

**Methylenlactid:
Untersuchung der Vinyl Polymerisation und der
polymeranalogen Reaktion**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Judita Elisabeth Britner
aus Groß Strehlitz

Düsseldorf, März 2018

aus dem Institut für Organische und Makromolekulare Chemie, Lehrstuhl für Präparative Polymerchemie der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Berichterstatter:

1. Prof. Dr. Dr. h.c. H. Ritter
2. Prof. Dr. Laura Hartmann

Tag der mündlichen Prüfung: 26.04.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation von mir selbständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Die Dissertation wurde weder in der vorliegenden oder in ähnlicher Form bei einer anderen Institution eingereicht, noch wurden bisher anderweitige Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 05.03.2018

(Judita Britner)

Meiner Familie gewidmet ❤️

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt zunächst meinem Doktorvater Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Ritter für die Betreuung der vorliegenden Dissertation, seine Unterstützung, stete Diskussionsbereitschaft, die vielen Denkanstöße sowie seine Erreichbarkeit zu jeder Zeit, die zum Gelingen dieser Arbeit maßgeblich und insbesondere durch seine motivierenden Worte

„Per aspera ad astra“ ☆

beigetragen haben. Die Zeit am Lehrstuhl hat uns alle persönlich wachsen lassen, sodass wir alle als „Ihr Fingerabdruck“ gewappnet sind.

Frau Prof. Dr. Laura Hartmann danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Frau Dr. Mina Tabatabai danke ich für Ihre Hilfsbereitschaft sowie Ihren Einsatz für den Arbeitskreis.

Herrn Rolf Linder aus der Arbeitsgruppe von Herrn Prof. Dr. Michael Schmitt danke ich für die Bereitstellung der IR-Ausrüstung und die Unterstützung bei den IR kinetischen Messungen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt Michaela Kitz, Stephanie Scheelen, Sonja Coors, Maria Beuer und Viola Schürmanns für ihre Unterstützung und Motivation, diese Arbeit neben dem Beruf zu finalisieren.

Allen Mitgliedern des Arbeitskreises und insbesondere Melanie Kemnitz, Antonia Stöhr, Melanie Lievenbrück, Carolin Fleischmann, Olesja Stöhr, Lisa Schönenberg, Olga Maiatska, Daniela Obels, Georg Meiswinkel, Alexander Burkhard, Thimo Mennenga, Ullrich Lampe und Oliver Peters danke ich für eine großartige Zeit mit viel Unterstützung und jeder Menge Spaß. An dieser Stelle danke ich meinem Bachelor Studenten Fabian Koch und meinen Master Studenten Mischa Baier. Ich wünsche euch alles Gute für die Zukunft.

Liebe Adhesys Medical, vielen lieben Dank für eure Unterstützung. Auf eine spannende Zeit!!!

Der größte Dank gebührt zuletzt meiner Familie, meinen Eltern, meiner Schwester Yvonne, meinem Freund Falk, seiner Familie und meinen Erdis. Vielen Dank für euer Verständnis und eure Unterstützung, auch wenn Ihr es nicht einfach hattet mein Chemie-Chinesisch und meine Sorgen in der Promotion zu verstehen. Ohne euch und insbesondere ohne dich, Falk, wäre all das nicht möglich gewesen. Falk, das haste jut gemacht, vielen lieben und großartigen Dank!!!

Kurzzusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Methylenlactid mit dem IUPAC Namen (6S)-3-methylen-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dion, hinsichtlich seiner Fähigkeit zur radikalischen Polymerisation und der polymeranalogen Modifizierung untersucht.

Der erste Teil behandelt die erneute Untersuchung von Methylenlactid (MLA) seit 1969. NMR spektroskopisch wurde ein vorwiegend isotaktischer Polymeraufbau von Poly(MLA) identifiziert. Die Molekulargewichte (M_n) liegen zwischen 4×10^4 und 1×10^5 g/mol, mit einer Dispersität ($\bar{D}$) von 2,5, einer Glasübergangstemperatur (T_g) von 244°C und zwei unterschiedlichen Ester CO Valenzschwingungen (ν) von $\nu_a = 1779 \text{ cm}^{-1}$ und $\nu_b = 1755 \text{ cm}^{-1}$. Der isotaktische Polymeraufbau entsteht aus der geringen Flexibilität der Kette durch die sperrigen dipol-dipol interaktiven Spiro-Lactid Einheiten, sodass ein annäherndes Monomer bevorzugt gleich gebunden wird. Diese Kräfte und die isotaktischen Spiro-Lactide Einheiten sind verantwortlich für den hohen T_g -Wert und die differenzierten Ester Banden. Diese „aktiven Ester“ sorgen für einen raschen und quantitativen polymeranalogen Umsatz mit aliphatischen primären Aminen unter milden Bedingungen zu maßgeschneiderten neuartigen Polymeren, den Poly(α -hydroxyacrylamide).

Im zweiten Teil wird der Fokus auf die räumlichen Reaktivitätseffekte in Bezug auf Interaktionen zwischen benachbarten Lactid-Ringen in der Polymerisation gelegt. Die AIBN initiierte Polymerisation von MLA im Vergleich zu verwandten „push-pull“ Monomeren zeigte, dass ringgeöffnete Analogien langsamer polymerisieren. Die kinetische Überprüfung des *Wurzel-I-Gesetzes* identifizierte eine selbstinitiierte Polymerisation von MLA. Postuliert wird eine homolytische C-H Spaltung im MLA Ring als erster Schritt. Treibende Kraft ist die Hybridisierungsänderung von tetraedrischem sp^3 - zu trigonal planarem sp^2 -Hybrid. Selbstinitiiertes Poly(MLA) ist löslich, es finden demnach keine Vernetzungsreaktionen statt; spektroskopische erklärbar durch eine stärkere C-H Bindung im Polymer ($\nu_{C-H} = 2948$, $k = 473 \text{ N/m}$) im Vergleich zum Monomer ($\nu_{C-H} = 2938$, $k = 467 \text{ N/m}$). Die Aktivierungsenergie (E_a) zur C-H Spaltung ist von der Polarität des Lösemittels und der Temperatur abhängig (E_a in DMF > Dioxan; 70 °C Polymerisationsrate (R_i) = $2,4 \times 10^{-4} \text{ mM/s}$, 30°C $R_i = 4,42 \times 10^{-5} \text{ mM/s}$). MLA wurde erstmalig mittels RAFT kontrolliert polymerisiert. RAFT Homopolymere von MLA erzielten durch die parallele Selbstinitiiierung eine Dispersität ($\bar{D}$) von 1,6. RAFT-Copolymere von MLA und höheren Dimethylacrylamid (DMA) Anteilen erzielten eine engere $\bar{D}$ von 1,2. Copolymerisationsparameter von MLA mit Styrol ($r_1 = 0,8$ MLA, $r_2 = 0,7$ Styrol; *alternierend*) und Methylmethacrylat ($r_1 = 1,1$ MLA, $r_2 = 1,2$ MMA; *statistisch*) wurden klassisch nach Kelen und Tüdös ermittelt. Um das Copolymerisationsverhalten mit anderen Klassen von Monomeren vorherzusagen, wurden die Q- und e-Werte von MLA berechnet: $Q = 0,79$; $e = 0,015$.

Abstract

In the present work methylenelactide with the IUPAC name (6S)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione was examined for its radical polymerization and polymer analog modification behavior.

The first part deals with the re-examination of methylene lactide (MLA) since 1969. A predominantly isotactic polymer structure of poly (MLA) was identified by NMR spectroscopy. The molecular weights (M_n) are between 4×10^4 and 1×10^5 g mol⁻¹, with a dispersity ($\bar{D}$) of 2.5, a glass transition temperature (T_g) of 244 °C and two different ester CO bond stretching vibration (ν) of $\nu_a = 1779$ cm⁻¹ and $\nu_b = 1755$ cm⁻¹. The isotactic polymer structure occurs due to the low flexibility of the bulky dipole-dipole interactive spiro-lactide units, which binds an approximate monomer at the same way by dipole-dipole forces. These forces and the isotactic spiro-lactide units are responsible for the high T_g value and the differentiated ester CO bond stretching vibrations. These "active esters" provide a rapid and quantitative polymer-analogous conversion with aliphatic primary amines under mild conditions to tailor-made novel poly(α -hydroxyacrylamid).

The second part focused on spatial reactivity effects with respect to interactions between neighboring lactide rings in the polymerization. AIBN initiated polymerization of MLA compared to related "push-pull" monomers showed that the ring-opened analogies polymerized more slowly. The rate of polymerization R_i is proportional to the square root of initiator concentration, this dependence is called *root-I-law*. The verification of the *root-I-law* identified a self-initiated polymerization from MLA. A homolytic C-H cleavage at the MLA ring is postulated as the first step. The driving force is the change in hybridization from tetrahedral sp³ to trigonal planar sp² hybrid. Self-initiated poly (MLA) is solvable, no cross-linking reaction, that can be explained by a stronger C-H bond in the polymer ($\nu_{C-H} = 2948$, $k = 473$ N m⁻¹) compared to the monomer ($\nu_{C-H} = 2938$, $k = 467$ N m⁻¹). The activation energy (E_a) for the C-H cleavage depends on the polarity of the solvent and the temperature (E_a in DMF > dioxane, 70 °C $R_i = 2.4 \times 10^{-4}$ mM s⁻¹, 30 °C $R_i = 4.42 \times 10^{-5}$ mM s⁻¹). MLA was polymerized for the first time by RAFT. RAFT Homopolymers from MLA reached, due to a parallel self-initiation, a dispersity ($\bar{D}$) of 1.6. RAFT-copolymers from MLA with higher dimethylacrylamide (DMA) contents obtained a narrow $\bar{D}$ of 1.2. The copolymerization parameters of MLA with styrene ($r_1 = 0.8$ MLA, $r_2 = 0.7$ styrene, *alternating*) and methyl methacrylate ($r_1 = 1.1$ MLA, $r_2 = 1.2$ MMA, *statistical*) were determined by Kelen and Tüdös. To predict the copolymerization behavior with other classes of monomers, the Q and e values of MLA were calculated: Q = 0.79, e = 0.015.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis.....	III
1 Einleitung.....	1
1.1 Die Milchsäure – Vom Naturstoff zum Polymer.....	1
1.1.1 Herstellung von Lactid.....	2
1.1.2 Lactid - Derivate.....	3
1.1.3 Methylenlactid – Vom vergessenen zum neuen Monomer	4
1.2 Definitorische Grundlagen	10
1.2.1 Capto-dative Effekt	10
1.2.2 Taktizität in der freien radikalischen Polymerisation.....	12
1.2.3 Polymeranaloge Reaktionen.....	15
2 Aufgabenstellung.....	21
3 Zusammenfassung.....	23
4 Literatur.....	31
5 Veröffentlichungen.....	39
5.1 Self-Activation of Poly(methylenelactide) through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer.....	39
5.2 Methylenelactide: vinyl polymerization and spatial reactivity effects	69
6 Abbildungsverzeichnis	109
7 Tabellenverzeichnis.....	111

Abkürzungsverzeichnis

αalpha

$[\alpha]^{20}_D$spezifischer Drehwinkel bei 20 °C ($D = \lambda = 589 \text{ nm}$)

Å.....Ångström, Einheit der Länge

Abb.....Abbildung

AIBN.....Azobis(isobutyronitril)

APT.....Attached Proton Test

Bromolactide.....(3*R*,6*S*)-3-bromo-3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dion

c.....Konzentration

°C.....Grad Celsius

CD₃CN.....deutertes Acetonitril

δchemische Verschiebung (NMR Spektroskopie)

ΔGGibbs-Helmholz Energie

D.....Dispersität, bzw. die Breite einer Molmassenverteilung

D.....Dispersität, bzw. die Breite einer Molmassenverteilung

d.....Dublett (¹H-NMR Spektroskopie)

Da.....Dalton

Deformationsschwingungen (IR Spektroskopie)

DEPT.....Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DFT.....Dichtefunktionaltheorie

DLS.....Dynamische Lichtstreuung

DMF.....*N,N*-Dimethylformamid

DMLA.....Dimethylenlactid (3,6-Dimethylen-1,4-dioxan-2,5-dion)

DMSO.....Dimethylsulfoxid

DMSO- d_6deuteriertes Dimethylsulfoxid

DPPH.....1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazylradikal

dq.....Duplett von Quartett

E_aAktivierungsenergie

e.g.....Exempli gratia

E_{1cb}Eliminierung erster Ordnung, cb = konjugierte Base

EAA.....Ethyl- α -acetoxyacrylat

EI.....Elektronenstoßionisation

et al.....et alii

e-value.....Polaritätsterm vom Monomer

g.....Gramm

GPC.....Gelpermeationschromatographie (englisch SEC)

h.....Stunden

HBr.....Bromwasserstoff

HCl.....Salzsäure

Hz.....Hertz

[In].....Initiator-Konzentration

IR (FT IR).....Infrarot, (Fourier-Transform-Infrarot)

IUPAC.....Internationale Union für reine und angewandte Chemie

JKopplungskonstante

kGeschwindigkeitskonstante

	Kraftkonstante
k_p	Wachstumskonstante
k_t	Abbruchkonstante
λ	Wellenlänge in Nanometer
LiBr.....	Lithiumbromid
L-lactid.....	(<i>S,S</i>)-2,5-Dimethyl-3,6-dioxo-1,4-dioxan
M.....	Masseneinheit mol pro Liter (mol/L)
m.....	Multiplett
m/z	Masse-Ladungs-Verhältnis
MAA.....	Methyl- α -Acetoxyacrylat
mbar.....	Millibar
mg.....	Milligramm
MgSO ₄	Magnesiumsulfat
MHz.....	Megahertz
min.....	Minuten
	mittlere Bandenintensität (IR Spektroskopie)
mL.....	Milliliter
MLA.....	Methylenlactid ((<i>6S</i>)-3-methylen-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dion)
<i>mm</i>	Isotaktisch
MMA.....	Methylmethacrylat
μ L.....	Mikroliter
mmol.....	Millimol
M _{mom}	Molare Masse vom Monomer

M_n	Zahlenmittel des Molekulargewichts
$M_{n, \text{theo}}$	Theoretisches Zahlenmittel des Molekulargewichts
mol %	Molprozent
<i>mr</i>	Ataktisch
MS	Massenspektrometrie
MVL	α -Methylen- δ -valerolactone
ν	Wellenzahl in cm^{-1} (IR Spektroskopie)
N m^{-1}	Newton pro Meter
NBS	N-Bromsuccinimid
NHSA	N-Hydroxysuccinimid
nm	Nanometer
NMR	Kernspinresonanzspektroskopie
PEG	Polyethylenglykol
PFPA	Pentafluorophenylacrylat
pH	potentia Hydrogenii
PLA	Poly(lactid), Polylactid
P_n	Polymerisationsgrad
poly(MLA)	Poly(methylenlactid)
ppm	parts per million (Angabe von δ , NMR-Spektroskopie)
q	Quartett (^1H -NMR Spektroskopie)
Q-value	Resonanzterm vom Monomer
RAFT	reversible addition–fragmentation chain transfer polymerization
R_i	Polymerisationsrate

ROP	Ringöffnende Polymerisation
ROMP	Ringöffnende Metathesis Polymerisation
<i>rr</i>	Syndiotaktisch
r_1, r_2	Copolymerisationsparameter
RT	Raumtemperatur
s	Singulett (^1H -NMR Spektroskopie)
SEC	Size-exclusion chromatography, (deutsch: GPC)
	starke Bandenintensität (IR Spektroskopie)
t	Triplett (^1H -NMR Spektroskopie).
T_g	Glasübergangstemperatur
T_m	Schmelztemperatur
THF	Tetrahydrofuran
	Time
V	Geschwindigkeit
w	wenig intensive Bandenintensität (IR Spektroskopie)
wt %	Gewichtsprozent

1 Einleitung

Das Fundament vom heutigen Kunststoffzeitalter wurde von Hermann Staudinger am Anfang des 20. Jahrhunderts um 1920 gelegt.^[1-2] Staudingers Verständnis von „Makromolekülen“ wurde geprägt durch die Struktur biogener makromolekularer Naturstoffe wie Cellulose, Lignin, Stärke, Eiweiß und Naturkautschuk.^[3-4] Nach der Herstellung der ersten Kunststoffe begann die Massenproduktion von zumeist erdölbasierten Polymeren wie von Polystyrol, Polyestern (PET), Polymethacrylsäureestern (Plexiglas®), Polyamid (Nylon und Perlon), Polyvinylchlorid (PVC), Silicon, Polyethen (Hoch- und Niederdruck) und von Polyurethanen. Durch das zunehmende Umweltbewusstsein wuchs das Interesse nach Alternativen zu den erdölbasierten Polymeren. Seit Ende des 20. Jahrhunderts wurde der Fokus daher zunehmend auf Polymere aus nachwachsenden und aus „biogenen Rohstoffen“ gelegt. Biogene Rohstoffe werden aus biologischen oder organischen Stoffwechselprozessen gewonnen, wie im Fall der Milchsäure durch Fermentation aus Zucker und Stärke durch Milchsäurebakterien. Das abbaubare Biopolymer Polylactid basiert aus einem biogenen Material, der Milchsäure, und erfreut sich wachsenden Interesses z.B. als biomedizinisches Material in therapeutischen und pharmazeutischen Anwendungen zur Arzneimittelabgabe „drug delivery“, sowie als biokompatibles Material für Nähte.

In der vorliegenden Arbeit wird ein polymerisierbares Vinyl-Lactid Derivat untersucht.^[5-6] Die Einleitung als Begleittext wird die Publikationen in den Kontext der gegenwärtigen Forschung einordnen und einen kurzen Überblick über die definitorischen Grundlagen geben zum captodativen Effekt, der Stereoregulierung (Taktizität) in der freien radikalischen Polymerisation und der polymeranalogen Reaktionen.

1.1 Die Milchsäure – Vom Naturstoff zum Polymer

Die bekannteste Hydroxycarbonsäure ist die chirale 2-Hydroxypropansäure, auch besser bekannt als L- oder D-Milchsäure. Sie spielt in Form ihres Anion, dem Lactat eine wichtige Rolle in unserem Glucose Stoffwechsel und dient in der Lebensmittelindustrie als Konservierungsmittel. Aus ihrem cyclischen Diester, dem Lactid, bestehend aus den Stereoisomeren L-Lactid, D-Lactid und ihrem Racemat (LD-Lactid), lassen sich hochmolekulare Polyester erzeugen. Diese Polyester sind von wachsendem Interesse, da sie vielen Erdöl basierten Polymeren ebenbürtig sind, aber aus nachwachsenden biologisch abbaubaren Rohstoffen hergestellt werden.

Entdeckt wurde die Milchsäure im späten 18. Jahrhundert (1780) von *Carl Wilhelm Scheele*.^[7] Im Jahr 1845 wurde ein Polymer zum ersten Mal aus der Polykondensation von Milchsäure durch *Théophile-Jules Pelouze* synthetisiert.^[8] *Carothers et al.* ergänzten die Polykondensation im Jahr 1932 durch die ringöffnende Polymerisation (ROP) des cyclischen Diester der Milchsäure, dem Lactid, das aus der Depolymerization von niedermolekularen Milchsäure-Polymer gewonnen wurde. Du Pont patentierten diese ROP im Jahr 1954.^[9] Unabhängig vom Herstellungsweg, einer Polykondensation der Milchsäure oder der Ringöffnenden Polymerisation (ROP) vom Lactid, wird das entstandene Polymer allgemein als Poly(lactid) PLA bezeichnet. Cargill Inc. präsentierten im Jahr 1994 ein Prozessverfahren zur Herstellung von hochmolekularen PLA aus Mais über die ROP von Lactid.^[10] Die Kommerzialisierung von PLA erfolgt seit 1997 unter Handelsnamen NatureWorks™ durch Cargill Dow LLC. Die höheren Molekulargewichte zeigten verbesserte mechanische Eigenschaften im Vergleich zum niedermolekularen Kondensationsprodukt. Weiterhin wurde festgestellt, dass die mechanischen Eigenschaften ähnlich zu Polystyrol, Poly(ethylenterephthalat) und Polyethylen waren, sodass PLA fortan auch als Verpackungsmaterial verwendet wird.

Der Nachteil von PLA ist seine geringe Glasübergangstemperatur (T_g) von 45 - 65 °C in Abhängigkeit vom Molekulargewicht, die eine weitere potentielle industrielle Nutzung, wie das Heißverpacken, nicht ermöglichen. Ein weiterer Nachteil von PLA ist die fehlende Funktionalität, begrenzt auf die Ester- und Methylgruppe, sodass die Erforschung von speziellen PLA Modifizierungen, PLA Copolymeren und anderen Biopolymeren, die bestimmte industrielle Prozesse wie das Heißverpacken oder das Extrudieren durch eine bessere mechanische und thermische Eigenschaft (höherer T_g) und einer längeren Haltbarkeit ermöglichen, sich gegenwärtig noch in einem frühem Entwicklungsstadium befinden.

1.1.1 Herstellung von Lactid

Milchsäure wird industriell vorwiegend aus der Fermentation von Mais (oder Kartoffel, Reis, Zuckerrohr, Zuckerrüben, Cellulose aus landwirtschaftlichen Abfällen oder der Rutenhirse etc.) über die Glucose und dessen Behandlung mit Milchsäurebakterien hergestellt. Je nach Gattung der Milchsäurebakterien resultiert eines der beiden Enantiomere mit hoher Stereoselektivität.^[11] Die Aufreinigung erfolgt durch die Zugabe von Calciumhydroxid. Milchsäure fällt als Calciumsalz aus und wird durch Schwefelsäure wieder gelöst. Synthetisch kann Milchsäure durch die Additionsreaktion von Acetaldehyd mit Blausäure und der anschließenden säurekatalysierten Hydrolyse von Lactonitril hergestellt werden.^[12] Die cyclischen Stereoisomere L-Lactid und D-Lactide werden aus der katalytischen Depolymerisation von PLA Präpolymeren ($M_n \leq 5000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) gewonnen. Abbildung 1 zeigt den PLA-Lebenszyklus von der Photosynthese bis zum Abbau von hochmolekularen PLA.^[13-14]

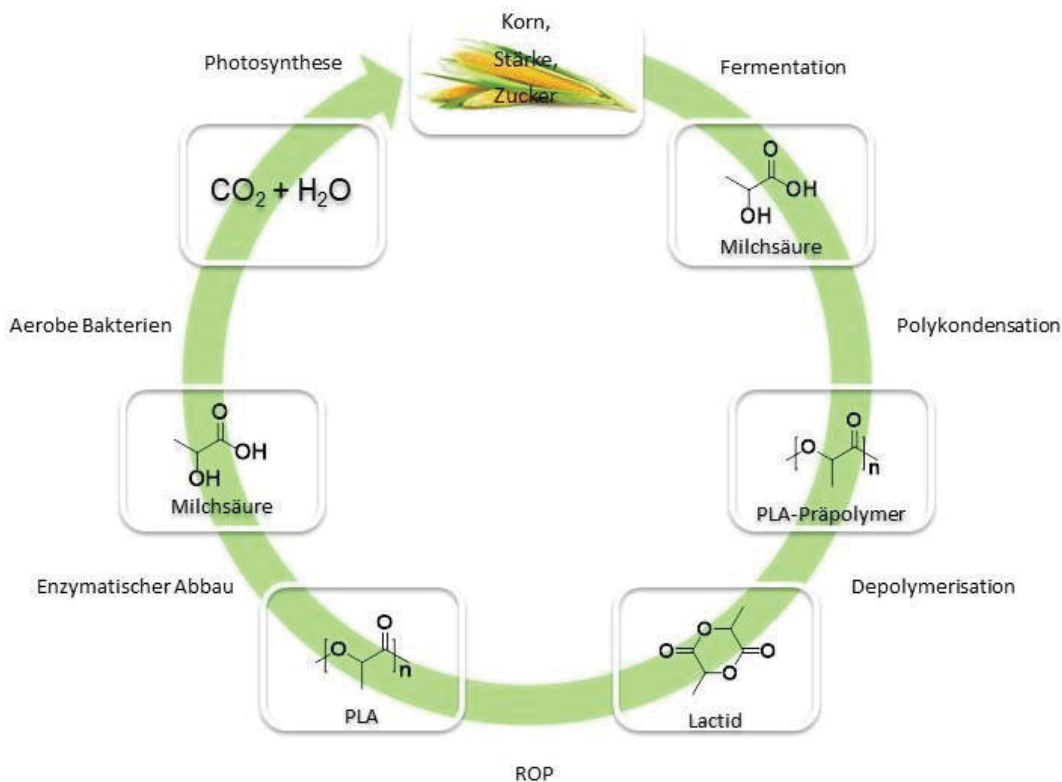
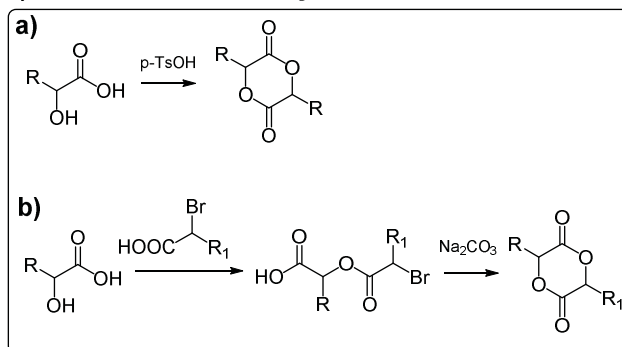


Abbildung 1. PLA-Lebenszyklus - von der Photosynthese bis zum Abbau.

1.1.2 Lactid - Derivate

Lactid-Derivate wie *alkyl*-, *methyl*- oder *thioxo*-Derivate lassen sich gemäß Abb. 1 über zwei Synthesewege gewinnen: **I)** Modifizierung von Milchsäure mit anschließender Dimerisierung oder Cyclisierung und **II)** Modifizierung am nativen Lactid. ^[15]

I) Milchsäuremodifizierung



II) Modifizierung an nativen Lactid

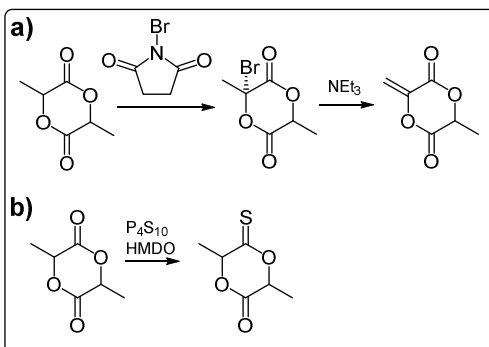


Abbildung 2. Synthesewege zum Lactid-Derivat.

Synthesewege **I) a)** zu homo-bifunktionellen Lactid-*alkyl*-Derivaten und **I) b)** zu hetero-bifunktionellen Lactid-*alkyl*-Derivaten sind aufwändig, aufgrund mehrerer Reaktionsstufen mit geringen Ausbeuten. Durch diese Strategien sind Lactid-*alkyl*-Derivate mit den folgenden aliphatischen Resten bekannt: *Chlormethyl*, *Dimethyl*, *Isopropyl*, *Propargyl*, *Allyl*, *Butyl*, *Hexyl*, *Phenyl*, *Benzyl*, *Benzyloxycarbonyl* und *Oligo(ethylenoxid)*. ^[16-28]

Syntheseweg **II) a)** und **II) b)** zeigen die Modifizierungen direkt an nativen Lactid. **II) a)** zeigt die Halogenierung mit anschließender Eliminierung von Lactid zum Methylenlactid.^[29-30] **II) b)** zeigt die Lactid Umsetzung mit Phosphorpentasulfid und Hexamethyldisiloxan zum Thioxolactid.^[31-32]

1.1.3 Methylenlactid – Vom vergessenen zum neuen Monomer

Im Jahr 1969 veröffentlichten *Scheibelhoffer et al.* die Synthese und die Polymereigenschaften neuer Lactid-Derivate, die erstmalig radikalisch polymerisierbar waren.^[33]

Zur damaligen Zeit stand die Cyclopolymerisation von nicht konjugierten Olefinen im Mittelpunkt vieler Untersuchungen, darunter z. B. die Quantifizierung der Intra- und Intermolekularen cyclischen Einheiten im Polymer. Zur mengenmäßigen Bestimmung der verzweigten und oder vernetzten Anteile im Polymer, synthetisierte *Scheibelhoffer* im Rahmen seiner Dissertation zwei exocyclische Diene basierend auf dem Hydrolyse empfindlichen L-Lactid.

Im Mittelpunkt seiner Forschung stand damals das di-polymerisierbare Dimethylenlactid (DMLA, 3,6-Dimethylen-1,4-dioxan-2,5-dion). Der Grad einer Cyclopolymerisation sollte durch die Bestimmung der Molekulargewichte vor und nach der Hydrolyse bzw. der Aminolyse von Poly(dimethylenlactid) und Poly(dimethylenlactid-co-styrol) verifiziert werden. Als Modellverbindung diente damals das mono-polymerisierbare Methylenlactide (MLA, (6S)-3-methylen-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dion) (siehe Abb. 1 **II) a)**) und die ringoffene Variante, das Ethyl- α -acetoxycrylat (EAA).

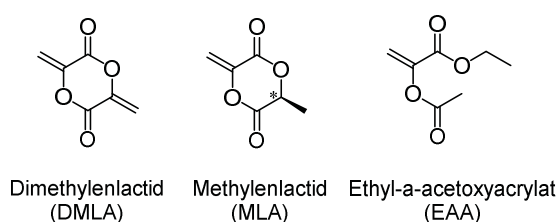


Abbildung 3. Dimethylenlactid (DMLA), Methylenlactid (MLA) und Ethyl- α -acetoxycrylat (EAA) .

Abbildung 4 zeigt die radikalische Polymerisation von Dimethylenlactid.

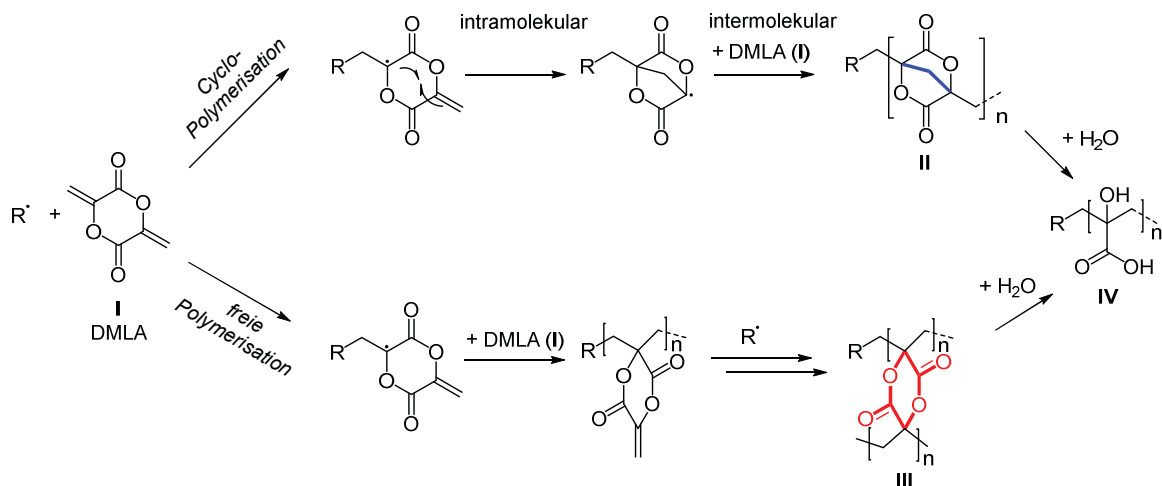


Abbildung 4. Freie radikalische Polymerisation von Dimethylenlactid (DMLA).

Die *freie Polymerisation*, die zu vernetzten Polymeren (III) führt, findet im Fall des Dimethylenlactids vorwiegend statt, nachgewiesen durch den starken Abfall vom Molekulargewicht nach der Aminolyse mit Ammoniak. Gegen eine *Cyclopolymerisation* spricht die Inflexibilität des Sechsrings durch die Tendenz der vier sp^2 Kohlenstoffatome, eine coplanare Konformation im Ring des Monomers einzugehen. Ebenfalls ist zur Ausbildung einer bi-cyclischen Einheit (II) eine Wechselwirkung des entstandenen Radikals mit den Bindungsoberflächen der exocyclischen Methylengruppe über den Ring notwendig.

In *Scheibelhoffers* Dissertation, sowie in seiner Publikation wurden die Polymerisationseigenschaften von Methylolactiden nur oberflächlich und im Rahmen der früheren Möglichkeiten, wie bspw. der Dampfdruckosmometrie, die ausschließlich Molekulargewichte bis $1000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ermittelt, betrachtet. Gegenstand der Polymerwissenschaft wurde das Methylolactid (MLA) erst wieder im Jahr 2008. Abb. 5 zeigt die bisherigen Untersuchungsrouten an Methylolactid seit 1969.

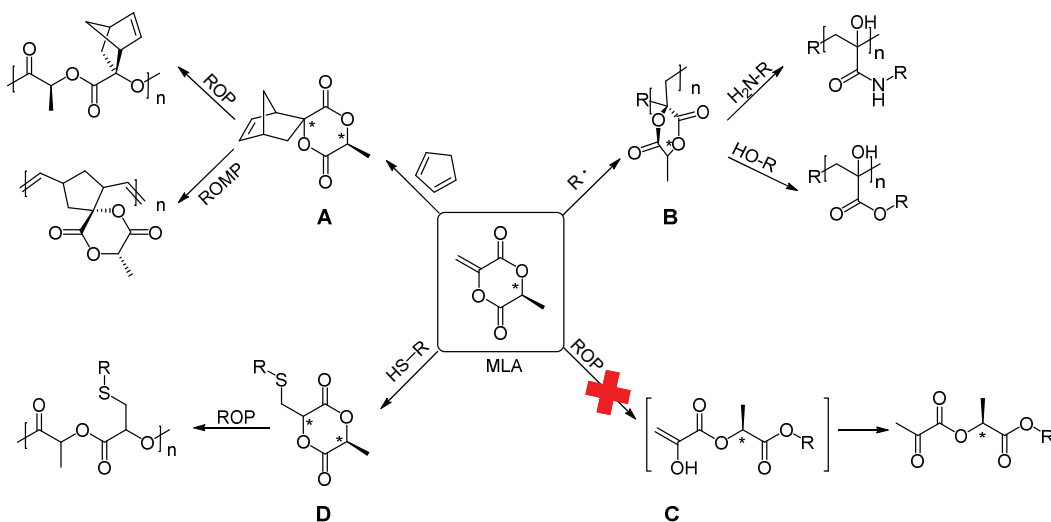


Abbildung 5. Untersuchungsrouten (A-D) an Methylolactid (MLA).

Hillmyer *et al.* verwendeten (im Jahr 2008) Methylenlactid (MLA) als Dienophile für die Diels-Alder Reaktion (**Route A**).^[34-35] Sie zeigten, dass ein bifunktionelles Norbornen-Lactid in zwei Polymerisationsarten, ringöffnend (ROP) und über eine ringöffnende Metathesis Polymerisation (ROMP) polymerisierbar ist. Die sperrigen Norbornen-Gruppen im Poly(lactid) (PLA) bewirkten die höchste überlieferte Glassübergangstemperatur (T_g) von 119 °C für ein PLA-Derivat.^[17, 36-37] Weitere tricyclische und dicyclische Lactid-Derivate folgten (im Jahr 2010).^[38] Nachfolgende Publizisten nutzten die Norbornen-Gruppe für weitere Modifizierungen. Abb. 6 zeigt diese nachfolgenden Modifizierungen (im Jahr 2011) beginnend mit einer Cycloaddition von Dove *et al.* mit Tetrazine (**a**) und einer Azid-Klick-Reaktionen mit PEG-Azid von Weck *et al.* (**b**)).^[39-41] **c**) zeigt ein Wirkstoff modifiziertes PLA Paclitaxel Pro-Pharmakon (Paclitaxel (PTX) ist ein wasserunlöslicher und toxischer Wirkstoff gegen Krebs) von Tang *et al.* (im Jahr 2016).^[42]

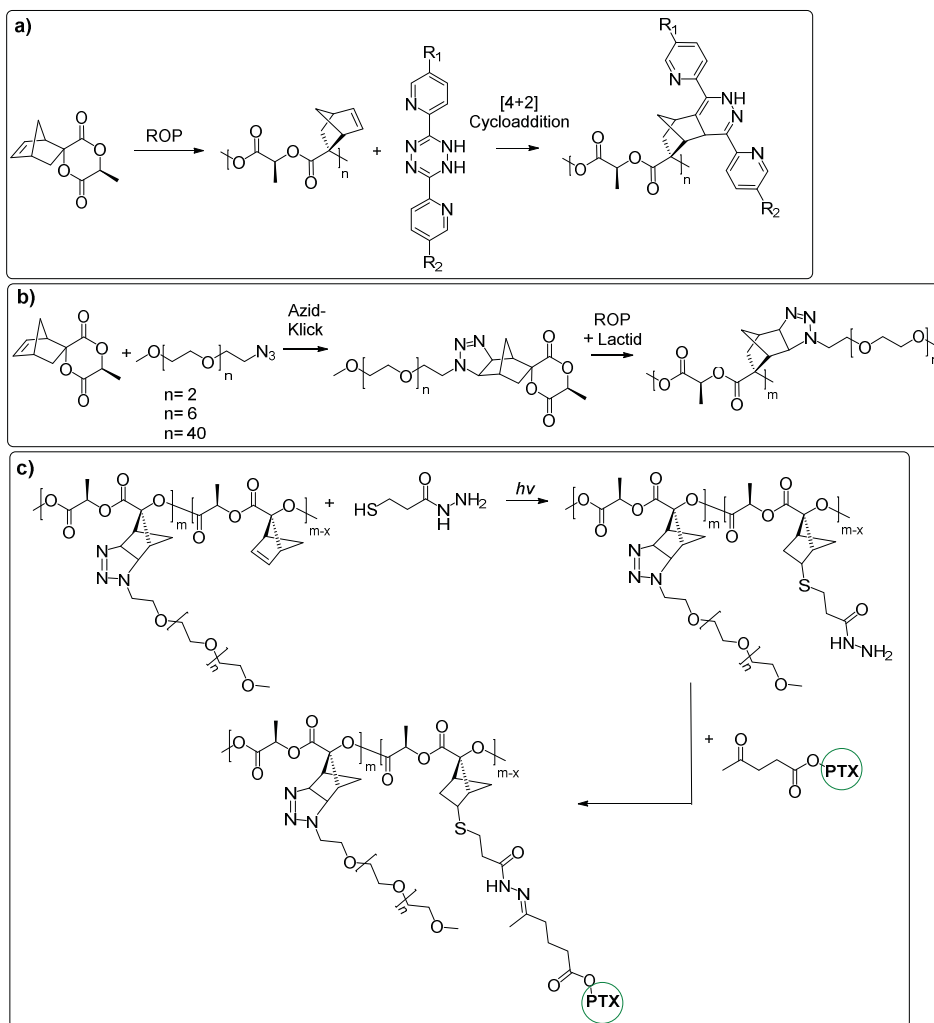


Abbildung 6. Weitere Untersuchungen an Norbornen-Lactid.

Die freie radikalische Polymerisation von Methylenlactid (MLA) (Abb. 5, Route B) wurde nach *Scheibelhoffer et al.* (im Jahr 1969) erst wieder in 2015 im Rahmen der vorliegenden Dissertation erneut untersucht und kürzlich publiziert.^[5-6] Allerdings wurde die radikalische Polymerisation von Methylenlactid auch von zwei weiteren Forschergruppen mit nahezu identischen Schwerpunkten untersucht. *Chen et al.* fokussierten im gleichen Jahr 2015 vorwiegend die ringöffnende Polymerisation (ROP) aber untersuchten, wenn auch nicht tiefgründig, die radikalische Polymerisation.^[43-44] Die zweite Forschergruppe, mit einem direkten industriellen Interesse, waren im Jahr 2016 *Boday et al.* des US-amerikanischen IT- und Beratungsunternehmens IBM Corporation. Untersucht wurde die ringöffnende Umesterung von Poly(MLA) mit Alkoholen, mit der Absicht industriell Polyacrylate aus erneuerbaren und nachhaltigen Rohstoffen zu synthetisieren.^[45] Die polymeranaloge Umesterung verlief jedoch nicht vollständig quantitativ, im Gegensatz zur der polymeranalogen quantitativen Aminolyse im Rahmen der vorliegenden Arbeit. Mit Verwunderung bleibt anzumerken, dass die Synthese von Methylenlactid (Halogenierung und Eliminierung von Lactid, siehe Abb. 2 **II a**)), sowie die radikalische Polymerisation und die polymeranalogen Modifizierungen durch Ammoniak, Amine, Alkohole und Wasser von IBM kurz nach der Einreichung unseres Manuskriptes bei der Angewandten Chemie (Einreich-Datum 06.10.2014, abgelehnt am 09.12.2014.) Anfang 2015 (Anmeldedatum 27.01.2015, Veröffentlichungsdatum 16.02.2016) zum Patent angemeldet wurde.^[46]

Während *Hillmyer et al.* in ihrer Publikation von 2010 in einem Satz die bisher erfolglose ringöffnende Polymerisation (ROP) von Methylenlactid (MLA) ohne weitere Angaben erwähnten, beschäftigten sich *Chen et al.* 2015 neben der radikalischen Polymerisationseigenschaft sehr umfangreich mit der ringöffnenden Polymerisation (Abb. 5, Route C).^[38] Eine Vielzahl an ROP Standard Initiatoren und Katalysatoren wurden getestet.^[43, 47] Leider ohne einen Erfolg, begründet durch die aziden, protischen und nukleophilen Eigenschaft der ROP Reagenzien, diese MLA mit einer hohen Regioselektivität zum Pyruvat-Derivat zersetzen. Der selektive Angriff an die Carbonylgruppe benachbart zur Methyl-Gruppe ist durch die Keto-Enol-Tautomerie begünstigt. Abbildung 7 (**a**) zeigt die Reaktion von MLA mit einem N-heterocyclischen Carben. Die CH-azide Deprotonierung an MLA konnte durch die Fällung eines Salzes, dem Imidazolium Kation, NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden. Das MLA-Anion wurde von *Chen et al* nicht weiter identifiziert, es wird aber von einer Dimerisierung zwischen MLA Anion mit einem weiteren MLA-Molekül ausgegangen. Es wurden NMR-spektroskopisch auch Signale von Poly(methylenlactide) gefunden. Waymouth et al. untersuchten zeitgleich die Enolat-initiierte Polymerisation von nativen L-lactide durch die Base Cyclopropenimin, deren Untersuchungen eine Analogie zu den Beobachtungen aus der ROP von MLA und somit einen Anreiz für weiteren Untersuchungen darlegt.(Abb. 7, **b**)).^[48]

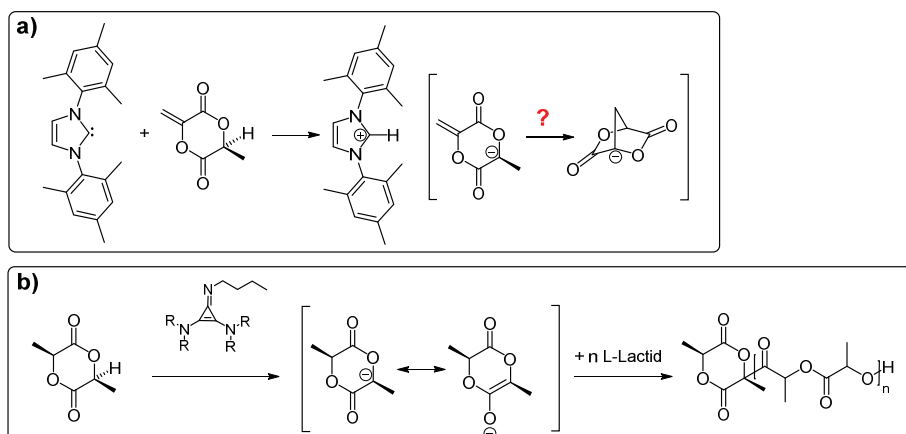


Abbildung 7. a) MLA-Enolat, b) Lactid-Enolate initiierte ringöffnende Polymerisation von L-Lactide.

Abbildung 8 zeigt alternative Wege zur Gewinnung von ungesättigtem Polylactid (PLA).

- a) Syntheseweg von *Collard et al.* über das meso-Chlorolactid (siehe Abb. 2 I) b)).
- b) Synthese von *Lu et al.* über das racemische cyclischen Derivate der Hydroxyfettsäuren dem α -Methylen- β -butyrolacton (rac-M β BL).^[49-52] Im Vergleich zu den literaturbekannten ungesättigten Polyester aus aliphatischen Lactonen, wie α -Methylen- ϵ -caprolacton, besitzt das α -Methylen- β -butyrolacton, ringöffnend polymerisiert, eine PLA ähnliche Struktur und Eigenschaft.^[53-55]

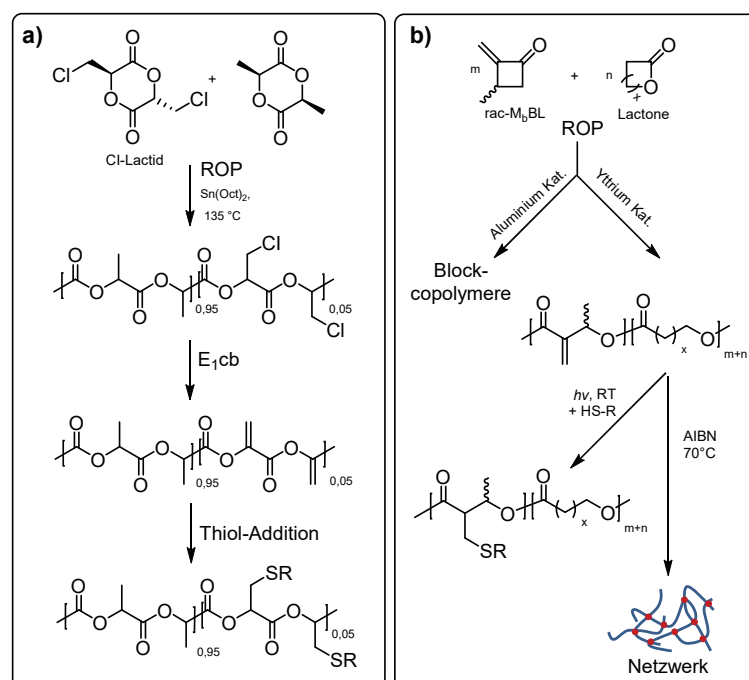
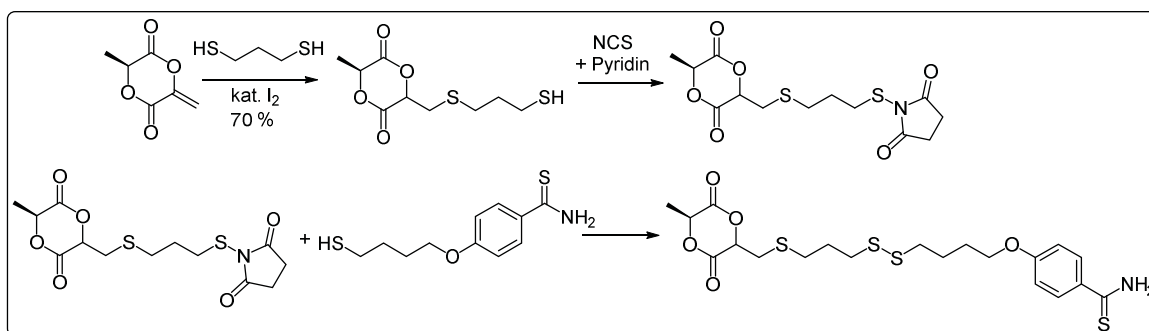


Abbildung 8. Alternative Wege zur Synthese von ungesättigtem Polylactid.

In kürzlich erschienenen Publikationen von *Bowden et al.*^[56] (Jahr 2015) und von *Pappalardo et al.*^[57-58] (Jahr 2016) wurden zum ersten Mal Thiol-Additionen an Methylenlactid (MLA) durchgeführt (siehe Abb. 5, Route D).

Bowden et al. synthetisierten Polyester auf Lactid Basis mit Thiobenzamid tragenden Gruppen. (Thiobenzamid setzt einen Gasotransmitter, das Schwefelwasserstoff, frei) Die Modifizierung von MLA mit diversen Nukleophilen gestaltete sich als schwierig. Versuche mit sekundären Aminen und primären Thiolen (basenkatalysiert mit Triethylamin) führten zur geöffneten Pyruvat-Derivaten. AIBN initiierte Thiol-En Klickreaktionen ergaben einen Umsatz von 32%. Nur eine mit Jod katalysierte Thiol Addition war erfolgreich.^[59] MLA wurde mit 1,3-Propandithiol bis zu einem PLA modifizieren Thiobenzamid Pro-Pharmakon umgesetzt (Abb. 9).

Abbildung 9. Modifizierungsweg von MLA durch Thiole nach Bowden et al..



Pappalardo et al. synthetisierten Polyester auf Lactid Basis mit Pyridindisulfid tragenden Gruppen zur Austauschreaktion gegen andere Thiole. In diesem Zusammenhang folgte der Austausch gegen ein Cystein-terminales RGD-Peptid (H-Arg-Gly-Asp-Cys-OH, RGDC). RGD-Sequenzen können Integrine (Integrine sind Eiweißmoleküle in Zellmembranen, die Zellen miteinander adhäsive verbinden) binden und sind somit ideale Bestandteile in der Implantat-Beschichtung zur besseren Verträglichkeit im Körper.^[60-61] Zur Einführung der Pyridindisulfid Gruppen siehe Abbildung 10.

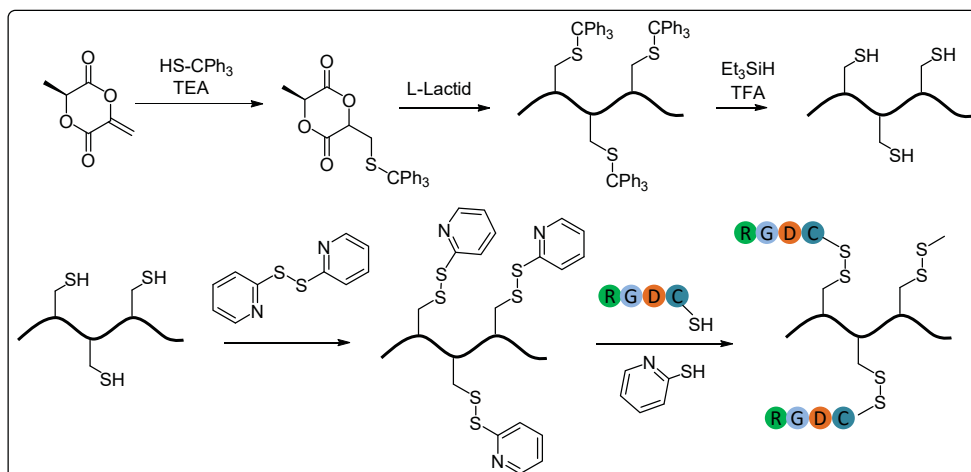


Abbildung 10. Modifizierung von MLA durch Thiole nach Pappalardo et al.

Abb. 11 zeigt eine weitere Verwendung von Methylenlactid. Allyl-Pyruvat-Derivat (allyl-PLA) als Ausgangsverbindung für die Olefine gekreuzte acyclische Dienmethatase, zur Einführung von funktionalisierten Alkenen in Polyestern, ausgehend von β -heptenolacton.^[62-63]

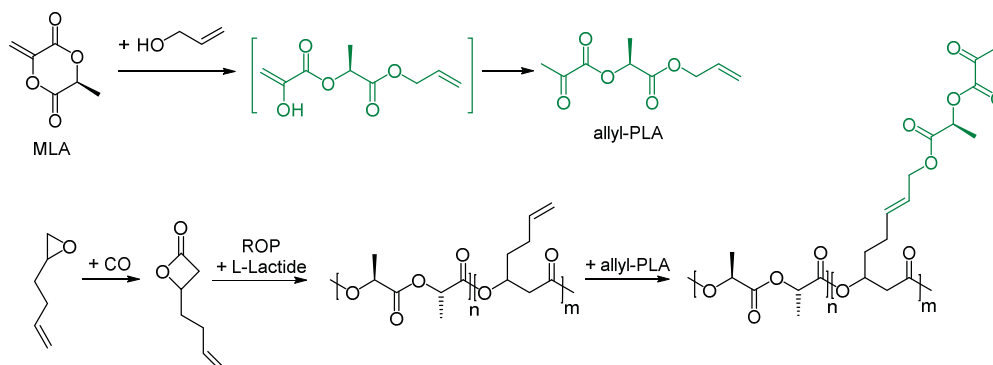


Abbildung 11. Olefin gekreuzte Methatase Reaktion an Polyestern.

1.2 Definitorische Grundlagen

1.2.1 Capto-dative Effekt

Der Capto-dative Effekt bezeichnet die Stabilisierung von Radikalen durch zwei konträre Substituenten. Das an der Doppelbindung befindliche quaternäre Kohlenstoffatom besitzt einen elektronenziehenden „capto“ (c)- und elektronenabgebenden „dativ“ (p) Substituenten. Monomere mit solchen Substitutionsmustern werden als captodative oder „push-pull“-Monomere definiert.

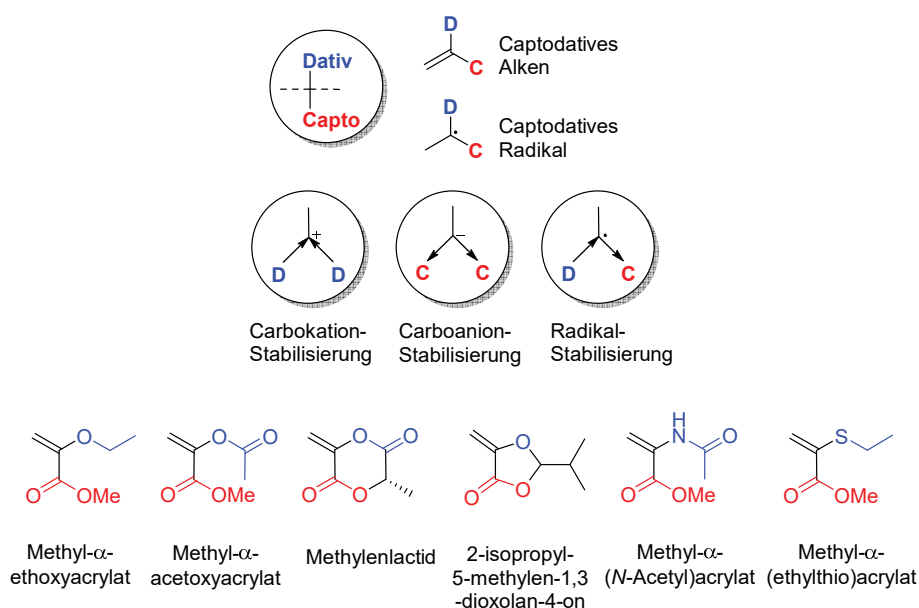


Abbildung 12. Schematische Darstellung vom capto-dativen Effekt mit einigen Beispielen.

Abbildung in Anlehnung an Stella und Tanaka.^[64-66]

Seit 1984 untersuchen *Tanaka et al.* die „c-p“ Monomere, die aufgrund ihrer bifunktionellen Struktur mit einer höheren Reaktivität noch Fragen offen lassen wie z. B. warum kann eine Polymerisation stattfinden, obwohl das Radikal stabilisiert vorliegt und welcher Initiierungsschritt liegt bei der für „c-p“ Monomere bekannten spontanen thermischen Polymerisation vor.

Die Stabilität von „c-p“-Radikalen wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst, darunter die tautomere Kraft der Captodativen Substituenten, die Polarität der Substituenten, die planare Struktur der Radikale und die Solvation des Lösemittels.^[67-68] Die Wachstumskonstante (k_p) und Abbruchkonstante (k_t) sind für „c-p“ Monomere und nicht „c-p“-Monomere in den Zwischenwerten gleich, siehe Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA) im Vergleich zur Acrylsäure (A) ($k_p(\text{MAA}) = 10^2 - 10^3 \text{ dm}^3/\text{mol s}$, $k_t(\text{MAA}) = 10^6 - 10^7 \text{ dm}^3/\text{mol s}$; $k_p(\text{A}) = 10^3 - 10^4 \text{ dm}^3/\text{mol s}$, $k_t(\text{A}) = 10^7 - 10^8 \text{ dm}^3/\text{mol s}$).^[69] Der hohe k_t Wert von Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA) deutet darauf hin, dass das Monomer diffundiert und in der Polymerisation kinetisch aktiv ist. Sterische Effekte und die Aggregation der Monomere werden als Erklärung für die Polymerisierbarkeit angegeben.

Für die Selbstinitiierung ist nach *Tanaka et al.* die Dimerisierung verantwortlich, begründet durch den Nachweis einiger isolierbarer Dimerisierungsprodukte wie von Methyl- α -(ethylthio)acrylat, das als Inhibitor genutzt werden kann und erst bei $> 120^\circ\text{C}$ polymerisiert, siehe Abbildung 13.^[70] Die Dimerisierung kann jedoch nicht für alle „c-p“ Monomere generalisiert werden.

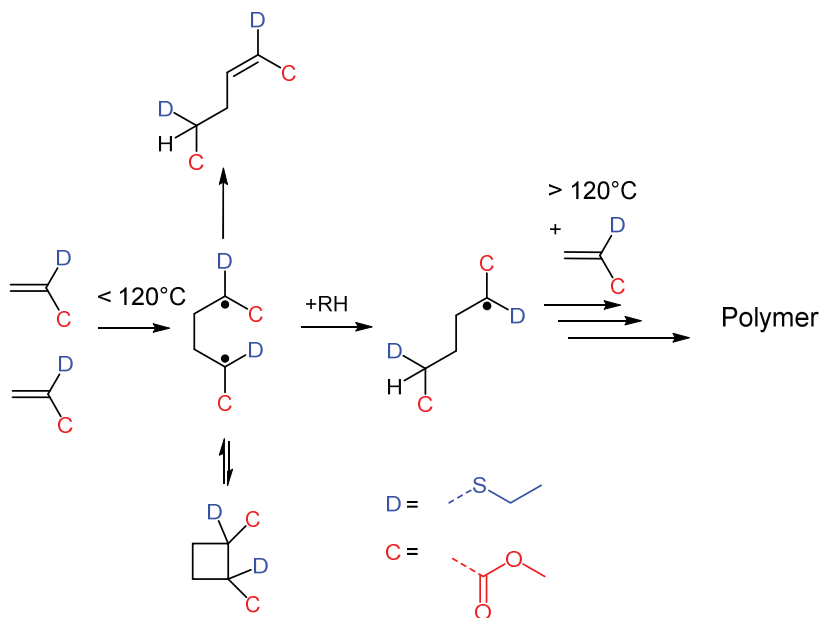


Abbildung 13. Schematische Darstellung der Dimerisierung eines „c-p“-Monomers
Abbildung in Anlehnung an Tanaka.^[70]

1.2.2 Taktizität in der freien radikalischen Polymerisation

Die Stereoregularität der Polymer-Hauptkette wird als Taktizität bezeichnet, die sich mit der möglichen sterischen Anordnung eines Substituenten R entlang der Polymerkette von Vinylmonomeren ($\text{CH}_2=\text{CHR}$) beschäftigt. Stereoregulär kann der Substituent, der Kopf-Schwanz verknüpften Vinylmonomere, entweder strikt auf einer Seite isotaktisch, vor oder hinter der Ebene, oder alternierend syndiotaktisch verknüpft sein. Regellos statistische aufgebaute Polymere werden als ataktisch oder heterotaktisch bezeichnet. Aus der Stereoregularität von benachbarten Vinylmonomeren ergeben sich, siehe Abbildung 14, entweder geordnete Diadenabfolgen durch isotaktische meso- (m) oder syndiotaktische racemische racemo (r) Diaden, oder ungeordneten ataktische Diadenabfolgen.

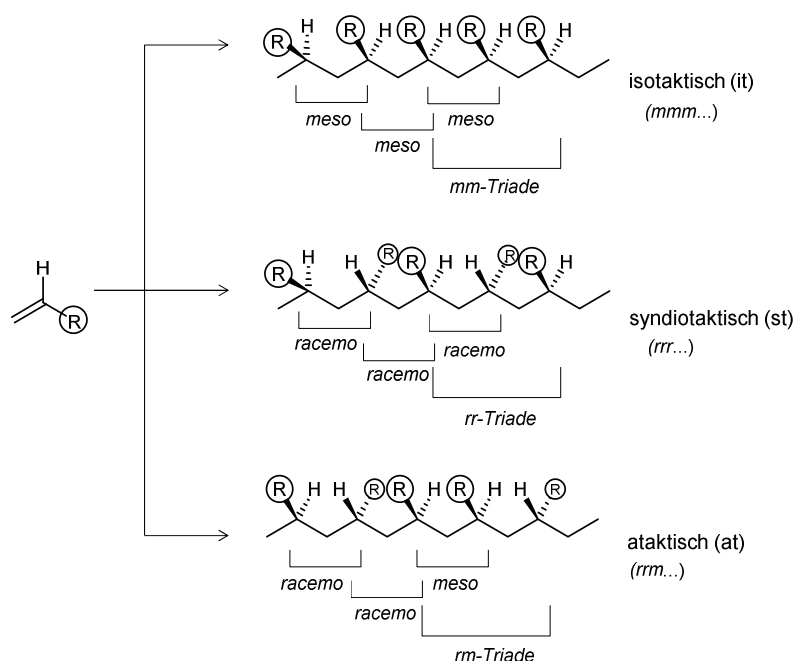


Abbildung 14. Isotaktische (m), syndiotaktische (r), ataktische Diaden und Triaden (mm, rr, rm).

Bei der freien radikalischen Polymerisation von Vinylmonomeren ist ein ataktischer Polymeraufbau der Wahrscheinlichste, sofern nicht besondere Umstände, wie sperrige Gruppen R am Vinylmonomer oder das verwendete Lösemittel, die Addition zu stereospezifischen iso- oder syndiotaktischen Polymer-Hauptketten begünstigt. Isotaktische, syndiotaktische oder ataktische Sequenzen lassen sich visuell nachweisen und im Besten Fall auf Basis von Diaden (m, r) oder Triaden (mm, rr, rm) quantifizieren.

Die wichtigsten Nachweismethoden sind die *Röntgenographie*, *Kernresonanzspektroskopie* und *Infrarotspektroskopie*.

Röntgenographie. Bestimmung der Konfiguration durch Röntgendiffraktion (engl. *X-ray diffraction*, XRD). Durch die Beugung der Röntgenstrahlen, der Lage und der Stärke dieser Reflexe, können die Abstände der Atome im Kristall und damit die Konfiguration bestimmt werden. Die Methode wirkt jedoch nur bei gut kristallisierten Substanzen mit hoher Reinheit. Kristallinität ist aber kein Beweis für Isotaktizität, so ist ein ataktisches nicht-kristallines Polyvinylacetat nach dem Verseifen in Form von Polyvinylalkohol kristallisierbar.^[71]

Kernresonanzspektroskopie. Die Taktizität ist quantifizierbar durch die chemischen Verschiebung von ^1H -, ^{13}C -, ^{19}F -Atomen, usw. die von der Konfiguration der Polymer-Hauptkette abhängen. Die Betrachtung von Diaden und Triaden dient als Hilfsmittel zur spektroskopischen Untersuchung. ^1H -NMR spektroskopisch ist die Taktizität durch die Methylen- (CH_2) -Protonen der Polymer-Hauptkette am besten sichtbar. Isotaktische meso – (m) Diaden besitzen diastereotop Methylen-Protonen, die chemisch nicht äquivalent sind, da ein Proton strikt von dem Substituenten R und das andere von einem Proton umgeben ist (siehe Abb. 14, it-Polymer). Diese diastereotopen Methylen-Protonen koppeln mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung zu zwei Dubletts. Methylen-Protonen in syndiotaktischen racemo – (r) Diaden sind chemisch äquivalent, da jedes Proton jeweils von dem Substituenten R und von einem Proton umgeben ist. Diese syndiotaktischen Protonen zeigen ein Signal, meistens zwischen beiden Dublett Signalen der diastereotopen Protonen. Die Fläche unter den jeweiligen Signalen ist proportional zu den Anteilen meso (m) und racemo (r). Bei at-Polymeren sind die Methylen-Protonen nicht mehr gut analysierbar, sie werden von den meso (m) und racemo (r) Signalen überlagert. Die Konfiguration der Polymer-Hauptkette beeinflusst die direkten Gruppen, wie die α -Methylprotonen (CH_3) in Polymethylmethacrylat (PMMA) (z.B. at-PMMA besitzt interpretierbare drei Methylsignale (it, at, st)), aber keine Gruppen mit größerem Abstand, wie die Methylesterprotonen ($-\text{COOCH}_3$). ^{13}C -NMR spektroskopisch lässt sich die Taktizität ebenfalls durch die chemische Verschiebung der Kohlenstoffatome in der Polymer-Hauptkette oder der daran direkt gebunden C-Atome durch eine ^1H -Breitband-Entkopplung, in der nur ein Singulett pro C-Atom durch die ausgeschaltete ^1H - ^{13}C -Kopplungen erscheinen, bestimmen. Mit Zunahme von DEPT- und APT-Spektren können die Signale von CH_3 , CH_2 , CH und vom quartärem C_α -Atom identifiziert werden. Durch die $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -Entkopplungen und einer größeren Magnetstärke können neben Triaden auch Tetraden und Pentaden beobachtet werden.

Infrarotspektroskopie. Charakteristisch für it-Polymere sind die zusätzlichen Deformationsschwingungen (CH , und CH_2), die bei st- und at-Polymeren fehlen. Diese zusätzlichen Deformationsschwingungen entstehen durch die regelmäßige taktische Anordnung der Polymerkette, als auch der bevorzugten flexibleren Helix Konformation.^[72] Allgemein gilt, eine wachsende Kristallinität führt zu schärferen und größeren Banden, so lassen sich Spektren it-Polymer visuell von Spektren st- und at-Polymeren unterscheiden.^[73]

Weitere Methoden: Messungen der *optischen Aktivität*, das *Löslichkeitsverhalten*, z.B. ist it-Poly 2-hydroxyethylmethacrylat wasserlöslich und die st-Form ist wasserunlöslich, und der *Glasübergangs* (T_g)- und *Schmelztemperaturen* (T_M). Gerade T_g und T_M neben der Löslichkeit, Dichte und mechanischen Eigenschaft werden stark von der Taktizität der Polymerkette beeinflusst. Im Vergleich zu st-Polymeren, die einen linearen oder zickzackartigen Polymeraufbau aufweisen, gehen it-Polymere in eine energieminimale Form mittels maximaler Trennung der Substituenten ein. Diese Trennung erfolgt durch Rotation der C-C Einfachbindungen in eine Helix Struktur. Diese Helix-Struktur kann zu konträren Eigenschaften im Vergleich at- und st-Polymeren führen, z.B. at- und st-PMMA besitzen ein T_g von $125 \pm 20^\circ\text{C}$ während it-PMMA (höhere Flexibilität bei gleich angeordneten Seitengruppen durch Rotation der C-C Einfachbindungen) einen niedrigeren T_g von $48 \pm 10^\circ\text{C}$ besitzt.^[74-75] Ein at-Polystyrol ist amorph und besitzt keine T_M . Ein durch Ziegler-Natta-Katalysatoren polymerisiertes it-Polystyrol ist teilkristallin mit einem T_M von $289 \pm 5^\circ\text{C}$.^[76-77]

Hohe Stereoregularitäten werden durch ionische oder koordinative Methoden (Ziegler-Natta-Polymerisation) erzielt. Hohe Stereoregularitäten durch die freie radikalische Polymerisation sind selten. Ansätze zur Beeinflussung der Taktizität sind z.B. (a) die durch polare Lösungsmittel vermittelte radikalische Polymerisation mit höheren syndiotaktischen Anteilen und (b) die Lewis-Säure vermittelte radikalische Polymerisation mit höheren isotaktischen Anteilen (siehe Abb. 15).^[78-79] Weitere Einflussfaktoren sind mehrfache Wasserstoffbrückenbindungen, verursacht durch Protonenakzeptoren und Protonendonatoren z.B. Imin, Amide oder Succinimide, zwischen den Substituenten der Polymereinheiten und eines sperrigen Additives (siehe Abb. 15 c)). Eine weitere Beeinflussung der Taktizität kann durch die Zugabe chiraler Additive wie (+)- und (-)-Menthol erfolgen^[80-81]. Hinderlich bei den genannten Einflussfaktoren ist die Eignung von Monomeren mit polaren Substituenten.

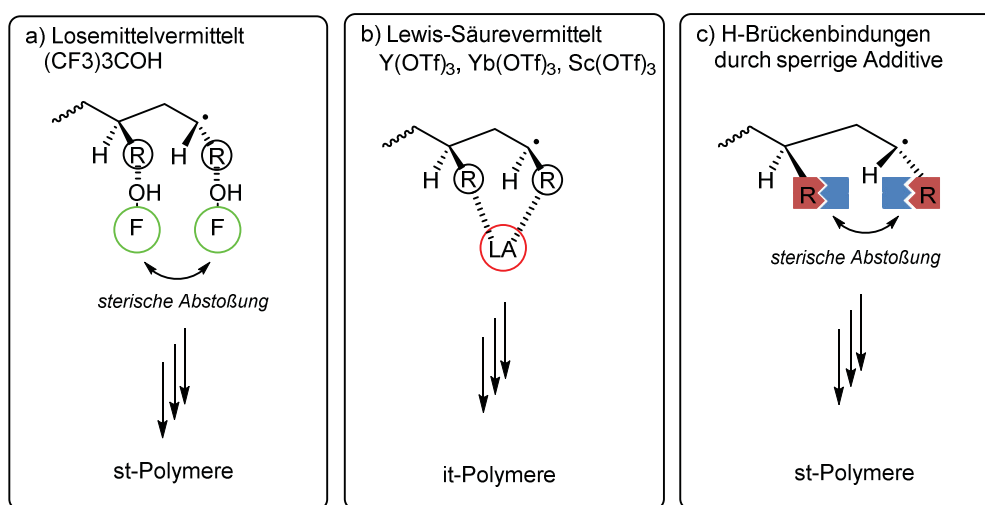


Abbildung 15. Einflussfaktoren der Polymer-Taktizität in der freien radikalischen Polymerisation.
In Anlehnung an Kamigaito und Satoh.^[82-83]

Das terminale Radikal der wachsenden Polymerkette wird in der Regel von der vorletzten Einheit nur schwach beeinflusst, vor allem wegen der Planarität des Radikals. Ausnahmen, diese zu hochstereoregulären Polymeren führen, existieren bei Monomere mit sehr sperrigen^[84-86], chiralen^[87-89], hocharomatischen oder mit Metallionen komplexierten Seitenketten (ein Methacrylsäure-Calcium-Salz polymerisiert zum it-Polymer)^[90]. Abb. 16 zeigt einige Ausnahmen.^[91]

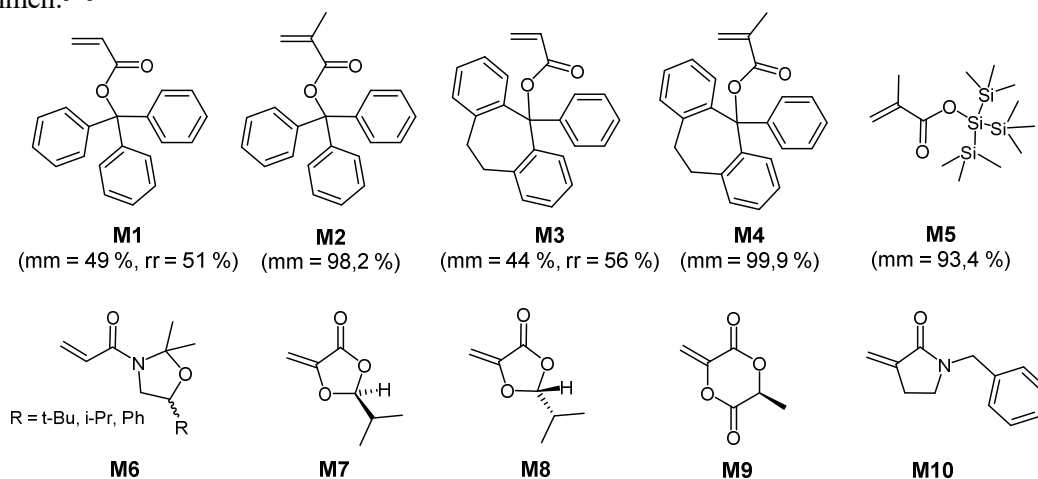


Abbildung 16. Vinylmonomere mit Tendenz zur Bildung von it-Polymeren.

1.2.3 Polymeranaloge Reaktionen

Polymeranaloge Reaktionen sind nach H. Staudinger chemische Modifizierungen am Polymer, in Analogie zur niedermolekularen Chemie, unter der Erhaltung vom Polymerisationsgrad und der Polymerkonstitution.

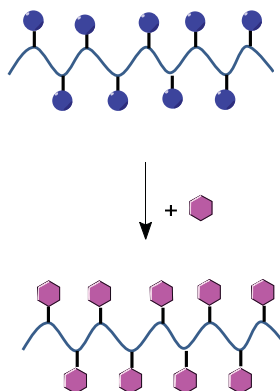


Abbildung 17. Schema der polymeranalogen Reaktion

Funktionale Polymere können durch (i) die direkte Homo-oder Copolymerisation von funktionalen Monomeren oder (ii) durch die Einbringung von funktionellen Gruppen mittels polymeranaloger Reaktionen synthetisiert werden. Die Vorteile einer polymeranalogen Modifizierung (ii) gegenüber einer direkten Polymerisation (i) sind z.B. ein besserer Polymerisationsumsatz durch sterisch weniger anspruchsvolle Monomere, sowie fehlende Kettenübertragungs- und Seitenkettenreaktionen (z.B. bei Monomeren mit Thiol tragenden Gruppen) und einer besseren Löslichkeit der

modifizierbaren Polymere. In der Literatur (Beispiele siehe Abb. 18) existieren zahlreiche polymeranaloge Reaktionen.

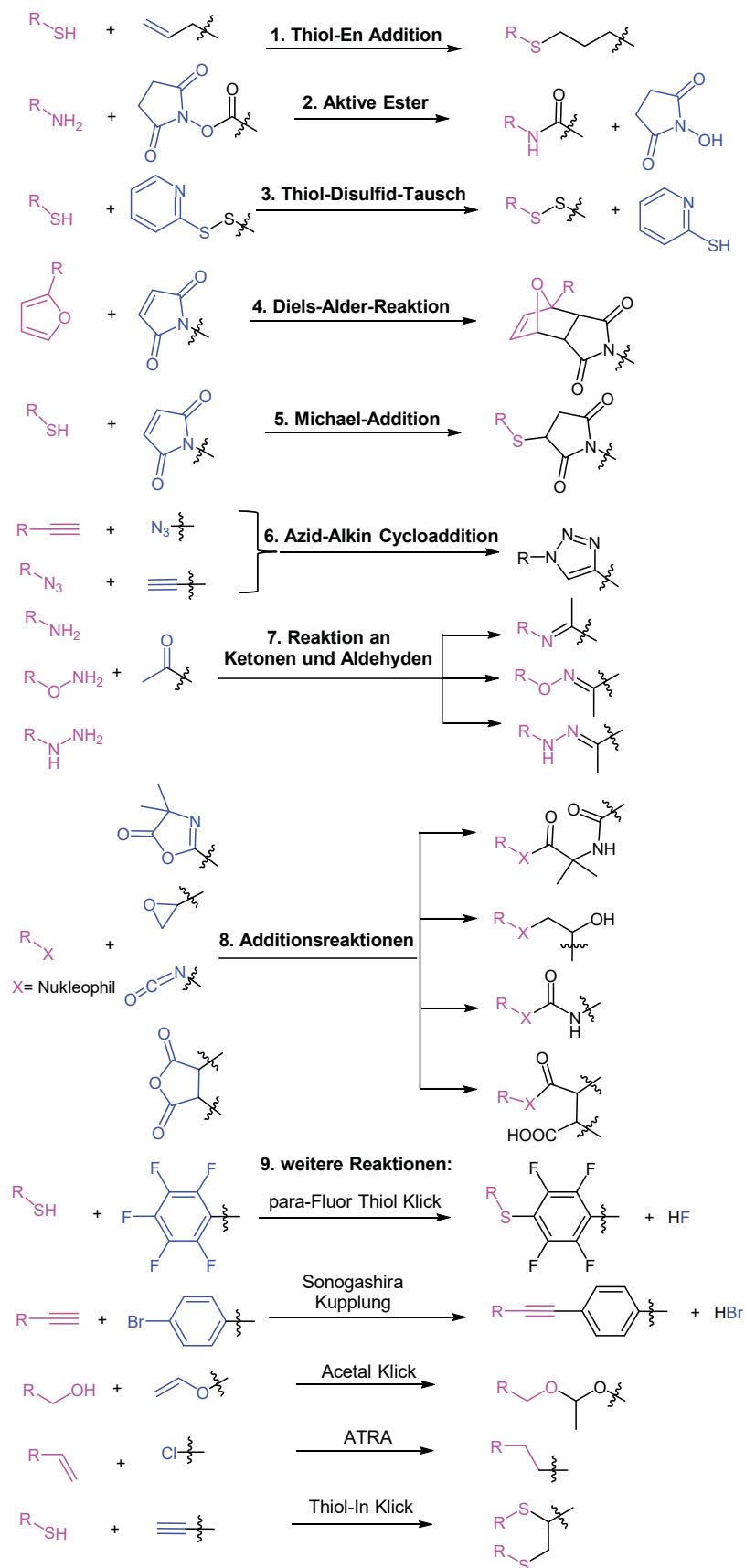


Abbildung 18. Die neun Arten der polymeranalogen Funktionalisierung.^[92]

Die polymeranaloge Modifizierung auf der Basis von polymergebundenen Aktiven Estern ist ein interessantes Beispiel im Falle von Poly(methylenlactid). Lactid, der Diester der Milchsäure, wird durch das elektronenziehende α -Sauerstoffatom aktiviert, so dass die Polyesterketten von PLA durch Hydrolyse und Aminolyse leichter abgebaut werden. Aktivierte Ester spielen eine wichtige Rolle, z.B. in der Peptidsynthese.^[93-94] Im Bereich der Polymerchemie aktiviert (Meth)Acrylate sind seit 1972 bekannt. Die Pionierarbeiten stammen aus den 70iger Jahren von *Ringsdorf et al.* und *Ferruti et al.* Sie untersuchten die polymeranalogen Eigenschaften von N-Hydroxysuccinimid(meth)acrylate (NHSA).^[95-96] Trotz der Vielfalt der bereits untersuchten polymergebundenen aktiven Estern (siehe Abb. 19), sind die am häufigsten genutzten aktiven Ester N-Hydroxysuccinimid(meth)acrylat (NHSA) und Pentafluorophenyl-(meth)acrylat (PFPA).

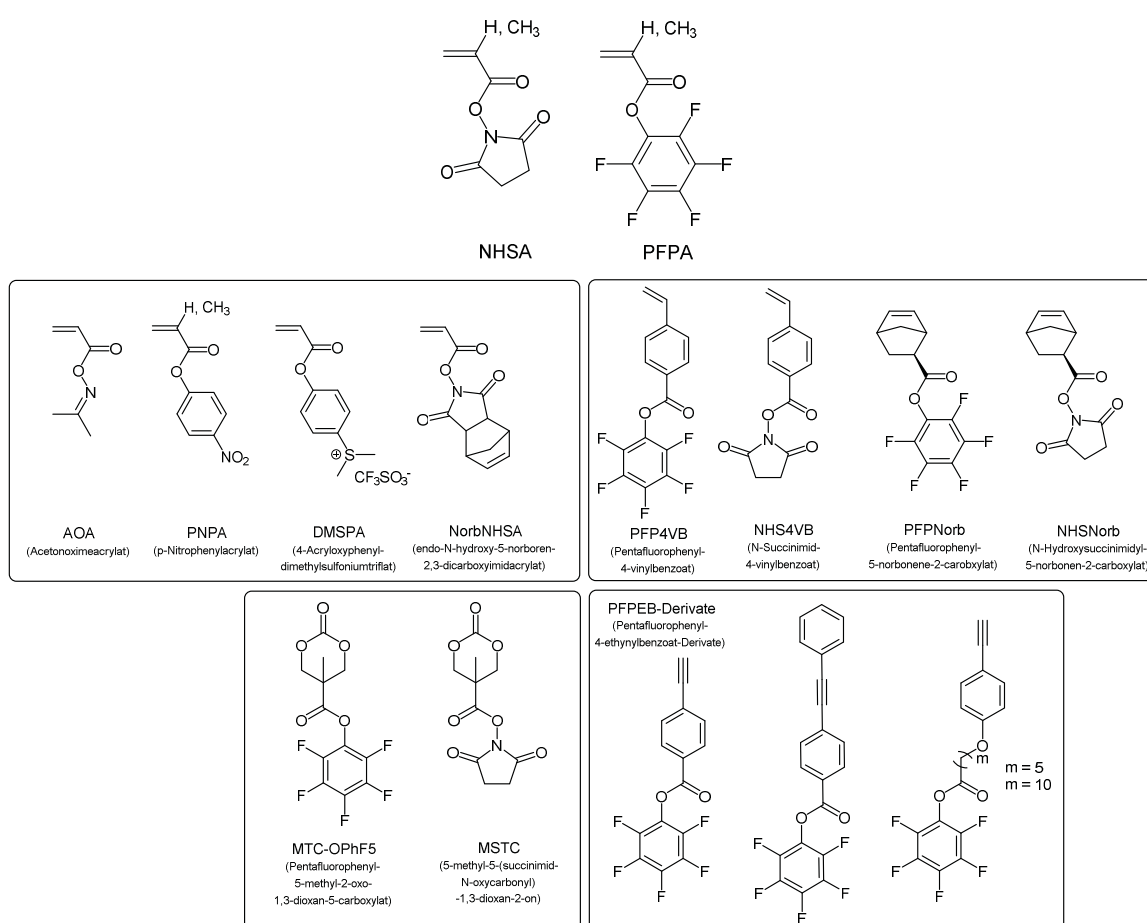


Abbildung 19. Eine Auswahl an Aktiven Ester.

Der Nachteil von Poly(NHSA) ist die limitierte Löslichkeit in DMF und DMSO. Aminolysen an Poly(NHSA) führen unter milden Bedingungen (RT) zu den gewünschten Amiden und bei höheren Reaktionstemperaturen $> 40\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu unerwünschten ringgeöffneten Succinimiden und ringgeschlossenen Glutarimid-Einheiten.^[97-99] Begründet durch die sterisch schlechte Zugänglichkeit von angreifenden Nukleophilen an die NHS-Ester im Homopolymer, wird NHSA bevorzugt als Comonomer verwendet. Dadurch steigt die Löslichkeit und der quantitative Umsatz der polymeranalogen Reaktion, während Vernetzung und Cyclisierung (Glutarimid) verhindert

werden. Zusätzlich werden die Copolymer bei milden Temperaturen, mit einem Überschuss an Base oder Aminen zur Verhinderung der o.g. Nebenreaktionen umgesetzt.^[100]

Poly(PFPA) hat drei wesentliche Vorteile im Vergleich zu Poly(NHSA): bessere Löslichkeit, höhere Reaktivität und Hydrolysestabilität. Der Nachteil: Poly(PFPA) ist in Wasser unlöslich.

Allgemein sind aktive Ester nützliche Instrumente für die Materialwissenschaft, durch ihre Modifizierbarkeit und Zugänglichkeit für die Kontrollierte radikalische Polymerisation.^[101] Bislang werden aktive (Meth)Acrylate verwendet:

- in der Nanotechnologie (grafting von NHSA an Nanopartikel^[102]),
- als Beschichtungsmaterial (z.B. als antibakterielle Oberfläche^[103]),
- zur Herstellung von biologisch aktiven Polymeren (Umsetzung z.B. mit Proteinen^[104], Peptiden^[105] oder Zuckern^[106-107])
- zur Herstellung von Stimuli-Responsive Polymeren (Umsetzung mit Aminen die zu thermosensitiven Polymeren mit einem induzierten Trübungspunkt führen^[108]) und
- für Multi-Responsive Polymere (Umsetzung mit licht-, redox- und thermoresponsive Nukleophilen^[109-111]).

2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, das vergessene Monomer Methylenlactid mit dem IUPAC Namen (6S)-3-methylen-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dion von 1969 hinsichtlich seiner radikalischen Polymerisationseigenschaften erneut, sowie anknüpfend seiner bisher nicht geprüften polymeranalogen Reaktionseigenschaft zu untersuchen.

Es wurden die folgenden Aspekte untersucht:

Im ersten Teil, die Polymeranaloge Reaktion:

- NMR spektroskopische Untersuchung der radikalischen Polymerisation.
- Polymereigenschaften (Struktur, T_g , D , Molmassen, Löslichkeit, Chiralität).
- NMR spektroskopische Untersuchung der polymeranalogen Aminolyse.
- IR spektroskopische Untersuchung der polymeranalogen Aminolyse.
- Polymeranaloge Reaktion mit diversen aliphatischen primären Aminen.
- Polymereigenschaften diverser Poly(α -hydroxyacrylamide).
- Einstellung von LCST-fähigen Poly(α -hydroxyacrylamide).

Im zweiten Teil, die räumlichen Reaktivitätseffekte während der Polymerisation:

- NMR Kinetik der radikalischen Polymerisation von MLA, strukturverwandten cyclischen und nicht cyclischen Monomeren.
- Nachweis der selbstinitiierten Polymerisation.
- Postulierter Mechanismus der Selbstinitiiierung.
- Copolymerisationsparameter nach Kelen und Tüdös.
- Alfrey-Price Q- und e- Werte von MLA.
- Kontrollierte radikalische Polymerisation durch Kettenüberträger.
- RAFT-kontrollierte Homo- und Copolymerisation.

Die Entwicklungen der vorgeschlagenen Ziele sind in den angefügten Publikationen dargestellt.

3 Zusammenfassung

Die angefügten Publikationen, die aus den Ergebnissen dieser Dissertation hervorgegangen sind, thematisieren die Polymerisierbarkeit von Methylenlactid (MLA) und die polymeranaloge Aminolysen des Polymers von MLA. Das cyclische Monomer MLA wurde in der Arbeit als „vergessenes Monomer“ bezeichnet, da die ersten Untersuchungen lange zurück liegen (im Jahr 1969) und danach keine polymerchemischen Arbeiten mit MLA durchgeführt wurden. In den vorliegenden Arbeiten wurde die freie radikalische Homo- und Co-Polymerisation, sowie radikalisch kontrollierte RAFT Polymerisation untersucht. Desweiterem war die polymeranaloge Reaktion des reaktiven cyclischen Diester in Poly(MLA) Gegenstand dieser Arbeit.

Im ersten Teil stand die polymeranaloge Reaktion im Fokus. Diverse primäre Amine konnten unter milden Bedingungen schnell und quantitative, dank der selbstaktivierten Lactid-Ester im Poly(MLA) zu neuen Polymeren, den hydrophilen Poly(α -hydroxyacrylamiden) umgesetzt werden. Diese neuen Polymere sind anderweitig nicht zu synthetisieren, siehe Abb. 20.

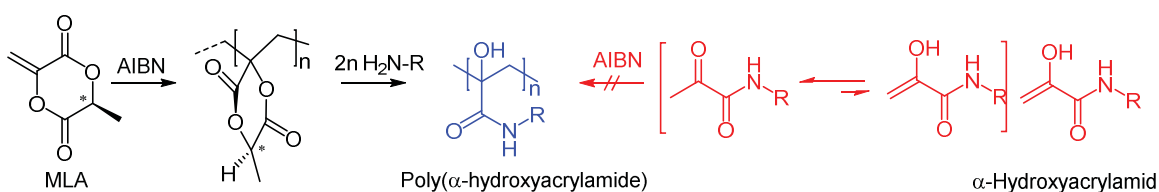


Abbildung 20. Darstellung von Poly(α -hydroxyacrylamiden)

Das optisch aktive MLA (spezifischer Drehwinkel MLA $[\alpha]^{20}_D = -10 \pm 0.2^\circ (c = 1; \text{Aceton})$) polymerisiert in Lösung mit AIBN als Initiator nach 60 Minuten fast vollständig zu einem optisch aktiven Poly(MLA) (spezifischer Drehwinkel Poly(MLA) $[\alpha]^{20}_D = -38.5 \pm 0.5^\circ (c = 1; \text{Aceton})$), das in aprotischen-polaren Lösemitteln löslich ist. Die Molekulargewichte liegen mit einer Dispersität (D) von 2,5 zwischen 4×10^4 und $1 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$. Die Selbstaktivierung der Ester Gruppen im Poly(MLA) ist IR-spektroskopisch durch zwei Carbonyl-Valenzschwingungen ($\nu_a = 1779 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_b = 1755 \text{ cm}^{-1}$) erkennbar und resultieren aus einem isotaktischen Aufbau der MLA-Einheiten. Der vorwiegend gleiche isotaktische Aufbau ist NMR-spektroskopisch nachweisbar durch die diastereotopen CH_2 Protonen und dem quartären Kohlenstoffatom in der Polymerkette. Begründet wird die Vororientierung in jedem Kettenwachstumsschritt durch die niedrige Kettenmobilität aufgrund der sperrigen Spiro-Lactid Einheiten und der Dipol-Dipol Wechselwirkungen der MLA-Einheiten in der wachsenden Kette, sowie am aktiven Kettenenden

und des sich annähernden MLA-Monomers. Aus der Kettensteifigkeit resultiert eine relativ hohe Glasatemperatur (T_g) von 244 °C und hohe Schmelztemperatur (T_m) von < 320 °C.

Abb. 21 zeigt die Selbstaktivierung der Lactid-Ester im Polymer durch den Dipol-Dipol induzierten Nachbargruppeneffekt. Der isotaktische Aufbau führt zu einer IR-spektroskopisch sichtbaren selbstaktivierten Ester Gruppe am Polymerrückrad, durch die Dipol-Dipol interne Formation eines sechs Ringes (Abb. 21 links, isotaktische Triade mit aktivierten Ester **a**, ($\nu_a = 1779 \text{ cm}^{-1}$) und nicht aktivierten Ester **b** ($\nu_b = 1755 \text{ cm}^{-1}$)). Ein syndiotaktischer bzw. ungeordneter ataktischer Aufbau (Abb. 21 rechts) weist mit seinen zickzackartigen Polymeraufbau die größeren räumlichen Trennung zwischen den Einheiten auf, und würde somit bei Poly(MLA) zu einen schwachen Dipol-Dipol induzierten Nachbargruppeneffekt und daraus folgernd spekulativ zu einer schlechteren polymeranalogen Umsetzung führen.

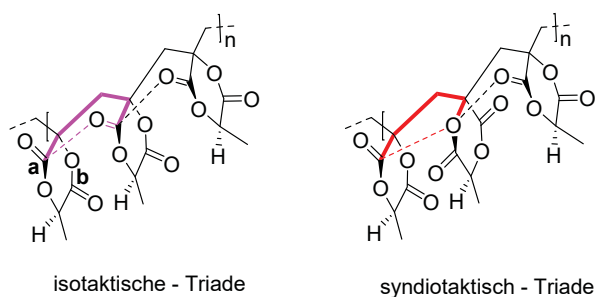


Abbildung 21. Dipol-Dipol Nachbargruppeneffekte

Als Beweis für den Dipol-Dipol induzierten Nachbargruppeneffekt wurde MLA mit einem unpolaren Comonomer Styrol copolymerisiert. Das Copolymer zeigte nur eine Carbonyl Valenzschwingung bei $\nu = 1755 \text{ cm}^{-1}$, entsprechend dem nativen L-Lactid ($\nu = 1752 \text{ cm}^{-1}$). Die ermittelten Copolymerisationsparameter, $r_1 = 0.8$ (MLA) and $r_2 = 0.7$ (Styrol), identifizierten einen nicht strengen alternierenden Aufbau. Demzufolge werden die Nachbargruppeneffekte durch den statistischen Einbau von Styrol verhindert. IR-Spektroskopisch wurde dementsprechend eine langsame Aminolyse aufgezeichnet.

Polymeranaloge Reaktionen von strukturell verwandten ringöffnenden Polymeren, wie Poly(methyl- α -acetoxycrylat) oder Poly(ethyl- α -acetoxycrylat) sind nicht bekannt. Der Verlauf einer chemischen Reaktion, z.B. einer polymeranalogen Reaktion, kann durch den stereoelektronischen (anomeren) Effekt bei Estern erklärt werden. Er bezeichnet die räumliche Orientierung der Molekülorbitale an der Ester-Gruppe (siehe Abb. 22). So stehen die Alkylgruppen R_2 in Estern bevorzugt anti zum Rest R_1 , sowie das freie Elektronenpaar am Sauerstoff anti zur C-O- δ Bindung der Carbonylgruppe in einer E-(s-trans)-Konformation steht (siehe Abb. 22, links). In ringgeschlossenen Estern liegt eine syn-Anordnung vor, die Z-(s-cis)-Konformation, die ungünstig

ist und mit den elektronenziehenden α -Sauerstoffatom die treibende Kraft für eine Ringöffnung unter der Erfüllung der Gibbs-Helmholz-Gleichung mit $\Delta G < 0$ darstellt.

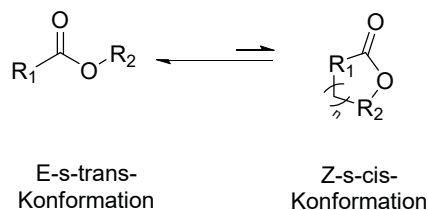


Abbildung 22. Anordnung der Alkylgruppen bei offenen und ringgeschlossenen Estern.

Die intakten Lactid-Ringe, die isotaktische Polymerstruktur und die daraus resultierende Selbstaktivierung sind demzufolge der Schlüssel zum Erfolg für eine schnelle und quantitative polymeranalogen Reaktion von Poly(MLA).

Die Aminolyse von isotaktischen Poly(MLA) führt ebenfalls zu isotaktischen Poly(α -hydroxyacrylamid) und dem entsprechenden Lactamid als einziges Nebenprodukt. Das Lactamid kann durch Fällung isoliert werden. Abb. 23 zeigt den schematischen Verlauf einer Aminolyse mit 2,2 äquivalenten Allylaminen. NMR-spektroskopisch konnten aufgrund von überlappenden Signalen, basierend auf den entstanden Intermediaten (siehe Abb. 23, Eckige Klammer Einheit a und Einheit b), nur das komplette verschwinden der CH-Lactid Protonen nach 4 Minuten nachgewiesen werden. Eine IR spektroskopische Untersuchungen der Aminolyse mit einer äquivalenten Allylamin zeigte, dass L-Milchsäure mit einer Wellenzahl von $\nu = 1709 \text{ cm}^{-1}$ freigesetzt wird. Der nukleophile Angriff findet demnach bevorzugt am aktivierten Ester statt ($k_a \geq k_b$), während der Angriff am nicht aktivierten Ester langsamer erfolgt. Die Esterbanden der Intermediate ($\nu_{\text{Einheit a}} = 1792 \text{ cm}^{-1}$ und $\nu_{\text{Einheit b}} = 1748 \text{ cm}^{-1}$) unterscheiden sich von der ursprünglichen Esterbanden im Poly(MLA) ($\nu_a = 1779 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_b = 1755 \text{ cm}^{-1}$), sodass IR spektroskopisch die schnellere erste Aminolyse (Abb. 16 V₁) und die langsamere zweite Aminolyse (Abb. 16 V₂) erkennbar wird ($V_1 > V_2$).

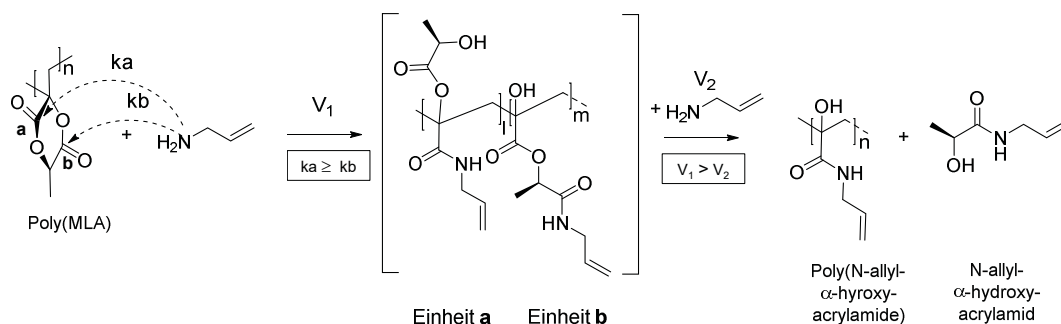
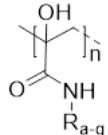
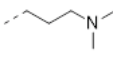


Abbildung 23. Aminolyse von Poly(MLA) mit 2,2 äquivalente Allylamin.

Alle hergestellten Poly(α -hydroxyacrylamide) siehe Tabelle 1, sind in Wasser, DMF und DMSO löslich. Im Fall vom Poly(N-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) wurde ein Trübungspunkt bei 36°C in Wasser (pH 6,5) im ersten Heizzyklus aufgezeichnet. Dieser Trübungspunkt verschob sich zu höheren Temperaturen aufgrund der intramolekularen wasserstoffbrückenaktivierten Ringöffnung der THF-Anteile, die hydrophilere Strukturen ergeben. Durch die Wahl der primären Amine lässt sich das thermoresponsive Löslichkeitsverhalten und wichtige Kenngrößen der Polymere, wie die Glasübergangstemperatur (T_g) einstellen. Tabelle 1 zeigt die T_g Daten der Poly(α -hydroxyacrylamide) mit R_{a-g} . Es muss jedoch beachtet werden, dass die OH-Gruppe in α -Position der Poly(α -hydroxyacrylamide) die Steifigkeit der Hauptkette bereits erhöht, gegenüber OH-freien Polymeren in α -Position.

Tabelle 1 Glasübergangstemperaturen (T_g) der Poly(α -hydroxyacrylamide) mit R_{a-g} .

Poly(α -hydroxyacrylamid)	R_{a-g}						
	a	b	c	d	e	f	g
							
T_g (°C)	76	96	113	136	146	157	178

Im zweiten Teil der Arbeit wurden räumliche Reaktivitätseffekte in Bezug auf Interaktionen zwischen benachbarten Lactide Ringen während der Polymerisation untersucht. Um mehr über den Einfluss der Lactid-Ringe auf die Polymerisationskinetik von MLA als cyclisches „push-pull“ Monomer im Vergleich zu anderen strukturell verwandten nicht-cyclischen und cyclischen „push-pull“ Monomeren und „pull“ Monomer, wie das nicht-cyclische Methylmethacrylat (MMA) und cyclische α -Methylen- γ -valerolacton (MVL) zu erhalten, wurden die Monomere NMR-spektroskopisch und kinetisch unter gleichen Bedingungen polymerisiert (siehe Abb. 24). Es stellte sich heraus, dass die Elektronendichte der Vinylgruppen der verwendeten Monomere eine untergeordnete Rolle in der Polymerisationskinetik spielt. Eine höhere Mobilität der freien Substituenten, wie im Fall von Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA) und Ethyl- α -acetoxyacrylat (EAA) bewirken eine reduzierte Polymerisationsgeschwindigkeit im Vergleich zu den sperrigen cyclischen MLA Monomeren. Die Mobilität der Substituenten ist auch ursächlich für den bevorzugten syndiotaktischen Polymeraufbau von nicht-cyclischen Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA). Daher spielt die Mobilität des Substituenten eine entscheidende Rolle bei der räumlich kontrollierten Kettenwachstumsreaktion.

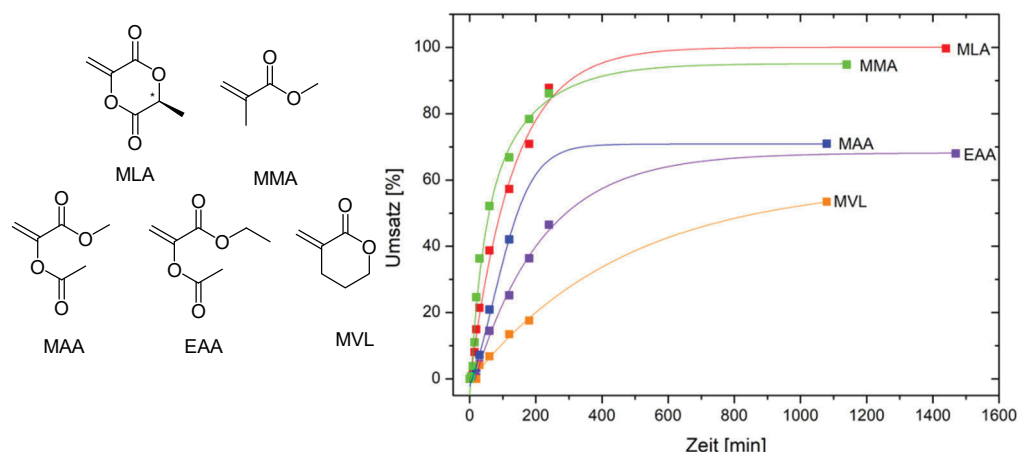


Abbildung 24. Die Strukturen der verwendeten Monomeren (links) und ihre NMR Kinetik (rechts).

Aufgrund der sehr schnellen quantitativen Polymerisation von MLA wurde das *Wurzel-I Gesetz* überprüft. Es wurde abweichend von der klassischen Polymerisationskinetik eine Selbstinitiiierung von MLA neben der AIBN Initiierung gefunden. Ein weiterer Nachweis für die Selbstinitiiierung wurde mit Hilfe eines stark gefärbten Radikalfängers, dem 1,1-Diphenyl-2-picrylhydrazylradikals (DPPH), ermöglicht, der die spontane Radikalbildung UV/Vis spektroskopisch und visuell durch eine Entfärbung erfasst. Die Abnahme der DPPH Konzentration entspricht der Geschwindigkeit der MLA-Selbstinitiiierung. Eine Reaktionskinetik pseudo erster Ordnung und die Polymerisationsrate (R_i) der Selbstinitiiierung bei 70°C ($R_i = 2.4 \times 10^{-4} \text{ mM s}^{-1}$) und 30°C ($R_i = 4.42 \times 10^{-5} \text{ mM s}^{-1}$) wurden ermittelt.

Im Vergleich zum nicht-cyclischen Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA), das in Substanz nur zu 10% selbstinitiiert, zeigen die MLA Lactid-Ringe eine hohe Reaktivität zur Selbstinitiiierung. Postuliert wird eine homolytische C-H Spaltung im MLA Ring als erster Schritt, siehe Abb. 25. Treibende Kraft ist die Hybridisierungsänderung von tetraedrisch sp^3 zu trigonal planar sp^2 . Die Aktivierungsenergie (E_a) zur C-H Spaltung ist von der Polarität des Lösemittels (E_a in DMF > Dioxan) und der Temperatur abhängig (siehe R_i bei 70 °C > 30°C). Abbildung 25 zeigt zusammenfassend alle möglichen Initiierungsschritte von MLA. Selbstinitiiertes Poly(MLA) ist löslich, daher können die postulierten Di-Radikale und Makromonomer bereits ausgeschlossen werden. NMR spektroskopisch ist eine genaue Differenzierung des initiierten Moleküls jedoch aufgrund von ähnlichen Protonenverschiebungen nicht möglich, daher wird auch der postulierter Weg eines bi-cyclischen Lactid-Radikals mitaufgeführt, obwohl eine Inflexibilität des Sechsrings durch die Tendenz der vier sp^2 Kohlenstoffatome, eine Cyclisierung verhindert. Weitere Untersuchungsmethoden müssten zur Identifizierung des Initiierungsweges noch erfolgen.

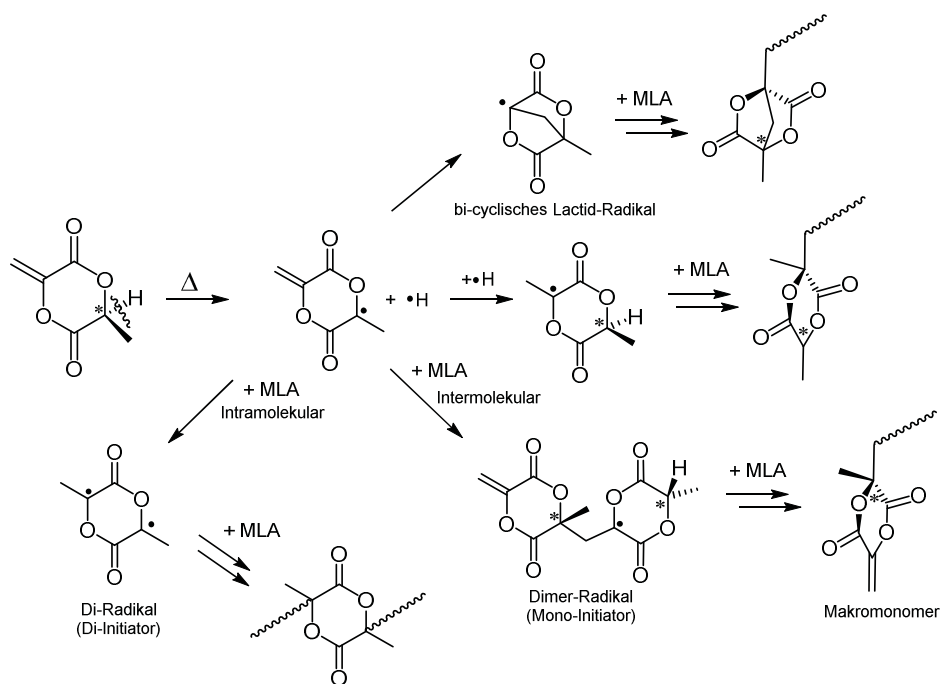


Abbildung 25. Postulierte Mechanismen der Selbstinitiierung von MLA

Die Copolymerisationsparameter wurden erstmalig für MLA bestimmt. Nach Kelen und Tudös wurde ein vorwiegend alternierender Einbau für das MLA/Styrol System ($r_1 = 0,8$ (MLA), $r_2 = 0,7$ (Styrol)) und ein statischer Einbau für das MLA/MMA System ($r_1 = 1,1$ (MLA), $r_2 = 1,2$ (MMA)) ermittelt.

Zur Vorhersage des Copolymerisationsverhalten mit anderen Klassen von Monomeren wurden die Alfrey-Price Q- und e-Werte von MLA berechnet und gegen verwandte Monomere verglichen (siehe Tab. 2). Der Q-Wert, der den resonanzstabilisierenden Effekt des terminalen Radikals wiedergibt, ist bei MLA ($Q = 0,79$) ähnlich zum Bezugsmonomer Styrol ($Q = 1$). Der e-Wert, der die Polarität der Doppelbindung und des wachsenden Polymer-Radikals widerspiegelt, ist für MLA ($e = 0,015$) stark abweichend zu Styrol ($e = -0,08$), sodass aufgrund der nahen Q-Werte und der abweichenden e-Werte eine alternierende Copolymerisation vorhergesagt werden kann, diese auch praktisch bestätigt wurde. Demgegenüber werden die nicht-cyclischen Monomere Methyl- α -acetoxyacrylat (MAA) und Ethyl- α -acetoxyacrylat (EAA) stark durch den Pull-Substituenten beeinflusst, mit einem resultierenden höheren elektrophilen Charakter der Doppelbindung visualisiert durch ihre höheren positiven e-Werte.

Tabelle 2. Alfrey-Price Q und e -Werte mit Styrol als Referenzsystem.

Monomer	Q	e
Styrol	1	-0,8
MLA	0,79	0,015
MMA	0,78	0,40
MAA	1,65	0,57
EAA	0,52	0,77
Vinyl acetate	0,026	-0,88
N,N-Dimethylacrylamid (DMA)	0,55	-0,56

Eine Kontrollierte radikalische Polymerisation konnte über Kettenübertragungsagenten wie Thiole nicht erzielt werden, aufgrund der vorwiegenden nukleophilen Angriffe an MLA. Mit weniger starken Nukleophilen wie Thioacetat entstanden während der NMR spektroskopischen Bestimmung der Kettenübertragungskonstante Michael-Addition Produkte. Die entstandenen Additionsprodukte signalisieren, dass MLA unter milden Bedingungen und weniger starken nukleophilen Reagenzien ein Interessantes Forschungsgebiete für neue Modifizierungen darstellt.

Abschließend wurde die erste kontrollierte Polymerisation von Methylenlactid durch die RAFT-Technik untersucht. Die hohe Reaktivität der MLA-Lactid Ringe zur Selbstinitiierung erschwerte die RAFT kontrollierte Homopolymerisation. Von den verwendeten Trithiocarbonat-RAFT Agenten führten nur die polaren RAFT Agenten zu einer Polymerisation. Es wurden Dispersitäten ($\bar{D}$) von 1,6 erreicht. Jedoch lagen die erreichten mittleren Molekulargewichte (M_n) deutlich über den theoretischen ($M_{n,teo}$) aufgrund der parallelen Selbstinitiierung von MLA. Anschließend wurde die RAFT-Copolymerisation mit N,N-Dimethylacrylamid (DMA) untersucht, um den selbstinitiierten Anteil zu reduzieren. Die M_n -Werte nähern sich an die theoretischen Werte und die Dispersitäten ($\bar{D}$) werden enger, desto mehr N,N-Dimethylacrylamid (DMA) verwendet wird. Anhand der kinetischen Daten der RAFT-Copolymerisation wird eine Gradienten Copolymerisation erkennbar. Grundsätzlich wurde MLA schneller umgesetzt als N,N-Dimethylacrylamid (DMA) und die Dispersität sank erst deutlich nach dem quantitativen Umsatz von MLA. Mit diesen Ergebnissen konnte gezeigt werden, dass die RAFT-Polymerisation ein erfolgreiches Verfahren für MLA ist, um (Co)Polymere mit engen $\bar{D}$ und geringen Molekulargewicht zu erhalten.

Die erneute Untersuchung des „vergessenen Monomers“ Methylenlactid (MLA) aus biogenen Rohstoffen in dieser Arbeit und die daraus entstandenen Publikationen platzieren das „push-pull“ Monomer zu den bekannten sperrigen Monomeren, die radikalische polymerisiert zu vorwiegend isotaktischen Strukturen führen. Die Fähigkeit zur Selbstinitiierung erschließt ein interessantes Gebiet für weitere Forschungen, wie z.B. der Nutzung von MLA als „günstige & grüne“ Initiator Alternative. Die Zugänglichkeit für kontrollierte (Co)Polymere ist gegeben. Copolymerisiert mit

einem Comonomer welches zu Block-oder Gradienten Copolymeren führt, könnten z.B. Mizellen für „drug-release“ Konzepte aufgebaut werden. Das biobasierte Poly(MLA) trägt hervorragende Aktive Ester für polymeranaloge Reaktionen, für maßgeschneiderte Poly(α -hydroxyacrylamide), während gleichzeitig quantitativ Lactamide (Nebenprodukt der Aminolyse) für andere Anwendungen entstehen.

4 Literatur

- [1] Staudinger, H., *European Journal of Inorganic Chemistry* **1920**, 53 (6), 1073.
- [2] Priesner, C., *Verlag Chemie* **1980**.
- [3] Elsner, P.; Eyerer, P.; Hirth, T., *Springer, New York* **2012**, 8.
- [4] Franck, A., *Vogel Buchverlag* **2005**.
- [5] Britner, J.; Ritter, H., *Macromolecules* **2015**, 48 (11), 3516-3522.
- [6] Britner, J.; Ritter, H., *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2016**, 12, 2378-2389.
- [7] Scheele, C. W., *Kongliga Vetenskaps Academiens Nya Handlingar (New Proceedings of the Royal Academy of Science)* **1780**, 1, 116-124.
- [8] Benninga, H., *Springer, New York* **1990**, *A Chapter in the History of Biotechnology* (Volume 11).
- [9] Carothers, W. H.; Dorough, G. L.; Natta, F. J. v., *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54 (2), 761-772.
- [10] Gruber, P.; O'Brien, M., *WILEY-VCH Verlag* **2002**, 4, 235-49.
- [11] Fukushima, K.; Sogo, K.; Miura, S.; Kimura, Y., *Macromolecular Bioscience* **2004**, 4 (11), 1021-1027.
- [12] Arpe, H.-J., *WILEY-VCH Verlag* **2007**, 6.
- [13] Plackett, D., *WILEY-VCH Verlag* **2011**.
- [14] Vink, E. T. H.; Rábago, K. R.; Glassner, D. A.; Gruber, P. R., *Polymer Degradation and stability* **2003**, 80 (3), 403-419.
- [15] Tong, R., *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2017**, 56 (15), 4207-4219.
- [16] Trimaille, T.; Möller, M.; Gurny, R., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, 42 (17), 4379-4391.
- [17] Marcincinova-Benabdillah, K.; Boustta, M.; Coudane, J.; Vert, M., *Biomacromolecules* **2001**, 2 (4), 1279-1284.
- [18] Gerhardt, W. W.; Noga, D. E.; Hardcastle, K. I.; García, A. J.; Collard, D. M.; Weck, M., *Biomacromolecules* **2006**, 7 (6), 1735-1742.
- [19] Leemhuis, M.; van Nostrum, C. F.; Kruijtzter, J. A. W.; Zhong, Z. Y.; ten Breteler, M. R.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J.; Hennink, W. E., *Macromolecules* **2006**, 39 (10), 3500-3508.
- [20] Leemhuis, M.; Akeroyd, N.; Kruijtzter, J. A. W.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E., *European Polymer Journal* **2008**, 44 (2), 308-317.

- [21] Jiang, X.; Vogel, E. B.; Smith, M. R.; Baker, G. L., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, *45* (22), 5227-5236.
- [22] Coumes, F.; Darcos, V.; Domurado, D.; Li, S.; Coudane, J., *Polym. Chem.* **2013**, *4* (13), 3705-3713.
- [23] Yu, Y.; Zou, J.; Yu, L.; Ji, W.; Li, Y.; Law, W.-C.; Cheng, C., *Macromolecules* **2011**, *44* (12), 4793-4800.
- [24] du Boullay, O. T.; Saffon, N.; Diehl, J.-P.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D., *Biomacromolecules* **2010**, *11* (8), 1921-1929.
- [25] Jiang, X.; Vogel, E. B.; Smith, M. R.; Baker, G. L., *Macromolecules* **2008**, *41* (6), 1937-1944.
- [26] Jiang, X.; Smith, M. R.; Baker, G. L., *Macromolecules* **2008**, *41* (2), 318-324.
- [27] Noga, D. E.; Petrie, T. A.; Kumar, A.; Weck, M.; García, A. J.; Collard, D. M., *Biomacromolecules* **2008**, *9* (7), 2056-2062.
- [28] Pounder, R. J.; Dove, A. P., *Biomacromolecules* **2010**, *11* (8), 1930-1939.
- [29] Scheibelhoffer, A., Dissertation, Ed. **1968**.
- [30] Abayasinghe, N. K.; Smith, D. W., *Polymer Preprints (American Chemical Society, Division of Polymer Chemistry)* **2001**, *42* (2).
- [31] Mangalum, A.; Boadi, F.; Masand, S. A.; Lalancette, R. A.; Pietrangelo, A., *RSC Advances* **2016**, *6* (78), 74250-74253.
- [32] Curphey, T. J., *The Journal of Organic Chemistry* **2002**, *67* (18), 6461-6473.
- [33] Scheibelhoffer, A. S.; Blose, W. A.; Harwood, H. J., *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **1969**, *10*, 1375-1380.
- [34] Jing, F.; Hillmyer, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (42), 13826-13827.
- [35] Jing, F.; Hillmyer, M. A., *U.S. Pat.* **2009**, US20090306333.
- [36] Liu, T.; Simmons, T. L.; Bohnsack, D. A.; Mackay, M. E.; Smith, M. R.; Baker, G. L., *Macromolecules* **2007**, *40* (17), 6040-6047.
- [37] Jing, F.; Smith, M. R.; Baker, G. L., *Macromolecules* **2007**, *40* (26), 9304-9312.
- [38] Fiore, G. L.; Jing, F.; Young, J. V. G.; Cramer, C. J.; Hillmyer, M. A., *Polym. Chem.* **2010**, *1* (6), 870-877.
- [39] Devaraj, N. K.; Weissleder, R.; Hilderbrand, S. A., *Bioconjugate Chemistry* **2008**, *19* (12), 2297-2299.
- [40] Barker, I. A.; Hall, D. J.; Hansell, C. F.; Du Prez, F. E.; O'Reilly, R. K.; Dove, A. P., *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32* (17), 1362-1366.

- [41] Castillo, J. A.; Borchmann, D. E.; Cheng, A. Y.; Wang, Y.; Hu, C.; García, A. J.; Weck, M., *Macromolecules* **2012**, *45* (1), 62-69.
- [42] Wang, J.; Zhou, H.; Zheng, Q.; Yan, J.; Liu, P.; Li, G.; Zhang, X.; Tang, H., *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* **2016**, *65* (15), 789-796.
- [43] Miyake, G. M.; Zhang, Y.; Chen, E. Y. X., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53* (12), 1523-1532.
- [44] Miyake, G.; Zhang, Y.; Chen, E. Y. X., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53* (17), 2069-2069.
- [45] Mauldin, T. C.; Wertz, J. T.; Boday, D. J., *ACS Macro Lett* **2016**, *5* (4), 544-546.
- [46] Mauldin, T. C.; Boday, D. J., **2016**, *US 9,260,550 B1*.
- [47] Gowda, R. R.; Chen, E. Y. X., Sustainable Polymers from Biomass-Derived α -Methylene- γ -Butyrolactones. In *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, Inc.: **2002**.
- [48] Stukenbroeker, T. S.; Bandar, J. S.; Zhang, X.; Lambert, T. H.; Waymouth, R. M., *ACS Macro Lett* **2015**, *4* (8), 853-856.
- [49] Kalelkar, P. P.; Alas, G. R.; Collard, D. M., *Macromolecules* **2016**, *49* (7), 2609-2617.
- [50] Xu, Y.-C.; Zhou, H.; Sun, X.-Y.; Ren, W.-M.; Lu, X.-B., *Macromolecules* **2016**, *49* (16), 5782-5787.
- [51] van der Meulen, I.; Gubbels, E.; Huijser, S.; Sablong, R.; Koning, C. E.; Heise, A.; Duchateau, R., *Macromolecules* **2011**, *44* (11), 4301-4305.
- [52] Bouyahyi, M.; Ajellal, N.; Kirillov, E.; Thomas, C. M.; Carpentier, J.-F., *Chemistry – A European Journal* **2011**, *17* (6), 1872-1883.
- [53] Stöhr, O.; Ritter, H., *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215* (5), 426-430.
- [54] Hong, M.; Chen, E. Y. X., *Macromolecules* **2014**, *47* (11), 3614-3624.
- [55] Sinnwell, S.; Ritter, H., *Macromolecules* **2006**, *39* (8), 2804-2807.
- [56] Long, T. R.; Wongrakpanich, A.; Do, A.-V.; Salem, A. K.; Bowden, N. B., *Polym. Chem.* **2015**, *6* (40), 7188-7195.
- [57] Fuoco, T.; Finne-Wistrand, A.; Pappalardo, D., *Biomacromolecules* **2016**, *17* (4), 1383-1394.
- [58] Wistrand, A.; Pappalardo, D.; Fuoco, T.; Mathisen, T., **2017**.
- [59] Chu, C.-M.; Gao, S.; Sastry, M. N. V.; Yao, C.-F., *Tetrahedron Letters* **2005**, *46* (30), 4971-4974.

- [60] Danhier, F.; Le Breton, A.; Préat, V., *Molecular Pharmaceutics* **2012**, 9 (11), 2961-2973.
- [61] Fuoco, T.; Pappalardo, D.; Finne-Wistrand, A., *Macromolecules* **2017**, 50 (18), 7052-7061.
- [62] Guillaume, C.; Ajellal, N.; Carpentier, J.-F.; Guillaume, S. M., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2011**, 49 (4), 907-917.
- [63] Sinclair, F.; Chen, L.; Greenland, B. W.; Shaver, M. P., *Macromolecules* **2016**, 49 (18), 6826-6834.
- [64] Viehe, H. G.; Merényi, R.; Stella, L.; Janousek, Z., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1979**, 18 (12), 917-932.
- [65] Tanaka, H., *Progress in Polymer Science* **2003**, 28 (7), 1171-1203.
- [66] Viehe, H. G.; Merényi, R.; Stella, L.; Janousek, Z., *Angewandte Chemie* **1979**, 91 (12), 982-997.
- [67] Tanaka, H.; Kikukawa, Y.; Kameshima, T.; Sato, T.; Ota, T., *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications* **1991**, 12 (9), 535-538.
- [68] Yamada, B.; Yoshioka, M.; Otsu, T., *Die Makromolekulare Chemie* **1983**, 184 (5), 1025-1033.
- [69] Tanaka, H.; Kunouchi, Y.; Takeichi, T., *Macromolecules* **1997**, 30 (14), 4010-4012.
- [70] Tanaka, H.; Miyake, H.; Ota, T., *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry* **1984**, 21 (11-12), 1523-1533.
- [71] Elias, H.-G., Konfiguration. In *Makromoleküle*, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: **2009**; pp 104-132.
- [72] O'Reilly, J. M.; Mosher, R., *Macromolecules* **1981**, 14 (3), 602-608.
- [73] Chalmers, J. M.; Griffiths, P., *Vibrational Spectroscopy* **2007**.
- [74] Ute, K.; Miyatake, N.; Hatada, K., *Polymer* **1995**, 36 (7), 1415-1419.
- [75] Biroš, J.; Larina, T.; Trekoval, J.; Pouchlý, J., *Colloid and Polymer Science* **1982**, 260 (1), 27-30.
- [76] Al-Hussein, M.; Strobl, G., *Macromolecules* **2002**, 35 (5), 1672-1676.
- [77] Karasz, F. E.; Bair, H. E.; O'Reilly, J. M., *The Journal of Physical Chemistry* **1965**, 69 (8), 2657-2667.
- [78] Yamada, K.; Nakano, T.; Okamoto, Y., *Macromolecules* **1998**, 31 (22), 7598-7605.
- [79] Su, X.; Zhao, Z.; Li, H.; Li, X.; Wu, P.; Han, Z., *European Polymer Journal* **2008**, 44 (6), 1849-1856.
- [80] Azam, A. K. M. F.; Kamigaito, M.; Okamoto, Y., *Polymer Journal* **2006**, 38, 1035.

- [81] Nakano, T.; Ueda, K.; Okamoto, Y., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2001**, *39* (10), 1610-1614.
- [82] Kamigaito, M.; Satoh, K., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44* (21), 6147-6158.
- [83] Kamigaito, M.; Satoh, K., *Macromolecules* **2008**, *41* (2), 269-276.
- [84] Nakano, T.; Okamoto, Y., *Macromolecules* **1999**, *32* (7), 2391-2393.
- [85] Neuhaus, K.; Ritter, H., *Polym. Int* **2015**, *64* (12), 1690-1694.
- [86] Ishitake, K.; Satoh, K.; Kamigaito, M.; Okamoto, Y., *Macromolecules* **2011**, *44* (23), 9108-9117.
- [87] Porter, N. A.; Allen, T. R.; Breyer, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (20), 7676-7683.
- [88] Porter, N. A.; Bruhnke, J. D.; Wu, W. X.; Rosenstein, I. J.; Breyer, R. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (20), 7788-7790.
- [89] Tanaka, H.; Maki, K.; Matsubara, Y., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2018**, *56* (2), 184-193.
- [90] Kaneko, Y.; Iwakiri, N.; Sato, S.; Kadokawa, J.-i., *Macromolecules* **2008**, *41* (2), 489-492.
- [91] Degirmenci, I.; Noble, B. B.; Lin, C. Y.; Coote, M. L., The Mechanism of Stereoregulation in Free-Radical Polymerization of Bulky Methacrylates. In *Progress in Controlled Radical Polymerization: Mechanisms and Techniques*, American Chemical Society: **2012**; Vol. 1100, pp 15-32.
- [92] Theato, P.; Klok, H.-A., *Functional polymers by post-polymerization modification: concepts, guidelines and applications*. John Wiley & Sons: **2013**.
- [93] Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85* (19), 3039-3039.
- [94] Deck, M. B.; Sjölin, P.; Unanue, E. R.; Kihlberg, J., *The Journal of Immunology* **1999**, *162* (8), 4740-4744.
- [95] Batz, H.-G.; Franzmann, G.; Ringsdorf, H., *Angewandte Chemie International Edition in English* **1972**, *11* (12), 1103-1104.
- [96] Ferruti, P.; Bettelli, A.; Feré, A., *Polymer* **1972**, *13* (10), 462-464.
- [97] Ringsdorf, H., *Journal of Polymer Science: Polymer Symposia* **1975**, *51* (1), 135-153.
- [98] Wong, S. Y.; Putnam, D., *Bioconjugate Chemistry* **2007**, *18* (3), 970-982.

- [99] Blasco, E.; Sims, M. B.; Goldmann, A. S.; Sumerlin, B. S.; Barner-Kowollik, C., *Macromolecules* **2017**, *50* (14), 5215-5252.
- [100] Devenish, S. R. A.; Hill, J. B.; Blunt, J. W.; Morris, J. C.; Munro, M. H. G., *Tetrahedron Letters* **2006**, *47* (17), 2875-2878.
- [101] Theato, P., *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2008**, *46* (20), 6677-6687.
- [102] Gelbrich, T.; Reinartz, M.; Schmidt, A. M., *Biomacromolecules* **2010**, *11* (3), 635-642.
- [103] Ignatova, M.; Voccia, S.; Gabriel, S.; Gilbert, B.; Cossement, D.; Jérôme, R.; Jérôme, C., *Langmuir* **2009**, *25* (2), 891-902.
- [104] Chen, J. P.; Huffman, A. S., *Biomaterials* **1990**, *11* (9), 631-634.
- [105] Uludag, H.; Wong, M.; Man, J., *Journal of Applied Polymer Science* **2000**, *75* (4), 583-592.
- [106] Sigal, G. B.; Mammen, M.; Dahmann, G.; Whitesides, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (16), 3789-3800.
- [107] Choi, S.-K.; Mammen, M.; Whitesides, G. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (18), 4103-4111.
- [108] Leon, C. M.; Lee, B. H.; Preul, M.; McLemore, R.; Vernon, B. L., *Polym. Int* **2009**, *58* (8), 847-850.
- [109] Jochum, F. D.; Theato, P., *Polymer* **2009**, *50* (14), 3079-3085.
- [110] Fu, H.; Policarpio, D. M.; Batteas, J. D.; Bergbreiter, D. E., *Polym. Chem.* **2010**, *1* (5), 631-633.
- [111] Pérez - Álvarez, L.; Sáez - Martínez, V.; Hernáez, E.; Katime, I., *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210* (13 - 14), 1120-1126.

5 Veröffentlichungen

5.1 Self-Activation of Poly(methylenelactide) through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer

Judita Britner and Helmut Ritter

Macromolecules, 2015, 48 (11), pp 3516–3522

Impact Factor: 5.835 (2017)

1stauthor, contribution: 50%

Performance of all experimental (syntheses and analytics) and most editorial work

Reprinted with permission from Judita Britner and Helmut Ritter, Self-Activation of Poly(methylenelactide) through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer, *Macromolecules* **2015**, 48 (11), 3516-3522.

Copyright: © 2015 American Chemical Society

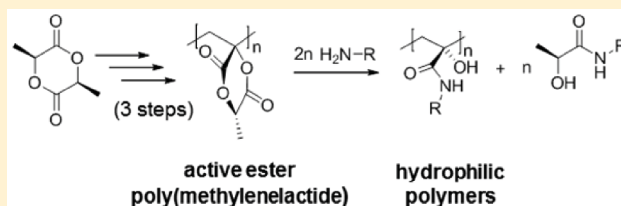
Self-Activation of Poly(methylenelactide) through Neighboring-Group Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymer

Judita Britner and Helmut Ritter*

Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry, Heinrich-Heine-University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany

Supporting Information

ABSTRACT: The present work reports on a reinvestigation of a radical polymerizable lactide derivative since the polymerization properties were only poorly studied in the first publication in 1969. The optically active methylenelactide was polymerized by free radical polymerization in solution using AIBN as an initiator and resulted in isotactic-biased atactic optically active poly(methylenelactide) according to ^1H NMR and ^{13}C NMR spectroscopies and specific rotation angle measurements $[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -38.5 \pm 0.5^\circ$. The molecular weights range between 4×10^4 and $1 \times 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ with dispersities of ca. $D = 2.5$ and a detected glass transition temperature of 244°C . IR spectra of the polymers indicate different ester reactivities ($\nu_{\text{a}} = 1779 \text{ cm}^{-1}$, $\nu_{\text{b}} = 1755 \text{ cm}^{-1}$) that can be referred to as neighboring-group effects. These highly activated esters react readily with nucleophiles in polymer analogous reactions. Thus, the aminolysis of poly(methylenelactide) was performed under mild conditions with varied amines. In the case of aminolysis with tetrahydrofurfurylamine, a nonstable cloud point in water was observed.



INTRODUCTION

L-Lactide is produced in large amounts through the biotechnological degradation of glucose, molasses, or starch.¹ Via ring-opening polymerization of lactide, which is widely described in the literature, linear polylactide (PLA) can be obtained.² Because of its hydrolytic instability, PLA is used as environmentally friendly packing material, resorbable sutures, or films in medical applications.³ Since PLA does not bear any functional groups, many attempts for synthesizing new alkyl-modified lactides were made.⁴ The main focus was to modulate the physical–chemical properties such as crystallinity, glass transition temperature, toughness, stiffness, and degradability. However, direct attempts for chemical modifications of lactide are rare because of rapid hydrolysis of the ester bonds.⁵

In contrast to lactide, methylenelactide ((6S)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dione) represents a free radical polymerizable derivative of lactide, which was described in the literature only once in 1969. In this 45 year old publication, the free radical homopolymerization and subsequent hydrolysis of the obtained poly(methylenelactide) to hydrophilic poly(α -hydroxyacrylic acid) is described. Furthermore, for poly(methylenelactide) only molecular weights below 1000 g mol^{-1} were determined by use of vapor pressure osmometry.⁶ Since then, this monomer was quasi-“forgotten” in the field of radical polymerization.

Activated esters play an important role e.g. in the field of peptide synthesis.⁷ In the area of polymer chemistry, activated (meth)acrylates have been known since 1972.⁸ For example, N-hydroxysuccinimide (meth)acrylate and pentafluorophenyl (meth)acrylate have been described as polymerizable activated

esters in the literature. In all these cases, the activation of the ester groups is a result of electron-withdrawing alcohol residues.⁹ However, activated alkyl esters can also be obtained from acids, which contain electron-withdrawing groups in the α -position to the ester carbonyl group. In this context, a polymerizable activated testosterone ester bearing an α -ammonium group was investigated several years ago.¹⁰ Esters from lactic acid are generally also activated due to the electron-withdrawing α -oxygen atom, and thus, the polyester chains of PLA can be easily degraded via hydrolyzation or aminolysis.

Accordingly, poly(methylenelactide) contains activated ester groups in its repeating monomeric units and therefore should also react readily with nucleophiles (Scheme 1). Thus, the main focus of the present study is directed to the investigation of the polymerization behavior of methylenelactide and the polymer analogous aminolysis under mild conditions.

EXPERIMENTAL SECTION

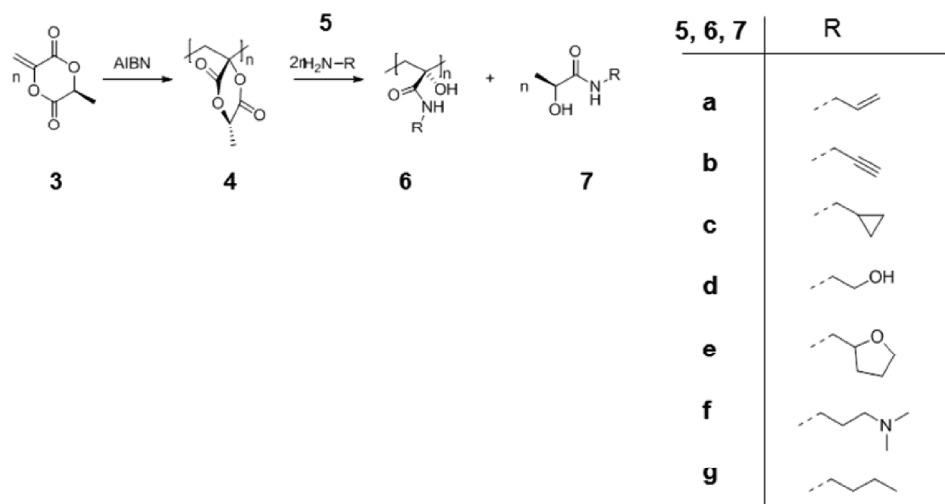
Materials and Methods. (3S)-cis-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (98%), 2,2'-azobis(2-methylpropanitrile), allylamine, N,N-dimethylformamide extra dry (99.8%), propargylamine, cyclopropylamine, ethanolamine, tetrahydrofurfurylamine, N-3-(dimethylamino)propyl-2-hydroxypropanamide, and butylamine were purchased from Sigma-Aldrich and Fluka. Benzoyl peroxide (75%) and N-bromosuccinimide (99%) were purchased from Alfa-Aesar. Triethylamine was stirred in potassium hydroxide and distilled before using. Dichloromethane, acetone, and methanol were distilled.

Received: January 7, 2015

Revised: May 7, 2015

Published: May 19, 2015

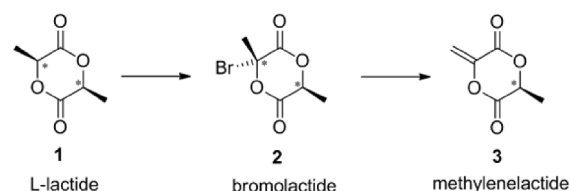


Scheme 1. Synthesis of Poly(α -hydroxyacrylamide) (6a–g)

^1H NMR spectra were recorded using a Bruker Avance III 600 at room temperature. The deuterated solvents were used as internal standards. NMR kinetics was recorded at room temperature in the following procedure: Polymer 4 (0.025 g, 1.76×10^{-4} mol) was dissolved in $\text{DMSO}-d_6$ (0.6 mL) at a concentration of 0.3 mol L^{-1} and placed in a NMR tube. First, polymer 4 was measured without amine ($t = 0$), and then 2.2 equiv of allylamine (0.0221 g, 29.1 μL , 3.87×10^{-4} mol) was added directly in to the NMR tube and shaken. After that, the ^1H NMR spectra were recorded at certain points of time. Infrared spectra (IR) were measured on a Nicolett 6700 Fourier transform equipped with a diamond single bounce attenuated total reflectance accessory at room temperature. The analyses were carried out with the software Omnic 7.0 from Thermo Scientific. IR kinetic measurements were recorded on a Nicolett 5700 Fourier transform at room temperature in a circular sealed liquid cell. The cell consists of 0.5 mm calcium fluoride windows. Polymer 4 ($c = 15 \text{ g L}^{-1}$, 0.105 mol L^{-1}) was dissolved in $\text{DMSO}-d_6$, and the first measurement was conducted without amine ($t = 0$). To 2 mL of the polymer 4 solution were added 2.2 equiv of allylamine (0.464 mmol, 26.51 mg, 34.88 μL). The mixture was shortly shaken (from this point, the measurements time starts) and placed into the liquid cell via a syringe. From there on, IR spectra were recorded at certain points of time. Gel permeation chromatography (GPC) measurements were performed using a ViscotekGPCmax VE2001 system. The system has a column set comprising one MZ-Gel-SDplus, 100 Å pore size and 10 μm particle size, 50 $\times$ 8.0 mm [length $\times$ i.d.] precolumn and two MZ-Gel SDplus linear, 10 μm particle size, 300 $\times$ 8.0 mm [length $\times$ i.d.] columns. The columns were constantly heated to a temperature of 60 $^\circ\text{C}$. N,N -Dimethylformamide (0.05 M LiBr) was used as eluent at a flow rate by 1 mL min^{-1} . For detection a Viscotek VE 3500 RI detector was used. The system was calibrated with polystyrene standards of a molecular range from 1280 to 1 373 000 g mol^{-1} . Turbidity measurements were performed with a turbidity photometer from Tepper GmbH. The measurements were conducted using a voltage-controlled semiconductor laser and a silicon photodiode ($\lambda = 590 \text{ nm}$). The samples were dissolved in distilled water (pH = 6.5) at a concentration of 50 mg mL^{-1} . Heating and cooling cycles were carried out at steps of 1 $^\circ\text{C min}^{-1}$. The specific rotation angle were measured on a polarimeter 341 from PerkinElmer (approach: wavelength (λ) 589 nm, temperature (t) 20 $^\circ\text{C}$, path length (l) 1 dm, concentration (c) 1 g/100 mL).

Experimental Procedures. Methylene lactide ((6S)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dione) (3) was synthesized from L-lactide (1) via bromolactide (2) followed by basic HBr elimination (Scheme 2) according to a method previously published in the literature (see Supporting Information).^{5b}

Scheme 2. Synthesis of Methylene lactide (3)



Procedure of Poly(methylene lactide) (4). To a 100 mL round two-necked pear-shaped flask methylene lactide (3) (2 g, 14.1 mmol) was added, dissolved in 7 mL of 1,4-dioxane, and purged with nitrogen for 20 min. Then, 1 mol % AIBN (22.82 mg, 0.141 mmol) dissolved in 0.8 mL of 1,4-dioxane and 1 mol % 2-mercaptoethanol (10 μL , 0.141 mmol) was added under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was put in an oil bath that was preheated to 74 $^\circ\text{C}$. The mixture was then stirred for 2.5 h at 70 $^\circ\text{C}$ which was controlled over an internal thermometer. Then, the polymer solution was allowed to cool down to room temperature, was diluted with 7 mL of acetone, precipitated in 140 mL of methanol, filtered, and dried under vacuum (2×10^{-2} mbar) at 100 $^\circ\text{C}$. Yield: 1.7 g, (85%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): $\delta = 5.80\text{--}5.10$ (broad q, 1 H), 3.70–2.30 (broad s, 2 H), 1.85–1.05 (broad d, 3 H) ppm. FT IR (cm^{-1}): 1774 (shoulder; $\nu(\text{C}=\text{O})$) and 1751, (s; $\nu(\text{C}=\text{O})$), 1259 (s; $\nu(\text{C}-\text{O})$), 1147 (s), 1381 (s), 1110 (s), 1047 (s).

General Procedure of the Aminolysis of Polymer 4. The aminolysis was carried out in a securitized flask at room temperature (22 $^\circ\text{C}$). Polymer 4 was dissolved in dry DMF (40 wt % polymer 4 and the corresponding amine in DMF) and degassed with nitrogen for 30 min. Under stirring, 2.2 mol equiv of the amine was added dropwise via syringe, and the reaction mixture was then stirred overnight. Afterward, the solution was diluted with DMF, precipitated in the 10-fold amount of acetone, centrifuged, and decanted. The obtained solid material was dried under vacuum (2×10^{-2} mbar) at 40 $^\circ\text{C}$. This purification procedure was repeated once. The precipitants of both purification cycles were combined and evaporated to dryness in order to analyze the side product.

Procedure of Poly(N -allyl- α -hydroxyacrylamide) (6a). 2 g (14.07 mmol) of polymer 4, 2.3 mL (31 mmol) of allylamine (5a), and 5.9 mL of dry DMF. Yield: 1.41 g (79%). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): $\delta = 8.25\text{--}7.2$ (broad s, 1H), 5.90–5.65 (s, 1H), 5.20–4.92 (d, 2H), 3.88–3.44 (s, 2H), 2.8–1.6 (s, 2H) ppm. FT IR (cm^{-1}): 3650 (w), 3200 (w; $\nu(\text{OH})$), 1641 (s; $\nu(\text{C}=\text{O})$, amide I), 1523 (s; $\nu(\text{NH})$, amide II).

N -Allyl- α -hydroxypropanamide (7a). ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 600 MHz): $\delta = 7.79$ (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.15–5.065 (dq,

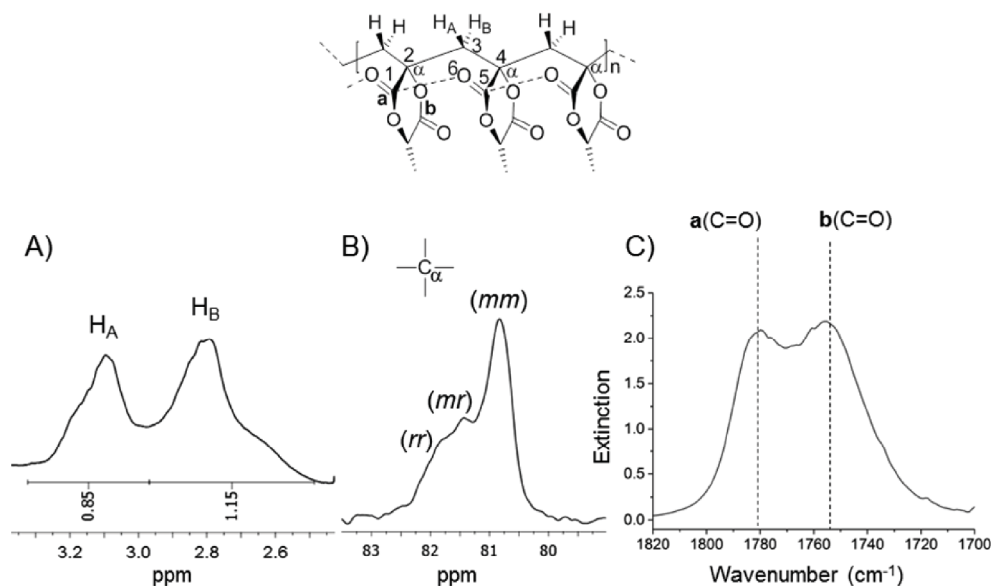


Figure 1. (A) Backbone methylene triad region shows different H_A and H_B protons (¹H NMR, CD₃CN, 600 MHz, 70 °C, *c* = 5 mg mL⁻¹). (B) An isotactic upfield signal (mm) for the quaternary carbon (¹³C NMR, DMSO-*d*₆, 150 MHz, *c* = 100 mg mL⁻¹). (C) Separated carbonyl stretching vibrations (*c* = 15 mg mL⁻¹) of poly(methylenelactide) (4).

²*J* = 1.78 Hz, ³*J* = 17.23 Hz, ⁴*J* = 1.80 Hz, 1H), 5.05–5.00 (dq, ²*J* = 1.60 Hz, ³*J* = 10.34 Hz, ⁴*J* = 1.58 Hz, 1H), 3.98 (q, ³*J* = 6.74 Hz, 1H), 3.70 (m, 2H), 1.21 (d, ³*J* = 6.74 Hz, 3H) ppm. MS (EI): *m/z* (%): calculated for C₆H₁₁NO₂ 129.16; found 129.00. See Supporting Information for the experimental data of polymers 6b–g and the lactamide 7b–g.

RESULTS AND DISCUSSION

Methylenelactide (3) polymerizes relatively fast and quantitatively under free radical conditions with 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile) (AIBN) as initiator (see Supporting Information, Figure S3) to an optically active polymer (specific rotation angle: poly(methylenelactide) (4) [*α*]_D²⁰ = −38.5 ± 0.5° (*c* = 1; acetone); methylenelactide [*α*]_D²⁰ = −10 ± 0.2° (*c* = 1; acetone)). High molecular weights of around *M*_n = 10⁵ g mol⁻¹ with moderate dispersities of about *D* = 2.5 were detected. With focus on a better solubility of the poly(α-hydroxyacrylamides) obtained after the polymer analogous aminolysis a chain transfer agent was applied in the polymerization of methylenelactide in order to reduce the molecular weights of the polymer chains. In the presence of 2-mercaptoethanol as chain transfer agent, lower molecular weights of around *M*_n = 4 × 10⁴ g mol⁻¹ with a similar dispersity of *D* = 2.7 were obtained.

Surprisingly, the radical prepared poly(methylenelactide) (4) shows a spiro-type isotactic-biased structure according to ¹H NMR and ¹³C NMR spectroscopies by references to diastereotopic backbone proton (Figure 1, part A, Figure S4) and an upfield signal for the quaternary carbon (Figure 1, part B, Figure S6). The broad resolution of the diastereotopic protons is reasonable by steric restriction of the chain mobility, and in addition, slight parts of syndiotactic or atactic sequences (as it could be seen on the quaternary carbon (C_α) in the ¹³C NMR) can be responsible for the slight difference in the proton intensity. Overall, the quaternary carbon (C_α) should show an almost equal triad resolution in an atactic polymer consisting of syndiotactic (*rr*), atactic (*mr*), and isotactic (*mm*) sequences. In the case of isotactic-biased polymer the triad resolution is signed by a large upfield peak (*mm*) and small shoulders for

atactic (*mr*) and syndiotactic (*rr*) sequences. Our findings are equal to the results of a close relative monomer of methylenelactide named α-methylene-γ-butyrolactone. It is known from the literature that α-methylene-γ-butyrolactone prepared by anionic polymerization shows the same predominant upfield peak for the quaternary carbon (C_α), and hence it was signed as isotactic-biased atactic polymer (Figure 1, part B, Figure S6).¹¹ Generally, the tacticity of a polymer chain depends on the polymerization mechanism. Radical initiation of e.g. standard (meth)acrylates usually leads to the preferred formation of atactic polymer chains while anionic, cationic, and catalytic polymerizations (Ziegler–Natta and metallocene catalyst) induce highly stereo-regulated polymerizations (isotactic or syndiotactic).¹² Only the radical polymerization of (meth)acrylic esters bearing exceptionally bulky groups such as triphenylmethyl groups result in the formation of highly isotactic polymers. In the literature, this effect of bulky (meth)acrylates is referred to the reduced flexibility of the active chain end and the approaching monomer during the propagation steps.¹³ Accordingly, the reason for this isotactic-biased chain growth in poly(methylenelactide) is due to the low chain mobility of the bulky spiro-type lactide units and to high dipole–dipole interactions of the active chain ends and the approaching methylenelactide monomers, which induces a preorientation in each chain growth step. Additionally, the steric restriction of the chain mobility result in a high glass transition temperature (*T*_g) of 244 °C. Furthermore, the dipole–dipole interaction induces a regular orientation of the moieties along the polymer chain which might cause the formation of a six-membered ring.¹⁴ These six-membered rings induced by neighboring-group effects, a new type of self-activation, are responsible for the graded carbonyl vibrations that can be seen in the corresponding IR spectra (*ν*_a = 1779 cm⁻¹, *ν*_b = 1755 cm⁻¹) (Figure 1, part C).

A method for detecting neighboring-group effects represents the copolymerization with a nonpolar comonomer. The copolymerization product of methylenelactide and styrene shows only one carbonyl band at *ν* = 1755 cm⁻¹, which is very

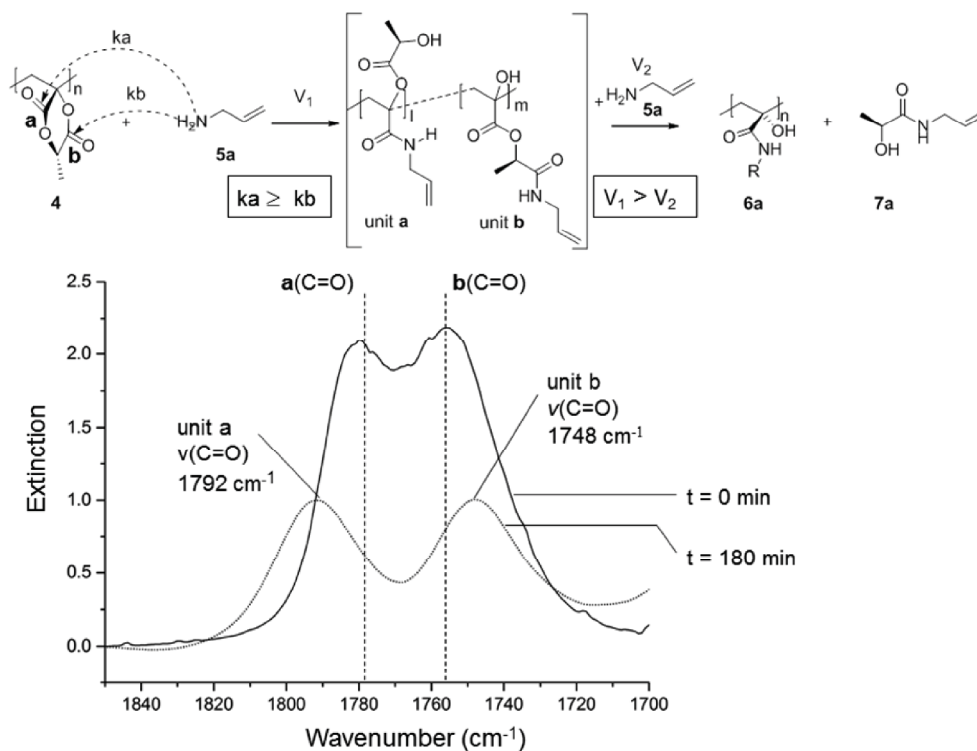


Figure 2. Aminolysis of poly(methylenelactide) (4) with 2.2 equiv of allylamine (5a) with the attendant infrared kinetic measurement ($c(4) = 0.105 \text{ mol L}^{-1}$, $c(5a) = 0.231 \text{ mol L}^{-1}$), in a 37-fold dilution compared to the experimental conditions (mol % = 0.73 (4), 1.6 (5a), and 97.67 (DMSO- d_6)).

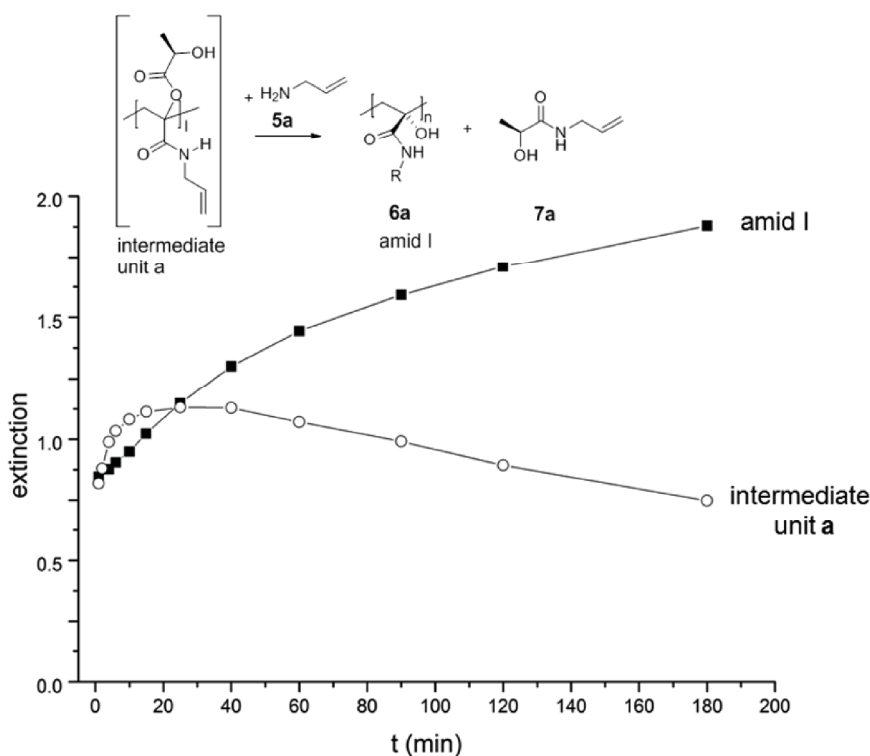
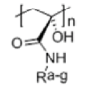


Figure 3. Comparison of the intensity of the carbonyl stretching vibration of intermediate unit a at 1792 cm^{-1} and the increasing amide I band at 1670 cm^{-1} during the IR kinetic measurement. The values of the increasing amide I band result by the aminolysis of both ester bonds (intermediate units a and b).

similar to the carbonyl bands of L-lactide itself ($\nu = 1752 \text{ cm}^{-1}$) (see Supporting Information Figure S16). This clearly indicates

that inserted styrene units prevent dipole–dipole interactions and the self-activation of the esters. Therefore, IR kinetics with

Table 1. Glass Transition Temperature of the Polymers 6a–g

6	6 (R _{a-g})						
	a	b	c	d	e	f	g
							
T _g (°C)	146	136	178	157	113	76	96

the copolymer shows a much longer aminolysis instead of the homopolymer **4** (Figures S13 and S17).

Because of the presence of two separated carbonyl bands in the corresponding IR spectra of the polymer **4**, both types of carbonyl groups possess different reactivities toward nucleophilic attacks. By treating **4** with varied amines like allylamine, propargylamine, ethanolamine, cyclopropylamine, tetrahydrofurfurylamine, 3-(dimethylamino)-1-propylamine, and butylamine (2.2 equiv per monomeric unit, Scheme 1) hydrophilic poly(α -hydroxyacrylamides) and the corresponding lactamide as coupling products were obtained quantitatively under mild conditions. For example, the successful aminolysis with allylamine was proved by ¹H NMR (Figure S11).

As expected, the ¹H NMR kinetics (Figure S12) show a very rapid aminolysis at room temperature, proved by the cyclic lactide CH proton signals at 5.70–5.20 ppm which completely vanished after about 4 min.

Unfortunately, the exact mechanism could not be followed due to the overlapping ¹H NMR signals of amine **5a**, polymer **6a**, the lactamide **7a**, and the intermediate polymer units **a** and **b** that were formed during the aminolysis (see Figure 2). Therefore, we used IR spectroscopy for following the aminolysis since decreasing of the carbonyl bands could be observed separately. With the intention to state the results as clearly as possible, Figure 2 only contains the IR spectra that were recorded at the starting point $t = 0$ and $t = 180$ min. The whole experiment is presented in the Supporting Information, Figure S13.

The kinetic point at 180 min indicates that both of these ester bands are new due to the more shifted ester band at 1792 cm⁻¹, which belongs to the polymer intermediate unit **a** (square brackets, Figure 2) and the ester band at 1748 cm⁻¹ which belongs to the polymer intermediate unit **b** (square brackets, Figure 2). According to the free carbonyl signal from intermediate unit **a** at 1792 cm⁻¹ in comparison to the intermediate unit **b** at 1748 cm⁻¹ (see Figure S13), it becomes clear that the first aminolysis is finished after around 15 min due to the about 4 times higher dilution in comparison to the ¹H NMR kinetics (ca. 4 min). The second aminolysis dominates after around 50 min indicated by the decreasing carbonyl band at 1792 cm⁻¹ (Figure 3).

The ¹H NMR and the IR kinetics of the experimental conditions with 2.2 equiv of amine per monomeric units evaluate the rate of the aminolysis. In the case of IR kinetics selectively shows which ester reacts preferentially faster $k_a \geq k_b$ (Figure 2, Figure S13 and Table S1).

In order to get more information on the aminolysis mechanism on these graded reactive esters, only 1 equiv of amine per monomeric unit was used. In this control IR kinetics L-lactic acid was released through hydrolysis of the intermediate unit **a**. This can be clearly seen by a rising carbonyl IR signal at

1709 cm⁻¹, which is in agreement with the IR band of L-lactic acid ($\nu = 1712$ cm⁻¹) (Figure S14). Besides the released L-lactic acid, the carbonyl band of the intermediate unit **b** arises which proved the nucleophilic attack of both esters. As expected, the nucleophilic attack is preferred to the more activated ester (at 1779 cm⁻¹) while the nucleophilic attack on the less activated ester (at 1755 cm⁻¹) proceeds much slower.

The new poly(α -hydroxyacrylamides) (**6a–g**) should show the same diastereotopic resolution of the backbone protons and an upfield peak for the quaternary carbon (C_α) as polymer **4** due to the reason that a change of the isotacticity goes along with the break of carbon–carbon bonds and that cannot happen during an aminolysis. On poly(*N*-allyl- α -hydroxyacrylamide) (**6a**) exemplary this property can be observed in Figures S8 and S9.

The new isotactic-biased poly(α -hydroxyacrylamides) (**6a–g**) were characterized by use of differential scanning calorimetry (DSC) measurements (Table 1) to determine the glass transition temperature. A T_g of 76 °C for isotactic-biased poly(*N,N*-(3-(dimethylamino)-propyl)- α -hydroxyacrylamide) (**6f**) is determined that is 33 °C higher than the T_g of the analogous atactic OH-free poly(*N,N*-(3-(dimethylamino)-propyl)acrylamide) (T_g = 43 °C), while atactic poly(*N,N*-(3-(dimethylamino)propyl)methacrylamide) shows a T_g value of 101 °C.¹⁵ This leads to the assumption that the OH group in the α -position of each repeating monomeric unit increases the stiffness of the main chain of polymer **6f** relative to the OH-free analogous, while the bulkier α -methyl group of the methacryl units is even more effective with respect to polymer stiffness. The two OH groups of isotactic-biased poly(*N*-(2-hydroxyethyl)- α -hydroxyacrylamide) (**6d**) cause an even higher T_g of 157 °C compared to allyl-, propargyl-, and butyl-modified isotactic-biased poly(α -hydroxyacrylamide) (Table 1). However, the highest T_g in this series was found for isotactic-biased poly(*N*-cyclopropyl- α -hydroxyacrylamide) (**6c**) (T_g = 178 °C), which indicate that the three-membered ring strongly increases the stiffness of the polymeric segments. In contrast to **6c**, the attached five-membered THF moiety in **6e** causes only moderately increased chain stiffness (T_g 113 °C).

Dynamic light scattering (DLS) measurements clearly indicate aggregation phenomena of the polymers **6a–g** which can most likely be referred to the formation of intermolecular hydrogen bonds. Since the degree of polymerization (P_n) of poly(methylenelactide) (**4**) is not affected by aminolysis, the M_n values of polymers **6a–g** can simply be calculated by use of the equation $P_n = M_n/M_{mon}$ or $M_n = P_n M_{mon}$.

All polymers **6a–g** were soluble in e.g. water, DMF, and DMSO. In the case of poly(*N*-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (**6e**), thermoresponsive solubility behavior in water (pH 6.5) was observed. Figure 4 illustrates the cloud points after two consecutively performed transmittance

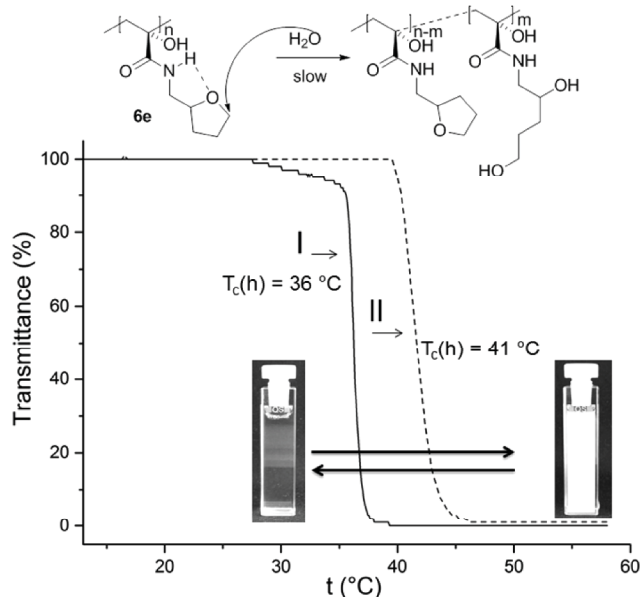


Figure 4. Two consecutive performed transmittance measurements I + II (—) and (---) at a concentration of 50 mg mL⁻¹ of polymer **6e** in water (pH 6.5) from 13 to 58 °C at a rate of 1 °C/min to demonstrate the hydrolytic ring-opening effect of the THF moiety on the cloud point.

measurements. The cloud point was found to increase during thermal treatment. This behavior indicates an increasing hydrophilicity which can be attributed to a ring-opening reaction taking place at the THF moiety. After storing the polymer **6e** in water at room temperature overnight, a clear solution was found over the whole temperature range. Via ¹H NMR spectroscopy, it was found that approximately 40% of the THF moieties were hydrolyzed (Figures S14 and S15).

CONCLUSION

In conclusion, widely applied L-lactide (**1**) was converted to methylenelactide (**3**) which belongs to the group of “forgotten monomers”. In this report, the monomer was reinvestigated with respect to polymerization and polymer analogous aminolysis. Surprisingly, it was found that the methylenelactide chain is isotactic-biased. The low chain mobility through the bulky polar lactide causes an exceptionally high glass transition of 244 °C. This arrangement also induces different reactivities of both ester bonds. This new type of self-activation can be explained by neighboring-group effects. As detection method for the neighboring-group effects, methylenelactide (**3**) was copolymerized with an excess of styrene. The resulting copolymer shows only one type of ester band in IR spectroscopy due to hindered neighboring dipolar lactide–lactide interactions through the styrene units. Poly(methylenelactide) (**4**) undergoes an extremely rapid aminolysis due to this new type of highly self-activated ester groups and should be classified in the field of known active ester polymers. In the case of partially water-soluble poly(*N*-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (**6e**), a cloud point of ca. 36 °C in water was detected in the first heating cycle and continuously shifted to higher temperatures because of the intramolecular hydrogen bond activated ring-opening hydrolysis of the THF moieties yielding more hydrophilic structures.

The above-described findings may initiate further research in the area of polymer functionalization.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

Experimental and analytic data of polymer **4**, the polymers **6a–g**, the lactamide **7a–g**, and of the kinetics (¹H NMR, IR). The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.macromol.5b00040.

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: h.ritter@hhu.de (H.R.).

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors gratefully thank Carolin Fleischmann and Melanie Kemnitz for helpful discussions, Maria Beuer for measurement the ¹³C NMR spectra, and Rolf Linder, a member of Prof. Dr. Michael Schmitt's group at the Institute of Physical Chemistry, Heinrich-Heine-University, for providing the infrared equipment (circular sealed liquid cell, rebuilt Nicolett 5700 Fourier transform) and for supporting the infrared kinetic measurements.

REFERENCES

- (1) (a) Gokhale, D.; Dumbrepatil, A.; Adsul, M.; Chaudhari, S.; Khire, J. *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *74*, 333–335. (b) Groot, W.; van Krieken, J.; Sliemers, O.; de Vos, S. Production and Purification of Lactic Acid and Lactide. In *Poly(Lactic Acid)*; Auras, R., Lim, L.-T., Selke, S. E. M., Tsuj, H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2010; pp 1–18. (c) Wasewar, K. L.; Pangarkar, V. G.; Heesink, A. B. M.; Versteeg, G. F. *Chem. Eng. Sci.* **2003**, *58*, 3385–3393. (d) Narayan, R.; Wu, W.-M.; Criddle, S. C. U.S. Pat. Appl. Publ., 2013. (e) Dong, H.; Esser-Kahn, A. P.; Thakre, P. R.; Patrick, J. F.; Sottos, N. R.; White, S. R.; Moore, J. S. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2011**, *4*, 503–509. (f) Pelouze, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1845**, *53*, 112–124.
- (2) (a) Dechy-Cabaret, O.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147–6176. (b) Chuma, A.; Horn, H. W.; Swope, W. C.; Pratt, R. C.; Zhang, L.; Lohmeijer, B. G. G.; Wade, C. G.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L.; Rice, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6749–6754.
- (3) (a) Hiraishi, A. Environmental Applications. In *Poly(Lactic Acid)*; Auras, R., Lim, L.-T., Selke, S. E. M., Tsuj, H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2010; pp 477–486. (b) Mochizuki, M. Textile Applications. In *Poly(Lactic Acid)*; Auras, R., Lim, L.-T., Selke, S. E. M., Tsuj, H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2010; pp 469–476. (c) Obuchi, S.; Ogawa, S. Packaging and Other Commercial Applications. In *Poly(Lactic Acid)*; Auras, R., Lim, L.-T., Selke, S. E. M., Tsuj, H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2010; pp 457–467. (d) Suzuki, S.; Ikada, Y. Medical Applications. In *Poly(Lactic Acid)*; Auras, R., Lim, L.-T., Selke, S. E. M., Tsuj, H., Eds.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, 2010; pp 443–456.
- (4) (a) Yin, M.; Baker, G. L. *Macromolecules* **1999**, *32*, 7711–7718. (b) Trimaille, T.; Möller, M.; Gurny, R. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 4379–4391. (c) Lou, X.; Detrembleur, C.; Jérôme, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, *24*, 161–172. (d) Marcincinova-Benabdillah, K.; Boustta, M.; Coudane, J.; Vert, M. *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 1279–1284. (e) Such, G. K.; Quinn, J. F.; Quinn, A.; Tjipito, E.; Caruso, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9318–9319.
- (5) (a) Abayasinghe, N.; Smith, Jr., D. W. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **2001**, *42* (2). (b) Jing, F.; Hillmyer, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13826–13827. (c) Fiore, G. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 870. (d) Castillo, J. A.; Borchmann, D. E.; Cheng, A. Y.; Wang, Y.; Hu, C.; García, A. J.; Weck, M. *Macromolecules* **2011**, *45*, 62–69.
- (6) (a) Scheibelhoffer, A.; Blose, S.; Wiliam, A.; Harwood, H. J. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **1969**, *10*, 1375–

1380. (b) Scheibelhoffer, A. S. Synthesis and Polymerization of 3,6-Dimethylene-1,4-dioxane-2,5-dione and 3-Methylene-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione. Ph.D. Dissertation, University of Akron, 1968.

(7) (a) Chen, J. P.; Huffman, A. S. *Biomaterials* **1990**, *11*, 631–634.

(b) Chen, J. P.; Yang, H. J.; Huffman, A. S. *Biomaterials* **1990**, *11*, 625–630. (c) Wu, Z. *J. Appl. Polym. Sci.* **2008**, *110*, 777–783.

(d) Uludag, H.; Wong, M.; Man, J. *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *75*, 583–592. (e) Guan, J.; Hong, Y.; Ma, Z.; Wagner, W. R. *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1283–1292. (f) Anderson, G. W.; Zimmerman, J. E.; Callahan, F. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1839–1842.

(8) (a) Ferruti, P. *Polymer* **1972**, *13*, 462. (b) Batz, H.-G.; Franzmann, G.; Ringsdorf, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 1103–1104.

(9) (a) He, L.; Szameit, K.; Zhao, H.; Hahn, U.; Theato, P. *Biomacromolecules* **2014**, *15*, 3197–3205. (b) *Functional Polymers by Post-polymerization Modification: Concepts, Guidelines and Applications*; Theato, P., Klok, H.-A., Eds.; John Wiley & Sons: Weinheim, Germany, 2013. (c) Gauthier, M. A.; Gibson, M. I.; Klok, H.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 48–58. (d) Mohr, N.; Barz, M.; Forst, R.; Zentel, R. *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1522–1527.

(10) Ritter, H. *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1982**, *3*, 431–435.

(11) Akkapeddi, M. K. *Macromolecules* **1979**, *12*, 546–551.

(12) (a) Fowells, W.; Schuerch, C.; Bovey, F. A.; Hood, F. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1396–1404. (b) Cossee, P.; Cossee, P. *Tetrahedron Lett.* **1960**, *1*, 17–21. (c) Kaminsky, W. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2004**, *42*, 3911–3921. (d) Schildknecht, C. E.; Gross, S. T.; Davidson, H. R.; Lambert, J. M.; Zoss, A. O. *Ind. Eng. Chem.* **1948**, *40*, 2104–2115.

(13) Nakano, T.; Mori, M.; Okamoto, Y. *Macromolecules* **1993**, *26*, 867–868.

(14) Gormanns, M.; Rehse, H.; Ritter, H. *Makromol. Chem.* **1991**, *192*, 745–755.

(15) Schmitz, S.; Ritter, H. *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, *28*, 2080–2083.

Supporting Information

Self-Activation of Isotactic Poly(methylenelactide) Through Neighboring Group-Effects: A Sophisticated Type of Reactive Polymers

Judita Britner and Helmut Ritter *

Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry, Heinrich-Heine-University,

Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Germany)

Table of Contents

1	Experimental procedures	S1
1.1	Synthesis of (3 <i>R</i> ,6 <i>S</i>)-3-bromo-3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (2)	S1
1.2	Synthesis of (6 <i>S</i>)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dione (Methylenelactide) (3)	S1
1.2.1	Polymerisation of Methylenelactide (3)	S2
1.2.2	General Procedure of the Aminolysis from Poly(methylenelactide) (4)	S2
1.2.3	Copolymerisation of Methylenelactide (3) with Styrene (ratio of 1:5).....	S5
2	Additional data and Figures.....	S6
	Figure S1: ¹ H NMR spectrum of bromo-lactide (2).....	S6
	Figure S2: ¹ H NMR spectrum of methylenelactide (3).....	S6
	Figure S3: ¹ H NMR kinetics of the homopolymerization of methylenelactide.....	S7
	Figure S4: ¹ H NMR spectrum of poly(methylenelactide) (4) at 70 °C.	S7
	Figure S5: ¹ H NMR spectrum of poly(methylenelactide) (4).	S8
	Figure S6: ¹³ C{ ¹ H} spectrum of poly(methylenelactide) (4).....	S8
	Figure S7: ¹ H NMR spectrum of poly(<i>N</i> -allyl- α -hydroxyacrylamide) (6a).....	S9
	Figure S8: ¹ H NMR spectrum of poly(<i>N</i> -allyl- α -hydroxyacrylamide) (6a).....	S9
	Figure S9: ¹³ C{ ¹ H} spectrum of poly(<i>N</i> -allyl- α -hydroxyacrylamide) (6a).....	S10
	Figure S10: ¹ H NMR spectrum of <i>N</i> -allyl- α -hydroxypropanamide (7a).....	S10
	Figure S11: Abstract of the ¹ H NMR spectrum of (4), (6a) and (7a).....	S11
	Figure S12: ¹ H NMR kinetics of the aminolysis from poly(methylenelactide) (4)	S11
	Figure S13: Aminolysis of poly(methylenelactide) (4) with 2.2 equivalent of allylamine (5a) .	S12
	Tabel S1: Data of the maxima from the ester bands 12	
	Figure S14: IR kinetics of poly(methylenelactide) (4) with one equivalent of allylamine (5a)...	S13
	Figure S15: ¹ H NMR spectrum of the copolymer poly(methylenelactide-co-styrene).	S14
	Figure S16: IR spectrum of poly(methylenelactide-co-styrene) (c = 15 mg ml ⁻¹) in DMSO-d ₆ . .	S14

Figure S17: IR kinetics of poly(methylenelactide-co-styrene) [1:2] ($c = 15 \text{ mg mL}^{-1}$)	S15
Figure S18: ^1H NMR spectrum of poly(<i>N</i> -tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (6e).	S16
Figure S19: ^1H NMR spectrum of poly(<i>N</i> -tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (6e) shows after transmittance measurements.....	S16

1 Experimental procedures

1.1 Synthesis of (3*R*,6*S*)-3-bromo-3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (2)

To a 500 mL three-neck flask conducted with a reflux condenser L-lactide (**1**) (65 g, 0.451 mol), dichloromethane (325 mL) and *N*-bromosuccinimide (NBS) (89 g, 0.5 mol) were added. The mixture was heated to reflux (80 °C) under stirring. Benzoyl peroxide (9 mmol, 2,18 g) dissolved in dichloromethane (33 mL) was added to the mixture within 20 minutes. The mixture was stirred for 48 hours at 80°C and then allowed to cool down to room temperature. The precipitate was filtered from the solution many times until the filtrate was clear. The filtrate was evaporated to dryness, while a yellow solid remained. The yellow solid was dissolved in dichloromethane (245 mL) and washed three times (3 x 500 mL) with 0.2 M sodium bisulfite solution and once (500 mL) with saturated sodium chloride. The organic layer was dried with MgSO₄ and evaporated to dryness. The remaining pale yellow solid was recrystallized from a 150 mL mixture of ethyl acetate and hexanes (1:1), filtered and dried in vacuum ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar). The filtrate off the first recrystallization was evaporated to dryness and the remaining solid was recrystallized once again. Total yield: 62.46g (62 %); ¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz): δ = 5.49 (q, 1H, ⁴*J* = 6.8 Hz,-), 2.33 (s, 3H), 1.73 (d, 3H, ⁴*J* = 6.8 Hz,) ppm; ¹³C{¹H} NMR (CDCl₃, 126 MHz): δ = 164.8, 161.3, 81.5, 29.8, 16.6 ppm; FT-IR (cm⁻¹): 2946 ν(w, CH), 1791 und 1768 ν(s, C=O), 1442 ν(m, CH₃), 1381 δ_s(m, CH₃), 524 ν(s, C-Br).

1.2 Synthesis of (6*S*)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxan-2,5-dione (Methylenelactide)

(3)

To a 500 mL three-neck flask dried (3*R*,6*S*)-3-bromo-3,6-dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (31.2 g, 0.140 mol) (**2**) and dichloromethane (200 mL) were added. The solution was kept under nitrogen atmosphere and cold to 0-5°C in an ice bath. Triethylamine (21.5 mL, 0.154 mol) was added dropwise to the flask. After the addition, the reaction mixture was stirred at 0-5 °C for 1 h and then for another 1 hour at room temperature (22 °C). After that, the reaction mixture was washed three times (3 x 400 mL) with 1 M HCl, once (400 mL) with saturated sodium chloride, dried with MgSO₄ and evaporated to dryness. The pale yellow solid was

purified by sublimation at 45 °C in vacuum ($4 \cdot 10^{-1}$). Total yield: 11,5 g (58 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500 MHz): δ = 5.77 (d, 1H, 2J = 2.5 Hz), 5.56 (d, 1H, 2J = 2.5 Hz), 5.44 (q, 1H, 4J = 6.9 Hz), 1.53 (d, 3H, 4J = 6.9 Hz,) ppm; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (DMSO- d_6 , 126 MHz): δ = 163.6, 157.5, 143.7, 108.3, 72.3, 16.8 ppm; FT-IR (cm^{-1}): 3140 $\nu(\text{m}, -\text{C}=\text{CH})$, 1759 und 1729 $\nu(\text{s}; \text{C}=\text{O})$, 1646 $\nu(\text{m}; -\text{C}=\text{CH})$, 1450 $\nu(\text{m}, -\text{CH}_3)$, 1377 $\delta(\text{s}, \text{CH}_3)$; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_6\text{H}_6\text{O}_4$ 142.11, found 142 [M^+], 114.115, 86, 44.43, 40.

1.2.1 Polymerisation of Methylene lactide (3)

To a 100 mL round two-necked pear shaped flask methylenelactide (**3**) (2 g, 14.1 mmol) was added, dissolved in 7 mL of 1,4-dioxane and purged with nitrogen for 20 minutes. Then, 1 mol% AIBN (22.82 mg, 0.141 mmol) dissolved in 0.8 mL of 1,4-dioxane and 1 mol% 2-mercaptoethanol (10 μL , 0.141 mmol) was added under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was put in an oil bath that was preheated to 74 °C. The mixture was then stirred for 2.5 hours at 70 °C which was controlled over an internal thermometer. Then, the polymer solution was allowed to cool down to room temperature, was diluted with 7 mL of acetone, precipitated in 140 mL of methanol, filtered and dried in vacuum ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar) at 100 °C. Yield: 1.96 g, (98%); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 5.80-5.10 (broad q, 1H), 3.70-2.30 (broad s, 2H;), 1.85-1.05 (broad d, 3H) ppm; FT IR (cm^{-1}): 1774 (shoulder; $\nu(\text{C}=\text{O})$) and 1751, (s; $\nu(\text{C}=\text{O})$), 1259 (s; $\nu(\text{C}-\text{O})$), 1147 (s), 1381 (s), 1110 (s), 1047 (s).

1.2.2 General Procedure of the Aminolysis from Poly(methylene lactide) (4)

The aminolysis was carried out in a securitized flask at room temperature (22 °C). Polymer **4** was dissolved in dry DMF (40 wt% polymer **4** and the corresponding amine in DMF) and degassed with nitrogen for 30 minutes. Under stirring, 2.2 molar equivalents of the amine were added dropwise via syringe and the reaction mixture was then stirred overnight. Afterwards, the solution was diluted with DMF, precipitated in the 10 fold amount of acetone, centrifuged and decanted. The obtained solid material was dried in vacuum ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar) at 40 °C. This purification procedure was repeated once. The precipitants of both purification-cycles were combined and evaporated to dryness in order to analyze the side-product.

Poly(*N*-allyl- α -hydroxyacrylamide) (6a): 2 g (14.07 mmol) of polymer **4**, 2.3 mL (31 mmol) of allylamine (**5a**) and 5.7 mL of dry DMF. Yield: 1.41 g (79 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.25-7.2 (broad s, 1H), 5.90-5.65 (s, 1H), 5.20-4.92 (d, 2H), 3.88-3.44 (s, 2H), 2.8-1.6 (s, 2H) ppm; FT IR (cm^{-1}): 3650(w), 3200 (w; $\nu(\text{OH})$), 1641 (s; $\nu(\text{C=O})$, amid I), 1523 (s; $\nu(\text{-NH})$, amid II).

N-allyl- α -hydroxypropanamide (7a): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.79 (s, 1H), 5.79 (m, 1H), 5.41 (s, 1H), 5.15-5.065 (dq, 1H, 2J = 1.78 Hz, 3J = 17.23 Hz, 4J = 1.80 Hz,), 5.05-5.00 (dq, 1H, 2J = 1.60 Hz, 3J = 10.34 Hz, 4J = 1.58 Hz,), 3.98 (q, 1H, 3J = 6.74 Hz,), 3.70 (m, 2H;), 1.21 (d, 3H, 3J = 6.74 Hz) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 129.16, found 129.00

Poly(*N*-propargyl- α -hydroxyacrylamide) (6b): 1 g (7.04 mmol) of polymer **4**, 1 mL (15.5 mmol) of propargylamine (**5b**) and 2.8 mL of dry DMF. Yield: 0.8 g (91 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.15-7.50 (broad s, 1H), 6.5-4.8 (broad s, 1H), 4.00-3.67 (broad s, 2H), 3.09-2.93 (broad, s 1H), 2.30-1.45 (broad s, 2H) ppm; IR (cm^{-1}): ν = 3283 (w), 2390 (w; $\nu(\text{-OH})$), 2123 (w, $\nu(\text{-C}\equiv\text{CH})$), 1652 (s; $\nu(\text{C=O})$, amid I), 1513 (s; $\nu(\text{-NH})$, amid II).

N-propargyl- α -hydroxypropanamide (7b): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.08 (broad s, 1H), 6.3-4.90 (broad s, 1H), 3.97 (q, 1H, 3J = 6.76 Hz), 3.84 (ddd, 2H, 3J = 10.78 Hz, 4J = 2.57 Hz), 3.03 (t, 1H, 4J = 2.57 Hz), 1.19 (d, 3H 3J = 6.76 Hz) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_6\text{H}_9\text{NO}_2$ 127.14, found 127.20

Poly(*N*-cyclopropyl- α -hydroxyacrylamide) (6c): 2 g (14.07 mmol) of polymer **4**, 2.15 mL (31 mmol) of cyclopropargylamine (**5c**) and 5.7 mL of dry DMF. Yield: 0.7 g (40 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.00-7.30 (broad s, 1H), 6.45-4.40 (broad s, 1H), 2.58 (broad s, 1H), 2.4-1.6 (broad s, 2H), 0.52 (broad s, 4H) ppm; IR (cm^{-1}): ν = 3015 (w; $\nu(\text{-OH})$), 1650 (s; $\nu(\text{C=O})$, amid I), 1523 (s; $\nu(\text{-NH})$, amid II), 1470 (m; $\nu(\text{-CH}_2\text{))$.

N-cyclopropyl- α -hydroxypropanamide (7c): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.63 (broad s, 1H), 5.33 (d, 1H, 3J = 5.14 Hz), 3.93 – 3.88 (dq, 1H, 3J = 6.79 Hz, 5.14), 2.67 – 2.62 (m, 1H), 1.17 (d, 3H, 3J = 6.79 Hz), 0.60 – 0.56 (m, 2H), 0.47 (m, 2H) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2$ 129.16, found 129.20

Poly(*N*-(2-hydroxyethyl)- α -hydroxyacrylamide) (**6d**): 2 g (14.07 mmol) of polymer **4**, 1.9 mL (31 mmol) of ethanolamine (**5d**) and 5.8 mL of dry DMF. Yield: 1.52 g (82 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.05-7.30 (broad s, 1H), 6.90- 5.30 (broad s, 1H), 4.95-4.40 (broad s, 1H), 3.54-3.38 (broad s, 2H), 3.28-2.94 (broad s, 2H), 2.8-1.6 (broad s, 2H) ppm; IR (cm^{-1}): ν = 3291 (w), 2933 (w; (OH)), 1644 (s; (C=O), amid I), 1532 (s; (-N-H), amid II).

N-(2-hydroxyethyl)- α -hydroxypropanamide (**7d**): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.60 (broad s, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 3.94 (q, 1H, 3J = 6.80 Hz), 3.40 (t, 2H, 3J = 6.10 Hz), 3.14 (m, 2H), 1.20 (d, 3H, 3J = 6.80 Hz) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NO}_3$ 133.15, found 134.20

Poly(*N*-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (**6e**): 1.28 g (9 mmol) of polymer **4**, 2.05 mL (19.8 mmol) of tetrahydrofurfurylamine (**5e**) and 5 mL of dry DMF. Yield: 1.05 g (68 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.93-7.40 (broad s, 1H), 6.5-4.9 (broad s, 1H), 4.05-3.80 (broad s, 1H), 3.79-3.53 (broad d, 2H), 3.25-2.80 (broad s, 2H), 1.94-1.68 (broad s, 3H), 1.58- 1.37 (broad s, 1H) ppm; IR(cm^{-1}): ν = 3325 (w), 2931 (w), 2870 (w; (-OH)), 1646 (s; (C=O), amid I), 1526 (s; (-NH), amid II), 1436 (m; (-CH₂)), 1070 (s; (C-O-C)).

N-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxypropanamide (**7e**): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.54 (s, 1H) 5.50 (m, 1H), 3.95 (m, 1H) 3.85 (m, 1H) 3.74 - 3.60 (m, 2H), 3.25-3.07 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 3H), 1.53-1.46 (m, 1H), 1.19 (d, 3 H) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_3$ 173.21, found 174.

Poly(*N,N*-(3-(dimethylamino)propyl)- α -hydroxyacrylamide (**6f**): 1.60 g (11.2 mmol) of polymer **4**, 3.1 mL (24.8 mmol) of 3-(dimethylamino)-1-propylamine (**5f**) and 6.2 mL of dry DMF. Yield: 1.6 g (82 %); ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 8.00-7.35 (broad s, 1H), 4.10-3.22 (broad s, 2H), 3.16-2.94 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.81 (s, 2H) ppm; IR (cm^{-1}): ν = 3353 (w), 2945 (s), 2865 (s), 2822 (s; (-CH₃, -CH₂)), (w; (-OH)), 1645 (s; (C=O), amid I), 1529 (s; (-NH), amid II), 1463 (m), 1436 (m; (-CH₃, -CH₂)).

N-(3-(dimethylamino)propyl)- α -hydroxypropanamide (**7f**): ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ = 7.75 (broad s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.92 (q, 1H, 3J = 6.78 Hz), 3.08 (q, 2H, 3J = 6.9 Hz, 6.17 Hz), 2.20 (quintet, 2H, 3J = 6.9

Hz), 2.11 (s, 6H), 1.53 (t, 2H, $^3J = 6.9$ Hz) 1.18 (d, 3H, $^3J = 6.78$ Hz) ppm. MS (EI): m/z (%): calculated for $C_8H_{18}N_2O_2$ 174.24, found 174.20.

Poly(*N*-butyl- α -hydroxyacrylamide) **6g**: 1.75 g (12.3 mmol) of polymer (**4**), 2.7 mL (27.1 mmol) of butylamine (**5g**) and 5.60 mL of dry DMF. Yield: 1.12g (64 %); 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): $\delta = 7.92$ -7.38 (broad t, 1H), 7.12-5.20 (broad s, 1H), 3.10-2.85 (broad s, 2H), 2.23-1.57 (broad s, 2H), 1.46-1.35 (broad s, 2H), 1.30-1.20 (broad s, 2H), 0.93- 0.80 (broad t, 3H) ppm, IR (cm^{-1}): $\nu = 3500$ (w; (OH)), 2960 (s), 2933 (s), 2874 (s; (-CH₃, -CH₂)), 1644 (s; (C=O), amid I), 1515 (s; (-NH), amid II).

N-butyl- α -hydroxy-propanamide (**7g**): 1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): $\delta = 7.61$ (broad s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.92 (q, 1H, $^3J = 6.8$ Hz), 3.06 (q, 2H), 1.47 (quintet, 2H), 1.39 (sextet, 2H), 1.19 (d, 3H, $^3J = 6.8$ Hz), 0.87 (m, 3H) ppm; MS (EI): m/z (%): calculated for $C_7H_{15}NO_2$ 145.20, found 146.20

1.2.3 Copolymerisation of Methylene lactide (**3**) with Styrene (ratio of 1:5)

To a 10 mL round two-necked pear shaped flask methylenelactide (**3**) (0.1 g, 0.704 mmol) and styrene (0.366 g, 0.403 mL, 3.52 mmol) were added and dissolved in 1.7 mL of 1,4-dioxane and purged with nitrogen for 20 minutes. Then, 1 mol% AIBN (6.9 mg, 0.042 mmol) dissolved in 0.1 mL of 1,4-dioxane was added under nitrogen atmosphere. The reaction mixture was put in an oil bath that was preheated to 74 °C hot. The mixture was then stirred for 2.5 hours at 70 °C which was controlled over an internal thermometer. Then, the polymer solution was allowed to cool down to room temperature, was diluted with 1 mL of acetone, precipitated in 20 mL of methanol, filtered and dried in vacuum ($2 \cdot 10^{-2}$ mbar) at 100°C. Total yield: 0.3 g, (65 %). Incorporation ratio: (1:2); 1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz): $\delta = 7.4$ -6.3 (broad d, 5H), 5.35-4.4 (broad s; 1H), 2.9-1.4 (broad s, 5H), 1.325-1 (broad d, 3H) ppm; GPC: $M_n = 29.970$ Da, $D = 1.821$.

2 Additional data and Figures

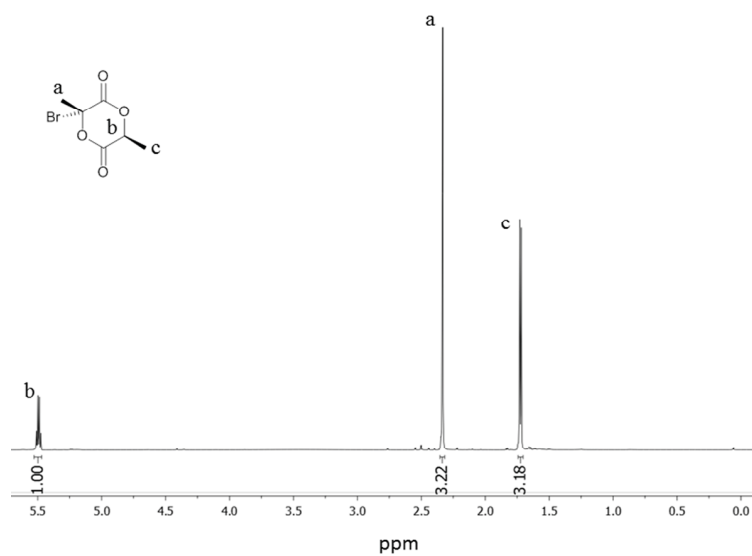


Figure S1: ^1H NMR spectrum (CDCl₃, 600 MHz) of bromo-lactide (2).

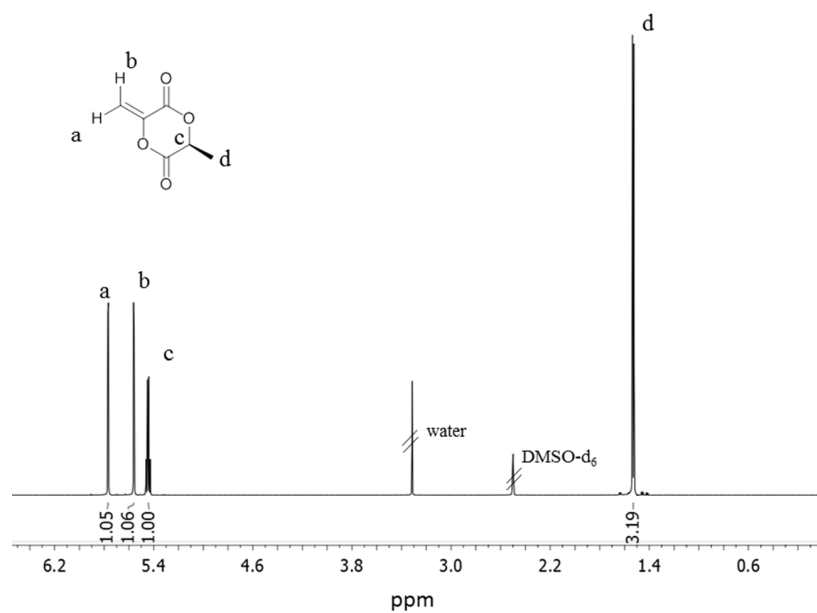


Figure S2: ^1H NMR spectrum (DMSO- d_6 , 600 MHz) of methylenlactide (3).

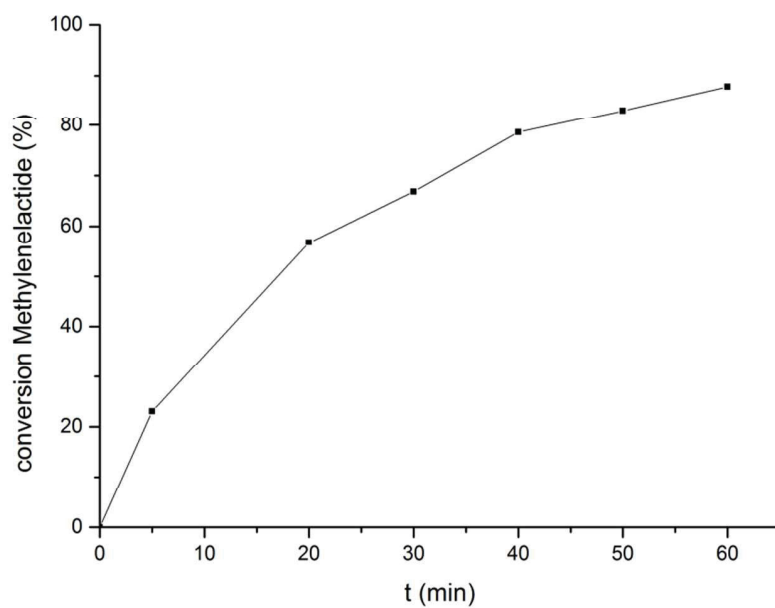


Figure S3: ^1H NMR kinetics of the homopolymerization of methylenelactide. Determined by removed and measured samples at certain times during the homopolymerization.

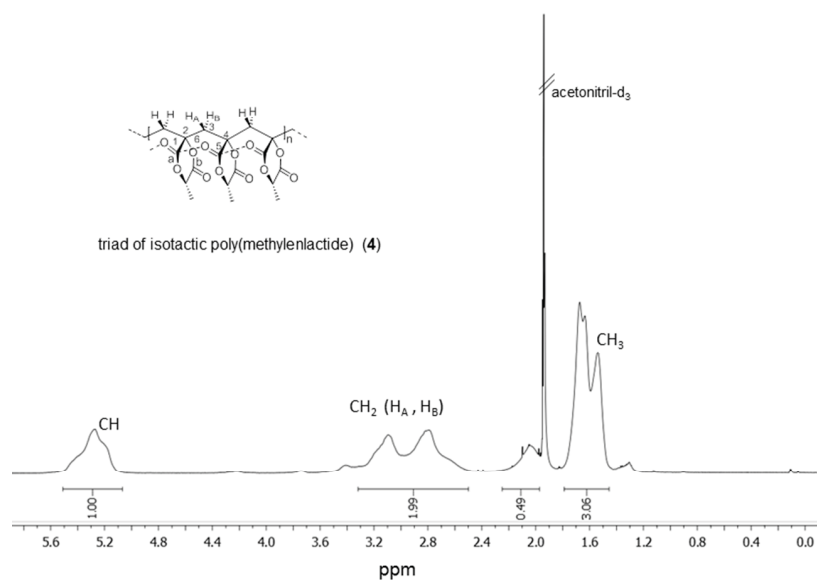


Figure S4: ^1H NMR spectrum ($\text{C}_2\text{D}_3\text{N}$, $c = 5 \text{ mg mL}^{-1}$, 600 MHz) of poly(methylenelactide) (4) at 70 °C.

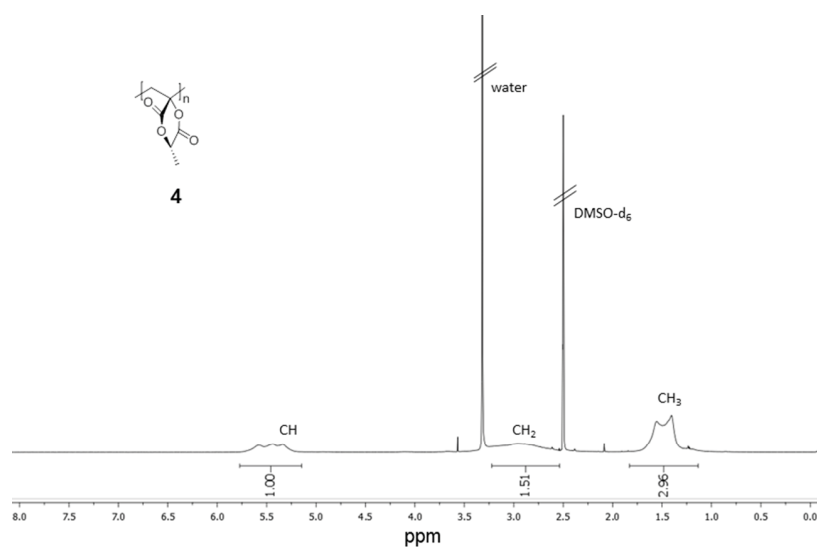


Figure S5: ^1H NMR spectrum (DMSO-d₆, c = 43 mg mL⁻¹, 600 MHz) of poly(methylenelactide) (4).

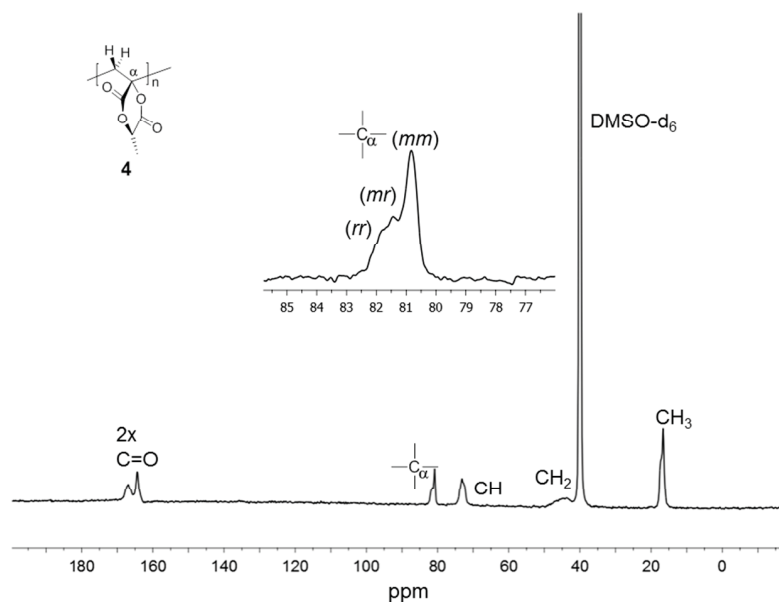


Figure S6: $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ spectrum (DMSO-d₆, c = 100 mg mL⁻¹, 150 MHz) of poly(methylenelactide) (4)

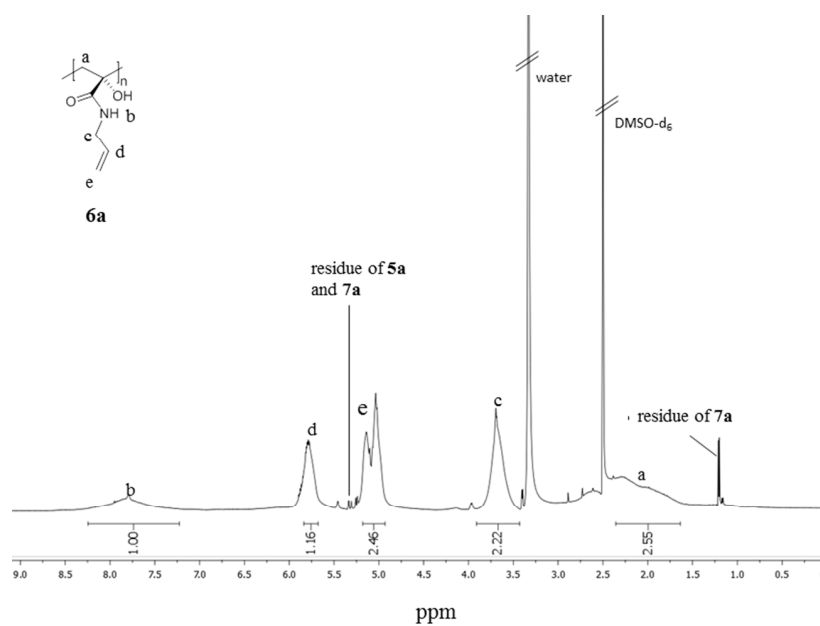


Figure S7: ^1H NMR spectrum (DMSO-d_6 , $c = 100 \text{ mg mL}^{-1}$, 600 MHz) of poly(*N*-allyl- α -hydroxyacrylamide) (**6a**).

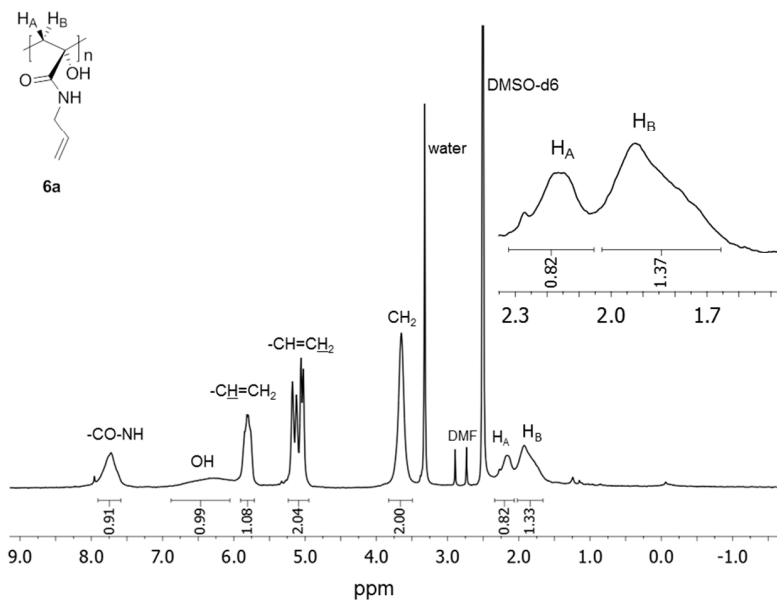


Figure S8: ^1H NMR spectrum (DMSO-d_6 , $c = 5 \text{ mg mL}^{-1}$, 600 MHz) of poly(*N*-allyl- α -hydroxyacrylamide) (**6a**).

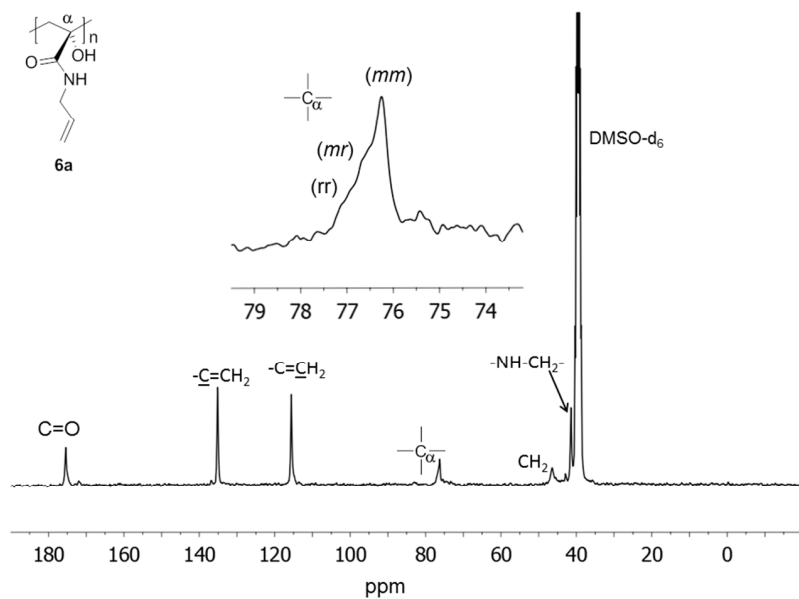


Figure S9: ¹³C{H} spectrum (DMSO-d₆, c = 100 mg mL⁻¹, 150 MHz) of poly(N-allyl-α-hydroxyacrylamide) (6a)

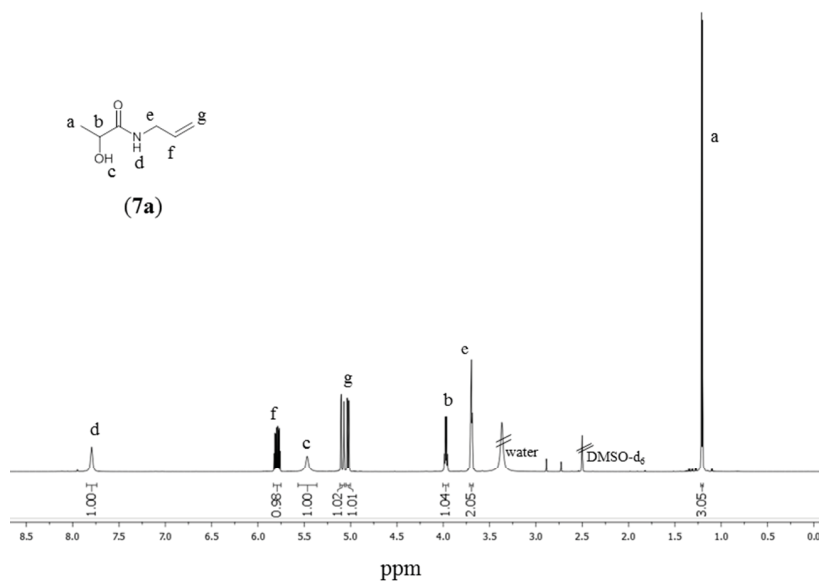


Figure S10: ¹H NMR spectrum (DMSO-d₆, 600 MHz) of N-allyl-α-hydroxypropanamide (7a).

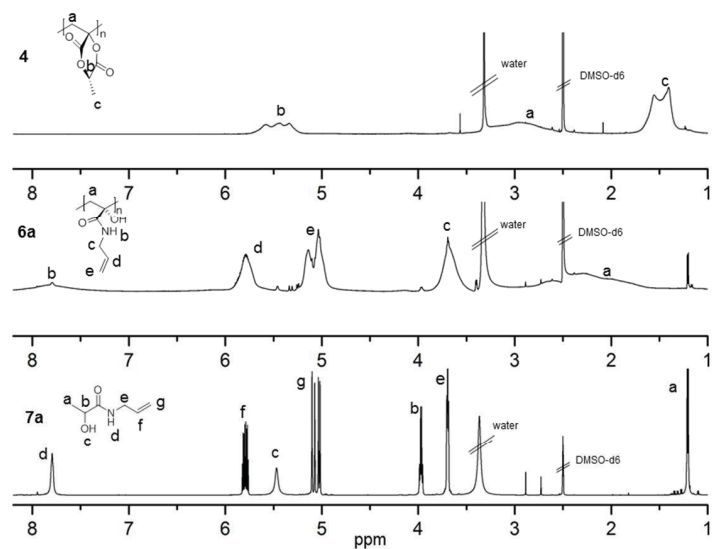


Figure S11: Abstract of the ¹H NMR spectrum (DMSO-d₆, 600 MHz) of poly(methylenelactid) (**4**), poly(*N*-allyl-α-hydroxyacrylamide) (**6a**) and *N*-allyl-α-hydroxypropanamide. (**7a**).

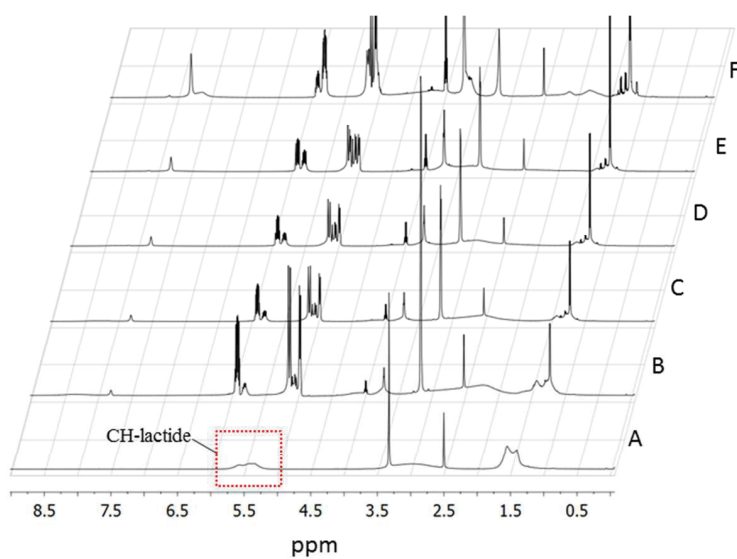


Figure S12: ¹H NMR kinetics (DMSO-d₆, 600 MHz) of the aminolysis from poly(methylenelactid) (**4**) with allylamine (**5a**) ($c_{(4)} = 0.3$ mol/L, $c_{(5a)} = 0.66$ mol/L) in a 10-fold dilution compared to the experimental conditions (mol% = 1.96₍₄₎, 4.32_(5a), 93.71_(DMSO-d₆)) at 0 (**A**, without allylamine), 3 (**B**), 20 (**C**), 54 (**D**), 120 (**E**) minutes and 24 hours (**F**).

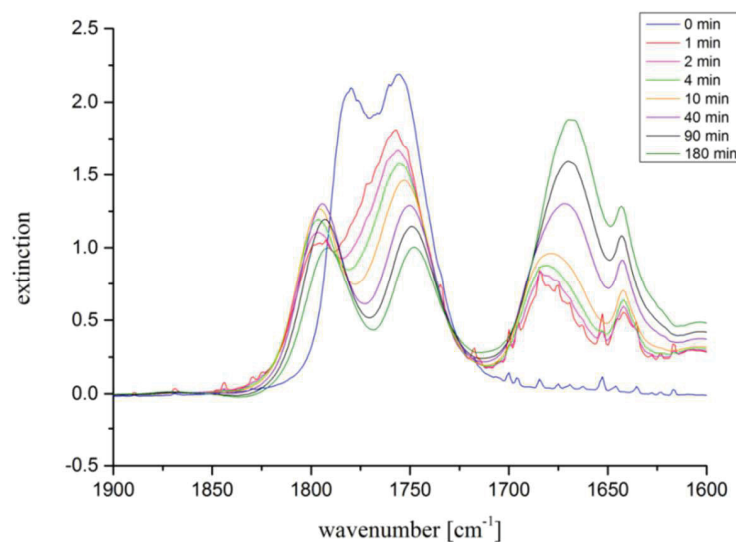


Figure S13: Aminolysis of poly(methylenelactide) (**4**) with 2.2 equivalent of allylamine (**5a**) with the attendant infrared kinetic measurement ($c_{(4)} = 0.105 \text{ mol L}^{-1}$, $c_{(5a)} = 0.231 \text{ mol L}^{-1}$), in a 37-fold dilution compared to the experimental conditions ($\text{mol}\% = 0.73_{(4)}$, $1.6_{(5a)}$, $97.67_{(\text{DMSO-d}_6)}$).

Tabel S1: Data of the maxima from the ester bands (intermediate unit **a** and **b** and the amid I bond) form the IR kinetic measurement.

time [min]	intermediate unit a		intermediate unit b		amid I	
	cm ⁻¹	extinction	cm ⁻¹	extinction	cm ⁻¹	extinction
1	179.54	1.05	1756.83	1.81	1683.58	0.85
2	1796.4	1.10	1755.9	1.67	-	-
4	1796.4	1.19	1756.86	1.56	1680.69	0.88
6	1796.4	1.23	1753.97	1.53	1680.69	0.91
10	1795.43	1.27	1753.00	1.46	1681.65	0.95

15	1795.43	1.29	1752.04	1.41	1675.86	1.02
25	1794.47	1.30	1750.11	1.34	1672.97	1.15
40	1794.47	1.30	1750.11	1.29	1672.01	1.30
60	1793.5	1.26	1750.11	1.22	1670.18	1.44
90	1793.54	1.19	1749.15	1.15	1670.08	1.59
120	1792.54	1.11	1748.18	1.09	1669.12	1.71
180	1791.57	1.00	1748.18	1.00	1670.08	1.88

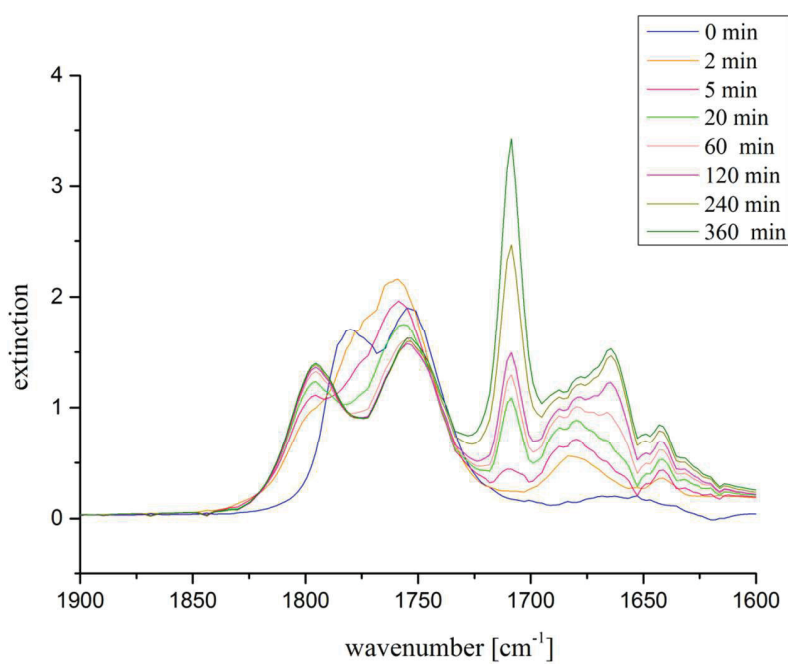


Figure S14: IR kinetics of poly(methylenelactide) (4) with one equivalent of allylamine (5a).

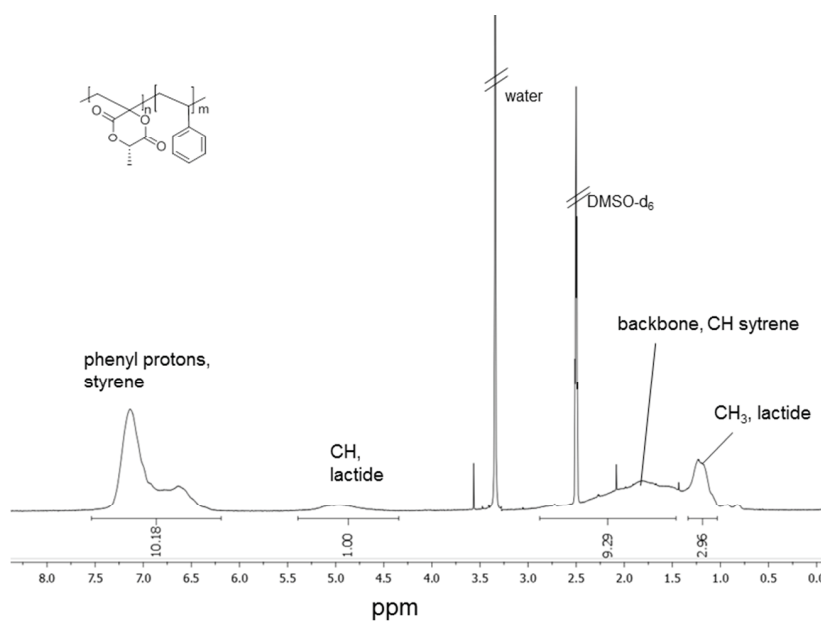


Figure S15: ¹H NMR spectrum (DMSO-d₆, 300 MHz) of the copolymer poly(methylenelactide-co-styrene).

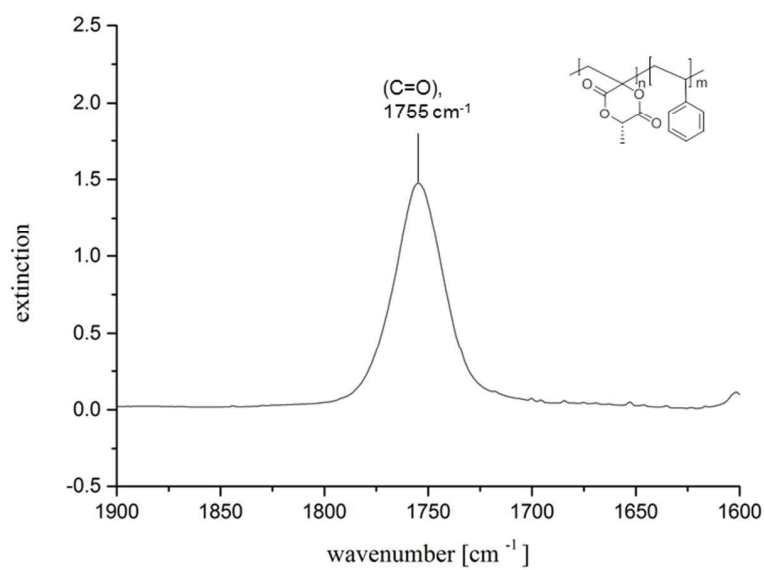


Figure S16: IR spectrum of poly(methylenelactide-co-styrene) (c = 15 mg ml⁻¹) in DMSO-d₆.

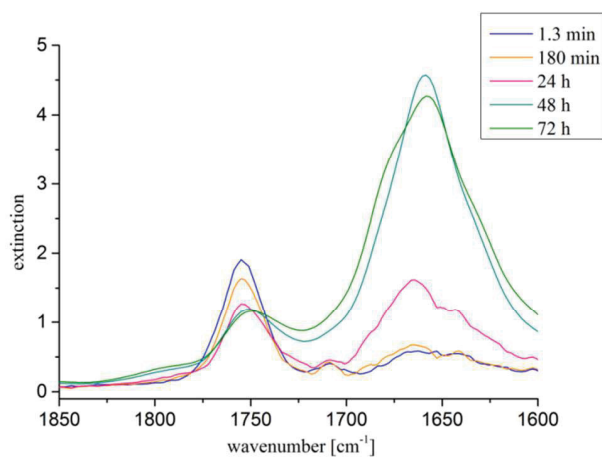


Figure S17: IR kinetics of poly(methylenelactide-co-sytrene) [1:2] ($c = 15 \text{ mg mL}^{-1}$) in DMSO-d6. ($c_{(\text{per lactide unit})} = 0.0428 \text{ mol L}^{-1}$, $c_{(5a)} = 0.0942 \text{ mol L}^{-1}$), in a 37-fold dilution compared to the experimental conditions ($\text{mol}\% = 0.427_{(\text{per lactide unit})}$, $0.934_{(5a)}$, $98.64_{(\text{DMSO-d6})}$). The amid I band (1670 cm^{-1}) at $t = 48$ and 72 h was smoothed due to more background noise after a higher extinction than 3.

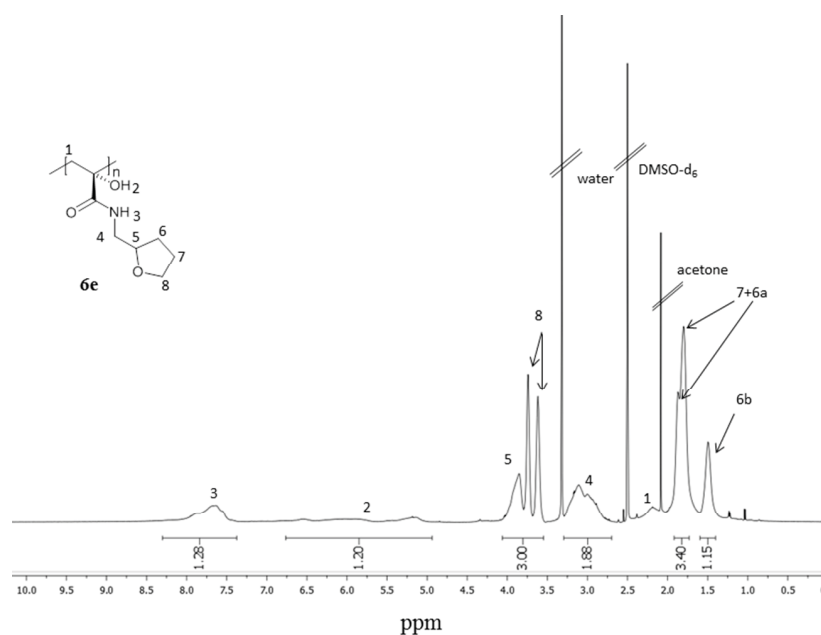


Figure S18: ^1H NMR spectrum (DMSO- d_6 , 600 MHz) of poly(*N*-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (**6e**).

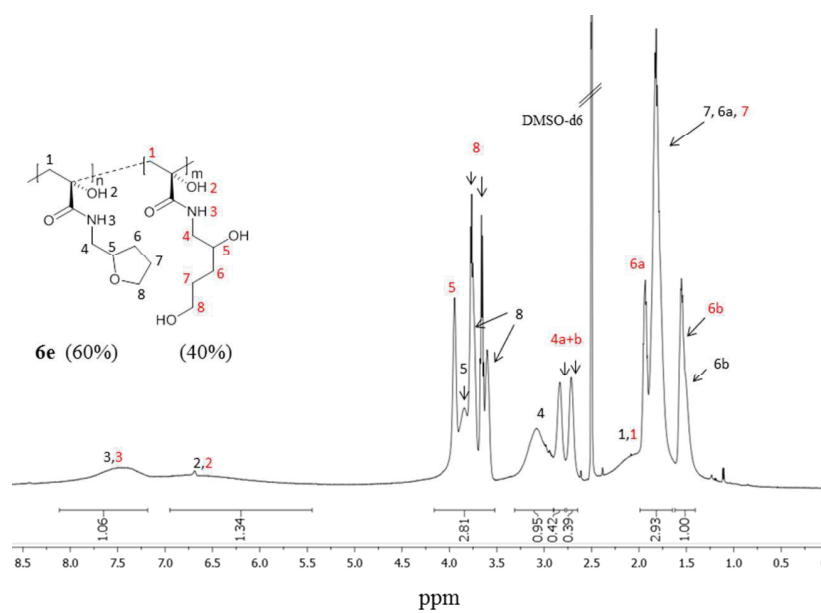


Figure S19: ^1H NMR spectrum (DMSO- d_6 , 600 MHz) of poly(*N*-tetrahydrofurfuryl- α -hydroxyacrylamide) (**6e**) shows after transmittance measurements a mixture of non ring opened THF moiety (approximately 60 %) and a part of ring opened THF moiety (approximately 40 %).

5.2 Methylene lactide: vinyl polymerization and spatial reactivity effects

Judita Britner and Helmut Ritter

Beilstein J. Org. Chem. **2016**, 12, 2378-2389.

Impact Factor: 3.127 (2016/2017)

1stauthor, contribution: 50%

Performance of all experimental (syntheses and analytics) and most editorial work

Reprinted with permission from Judita Britner and Helmut Ritter, Methylene lactide: vinyl polymerization and spatial reactivity effects, *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, 12, 2378-2389.

Copyright: © 2016 Britner and Ritter; licensee Beilstein-Institute.



Methylenelactide: vinyl polymerization and spatial reactivity effects

Judita Britner and Helmut Ritter*

Full Research Paper

Open Access

Address:

Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry,
Heinrich-Heine-University, Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf,
Germany

Email:

Helmut Ritter* - h.ritter@hhu.de

* Corresponding author

Keywords:

copolymerization; kinetic study of the radical homopolymerization;
push–pull monomer; reversible addition fragmentation chain transfer
(RAFT)

Beilstein J. Org. Chem. **2016**, *12*, 2378–2389.

doi:10.3762/bjoc.12.232

Received: 31 August 2016

Accepted: 26 October 2016

Published: 14 November 2016

This article is part of the Thematic Series "Spatial effects in polymer chemistry".

Associate Editor: P. J. Skabara

© 2016 Britner and Ritter; licensee Beilstein-Institut.

License and terms: see end of document.

Abstract

The first detailed study on free-radical polymerization, copolymerization and controlled radical polymerization of the cyclic push–pull-type monomer methylenelactide in comparison to the non-cyclic monomer α -acetoxyacrylate is described. The experimental results revealed that methylenelactide undergoes a self-initiated polymerization. The copolymerization parameters of methylenelactide and styrene as well as methyl methacrylate were determined. To predict the copolymerization behavior with other classes of monomers, Q and e values were calculated. Further, reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT)-controlled homopolymerization of methylenelactide and copolymerization with N,N -dimethylacrylamide was performed at 70 °C in 1,4-dioxane using AIBN as initiator and 2-(((ethylthio)carbonothioyl)thio)-2-methylpropanoic acid as a transfer agent.

Introduction

Methylenelactide (MLA) with the IUPAC name (6*S*)-3-methylene-6-methyl-1,4-dioxane-2,5-dione is a radically polymerizable vinyl-lactide derivative. The molecule's quaternary carbon atom located at the double bond is substituted with an electron withdrawing ("pulling") carbonyl group and an electron donating ("pushing") oxygen atom. Monomers with such substitution patterns are defined as captodative or push–pull monomers [1]. MLA was first synthesized in 1969 by Scheibelhoffer et al. through a bromination of L-lactide followed by a basic HBr elimination [2]. In 2008, the first Diels–Alder reaction employing MLA as dienophile was described [3–6]. In a recent NMR

study we demonstrated that, poly(MLA) prepared via free radical polymerization contains mainly isotactic units. Furthermore, we found that the polymer attached lactide rings react like activated esters and thus readily undergo quantitative amidation reactions with aliphatic primary amines under mild conditions [7]. In the underlying study, we focused on spatial effects with respect to interactions between neighboring lactide rings. Based on these findings, polymer analogous reactions of poly(MLA) with different alcohols were recently investigated [8]. Up to now, it was not possible to polymerize MLA via ring opening [9]. Only indirectly, unsaturated polylactide carrying

vinyl side groups can be obtained through a copolymerization of chlorolactide with L-lactide followed by subsequent dehydrochlorination [10]. Recently, thiol-Michael additions on MLA were reported [11,12].

In this paper, we wish to present a kinetic study of free radical and controlled/living radical polymerization of MLA. The latter reactions were conducted via a reversible addition fragmentation chain transfer (RAFT) mechanism. We also investigated the copolymerization of MLA with styrene and methyl methacrylate, respectively. The results were compared to the well-known push–pull type monomer α -acetoxyacrylate.

Results and Discussion

Free-radical polymerization of methylenelactide MLA

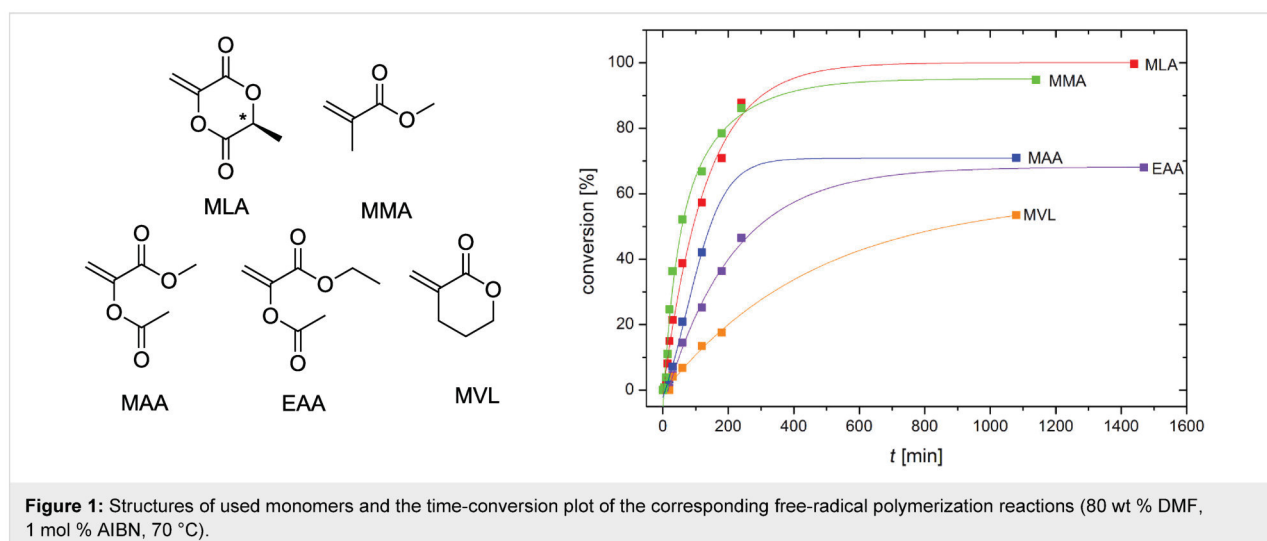
The push–pull type monomer MLA contains an electron-deficient vinyl group which is structurally related to acrylate monomers. Electron-rich vinyl groups are structurally related to vinyl ester monomers. However, the free-radical polymerization of MLA proceeds smoothly at elevated temperature without ring-opening side reactions (see Figure S1 in Supporting Information File 1). To evaluate the free-radical polymerization of MLA, we compared the behavior to non-cyclic, pull-type methyl methacrylate (MMA), non-cyclic, push–pull-type methyl α -acetoxyacrylate (MAA) and ethyl α -acetoxyacrylate (EAA), respectively and cyclic pull-type α -methylene- δ -valerolactone (MVL, see Figure 1).

Since the polymerization kinetics are mainly controlled by steric effects and the polarity of the double bonds, we evaluated the electronic structure of the different monomers via ^1H nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. As expected, the double bond protons of MLA at 5.77 and 5.56 ppm

clearly differ from the double bond protons of MAA (6.02 and 5.65 ppm) and EAA (5.99 and 5.62 ppm). Surprisingly, their chemical shifts are very similar to the double bond protons of MMA (6.03 and 5.66 ppm). This suggests that the electron-withdrawing substituent has a stronger influence on the electron density of the vinyl protons than the electron-pushing substituent (Table S1, Figures S2 and S3, Supporting Information File 1). We further employed ^{13}C NMR spectroscopy to provide a better view on the electron density of the double bond. It turned out that the quaternary carbon atoms of the double bond of EAA (144.31 ppm), MAA (144.04 ppm) and MLA (143.69 ppm) experience a stronger impact through the electron-withdrawing substituent than the corresponding carbon atoms of MMA (135.77 ppm) and MVL (134.09 ppm). The electron-pushing substituent influences preferentially the methylene carbon atom. This methylene carbon atom shows a relatively high electron density in case of MLA (108.31 ppm), MAA (114.67 ppm,) and EAA (114.32 ppm) compared to the lower electron density in MMA (125.59 ppm) and MVL (127.74 ppm) (Table S1 and Figure S3, Supporting Information File 1).

The homopolymerization reactions were carried out in presence of 1 mol % of AIBN at 70 °C. The conversion after different reaction times was determined via ^1H NMR spectroscopy (Figure 1). The molecular weights and dispersities ($\bar{D}$) of the obtained polymers are summarized in Table S2 (Supporting Information File 1).

Interestingly, the polymerization kinetics of MLA are similar to these of MMA. In contrast, the non-cyclic push–pull type monomers MAA and EAA are both less reactive. This indicates that in addition to steric hindrance, the mobility of the substituents plays an important role in the spatially controlled



chain growth reactions. The molecular weights (M_n) are 21 600 g mol⁻¹ for poly(MAA) and 31 600 g mol⁻¹ for poly(EAA) with narrow dispersities ($\bar{D}$) between 1.5 and 1.7, indicating that chain termination mainly occurs through recombination of polymer radicals [13].

The moderate conversion of MVL is presumably a result of the relatively low ceiling-temperature of the corresponding polymer (at 81 °C) [14]. This means that under the applied reaction conditions the rate of the polymerization reaction is only slightly higher than the depolymerization rate, which results in slow polymer growth. The obtained data also indicates that the electron densities of the vinyl groups of the used monomers play a minor role with respect to the polymerization kinetics. The higher mobility of the free substituents of the non-cyclic push-pull type monomers MAA and EAA causes a reduced polymerization rate (Figure 1) compared to that of the stiff cyclic molecule MLA.

Stereochemistry of poly(MLA)

As we reported recently, MLA polymerizes via free-radical polymerization to yield predominantly isotactic polymer structures (Figure S4, Supporting Information File 1). Similar findings were reported by Tanaka et al. who investigated the poly-

merization of methylene dioxolanone derivatives yielding predominantly isotactic polymers [15]. Our recently reported spatial dipole-dipole interactions between neighboring lactide units were supported by IR spectroscopy, as the interactions causes two separate carbonyl stretching vibrations. This effect may also play a crucial role in the isotactic propagation steps during MLA polymerization [7]. In contrast, the polymer of non-cyclic MAA shows a preferred syndiotactic (*rr*) conformation caused by steric control of the free substituents as indicated by ¹³C NMR spectroscopy (Figure S5, Supporting Information File 1). Scheme 1 shows the different potential propagation steps of MLA.

Deviation of classical polymerization kinetics of MLA

Usually, the rate of polymerization is proportional to the square root of initiator concentration [In] and the degree of polymerization (P_n) is inversely proportional to the square root of [In]. To investigate the polymerization behavior of MLA at 70 °C, different molar amounts of AIBN were used. The polymerization reactions were evaluated after ca. 2 minutes at low conversions up to 10% as determined by ¹H NMR spectroscopy. The precipitated polymers were analyzed by size exclusion chromatography (SEC) in DMF (Table 1). The logarithmic plot

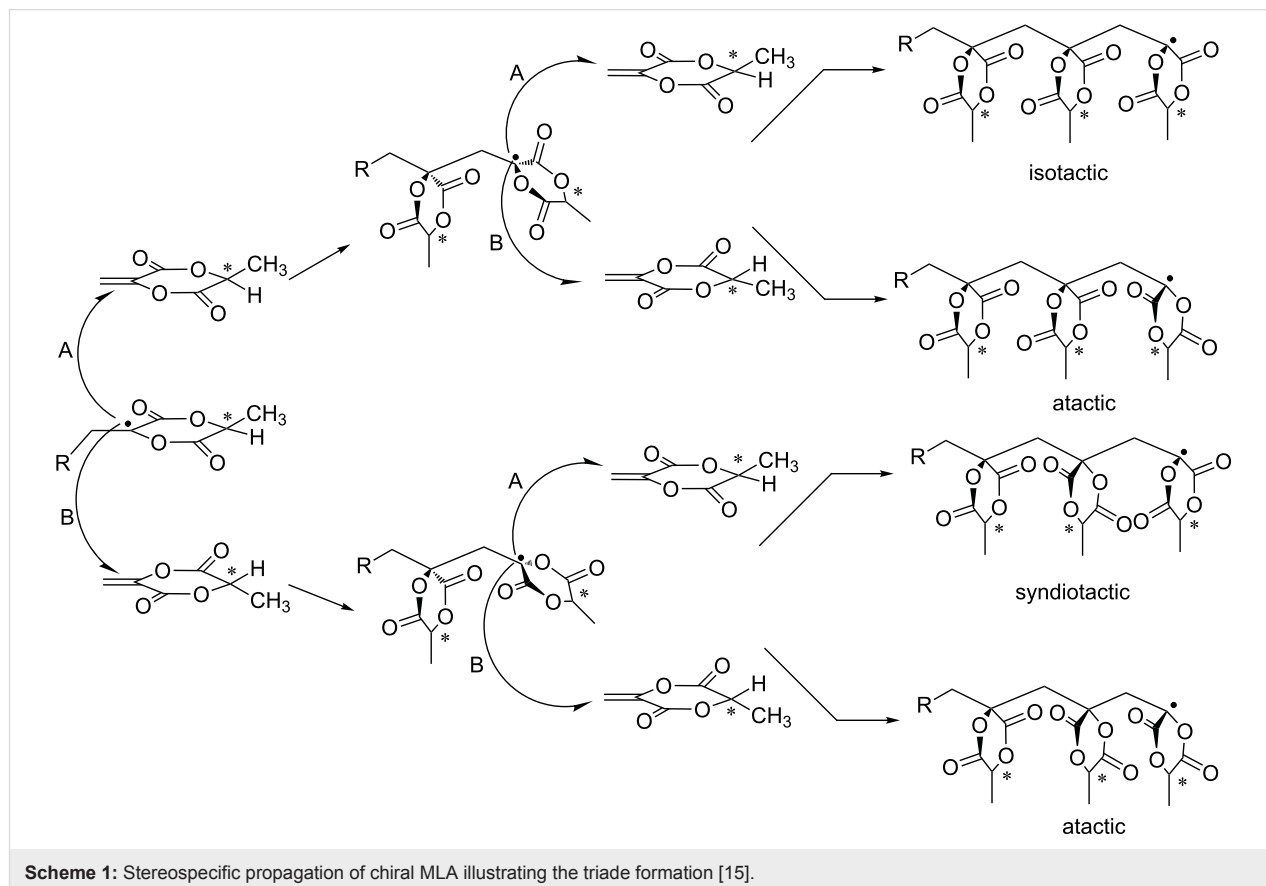
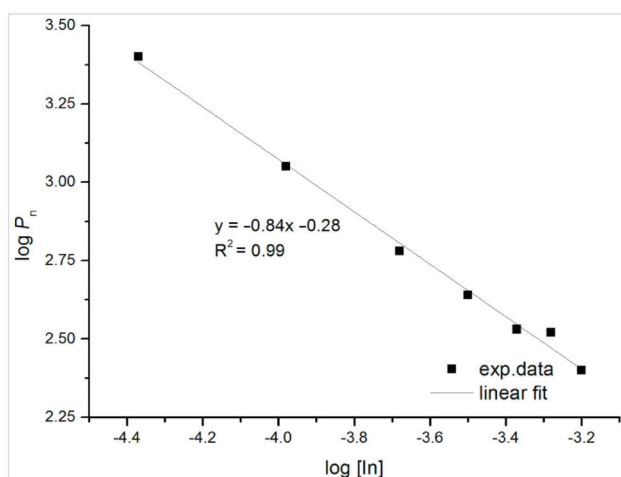


Table 1: SEC data from the polymerization of MLA with different amounts of AIBN ($c_{\text{MLA}} = 1.812 \text{ mol L}^{-1}$ in 1,4-dioxane, 15–1 mol % AIBN, 70 °C, polymerization time 2 minutes).

sample	1	2	3	4	5	6	7
$\frac{[\text{AIBN}]}{\text{mol \%}}$	15	12.5	10	7.5	5	2.5	1
$\frac{M_n}{\text{g/mol}}$	35 600	46 800	47 600	62 200	85 400	158 800	358 200
$\bar{D}$	1.8	5.7	4.6	3.4	5	2.7	2.4

displayed in Figure 2 shows the correlation between the degree of polymerization and the initiator concentration. The slope was determined to be -0.84 , which significantly deviated from the expected value of 0.5 . This observation indicates some self-initiation beside AIBN initiation.

**Figure 2:** Plot of $\log P_n$ versus $\log [\text{In}]$ of the polymerization of MLA with different mol % AIBN.

Self-initiation of MLA

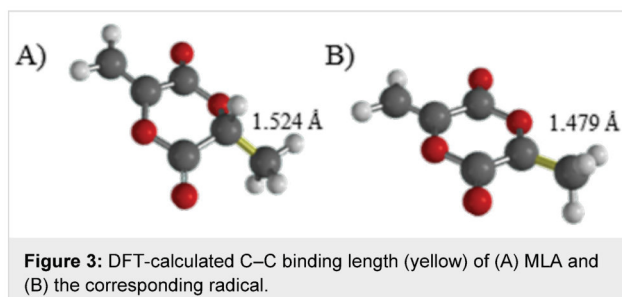
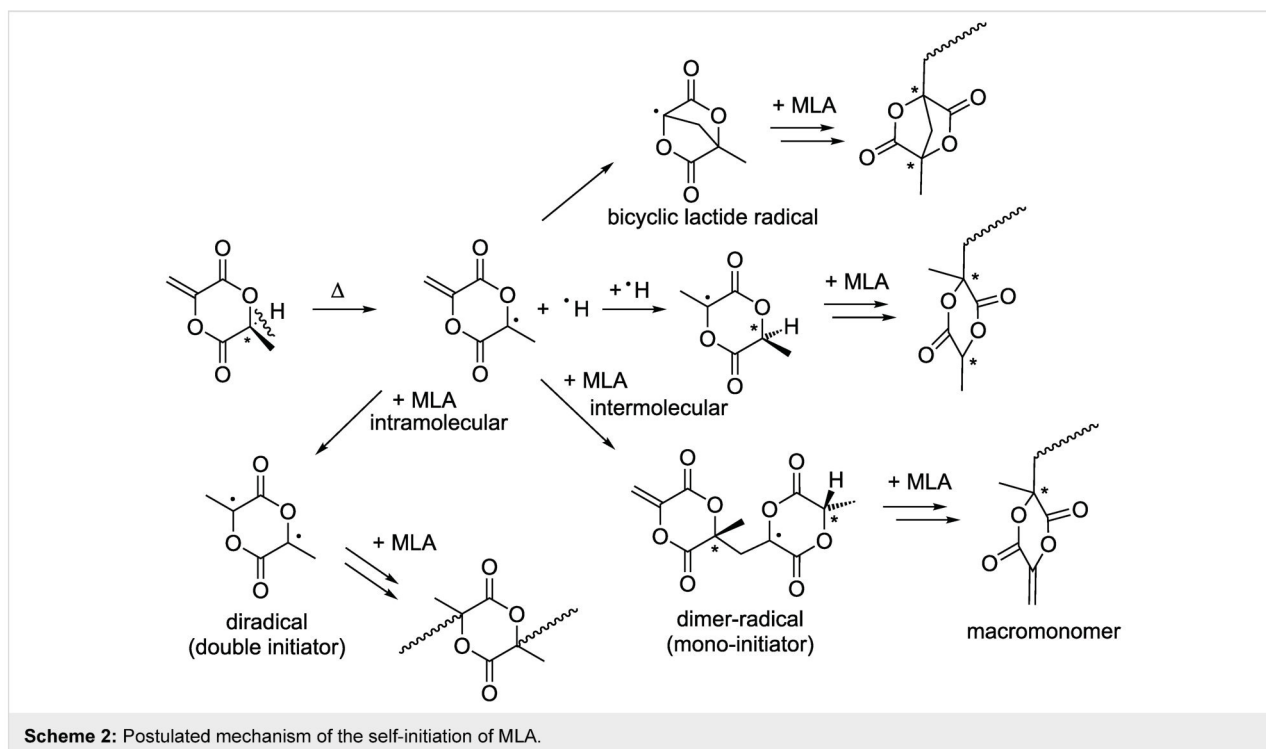
The self-initiation of some non-cyclic push–pull monomers is already known [1]. However, up to now, the free radical self-initiation of cyclic MLA has not been described in the literature. Thus, we herewith show our postulated mechanism for the self-initiation of MLA in Scheme 2. We propose that a homolytically H–C cleavage takes place in a first step yielding two radicals. This process is accompanied by a change of hybridization from a tetrahedral sp^3 structure of the chiral center to a trigonal planar sp^2 structure of the resulting radical. Scheme 2 also shows additional postulated radical reactions including the formation of a bicyclic lactide radical to initiate the main polymerization. Since the spontaneous homolytically C–H cleavage may represent the first step in the reaction cascade, theoretical calculations on a DFT level were conducted. The above mentioned hybridization change as driving force for C–H cleavage is verified in the reduced bond length of the C–CH₃ bond from

1.542 Å (MLA) to 1.479 Å for the corresponding radical. This clearly indicates a stabilization of this C–C bond after C–H cleavage (Figure 3).

Since only soluble polymers were obtained, the C–H bonds in the linear MLA-polymer units must be more stable than in the monomeric MLA. Otherwise, crosslinking should take place via spontaneous C–H cleavage and chain recombination. This important point could be verified by IR spectroscopy and also by theoretical calculations of the force constants of the C–H bonds on a DFT level.

The C–H stretching vibrations $\nu_{\text{C-H}} = 2948 \text{ cm}^{-1}$ of poly(MLA) determined via IR spectroscopy correlate well with the force constant of $k = 473 \text{ N m}^{-1}$ (calculations see Figure S6, Supporting Information File 1). In contrast, the monomer MLA ($\nu_{\text{C-H}} = 2938 \text{ cm}^{-1}$) has a significantly lower force constant of $k = 467 \text{ N m}^{-1}$. This also gives a strong hint on the postulated relatively easy C–H homolytical cleavage from MLA as described in Scheme 2. This measured IR values correspond nicely to the DFT calculations (poly(MLA) $\nu_{\text{C-H}} = 2922 \text{ cm}^{-1}$, MLA $\nu_{\text{C-H}} = 2914 \text{ cm}^{-1}$). Figure 4 shows the IR spectra of MLA and of the obtained poly(MLA).

To evaluate some kinetic solvent effects of the discussed self-initiated polymerization reactions of MLA, the kinetics of the AIBN-initiated and initiator-free radical polymerizations of MLA were repeated in less polar 1,4-dioxane and dipolar DMF as solvents (Figure 5). Surprisingly, the yields of self-initiated polymerization in 1,4-dioxane are very similar to the yields of AIBN-initiated polymerization. In contrast, the self-initiation polymerization of MLA is much more retarded in DMF solution than in 1,4-dioxane. Taking our postulated radical formation process into account, the dipolar solvent DMF stabilizes the polar educt MLA more than the less polar 1,4-dioxane. Since the formed radical is planar and less polar, the activation energy to this radical formation must be higher in DMF than in 1,4-dioxane [16]. Interestingly, the self-initiated poly(MLA) has a relatively high molecular weight of $M_n = 180\,000 \text{ g mol}^{-1}$ ($\bar{D} = 2.5$) compared to the AIBN initiated poly(MLA)



($M_n = 73\,000\text{ g mol}^{-1}$, $D = 2.6$). A self-initiated poly(MLA) obtained at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ yields with a reduced molar mass of $M_n = 28\,600\text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.9$ (Figure S7, Supporting Information File 1). Poly(MLA) polymerized in DMF could not be analyzed by SEC because of some unknown side products (Figure S8, Supporting Information File 1).

For comparison, the non-cyclic MAA shows even in bulk only a very low yield of ca. 10 mol % of self-initiated polymer at $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ [13,17]. Thus, the ring shaped MLA is much more reactive in respect to the self-initiated polymerization.

Calculated initial rate for the self-initiated polymerization of MLA by the use of DPPH

As discussed above, the formation of free radicals is a key step for spontaneous polymerization of MLA. Accordingly, spontaneously formed radicals can be proved by the use of the strongly colored 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical (DPPH)

which reacts with H radicals under decolorization. The consumption of DPPH-radicals can be followed by the naked eye. Figure 6 shows the UV–vis absorption spectra of DPPH from the beginning of the self-initiated polymerization at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ and after 15 h.

The concentration of DPPH plotted against the time at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ and $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ gives a straight line indicating that the reaction follows pseudo zero-order kinetics (Figures S10 and S11, Supporting Information File 1). The slope of this plot corresponds to the reaction rate. The reaction rate of disappearance of DPPH (R_{DPPH}) is equal to the value of the rate of MLA self-initiation (R_i). Accordingly, at $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ the self-initiated polymerization with a rate of $2.4 \times 10^{-4}\text{ mM s}^{-1}$ is 5 times higher than at $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ with a rate of $4.42 \times 10^{-5}\text{ mM s}^{-1}$ (Figure S12, Supporting Information File 1). The actual polymerization reaction takes place after DPPH was consumed, since the molecule acts as an inhibitor. In a control experiment performed in absence of MLA, the DPPH concentrations remained stable.

Free radical copolymerization behavior of MLA

The copolymerization parameters of MLA with styrene and MMA, respectively were evaluated through the method of Kelen and Tüdös [18]. For this, the residual monomer ratio was determined by high performance liquid chromatography (see execution, characterization methods and Figures S14 and S15 in Supporting Information File 1).

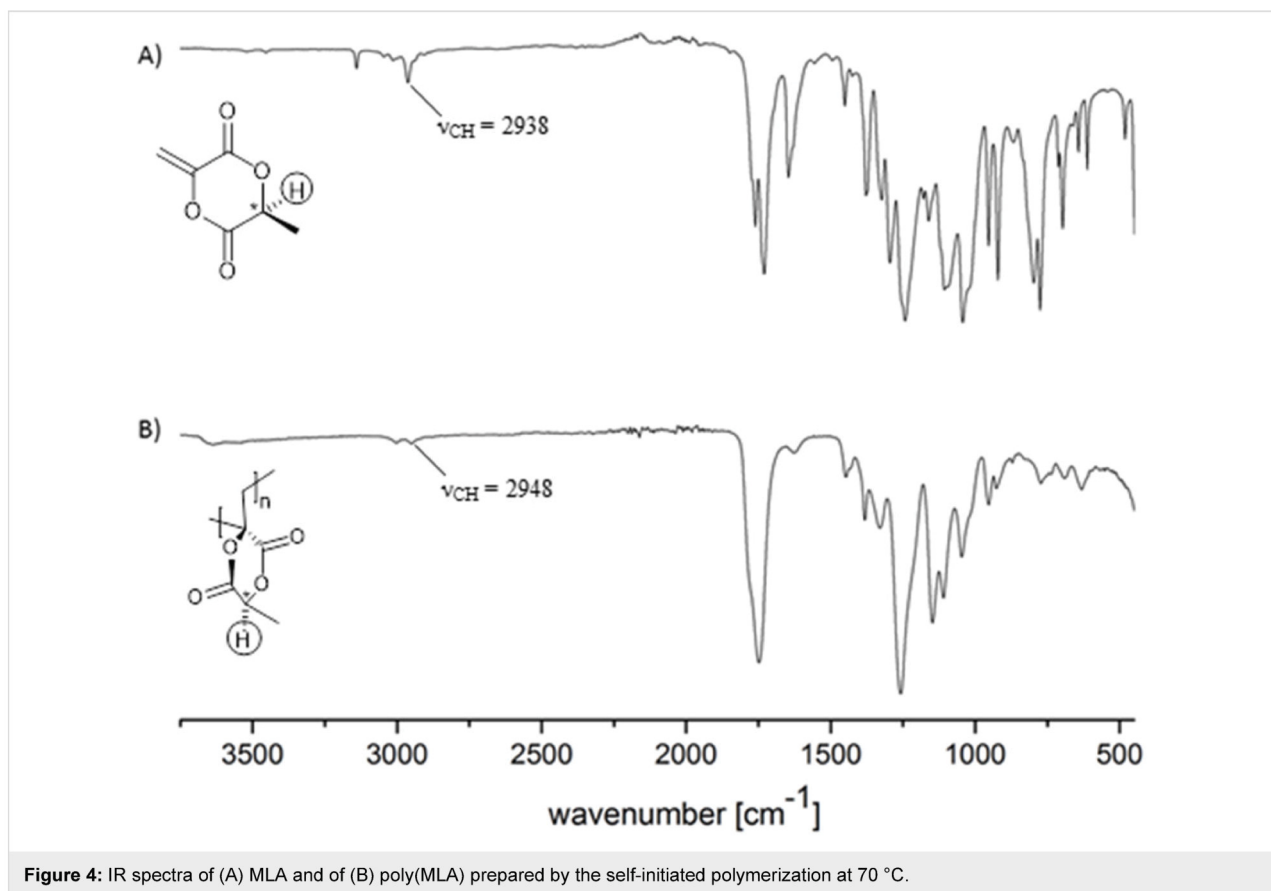


Figure 4: IR spectra of (A) MLA and of (B) poly(MLA) prepared by the self-initiated polymerization at 70 °C.

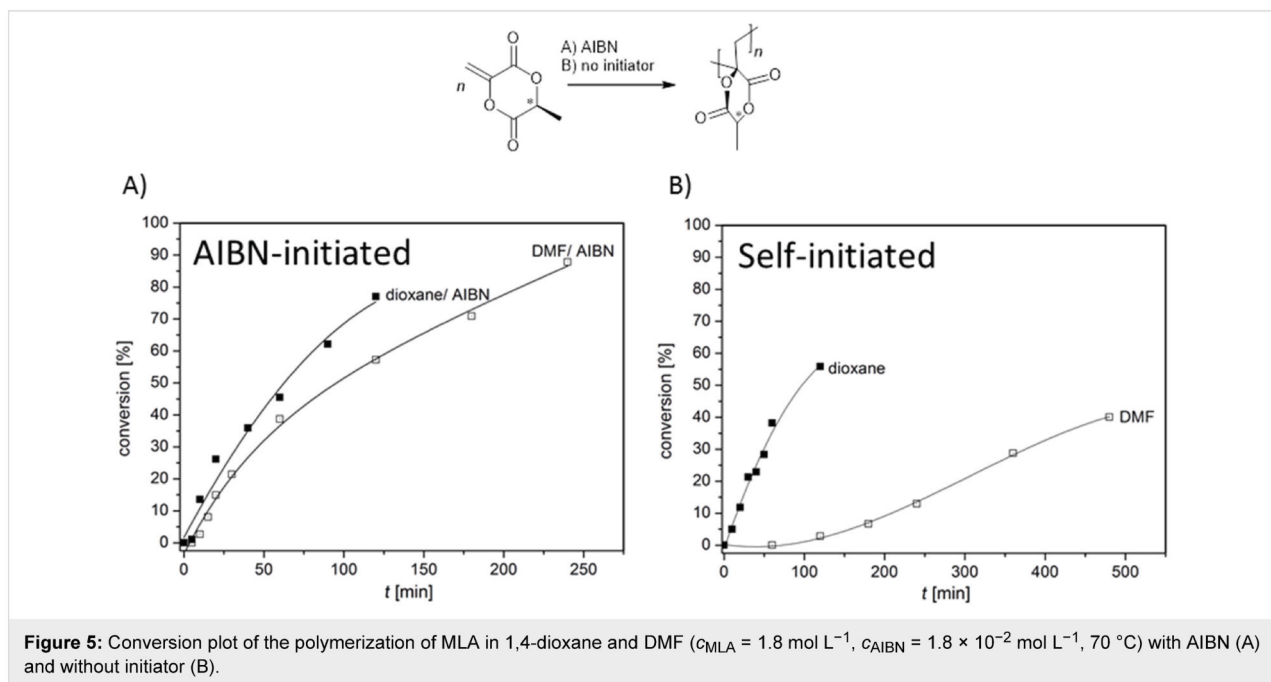
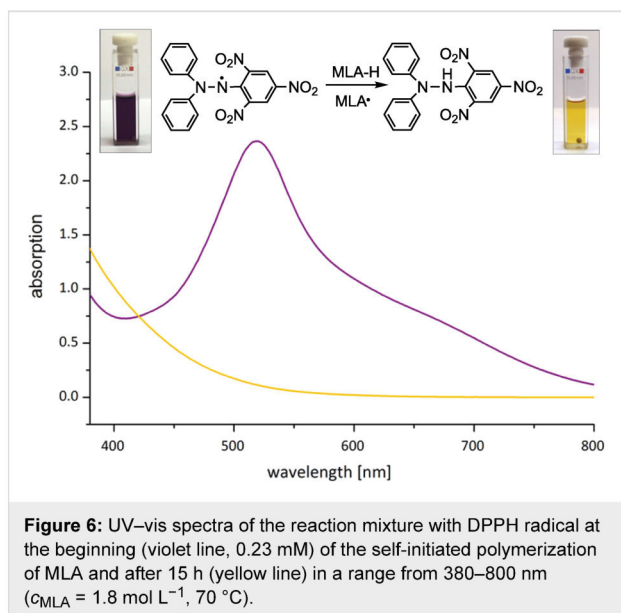


Figure 5: Conversion plot of the polymerization of MLA in 1,4-dioxane and DMF ($c_{\text{MLA}} = 1.8 \text{ mol L}^{-1}$, $c_{\text{AIBN}} = 1.8 \times 10^{-2} \text{ mol L}^{-1}$, 70 °C) with AIBN (A) and without initiator (B).

The copolymerization parameters obtained from the MLA and styrene system were $r_1 = 0.8$ (MLA) and $r_2 = 0.7$ (styrene) which indicates that the copolymerization process proceeds

partially alternating. The Alfrey–Price Q and e values were also calculated from the experimental data. The values for MLA are $Q = 0.79$ and $e = 0.015$ (see Figure S16 for Q and e value calcu-



lation, Supporting Information File 1) [19]. The constant Q reflects the resonance stabilization of the growing radical. Large Q values (>0.5) indicate stabilized monomers. The constant e reflects the polarity of the double bond and of the growing radical. For instance positive e values point to an electrophilic character while negative e values point to a nucleophilic character.

In contrast, the non-cyclic monomers MAA and EAA show higher positive e values and are thus highly influenced by the pull substituents. These higher e values are also indicated in the ^{13}C NMR data described above and by higher dipole moments in MAA (3.79 Debye) and EAA (2.26 Debye) compared to MMA (4.10 Debye) and MLA (2.09 Debye) (refer to Table S1, Supporting Information File 1). The Q and e values of various monomers are summarized in Table 2 [20–22].

Table 2: Alfrey–Price Q and e values of various monomers with styrene as reference system.

Monomer	Q	e
styrene	1	−0.8
MLA	0.79	0.015
MMA	0.78	0.40
MAA	1.65	0.57
EAA	0.52	0.77
vinyl acetate	0.026	−0.88
<i>N,N</i> -dimethylacrylamide (DMAa)	0.55	−0.56

The copolymerization parameters obtained from MLA and MMA were $r_1 = 1.1$ (MLA) and $r_2 = 1.2$ (MMA) which indicate an almost statistical process, with a slight tendency to

homoaddition. Figure 7 illustrates the obtained copolymer composition curves for the systems of MLA with styrene and MMA, respectively.

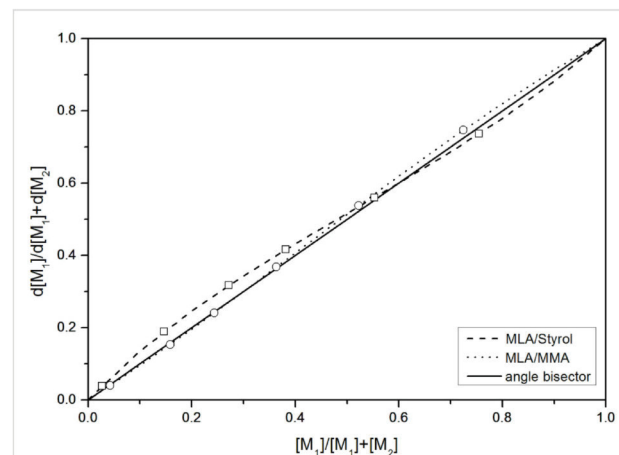


Figure 7: Copolymer composition curves for the systems MLA with styrene and MMA.

Chain-transfer agents for free-radical polymerization

Attempts to reduce the molecular weight during the MLA polymerization by the use of classical chain-transfer agents such as mercaptoethanol, mostly failed (Figure S17 and Table S7, Supporting Information File 1). A preferred nucleophilic attack of the thiol takes place. This can be clearly seen in the ^1H NMR spectra (Figures S18 and S19, Supporting Information File 1).

Thioacetic acid was used as a potential chain-transfer agent due to its lower nucleophilicity. However, a complete thiol-Michael addition can be seen in Figure 8 (not full conversion of MLA due to the impurities of thioacetic acid like disulfide and acetic acid). In this context, the iodine catalyzed thiol-Michael addition was investigated [11].

Controlled radical polymerization of MLA via RAFT

Since MLA acts as a vinyl monomer, it was also interesting to evaluate the controlled RAFT mechanism. Recently, the MADIX (macromolecular design via the interchange of xanthates) technique was found to be unsuccessful for the controlled radical homopolymerization of the non-cyclic monomer EAA. Only in the presence of acrylic monomers copolymerization of EAA under MADIX conditions was possible [23]. For MLA polymerization under controlled radical conditions, we evaluated a similar type of polymerization, the RAFT mechanism as shown in Scheme 3. The reversible series of addition and fragmentation between dormant and active chain ensure uniform growth of all chains with narrow dispersity (D).

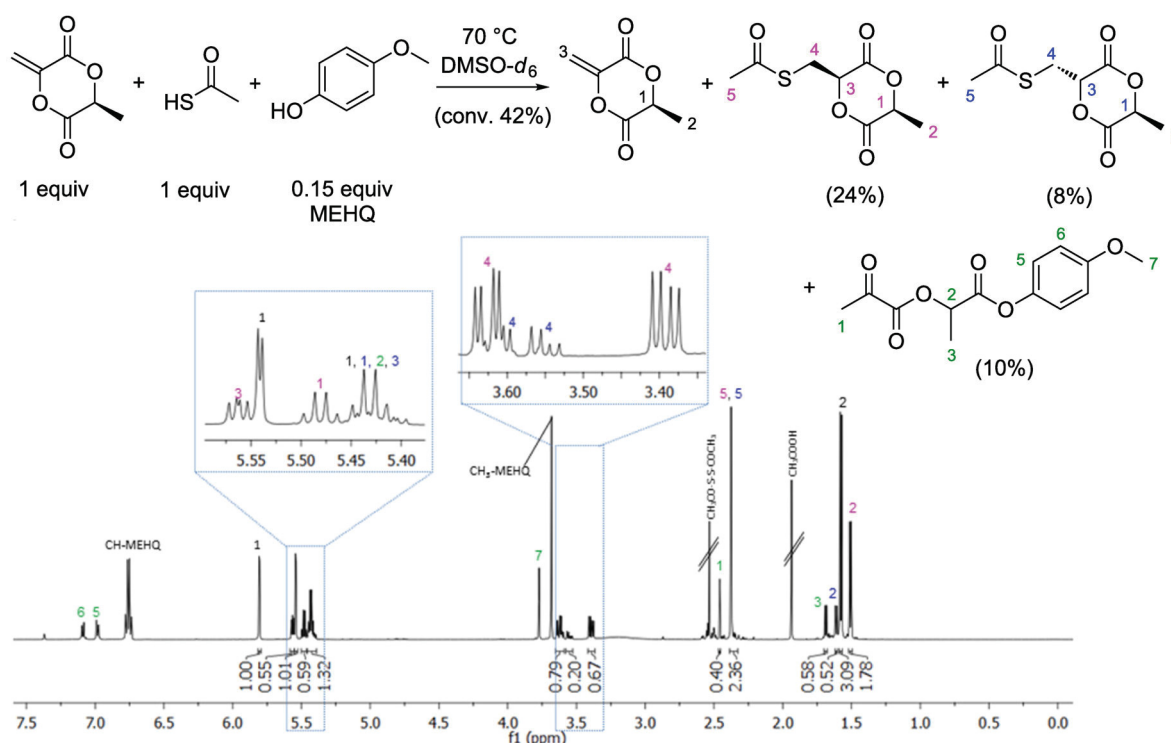
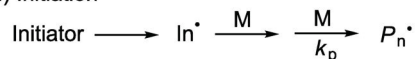
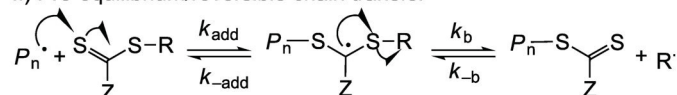


Figure 8: ¹H NMR spectrum of MLA with 1 equiv of thioacetic acid and 0.15 equivalents of an inhibitor 4-methoxyphenol (MEHQ) measured after 30 min at 70 °C in a NMR spectrometer (600 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C, *c*_{MLA} = *c*_{Thioacetic acid} 0.5 mol·L^{−1}).

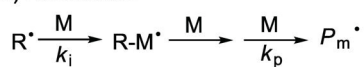
I) Initiation



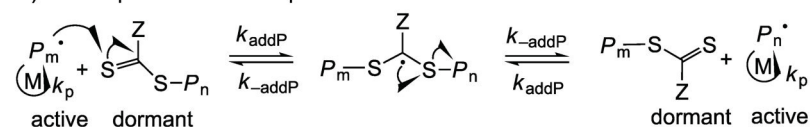
II) Pre-equilibrium/reversible chain transfer



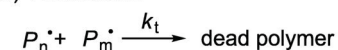
III) Reinitiation



IV) Main equilibrium/chain equilibration



V) Termination



Scheme 3: Mechanism of RAFT polymerization [24].

The general structures of the RAFT agents contain a thiocarbonylthio group with reactive C–S double bond and attached R- and Z-group, whereas MADIX only refers to xanthates. Four

RAFT agents with different polarities based on trithiocarbonate were examined in the RAFT homopolymerization of MLA (Figure 9).

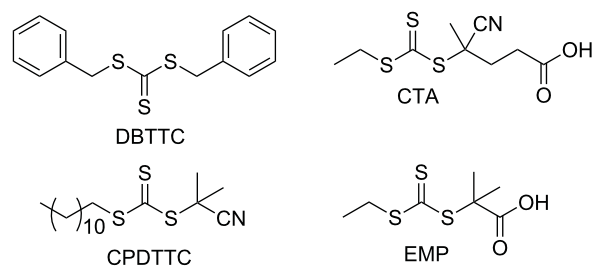


Figure 9: Structures of used RAFT agents examined in the polymerization of MLA.

The data of the RAFT homopolymerization of MLA are summarized in Table 3. Only in the presence of the more polar 4-cyano-4-((ethylthio)carbonothioylthio)pentanoic acid (CTA) and 2-((ethylthio)carbonothioylthio)-2-methylpropanoic acid (EMP) a polymerization took place. However only with EMP narrow dispersity was achieved ($\bar{D} = 1.6$). This dispersity of 1.6 illustrates the upper limit for a successful RAFT process. Beside the good dispersity, the M_n in comparison to the theoretical value $M_{n, \text{theo}}$ is much higher due to the known parallel running process of self-initiation. For this reason, the polymerization with EMP was further examined.

Upon further experiments with EMP (Table 4), the self-initiation becomes evident. Run 6 shows the extent of the self-initiation with M_n of $17\,200\text{ g mol}^{-1}$ and $\bar{D} = 2$. A reduced amount of MLA results in bimolecular M_n (run 7, Table 4) and a doubling of the amount of MLA in much higher M_n (runs 8 and 9, Table 4), by the dominant part of self-initiation. The runs in dry DMF seem to be better in terms of M_n , but in terms of dispersity, too high for the RAFT process (runs 10 and 11, Table 4). The isotacticity of the MLA polymers obtained in the RAFT polymerization was identical to those measured in the free-radical polymerization (Figure S20, Supporting Information File 1). The RAFT copolymerization with *N,N*-dimethylacrylamide (DMA) was investigated to reduce the self-initiated part [23].

RAFT-Copolymerization of MLA with *N,N*-dimethylacrylamide (DMA)

Copolymerization of MLA with DMA was conducted aiming for copolymers with a molecular weight of M_n of $20\,000\text{ g mol}^{-1}$. The results of the RAFT copolymerization are summarized in Table 5 (see SEC traces Figure S21, Supporting Information File 1).

As expected, the M_n values come closer to the theoretical values, the more DMA is used (Figure S21, Supporting Information File 1). At runs 12, 14 and 16 (Table 5) the MLA

Table 3: RAFT polymerization of MLA with different RAFT agents in a ratio of 98.87:1:0.125 ([MLA]/[RAFT]/[AIBN]) (80 wt % 1,4-dioxane, at 70 °C).

run	[1]/RAFT/[AIBN] [mol %]	Time [h]	Conversion [%]	$M_{n, \text{theo}}^a$ [g/mol]	$M_{n, \text{SEC}}^b$ [g/mol]	$\bar{D}$
1	98.87/DBTTC/0.125	16	2.7	–	–	–
2	98.87/CPDTTC/0.125	16	4.2	–	–	–
3	98.87/CTA/0.125	18	87	12 500	55 400	2.3
4	98.87/EMP/0.125	16	>99	14 30	43 000	1.6

^aCalculated theoretical molecular weights see characterization method in Supporting Information File 1. ^bDetermined by PS-calibrated SEC.

Table 4: RAFT homopolymerization of MLA with EMP (80 wt % 1,4-dioxane at 70 °C).

run	[MLA]/[EMP]/[AIBN] [mol %]	Time [h]	Conversion [%]	$M_{n, \text{theo}}^a$ [g/mol]	$M_{n, \text{SEC}}^b$ [g/mol]	$\bar{D}$
4	98.87/1/0.125	16	>99	14 300	43 000	1.6
5	98.87/0/0.125	17	>99	79 100	35 800	2.3
6	98.87/0/0	16	100	–	17 200	2.0
7	49.44/1/0.125	16	97	7 000	16 600	1.5
8	197.74/1/0.125	18	>99	28 300	191 300	2.4
9 ^c	197.74/1/0.125	18	58	16 400	80 900	1.9
10 ^d	197.74/1/0.125	20	92	26 200	18 500	1.9
11 ^d	98.87/1/0.125	18	70	10 000	50 000	2.2

^aCalculated theoretical molecular weights (see characterization methods in Supporting Information File 1). ^bDetermined by PS-calibrated SEC.

^c180 wt % of 1,4-dioxane. ^d80 wt % dry DMF as solvent.

Table 5: RAFT copolymerization of MLA with DMA (0.5 mol % EMP and 0.0625 mol % AIBN, 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

run	[DMA]/[MLA] [mol %] ^{a)}	Time [h]	Conversion [%] ^{a)}	$M_{n\text{theo}}^a$ [g/mol]	$M_{n\text{SEC}}^b$ [g/mol]	$\bar{D}$	T_g [°C]
12	50/50	18	43/91	17 400	31 200	1.6	193
13	75/25	18	100/100	22 200	29 300	1.3	149
14	85/15	18	72/100	16 600	22 300	1.3	139
15	90/10	18	100/100	20 900	28 800	1.2	131
16	95/5	18	63/100	13 400	22 200	1.3	127
17	100/0	18	100	19 900	20 400	1.2	121

^aCalculated theoretical molecular weights (see characterization methods in Supporting Information File 1). ^bDetermined by PS-calibrated SEC.

revenues were not quantitative with a slightly lower dispersity may be due to a longer induction period, but this also occurred in the repetition in other runs.

To investigate the process of the RAFT copolymerization of DMA with MLA the semi-logarithmic plot of conversion against time of run 15 (ratio 90/10, Table 5) was conducted which shows linearity for both monomers after a very short induction period (Figure 10A). This linearity confirmed a constant radical concentration during the copolymerization. MLA was converted quite rapidly in comparison to DMA. Therefore, the copolymerization trend seems to follow a gradient copolymer. This copolymerization process can be also identified in Figure 10B in which the highest value of the dispersity ($\bar{D} = 1.35$) corresponds to a quantitative conversion of MLA but to approximately 20% of the total revenue. After this point, the dispersity reduces until 1.23, corresponding to a dominant DMA part. An evidence for the gradient copolymerization can be found in the ^1H NMR spectrum by two separate lactide

CH signals for the part of MLA and the copolymer part with DMA (Figure S22, Supporting Information File 1). In addition, at low conversion a rapid increase of the molecular weight of $M_n = 4\,000\text{ g mol}^{-1}$ ($M_{n\text{theo}} = 1\,300\text{ g mol}^{-1}$) can be observed (Figure S23 and Table S8, Supporting Information File 1). This observation has already been described in the literature and termed “hydrid behavior”. It is characterized by a rapid increase in molecular weight in the initial stage due to deviation from the ideal kinetic behavior, leading to a mixed form of free radical and controlled radical polymerization followed by a controlled increase in molecular weight up to high monomer conversions which is responsible for the poor matches to the theoretical M_n values.

The semi-logarithmic plot of conversion against time of run 13 (ratios 75/25, Table 5) refer to Figure S24 show almost linearity for MLA, but with low conversion compared to the known rapid polymerization behavior. However, from the beginning until 8 h no conversion of DMA was observed, the

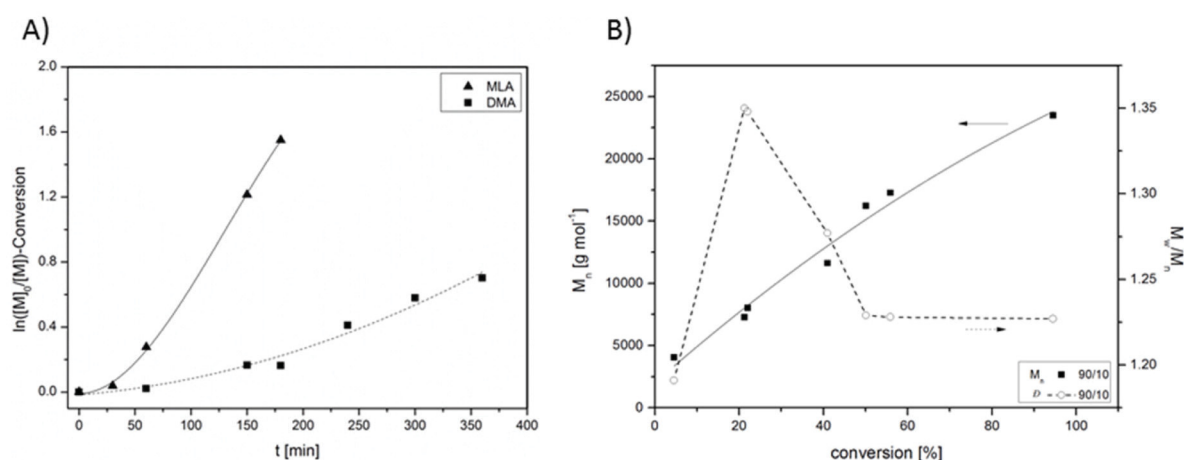


Figure 10: A) Kinetic plot for the RAFT copolymerization of MLA and DMA for the ratio 90/10 employing EMP. B) The evolution of M_n (full symbols) and $\bar{D}$ (empty symbols) with conversion of the copolymerization.

finally 55% conversion of DMA were achieved afterwards until 22 h. The evolution of M_n and $\bar{D}$ with conversion could not be evaluated due to overlapping signals in the SEC with the solvent DMF. Only at the end of the kinetic at 22 h the copolymer shows a useful value of $M_n = 10\,700\text{ g mol}^{-1}$ and $\bar{D} = 1.6$ with incorporated ratio of DMA/MLA of 60/40 determined by ^1H NMR spectroscopy. The theoretical molecular weight $M_{n\text{ theo}} = 14\,000\text{ g mol}^{-1}$ is higher than the achieved M_n which is a sign for the occurrence of transfer reactions. However, in the repetition of the kinetic of run 13 (Table 5) the conversion started with linearity for both monomers after an induction period (refer to Figure S24, Supporting Information File 1) with otherwise the same results (conv. MLA completely and DMA 65%, at 24 h $M_n = 13\,400\text{ g mol}^{-1}$ with $\bar{D} = 1.6$ ($M_{n\text{ theo}}$ of $17\,000\text{ g mol}^{-1}$)).

These findings support the thesis that the copolymerization process of DMA and MLA is based on gradient copolymerization. The low conversion of MLA could be based on a slowly occurring sequence of addition and fragmentation between dormant and active chains because of the radical stabilized by the push–pull substituents. However, with this result it has been shown that the RAFT polymerization is a successful technique for MLA to achieve (co)polymers with narrow dispersities and with almost low molecular weight.

Conclusion

This first detailed study on the radical polymerization behavior of the cyclic push–pull-type monomer methylenelactide has been conducted. This was performed in comparison to the analogous non-cyclic push–pull-type monomers methyl α -acetoxyacrylate (MAA), ethyl α -acetoxyacrylate, (EAA) and pull-type methyl methacrylate (MMA) and cyclic pull-type α -methylene- δ -valerolactone (MVL).

A deviation from classical free-radical polymerization kinetics was found and correlated with significant self-initiation. A mechanism for the radical formation was proposed and supported by theoretical calculations. With the help of a strongly colored 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical (DPPH) the spontaneous radical formation could also be observed by the naked eye. Furthermore, the copolymerization parameters of MLA with styrene and MMA were obtained and the Q and e values calculated. The latter allows the prediction of the copolymerization process with further monomers. Finally, this work reports on the first controlled polymerization of methylenelactide and controlled copolymerization with N,N -dimethylacrylamide via RAFT technique. From the above presented results it can be summarized that MLA represents a highly reactive monomer with a potential for many practical applications and further investigations.

Supporting Information

Full experimental section containing the description of the materials, characterization methods and syntheses of the obtained polymers, spectroscopic data (^1H , ^{13}C and IR), ^1H NMR kinetics, UV–vis measurements, polymerization analytics to determine the chain transfer constant, SEC curves of the RAFT initiated (co)polymers, the determination of the copolymerization parameters Q and e values and force constant.

Supporting Information File 1

Experimental part.

[<http://www.beilstein-journals.org/bjoc/content/supplementary/1860-5397-12-232-S1.pdf>]

References

- Viehe, H. G.; Janousek, Z.; Merenyi, R.; Stella, L. *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148–154. doi:10.1021/ar00113a004
- Scheibelhoffer, A. S.; Blose, W. A.; Harwood, H. J. *Polym. Prepr. (Am. Chem. Soc., Div. Polym. Chem.)* **1969**, *10*, 1375–1380.
- Jing, F.; Hillmyer, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13826–13827. doi:10.1021/ja804357u
- Fiore, G. L.; Jing, F.; Young, V. G., Jr.; Cramer, C. J.; Hillmyer, M. A. *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 870–877. doi:10.1039/c0py00029a
- Barker, I. A.; Hall, D. J.; Hansell, C. F.; Du Prez, F. E.; O'Reilly, R. K.; Dove, A. P. *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 1362–1366. doi:10.1002/marc.201100324
- Castillo, J. A.; Borchmann, D. E.; Cheng, A. Y.; Wang, Y.; Hu, C.; García, A. J.; Weck, M. *Macromolecules* **2012**, *45*, 62–69. doi:10.1021/ma2016387
- Britner, J.; Ritter, H. *Macromolecules* **2015**, *48*, 3516–3522. doi:10.1021/acs.macromol.5b00040
- Mauldin, T. C.; Wertz, J. T.; Boday, D. J. *ACS Macro Lett.* **2016**, *5*, 544–546. doi:10.1021/acsmacrolett.6b00023
- Miyake, G. M.; Zhang, Y.; Chen, E. Y.-X. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *3*, 1523–1532. doi:10.1002/pola.27629
- Kalelkar, P. P.; Alas, G. R.; Collard, D. M. *Macromolecules* **2016**, *49*, 2609–2617. doi:10.1021/acs.macromol.5b02431
- Long, T. R.; Wongrakpanich, A.; Do, A.-V.; Salem, A. K.; Bowden, N. B. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 7188–7195. doi:10.1039/C5PY01059D
- Fuoco, T.; Finne-Wistrand, A.; Pappalardo, D. *Biomacromolecules* **2016**, *17*, 1383–1394. doi:10.1021/acs.biomac.6b00005
- Tanaka, H.; Kunouchi, Y.; Takeichi, T. *Macromolecules* **1997**, *30*, 4010–4012. doi:10.1021/ma9702253
- Ueda, M.; Takahashi, M.; Imai, Y.; Pittman, C. U. *Macromolecules* **1983**, *16*, 1300–1305. doi:10.1021/ma00242a009
- Tanaka, H.; Matsubara, Y.; Kusunoki, K.; Saito, N.; Kibayashi, T. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*, 2007–2016. doi:10.1002/pola.27649
- Reichardt, C.; Welton, T. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 4th ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2011. doi:10.1002/9783527632220

17. Tanaka, H.; Kameshima, T.; Sasai, K.; Sato, T.; Ota, T. *Makromol. Chem.* **1991**, *192*, 427–435.
doi:10.1002/macp.1991.021920222
18. Kelen, T.; Tüdös, F. *J. Macromol. Sci., Chem.* **1975**, *9*, 1–27.
doi:10.1080/00222337508068644
19. Alfrey, T., Jr.; Price, C. C. *J. Polym. Sci.* **1947**, *2*, 101–106.
doi:10.1002/pol.1947.120020112
20. Unruh, C. C.; Laakso, T. M. *J. Polym. Sci.* **1958**, *33*, 87–94.
doi:10.1002/pol.1958.1203312609
21. Greenley, R. Z. *J. Macromol. Sci., Chem.* **1975**, *9*, 505–516.
doi:10.1080/00222337508065873
22. Hongo, T.; Yoshida, S.; Yamada, T.; Tanaka, H. *Polym. Int.* **1999**, *48*, 505–508.
doi:10.1002/(SICI)1097-0126(199906)48:6<505::AID-PI182>3.0.CO;2-2
23. Batt-Coutrot, D.; Robin, J.-J.; Bzducha, W.; Destarac, M. *Macromol. Chem. Phys.* **2005**, *206*, 1709–1717.
doi:10.1002/macp.200500065
24. Barner-Kowollik, C., Ed. *Handbook of RAFT Polymerization*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008. doi:10.1002/9783527622757

License and Terms

This is an Open Access article under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The license is subject to the *Beilstein Journal of Organic Chemistry* terms and conditions: (<http://www.beilstein-journals.org/bjoc>)

The definitive version of this article is the electronic one which can be found at:
[doi:10.3762/bjoc.12.232](https://doi.org/10.3762/bjoc.12.232)

Supporting Information
for
**Methylenelactide: vinyl polymerization and spatial reactivity
effects**

Judita Britner and Helmut Ritter*

Address: Institute of Organic Chemistry and Macromolecular Chemistry, Heinrich-Heine-University,
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf, Germany

Email: Helmut Ritter* - h.ritter@hhu.de

* Corresponding author

Experimental part

Materials

Methylenelactide (MLA) [1], methyl α -acetoxyacrylate (MAA), ethyl α -acetoxyacrylate (EAA), α -methyl- δ -valerolacton (MVL), 2-(((ethylthio)carbonothioyl)thio)-2-methylpropanoic acid (EMP) and 4-cyano-4-(((ethylthio)carbonothioyl)thio)pentanoic acid (CTA) were synthesized according to the literature [2-6].

(3*S*)-*cis*-3,6-Dimethyl-1,4-dioxane-2,5-dione (98%), 2,2'-azobis(2-methylpropionitrile), 4,4'-azobis(4-cyanopentanoic acid), 2-bromoisobutyric acid, *N,N*-dimethylacrylamide (DMA), absolute ethanol, ethyl formate (97%), methyl methacrylate (MMA), methyl pyruvate (95%), paraformaldehyde (95%), *S,S*-dibenzyl trithiocarbonate (DBTTC) (97%), 2-cyano-2-propyl dodecyl trithiocarbonate (CPDTTC) (97%) and styrene were purchased from Sigma-Aldrich. Benzoyl peroxide (75%), *N*-bromosuccinimide (99%) and ethyl pyruvate (97%) were purchased from Alfa-Aesar. Extra dry *N,N*-dimethylformamide (99.8%), ethanethiol (99%) and carbon disulfide were purchased from Acros organics. δ -Valerolactone was received from Evonik Industries, dried over calcium hydride and distilled according to the needs. Acetic anhydride, acetone, diethyl ether, 1,4-dioxane, methylene chloride, methanol, pyridine, triethylamine and tetrahydrofuran were used in p. a. quality. The required amount of 1,4-dioxane and diethyl ether before use was columned over basic alumina to remove peroxides and water. Triethylamine was stirred in potassium hydroxide for 48 h and then distilled and used immediately.

Characterization methods

^1H NMR spectra were recorded using a Bruker Avance III 600 spectrometer at 600 MHz or on a Bruker Avance III 300 spectrometer at 300 MHz. The deuterated solvents were used as internal standards. ^1H NMR measurements for determination of monomer conversion were measured on a Bruker Avance III 300 spectrometer at 300 MHz. Withdrawn samples of 50 μL

monomer solution at the beginning and at certain points of time and at the end of the polymerization were terminated in liquid nitrogen and diluted with 0.7 mL of DMSO- d_6 including a constant amount of benzene- d_6 as reference. For the determination of the conversion of MLA as an example, the integrals of one vinylic proton (5.81–5.75 ppm) was employed and compared with the reference. In the RAFT initiated copolymerization the integral of one vinylic proton of *N,N*-dimethylacrylamide (DMA) (6.19–6.05 ppm) and one vinylic proton of MLA (5.81–5.75 ppm) in comparison with the reference, benzene- d_6 , were determined for the conversion. ^{13}C NMR spectra of the polymers were measured as follows: sweep width: 36057.691 Hz, data points: 65536, line broadening: 1 Hz; DEPT-135: sweep width: 24038.461 Hz, data points: 65536, line broadening: 1 Hz; ATP: sweep width: 36057.691 Hz, data points: 65536, line broadening: 3 Hz.

High-performance liquid chromatography (HPLC) measurements were carried out with a BioTek Kontron Instruments construction, type System 525. Detection was performed with a Diode Array detector at $\lambda = 220, 230$ and 270 nm. A CC 250/4 Nucleodur 100-5 C18 ec (Macherey-Nagel, length 250 mm, diameter 4 mm, particle size 5 μm) was used as reverse phase column. A mixture of acetonitrile/water (60/40) was used as eluent with a flow rate of 0.5 mL/min under isocratic conditions. Removal of polymer particles from monomeric molecules was achieved by centrifuge and filtration of the sample and in addition after injection in the HPLC by an upstream LiChroCART®4-4 pre-column. (Merck KGaA). The calibration lines are listed in Figure S13.

Infrared spectra (IR) were measured on a Nicolett 6700 Fourier transform equipped with a diamond single bounce attenuated total reflectance accessory at room temperature. Theoretical calculations were performed with the density functional theory (DFT) by using the software Spartan[®]16 with the method B3LYP and the basis set 6-31G.

Dynamic differential scanning calorimetry (differential scanning calorimetry, DSC) was performed on a DSC 822e equipped with the samples Sampler TSO801RO of the company

Mettler Toledo. The heating and cooling rates were 10 K/min in the first cycle and 15 K/min in the following (a total of four cycles).

Size exclusion chromatography (SEC) measurements were performed using a ViscotekGPCmax VE2001 system. The System has a column set compromising one MZ-Gel-SDplus, 100 Å pore size and 10 µm particle size, 50 × 8.0 mm [Length × ID]pre-column and two MZ-Gel SDplus linear, 10 µm particle size, 300 × 8.0 mm [Length × ID]columns. The columns were constantly heated to a temperature of 60 °C. *N,N*-Dimethylformamide (0.05 M LiBr) was used as eluent at a flow rate of 1 mL min⁻¹. For detection a Viscotek VE 3500 RI detector was used. The system was calibrated with polystyrene standards of a molecular range from 1280 g mol⁻¹ to 1373000 g mol⁻¹.

UV-vis spectroscopic measurements were carried out using a dual-trace spectrometer Specord®210 Plus from Analytik Jena AG. Method: Lamp change at 320*, integration time 0.02 s, slit = 1 nm, delta lambda = 1.0, speed = 50 m/s, range 380–800 nm.

Theoretical molecular weights were calculated for the homopolymerization and copolymerization according to the following equations:

$$M_{n,theo} = \text{conv.} \cdot M_{(\text{Monomer})} \cdot \frac{[\text{Monomer}]_0}{[\text{RAFT-agent}]_0} + M_{(\text{RAFT-agent})}$$

$$M_{n,theo} = \text{conv.}_{(M1)} \cdot M_{(M1)} \cdot \frac{[[M1]_0}{[\text{RAFT-agent}]_0}$$

$$+ \text{conv.}_{(M2)} \cdot M_{(M2)} \cdot \frac{[M2]_0}{[\text{RAFT-agent}]_0}$$

$$+ M_{(\text{RAFT-agent})}$$

Verifying of ideal polymerization of MLA

For each sample 2.33 mL from a 1.812 mol L⁻¹ stock solution of MLA in 1,4-dioxane was placed in a 50 mL two-necked flask and degassed with nitrogen for 15 min. The variable amount of AIBN (see Table 1) was dissolved with 1 mL of withdrawn monomer solution in an inert atmosphere and afterward backfilled to the two-necked flask. After an additional

degassed time of 10 min the flask was set in an oil bath at 70 °C which was controlled over an internal thermometer. At 1.5 min the polymerization was terminated by adding hydroquinone monomethylether and cooling with liquid nitrogen. The polymer solution was allowed to warm-up to room temperature and pouring into 40 mL of methanol. The precipitated polymer was centrifuged, methanol was decanted off and the polymer was dried at 60 °C in vacuum ($8 \cdot 10^{-2}$ mbar).

DPPH kinetics

In a microwave tube equipped with a stirring bar, MLA (0.515 g, 3.62 mmol) was added and dissolved in 2 mL of a freshly prepared stock solution of DPPH in 1,4-dioxane ($c_{\text{DPPH}} = 0.28$ mM). The mixture was degassed by five freeze-pump-thaw cycles before the tube was backfilled with argon. Under inert conditions the complete solution was inverted into the cuvette by a syringe. The cuvette was placed in the UV-vis spectrometer which was preheated to 70 °C. The disappearance of the absorption at 525 nm of DPPH at 70 °C was followed.

Synthesis of block copolymers

MLA (0.6 g, 4.22 mmol) was added to a two-necked flask dissolved with 4.04 mL 1,4-dioxane and degassed for 20 min. Before the flask was set in an oil bath at 70 °C, a sample of 20 µL was taken. This sample was diluted according to the “Determination of the copolymerization parameter” and measured by HPLC. After 24 h a further sample was taken and measured on the HPLC to detect the MLA residue. Then 1 mL of the polymerization mixture was taken and precipitated in 10 mL of cold methanol. To the remaining polymerization was added one equivalent of styrene (0.326 g, 360 µL, 3.13×10^{-3} mol), diluted in 1.27 mL 1,4-dioxane which had been degassed previously. After further 24 h the polymerization was cooled with liquid nitrogen to stop the polymerization. For determination

of the end concentration of styrene a last sample was taken and the polymer was poured in 50 mL of cold methanol and dried in vacuum (8×10^{-2} mbar) at 60 °C.

General procedure for the RAFT (co)polymerization of MLA

In a microwave tube equipped with a stirring-bar MLA (300 mg, 2.11 mmol, 98.87 equiv) was dissolved in 1,4-dioxane under ice (1.14 ml, 80 wt %). 21.10 μ L of a freshly prepared stock solution containing 1 molar EMP and 0.125 molar AIBN was added quickly to the tube and immediately freeze with liquid nitrogen (21.10 μ L of the stock solutions correspond to 4.80 mg (0.0211 mmol, 1 eq.) of EMP and to 0.43 mg (2.64×10^{-3} mmol, 0.125 equiv) of AIBN). The reaction mixture was degassed by five freeze-pump-thaws. A NMR sample (50 μ L) was withdrawn for the determination of the MLA conversion and dissolved in 0.7 mL DMSO- d_6 including benzene- d_6 as reference cycles during the tube was backfilled with argon. After 18 h in an oil bath at 70 °C, controlled over an internal thermometer of a second tube, the tube was cooled with liquid nitrogen to stop the polymerization. The polymer solution was allowed to warm-up to room temperature. An NMR sample (50 μ L) was withdrawn for the determination of the MLA conversion. A conversion of >99% was calculated based on the NMR data (see “Characterization methods” for details of the calculation). The polymer solution was diluted with 1 mL of acetone, poured in 50 mL of cold methanol, filtered and dried in vacuum ($8 \cdot 10^{-2}$ mbar) at 60 °C to yield the polymer as pale yellow solid. (190 mg, 64%, $M_{n_theo} = 14\,302 \text{ g mol}^{-1}$, SEC(DMF): $M_{n_SEC} = 42\,959 \text{ g mol}^{-1}$, $D = 1.6$).

In case of the copolymerization of MLA with *N,N*-dimethylacrylamide (DMA) the polymer solution was diluted in 1 mL of acetone and poured in 50 mL of diethyl ether, filtered, and dried in vacuum (8×10^{-2} mbar) at 60 °C. This purification procedure was repeated once.

Determination of the copolymerization parameter

The residual monomer content of six different polymerization mixtures (refer to Table S5, S7) was determined by high-performance liquid chromatography (HPLC), respectively. The conversion was kept below 27%.

The implementation is described by the example of run 18-1 (Table S3).

0.104 mL of a freshly prepared stock solutions of 1.7 molar MLA in 1,4-dioxane, 0.192 mL of styrene and 0.655 mL of 1,4-dioxane were added in a 25 mL two-necked flask and degassed with nitrogen for 15 min. Then 18.6 μ L of a freshly prepared stock solutions of 1 mol AIBN was added under nitrogen and the mixture was degassed for further 5 min. Before the flask was set in an oil bath at 70 °C for 12 minutes, three samples of 20 μ L were withdrawn. The withdrawn samples were diluted with 2 mL methanol respectively and centrifugalized for 1.5 minutes. Then the samples were filtrated and 0.5 mL of the sample was diluted with 1.25 mL acetonitrile and 1 mL methanol. The samples were injected to the HPLC (see “characterization methods”) and the average peak area of the three measurements was taken as start concentration (peak area MLA at 4.43–5.50 min and styrene at 10.60–12.50 min). After the induced end of the polymerization at 12 min the polymerization was cooled down by liquid nitrogen. According to the beginning the monomer concentrations were determinate through the average results of three withdrawn samples.

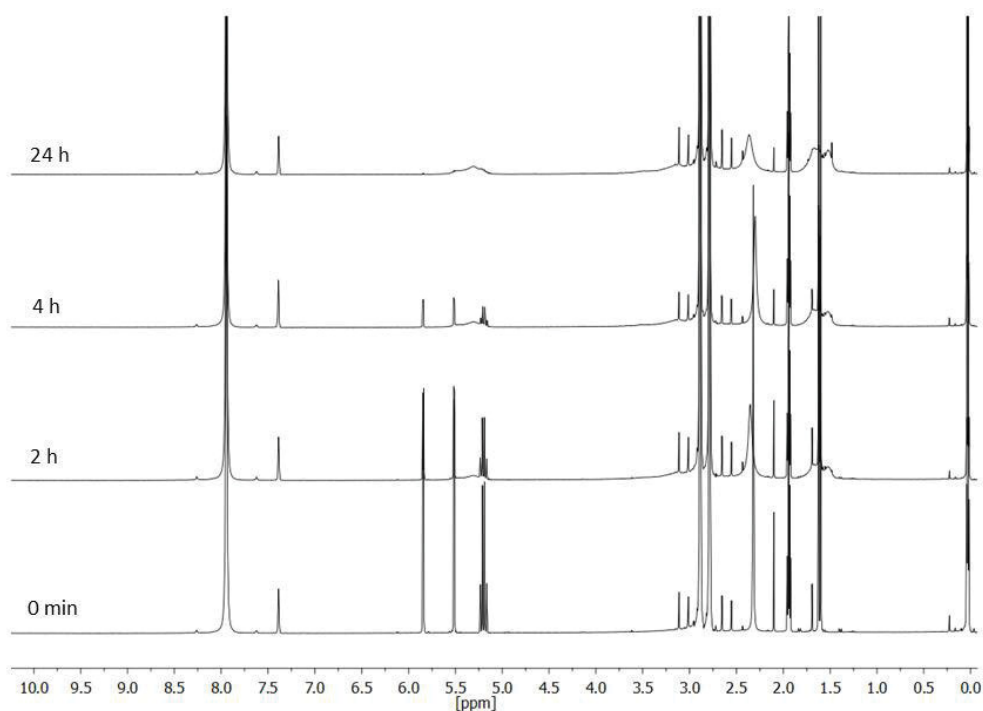


Figure S1: ^1H NMR spectra at 0 min, 2 h, 4 h and 24 h from the AIBN initiated free-radical polymerization of MLA in dry DMF without ring-opening or hydrolysis of MLA ($c_{\text{MLA}} = 1.6 \text{ mol L}^{-1}$, 80 wt % DMF; 70 °C).

Table S1: Overview of the spectroscopic data's of the double bond of the push-pull monomers. Dipole moment calculation was done over Spartan with the density functional theory (DFT).

		^1H NMR		^{13}C NMR		dipole moment	IR
		$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$		$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$	$\text{H}_2\text{C}=\text{C}$
		H_{cis} [ppm]	H_{trans} [ppm]	[ppm]	[ppm]	[Debye]	[cm^{-1}]
MLA (1)		5.77	5.56	143.69	108.31	2.09	1645.80
MMA		6.03	5.66	135.77	125.59	4.10	1638.10
MAA		6.02	5.65	144.04	114.67	3.79	1649.00
EAA		5.99	5.62	144.31	114.32	2.26	1649.50
MVL		6.22	5.41	134.09	127.74	4.65	1625.40

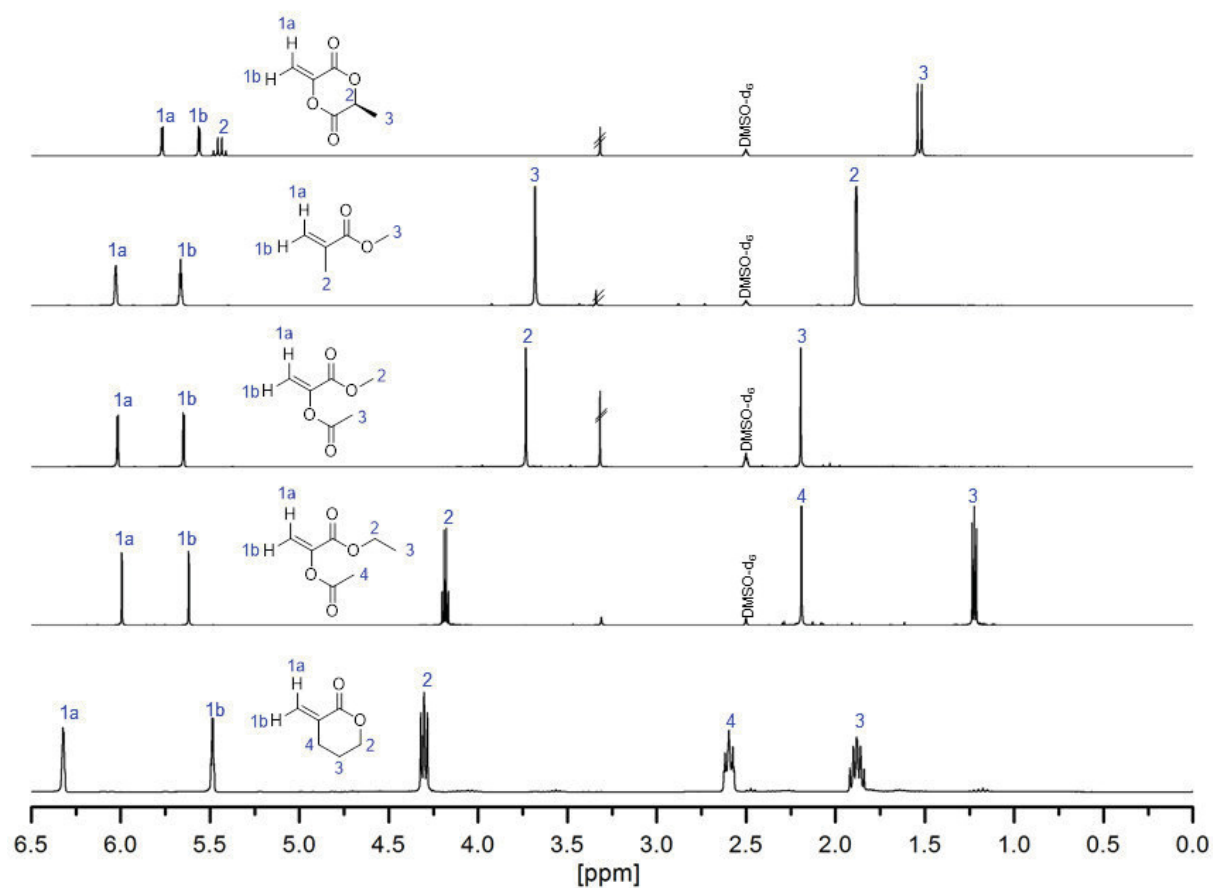


Figure S2: ^1H NMR spectra of MLA, MMA, MAA, EAA in $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz) and MVL in CDCl_3 (300 MHz).

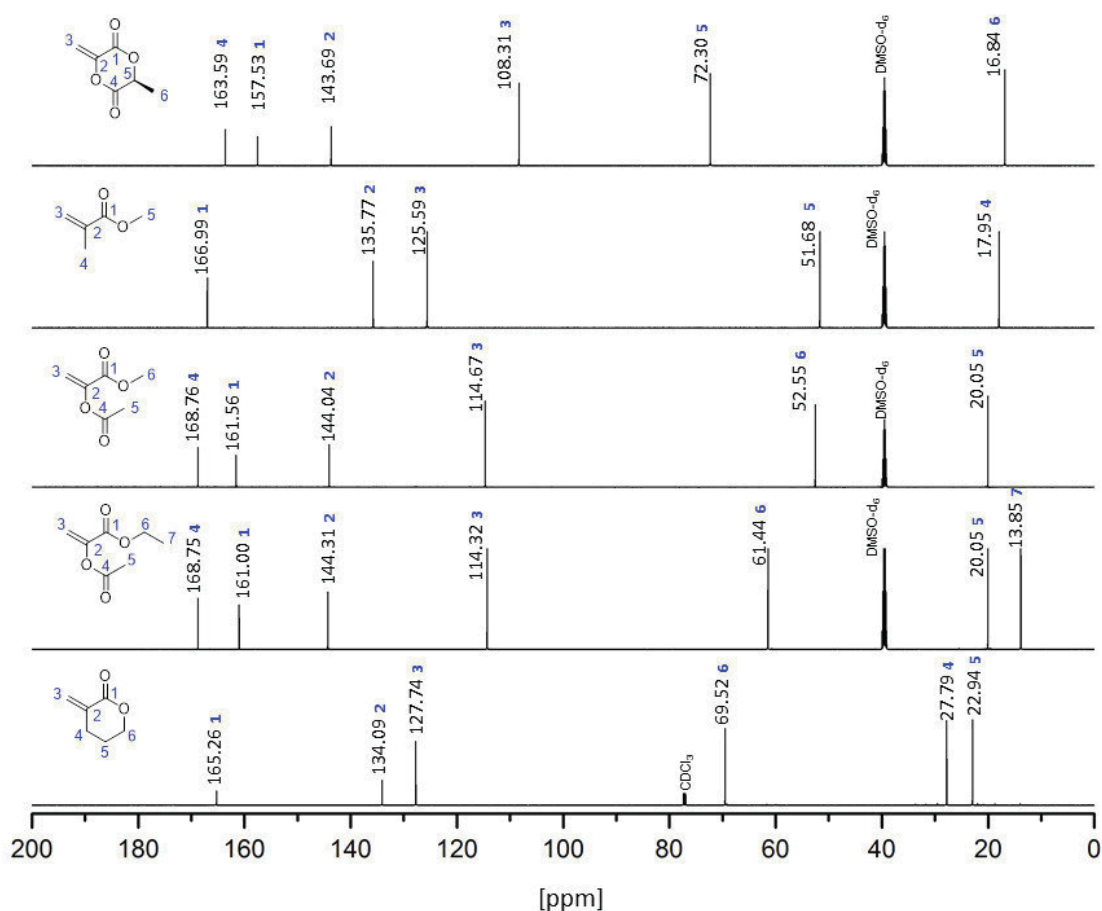


Figure S3: ^{13}C NMR spectra of MLA, MMA, MAA, EAA in in DMSO- d_6 and MVL in CDCl_3 (150 MHz).

Table S2. Determined analytics for the polymer s of MLA, MMA, MAA, EAA and MVL (80 wt % DMF, 1 mol % AIBN, 70 °C and 24 h).

polymer	$M_n^{\text{a)}}$ [g mol $^{-1}$]	$\bar{D}^{\text{a)}}$	$T_g^{\text{b)}}$ [°C]
poly(MLA)	74 900	2.3	249
poly(MMA)	23 700	1.8	105
poly(MAA)	21 600	1.5	143
poly(EAA)	31 600	1.7	108
poly(MVL)	584 300 & 20 400	1.6 & 1.3	186

a) SEC: Determined by PS-calibrated SEC (solvent DMF, 0.05M LiBr)

b) DSC: average of the second and third heating cycle (15 °C min $^{-1}$)

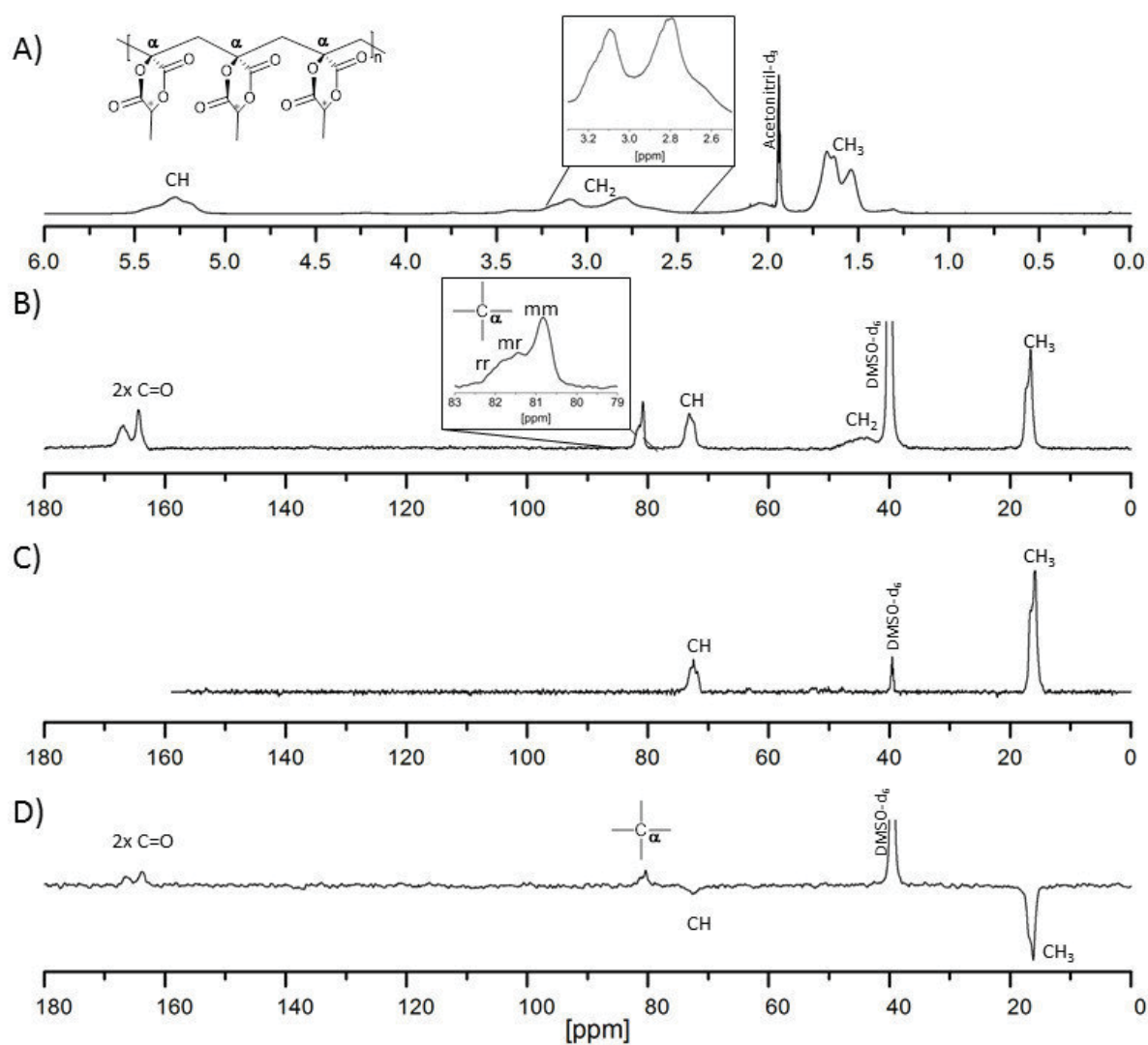


Figure S4: Spectra of poly(MLA): A) ^1H NMR (300 MHz, CD_3CN , rt, $c = 5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$); B) $^{13}\text{C}\{\text{H}\}$ NMR, C) DEPT-135, D) ATP (for B,C and D; 150 MHz, $\text{DMSO}-\text{d}_6$, 70 °C, $c = 100 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)

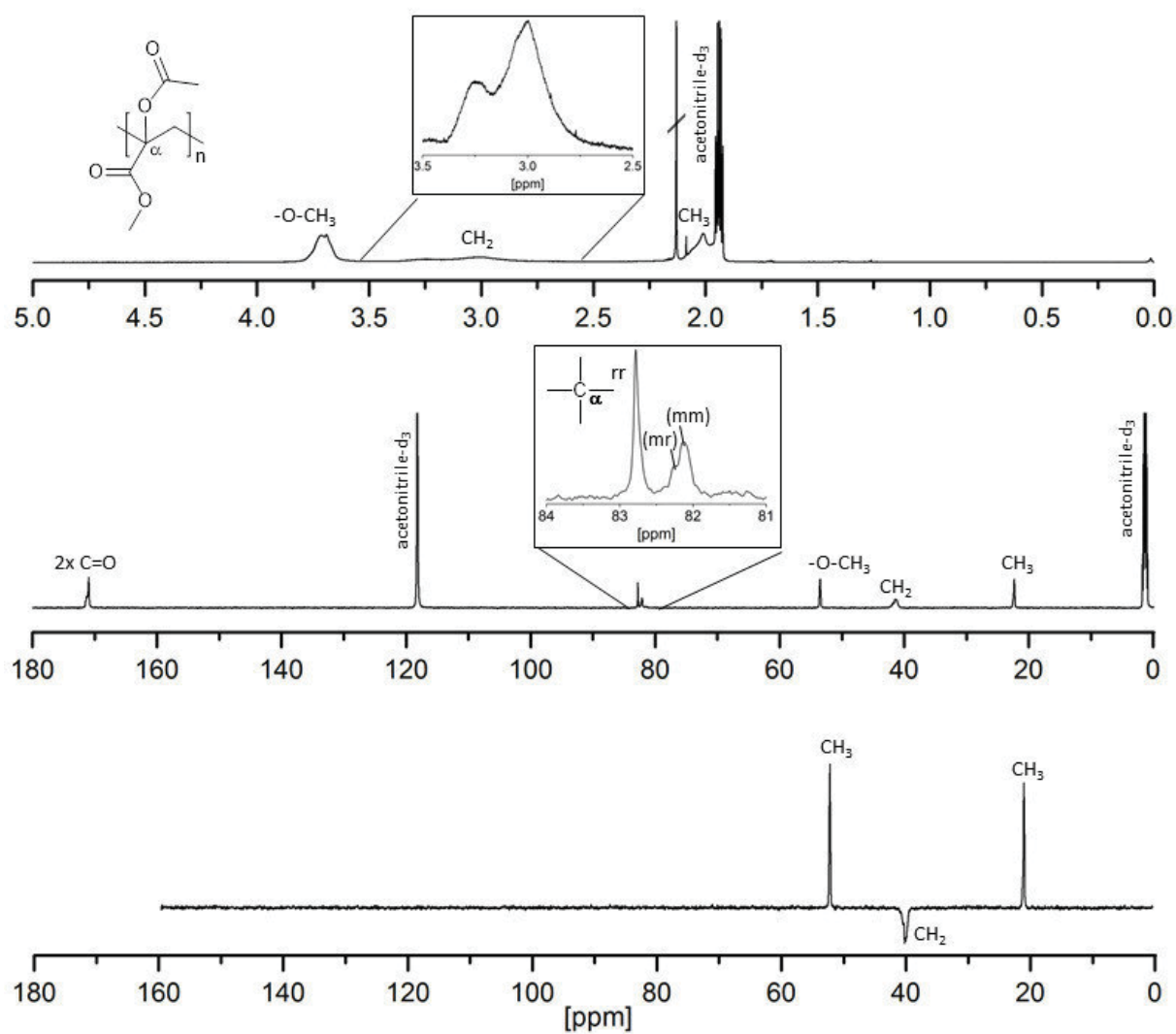


Figure S5: Spectra of poly(MAA): A) ¹H NMR (300 MHz, CD₃CN, rt, c = 5 mg·mL⁻¹); B) ¹³C{¹H} NMR, C) DEPT-135 (for B and C; 150 MHz, CD₃CN, 70 °C, c = 100 mg·mL⁻¹).

Found $\nu = 2948.8 \text{ cm}^{-1}$

$$\lambda = \frac{1}{\nu} = 3.39 \cdot 10^{-4} \text{ cm} = 3.39 \cdot 10^{-6} \text{ m}$$

$$\nu = \frac{c}{\lambda} = 2.99792558 \cdot 10^8 \frac{\text{m}}{\text{s}} / 3.39 \cdot 10^{-6} \text{ m} = 8.84 \cdot 10^{13} \frac{1}{\text{s}}$$

$$\omega = 2 \pi \nu = 5.5545 \cdot 10^{14} \frac{1}{\text{s}}$$

$$m_{\text{eff}} = \text{reduced mass for CH} = 1.5342 \cdot 10^{-27} \text{ kg}$$

$$k = m_{\text{eff}} \cdot \omega^2 \rightarrow k = 473.34 \frac{\text{kg}}{\text{s}^2} = 473.34 \frac{\text{N}}{\text{m}}$$

Figure S6: Calculating method intended the force constant.

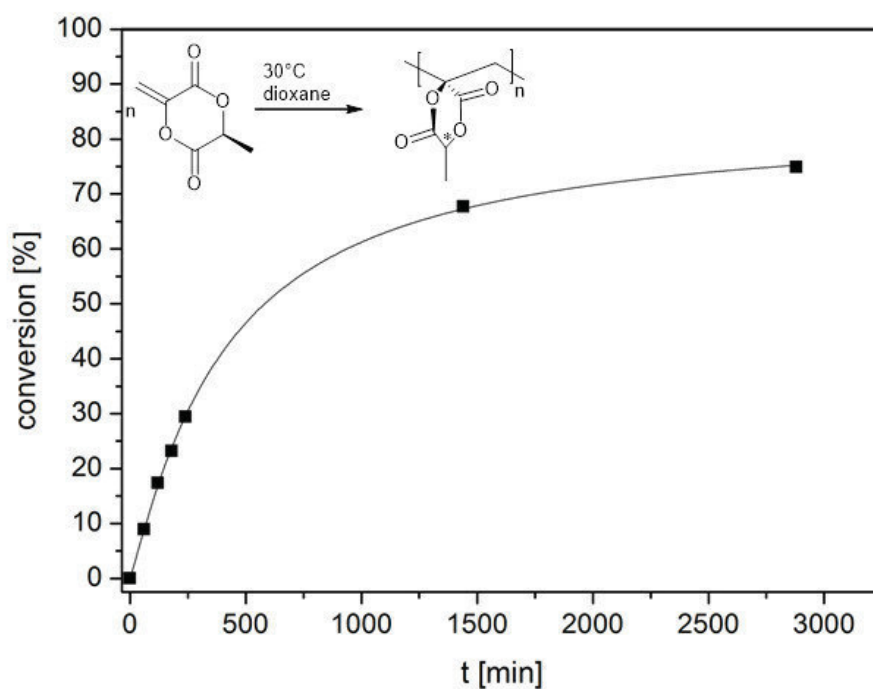


Figure S7: Conversion plot of the free-radical polymerization of MLA in 1,4-dioxane at 30 °C DMF without AIBN ($c_{\text{MLA}} = 1.8 \text{ mol L}^{-1}$, 30 °C).

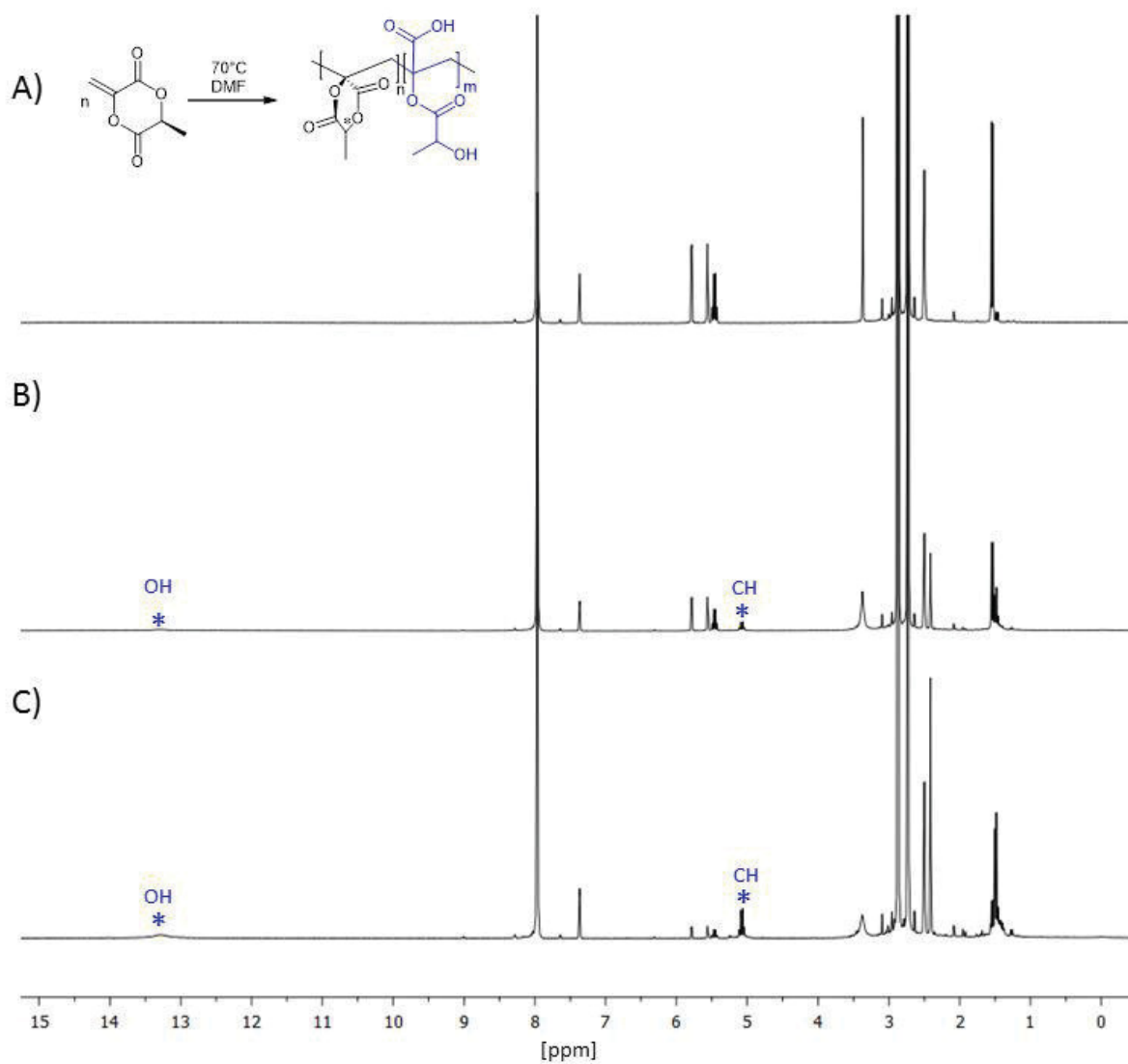


Figure S8: ^1H NMR spectra at A) 0 min, B) 8 h and C) 28 h from the self-initiated free-radical polymerization of MLA in DMF. *denotes the opened part ($c_{\text{MLA}} = 1.6 \text{ mol L}^{-1}$, 70°C).

[DPPH•]	nm	absorption
0.28	519	2.8718
0.25	517	2.5102
0.2	518	2.07527
0.15	517	1.56561
0.1	517	1.02965

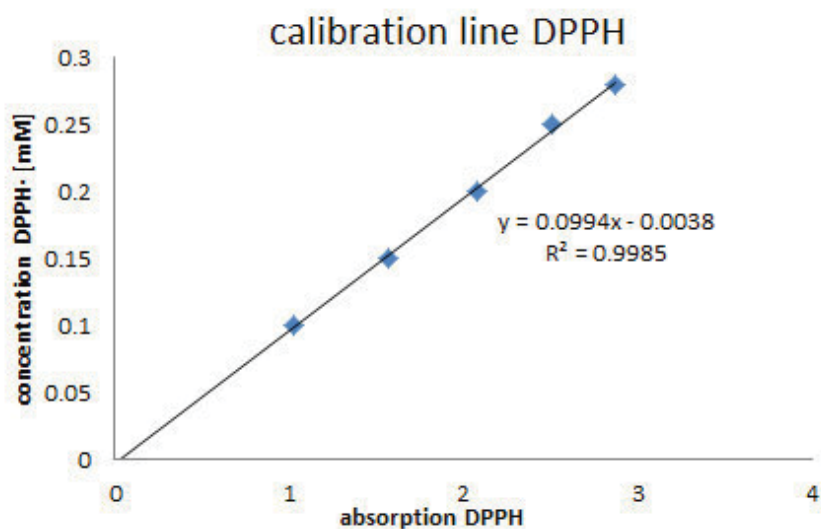


Figure S9: Calibration line of DPPH in the range of 0.1 to 0.28 mM in 1,4-dioxane.

t [s]	absorption	DPPH• [mM]
0	2.3644	0.2312
5	2.2659	0.2214
10	2.2500	0.2199
20	2.2269	0.2176
40	2.1843	0.2133
80	1.9936	0.1944
240	1.6982	0.1650
300	1.5159	0.1469
900	0.1097	0.0071

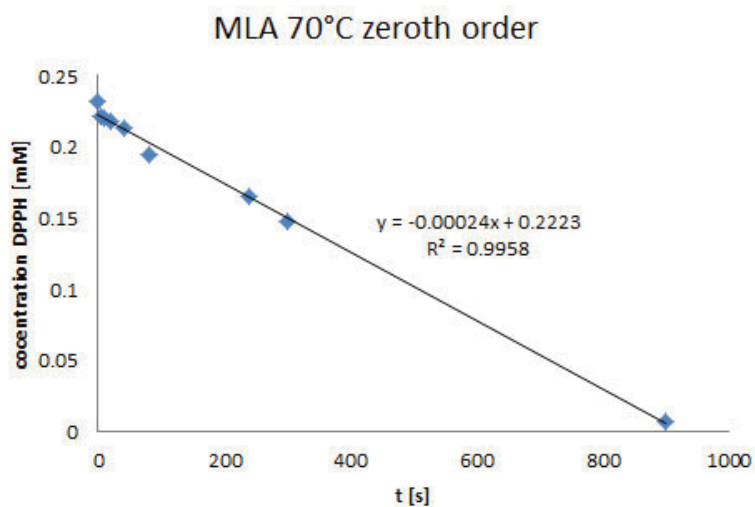


Figure S10: UV-vis data of the disappearance of DPPH in the self-initiated polymerization of MLA at 70 °C with the plotted DPPH concentration against time ($c_{\text{MLA}} = 1.8 \text{ mol L}^{-1}$ in 1,4-dioxane rate constant $k = 2.4 \times 10^{-4} \text{ mM s}^{-1}$).

t [s]	absorption	DPPH· [mM]
0	2.2357	0.2184
10	2.2109	0.2160
20	2.1945	0.2143
60	2.1367	0.2086
120	2.0778	0.2027
180	2.0260	0.1976
240	1.9803	0.1930
300	1.9376	0.1888
360	1.9033	0.1854
1080	1.8227	0.1774
1140	1.7781	0.1729
1440	1.6844	0.1636
2400	1.3130	0.1267
2880	0.8487	0.0806
3720	0.3433	0.0303

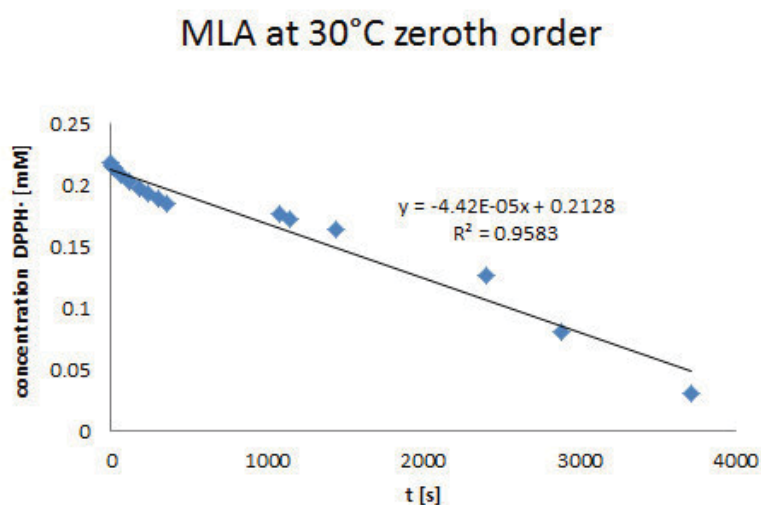


Figure S11: UV–vis data of the disappearance of DPPH in the self-initiated polymerization of MLA at 30 °C with the plotted DPPH concentration against time. ($c_{\text{MLA}} = 1.8 \text{ mol L}^{-1}$ in 1,4-dioxane, rate constant $k = 4.42 \times 10^{-5} \text{ mM s}^{-1}$).

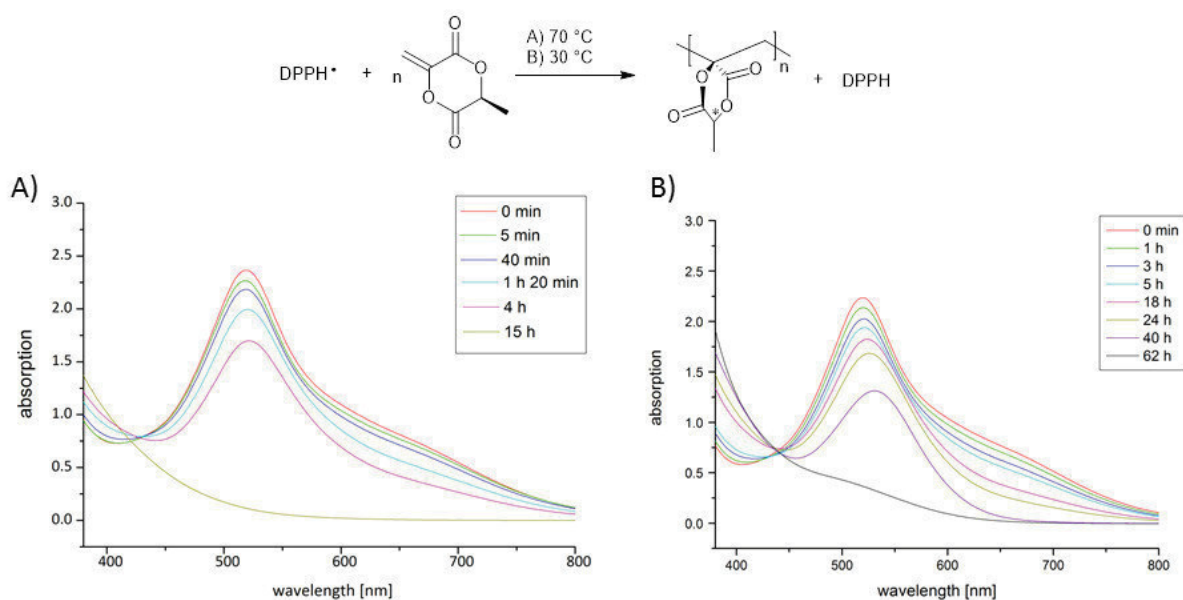


Figure S12: Disappearance of DHHP at the self-initiated polymerization of MLA at A) 70 °C and B) 30 °C ($c_{\text{DPPH}} = 0.28 \text{ mM}$, $c_{\text{MLA}} = 1.8 \text{ mol L}^{-1}$ in 1,4-dioxane).

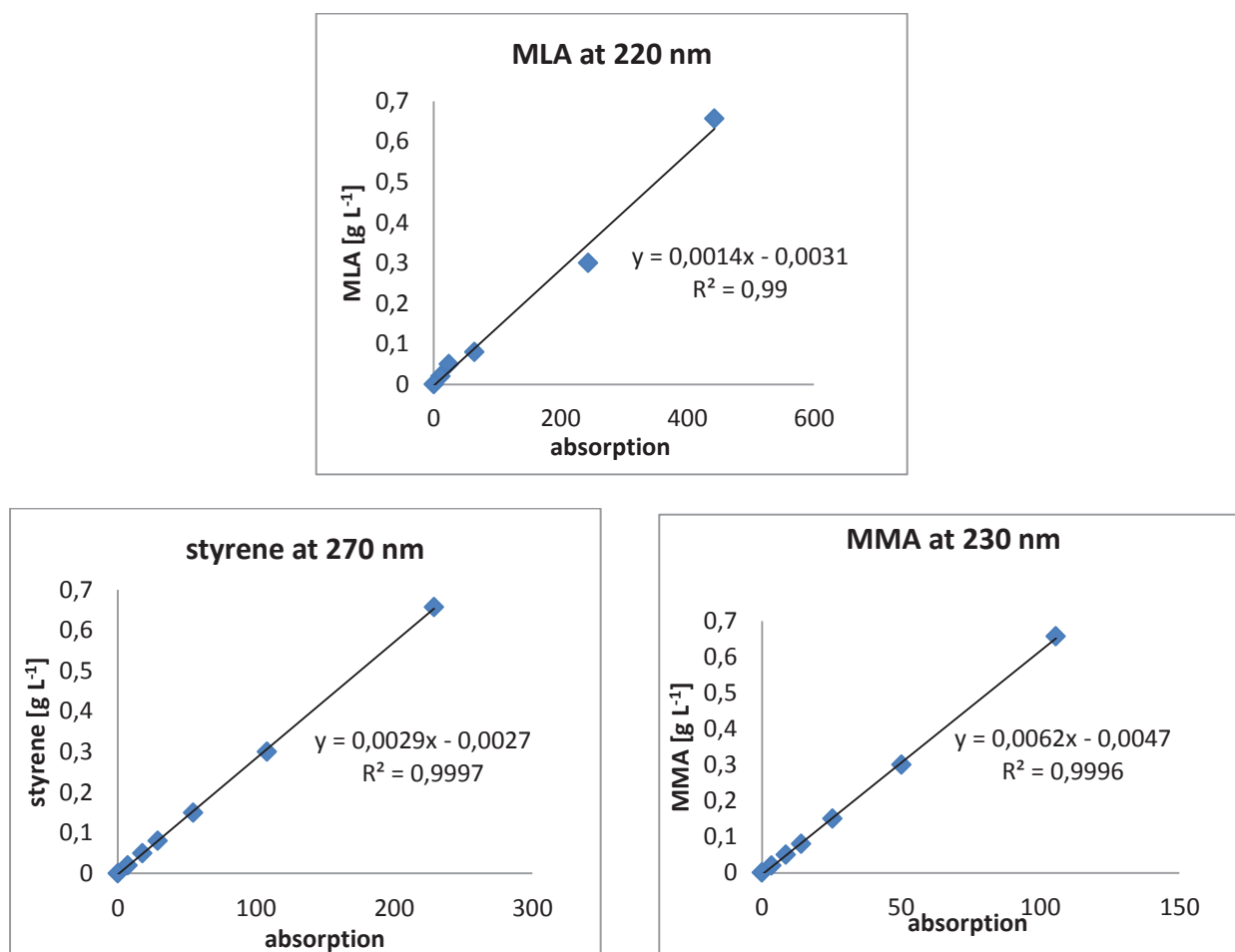


Figure S13: Calibration lines of MLA, styrene and MMA for the HPLC determined copolymerization parameters (eluent: acetonitrile/water 60/40, flow rate 0.5 mL min⁻¹, all concentration samples were measured three times and the average values were used).

Table S3: Different polymerization mixture for the determination of the copolymerization parameter of the system, MLA and styrene (1 mol % AIBN, 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

run	m MLA [mg]	m styrene [mg]	m AIBN [mg]	V dioxane [mL]
18-1	0.025	0.175	3.05E-03	0.78
18-2	0.075	0.125	2.84E-03	0.78
18-3	0.1	0.1	2.73E-03	0.78
18-4	0.125	0.075	2.63E-03	0.78
18-5	0.15	0.05	2.52E-03	0.78
18-6	0.175	0.025	2.42E-03	0.78

Table S4: Copolymerization of MLA and styrene. Analysis data via HPLC of taken samples at the beginning A) and from the induced end at 12 min B) (sample 20 μ L diluted with 4.25 mL of a mixture of methanol/acetonitrile). The peak area (at MLA at 4.43–5.50 min and styrene at 10.60–12.50 min) show the average of three measurements.

A)

run	peak area	$[M_1]_0$	$[M_1]_0$	peak area	$[M_2]_0$	$[M_2]_0$	a
0 min	MLA= $[M_1]$	[g/L]	[mol/L]	Styrene= $[M_2]$	[g/L]	[mol/L]	$[M_1]_0/[M_2]_0$
18-1	17.098	0.021	1.47E-04	193.736	0.559	5.37E-03	0.027
18-2	75.588	0.103	7.23E-04	151.483	0.437	4.19E-03	0.172
18-3	146.784	0.202	1.42E-03	138.160	0.398	3.82E-03	0.373
18-4	180.159	0.249	1.75E-03	102.912	0.296	2.84E-03	0.617
18-5	230.857	0.320	2.25E-03	66.394	0.190	1.82E-03	1.236
18-6	291.249	0.405	2.85E-03	34.201	0.096	9.26E-04	3.073

B)

run	peak area	$[M_1]_{12}$	$[M_1]_{12}$	d $[M_1]$	peak area	$[M_2]_{12}$	Styrol $[M_2]_{12}$	d $[M_2]$	b
12 min	$[M_1]$	[g/L]	[mol/L]	[mol/L]	styrene $[M_2]$	[g/L]	[mol/L]		d $[M_1]/d[M_2]$
18-1	16.029	0.019	1.36E-04	1.05E-05	184.269	0.532	5.10E-03	2.64E-04	0.040
18-2	71.594	0.097	6.83E-04	3.93E-05	150.770	0.435	4.17E-03	1.99E-05	1.981
18-3	141.742	0.195	1.37E-03	4.97E-05	130.273	0.375	3.60E-03	2.20E-04	0.226
18-4	133.507	0.184	1.29E-03	4.60E-04	79.200	0.227	2.18E-03	6.60E-04	0.696
18-5	212.951	0.295	2.08E-03	1.76E-04	58.898	0.168	1.61E-03	2.09E-04	0.845
18-6	237.826	0.330	2.32E-03	5.26E-04	24.771	0.069	6.64E-04	2.63E-04	2.004

$$\alpha = \sqrt{F_{min} \cdot F_{max}} = 0.296$$

run	F	G	$\frac{G}{(\alpha+F)}$	$\frac{F}{(\alpha+F)}$
18-1	0.019	0.656	2.08	0,06
(18-2)	0.015	-0.085	-0.27	0,05)
(18-3)	0.614	1.275	1.40	0,67)
18-4	0.547	0.270	0.32	0,65
18-5	1.807	0.226	0,11	0,86
18-6	4.713	-1.540	-0,31	0,94

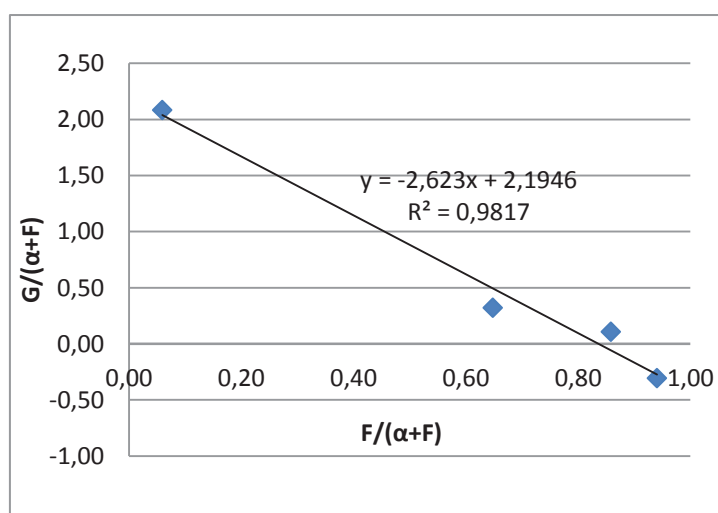


Figure S14: Plot according to *Kelen* and *Tüdös* for the determination of the copolymerization parameters of MLA monomer 1 $[M_1]$ and styrene monomer 2 $[M_2]$.

Table S5: Different polymerization mixture for the determination of the copolymerization parameter of the system MLA and MMA (1 mol % AIBN, 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

run	m MLA [mg]	m styrene [mg]	m AIBN [mg]	V dioxane [mL]
19-1	0.025	0.175	3.16E-03	0.78
19-2	0.075	0.125	2.92E-03	0.78
19-3	0.1	0.1	2.80E-03	0.78
19-4	0.125	0.075	2.67E-03	0.78
19-5	0.15	0.05	2.55E-03	0.78
19-6	0.175	0.025	2.43E-03	0.78

Table S6: Copolymerization of MLA and MMA. Analysis data via HPLC of taken samples at the beginning A) and from the induced end at 10 min B) (sample 20 μ L diluted with 4.25 mL of a mixture of methanol/acetonitrile/water). The peak area (at MLA 4.43–5.50 min and MMA at 6.11–7.16 min) show the average of three measurements.

A)

run	peak area	$[M_1]_0$	$[M_1]_0$	peak area	$[M_2]_0$	$[M_2]_0$	a
0 min	MLA= $[M_1]$	[g/L]	[mol/L]	MMA= $[M_2]$	[g/L]	[mol/L]	$[M_1]/[M_2]$
19-1	25.05	0.03	2.25E-04	82.49	0.51	5.06E-03	4.45E-02
19-2	75.08	0.10	7.18E-04	62.27	0.38	3.81E-03	1.88E-01
19-3	110.60	0.15	1.07E-03	54.28	0.33	3.31E-03	3.22E-01
19-4	139.33	0.19	1.35E-03	38.94	0.24	2.36E-03	5.71E-01
19-5	192.38	0.27	1.87E-03	28.35	0.17	1.71E-03	1.10E+00
19-6	217.91	0.30	2.12E-03	13.78	0.08	8.07E-04	2.63E+00

B)

run	peak area	$[M_1]_{10}$	$[M_1]_{10}$	d $[M_1]$	peak area	$[M_2]_{10}$	$[M_2]_0$	d $[M_2]$	b
10 min	$[M_1]$	[g/L]	[mol/L]	[mol/L]	MMA= $[M_2]$	[g/L]	[mol/L]	[mol/L]	d $[M_1]/d[M_2]$
19-1	24.59	0.03	2.20E-04	4.56E-06	75.26	0.46	4.61E-03	4.48E-04	1.02E-02
19-2	68.15	0.09	6.50E-04	6.83E-05	56.48	0.35	3.45E-03	3.59E-04	1.90E-01
19-3	100.04	0.14	9.64E-04	1.04E-04	46.35	0.28	2.82E-03	4.92E-04	2.12E-01
19-4	124.85	0.17	1.21E-03	1.43E-04	34.76	0.21	2.11E-03	2.59E-04	5.50E-01
19-5	157.52	0.22	1.53E-03	3.43E-04	23.04	0.14	1.38E-03	3.29E-04	1.04E+00
19-6	165.34	0.23	1.61E-03	5.18E-04	11.25	0.07	6.50E-04	1.57E-04	3.30E+00

$$\alpha = \sqrt{F_{\min} \cdot F_{\max}} = 0.638$$

run	F	G	$\frac{G}{(\alpha+F)}$	$\frac{F}{(\alpha+F)}$
(19-1)	0.194	4.316	5.19	0.23)
19-2	0.187	0.802	0.97	0.23
(19-3)	0.490	1.199	1.06	0.43)
19-4	0.593	0.467	0.38	0.48
19-5	1.152	-0.045	-0.03	0.64
19-6	2.103	-1.836	-0.67	0.77

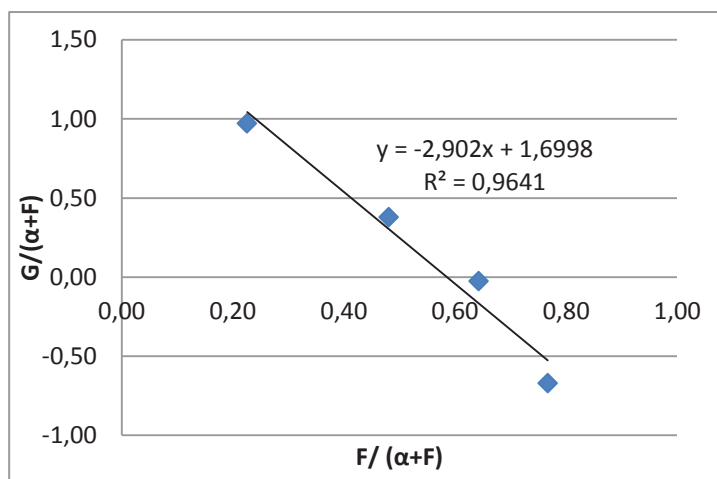


Figure S15: Plot according to *Kelen* and *Tüdös* for the determination of the copolymerization parameter of MLA monomer 1 [M_1] and MMA monomer 2 [M_2].

The Q-e-equation: $r_1 = \frac{k_{11}}{k_{12}} = \frac{Q_1}{Q_2} \cdot e^{-e_1(e_1-e_2)}$, $r_2 = \frac{k_{22}}{k_{21}} = \frac{Q_2}{Q_1} \cdot e^{-e_2(e_2-e_1)}$

$$\Rightarrow r_1 \cdot r_2 = e^{-e_1(e_1-e_2)} \cdot e^{-e_2(e_2-e_1)}$$

$$\Rightarrow r_1 \cdot r_2 = e^{-(e_1-e_2)^2}$$

$$\Rightarrow \sqrt{-[\ln(r_1 \cdot r_2)]} - 0.8 = e_2$$

Figure S16: “Q, e” equation by Alfrey–Price reconverted to e_2 .

HOEtSH [mmol]	[HOEtSH]/ [MLA]	M_n [g/mol]	$\bar{D}$	$1/P_n$
0	0	75 994	3.4	0.0018
(0.0281	0.02	61 151	2.9	0.0023)
0.0352	0.025	41 206	2.4	0.0034
0.0464	0.033	35 373	3.3	0.0040
0.0704	0.05	29 205	3.2	0.0048

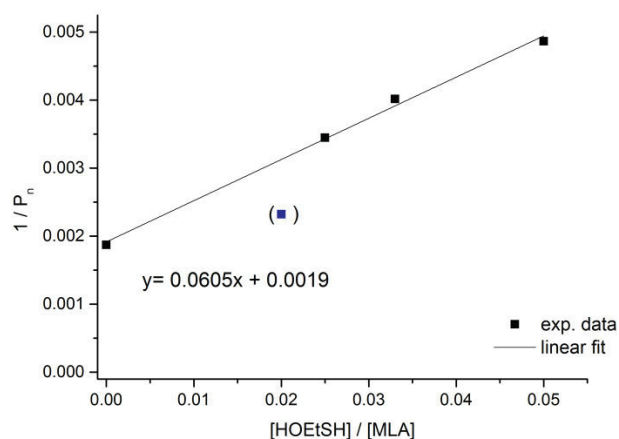


Figure S17: Polymerization approaches with determined analytics and graphical plot to determine the chain transfer constant (C_{tr}) with $C_{tr} = 0.06$ of the radical polymerization of MLA with mercaptoethanol (HOEtSH) indicate no chain-transfer reaction thus C_{tr} is under 1 (80 wt % 1,4-dioxane, 1 mol %, 70 °C AIBN, 24 h).

Table S7: Polymerization approaches with determined analytics to determine the chain transfer constant of the radical polymerization of MLA with isopropanol (IPA) ($C_{tr} = 0.024$ (IPA)) and 1-adamantanthiol (1-DCSH) ($C_{tr} = 0.06$ (1-DCSH)) (80 wt % 1,4-dioxane, 1 mol % AIBN, 70 °C, 24 h).

IPA [mmol]	[IPA]/ [MLA]	M_n [g/mol]	$\bar{D}$	$1/P_n$
0	0	83 627	4.1	0.0017
0.0281	0.02	72 842	4.1	0.0020
0.0352	0.025	61 591	4.4	0.0023
0.0464	0.033	48 523	3.8	0.0029
(0.0704	0.05	61 221	4.9	0.0023)

1-DCSH [mmol]	[1-DCSH]/ [MLA]	M_n [g/mol]	$\bar{D}$	$1/P_n$
0	0	118 210	3.6	0.0012
0.0281	0.02	67 988	3.2	0.0021
0.0352	0.025	49 940	2.6	0.0028
0.0464	0.033	44 336	3.7	0.0032
0.0704	0.05	34 444	3.0	0.0041

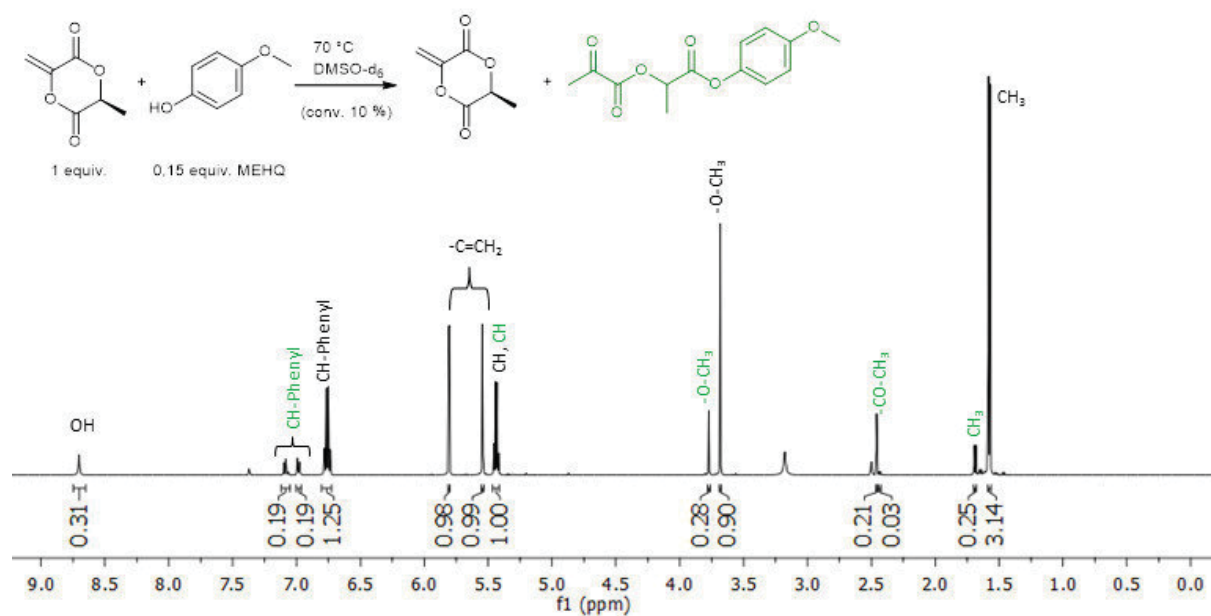


Figure S18: ¹H NMR of MLA with 0.15 equivalents of *p*-methoxyphenol (MEHQ) as inhibitor (600 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C, *c*_{MLA} = 0.5 mol·L⁻¹)

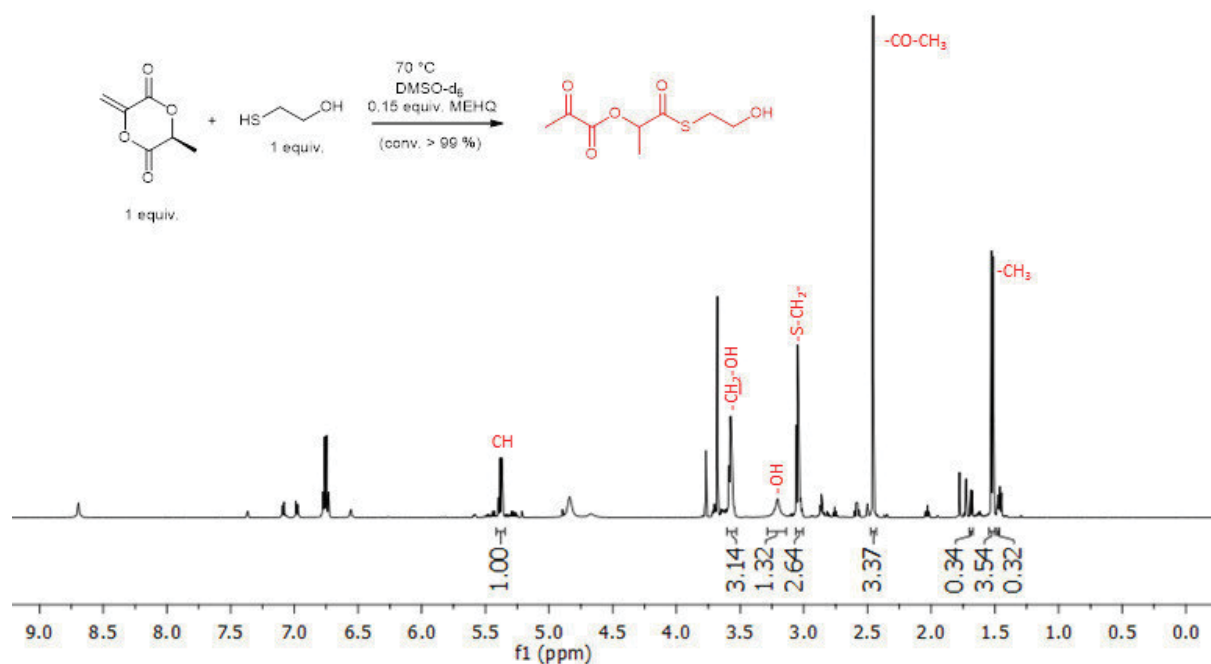


Figure S19: ¹H NMR of MLA with 1 equiv of 2-mercaptoethanol and 0.15 equiv of *p*-methoxyphenol (MEHQ) as inhibitor measured after 30 min (600 MHz, DMSO-*d*₆, 70 °C, *c*_{MLA} = *c*_{HOEtSH} 0.5 mol·L⁻¹).

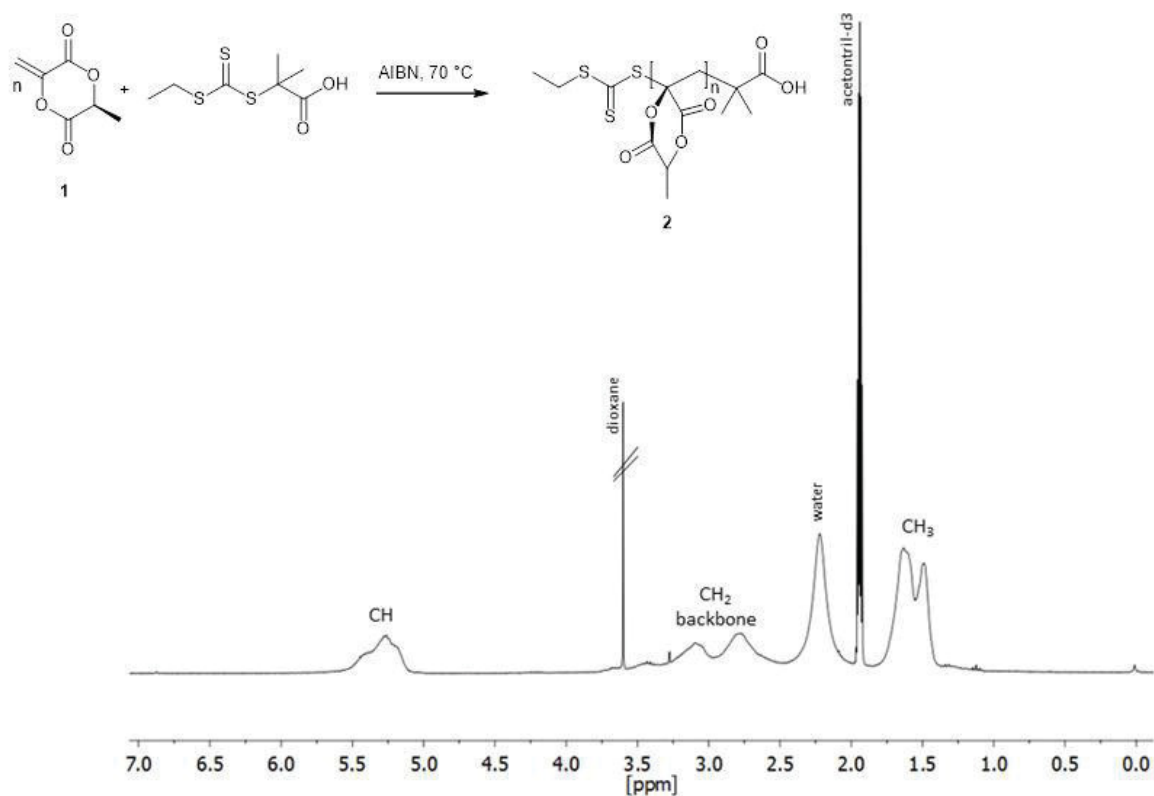


Figure S20: ¹H NMR of poly(MLA) of the RAFT run 4 (Table 4).

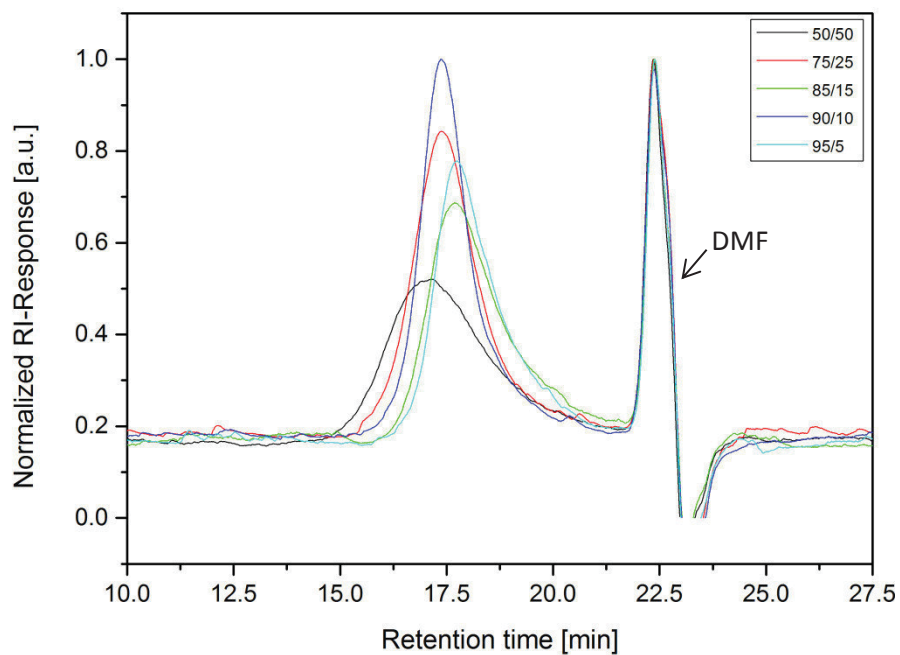


Figure S21: SEC traces for the copolymerization of DMA and MLA employing EMP with different DMA/MLA ratios (run 12 to run 17, monomer mixture/EMP/AIBN (100/0.5/0.0625), 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

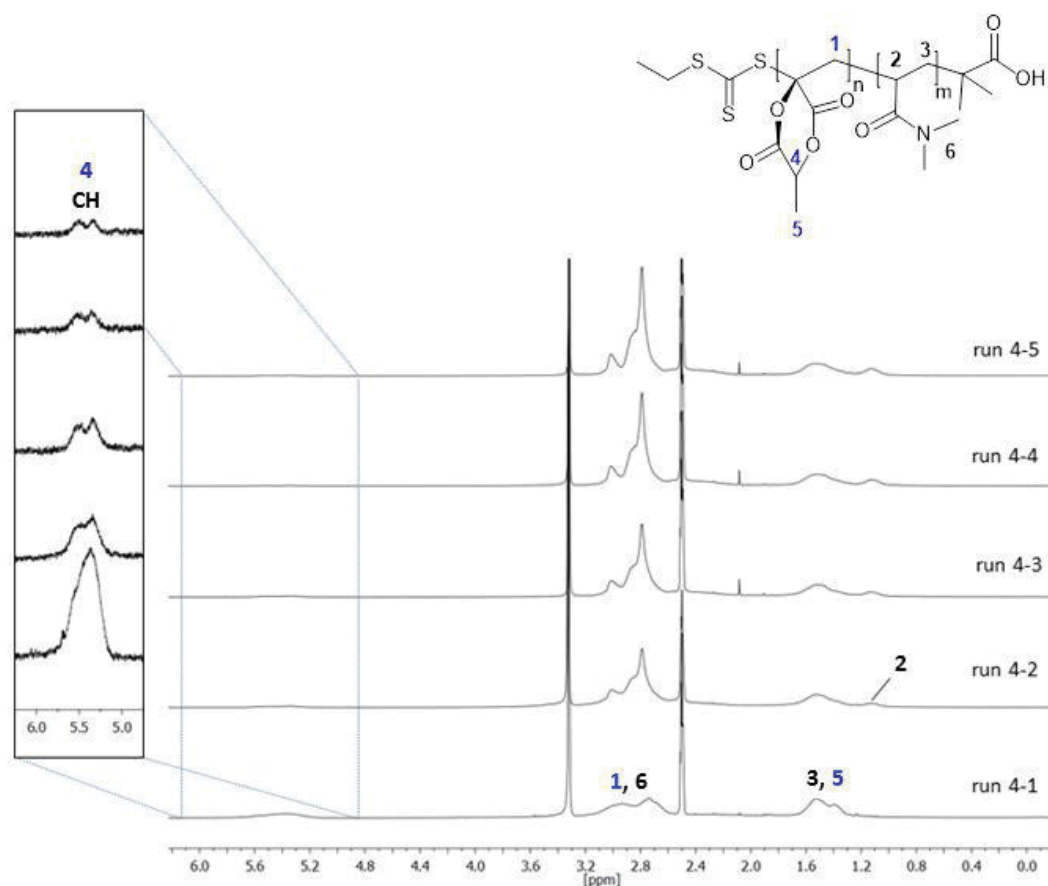


Figure S22: ^1H NMR spectra of poly(*N,N*-dimethylacrylamide-*co*-methylenelactide) of run 12 to run 17 (Table 4) with zoomed CH signals of the MLA unit.

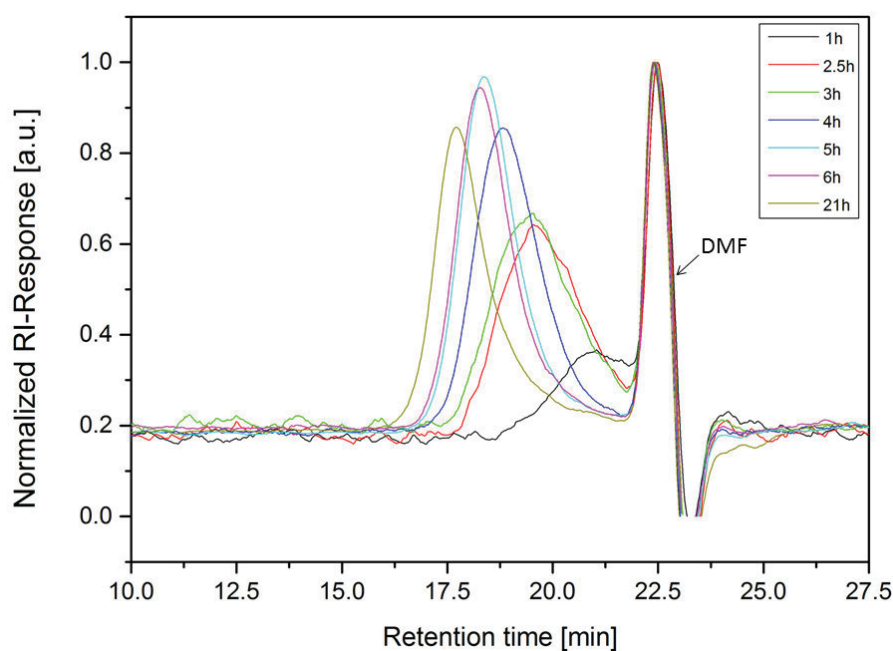


Figure S23: SEC traces from the kinetic of the copolymerization of DMA and MLA employing EMP with a ratio of 90/10 run 15 (monomer mixture/EMP/AIBN (100/0.5/0.0625), 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

Table S8: Results of the kinetic experiment of the RAFT copolymerization of DMA and MLA in a ratio of 90/10 run 15 using EMP (monomer mixture/ EMP/AIBN (100/0.5/0.0625), 80 wt % 1,4-dioxane, 70 °C).

time	conv. ^{a)}		M _{n, theo.}	M _n ^{b)}	<i>D</i> ^{b)}
[h]	[%]		[g mol ⁻¹]	[g mol ⁻¹]	
MLA/DMA					
0.5	3.8	(-7.3)	c)	c)	c)
1	24.2	2.1	1 288	4 040	1.20
2.5	70.3	15.2	4 942	7 289	1.35
3	78.8	15.0	5 143	8 024	1.35
4	100	33.7	9 078	11 618	1.28
5	100	43.9	10 908	16 214	1.23
6	100	50.5	12 072	17 271	1.23
21	100	93.8	19 806	23 498	1.23

a) Based on NMR-data.

b) Determined by PS-calibrated SEC.

c) Not enough polymer to precipitate.

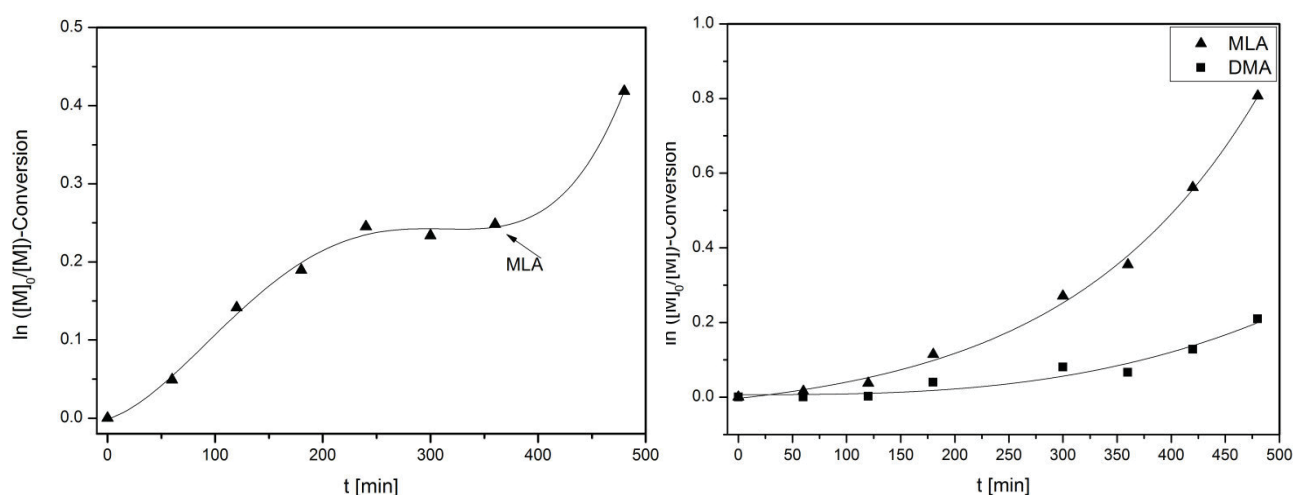


Figure S24: Both kinetic plot for the RAFT copolymerization of MLA and DMA for the ratio 75/25 (run 13, Table 5) employing EMP. On the left the first kinetic and on the right the repetition.

References

1. In order to avoid the formation of dimethylenelactide benzoyl peroxide was added dropwise via a syringe pump over 1.5 hours.
2. Jing, F.; Hillmyer, M. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13826-13827.
3. Loubat, C.; Batt-Coutrot, D.; Guyot, B.; Robin, J. J.; Boutevin, B. *Polym. Int* **2005**, *54*, 1557-1563.

4. Stöhr, O.; Ritter, H. *Macromol. Chem. Phys.* **2014**, *215*, 426-430.
5. Schmidt, B. V. K. J.; Hetzer, M.; Ritter, H.; Barner-Kowollik, C. *Macromolecules* **2011**, *44*, 7220-7232.
6. Convertine, A. J.; Benoit, D. S. W.; Duvall, C. L.; Hoffman, A. S.; Stayton, P. S. *J. Controlled Release* **2009**, *133*, 221-229.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. PLA-Lebenszyklus - von der Photosynthese bis zum Abbau.	3
Abbildung 2. Synthesewege zum Lactid-Derivat.....	3
Abbildung 3. Dimethylenlactid (DMLA), Methylenlactid (MLA) und Ethyl- α -acetoxyacrylat (EAA)	4
Abbildung 4. Freie radikalische Polymerisation von Dimethylenlactid (DMLA).	5
Abbildung 5. Untersuchungsroute (A-D) an Methylenlactid(MLA).	5
Abbildung 6. Weitere Untersuchungen an Norbornen-Lactid.	6
Abbildung 7. a) MLA-Enolate, b) Lactid-Enolate initiierte ringöffnende Polymerisation von L-Lactide.	8
Abbildung 8. Alternative Wege zur Synthese von ungesättigten Polyestern.	8
Abbildung 9. Modifizierungsweg von MLA durch Thiole nach Boweden et al.	9
Abbildung 10. Modifizierung von MLA durch Thiole nach Pappalardo et al.	9
Abbildung 11. Olefin gekreuzte Metathese Reaktion an Polyestern.	10
Abbildung 12. Schematische Darstellung vom Capto-dativen Effekt mit einigen Beispielen.	10
Abbildung 13. Schematische Darstellung der Dimerisierung eines „c-p“-Monomers.	11
Abbildung 14. Isotaktische (m), syndiotaktische (r), ataktische Diaden und Triaden (mm, rr, rm).	12
Abbildung 15. Einflussfaktoren der Polymer-Taktizität in der freien radikalischen Polymerisation.	14
Abbildung 16. Ausnahmevinylmonomere polymerisieren zu hochstereoregulären it-Polymeren... ..	15
Abbildung 17. Schema der polymeranalogen Reaktion.....	15
Abbildung 18. Die neun Arten der polymeranalogen Funktionalisierung. ^[94]	16
Abbildung 19. Eine Auswahl an Aktiven Ester.	17
Abbildung 20. Darstellung von Poly(α -hydroxyacrylamiden).....	23
Abbildung 21. Dipol-Dipol Nachbargruppeneffekte.....	24
Abbildung 22. Anordnung der Alkylgruppen bei offenen und ringgeschlossenen Estern.	25
Abbildung 23. Aminolyse von Poly(MLA) mit 2,2 äquivalente Allylamin.....	25
Abbildung 24. Die Strukturen der verwendeten Monomeren (links) und ihre NMR Kinetik (rechts).	27
Abbildung 25. Postulierte Mechanismen der Selbstinitiiierung von MLA	28

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Glasübergangstemperaturen (T_g) der Poly(α -hydroxyacrylamide) mit R_{a-g}	26
Tabelle 2. Alfrey-Price Q und e-Werte mit Styrol als Referenzsystem.	29

