

Vakgroep Organische Chemie Polymer Chemistry Research Group

Macromoleculaire ligandstructuren op basis van polyethyleenimine voor kopergekatalyseerde reacties

Lies Bonami

Proefschrift voorgelegd tot het bekomen van de graad van Doctor in de Wetenschappen, Chemie

Promotor: Prof. Dr. Filip Du Prez

Gent, Academiejaar 2009 - 2010

LEESCOMMISSIE:

Prof. Dr. F. Du Prez (promotor) Prof. Dr. I. Vankelecom (KULeuven) Dr. R. Hoogenboom (Radboud Universiteit Nijmegen)

EXAMENCOMMISSIE:

Prof. Dr. K. Strubbe (voorzitster) Prof. Dr. F. Du Prez (promotor) Dr. S. Verbrugghe (UGent) Prof. Dr. P. Van Der Voort (UGent) Prof. Dr. I. Vankelecom (KULeuven) Prof. Dr. T. Junkers (UHasselt) Dr. R. Hoogenboom (Radboud Universiteit Nijmegen)

Voorwoord

Dit boekje zou de samenvatting van een 6 jaar durende wetenschappelijke onderneming moeten zijn. Wat volgt zijn echter de hoogtepunten en stelt slechts een fractie voor van waarmee ik mezelf de afgelopen jaren beziggehouden. Zoals velen voor mij, heb ik het doctoraat dan ook ervaren met veel tegenslagen en slechts weinig successen. Het is dan ook een periode waarin je over veel doorzettingsvermogen moet beschikken, maar ook waarin je voldoende moet kunnen relativeren. Een doctoraatsonderzoek is daardoor niet alleen een wetenschappelijk vormingsproces, het sterkt ook je karakter. En hoewel enkel mijn naam vooraan op dit drukwerk staat, zou het nooit tot dit punt zijn gekomen zonder de hulp van een heleboel mensen.

In de eerste plaats gaat mijn dank uit naar mijn promotor, Prof. Filip Du Prez. Hij heeft mij de kans gegeven om dit onderzoek uit te voeren en begeleid om het tot een goed einde te brengen. Dr. Richard Hoogenboom wil ik van harte bedanken voor de aangename samenwerking. Ook Prof. Metin Acar en Prof. Darinka Christova wil ik erkennen voor hun inzichten en suggesties bij de start van dit project.

Ik heb ook een enorme grote steun gehad aan alle collega's van de *PCR Group*. Gedurende die 6 jaar heb ik vele mensen zien komen en gaan. Ik durf er mij dan ook niet aan wagen om ze allemaal op te noemen gezien ik er zeker een paar, onterecht, zou vergeten. Maar toch zijn er enkele die ik in het bijzondere wil bedanken. Mijn thesisstudent Dieter voor zijn wetenschappelijke bijdrage aan dit werk, maar vooral zijn grenzeloos enthousiasme ook wanneer er niet echt iets was om enthousiast over te zijn. Katrien voor haar wetenschappelijke advies en motivering om telkens door te gaan. Na haar vertrek werd deze taak overgenomen door het *FWO-kamp* Bart en Pieter die altijd klaarstonden met raad en daad. Het werken ging altijd iets beter als er een leuke sfeer hing in het labo waarvoor ik mijn labogenoten Stijn en Leentje en frequente bezoeker Mieketje heel erg wil bedanken. Zeker mag ik Bernhard, *the lab manager*, niet vergeten voor al zijn hulp en voor zijn soms wel sublieme e-mails.

Verder wil ik ook mijn assistent-collega's (de AAP-jes) heel erg bedanken voor de leuke tijden in het practicum en op de AAP-feestjes. En hoewel van al dat werk 'daar boven' er niets van in dit boekje staat, heeft het toch mee de uitkomst gevormd. In het bijzondere wil ik Leen en Mieke bedanken voor vele plezante momenten en de peptalks, met als 'hoogtepunt' het bachelorproject van 2007. Ik hou ook goede herinneringen over aan de 'bazen' van het practicum: Paul, Dirk, Tom, en wie ik zeker nooit zal vergeten, Hector.

Daarnaast verdient ook het technisch personeel van de vakgroep: van de mensen van de NMR-dienst en het secretariaat tot de mannen van de centrale werkplaats, een heel erg welgemeende merci voor al de hulp.

Tenslotte wil ik mijn vrienden, broer en zussen, en mijn allerliefste neefjes en nichtjes bedanken voor de steun en de vele verstrooiingen. Maar vooral mijn ouders zou ik willen bedanken omdat ze nooit me gedwongen hebben om iets te doen, maar mij altijd vrij gelaten hebben om mijn eigen keuzes te maken en, hoewel ze waarschijnlijk niet echt begrijpen waarover dit doctoraat allemaal gaat, mij altijd onvoorwaardelijk hebben gesteund.

Inhoudsopgave

Voorwoo	rd			i
Inhoudsopgave			iii	
Afkortingslijst				
Hoofds	tuk 1	Situe	ring en doelstelling	1
1.1	Situe	ring var	het onderzoek	1
1.2	Doel	van het	onderzoek	2
1.3	Refe	renties		4
Hoofds	tuk 2	Kope	rgekatalyseerde reacties	7
2.1	Atoo	ntransfe	er radicalaire polymerisatie	7
	2.1.1	Lever	nde/gecontroleerde polymerisaties	7
	2.1.2	Atoon	ntransfer radicalaire polymerisatie (ATRP)	13
	2	2.1.2.1	Monomeer	15
	2	2.1.2.2	Initiator	15
	2	2.1.2.3	Transitiemetaal	16
	2	2.1.2.4	Ligand	18
	2	2.1.2.5	Andere factoren	18
	2	2.1.2.6	Kinetiek van de ATRP-reactie	19
2.2	'Click	' chemi	e	23
	2.2.1	Waar	om 'click' chemie?	23
	2.2.2	De H	uisgen 1,3-dipolaire cycloadditie	24
	2.2.3	Тоера	assingen in de polymeerchemie	27
2.3	Drag	ers voor	vaste fase organische synthese (VFOS)	31
2.4	Verw	ijderen	van de transitiemetaalkatalysator in ATRP en CuAAC	42
	2.4.1	Post-	zuiveringsmethodes	42
	2.4.2	Twee	-fase systemen	44
	2.4.3	Vaste	e fase katalyse	47
	2	2.4.3.1	Immobilisatie van de koperkatalysator voor ATRP	47
	2	2.4.3.2	Immobilisatie van de koperkatalysator voor CuAAC	60
2.5	Referenties		69	

Hoofdst	tuk 3	Macro	omoleculaire ligandstructuren op basis van	
		polye	thyleenimine	75
3.1	Theor	etische	beschouwing van polyethyleenimine (PEI)	75
	3.1.1	Polym	neren als macromoleculaire liganden	75
	3.1.2	Synth	ese en eigenschappen PEI	78
3.2	Homo	gene m	nacroliganden op basis van PEI	81
	3.2.1	Inleid	ing	81
	3.2.2	Linea	ir en vertakt poly(N-methylethyleenimine)	
		(LPM	EI en VPMEI)	82
	3.2.3	Linea	ir poly(N-propylethyleenimine) (LPPEI)	85
	3.2.4	Homo	gene kopercomplexen met PEI-derivaten	86
3.3	Heter	ogene r	nacroliganden op basis van PEI	88
	3.3.1	Theor	etische beschouwing van PEI-netwerken	88
	3.3.2	Heter	ogene polymeernetwerken op basis van	
		PEI v	oor de immobilisatie van een koperkatalysator	90
	3.	.3.2.1	Synthese tertiaire polyaminenetwerken op basis	
			van PEI met dibroomnonaan als vernetter	90
	3.	.3.2.2	Zwelgedrag	92
	3.	.3.2.3	Koperbelading	93
	3.	.3.2.4	Thermische stabiliteit PEI-netwerken	94
	3.3.3	Heter	ogene polymeernetwerken op basis van van PEI	
		en sty	reen voor de immobilisatie van een koperkatalysator	95
	3.	.3.3.1	Synthese tertiaire polyaminenetwerken op basis	
			van PEI en styreen	95
	3.	.3.3.2	Differentiële Scanning Calorimetrie (DSC)	97
	3.	.3.3.3	Zwelgedrag	98
3.4	Beslui	it		100
3.5	Refere	enties		101

Hoofdstuk 4 Gemodificeerd polyethyleenimine als

	macroligand voor ATRP	105
4.1	Inleiding	105
4.2	Gemodificeerde PEI als macroligand voor een homogene	
	koperkatalysator voor ATRP	106
	4.2.1 Werkmethode	106

	4.2.2	Homogene ATRP van MMA	108
	4.2.3	Recuperatie en hergebruik van VPMEI/Cu(I)-katalysator	
		voor ATRP van MMA	115
4.3	Gemo	dificeerde PEI als macroligand voor heterogene ATRP	119
	4.3.1	ATRP van MMA met een heterogene VPMEI/CuBr-	
		katalysator	120
	4.3.2	Recuperatie en hergebruik van een heterogene	
		VPMEI/Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA	124
4.4	VPMEI/CuBr-katalysator voor ATRP van styreen		130
4.5	Besluit 1		132
4.6	Referenties 13		134

Hoofdstuk 5 Gemodificeerd polyethyleenimine als macroligand

	voor kopergekatalyseerde 'click' chemie	137
5.1	Inleiding	137
5.2	Gemodificeerd PEI als macroligand voor homogene 'click' chemie	138
	5.2.1 Invloed van het ligand	139
	5.2.2 Invloed van het solvent	146
	5.2.3 Invloed van de stoechiometrie	149
	5.2.3.1 Alkyn/azide verhouding	149
	5.2.3.2 Katalysatorconcentratie	151
	5.2.4 'Click' koppelingsreactie met macromoleculen /	
	invloed van de temperatuur	153
5.3	Gemodificeerd PEI als macroligand voor heterogene 'click' chemie	155
	5.3.1 Inleiding	155
	5.3.2 Invloed van parameters op de heterogene 'click' chemie reactie	157
	5.3.2.1 Invloed van de temperatuur	157
	5.3.2.2 Invloed van de deeltjesgrootte van de katalysator	158
	5.3.2.3 VPMEI- versus LPMEI-netwerk	159
	5.3.3 Hergebruik van de heterogene katalysator	160
	5.3.4 'Click' koppelingsreacties op macromoleculen	165
5.4	Besluit	167
5.5	Referenties	168

Hoofdstuk 6		Experimenteel gedeelte	169
6.1	Zuive	Zuivering van reagentia en solventen	
6.2	6.2 Synthese macroliganden en netwerken o.b.v. gemodificeerde PEI		170
	6.2.1	Synthese macroliganden	170
	6.2.2	Synthese macroligand-netwerken	171
	6.2.3	Bepalen maximale zwelgraad	172
	6.2.4	Immobilisatie van CuBr op VPMEI-netwerken	172
6.3	ATR	P-reacties	173
	6.3.1	Homogene ATRP-reactie	173
	6.3.2	Heterogene ATRP-reactie	174
6.4	4 CuAAC-reacties		175
	6.4.1	Veiligheidsvoorschriften voor het werken met azides	175
	6.4.2	Synthese reagentia	176
	6.4.3	Homogene 'click' reactie	178
	6.4.4	Heterogene 'click' reactie	178
6.5	Арра	aratuur	179
6.6	Refe	renties	181
Hoofds	tuk 7	Algemeen besluit	183
Hoofds	tuk 8	English Summary	189
Publicatielijst			223

Organische componenten

BnAz	benzylazide
BnPht	1-benzyl-4-fenyl-1 <i>H</i> -1,2,3-triazool
bру	2,2'-bipyridine
CH_2CI_2	dichloormethaan
CHCl ₃	chloroform
DBN	1,9-dibroomnonaan
DIPEA	N,N-diïsopropylethylamine
DMF	N,N-dimethylformamide
DVB	divinylbenzeen
2-EBiB	ethyl-2-broomisobutyraat
EtOAc	ethylacetaat
Et₃N	triëthylamine
Et ₂ O	diëthylether
EtOH	ethanol
HMTETA	$N,N,N',N'',N'''-hexamethyltri{\ensuremath{e}} thyleentetraamine$
MeOH	methanol
Me ₆ TREN	$N, N, N', N'', N''-hexamethyl (tris (2-amino \" ethyl) amine)$
NaAsc	natriumascorbaat
PhAc	fenylacetyleen
PMDETA	N,N,N',N",N"-pentamethyldiëthyleentriamine
PMI	pyridylmethanimine
TBTA	tris(benzyltriazolylmethyl)amine
TEDETA	tetraëthyldiëthyleentriamine
THF	tetrahydrofuraan
ТРМА	tris((2-pyridyl)methyl)amine
tpy	2,2',6',2"-terpyridine
VBCI	vinylbenzylchloride

Monomeren en polymeren

HPEI	hypervertakt polyethyleenimine
LPEI	lineair polyethyleenimine

LPMEI	lineair poly(N-methylethyleenimine)
LPPEI	lineair poly(N-propylethyleenimine)
MMA	methylmethacrylaat
PalkylEl	polyalkylethyleenimine
PalkylOx	poly(2-alkyl-2-oxazoline)
PEI	polyethyleenimine
PEO	polyethyleenoxide
PEtOx	polyethyloxazoline
PHEMA	poly(hydroxyethylmethacrylaat)
PMMA	polymethylmethacrylaat
PS	polystyreen
PTHF	polytetrahydrofuraan
St	styreen
VPEI	vertakt polyethyleenimine
VPMEI	vertakt poly(N-methylethyleenimine)

Begrippen en technieken

٤ _r	diëlektrische constante (relatieve permittiviteit)
AGET ATRP	activator generated by electron transfer ATRP
ARGET ATRP	activator regenerated by electron transfer ATRP
ATRP	atoomtransfer radicalaire polymerisatie
CRP	gecontroleerde radicalaire polymerisatie
CuAAC	Cu(I) gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie
DPn	degree of polymerization = polymerisatiegraad
DSC	differentiële scanning calorimetrie
FTIR	fourier transformatie infrarood
¹ H NMR	¹ H nucleair magnetische resonantie spectroscopie
ICP-OES	Inductive coupled plasma optical emission spectrometry
kpt.	kookpunt
kТ	kamertemperatuur
KROP	kationische ringopeningspolymerisatie
MALDI-TOF MS	matrix assisted laser desorption ionization time-of flight mass
	spectroscopy
M _n	numeriek gemiddeld moleculair gewicht
M _w	gewichtsgemiddeld moleculair gewicht
PDI	polydispersiteit (M _w /M _n)

rico	richtingscoëfficiënt
Tg	glastransitietemperatuur
TGA	thermogravimetrische analyse
T _m	smelttemperatuur
VFATRP	vaste fase ATRP
VFOS	vaste fase organische synthese
wt.%	gewichtsprocent

Hoofdstuk 1 Situering en doelstelling

1.1. Situering van het onderzoek

Katalysatoren hebben een heel grote impact op organische chemie, zowel op laboschaal, industriële massaproductie als ook in biologische processen. Ze maken nieuwe ontwikkelingen mogelijk en zorgen ervoor dat productieprocessen economisch en ecologisch efficiënter verlopen. Katalysatoren kunnen ook verschillende vormen aannemen maar de meest voorkomende zijn zuren en basen, eiwitten (enzymen) en ook transitiemetaalcomplexen.

Een katalysator wordt gedefinieerd als een stof die de snelheid van een bepaalde reactie beïnvloedt zonder zelf verbruikt te worden en wordt dus meestal in ondermaat toegevoegd. Een katalysator verlaagt de activeringsenergie van de reactie waardoor de reactiesnelheid verhoogt. De reactie kan daarom meestal ook worden uitgevoerd bij mildere reactieomstandigheden en kan een verhoogde selectiviteit met zich meebrengen. Een katalysator kan bovendien verschillende reacties katalyseren en eventueel gerecycleerd en herbruikt worden voor verschillende reactiebatches. Na reactie vormen ze echter vaak een ongewenste contaminatie en, hoewel ze vaak in kleine hoeveelheden aanwezig zijn, is het vaak noodzakelijk om ze te scheiden van de reactieproducten. Er is dan ook al intensief onderzoek gedaan naar snelle en kwantitatieve verwijderingmethodes waarbij de, soms dure, katalysator liefst kan worden gerecycleerd. Dit kan zowel gaan over een efficiënte postpurificatie (zoals bv. selectieve precipitatie) na homogene katalyse of door immobilisatie van de katalysator (of eventueel reagentia) aan een vaste fase, waarbij dus een heterogene katalysator wordt bekomen. Vooral deze laatste is een heel attractieve methode doordat de katalysator snel en gemakkelijk te verwijderen is door filtratie en onmiddellijk klaar is voor hergebruik. Heterogene katalysatoren zijn over het algemeen ook minder toxisch, thermisch stabieler en minder gevoelig voor degradatie in vergelijking met hun homogene tegenhangers.¹

Verschillende types katalysatoren en reagentia werden dan ook reeds geïmmobiliseerd aan een vaste drager en gebruikt voor zogenaamde Vaste Fase Organische Synthese (VFOS). Vooral voor transitiemetaalkatalysatoren is dit een zeer doeltreffende aanpak, gezien contaminatie van een metaal moeilijk te verwijderen is maar bijna altijd noodzakelijk is. De vaste drager kan hierbij anorganisch zijn, bv. silicagel is heel veelzijdig en populair, maar ook organisch, waarbij het dan hoofdzakelijk gaat over polymeerdragers. De meest gekende en gebruikte onder de polymeerdragers is het polystyreen-divinylbenzeen netwerk, beter bekend als het 'Merrifield'-netwerk.^{2, 3}

Toch zijn er ook nadelen verbonden aan heterogene katalysatoren waardoor ze niet zomaar hun homogene analogen kunnen vervangen. Het immobiliseren van een katalysator op een vaste drager zorgt voor een bijkomende interactie tussen katalysator en dragermateriaal. Hierdoor wordt er een micro-omgeving gevormd waardoor de katalytische site minder bereikbaar is. Dit resulteert vaak in het verlies van katalytische activiteit en/of selectiviteit. Men kan stellen dat de vaste drager eenzelfde rol speelt in vaste fase reacties als het solvent in homogene reacties.⁴ En net zoals met een solvent, is geen enkele drager optimaal voor elke synthetische applicatie. Om deze reden werd er het laatste decennium naast de optimalisatie van de katalysatoren zelf ook veel aandacht besteed aan de ontwikkeling van verbeterde vaste dragers waardoor deze meer geadapteerd zijn aan de reactieomstandigheden waarin ze worden gebruikt. Hierbij werd in het begin vooral uitgegaan van het modificeren van de bestaande dragermaterialen.^{1, 4} Maar stilaan wordt men zich bewust van het groot potentieel die de waaier aan polymeermaterialen kan bieden aan de VFOS.

1.2. Doel van dit werk

Het vooropgestelde doel van dit doctoraat is het ontwikkelen van een macromoleculaire ligandstructuur voor een koperkatalysator die een voldoende hoge katalysatoractiviteit en selectiviteit verzekerd en bovendien een snelle en efficiënte scheiding van de katalysator en product mogelijk maakt. Het gebruik van een macromoleculair ligand, of macroligand, brengt verschillende eigenschappen met zich mee die eigen zijn aan de polymeerstructuur en die de katalyse ten goede kunnen komen. Daarenboven zijn er voldoende mogelijkheden om vanuit een polymeerstructuur een onoplosbaar netwerk te vormen zonder dat daarbij gebruik moet worden gemaakt van een inert dragermateriaal.

Bij de keuze van het (macro-)ligand is het niet alleen nodig om te selecteren vanuit praktische overwegingen (oplosbaarheid, beschikbaarheid, immobilisatiemogelijkheden, ...), maar er moet ook rekening worden gehouden met de invloed van het ligand op de katalytische activiteit. Het selecteren van de juiste chemische structuur is dus van essentieel belang.

Rekening houdend met het feit dat vele organische laag-moleculair-gewicht katalysatoren aminebevattende stoffen zijn werd een potentieel polymeerligand gevonden onder de vorm van het polyamine polyethyleenimine (PEI), waarvan er twee versies bestaan, nl. het lineaire PEI met enkele secundaire amines en een vertakte vorm met een combinatie van primaire, secundaire en tertiaire amines. De repeterende aminoëthyleen-eenheden vormen de juiste basis voor een macroligand, bovendien staat PEI bekend als een sterk complexerend polymeer voor verschillende metaalionen met o.a. een grote affiniteit voor koperionen.⁵ PEI is ook een erg hydrofiel polymeer waardoor de oplosbaarheid in organische solventen beperkt is. Daarom werd in een eerste fase het polyamine gealkyleerd tot een exclusief tertiair polyamine dat een goede oplosbaarheid vertoont in verscheidene organische solventen. Bovendien zal blijken dat de modificatie tot tertiaire amines ten goede komt aan de katalytische activiteit van het polyamine/koper-complex.

In de eerste fase van dit werk werd de lineaire en vertakte PEI-structuur gemodificeerd tot een tertiair polyamine dat meer compatibel is met de reactieomstandigheden waarin het als macroligand wenst gebruikt te worden. Er werd geopteerd voor korte zijketens waardoor de sterische hinder die een alkylgroep onvermijdelijk met zich meebrengt beperkt blijft. Meer specifiek werd er gekozen voor een methyl- en propylgroep die op een relatief eenvoudige en kwantitatieve manier konden worden ingevoerd. De gevormde tertiaire polyamines werden op hun beurt op een efficiënte en snelle manier vernet tot een onoplosbaar netwerk. Deze netwerkstructuur deed dienst als vaste drager alsook ligand voor een koperkatalysator, waardoor een inert drager materiaal vermeden werd en er bovendien een hoge theoretische ladingscapaciteit werd bekomen. De synthese en karakterisatie van deze macroliganden en netwerken wordt besproken in hoofdstuk 3.

In een tweede fase werden de nieuw gesynthetiseerde ligandstructuren gecombineerd met Cu(I). Een Cu(I)-katalysator is de basis van verscheidene gekatalyseerde reacties. In dit werk werd er gekozen voor twee kopergekatalyseerde reacties die momenteel frequent worden aangewend in verscheidene polymeerchemie onderzoeksgebieden. De eerste is atoomtransfer radicalaire polymerisatie (ATRP) (hoofdstuk 4).^{6, 7} ATRP is een gecontroleerde radicalaire polymerisatietechniek die steunt op een delicaat dynamisch evenwicht tussen een actieve en een slapende polymeerketen dat bewerkstelligd wordt door de redoxreactie van een transitiemetaal, zoals bv. Cu(I)/Cu(II), in combinatie met een ligand. De tweede reactie is de kopergekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (CuAAC), een typevoorbeeld van de zogenaamde 'click' chemie (hoofdstuk 5).⁸⁻¹⁰ Deze krachtige techniek wordt in de organische chemie en polymeerchemie de laatste jaren frequent aangewend om voorheen moeilijk of onmogelijke koppelingen op een snelle, efficiënte en selectieve manier uit te voeren. Bij

beide technieken is echter de contaminatie van de eindproducten met de katalysator een grote hindernis, ook voor industriële toepasbaarheid, en is een doeltreffende opzuivering vereist. In dit werk wordt gepoogd om met behulp van macroliganden een goede scheiding te verkrijgen door ofwel selectieve precipitatie ofwel een eenvoudige filtratie van de vaste katalysator waarbij er zo weinig mogelijk wordt ingeboet aan katalytische activiteit.

In eerste instantie werden de gesynthetiseerde macroliganden geëvalueerd voor de homogene gekatalyseerde reacties om hierbij na te gaan wat de invloed is van een macromoleculaire ligandstructuur op de katalytische activiteit. Vervolgens werd de macroligand-netwerkstructuur aangewend voor heterogene katalyse. Hierbij werd het effect dat het immobiliseren van de koperkatalysator had op de katalytische activiteit en controle over de reacties onderzocht. Daarnaast werd de mogelijkheid tot de recyclage, het hergebruik van de heterogene katalysator en de uitloging van koper nagegaan.

1.3. Referenties

- 1. M. Delgado and K. D. Janda, *Curr. Org. Chem.*, 2002, **6**, 1031-1043.
- 2. R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2149-2154.
- 3. D. C. Sherrington, *Chem. Commun.*, 1998, 2275-2286.
- 4. J. Lu and P. H. Toy, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 815-838.
- 5. B. L. Rivas and K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.*, 1992, **102**, 171-188.
- 6. K. Matyjaszewski, ed., *Controlled Radical Polymerization*, American Chemical Society: Washington DC, 1997.
- 7. K. Matyjaszewski and J. H. Xia, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2921-2990.
- 8. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, **28**, 15-54.
- 9. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2008, **29**, 952-981.
- 10. D. Fournier, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1369-1380.

Abstract

In dit hoofdstuk worden de twee kopergekatalyseerde reacties die in dit doctoraat werden aangewend besproken, zijnde ATRP en de CuAAC-reactie. Onder andere het ontstaan, mechanisme en gebruik van deze technieken wordt toegelicht. Hierna volgt een korte algemene bespreking van de ontwikkelingen op het gebied van dragers voor vaste fase organische chemie. Verder volgt een bespreking van de verscheidene technieken voor het verwijderen van een kopercomplex uit het reactiemengsel na reactie en de verschillende immobilisatiemethodes voor een koperkatalysator die gerapporteerd zijn in de literatuur voor ATRP en CuAAC.

Hoofdstuk 2 Kopergekatalyseerde reacties

2.1. Atoomtransfer radicalaire polymerisatie

2.1.1. Levende/gecontroleerde polymerisaties

In de huidige moderne wereld zijn kunststoffen niet meer weg te denken. Deze polymeren worden vaak in massa geproduceerd via een vrij radicalair proces (bv PS, PMMA,...) of via polycondensatie (PET, nylon, PU,...). Vooral de vrij radicalaire polymerisatie is erg populair doordat het gebruikt kan worden voor een grote variëteit van monomeren onder milde reactiecondities, het heeft wel een zekere gevoeligheid voor zuurstof maar is bruikbaar in water. Bovendien kunnen vele monomeren gecopolymeriseerd worden, wat leidt tot een grote variëteit aan copolymeren en nieuwe eigenschappen. Het grote nadeel van de conventionele vrij radicalaire polymerisatie is het gebrek aan controle en dit op verschillende vlakken. De polymerisatiegraad, polydispersiteit, eindgroepfunctionaliteit, ketenarchitectuur en –compositie zijn vaak niet alleen ongecontroleerd maar ook nauwelijks reproduceerbaar. Er was dus nood aan gecontroleerde radicalaire polymerisatietechnieken die het mogelijk maken nieuwe welbepaalde gefunctionaliseerde materialen te synthetiseren, die bovendien reproduceerbaar zijn.

Een 'levende' polymerisatie werd voor het eerst gedefinieerd door Szwarc als ketengroeipolymerisatie in de afwezigheid van irreversibele transfer- en terminatiereacties.⁴ Eenmaal de reactie is geïnitieerd zal de keten blijven groeien tot het monomeer volledig is geconsumeerd. Wanneer opnieuw monomeer wordt toegevoegd herneemt de polymerisatie en kan de keten dus in theorie blijven groeien. De keteneinden blijven actief totdat ze bewust getermineerd worden. Een 'levende' polymerisatie wil echter niet zeggen dat er enige controle is over het moleculair gewicht en de polydispersiteit. Om die controle te verkrijgen is het noodzakelijk dat de initiatie sneller verloopt dan de propagatie zodat de concentratie actieve speciës op ieder ogenblik gelijk is aan de initiatorconcentratie. Dit betekende dat het moleculair gewicht voorspelbaar is en bepaald wordt door de verhouding van de concentratie van verbruikt monomeer tot de initiatorconcentratie: DP_n (polymerisatiegraad) = Δ [Monomeer]₀/[Initiator]₀. Ook nauwe polydispersiteiten kunnen bekomen worden: 1,0 <

 $M_w/M_n < 1,5$. Om te bepalen of een polymerisatie al dan niet 'levend' is, moet ze voldoen aan bepaalde voorwaarden die het best kunnen geëvalueerd worden door het volgen van de kinetiek van de reactie^{5, 6} :

- Een lineair verloop van de pseudo eerste orde kinetiek (ln([M]₀/[M])) in functie van de tijd, wat er op wijst dat de concentratie groeiend speciës constant blijft tijdens de polymerisatie. Een afwijking in stijgende zin t.o.v. het lineair verloop kan wijzen op een trage initiatie, terwijl een afwijking in negatieve zin een indicatie kan zijn voor het optreden van terminatiereactie of deactivatie van de katalysator.(Figuur 2-1, links)
- Een lineaire toename van het moleculair gewicht in functie van de conversie.
 Moleculaire gewichten die hoger zijn dan verwacht, kunnen wijzen op een lage initiatorefficiëntie of ketenkoppelingen (terminatie door combinatie). Transferreacties zorgen dan weer voor lager moleculaire gewichten dan verwacht. (Figuur 2-1, rechts)
- Bij een snelle initiatie benadert de curve van de polydispersiteit in functie van de tijd de Poissondistributie. Bij trage initiatie zal de polydispersiteit een dalend trend hebben.



Figuur 2-1: Grafische voorstelling van de eerste orde kinetiek (links) en het verloop van polymerisatiegraad (DP) (rechts) van een gecontroleerde polymerisatie en de effecten die terminatie, transfer en trage initiatie hebben op de curve.

De term 'levende' polymerisatie werd voor het eerst geïntroduceerd voor anionische polymerisaties^{4, 7, 8} die dan ook het meest blijken te voldoen aan de gestelde eisen doordat de propagerende speciës, carbanionen, relatief stabiel zijn en bijgevolg lang kunnen

overleven bij specifiek gekozen condities. Voor de kationische 9, 10 en radicalaire^{6, 11, 12} polymerisaties is de term 'levend' minder evident gezien de actieve speciës, carbokationen en radicalen, inherent onstabiel zijn en veel meer vatbaar zijn voor desactivatie. Het is bijgevolg moeilijk om transfer- en terminatiereacties te verhinderen. Om deze nevenreacties zoveel mogelijk te onderdrukken, moet in een typische kationische en radicalaire polymerisatie de concentratie groeiend speciës zeer laag zijn (<10⁻⁷ mol/L), anders zou kationische polymerisatie te snel zijn of zouden radicalen te snel recombineren. Een lagere radicaalconcentratie zorgt namelijk voor een veel sterker daling voor de terminatiesnelheid $(R_{terminatie} \sim [P_n^{\bullet}]^2)$, dan voor de propagatiesnelheid $(R_{propagatie} \sim [P_n^{\bullet}])$. Een trage initiatie zou de concentratie aan actief speciës klein genoeg kunnen houden, maar zoals reeds eerder werd besproken, bekomen we zo geen gecontroleerde polymerisatie. De oplossing voor het probleem werd gevonden in een mechanisme waarbij het grootste deel van de eindgroepen van de groeiende ketens zich in een slapende en dus inactieve vorm bevinden. Slechts een kleine fractie van de groeiende ketens zijn geactiveerd, maar dit telkens voor een korte periode, doch lang genoeg voor de additie van enkele monomeren waarna het terug wordt omgezet in zijn inactieve vorm. Er moet dus een snel en reversibel evenwicht plaatsvinden tussen een actief en inactief of slapend speciës, waarbij het evenwicht sterk verschoven is naar de kant van het slapende speciës, waardoor alle ketens gelijkmatig kunnen groeien (Figuur 2-2). In zulke gevallen spreekt met eerder van 'gecontroleerde'¹³ polymerisaties dan 'levende' polymerisaties gezien de transfer- en terminatiereacties weliswaar sterk gelimiteerd zijn, maar nog steeds in zekere mate kunnen optreden.

$$P_{n} - X (+Y) \underbrace{\overset{k_{deact}}{\underbrace{}}_{k_{act}} P_{n}^{\star} + X(Y)$$

Figuur 2-2: Algemeen schema van gecontroleerde/'levende' polymerisatie d.m.v. een dynamisch evenwicht tussen een actief en slapend speciës.

Voor zowel de kationische als de radicalaire polymerisatie werden verschillende reactiemechanismes ontwikkeld die een gecontroleerde polymerisatie mogelijk maakt voor een grote variëteit van monomeren.^{5, 6, 14} De eerste gecontroleerde kationische polymerisatie werd ontwikkeld in de jaren '70 voor de Kationische Ringopeningspolymerisatie (KROP) van tetrahydrofuraan (THF).¹⁵ In 1984 werd de eerste gecontroleerde kationische polymerisatie van vinylethers gerapporteerd door Higasimura en Sawamoto waarbij een initiatorsysteem bestaat uit de combinatie van waterstofjodide (HI) en jood (I₂).¹⁶

Voor de gecontroleerde radicalaire polymerisatie (CRP) zijn er drie types reactiemechanismen die succesvol zijn uitgewerkt:

Een eerste systeem is gebaseerd op de deactivatie van de groeiende ketens door relatief stabiele radicalen X*, deze kunnen zowel van organische (bv. een nitroxide) als anorganische aard zijn. Deze stabiele radicalen worden ook wel persistente radicalen genoemd omdat ze niet met elkaar kunnen termineren maar enkel een (reversibele) kruiskoppeling kunnen aangaan met de propagerende keten. Het slapende speciës kan op verschillende manieren geactiveerd worden: spontaan/thermisch, onder invloed van licht of met een geschikte katalysator (Y). Het dynamische evenwicht is hier sterk verschoven naar het slapende speciës waardoor de concentratie van de groeiende radicalen gereduceerd is naar [P*] ≈ 10^{-8±1} M. Dit systeem wordt ook wel algemeen stabiele vrij radicalaire polymerisatie genoemd (SFRP).

Voorbeelden die gebruik maken van dit principe zijn Nitroxide Gemedieerde Polymerisatie ofwel NMP, waarbij het slapend speciës gevormd word door alkoxyamines, en Atoomtransfer Radicalaire Polymerisatie ofwel ATRP dat gebruik maakt van alkylhalides en transitiemetaalkatalysatoren (Y).



Figuur 2-3: Schematische voorstelling van CRP-mechanisme met een persistent radicaal + voorbeelden.

In een tweede systeem wordt de deactivatie bewerkstelligd door de reversibele koppeling van een speciës Z met een even aantal elektronen en het radicaal van de groeiende keten waardoor een stabiel (persistent) radicaal wordt gevormd. Deze Z molecule kan een niet-polymerizeerbaar vinylmonomeer zijn zoals bv. stilbenen, een anorganische of organometallische speciës. Ook in dit systeem is het evenwicht sterk verschoven naar het slapend speciës.

$$\left\{ P_{n}-Z\right\} ^{\bullet} \underbrace{k_{d}}_{k_{a}} P_{n}^{\bullet} + Z$$

Figuur 2-4: Schematische voorstelling van CRP-mechanisme met vorming van een persistent radicaal als slapend speciës.

 Het laatste systeem maakt gebruik van een zogenaamd degeneratief transfer proces waarbij het evenwicht tussen het slapend en actief speciës nu wel in balans is. Er vindt een uitwisseling plaats van de beschermde groep X tussen de propagerende polymeerketens. De controle over polymerisatie wordt verkregen doordat deze uitwisseling sneller gebeurt dan de propagatie. De radicalen zelf worden gegenereerd door convensionele initiatoren zoals AIBN, benzoylperoxide (BPO),....

Een voorbeeld van deze techniek is Reversibele Additie-Fragmentatie Ketentransfer ofwel RAFT.



Figuur 2-5: Schematische voorstelling van CRP-mechanisme dat gebruikt maakt van een degeneratief transfer proces + algemene voorstelling van het RAFT proces.

De moeilijke controle van radicalaire additiereacties was lange tijd een obstakel in zowel organische chemie als polymeerchemie door ongewenste, maar schijnbaar onvermijdelijke terminatie- en transferreacties. Kharash¹⁷ rapporteerde in 1945 wat beschouwd wordt als de eerste succesvolle gecontroleerde additie van gehalogeneerde componenten aan alkenen via radicalaire intermediairen onder fotochemische condities. Dit mechanisme, ook wel Atoomtransfer Radicalaire Additie (ATRA) of Kharash additie genoemd, werd verder uitgewerkt tot metaal gekatalyseerde reacties en blijkt nog altijd een actuele methode voor de vorming van C-C bindingen in organische chemie^{18, 19}. Een gecontroleerd mechanisme voor de radicalaire polymerisatie bleek minder snel gevonden. Een eerste serieuze poging werd ondernomen door Borsig²⁰ voor de polymerisatie van methylmethacrylaat (MMA) gebruikmakende van diaryl en triaryl beschermende groepen. Deze methode beantwoordde echter nog steeds niet aan de vereisten van een gecontroleerde/'levende' radicalaire polymerisatie. Ook het systeem van Otsu²¹ o.b.v. dithiocarbamaten was wel een levende maar nog steeds geen gecontroleerde polymerisatie. Het was wachten tot 1985 voor een eerste echte mechanisme dat een radicalaire polymerisatie op een gecontroleerde manier

kon uitvoeren. Rizzardo en Solomon²² rapporteerden een CRP-reactie die gebruikt maakte van nitroxides als stabiele (persistente) radicalen, wat nu bekend staat als NMP (Nitroxide Gemedieerde Polymerisatie). Georges²³ bouwde hierop verder met de ontwikkeling van de TEMPO-polymerisatie voor styreen en copolymeren (TEMPO staat afgebeeld in Figuur 2-3). In 1995 ontwikkelden twee onderzoeksgroepen afzonderlijk van elkaar een gelijkaardig katalytisch systeem o.b.v. transitiemetaalcomplexen. Sawomoto²⁴ maakte gebruik van een RuCl₂/(PPh₃)₂ katalysator in combinatie met Aluminium alkoxides terwijl Matyjaszewski's²⁵ systeem gebaseerd was op een CuX/2bipy katalysator. Beide zijn gebaseerd op het ATRA principe, of Kharash additie, en worden bijgevolg Atoomtransfer Radicalaire Polymerisatie (ATRP) genoemd. Het RAFT-mechanisme volgde in 1998 en maakt gebruik van een degeneratief transfer proces.

Intussen zijn al deze technieken verder geoptimaliseerd en het scala van polymeriseerbare monomeren en mogelijke polymeerarchitecturen verder uitgebreid.²⁶ CRP is verder uitgebreid naar het combineren met ander polymerisatietechnieken zoals ionaire en stapsgewijze polymerisatie, alsook naar de bereiding van hybride materialen tussen vinylpolymeren en anorganische, keramische en natuurlijke producten.

Elk van deze techniek heeft zijn voor- en nadelen. Via RAFT kunnen een grote variëteit aan monomeren worden gepolymeriseerd waaronder bepaalde monomeren, zoals vinylacetaat en (meth)acrylzuur, die niet of slecht met andere technieken gecontroleerd kunnen worden gepolymeriseerd. Hoge moleculaire gewichten kunnen bekomen worden, maar de controle is echter beperkt. NMP geeft een beter controle, maar dit slechts voor een aantal monomeren. De ATRP techniek is vooral geschikt voor gefunctionaliseerde oligomeren. Het is ook de beste techniek om blokcopolymeren te maken en de halogeeneindgroep leent zich uitstekend voor transformaties. De initiatoren en katalysatoren van ATRP zijn (meestal) commercieel beschikbaar, in tegenstelling tot RAFT waarvan de synthese van het gewenste tranferreagens soms moeilijk verloopt. Deze transferreagentia hebben bovendien een sterke geur- en kleurhinder. Het grootste nadeel van ATRP is de contaminatie van de reactieproducten met het transitiemetaalcomplex, maar verscheidene onderzoeken hebben efficiënte verwijderingsmethodes alsook vaste katalysatoren ontwikkeld die de metaalresten beperken tot een minimum, waardoor ook ATRP aanvaardbaar is voor industrieel gebruik.²⁷ In Figuur 2-6 worden de sterktes en limitaties van de drie technieken grafisch vergeleken.



Figuur 2-6: Grafische voorstelling van de relatieve voordelen en limitaties van ATRP, NMP en RAFT.¹²

Voor de huidige stand van zaken wordt doorverwezen naar enkele uitgebreide reviews: NMP²⁸⁻³⁰, RAFT³⁰⁻³² en ATRP^{29, 30, 33-37}. In dit doctoraatsonderzoek werd een nieuw katalysatorcomplex gesynthetiseerd voor ATRP; deze techniek zal dan ook in meer detail worden besproken in volgend onderdeel.

2.1.2. Atoomtransfer radicalaire polymerisatie (ATRP)

ATRP werd in 1995 ontwikkeld door Matyjaszewski²⁵ en Sawamoto²⁴ en is uitgegroeid tot één van de meest succesvolle gecontroleerd/'levende' radicalaire polymerisatietechnieken. ATRP is gebaseerd op atoomtransfer radicalaire additie (ATRA)^{17, 38}, een efficiënte methode die in de organische chemie wordt aangewend om C-C bindingen te vormen tussen alkylhalides en alkenen, met het grote verschil dat i.p.v. één C-C binding er bij ATRP een opeenvolging van C-C bindingen wordt gevormd waardoor kleine moleculen (monomeren) aan elkaar gekoppeld worden met vorming van een polymeer.⁶ Het reactiemechanisme een snel en reversibele redoxproces waarbij (Figuur 2-7) steunt op transitiemetaalcomplex (Mtn/Ligand) een halogeenradicaal X[•] onttrekt van het slapend speciës, een alkylhalide R-X, met vorming van het actief speciës R[•] en het geoxideerde transitiemetaalcomplex (X-Mtⁿ⁺¹/Ligand). Dit vrije radicaal R[•] propageert door de additie van een monomeer waarbij de π -binding van de vinylgroep homolytisch wordt gesplitst en een nieuw radicaal wordt gevormd op het geaddeerd monomeer. De groeiende keten kan getermineerd worden door combinatie, disproportionering of abstractie van een halogeenatoom van het geoxideerde transitiemetaalcomplex. Gezien dit laatste een omkeerbaar proces is, wordt de keten in feite niet getermineerd maar slechts gedeactiveerd. Door de snelheid waarmee deze deactivatiestap plaatsvindt en de verschuiving van de reversibel redoxreactie naar het slapend speciës, is er een lage concentratie aan radicalen verzekerd en zijn de transfer- en terminatiereacties geminimaliseerd. Bijgevolg kan dit systeem een gecontroleerde polymerisatie worden genoemd.

Initiatie
$\begin{array}{c cccc} R-X & + & M_t^{n}/L & \underbrace{k_{act}}_{k_{deact}} & R^{\bullet} + & X & M_t^{n+1}/L \\ \hline k_{i} & & & \\ k_{i} & & & \\ \end{array}$
$P_{1} - X + M_{t}^{n}/L - \frac{k_{act}}{k_{deact}} P_{1}^{\bullet} + X M_{t}^{n+1}/L$ slapend $k_{deact}^{\circ} = \frac{k_{act}}{actief}$
Propagatie
$P_n - X + M_t^{n/L} - \frac{k_{act}}{k_{deact}} P_n^{\bullet} + X M_t^{n+1/L}$ slapend $M_{back} + M_{back} + M_{back}$
Terminatie
$P_n^{\bullet} + P_m^{\bullet} \xrightarrow{k_{t,c}} P_{n+m}$ combinatie
$P_n^{\bullet} + P_m^{\bullet} \xrightarrow{k_{t,d}} P_n + P_m \cdot H$ disproportionering
Figuur 2-7: Reactiemechanisme voor ATRP.

Zoals duidelijk is uit het mechanisme in Figuur 2-7, is ATRP een multicomponentensysteem, bestaande uit het monomeer, de initiator en katalysator (bestaande uit een transitiemetaal en een geschikt ligand). De mate waarin de polymerisatie gecontroleerd verloopt zal afhangen van de juiste combinatie van deze componenten. Bovendien moet er ook rekening gehouden worden met andere factoren, zoals solvent en temperatuur, opdat de ATRP-reactie succesvol zou zijn. De rol van deze componenten wordt hieronder kort besproken.^{6, 35}

2.1.2.1. Monomeer

Het succes van ATRP is voor een deel te danken aan de grote diversiteit van vinylmonomeren die gecontroleerd kunnen gepolymeriseerd worden. Een voorwaarde voor het slagen van de polymerisatie is dat de monomeren de propagerende radicalen stabiliseren. Voorbeelden van zulke monomeren zijn styrenen, (meth)acrylaten, (meth)acrylamides, diënen en acrylonitrilen. Elk monomeer heeft een unieke atoomtransfer evenwichtsconstante ($K_{eq} = k_{act}/k_{deact}$) en propagatieconstante (k_p), welke in essentie de polymerisatiesnelheid bepalen. Het monomeer zal dan ook de belangrijkste factor zijn waarmee moet worden rekening gehouden bij het bepalen van de andere componenten. Bij minder reactieve monomeren is de K_{eq} te klein en is de propagatiesnelheid erg laag. Bij te reactieve monomeren is de K_{eq} dan weer te groot waardoor het evenwicht naar het actief speciës is verschoven. Door de hogere radicaalconcentratie zullen er bijgevolg ook meer terminatiereacties optreden. In beide gevallen leidt dit tot weinig controle over de polymerisatie. ATRP van zuurbevattende monomeren en zo de werking van de katalysator ontnemen.

2.1.2.2. Initiator

De hoeveelheid initiator bepaalt het uiteindelijk moleculaire gewicht of graad van polymerisatie: DP = [Monomeer]₀/[Initiator] x conversie. Deze formule is echter enkel geldig wanneer de initiatie snel en kwantitatief gebeurt en de terminatie- en transferreacties verwaarloosbaar zijn. Bovendien moet de initiatie sneller plaatsvinden dan de propagatie. Om deze snelle initiatie te bewerkstelligen wordt er gebruikgemaakt van geactiveerde alkylhalides (R-X), waarbij het halide bij voorkeur broom of chloor is. Bij alkylfluorides is de C-F binding veel te sterk, de C-I binding is dan weer zwak waardoor het erg gevoelig is voor licht en heterolytische splitsing. Voor de alkylgroep R gaat de voorkeur uit naar een gelijkaardige structuur als de groeiende polymeerketen, maar dit is geen algemene regel. Alkylhalides met activerende substituenten op de α -C zoals een aryl-, carbonyl- of allylgroep alsook polygehalogeneerde componenten kunnen een potentiële initiator zijn voor ATRP. Hieruit blijkt dat keuze van de initiator grotendeels bepaald zal worden door het monomeer.

2.1.2.3. Transitiemetaal

Het ATRP mechanisme steunt op een dynamisch evenwicht tussen een slapend en actief speciës, wat in essentie neerkomt op de snelle overdracht van een halogeenradicaal tussen de groeiende polymeerketen en het transitiemetaalcomplex en terug. Hierbij ondergaat het transitiemetaal een elektronentransfer waarbij het metaal wordt geoxideerd bij activatie van de groeiende keten en gereduceerd bij deactivatie. Dit transitiemetaalcomplex is misschien wel de belangrijkste component van het ATRP systeem gezien het de ligging en dynamiek bepaalt van het atoomtransferevenwicht. Deze katalysator bestaat uit een transitiemetaalzout omgeven door een complexerend ligand. De evenwichtsligging wordt in de eerste plaats bepaald door de keuze van het transitiemetaal en de bijhorende redoxpotentiaal, deze wordt dan verder afgestemd door de combinatie met een geschikt ligand (zie ook 2.1.2.4).³⁹ Het transitiemetaal moet voldoen aan enkele basisvoorwaarden; 1) het metaal moet beschikken over ten minste twee oxidatietoestanden gescheiden door 1 elektron; 2) Het metaal moeten een goede affiniteit hebben voor halogenen; 3) De coördinatiesfeer rondom het metaalcentrum moet bij oxidatie vergroten zodat een halogeen selectief kan worden gecoördineerd.⁴⁰ De katalysator moet eveneens selectief zijn voor de ATRP-reactie (dus geen nevenreacties) en extreem snel deactivatie teweeg brengen. De meest gebruikte transitiemetalen die hieraan voldoen zijn Cu⁴¹, Ru, Fe en Ni en in mindere mate Mo, Cr, Re, Rh en Pd.³⁵ Koper is echter veruit het meest gebruikte transitiemetaal vanwege zijn veelzijdigheid, lage kostprijs en lage toxiciteit relatief t.o.v. andere metalen. Het nadeel van koper is dat de activerende oxidatietoestand Cu(I) is. Cu(I) is erg gevoelig voor oxidatie aan de lucht waardoor Cu(II) wordt gevormd, de deactivator, en het evenwicht volledig naar links verschuift en de polymerisatie vertraagt en uiteindelijk stopt. Het transitiemetaal vormt de kern van het ATRP mechanisme, maar tevens ook de grootste struikelblok. Meestal worden koperhoeveelheden gebruikt in de grootteorde van 0,1 - 1 mol% t.o.v. het monomeer en een 1:1 verhouding met de initiator. Dit komt neer op ongeveer 10⁴ ppm metaal in het eindproduct. De metalen zijn meestal toxisch en kleuren het eindproduct. Daarom moeten ze verwijderd worden na reactie, wat vaak tijdsrovend is en duur, bovendien gaat de katalysator meestal verloren tijdens het opzuiveringsproces. Een manier om dit te vermijden en om de katalysator te recycleren worden besproken in 2.4.

Er zijn reeds methodes ontwikkeld om de oxidatiegevoeligheid van Cu(I) aan te pakken en de hoge katalysatorconcentratie in het homogene reactie mengsel te reduceren. Het **AGET ATRP** (*Activator Generated by Electron Transfer ATRP*) –principe start met het meer stabiele Cu(II), wat dan *in situ* wordt gereduceerd tot Cu(I) (Figuur 2-8).^{42, 43} Hiervoor maakt men gebruik van een reductans zoals Tin(II)-2-ethylhexanoaat (Sn(EH)₂), ascorbinezuur,

glucose, hydrazine, fenolen, triëthylamine of Cu(0).^{29, 43} Deze techniek blijkt vooral bruikbaar in waterige systemen en miniëmulsies waarin Cu(II) goed oplost en Cu(I) gemakkelijk disproportioneert. Hoewel AGET het probleem van de oxidatiegevoeligheid van de Cu(I)-katalysator oplost, is het nog steeds nodig om katalysator nadien te verwijderen.

De concentratie aan katalysator kan significant worden gereduceerd wanneer er een overmaat reductans aanwezig is ten opzichte van de katalysator. In ARGET ATRP (Activator Regenerated by Electron Transfer ATRP) reduceert een overmaat reductans de Cu(II) die geaccumuleerd is door de weliswaar onderdrukte maar niet volledig geëlimineerde terminatiereacties (Figuur 2-8).^{34, 44} Door deze continue herwinning van Cu(I) kan de totale katalysatorconcentratie gereduceerd worden tot 50 ppm. Bij deze lage concentraties is het verwijderen van de katalysator meestal niet meer nodig. De nadelen van ARGET zijn de vrij lange reactietijden en er kunnen niet altijd hoge conversies worden bekomen. Ook zijn er 3tot 10-voudige overmaten nodig van het ligand t.o.v. het metaal om de katalysator te beschermen tegen destabiliserende nevenreacties zoals complexatie van het metaal met het monomeer of met lewiszuren gevormd bij de reductie. Bovendien vereist ARGET ATRP erg actieve Cu/ligand-complexen waarvoor dure liganden zoals N, N, N', N", N"-hexamethyl-(tris(2-aminoëthyl)amine) (Me₆TREN) en tris((2-pyridyl)methyl)amine (TPMA) moeten aangewend worden. Het reduceren van de koperconcentratie heeft dus tot gevolg dat er een overmaat aan reductans en ligand nodig is, die soms ook sterk toxisch kunnen zijn en eventueel na reactie verwijderd moeten worden in een extra zuiveringsstap, wat het voordeel van ARGET ATRP gedeeltelijk teniet doet.



Figuur 2-8: Mechanisme voorstel voor AGET ATRP en ARGET ATRP.

2.1.2.4. Ligand

Het transitiemetaal vormt samen met een welgekozen ligand het feitelijke katalysatorcomplex van de ATRP-reactie. Dit ligand heeft verschillende doelen. Het zorgt er voor dat het transitiemetaalzout oplost in het reactiemedium en het regelt de redoxpotentiaal van het metaal bij tot de juiste reactiviteit. Soms, zoals bij koper, stabiliseert het ligand ook de transitietoestand waardoor het metaal minder gevoelig is voor oxidatie. De keuze van het ligand zal in de eerste plaats afhangen van het transitiemetaal, maar ook van het te polymeriseren monomeer. De meest voorkomende liganden zijn fosfordonoren (bv. trifenylfosfine) en stikstofdonoren. Voor kopergemediëerde ATRP, welke het meest gebruikt wordt, zijn N-bevattende liganden het meest aangewezen. Monodentate ligand blijken niet geschikt te zijn voor een koperkatalysator, in tegenstelling tot multidentate liganden waarbij de activiteit stijgt met het aantal N-atomen: N4 > N3 > N2 >> N1. Ook de elektronische en sterische effecten van de liganden zijn belangrijk. Een dalende activiteit wordt geobserveerd wanneer de sterische hinder rond het metaalcentrum groot is of wanneer het ligand sterke elektronenzuigende substituenten heeft. Algemeen kan gezegd worden dat alifatische amines actievere complexen vormen dan aromatische amines, de activiteit zal bijgevolg dalen in volgende orde: alkylamine \approx pyridine > alkylimine >>arylimine > arylamine. $^{39,\;40,\;45,\;46}$



Figuur 2-9: Enkele voorbeelden van N-bevattenden liganden gebruikt voor kopergekatalyseerde ATRP.

2.1.2.5. Andere factoren

ATRP kan uitgevoerd worden in bulk, oplossing of een heterogeen systeem (emulsie of suspensie). Een solvent wordt vaak gebruikt om de oplosbaarheid van het monomeer, gevormde polymeer en/of katalysator te verbeteren. Bovendien is ATRP in oplossing ook bevorderlijk voor de controle van de reactiekinetiek gezien er een betere warmtetransfer is en een lagere viscositeit. Dit laatste is zeker van belang wanneer er gebruik wordt gemaakt van een heterogene katalysator waarbij de reactiekinetiek afhangt van de diffusie van de reagentia naar het oppervlak. Wanneer er gekozen wordt voor een solvent, moeten sommige

factoren in acht worden genomen: 1) Transferreacties met het solvent moeten geminimaliseerd zijn; 2) Er moet rekening gehouden worden met mogelijke interacties tussen het solvent en het katalytisch complex; en 3) Solvent geïnduceerde nevenreacties moeten minimaal zijn.

Een stijging van reactietemperatuur leidt tot een stijging in polymerisatiesnelheid, door toedoen van een stijging van de propagatiesnelheid en een verschuiving van het atoomtransferevenwicht naar het actief speciës. Hoewel een hogere temperatuur soms een betere controle teweeg brengt, verhoogt de kans ook om transferreacties, nevenreacties en decompositie van de katalysator. De optimale reactietemperatuur wordt bepaald door het monomeer, katalysator en het vooropgestelde moleculair gewicht.

Bij hoge monomeerconversies zal de polymerisatiesnelheid vertragen, gezien deze rechtevenredig is met de monomeerconcentratie. Dit in tegenstelling tot de snelheid van eventuele nevenreacties die onafhankelijk zijn van de monomeerconcentratie en dus constant blijft, waardoor deze de bovenhand kunnen krijgen. Bovendien neemt de intramoleculaire transfer toe naarmate de polymeerketens langer worden. Hoge conversies kunnen eveneens leiden tot het verlies van eindgroepen. Het is dus aangewezen om de polymerisatie niet tot volledige conversies te laten komen.

Soms wordt er een additief toegevoegd aan het reactiemengsel om de katalysator te stabiliseren, een snellere reactiekinetiek en/of een betere evenwichtsinstelling te bekomen. De polymerisatie van MMA met RuCl₂(PPh₃)₃ verloopt bijvoorbeeld veel sneller in aanwezigheid van een lewiszuur zoals (Al(O-iPr)₃).⁴⁷ Soms worden er nulwaardige elementen zoals Cu(0) en Fe(0) of een reductans, zoals tin (II)-2-ethylhexanoaat ([Sn(EH)₂]) of hydrazine, toegevoegd om te helpen bij het reduceren van de deactivator CuBr₂ en FeBr_{3.} Een kleine hoeveelheid deactivator kan worden toegevoegd om de deactivatie te versnellen.

2.1.2.6. Kinetiek van de ATRP-reactie

Op basis van het algemene reactieschema van ATRP (Figuur 2-7), kunnen bepaalde kinetische vergelijkingen afgeleid worden voor homogene katalytische systemen. De snelheidswet voor ATRP kan als volgt geschreven worden, mits er wordt aangenomen dat de initiatie snel en volledig is en dat terminatie verwaarloosd mag worden:

$$R_{act} = k_{act} \left[P_n - X \right] \left[M_t^n \right]$$
(2.1)

 $R_{deact} = k_{deact} \left[P_n^{\bullet} \right] \left[X M_t^{n+1} \right]$ (2.2)

- Met: R_{act} = activatiesnelheid
 - R_{deact} = deactivatiesnelheid
 - [P_n-X] = concentratie aan levende ketens (= initiatorconcentratie [In])
 - [P[•]] = concentratie aan radicalen
 - [Mⁿ] = concentratie aan katalysator in de lagere oxidatietoestand
 - $[XM_t^{n+1}]$ = concentratie aan katalysator in de hogere oxidatietoestand

De snelheid van de polymerisatie is gelijk aan de snelheid waarmee de monomeerconcentratie afneemt:

$$R_{p} = -\frac{d[M]}{dt} = k_{p} [P_{n}^{\bullet}] [M] = k_{p}^{app} [M]$$
(2.3)

De propagatiesnelheid is dus evenredig met zowel de monomeerconcentratie alsook de radicaalconcentratie. Als aangenomen mag worden dat er na een korte tijd een steady-state-concentratie is van de propagerende radicalen, dan geldt bij evenwicht $R_{act} = R_{deact}$. Door het gelijkstellen van beide vergelijkingen kan de radicaalconcentratie [P_n^{\bullet}] herschreven worden in functie van de katalysatorconcentratie en de concentratie aan slapende ketens.

$$[\mathsf{P}_{\mathsf{n}}^{\bullet}] = \frac{\mathsf{k}_{\mathsf{act}}}{\mathsf{k}_{\mathsf{deact}}} \left[\mathsf{P}_{\mathsf{n}}\text{-}\mathsf{X}\right] \frac{\left[\mathsf{M}_{\mathsf{t}}^{\mathsf{n}}\right]}{\left[\mathsf{M}_{\mathsf{t}}^{\mathsf{n+1}}\right]}$$
(2.4)

Invullen van (2.4) in (2.3) levert onderstaande vergelijking op. Bij een snelle en volledige initiatie kan de concentratie aan slapende ketens bovendien gelijkgesteld worden aan de initiatorconcentratie ($[P_n-X] = [In]$).

$$R_{p} = k_{p} \frac{k_{act}}{k_{deact}} [In] \frac{[M_{t}^{n}]}{[M_{t}^{n+1}]} [M]$$
(2.5)

Hieruit volgt dat de polymerisatiesnelheid eerste orde is in monomeer-, initiator- en katalysatorconcentratie.

Om na te gaan of een polymerisatie gecontroleerd verloopt wordt het reactieverloop gevolgd in functie van de tijd. De integratie van vergelijking (2.3) geeft de relatie weer van de monomeeromzetting en de tijd, rekening houdend met de beginvoorwaarde $[M] = [M]_0$ als t = 0:

$$\ln \frac{[M]_{0}}{[M]} = k_{p} \frac{k_{act}}{k_{deact}} [In] \frac{[M_{t}^{n}]}{[M_{t}^{n+1}]} t = k_{p}^{app} t$$
(2.6)

Uitzetten van In $[M]_0/[M]$ in functie van de tijd levert voor ideaal 'levende' polymerisaties een rechte met als helling k_p^{app} . Het lineair verloop wijst erop dat de radicaalconcentratie constant blijft tijdens de polymerisatie. De mate waarin In $[M]_0/[M]$ een lineair verband vertoont in functie van de tijd wordt als graadmeter gebruikt om te bepalen in hoever een gegeven reactie gecontroleerd verloopt.

De gegeven formule in (2.6) is echter niet altijd geldig. Soms wordt er namelijk geen inverse eerste orde afhankelijkheid vastgesteld voor [XMtⁿ⁺¹]. De afwijkende kinetiek wordt toegeschreven aan het feit dat ATRP onderhevig is aan het zogenaamde persistent radicaaleffect.⁴⁸ Bij de start van de reactie bevindt er zich enkel activator Mtⁿ en geen deactivator XMtⁿ⁺¹ en is er bijgevolg geen sprake van een evenwicht. Bij de start van de polymerisatie worden de initiator/slapende speciës geactiveerd met vorming van een evenredige hoeveelheid actieve radicalen en deactivator (ofwel persistente radicalen). Deze actieve en persistente radicalen kunnen met elkaar koppelen in de omgekeerde reactie. De actieve radicalen kunnen echter ook onderling reageren wat leidt tot een terminatiereactie. Zoals reeds eerder werd aangehaald wordt bij een gecontroleerd radicalaire polymerisatie deze terminatiereactie onderdrukt door de concentratie aan radicalen laag te houden (<10⁻⁷ mol/L). In het begin van de reactie is deze concentratie echter te hoog om de terminatie te onderdrukken, waardoor de actieve radicalen koppelen en er een overmaat aan persistente radicalen wordt gecreëerd. De stijgende concentratie aan persistente radicalen (of deactivator) bevordert de deactivatiestap en inhibeert de terminatiereactie zelf. Dit persistent radicaaleffect zorgt dus in feite voor de evenwichtsinstelling die nodig is om een gecontroleerde reactie te verkrijgen. Rekening houdend met de bijdrage van het persistent radicaaleffect kan de vergelijking (2.6) herschreven worden als volgt:

$$\ln \frac{[M]_0}{[M]} = \frac{3}{2} k_p \left(\frac{k_{act}}{6 k_{deact} k_t} [In] [M_t^n]_0 \right)^{1/3} t^{2/3}$$
(2.7)

De afleiding van vergelijking (2.7) is gebaseerd op de veronderstellingen dat $[XM_t^{n+1}]_0 = 0$, dat de totale hoeveelheid getermineerde ketens minimaal is (minder dan 5 %) en dat thermische initiatie afwezig is. Bovendien is deze vergelijking pas geldig bij hogere reactietijden, d.w.z. enkele milliseconden (± 40 ms) nadat de ATRP-reactie gestart is wanneer $[P_n^{\bullet}] << [XM_t^{n+1}]$.

Soms duurt het lang voordat de evenwichtsinstelling wordt bereikt. Om die langere periode van ongecontroleerde reactie te vermijden wordt er soms een kleine hoeveelheid deactivator toegevoegd bij de start van de polymerisatie. In dit geval wordt een andere uitdrukking verkregen voor ln [M]₀/[M]. In de limiet, bij $[XM_t^{n+1}]_0 >> 0$, wordt vergelijking (2.6) bekomen. bij de heterogene katalysatoren zal er nog een bijkomende factor de kinetiek van de reactie bepalen: namelijk de diffusie van de groeiende ketens naar het katalysatoroppervlak. Dit wordt ook wel omschreven als de **diffusielimitatie**. Bij de heterogene katalyse blijkt het toevoegen van een kleine initiële hoeveelheid (oplosbare) deactivator de controle ten goede te komen. Dit wordt verder besproken in 2.4.3.1.

2.2. 'Click' chemie

2.2.1. Waarom 'click' chemie?

In de laatste jaren is er in de organische chemie en polymeerchemie een grote opmars geweest van de zogenaamde 'click' reacties. 'Click' chemie is een benaming voor een verzameling van krachtige en selectieve reacties waarbij er een heteroatomaire binding wordt gevormd.⁴⁹ Vanwaar komt nu die grote interesse in deze koppelingsreacties? Het antwoord hierop kan samengevat worden in volgende quote: *"The most fundamental and lasting objective of synthesis is not production of new compounds, but production of properties"*.⁵⁰ Dit is zeker het geval in de farmaceutische industrie, waar er een continue zoektocht is naar nieuwe en betere geneesmiddelen. Veelal worden de vooropgestelde nieuwe componenten gespiegeld aan complexe natuurlijke producten, waarvoor er moeilijke, lange (en dure) synthesestrategieën worden uitgedacht die niet altijd het verhoopte resultaat geven. Hierdoor raakt het feitelijke objectief van het screenen van de structuur-activiteit relatie vaak wat op de achtergrond. Men zou dan ook kunnen stellen dat het beter is om vooral te focussen op componenten die gemakkelijk te maken zijn. Men kan die groep van 'makkelijk te synthetiseren moleculen' vergroten door nieuwe, efficiënte reacties aan te wenden die verzameld zijn onder de naam 'click' chemie.

Om een reactie een 'click' reactie te noemen moet ze voldoen aan enkele voorwaarden. Namelijk hoge opbrengsten, een hoge selectiviteit voor één product, toepasbaar onder milde reactiecondities in een brede waaier aan solventen en een hoge tolerantie t.o.v. een grote verscheidenheid aan functionele groepen.^{49, 51} De 'click' reacties bezitten deze eigenschappen door hun grote thermodynamische drijvende kracht, die meestal groter is dan 20 kcal/mol.⁴⁹ Sharpless et al. catalogeerden vier soorten reacties die buitengewoon voldoen aan de bovenvermelde 'click' eigenschappen:

- Cycloadditie van onverzadigde verbindingen: 1,3-dipolaire cycloadditie, [4+2]cycloadditie (Diels-Alder)
- Nucleofiele substituties: in het bijzondere ringopeningsreacties van gespannen ringstructuren.
- Carbonyl reacties van het niet-aldol type.
- Additiereacties op een tweevoudige of drievoudige koolstof-koolstof binding.

Deze reacties worden gekenmerkt door de efficiënte koppeling van kleine eenheden door de vorming een heteroatomaire binding (C-X-C). Een vergelijking kan gemaakt worden met de

in de natuur gevormde verbindingen zoals nucleïnezuren, proteïnen en polysachariden die aan elkaar gehecht worden door de vorming van koolstof-heteroatomaire bindingen. De grote controle waarmee deze bindingen gevormd worden is te danken aan de aanwezigheid van unieke, selectieve enzymen. Bij gebrek aan deze sturende enzymatische katalysatoren, wordt deze controle door de 'click' reacties nagebootst door de zorgvuldige keuze van de reactieve componenten.

Uit onderzoek blijkt de Huisgen 1,3-dipolaire cycloadditie op dit moment de effectiefste en meest veelzijdige te zijn. Deze is dan ook één van de belangrijkste 'click' reacties.⁵²⁻⁵⁵

2.2.2. De Huisgen 1,3-dipolaire cycloadditie

De Huisgen 1,3-dipolaire cycloaddities⁵⁶ zijn reacties waarbij een drievoudige koolstofkoolstof binding wordt gekoppeld met een alkyn-, aryl-, of sulfonylazide. De heterogene vijfring die dan wordt bekomen is respectievelijk een 1,2,3-triazool, tetrazool of 1,2-oxazool. Vooral de alkyn-azide koppeling blijkt interessant te zijn doordat de azidegroep eenvoudig is in te brengen en tolerant is t.o.v. vele reactiecondities en functionele groepen. Bovendien is de gevormde triazoolring uiterst stabiel. Toch is deze alkyn-azide koppeling als dusdanig geen 'click' reactie. De cycloadditie vereist verhoogde temperaturen (> 90°C) en er wordt een mengsel bekomen van het 1,4- en 1,5-regio-isomeer van de triazoolring na lange reactietijd (Figuur 2-10).⁵¹



Figuur 2-10: De 1,3-dipolaire cycloadditie tussen een alkyn en een azide.

In 2002 rapporteerden Sharpless en Mendal simultaan het positieve effect van Cu(I) op deze 1,3-dipolaire cycloaddities tussen azides en terminale alkynen.^{51, 57} Deze Cu(I)-katalysator zorgde voor een veel sneller reactieproces (10⁷ tot 10⁸ keer sneller dan het niet gekatalyseerde proces)⁵⁸ dat kon doorgaan bij kamertemperatuur. Bovendien wordt selectief en kwantitatief het 1,4-isomeer gevormd (Figuur 2-10). Deze Cu(I) gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (CuAAC) kan dan ook terecht een 'click' reactie genoemd worden.
Sharpless gaf reeds een eerste mechanistisch voorstel voor de CuAAC.⁵¹ In tegenstelling tot de thermische 1,3-dipolaire cycloadditie is de Cu(I) gekatalyseerde koppelingsreactie een stapsgewijs proces startende met de vorming van een Cu(I)-acetylide. Via een opeenvolging van intermediairen wordt uiteindelijk het azide gekoppeld aan het alkyn met vorming van de stabiele triazoolring en vrijgesteld van het Cu(I) dat hergebruikt kan worden. In het oorspronkelijke voorstel van Sharpless neemt er slechts één Cu(I)-katalysator deel aan de katalytische cyclus. Verder onderzoek heeft ondertussen uitgewezen dat er waarschijnlijk twee Cu(I)-atomen deelnemen aan de koppelingsreactie.⁵⁹ De katalytische cyclus van de CuAAC-reactie zoals voorgesteld door van Maarseveen et al. is weergegeven in Figuur 2-11.



Figuur 2-11: Voorgesteld mechanisme van de Cu(I) gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie.⁵⁹

De vorming van het Cu(I)-acetylide complex blijkt een cruciale stap te zijn in het proces. Voor de vorming van dit complex is de deprotonatie van het alkyn noodzakelijk waarvoor een base kan worden aangewend (Figuur 2-11, van 3 naar 4). In waterig milieu blijkt het gebruik van een base overbodig doordat de kopercoördinatie in intermediair 3 een zodanige pKa daling teweeg brengt van het alkyn C-H waardoor het makkelijk kan gedeprotoneerd worden door water.⁵⁸ Dit effect blijft echter beperkt tot water en het gebruik van een base in andere solventen blijkt dan ook aangewezen. Deze base heeft soms een dubbele functie van base

én ligand voor de koperkatalysator doordat de koperzouten niet altijd oplosbaar zijn in de gebruikte solventen. Daarom wordt er gebruik gemaakt van kopercomplexerende basen. De amino-basen zoals Et₃N, DIPEA, PMDETA, bipyridine, TBTA zijn de meest gebruikte liganden. Het gebruik van een ligand zorgt er niet alleen voor dat de reactie sneller verloopt maar vermindert ook de oxidatiegevoeligheid van Cu(I) en verhindert ook mogelijke nevenreacties.⁶⁰ Bovendien voorkomt de complexatie van Cu(I) met het ligand ook de vorming van niet reactieve polynucleaire Cu(I)-acetylides en wordt de coördinatie van het azide tot het Cu(I)-centrum vergemakkelijkt.⁶¹ De invloed van het ligand wordt meer in detail besproken in Hoofdstuk 5.

De Cu(I)-katalysator kan op verschillende manieren bekomen worden.⁵⁹ Een Cu(I)-zout kan als dusdanig worden toegevoegd aan het reactiemengsel, mits het zorgvuldig uitsluiten van O₂ uit het reactiemengsel om het oxidatiegevoelige Cu(I) zo goed mogelijk te vrijwaren. Zoals eerder werd aangehaald blijkt het toevoegen van een base/ligand de Cu(I)-oxidatietoestand te stabiliseren alsook een versnellend effect veroorzaken. Cu(I) kan ook worden bekomen door in situ reductie van Cu(II)-zouten met bv. ascorbinezuur of natriumascorbaat. Het voordeel hiervan is dat werken onder inerte atmosfeer niet vereist is. Meestal wordt dan ook in water of watermengsels gewerkt waarin de koperzouten en het reductans oplosbaar zijn. Metallisch koper kan ook gebruikt worden om Cu(I) te genereren door comproportionering tussen Cu(0) en Cu(II) of door de oxidatie van actief koperpoeder in aanwezigheid van een aminehydrochloridezout. Het gebruik van Cu(0) heeft echter enkele nadelen zoals beperkte reactiecondities, langere reactietijden en hogere kostprijs, waardoor het gebruik ervan minder aantrekkelijk is.

Naast Cu(I) vertonen nog andere metalen zoals Ni(II), Pd(II) en Pt(II) de eigenschap de alkyn-azide koppeling te katalyseren. De katalytische activiteit van deze metalen was echter beduidend kleiner in vergelijking met Cu(I).⁶⁰ Bij het gebruik van Ru(II)-complexen wordt dan weer het 1,5-isomeer van de triazoolring bekomen.^{62, 63} Bovendien kan de Ru(II) gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (RuAAC) ook gebruikt worden voor de koppeling van azides en interne alkynen, dit in tegenstelling met de CuAAC waarbij de koppeling enkel lukt voor eindstandige alkynen.

Voor biomedische toepassingen is het gebruik van koper, of enig ander transitiemetaal, niet echt gewenst wegens de toxiciteit voor levende organismen. Daarom werd er gezocht naar kopervrije alternatieven (Figuur 2-12). Bertozzi et al. ontwikkelden een strategie gebruikmakende van cycloöctynes waarbij de ringspanning een alternatieve methode is om het alkyn te activeren.⁶⁴⁻⁶⁷ Deze spanninggepromote cycloadditie kan gebruikt worden bij kamertemperatuur in water en onder fysiologische condities. Door het toevoegen van

26

electronenzuigende substituenten op de α -positie van de drievoudige binding wordt er een sterke stijging in de kinetiek van de cycloadditie verkregen die vergelijkbaar is met de CuAAC-reactie. Een vergelijkbare methode werd ontwikkeld door Boons en medewerkers op basis van dibenzocycloöctynes.⁶⁸ Alhoewel deze reacties biologisch compatibel zijn, is het niet waarschijnlijk dat ze de CuAAC volledig zullen vervangen. De synthese van de gesubstitueerde cycloöctynes is te veeleisend en de reactie is bovendien niet regioselectief. Het substitueren van niet cyclische alkynen (intern of eindstandig) met elektronenzuigende groepen maakt dat de het alkyn voldoende is geactiveerd om een cycloadditie te ondergaan zonder katalysator in water bij kamertemperatuur.^{69, 70} Er moet echter rekening worden gehouden met lange reactietijden en hoge conversies worden niet altijd bereikt. Het toevoegen van een Cu(I)-katalysator versnelde de reactie drastisch in het geval van de eindstandige alkynen.



Figuur 2-12: De verschillende methoden om een azide-alkyn cylcoadditie 'click' reactie te bekomen.

2.2.3. Toepassingen in de polymeerchemie

Het duurde niet lang tot dat de Sharpless' Cu(I) gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie werd geïntroduceerd in de polymeerchemie. Deze 'click' reactie kan een oplossing bieden aan vele specifieke polymeersynthese en –modificatie problemen, zoals een lage functionalisatiegraad, opzuiveringsproblemen, onvolledige reacties aan oppervlakken of interface en extreme reactiecondities. Bovendien is de 'click' reactie compatibel met de meeste polymerisatietechnieken waardoor de weg vrij is voor het synthetiseren van nieuwe en complexe polymeerarchitecturen. Dat de 'click' chemie een enorme impact heeft op de

hedendaagse organische chemie alsook polymeerchemie blijkt uit het stijgende aantal publicaties de afgelopen jaren, voorgesteld in Figuur 2-13.



Figuur 2-13: Publicaties over 'click' chemie in de laatste 10 jaar (Web of Science)

'Click' chemie werd voor het eerst geïntroduceerd in de polymeerchemie door Hawker, Fokin, Fréchet en medewerkers.⁷¹ Zij illustreerden in een reeks van publicaties de kracht en efficiëntie van de CuAAC voor de synthese van dendrimeren⁷¹⁻⁷⁴ en gefunctionaliseerde lineaire polymeren^{75, 76}, waarmee de toon werd gezet voor een blitse opmars van deze 'click' techniek.

De mogelijkheden van 'click' chemie lijken wel eindeloos. De CuAAC heeft de synthese en opzuivering van blok- en graftcopolymeren sterk vereenvoudigd. Dit vooral wanneer de verschillende polymeersegmenten via een verschillende polymerisatietechniek worden gesynthetiseerd. De verschillende copolymeren kunnen eerst afzonderlijk worden gesynthetiseerd waarbij er zich een alkyn- of azidegroep bevindt in de initiatormolecule of monomeer, of wordt ingevoerd bij een post-modificatiestap. Er hoeft nu enkel een Cu(I)-katalysator worden toegevoegd aan het mengsel van copolymeren om de koppeling van de verschillende componenten te realiseren. Deze gebeurt meestal snel en vooral kwantitatief, waardoor de opzuivering eenvoudiger wordt, er hoge rendementen worden bekomen en zuiverdere producten. Deze uiterst efficiënte opbouwende methode werd ook succesvol aangewend voor de synthese van cyclische polymeren, sterpolymeren, hypervertakte polymeren, oppervlaktemodificaties en netwerken. De vele voorbeelden worden hier niet verder besproken, maar er wordt verwezen naar enkele reviews.^{53-65, 59, 77, 78}

Men kan het nog een stapje verder nemen en poly-1,2,3-triazolen maken. Een serie van gefunctionaliseerde 4-vinyl-1,2,3-triazolen en 5-vinyl-1,2,3-triazolen werd gesynthetiseerd, gebruikmakende van de CuAAC en RuAAC koppelingsreactie.^{79, 80} Deze nieuwe familie van monomeren combineren in één structuur de aantrekkelijke eigenschappen die terug te vinden zijn in traditionele monomeren zoals styrenen, vinylpyridines en acrylaten. Ze kunnen eveneens gepolymeriseerd worden via de gecontroleerde radicalaire polymerisatietechnieken NMP en RAFT tot de corresponderende homo- of blokcopolymeren. Deze poly-1,2,3-triazolen vertonen unieke fysische eigenschappen, een verhoogde thermische en chemische stabiliteit door de aanwezigheid van de aromatische ring, een groot dipoolmoment en de mogelijkheid om waterstofbruggen te vormen. Bovendien blijken de polymeren van de corresponderende 1,4- en 1,5-isomeren significante verschillende eigenschappen vertonen.⁸⁰

De triazoolring kan zich ook in de hoofdketen bevinden wanneer dialkynen en diazides monomeren worden gepolymeriseerd via een polycondensatie waarbij de 'click' reactie de koppeling bewerkstelligt.⁸¹

Aanvankelijk was CuAAC de enige reactie die als dusdanig gedefinieerd werd als een 'click' reactie. Door het succes ervan werden er de laatste jaren andere 'click' reacties naar voren geschoven die geen metaalkatalysator vereisen (Figuur 2-14).^{82, 83}

De thiol-een reacties⁸⁴ hebben de laatste jaren erg aan populariteit gewonnen in zowel organische chemie als polymeerchemie. Deze efficiënte thioladditiereactie aan dubbele bindingen wordt frequent gebruikt voor polymerisaties en polymeermodificaties. Er zijn twee types van deze 'thio-click' reactie: de radicalaire additiereactie en de nucleofiele additiereactie. De nucleofiele additiereactie is een Michael additie van een thiol aan een geactiveerd alkeen zoals acrylaten en maleïmides. De radicalaire additiereactie wordt het meest gebruikt en kan zowel thermisch als fotochemisch geïnitieerd worden. De fotoinitatie blijkt echter veel efficiënter en sneller te zijn en toleranter voor functionele groepen. De initiatie gebeurt meestal met UV-licht, maar ook zonlicht kan gebruikt worden gezien de thioleen fotoadditie actief is bij golflengtes tussen 365 – 405 nm. Een gelijkaardig mechanisme is toepasbaar voor de **thiol-yn reacties**^{84, 85}, d. w. z. thioladditiereacties met alkynen. Vanwege de drievoudige binding kunnen er in dit geval twee addities plaatsvinden. Als gevolg daarvan is deze techniek uitstekend geschikt om op een snelle en eenvoudige manier o.a. vernette en hypervertakte polymeerstructuren te bekomen.^{86, 87} De reactiviteit van de thiol-yn addities is echter sterk afhankelijk van de structuur van het alkyn waardoor er niet altijd kwantitatieve omzettingen verkregen worden vanwege een trage eerste en/of tweede additie.⁸⁸ Deze 'thioclick' reacties worden vaak gecombineerd met RAFT doordat via deze gecontroleerde

polymerisatie methode eenvoudig thiolgetermineerde polymeren kunnen bekomen worden door de reductie van de thiocarbonylthio-eindgroep.

Diels-Alder-reacties (DA) zijn selectieve, erg efficiënte cycloaddities die reeds lang gekend zijn. Sinds de opkomst van de 'click' chemie werden deze reacties geherwaardeerd en toegepast in materiaalsynthese. Ze werden reeds gebruikt voor de synthese van o.a. dendrimeren, sterpolymeren en graftcopolymeren. De Diels-Alder-reacties slaat op de verzameling van koppelingsreacties tussen diënen en elektrodeficiënte dienofiëlen waarbij er een simultane vorming en ontbinding van koolstof-koolstof-bindingen plaatsvindt. Voorbeelden van 'click'-reacties gebruikt in de polymeerchemie zijn de koppelingen tussen anthraceen en maleïmide, en dithioesters met dieen. De Diels-Alder-reacties voldoen aan vele vereisten van 'click' chemie. Doch, lange reactietijden en hoge temperaturen zijn soms nodig wat de techniek enigszins kan limiteren, vooral bij macromoleculaire systemen.



Figuur 2-14: Alternatieve kopervrije 'click' reacties voor de CuAAC-reactie.

Er zijn dus al verscheidene alternatieven voor de CuAAC. Toch blijft deze een veel gebruikte techniek, dankzij de hoge efficiënte, selectiviteit en de inertheid van de gevormde triazoolring. Bovendien zijn de azide- en alkynverbindingen vaak commercieel beschikbaar of eenvoudig te maken. Dit alles maakt dat de CuAAC nog steeds de meest veelzijdige en belangrijkste van de 'click' reacties is.

2.3. Dragers voor vaste fase organische synthese (VFOS)

Vaste fase synthese heeft al in verscheidene onderzoeksgebieden zijn nut bewezen, zoals in combinatorische chemie, olefine metathese^{89, 90}. Het vasthechten van een reagens, substraat of katalysator op een vaste drager kan verscheidene voordelen met zich meebrengen⁹¹:

- Vervanging van verschillende zuiveringsstappen door een eenvoudige filtratie.
- De mogelijkheid om de vaste drager en geïmmobiliseerde component te hergebruiken (dit gaat dan vooral over geïmmobiliseerde katalysatoren).
- (Schijnbare) locatie-isolatie: de geïmmobiliseerde speciës zijn op een zodanige manier gelinkt aan de vaste drager dat ze niet meer kunnen interageren. Dit wordt gepromoot door een juiste keuze van drager en reactiecondities.
- Een overmaat van reagentia kan gebruikt worden, waardoor snellere en hogere conversies kunnen worden bekomen.
- De drager kan dienst doen als beschermende groep voor een bepaalde functionaliteit. De geïmmobiliseerde component is meestal stabieler dan in zijn vrije vorm. Ook eventuele toxiciteit of geurhinder worden gereduceerd.
- Het gebruik van een vaste drager maakt automatisatie mogelijk.

De drager moet echter ook voldoen aan enkele voorwaarden:

- Inert zijn onder de gebruikte reactiecondities.
- Goede fysische eigenschappen bezitten, zoals thermische en mechanische stabiliteit, goede zwel- en solvatatie-eigenschappen.
- De activiteit, (enantio-) selectiviteit en reactiesnelheid moet gelijkaardig zijn aan de homogene reactie.

In dit doctoraatswerk wordt er gefocust op de immobilisatie van transitiemetaalkatalysatoren. Deze katalytische complexen kunnen op verschillende manieren geïmmobiliseerd worden op de vaste drager. Die keuze zal hoofdzakelijk bepaald worden door de keuze van de drager. De verschillende immobilisatietechnieken zijn kort besproken in Tabel 2-1.

32

Hoofdstuk 2

Tabel 2-1: Enkele technieken voor de immobilisatie van katalytische complexen.⁹²

Immobilisatie via covalente binding (chemisorptie)

- meest gebruikte en betrouwbare methode
- brede toepasbaarheid
- zowel voor organische als anorganische dragers
- Synthese kan soms moeilijk zijn

Adsorptie (fysisorptie)

- binding via Vanderwaalsekrachten
- eenvoudige procedure, maar beperkt toepasbaar
- mogelijke competitie met solventen of substraten
- meer kans op uitloging

Immobilisatie via ionische binding

- kan zowel kationisch als anionisch
- ionenuitwisselaar als drager
- mogelijke competitie met ionaire substraten en zouten

Inkapseling

- grootte van metaalcomplex en strikte controle van de porositeit van de drager zijn uiterst belangrijk
- diffusieproblemen
- beperkte toepasbaarheid

Er zijn echter ook enkele nadelen verbonden aan VFOS. De hogere kosten, de vaak lagere reactiviteiten te wijten aan diffusieproblemen en een moeilijkere karakterisatie van de drager en het daarop geïmmobiliseerde speciës zijn de belangrijkste. Vooral de diffusieproblemen vormen een groot probleem. Dit kan op verschillende manier worden aangepakt. Een eerste methode is het plaatsen van een flexibele spacer tussen de drager en het geïmmobiliseerd speciës (bv. een katalysator) (Figuur 2-15). De flexibele spacer is beter gesolvateerd door het reactiemedium wat er voor zorgt dat de katalysator vlotter te bereiken is.









Figuur 2-15: Algemene voorstelling een katalysatorcomplex geïmmobiliseerd op een drager met een flexibele spacer.

Een tweede methode is het modificeren van de drager zelf zodat deze meer compatibel is met de reactieomstandigheden. Bij VFOS vindt de reactie immers plaats aan het oppervlak van de drager. Hoewel deze inert is, zal de chemische en sterische omgeving van dat oppervlak een cruciale invloed hebben op de reactie. De drager vervult in feite een gelijkaardige rol als solventen in homogene reactiecondities. Net zoals solventen is geen enkele drager dan ook optimaal voor alle mogelijke heterogene reacties. Er werden dan ook verschillende types (organische en anorganische) dragers ontwikkeld voor specifieke toepassingen. Enkele van de meest voorkomende worden hieronder besproken.^{91, 93}

a. PS-dragers

In 1963 ontwikkelde Merrifield de eerste vaste fase peptidesynthese die de grondslag zal vormen van de moderne VFOS.⁹⁴ De basis van zijn vaste drager was polystyreen (PS) vernet met 1-2 mol% divinylbenzeen (DVB). Het styreen was gecopolymerizeerd met vinylbenzylchloride (VBCI) als gefunctionaliseerd monomeer om de reactantia te kunnen immobiliseren. PS-dragers zijn veruit het meest gebruikt in VFOS doordat ze gemakkelijk te synthetiseren zijn, chemisch inert zijn, een hoge thermische stabiliteit hebben, mechanisch robuust en een lage kostprijs hebben. Ze zijn dan ook commercieel beschikbaar in verscheidene vormen. De DVB-PS-netwerken worden gesynthetiseerd als beads via suspensiepolymerisatie tot licht vernette, zwelbare microporeuze netwerken (gel-type dragers) of sterk vernette, niet zwelbare macroporeuze netwerken, gederivatiseerd met vele verschillende functionele groepen (> 1 mmol/g), met een grootte van tussen 0,1 - 1 mm.⁹⁵ Eén van de grote nadelen van de DVB-PS-netwerken is de incompatibileit met meer polaire solventen. Verscheidene varianten op het Merrifield-netwerken werden ontwikkeld om de eigenschappen te optimaliseren waarbij een grotere comptabiliteit met meer polaire organische solventen, een hogere ladingscapaciteit en een betere bereikbaarheid van de geïmmobiliseerde speciës werd beoogd. De belangrijkste en meest succesvolle van deze ontwikkelingen worden kort besproken.

Een eerste strategie die werd toegepast is het enten van meer polaire 'oplosbare' polymeren, zoals poly(ethyleenglycol) (PEG), op het oppervlak van de DVB-PS beads. De gegrafte PEG-ketens hebben een lengte van tussen 50 à 70 monomeereenheden waardoor de uiteindelijke partikels voor ongeveer 70 wt% uit PEG bestaan. De eigenschappen van deze beads zullen bijgevolg hoofdzakelijk bepaald worden door het hydrofiele PEG. De PEG_{graft}-PS-netwerken vertonen een goede zwelling voor solventen variërend van tolueen tot water.⁹¹ Door de hoge zwelcapaciteit van het netwerk wordt de diffusielimitatie sterk gereduceerd en kan men spreken van een solvent-verwante omgeving. De populairste van de PEG_{araft}-PSnetwerken is de zogenaamde TentaGel (Figuur 2-16).⁹⁶ Dit netwerk wordt bereid door het enten van een polyethyleenoxide aan hydroxygefunctionaliseerd PS. Het is uitstekend geschikt voor het gebruik in polaire protische solventen zoals alcoholen en water. Het heeft echter een vrij lage ladingscapaciteit (0,2 - 0,3 mmol/g) en de benzylische ether-link met de PS-drager is zuurgevoelig. Deze nadelen worden gedeeltelijk verholpen bij ArgoGels (Figuur 2-16), een variant op TentaGels. De alifatische link met de PS-drager is niet langer zuurgevoelig en de ladingcapaciteit is verhoogd (0,35 – 0,5 mmol). De ArgoGels vertonen bovendien een groter zwelgraad in vergelijking met de TentaGels. De ladingscapaciteiten zijn echter te klein om te gebruiken bij stoechiometrische transformaties, maar wel voldoende voor katalytische applicaties.

Een hogere ladingscapaciteit werd bekomen met de **Rasta-netwerken**. Verschillende gefunctionaliseerde monomeren werden via gecontroleerd/'levende' radicalaire polymerisatie geënt op een PS-drager gesubstitueerd met TEMPO-methylgroepen (Figuur 2-16).^{97, 98} De maximale functionaliteit van de isocyanaatnetwerken bedraagt 2,5 mmol NCO/g en voor de silaannetwerken 3,8 mmol Si/g, wat zo'n tienmaal hoger is dan dat van TentaGels en ArgoGels. Nog een andere manier om de ladingscapaciteit te verhogen, is het enten van dendrimeren, zoals **polyamines (PAMAM)**, op de PS-drager.⁹⁹



Figuur 2-16: Voorstelling van TentaGel, ArgoGel en Rasta-netwerken.

strategie bestaat er Een tweede uit divinylbenzeen te vervangen door α.ωdigefunctionaliseerde PEG als vernetter. De vernetbare functionaliteit op de PEG-keten kan een styreenfunctie zijn, maar ook een (meth)acrylaatfunctie. De aard van het drager zelf wordt gewijzigd door het inbrengen van een flexibele, hydrofiele PEG-keten, waardoor het netwerk beter zal zwelling in de meeste gebruikte organische solventen. Een oligo-PEGvernetter (n = 1, 2, 4 en 6) vertonen een verdubbeling van de zwelcapaciteit in vergelijk met de DVB-PS netwerken.¹⁰⁰ Een merkbaar verschil in zwelgraad tussen de verschillende lengtes van de oligo-PEG-vernetter werd enkel waargenomen bij sterk vernette PEG_{20wt%}-PS-netwerken. Een nog hogere zwelgraad wordt bekomen met langere PEG-vernetters (MG = 400, 900 en 1500 Da), in de zogenaamde **POEPS-**¹⁰¹ en **POEPS-3-netwerken**¹⁰². Deze laatste blijkt minder gevoelig voor lewiszuren in vergelijking met een korter PEG-keten. Deze PS-netwerken vernet met PEG-macromonomeren blijken zelfs beter te zwellen dan de commercieel beschikbare TentaGels, ArgoGels en macroporeuze PS-netwerken.

Op een gelijkaardige manier als de PEG-vernetter, kan een poly(tetrahydrofuraan) (PTHF) vernetter gebruik worden.¹⁰³ De keuze voor een PTHF-vernetter is gebaseerd op de gelijkenis van dit polymeer met THF, een solvent dat vrij veel gebruikt wordt in de organische synthese in tegenstelling tot ethyleenglycol (vergelijkbaar met PEG). Het doel is om een betere solvatatie te bekomen van de geïmmobiliseerde substraten. Deze PTHF-PS-netwerken, ofwel **JandaJels**[®], hebben inderdaad een uitstekende zwelcapaciteit in de meest

gebruikte organische solventen, waardoor de geïmmobiliseerde speciës beter toegankelijk zijn. JandaJels[®] werden dan ook succesvol gebruikt voor VFOS reacties die tot dan toe moeilijk of niet lukten.⁹¹ Het nut van deze netwerken werd o.a. gedemonstreerd als drager voor het chirale (salen)Mn-complex in de Jacobsen asymmetrische epoxidatie van styreen.¹⁰⁴ De heterogene katalyse met de JandaJels[®] vertoonde een hoge enantioselectiviteit en hoge opbrengst vergelijkbaar met de homogene katalyse en kan bovendien hergebruikt worden, iets wat nog met geen enkele andere heterogene drager werd bereikt.

De bovenstaande voorbeelden zijn allemaal van het gel-type netwerk. Bij dit type netwerken is de zwelgraad belangrijk, gezien de bereikbaarheid van de geïmmobiliseerde speciës hiermee samenhangt. Daarom mag het aandeel van de vernetter, wat bepalend is voor de zwelcapaciteit, niet te hoog zijn. Daartegenover staan de **macroporeuze netwerken**. De term *macroporeus* is hier geen indicatie voor de poriegrootte, maar slaat op het feit dat de netwerken een permanente poriënstructuur vertonen, zelfs in droge toestand.¹⁰⁵ Deze netwerken worden bekomen via suspensiepolymerisatie in aanwezigheid van een porogen, meestal een laagkokend organisch solvent, dat aan het einde van de polymerisatie wordt verwijderd. Door de grote hoeveelheden vernetter (10 – 80 %) dat wordt gebruikt, is de zwelcapaciteit van deze netwerken erg laag. Door de poriënstructuur hebben ze echter een heel groot conctactoppervlak en kunnen de reagentia en solventen gemakkelijk tot in de kern van het netwerk dringen. Deze netwerken vertonen een grote robuustheid onder lage druk waardoor ze uiterst geschikt zijn voor *continuous flow* processen. Een nadeel is hun soms lage functionalisatiegraad en de nood aan een goede controle over de poriëngrootte.



Figuur 2-17: Algemeen voorstelling van een gel-type netwerk en een macroporeus netwerk en het verschil in solvatatie.

b. Niet-PS-polymeernetwerken

Door het succes van de inbreng van andere polymeertypes in de Merrifield-netwerken en de continue zoektocht naar meer compatibele polymeerdragers, richtten verscheidene onderzoeksgroepen zich op dragers met als basis een ander polymeer dan PS, vaak meer polaire polymeren zoals polyacrylaten en polyamides. Vooral in het domein van de peptidesynthese was er een grote behoefte voor verbeterde vaste fases. De nieuwe dragers moesten de opbrengst per koppelingstap verhogen en onzuiverheden reduceren. Men was van mening dat meer polaire dragers een beter solvatatie van de peptideketen zouden garanderen en bijgevolg ook betere resultaten zouden opleveren. Eén van die nieuwe types netwerken gebaseerd op poly(N,N-dimethylacrylamide) werden gerapporteerd door Sheppard.¹⁰⁶ De copolymerisatie van een mengsel van N,N-dimethylacrylamide en gefunctionaliseerde acrylamides met een vernetter zoals bis(acrylamido)ethaan geeft een mechanisch sterk netwerk met een hoge zwelcapaciteit in een groot aantal solventen die worden gebruikt in de peptidesynthese en oligopeptidesynthese. Andere onderzoeksgroepen synthetiseerden gelijkaardige netwerken door N,N-dimethylacrylamide te combineren met andere functionele monomeren, zoals N-acryloyl-1,6-diaminohexaan¹⁰⁷, of andere vernetters om zo de fysische eigenschappen verder te optimaliseren. Zo werden er zeer polaire en mechanisch stabiele netwerken bekomen bij het gebruik van een PEG-vernetter, het zogenaamde PEGA-netwerk.⁹¹

De sterk polaire polyacrylamidenetwerken blijken erg geschikt voor peptidesynthese, maar zijn niet volledig compatibel (stabiel) met alle organische transformaties. Er werd dan ook verder gezocht naar een sterk polair polymeernetwerk dat bestand was tegen een brede waaier aan reactiecondities. Gezien de reeds eerder besproken PEG-PS-netwerken (TentaGel, ArgoGel) een grote verbetering betekenden, stelde Meldal een drager voor uitsluitend op basis van PEG, dat bekend staat als een PEOPOP-netwerk.¹⁰¹ Dit wordt bekomen door de anionische polymerisatie van epoxide-gefunctionaliseerde PEGmacromonomeren. Deze strategie werd verder verbeterd in de SPOCC-netwerken, waarbij oxetaanring-gefunctionaliseerde PEG-macromonomeren via kationische een ringopeningspolymerisatie werden vernet.¹⁰⁸ Deze PEG-dragers hebben een ladingscapaciteit van 0,9 – 1,2 mmol/g, waarbij de functionele groep telkens een hydroxyfunctie is. Een variant hierop zijn de **ChemMatrix**-netwerken met als functionele groep een primair amine.¹⁰⁹ Deze netwerken bezitten enkel primaire etherbindingen, wat hen chemisch zeer stabiel maakt.

Een andere strategie bestaat erin om commercieel lineair poly(ethyleenimine) (LPEI) te vernetten met tereftalaatdialdehyde, waarbij de bekomen imine-knooppunten verder worden gereduceerd tot amines.¹¹⁰ Alle secundaire amines van het LPEI-netwerk, ook wel **ULTRA**-netwerken genoemd, zijn beschikbaar voor derivatisatie, wat een uitzonderlijke hoge ladingscapaciteit van maximaal 15 mmol/g oplevert. De netwerken zwellen goed in zowel polaire als minder polaire solventen waardoor ze toepasbaar zijn in verscheidene organische synthesereacties. De **ULTRAMINE**-netwerken steunen op een gelijkaardig concept, waarbij nu LPEI wordt gemodificeerd met acryloylchloride met vorming van macromonomeren die vervolgens worden gepolymeriseerd tot een netwerk.¹¹¹

Als laatste worden er nog twee speciale vormen van macroporeuze netwerken besproken. De PS-macroporeuze netwerken hebben door hun hoge vernettingsgraad zeer lage zwelgraden en steunen vooral op de grote poriënstructuur voor hun toepasbaarheid. Barany et al. synthetiseerde echter een polymeerdrager met een hoog gehalte aan vernetter, die toch nog de goede zweleigenschappen bezit van een gel-type netwerk.¹¹² Er werd daarbij gebruikt gemaakt van vertakt trimethylpropaanethoxylaat (14/3 EO/OH) triacrylaat als vernetter (Figuur 2-18). Deze **CLEAR**-netwerken (Cross-Linked Ethoxylate Acrylate Resins) vertonen eveneens zeer goede mechanische eigenschappen waardoor ze kunnen gebruikt worden in *continuous flow* processen.



Figuur 2-18: Vertakt trimethylpropaanethoxylaat (14/3 EO/OH) triacrylaat, vernetter gebruik voor de synthese van CLEAR-netwerken.

Een andere speciale vorm van macroporeuze netwerken zijn de **cryogelen**.¹¹³ Cryogelen zijn gelmatrices met grote verbonden macroporiën (of supermacroporiën). Ze hebben een enorme zwelcapaciteit (in gezwollen toestand bedraagt de polymeermatrix slechts 5%) en zijn chemisch en mechanisch stabiel, waardoor ze geschikt zijn voor chromatografische doeleinden. De vorming van cryogelen is vrij uniek, doordat de polymerisatie plaatsvindt in gekoelde toestand (Figuur 2-19). Een homogeen mengsel van monomeer of polymeerprecursor, vernetter, redoxinitiator en solvent (wat dienst zal doen als porogen) wordt gekoeld tot enkele graden onder het vriespunt van het solvent. Er vindt een faseseparatie plaats waarbij er een heterogeen systeem ontstaat van bevroren solventkristallen en een vloeibare microfase waarin de reagentia zich bevinden. Deze vloeibare microfase is ultrageconcentreerd waardoor de gelformatie zeer snel plaatsvindt. Na reactie worden de solventkristallen gesmolten en verwijderd waarbij ze een macrostructuur achterlaten. De meest gebruikte zijn copolymeren van polyacrylamide en polyvinylalcohol met gefunctionaliseerde monomeren.

Door de macroporeuze structuur zijn cryogelen erg geschikt als stationaire fase in *continuous flow* reactoren. In de eigen onderzoeksgroep worden deze cryogelen o.a. gebruikt als drager voor een koperkatalysator voor continue vaste fase ATRP en heterogene 'click' chemie. Hiervoor werd er een monomeerligand gecopolymeriseerd met acrylamide en een vernetter waarna Cu(I) werd gecomplexeerd.



Figuur 2-19: Schematische voorstelling van de synthese van cryogelen.

c. Anorganische dragers

Naast organische dragers zijn er ook verscheidene anorganische materialen die kunnen gebruikt worden als vaste fase. Anorganische dragers hebben vaak specifieke eigenschappen die een meerwaarde kunnen bieden in bepaalde heterogene reacties. Deze dragers kunnen over het algemeen niet zwellen, maar zijn poreuze materialen met een groot contactoppervlak. Ze hebben een grote thermische, mechanische en chemische stabiliteit, wat hun grote voordeel is op de organische dragers. Ze zijn dan ook uitstekende dragers voor gebruik in continue reactorsystemen. De anorganische materialen kunnen worden ingedeeld op basis van hun porositeit. Zo kunnen we microporeuze, mesoporeuze en macroporeuze materialen onderscheiden.¹¹⁴ In Tabel 2-2 worden enkele voorbeelden van gegeven anorganische materialen.

Poriotypo	Poriograatta	Voorboelden
Folletype	Follegioolle	Voorbeelden
microporeus	< 2 nm	Zeolieten, silica, actieve kool
mesoporeus	2 – 50 nm	Silica, kleien, moleculaire zeven
Macroporeus	> 50 nm	Poreus glas, actieve kool

Tabel 2-2: IUPAC naamgeving voor poriën volgens hun poriediameter. 92, 115

Vooral de Si-dragers zijn erg in trek door hun zeer goede chemische en thermische stabiliteit, een goede bereikbaarheid van de geïmmobiliseerde speciës en de mogelijkheid om de porositeit te variëren.¹¹⁶ De hydroxylgroepen op het oppervlak van de silicagel maken het bovendien eenvoudig om functionele groepen/katalysatoren te immobiliseren. De eenvoudigste manier is het adsorberen van het speciës aan het oppervlak, waarbij er een

interactie plaats vind met de hydroxylgroep. Dit is een snelle en eenvoudige manier, maar de hechting is meestal niet zo sterk waardoor er een grote kans bestaat op uitlogen. Een tweede manier bestaat erin om een organische groep covalent te binden op het oppervlak. Deze binding is veel sterker en uitloging is geminimaliseerd. De covalente immobilisatie kan op twee manieren plaatsvinden: ofwel in één stap, waarbij de gewenste functionele groep vooraf volledig wordt gevormd en dan in zijn geheel gekoppeld word aan de silicadrager, ofwel in een multi-stapproces waarbij er eerst een algemene functionele groep (zoals bv. een primair amine) wordt geïmmobiliseerd en waarna er verder opbouwend kan worden gederivatiseerd. Op deze manier kan er een grote verscheidenheid aan functionele groepen worden geïmmobiliseerd uitgaande van telkens eenzelfde condensatiereactie tussen de hydroxylfuncties op het oppervlak van de silicagel en een trimethoxysilylgroep waarbij methanol wordt vrijgesteld (Figuur 2-20).¹¹⁷



Figuur 2-20: Algemene voorstelling van de immobilisatie van een organische functionele groep op een silicageloppervlak.

2.4. Verwijderen van de transitiemetaalkatalysator in ATRP en CuAAC

Zowel bij ATRP als bij de gekatalyseerde Huisgen 1,3-dipolaire cycloadditie (CuAAC) is het metaal de basis van de reactie. Deze metaalkatalysatoren zijn echter moeilijk te scheiden van de reactieproducten en precipiteren vaak samen. De katalysatorresiduen zorgen vaak voor een sterke kleuring van de producten, ze zijn vaak erg toxisch en kunnen eventueel de eigenschappen van het product veranderen. Het verwijderen van deze katalysatoren is dan ook een absolute noodzaak vanuit zowel esthetisch, ecologisch en economisch standpunt. Verschillende opties werden hiervoor reeds uitgeprobeerd en worden hieronder besproken. Deze bespreking zal zich hoofdzakelijk toespitsen op het verwijderen van koper, gezien een koperkatalysator het meest wordt aangewend in beide technieken en er in dit werk ook gebruik van wordt gemaakt.

2.4.1. Post-zuiveringsmethodes

Er zijn verschillende zuiveringsmethodes mogelijk om de (koper)katalysator te verwijderen na een homogene reactie. De meest gebruikte is selectieve adsorptie aan silica of alumina. Kopercomplexen hebben een hoge affiniteit voor silicagel en alumina, wat te wijten is aan de waterstofbruggen met Si-OH en Al-OH.¹¹⁸⁻¹²⁰ De algemeen gebruikte methode is een verdund reactiemengsel over een kolom, gevuld met het adsorbens, te gieten en na te spoelen. De efficiëntie van deze methode is afhankelijk van de polariteit van het reactieproduct en het eluerend solvent. Een hoge polariteit van de bewegende de fase leidt tot een kleiner verschil in affiniteit tussen de vaste en bewegende fase en dus tot een minder efficiënte koperadsorptie. Andere adsorbentia zijn celiet en actieve kool, maar deze blijken minder effectief te zijn.¹¹⁸ Een gelijkaardige methode is het toevoegen van een overmaat macroporeuze ionenwisselaars met bv. $-SO_3H$ en RCOO^Na⁺ groepen.^{118, 121} De snelheid van de koperabsorptie is sterk afhankelijk van de polariteit van het solvent, temperatuur, type ionenwisselaar en het ionaire karakter en grootte van het katalysatorcomplex.

De nadelen van deze technieken zijn de grote hoeveelheden solvent en adsorbens die nodig zijn, de kosten die ermee gepaard gaan en het verlies van de katalysator en meestal ook een deel van het product. Verder is het ook moeilijk om de katalysator te scheiden van producten die interageren met de metaalcomplexen. De verwijderde katalysator kan bovendien niet gerecycleerd worden. Deze methodes zijn uitstekend voor laboratoria, maar zijn moeilijk op te schalen voor industriële toepassingen.

Het scheiden op basis van een verschil in polariteit/oplosbaarheid is ook een frequent gebruikte methode. Kopercomplexen zijn erg oplosbaar in polaire solventen zoals methanol en water. Wanneer het gevormde product niet of weinig oplosbaar is in deze solventen, kan er geopteerd worden voor precipitatie of extractie. Bij precipitatie wordt het neergeslagen product gescheiden door filtratie, waarbij de katalysator hoofdzakelijk in het filtraat blijft. Soms zijn er wel meerdere cycli van oplossen en precipiteren nodig om de katalysatorconcentratie voldoende te reduceren. Om deze scheiding efficiënter te maken en het aantal oplos-en-precipitatie cycli te reduceren werden hypervertakt polyglycidol¹²² en hypervertakt polyethyleenimine¹²³ gemodificeerd tot macromoleculaire ligandsystemen. Deze macroliganden konden bovendien ook gerecycleerd en hergebruikt worden. Een gelijkaardig voorbeeld uit de eigen onderzoeksgroep is de copolymerisatie van styreen met een TBTAligandmonomeer (Figuur 2-21).¹²⁴ TBTA staat gekend als een uitstekend ligand voor de CuAAC-reactie, maar is moeilijk oplosbaar in aprotische solventen. Door het TBTA te immobiliseren op een hydrofoob polymeer zoals polystyreen wordt deze oplosbaarheid verhoogd en kan het Cu(I)-TBTA-complex na reactie eenvoudigweg neergeslaan worden in hexaan en hergebruikt worden.



Figuur 2-21: Copolymerisatie van styreen met een TBTA-ligandmonomeer door Lammens et al..¹²⁴

Bij sommige 'click' reacties is het reactiesolvent zo gekozen dat het 'click' product neerslaat, een extra precipatiestap is dus niet meer nodig.^{122, 123} Het is ook mogelijk om de katalysator i.p.v. het reactieproduct neer te slaan door een grote overmaat Cu(II)Br₂ toe te voegen waardoor een onoplosbare netwerkachtige structuur ontstaat van de vorm [(Cu(II)Br₂)_{3/4}(ligand)]_n.¹²⁵ Bij extractie wordt er soms een complexerend reagens (bv. ethyleendiaminetetra-azijnzuur) toegevoegd voor een efficiëntere extractie. Via nanofiltratie met behulp van vernette polyimidemembranen konden polymeren gemodificeerd via CuAAC gescheiden worden van de laag-moleculair-gewichts koper/ligandkatalysator.¹²⁸ Na vijf filtratiecycli kon de koperconcentratie in het polymeerproduct gereduceerd worden tot 3 ppm. Deze methodes zijn heel tijdsrovend en er worden grote hoeveelheden solvent gebruikt. Net als bij het gebruik van adsorbentia is opschaling nauwelijks mogelijk en kan de katalysator meestal niet gerecycleerd worden.

2.4.2. Twee-fase systemen

Verschillende onderzoeksgroepen hebben systemen ontwikkeld die het verwijderen van de homogene katalysator na reactie eenvoudiger, efficiënter en sneller moeten maken. Men maakt hierbij gebruik van een uitwendige stimulus, bv. temperatuursverandering of UV, waardoor het homogeen mengsel verandert in een twee-fase systeem waarbij de reagentia en katalysator in een verschillende fase zijn ondergebracht. Hierdoor kan er na reactie een directe scheiding plaatsvinden. Dit is niet enkel tijds- en kostenbesparend, maar maakt het vaak ook mogelijk om de katalysator te recycleren en te hergebruiken. Dit kan een vloeistofvloeistof 2-fase systeem zijn, maar ook een vloeistof-vast twee-fase systeem.

Vloeistof-vloeistof twee-fase systeem

Haddleton et al. was de eerste die gebruik maakt van deze techniek door het ligand diëthyleentriamine te substitueren met vijf perfluoralkylketens (-C₈F₁₇).¹²⁶ Het complex met CuBr is oplosbaar in perfluormethylcylcohexaan maar niet in tolueen. ATRP van MMA in tolueen werd uitgevoerd in aanwezigheid van het fluorbevattende katalysatorcomplex in een gefluoreerd solvent. Tijdens reactie bij verhoogde temperaturen zouden de twee oplossingen mengbaar moeten zijn, bij kamertemperatuur zijn er echter twee fasen: een katalysatorbevattende fase en een polymeerbevattende fase. De polydispersiteiten van de bekomen polymeren bleken echter toch aan de hoge kant. Vermoedelijk is dit te wijten aan het feit dat zelfs bij hogere temperaturen de twee fasen niet volledig mengbaar zijn en dus slechts een klein gedeelte van het complex de polymerisatie katalyseert. Ook Carmichael et al.¹²⁷ en Matyjaswszski et al.¹²⁸ maakten gebruik van fluorbevattende liganden om twee fasen te bekomen.

Hetzelfde principe werd gebruikt door Sarbu et al. voor de ATRP van styreen uitgevoerd in een tolueen/water mengsel. Bij kamertemperatuur worden ook hier twee fasen gevormd waarbij de Cu(I)/PMDETA-katalysator een grotere affiniteit heeft voor de waterfase en het gevormde polymeer voor de organische fase.¹²⁹ Maar ook deze methode gaf een minder gecontroleerde ATRP-reactie dan vereist is voor een homogene polymerisatie. Gelijkaardig is het systeem van Bergbreiter et al. waar een polyisobutyleen(PiB)-keten werd gemodificeerd met pyridyl- en Et₃N-eindgroepen (Figuur 2-22).¹³⁰ De homogene CuAAC-

reactie werd uitgevoerd in een heptaan/ethanol mengsel en komt na 12 uur (bij 90°C) tot complete conversie. Na additie van 10 vol% water werden twee fasen bekomen waarbij de katalysator zich in de heptaanfase bevindt en het product in de ethanol/water fase. Gecontroleerde ATRP van styreen met het PiB-pyridyl-ligand werd uitgevoerd in heptaan. Na reactie werd de katalysator gescheiden van het gevormde PS door centrifugatie waardoor de heptaan/Cu(I)-katalysator gescheiden wordt van het styreen/PS mengsel. Bij analyse blijkt slechts 3 wt% van de oorspronkelijke hoeveelheid koper zich in de eindproducten te bevinden.





-CH₂CH₂NEt₂

Figuur 2-22: Polyisobutyleendrager met een gemodificeerde eindgroep voor de complexatie van CuCl door Bergbreiter et al..¹³⁰

Vloeistof-vast twee-fase systeem

Een efficiënte scheiding kan ook plaatsvinden wanneer één van de reagentia (product of katalysator) selectief neerslaat. Zo werden bijvoorbeeld stimuli-responsieve moleculen gemodificeerd zodat een koperkatalysator kon worden gecomplexeerd. Tijdens de reactie bevindt de katalysator zich in het homogene reactiemengsel, nadien wordt door het aanbrengen van een uitwendige stimulus, zoals bv. een temperatuursverandering of UV, de katalysator afgezonderd.

Liou et al. modificeerden de OH-eindgroep van een polyethyleenketen met een laag moleculair gewicht tot een Shiffse base.¹³¹ De polyethyleenketen is oplosbaar in tolueen bij reactietemperatuur boven 70°C, maar kristalliseert uit bij lagere temperaturen en slaat neer. Bij gebruik voor ATRP bleek de katalytische activiteit en controle vrij laag, vermoedelijk vanwege het sterisch effect van de PE-kluwen. Zhu et al. plaatsten een polyethyleengelycol(PEG)-spacer tussen de PE-drager en het ligand waardoor het sterisch effect geminimaliseerd werd en een betere controle werd bekomen (Figuur 2-23).^{132, 133} De Shiffse base werd ook vervangen door N,N,N',N",N"-tetraethyldiëthyleentriamine (TEDETA) als ligand. Dit katalysesysteem kon eveneens gerecycleerd en hergebruikt worden. Het koperresidu in het product bedroeg \leq 2 wt% van de oorspronkelijk hoeveelheid koper.



Figuur 2-23: PE-PEG-drager voor een TEDETA/CuBr katalysator gebaseerd op de temperatuursafhankelijke oplosbaarheid door Zhu et al..^{132, 133}

Eenzelfde principe werd gehanteerd voor een hexagesubstitueerd tetramine gebaseerd op Me₆TREN (Figuur 2-24) wat succesvol werd gebruikt en hergebruikt voor ATRP¹³⁴ en 'click' chemie¹³⁵. Dit ligand is gelijkaardig aan de eerder vermelde perfluorgealkyleerde liganden. Het gealkyleerde ligand is, in tegenstelling tot de gefluoreerde liganden, erg apolair en is bij kamertemperatuur niet oplosbaar in bv. dioxaan maar bij verhoogde temperaturen wel. Wanneer het reactiemengsel wordt afgekoeld zal de katalysator simpelweg neerslaan en worden afgefiltreerd. Dankzij de lange C18 alkylsubstituent is het Cu(I) bovendien goed afgeschermd waardoor het katalytische complex [Cu(I)(C18₆TREN)]Br minder gevoelig is voor oxidatie aan de lucht.



Figuur 2-24: Thermo-responsief [Cu(I)(C18₆TREN)]Br complex door Vincent et al.¹³⁵, ¹³⁴

Een laatste voorbeeld maakt gebruik van het verschil in oplosbaarheid van de cis- en transisomeren van stilbeen.¹³⁶ Gecontroleerde homogene ATRP van MMA werd uitgevoerd met cis-stilbeen gemodificeerd met TEDETA (Figuur 2-25). Na reactie werd het reactiemengsel twee uur blootgesteld aan UV licht waardoor het cis-isomeer werd omgezet in het transisomeer. Dit trans-isomeer van stilbeen is onoplosbaar in de meeste organische solventen en zal bijgevolg neerslaan zodat de katalysator kan gescheiden worden van de reactieproducten door filtratie. Deze herwonnen katalysator kan echter niet hergebruikt worden omdat het onoplosbare trans-stilbeen niet terug kan worden omgezet in het oplosbare cis-stilbeen.



Figuur 2-25: UV-responsief ligand op basis van een stilbeen-drager: de oplosbare cis-vorm is hier afgebeeld. Gerapporteerd door Honigfort et al..¹³⁶

Deze twee-fase systemen blijken heel aantrekkelijk te zijn voor een snelle en eenvoudige scheiding en eventuele recuperatie van de katalysator. Bovendien zijn sommige methodes zeker geschikt voor opschaling. Daartegenover staat dat de ATRP-reactie minder gecontroleerd is door een soms moeilijker bereikbare katalysator. De katalysatorcomplexen hebben vaak een hoge kostprijs, zeker als er fluorbevattende solventen gebruikt worden. Hoewel de meeste van deze methodes herbruikbaar zijn, kunnen ze niet gebruikt worden in een *continuous flow* proces. De methodes zijn soms ook beperkt tot bepaalde reactiecondities of moeten telkens opnieuw worden geoptimaliseerd voor elke nieuwe reactie.

2.4.3. Vaste fase katalyse

Tot nu toe was het reactiemengsel in de beschreven voorbeelden altijd homogeen, dus de reagentia en katalysatorcomplex bevonden zich in dezelfde fase, en de katalysator werd ná reactie gescheiden van de rest van het reactiemengsel. De ideale oplossing zou echter de immobilisatie van de katalysator op een vaste drager zijn. Een vast katalysatorsysteem kan immers eenvoudigweg afgefilterd worden waardoor het de snelste en efficiëntste manier is om de katalysator te verwijderen en contaminatie te beperken. Bovendien is de katalysator direct te hergebruiken. Er zijn dan ook verscheidene heterogene katalysesystemen ontwikkeld voor zowel ATRP als 'click' chemie.

2.4.3.1. Immobilisatie van de koperkatalysator voor ATRP^{27, 137}

Bij de start van vaste fase ATRP (VFATRP) werden analogen van vaak gebruikte liganden in ATRP gekoppeld aan vaste dragers die standaard gebruikt worden in VFOS zoals silicagel en Merrifieldharsen. Gaandeweg ondervond men dat de (sterische) omgeving van die dragers een belangrijke rol speelt in de kinetiek en evenwichtsligging van de VFATRP en dat de klassieke dragers niet de nodige controle konden verzekeren. Er werden dan ook verschillende heterogene systeem bedacht om de kinetiek en bijgevolg ook de controle over de polymerisatie te optimaliseren. Zoals reeds werd aangehaald in Tabel 2-1 kan de katalysator op verschillende manieren geïmmobiliseerd worden op de drager, maar bij de volgende voorbeelden werd hoofdzakelijk gebruik gemaakt van ofwel fysische adsorptie (fysisorptie) ofwel covalente binding (chemisorptie).

a. Fysische adsorptie

Silicagel werd reeds gebruikt als post-opzuiveringsstap aangezien het de eigenschap heeft om kopercomplexen uitstekend te binden, maar men kan evengoed de koperkatalysator voorafgaand aan de reactie op silicagel adsorberen waardoor dus een heterogene katalysator verkregen wordt. Haddleton et al. rapporteerden als eerste een geïmmobiliseerde koperkatalysator op silicagel als drager.¹³⁸ Er werd gebruik gemaakt van silicagel gefunctionaliseerd met primaire amines alsook niet gefunctionaliseerd silicagel waarop een CuBr/N-(n-pentyl)-2-pyridylamine-complex werd geadsorbeerd. Beide heterogene katalysatorsystemen werden ingezet voor ATRP van MMA, waarbij er nauwe polydispersiteiten werden bekomen van respectievelijk 1,34 en 1,40. Hieruit blijkt dat de aanwezigheid van de primaire aminegroepen een positieve invloed hebben op de polymerisatie. Er was echter weinig controle over het moleculair gewicht, wat veel hoger lag dan wat theoretisch voorop gesteld was. Deze katalysatoren werden niet hergebruikt en er werd duidelijke uitloging van de katalysator vastgesteld. Voor hetzelfde doeleinde werd op deze silicadrager eveneens een Ru-katalysator geïmmobiliseerd. Er werd een brede polydispersiteit (> 1,4) verkregen en bij hergebruik werd er een duidelijk verlies aan activiteit en controle vastgesteld.¹³⁹

Shen et al. stelden vast dat het **CuBr/hexamethyltriëthyleentetramine (HMTETA) complex** uiterst efficiënt adsorbeert aan het hydrofiele silica, wat waarschijnlijk te wijten is aan de aanwezigheid van hydroxylgroepen aan het silica-oppervlak.¹⁴⁰ Deze geadsorbeerde katalysator werd gebruikt voor de ATRP van MMA, waarbij er nauwe polydispersiteiten (< 1,3) werden bekomen en een goede controle over het moleculair gewicht. Deze heterogene katalysator werd eveneens succesvol hergebruikt met zelfs een verbetering van de controle. Er werd echter een verlies van katalysatoractiviteit vastgesteld met 80 % en 50 % voor respectievelijk het eerste en tweede hergebruik ten opzicht van het eerste gebruik.

Dit katalytisch systeem werd ook gebruikt in een kolomreactor voor **continue vaste fase ATRP (C-VFATRP)** van homo- en blokcopolymeren van MMA.¹⁴¹ Door een constante toevoer van een mengsel van monomeer en initiator was er een continue productie van polymeren. Het moleculair gewicht van de polymeren dat verkregen werd, was gecontroleerd en afhankelijk van de flow rate en de silica/CuBr ratio. Wanneer twee kolomreactoren na elkaar werden geplaatst, konden er blokcopolymeren geproduceerd worden. Dit systeem is veelbelovend voor de massaproductie van polymeren op een gecontroleerde manier. De polydispersiteiten zijn echter breed en de kolommen hebben een beperkte stabiliteit (~ 120 uur) vanwege het continu uitwassen van de katalysator. Er is dus verder optimalisatie nodig. Nguyen et al. immobiliseerden op een gelijkaardige manier **CuBr/bipyridine** op silicagel.¹⁴² Er werd echter geen hoge conversie behaald (56 % in 24 uur) en een polydispersiteit van 1,39. De uitgeloogde koperconcentratie in het eindproduct bedroeg 250 ppm.

Munirasu et al. immobiliseerden een Cu(II)Br₂/PMDETA-complex op gehydrateerde Naklei.¹⁴³ De Cu(I)-activator werd *in situ* gevormd door de redoxreactie tussen Cu(II) en een reductans, natriumascorbaat, volgens het AGET ATRP principe van Matyjaszewski et al. (zie ook 2.1.2.3). ^{42, 144} Een gecontroleerde radicalaire polymerisatie van benzylmethacrylaat (BnMA) en MMA werd uitgevoerd in anisol bij 30°C. De controle over de reacties was afhankelijk van het hydratatieniveau van de klei en de hoeveelheid reductans dat was toegevoegd. Er werden polydispersiteiten bekomen van 1,2 – 1,4 en hoge conversie voor de polymerisatie van BnMA. De reactiekinetiek van MMA was echter traag en het was moeilijk om hoge conversie te verkrijgen. Voor BnMA werd de katalysator verscheidene keren hergebruikt met behoud van katalysatorefficiëntie en controle. De bekomen eindproducten waren kleurloos en de bepaalde koperresiduen lagen tussen 7,9 en 0,2 ppm.

Hizal et al. immobiliseerden **Cu(II)Cl₂/PMDETA op silicagel**.¹⁴⁵ De Cu(I) katalysator werd *in situ* geregenereerd met behulp van een overmaat fenolen (natriumfenoxide en *p*-methoxythiofenol) als reductans (Figuur 2-26). Dit systeem is gelijkaardig aan AGET ATRP dat werd gebruikt in voorgaand voorbeeld, maar nu vindt er een continue reductie plaats van de onvermijdelijke oxidatie van de katalysator Cu(I) naar Cu(II). De Cu(II)Cl₂/PMDETA katalysator op silicagel werd gebruikt voor de gecontroleerde polymerisatie van styreen. Er werd een lineair stijgen van het moleculair gewicht in functie van de conversie verkregen en polydispersiteiten van < 1,3. De heterogene katalysator werd éénmaal hergebruikt waarbij 90 % van de oorspronkelijke activiteit werd behouden. Het koperresidu in het eindproduct werd niet bepaald.



Figuur 2-26: Een geïmmobiliseerde Cu(I)/PMDETA katalysator *in situ* geregenereerd door Cu(II) en fenolen door Hizal et al..¹⁴⁵

Hoewel deze heterogene katalysatoren, waarbij het kopercomplex fysisch geadsorbeerd is aan de drager, gecontroleerde polymeren kunnen produceren, blijkt toch vaak dat er een niet te verwaarlozen deel van de katalysator uitloogt en bijgevolg het eindproduct contamineert. Dit maakt dat deze katalysatoren enkel geschikt zijn voor weinig polaire monomeren en solventen. Bij polaire monomeren en solventen verkiest de katalysator eerder op te lossen in het reactiemengsel boven de hechting aan de vaste drager. Een sterkere en permanente binding van de katalysator aan de drager is dus vereist om dit probleem te verhelpen.

b. Covalent gebonden

Een covalente (chemische) hechting van het katalysatorcomplex is veel sterker dan een fysische adsorptie waardoor het gebruik veelzijdiger wordt en het uitlogen geminimaliseerd wordt.

Haddleton et al. immobiliseerden op covalente wijze een **pyridylmethanimine (PMI)** ligand op silicagel en een Merrifieldsdrager, beiden gefunctionaliseerd met primaire amines (Figuur 2-27).¹³⁸ De koppeling met het ligand werd bewerkstelligd door pyridine-2-carbaldehyde samen met de amino-gefunctionaliseerde drager te refuxen in tolueen gedurende 5u, waarna CuBr werd gecomplexeerd. De bekomen heterogene katalysatoren werden gebruikt voor ATRP van MMA. Er werden polydispersiteiten verkregen van 1,5 – 1,6 en moleculaire gewichten die duidelijk hoger lagen dan theoretisch vooropgesteld. De katalysator kon

hergebruikt worden, maar er werd verlies van activiteit en stijging van de polydispersiteit vastgesteld.

Duquesne et al. immobiliseerden eveneens een PMI-ligand op een PS-drager met gelijkaardige resultaten.¹⁴⁶



Figuur 2-27: Geïmmobiliseerde CuBr/pyridylmethanimine katalysator door Haddleton et al..¹³⁸

Kickelbick et al. opteerden voor de **alifatische liganden diëthyleentriamine (DETA) en tris(2-aminoethyl)amine (TREN)** om te immobiliseren op een silica- en Merrifieldsdrager, om de simpele reden dat van deze liganden een trimethoxysilylderivaat commercieel beschikbaar is (Figuur 2-28).¹⁴⁷ Gezien reeds eerder werd aangetoond dat er een duidelijk betere controle wordt verkregen met tertiaire amineliganden dan met secundaire en primaire amineliganden, is het niet verwonderlijk dat met deze heterogene DETA- en TREN-katalysatoren geen al te beste resultaten werden bekomen. In een poging om beter te doen, werd een nieuw tridentaat ligand gesynthetiseerd met twee pyridinegroepen en een amine (Figuur 2-28). Dit **N,N'-bis(2-pyridylmethyl)-2-hydroxyethylamine (BPMEA-OH)** werd geïmmobiliseerd op een Merrifieldhars. De Cu/BPMEA-katalysator bleek inderdaad een iets betere controle te hebben, maar zelfs na vervangen van een klein percentage van Cu(I) met Cu(II) om een snellere deactivatie te bewerkstelligen, blijft de polydispersiteit hoger dan 1,5 en het moleculaire gewicht sterk boven de theoretisch voorgestelde.



Figuur 2-28: Geïmmobiliseerde CuBr katalysatoren door Kickelbick et al.¹⁴⁷

Nguyen et al. immobiliseerden een CuBr/PMI- en een CuBr/bpy-katalysator op verscheidene silicadragers, zowel poreus als niet poreus (Figuur 2-29).¹⁴⁸⁻¹⁵⁰ Er werden

hiervoor ook verschillende immobilisatiemethoden aangewend waarbij de katalysator in zijn geheel of in stappen op de drager werd vastgehecht. De bekomen vaste katalysatoren werden getest voor ATRP van MMA. De controle van de CuBr/bpy-katalysatoren bleek beter dan die van de CuBr/PMI-katalysatoren, waarbij er polydispersiteiten werden bekomen van respectievelijk 1,3 – 1,6 en 1,5 – 2,1. De beste resultaten werden verkregen met de silicadragers die ofwel grote verbonden macroporiën hebben ofwel helemaal niet poreus zijn en met de immobilisatiemethoden waarbij het CuBr/ligand-complex in één stap wordt geïmmobiliseerd op de drager. De uitgeloogde koperconcentratie in de bekomen producten varieerde sterk van minder dan 10 ppm tot 317 ppm. Bij hergebruik van deze heterogene katalysatoren werd bij elke cyclus een verlies van activiteit vastgesteld.



Figuur 2-29: Geïmmobiliseerde CuBr/PMI en CuBr/bpy katalysatoren op verschillende silicadragers door Nguyen et al..¹⁴⁸⁻¹⁵⁰

Ding et al. maakten gebruik van **magnetische Fe₃O₄-nanopartikels** als drager voor een **N,N,N',N'',N'',Pentamethyldiëthyleentriamine (TEDETA) ligand** (Figuur 2-30).¹⁵¹ Het ligand werd met een Si-O-koppeling aan het oppervlak van de Fe₃O₄-partikels vastgehecht, gelijkaardig aan de koppelingsreactie met het silica-oppervlak. Wanneer er een extern magnetisch veld werd aangebracht, coaguleren de nanopartikels waardoor ze gemakkelijk konden worden geïsoleerd. De ATRP van MMA met deze heterogene katalysator bewees even efficiënt te zijn als zijn homogene equivalent, met een polydispersiteit rond 1,3 en moleculaire gewichten die toch dubbel zo hoog lagen in vergelijking met de theoretische. Door toevoeging van 22 mol% CuBr₂ werd er een betere controle over de moleculaire gewichten bekomen en een polydispersiteit van < 1,2. Bij hergebruik werd er ook hier telkens een daling van de activiteit waargenomen dat werd toegewezen aan de oxidatie van Cu(I), maar dit kon eventueel gedeeltelijk gerecupereerd worden door het toevoegen van metallisch koper. Er bleek geen significante uitloging van de koperkatalysator plaats te vinden.



Figuur 2-30: Geïmmobiliseerde CuBr/TEDETA katalysator op magnetische Fe_3O_4 -drager door Ding et al.¹⁵¹

Bij alle bovenstaande voorbeelden zijn de katalytische complexen rechtstreeks gebonden op de vaste drager, waardoor ze vrij dicht bij het drageroppervlak zijn gelokaliseerd. Deze sterische omgeving zorgt er voor dat de geïmmobiliseerde katalysator moeilijker bereikbaar is en er een diffusie van de groeiende polymeerketen moet plaatsvinden naar het oppervlak van de drager. In Tabel 2-3 worden de activatie- en desactivatiesnelheidsconstanten van homogene en heterogene katalysatoren vergeleken.¹⁵² Hieruit blijkt duidelijk dat voor de homogene katalyse de diffusie van de groeiende keten geen significante invloed heeft op de reactiesnelheid ($k_d > k_{diff}$). Voor heterogene katalyse is deze diffusie een stuk trager en is de deactivatie snelheidsbepalend ($k_d < k_{diff}$). Een gecontroleerde radicalaire polymerisatie zoals ATRP steunt echter op een snelle deactivatie. De tragere deactivatie bij een diffusiegelimiteerde heterogene katalyse veroorzaakt hogere moleculaire gewichten dan de theoretische en bredere polydispersiteiten.

Katalysator	Activatiesnelheidsconstante (L mol ⁻¹ s ⁻¹)		Deactivatiesnelheidsconstante (L mol ⁻¹ s ⁻¹)			
	k _{diff}	Ka	k _{a,reëel}	k _{diff}	k d	k _{d,reëel}
Homogeen	~ 10 ⁹	~ 10 ⁰	~ 10 ⁰	~ 10 ⁹	~ 10 ⁷	~ 10 ⁷
Heterogeen	~ 10 ⁵	~ 10 ⁰	~ 10 ⁰	~ 10 ⁵	~ 10 ⁷	~ 10 ⁵

Tabel 2-3: Activatie- en desactivatiesnelheidsconstanten van homogene en heterogene ATRPkatalysatoren.¹⁵²

Sommige van de reeds besproken heterogene katalysesystemen probeerden al deze diffusieproblemen te omzeilen door extra Cu(II) toe te voegen aan het begin van de reactie en zo de deactivatie te promoten, dit met wisselend succes. Een manier om de diffusielimitaties te beperken is om de geïmmobiliseerde katalysator toegankelijker te maken door een lange, flexibele spacer te plaatsen tussen de drager en katalysator. Hierdoor wordt niet alleen de sterische hinder rondom het complex gereduceerd, maar wordt de katalysator eveneens mobieler. Een andere methode bestaat er in om de drager zelf meer compatibel te maken met het reactiemedium, wat neerkomt op een grotere zwelcapaciteit die een betere

bereikbaarheid van de katalysator verzekert. Van beide methodes volgen hieronder enkele gepubliceerde voorbeelden.

Shen et al. entten oligo-PEG-ketens op silicagel waarna de uiteinden werden gemodificeerd ligandgroep.³ De gebruikte liganden met een waren TEDETA en N,N'-bis(2pyridylmethyl)amine (of di(2-picolyl)amine (DiPA)) die werden gekoppeld aan de acrylaateindgroep van PEG via een Michaël additie (Figuur 2-31). De ATRP-reactie van MMA werd geëvalueerd in functie van de PEG-spacerlengte. De polymerisatiesnelheid steeg in volgende volgorde: $PEG_1 < PEG_{10} < PEG_3$. Wanneer een te korte spacer (PEG_1) wordt gebruikt ondervindt de katalysator nog te veel sterische hinder van de silicadrager. Wanneer de spacer te lang is (PEG₁₀) kan de PEG-keten opkrullen rondom de katalytische site, waardoor de diffusiesnelheid daalt. Een PEG-keten met drie monomeereenheden lijkt optimaal om een goede controle te verkrijgen met polydispersiteiten tussen 1,2 - 1,4. De katalysator werd hergebruikt, maar met verlies van katalysatoractiviteit tot gevolg. Merk ook op dat naast een meer toegankelijke katalysator bij dit systeem ook de ladingscapaciteit verhoogd wordt: aan 1 functionele groep op de silicadrager kunnen 4 katalysatorcomplexen gekoppeld worden.



Figuur 2-31: Geïmmobiliseerde CuBr/TEDETA en CuBr/DiPA katalysator op silica via een PEGspacer door Shen et al..³

De methode om de flexibele spacer te gebruiken om de ladingscapaciteit te verhogen, werd ook toegepast door Kröll et al.¹⁵³ **Gefunctionaliseerd polynorborneen** werd geënt op een silica- en DVB-PS-drager via ringopeningsmetathese polymerisatie (ROMP) met 1 of meerder aanhechtingspunten (Figuur 2-32). Deze heterogene katalysatoren werden gebruikt voor ATRP van styreen. Er werd maximaal een conversie van 30 % bekomen, maar toch heel hoge moleculaire gewichten en polydispersiteiten van > 1,65 voor katalysatoren op

silica. Bij de katalysatoren op DVB-PS-dragers werd zelfs helemaal geen polymerisatie vastgesteld. Met de lineaire oplosbare polynorborneen-katalysator bleken ook al geen gecontroleerde polymerisaties te kunnen worden verkregen. We kunnen dus stellen dat dit katalysatorsysteem niet geschikt is voor ATRP. Dit kan te wijten zijn aan de keuze van het geïmmobiliseerd ligand of het feit dat polynorborneen, toch een vrij volumineus polymeer, te veel sterische hinder veroorzaakt of een combinatie van de twee.¹⁵³



Figuur 2-32: Geïmmobiliseerd polynorborneen geënt op silicagel door Kröll et al.¹⁵³

Duquesne et al. plaatsten een **polydimethylsiloxaan (PDMS) spacer** (12 monomeereenheden) tussen het PMI-ligand en de PS-drager.¹⁴⁶ De verhoogde mobiliteit van de katalysator resulteerde in een iets nauwere polydispersiteit (1,4 – 1,5) in vergelijking met de CuBr/PMI-katalysator die rechtstreeks gebonden is op de PS-drager.

Honigfort et al. kozen ervoor om een drager te gebruiken die meer compatibel was met het reactiemedium dan de silicadragers en DVB-PS/Merrifields-dragers, die tot nu standaard werden gebruikt.¹⁵⁴ Men opteerde voor **JandaJel**[®], een PS-drager met PTHF als flexibele vernetter, omdat deze erg compatibel zijn met een organisch solvent, wat erop neerkomt dat ze goed zwellen in deze solventen. Dit zorgt ervoor dat de katalytische site beter toegankelijk is en dus de diffusiebeperking reduceert. Op deze JandaJel[®]-drager werd een PMI- alsook een TEDETA-ligand geïmmobiliseerd voor het gebruik in ATRP-reacties. Het TEDETA-ligand bleek de beste controle te geven met polydispersiteiten kleiner dan 1,2. Bij hergebruik werd een kleine daling van de katalysatoractiviteit vastgesteld en hogere polydispersiteiten. Het uitlogen van de katalysator bleef ook beperkt tot 5 tot 7 % van de totale koperconcentratie.

Om de compatibiliteit met het reactiemedium nog verder te optimaliseren werd in de eigen onderzoeksgroep een nieuw type drager op basis van **gesegmenteerde** **polymeernetwerken** ontwikkeld.¹⁵⁵ Een gesegmenteerd polymeernetwerk is opgebouwd uit twee verschillende polymeren die covalent aan elkaar gebonden zijn waardoor er een onoplosbare netwerkstructuur ontstaat. Door het variëren van ondermeer de keuze en de relatieve verhouding van de componenten, en de vernettingsgraad, kan een hele reeks netwerken worden gesynthetiseerd met uiteenlopende fysicochemische eigenschappen. Men rapporteerde het gebruik van een reeks gesegmenteerde netwerken bestaande uit een varieerde samenstelling van poly(tetrahydrofuraan) (PTHF) en poly(hydroxyethylmethacrylaat) (PHEMA) gefunctionaliseerd met een TEDETA-ligand (Figuur 2-33). Er kon tot 1,46 mmol/g katalysator worden geïmmobiliseerd, dit bleek echter maar een fractie van wat er in theorie kon worden vastgehecht (tussen 8 - 36 % t.o.v. volledige modificatie). Het modificatieproces bleek dus niet zo effectief te zijn en ook sterk af te hangen van de zwelcapaciteit van de netwerken. De geïmmobiliseerde CuBr/TEDETA-katalysatoren werden gebruikt voor ATRP van MMA. De verkregen polymeren hadden goed gecontroleerde moleculaire gewichten en polydispersiteiten tussen 1,3 en 1,5. Men stelde vast dat de controle verbeterde wanneer een betere zwelgraad werd bekomen, dit bevestigt de veronderstelling dat de compatibiliteit van het netwerk met het reactiemedium een invloed heeft op de het verloop van de ATRP-reactie.



Figuur 2-33: Een CuBr/TEDETA-katalysator geïmmobiliseerd op een gesegmenteerd netwerk.¹⁵⁵

In een poging tot het beter begrijpen van hoe het activatie-deactivatie mechanisme in vaste fase ATRP precies werkt en welke invloed de diffusielimitatie heeft, analyseerden Faucher et al. de verschillende scenario's voor de radicalaire deactivatie in VFATRP (Figuur 2-34).^{34, 156} Algemeen werd aangenomen dat zowel de activatie alsook de deactivatie plaatsvindt aan het oppervlak van de gefunctionaliseerde drager. De soms slechte controle en hoge polydispersiteiten werden dan ook toegeschreven aan de moeilijke diffusie van de polymeerradicalen naar het oppervlak, vooral dan bij de deactivatiestap. Hiervoor zijn er twee mogelijke scenario's. De eerste is waarbij de activatie en deactivatie plaatsvinden op een verschillend partikel (Geval I). Dit blijkt onwaarschijnlijk gezien de korte levensduur van de radicalen in de tijdelijke actieve vorm (10⁻⁴ tot 10⁻² s). De partikels liggen hiervoor te ver uit

elkaar. Een tweede optie is dat de activatie en deactivatie op hetzelfde partikel plaatsvindt (Geval II). Dit is ook eerder onwaarschijnlijk gezien dit impliceert dat het radicaal in de nabijheid moet blijven van het partikel (ook gedurende de groei van de keten), hoewel dit mechanisme niet volledig kan worden uitgesloten. De auteurs stellen dat beide systemen onmogelijk tot een goede gecontroleerde polymerisatie kunnen leiden en dat het probleem van de heterogeen gekatalyseerde ATRP niet de diffusielimitatie van de groeiende polymeerketen is, maar eerder de locatie-isolatie van de katalytische sites is. Daarom zou het meest waarschijnlijke en efficiënte mechanisme de deactivatie via een klein deel opgeloste katalysator zijn (Geval III). Dit voorstel wordt ondersteund door de resultaten die gevonden worden als de systemen vergeleken worden waarbij eenzelfde katalysatorcomplex geïmmobiliseerd is op de drager via fysisorptie en chemisorptie. Meestal werden er betere resultaten bekomen met de geadsorbeerde katalysator.^{138, 140, 145} Er werd dan ook meer uitloging van de katalysator vastgesteld, die dienst kon doen als opgeloste vrije deactivator.



Figuur 2-34: Schematische voorstelling van de verscheidene deactivatiemogelijkheden bij VFATRP.^{34, 156}

De aanwezigheid van een oplosbare katalysator in vroegere voorbeelden was meestal eerder onbedoeld maar Hong et al. voegde echter bewust een kleine hoeveelheid erg actieve oplosbare katalysator toe.^{152, 157-159} Deze zogenaamde **geïmmobiliseerde/oplosbare hybride katalysatorsysteem** maken gebruik van een geïmmobiliseerd CuBr/4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine(dMbpy)-complex en van slechts 0,3 tot 3 mol% (van de totale hoeveelheid katalysator) Cu(II)/Me₆TREN, maar dit blijkt genoeg te zijn om de deactivatie te versnellen. Nauwe polydispersiteiten tot 1,2 (voor PMMA) konden worden bekomen en het koperresidu in de producten bleef relatief beperkt (15 tot 107 ppm). De toevoeging van een kleine hoeveelheid homogene katalysator blijkt inderdaad een verbetering te zijn. De heterogene katalysator werd gerecycleerd en hergebruikt. Voor hergebruik werd het Cu(II) dat geaccumuleerd was op de drager, geregenereerd met Cu(0) in aanwezigheid van 10 mol%

Cu(II)/Me₆TREN. Deze laatste doet dienst als een *halogeen-overdrager* tussen Cu(0) en het geïmmobiliseerde Cu(II)Br₂/dMbpy, waarbij het Cu(0) eerst het Cu(II)/Me₆TREN reduceert en het daarbij gevormde Cu(I)/Me₆TREN vervolgens Cu(II)Br₂/dMbpy reduceert tot Cu(I)Br/dMbpy. Ondanks deze regeneratie werd er nog steeds een daling van de katalysatoractiviteit vastgesteld bij hergebruik.

Een laatste systeem is een ietwat speciaal geval aangezien de katalysator niet gebonden is aan de drager via een covalente binding maar via waterstofbruggen.¹⁶⁰ De waterstofbruggen zijn labieler dan de covalente bindingen en worden bij de verhoogde reactietemperaturen verbroken waardoor de katalysator vrijkomt in het reactiemengsel. Er ontstaat bijgevolg een opgeloste katalysator. Bij afkoeling naar kamertemperatuur worden de H-bruggen terug gevormd en kan de geïmmobiliseerde katalysator opnieuw gemakkelijk gescheiden worden van het reactiemengsel. Deze **reversibel geïmmobiliseerde katalysator** werd verwezenlijkt door het TEDETA-ligand te koppelen aan 2,6-diaminopyridine (DAP), deze vormt de reversibele waterstofbrugbindingen met thymine of maleïmide wat op zijn beurt vastgehecht is aan een silica- of PS-drager (Figuur 2-35). Met dit systeem werd ATRP van MMA uitgevoerd met goed gecontroleerde moleculaire gewichten en nauwe polydispersiteiten (< 1,3) tot gevolg. De katalysator kon worden gerecupereerd en hergebruikt, weliswaar met een vermindering van de katalysatoractiviteit. Er werd ook een thymine (of maleïmine)/DAP verhouding afhankelijkheid vastgesteld: een te hoge verhouding leidde tot een lage concentratie aan vrijgekomen katalysator en bijgevolg een beperkte controle.



Figuur 2-35: Reversibel geïmmobiliseerde CuBr/TEDETA-katalysator gekoppeld aan 2,6diaminopyridine (DAP) die op zijn beurt verbonden met thymine of maleïmide op silicagel of PS met reversibele H-bruggen.¹⁶⁰

Dit thermische reversibel geïmmobiliseerd katalytisch systeem lijkt veelbelovend, toch is de industriële toepasbaarheid beperkt wegens moeilijk op te schalen en niet bruikbaar in *continuous flow* systemen.

Uit al deze voorbeelden kan worden besloten dat de bereikbaarheid van de katalysator van cruciaal belang is voor de controle van de ATRP-reactie. Vooral de deactivatiestap blijkt sterk beïnvloed te zijn door het immobiliseren van de katalysator. Misschien is een volledig heterogeen VFATRP-systeem wel niet mogelijk als men een goed gecontroleerde polymerisatie wil bekomen met nauwe polydispersiteiten zoals Facher en Matyjaszewski beweren.^{34, 156} Er werd ook meestal een daling van de katalysatoractiviteit vastgesteld bij het hergebruik van de vaste katalysator wat wijst op een verlies van Cu(I)-katalysator. Dit verlies kan te wijten zijn aan 1 of meerdere factoren: 1) Uitloging van de katalysator door eventuele nevenreacties. Verder kan nog worden opgemerkt dat heterogene systemen met alifatische amines als geïmmobiliseerde liganden vaak een beter resultaat gaven dan aromatische liganden. Kopercomplexen met alifatische amineliganden zijn dan ook actiever en de evenwichtsligging is meer verschoven naar Cu(II). Meer Cu(II) betekent een betere deactivatie en dus een betere controle.

2.4.3.2. Immobilisatie van de koperkatalysator voor CuAAC

De sterische hinder veroorzaakt door de immobilisatie van een koperkatalysator is voor de CuAAC-reactie minder delicaat dan voor ATRP. Bij de CuAAC-reactie gaat het immers over een enkelvoudige koppelingsreactie en niet over een evenwichtsreactie waaruit een gecontroleerde polymerisatie moet voortvloeien. De immobilisatie zal wel degelijk een invloed hebben op de kinetiek, maar dit zal zich enkel uiten in een tragere reactiesnelheid en niet in een gebrek aan controle (zoals bv. een daling van de selectiviteit).

Vooraleer de heterogene systemen gerapporteerd in de literatuur te bespreken, is het nodig nog enkele opmerkingen te vermelden. Ten eerste moet erop gewezen worden dat, hoewel de meeste onderzoeksgroepen gebruik maakten van dezelfde componenten als testreactie voor de heterogene katalysatoren, de gebruikte reactieomstandigheden sterk uiteenlopend zijn. Daarom is het vergelijken van de bekomen resultaten met enig voorbehoud. Het tweede punt heeft betrekking op de evaluatie van de mogelijkheid tot hergebruik van de heterogene katalysatoren. Hiervoor werd meestal geen gebruik gemaakt van kinetische studies. Vaak werd de reactie gestopt na enkele uren, wanneer men zeker was van hoge conversies, waarna de opbrengst werd bepaald. Er kan m. a. w. niet altijd een evaluatie gemaakt worden van de evolutie van de katalytische activiteit en het is dus correcter om te zeggen dat in een bepaalde tijdspanne telkens opnieuw een hoge conversie werd behaald. Bovendien werden er verschillende methoden toegepast voor het bepalen van de conversie gaande van spectroscopische analyse (NMR, IR, fluoroscopie) tot gravimetrische bepaling. Ten slotte dient er ook op gewezen te worden dat de bepaling van het kopergehalte in de reactieproducten door uitloging van de katalysator niet altijd op een kwantitatieve manier werd geanalyseerd. Meestal werd een kwalitatieve evaluatie vermeld a.d.h.v. de al dan niet groene of blauwe kleur van de eindproducten.

De immobilisatie van de koperkatalysator voor de CuAAC-reactie kan op twee manieren plaatsvinden. De eerste mogelijkheid is een rechtstreekse binding van het koper aan het dragermateriaal en de tweede optie is het gebruik van een koper/ligand-complex waarbij het ligand gebonden is aan de drager.

a. Immobilisatie koperkatalysator zonder ligand

Chassaing et al. immobiliseerden een Cu(I)-katalysator op verscheidene **zeolietdragers** (microporeuze aluminosilicaten).¹⁶¹ Er werd geen gebruik gemaakt van een ligand, maar het koper werd rechtstreeks gebonden op het zeolietrooster. Dit gebeurde d.m.v. een hoge temperatuursbehandeling (> 300°C) gedurende minimum 30 uur van de waterstofvorm van
de zeolieten (HY) met CuCl wat resulteerde in een vaste fase ionenuitwisseling tussen Cu(I) en H⁺ (Figuur 2-36).¹⁶² De Cu(I)-zeolieten werden getest als vaste katalysatoren voor de cycloadditie tussen fenylacetyleen en benzylazide waaruit bleek dat tot 80 % conversie kon worden behaald na 15 uur bij kamertemperatuur. De reactietemperatuur werd verhoogd naar 110°C om snellere conversies te behalen. Bij deze vrij hoge reactietemperatuur kan ook de thermische gepromoveerde cycloadditie reactie doorgaan die zowel het 1,4- als het 1,5isomeer oplevert. De aanwezigheid van de Cu(I)-katalysator zorgt er echter voor dat enkel het 1,4-isomeer wordt bekomen. Er werd ook een drastische stijging in reactiesnelheid vastgesteld. Waar de thermische cycloadditie reactie ongeveer 2 dagen nodig heeft om hoge conversie te bereiken, duurt het bij gebruik van de Cu(I)-zeoliet katalysator 'slechts' 5 uur. Verder werd opgemerkt dat het gebruik van eerder apolaire solventen zoals tolueen en benzeen de reactiesnelheid bevorderden. Polaire solventen zoals acetonitrile en methanol leidden niet enkel tot tragere conversie, maar ook tot de vorming van nevenproducten. Deze solventafhankelijkheid zal nog in andere voorbeelden duidelijk worden. De Cu(I)-zeoliet werd drie maal hergebruikt waarbij geen drastische daling in katalysatoractiviteit werd vastgesteld. Hoewel er dus een duidelijke vooruitgang werd waargenomen, is een reactietemperatuur van 110°C toch te hoog en de bijhorende reactietijd van 5 uur te lang om nog van een 'click' reactie te kunnen spreken.



Figuur 2-36: Verschillende mogelijke ionenuitwisselingen van H⁺ met Cu(I) bij zeolieten.¹⁶²

Kantam et al. rapporteerden een koperkatalysator geïmmobiliseerd op **alumina nanopartikels (Cu-Al₂O₃).**¹⁶³ Deze immobilisatie werd verwezenlijkt door een mengsel van Cu(II)acetylacetonaat, aluminiumisopropoxide en water 18 uur te laten roeren, waarbij na drogen een fijn poeder van Cu-Al₂O₃ nanopartikels verkregen werd. Dit poeder werd aangewend voor de 'click' reactie tussen o.a. fenylacetyleen en benzylazide bij kamertemperatuur. De reactie bleek het snelst door te gaan wanneer water werd gebruikt als solvent, met 92 % opbrengst in 3 uur. Dit is niet verwonderlijk, aangezien geweten is dat water kan optreden als base voor de CuAAC-reactie en bijgevolg de reactie bevordert.⁵⁸ De

katalysator werd drie maal hergebruikt, met behoud van activiteit en er werd geen significante koperuitloging vastgesteld. Wel dient opgemerkt te worden dat de alkylazides niet als dusdanig werden toegevoegd aan de reactie, maar *in situ* werden gevormd via een nucleofiele substitutiereactie tussen het overeenkomstige alkylchloride en natriumazide. De reactiesnelheid zou dus kunnen bepaald worden door de nucleofiele substitutiereactie en niet door de 'click' reactie zelf.

Park et al. synthetiseerden een herbruikbare koperkatalysator waarbij kopernanopartikels alumiumoxyhydroxidenanovezels (Cu/AIO(OH)).¹⁶⁴ De werden ingekapseld in kopernanopartikels werden gegenereerd door een mengsel van CuCl₂.H₂O, aluminiumtrisec-butoxide en ethanol in aanwezigheid van pluronic P123 (om coagulatie van de koperpartikels te vermijden) gedurende 3 uur te verwarmen bij 160°C. Na additie van water en vervolgens drogen werd er een groen poeder bekomen dat bestaat uit een AIO(OH)matrix met CuO en Cu₂O ingebed in de poriën. Verschillende combinaties van alkylazides en alkynen werden succesvol gekoppeld met behulp van deze vaste koperkatalysator bij 25°C. Zo konden hoge conversies (> 90 %) worden bekomen tussen 1 en 15 uur reactietijd, afhankelijk van de gebruikte componenten. De reactiesnelheid kon opgedreven worden door de temperatuur te verhogen naar 60°C (~ 4 keer sneller) en/of een base (~ 6 keer sneller), zoals Et₃N, toe te voegen. De katalysator werd 5 maal hergebruikt met slechts een lichte daling van de katalysatoractiviteit. Er werd ook geen uitloging van de katalysator vastgesteld.

Actieve kool staat bekend als een sterk adsorbens. De microporeuze structuur maakt het mogelijk om grote hoeveelheden van een bepaalde stof te adsorberen zoals bv. een koperzout. De synthese van met koper geïmpregneerde actieve kool is relatief eenvoudig, door geactiveerde kool samen met Cu(II)(NO₃)₂ in water enkele uren in een ultrasone bad te plaatsen en nadien te drogen tot Cu/C nanopartikels. Het koper bevindt zich vooral in zijn geoxideerde toestand onder de vorm van CuO, maar ook Cu₂O is aanwezig waardoor een extra reductiestap niet nodig is om de gewenste Cu(I)-katalysator te verkrijgen. Lipshutz et al. gebruikten Cu/C als katalysator voor de 'click' koppeling tussen verschillende kleine moleculen.¹⁶⁵ Bij kamertemperatuur duurde het verscheidene uren (> 10 uur) vooraleer er hoge conversies worden bereikt. Ook hier zorgde een verhoging van de temperatuur en toevoeging van een base (Et₃N) voor een sterke stijging van de reactiesnelheid zodat hoge conversies konden worden bekomen in een tiental minuten. Na analyse werden er geen sporen van koper teruggevonden in de eindproducten. Er werd echter geen melding gemaakt van het hergebruik van deze heterogene katalysator.

Bij bovenstaande voorbeelden werd de Cu(I)-katalysator rechtstreeks ionair gebonden of geadsorbeerd aan de drager zonder ligand. Hoewel de CuAAC-reactie wel degelijk doorgaat zonder enige vorm van base, is toch gebleken dat toevoeging van een base de reactiesnelheid sterk bevordert.¹⁶⁵

b. Immobilisatie van koperkatalysator met ligand

Voor de homogene CuAAC wordt de koperkatalysator vaak gecombineerd met een ligand. Dit ligand zorgt er in de eerste plaats voor dat het koper oplosbaar is in de gebruikte organische solventen en het treedt eveneens op als base om de reactie te versnellen. Als dit koper/ligand-complex vastgehecht wordt op een vaste drager, wordt er een heterogene herbruikbare drager verkregen. Toevoeging van een extra base zoals bij bovenstaande voorbeelden is niet meer nodig, want het ligand treedt eveneens op als base.

Girard et al. immobiliseerden een Cul-katalysator op een **dimethylaminomethylgefunctionaliseerd Merrifieldhars (Amberlyst[®] A-21)** (Figuur 2-37 A).¹⁶⁶ Een maximale koperbelading van 1,23 mmol/g kon hierbij bekomen worden. Verscheidene 'click' reacties werden uitgevoerd bij kamertemperatuur in acetonitrile en CH₂Cl₂ waarbij de conversie telkens werd bepaald na 12 uur reactie. Het weinig polaire CH₂Cl₂ bleek bij de meeste reacties de beste keuze te zijn. Niet alleen werden er telkens hogere conversies bekomen, tevens waren de eindproducten ook zuiverder. Bij gebruik van acetonitrile waren de producten gekleurd door vrijgekomen koper en was een extra zuivering noodzakelijk.

Deze Amberlyst[®] A-21-Cul katalysator werd door Jlalia et al. gebruikt voor **solvent-vrije CuAAC**.¹⁶⁷ Door het vermijden van het gebruik van een solvent wilden de auteurs een milieuvriendelijker 'click' proces ontwikkelen. De solvent-vrije 'click' reacties toonden heel snelle omzettingssnelheden (< 30 min. in vergelijking met 6 uur in oplossing). Dit kan toegewezen worden aan het exotherme gedrag van de 'click' reactie, waardoor het reactiemengsel opwarmt. Eerdere voorbeelden toonden al de positieve invloed van een temperatuursverhoging aan op de reactiesnelheid. Door het gebruik van een vaste katalysator en de afwezigheid van een (organisch) solvent lijkt dit inderdaad een eenvoudige 'groene' synthese methode. Toch kunnen er enkele bedenkingen worden gemaakt. De verkregen triazool-producten zijn meestal kristallijne vaste stoffen, waardoor het product en de katalysator niet eenvoudig kunnen gescheiden worden door filtratie. Bovendien vormen de producten soms een dunne film rondom de vaste katalysator te wassen. Ook kan men zich vragen stellen bij de veiligheid van deze solvent-vrije en sterk exotherme 'click' reacties.

Normaal gezien wordt de ontwikkelde warmte afgevoerd door het solvent, maar wanneer geen solvent gebruikt wordt, loopt de temperatuur snel op. Dit kan gevaarlijk zijn bij opschaling rekening houdend met het feit dat het gebruik van azides een zeker explosierisico inhoudt.

Smith et al. ontwikkelden een *continuous flow* reactor waarbij men gebruik maakt van de Amberlyst[®] A-21-Cul als vaste fase katalysatorsysteem (Figuur 2-37 B).¹ De reagentia werden opgelost in CH₂Cl₂ en doorheen de katalysatorkolom gepompt, waarna de oplossing met het gewenste triazoolproduct werd opgevangen. Deze oplossing was blauw of groen gekleurd wat wijst op uitloging van de koperkatalysator uit de kolom. Om het vrijgekomen koper uit de oplossing te verwijderen plaatste men een metaalbindend hars (thiourea gebonden op PS) na de katalysatorkolom. Als laatste werd het reactiemengsel nog door een kolom gevuld met PS-trifenylfosfine gepompt om de overmaat azide te verwijderen. Er werden verschillende succesvolle CuAAC-reacties uitgevoerd met dit continu proces. Door uitloging van de katalysator van de kolom is dit systeem echter beperkt bruikbaar. Bij opeenvolgend gebruik van dezelfde kolom zal er een activiteits- en dus ook een opbrengstdaling worden vastgesteld. De kolom dient dus tijdig vervangen of herladen te worden.





Zoals reeds werd aangetoond voor VFATRP, is het relatief eenvoudig om een koperkatalysatorcomplex te immobiliseren op **silicagel**. Miao et al. functionaliseerden silicagel met het monodentate 3-aminopropylligand en het bidentate 3-((2-aminoëthyl)amino)propylligand (Figuur 2-38).¹⁶⁸ Een maximum van 2,76 wt% Cul werd

geïmmobiliseerd voor de monodentaat aminogefunctionaliseerde silicageldrager en bijna het dubbele (5,28 wt%) voor het bidentaat ligand. De modelreactie tussen fenylacetyleen en benzylazide (*in situ* gevormd uit benzylchloride en natriumazide) werd aangewend voor de evaluatie van beide heterogene katalysatoren. Verschillende solventen werden getest telkens bij reflux, waaruit bleek dat polaire solventen zoals ethanol en DMSO veel hogere conversies gaven dan de minder polaire solventen dioxaan en tolueen. De reactie met het monodentate geïmmobiliseerde ligand in ethanol gaf de hoogste opbrengst met 91 % na een reactietijd van 24 uur wat toch vrij lang is voor een 'click' reactie, zeker bij verhoogde temperaturen. Deze vaste katalysator werd 10 maal hergebruikt, met telkens een klein verlies van katalysatoractiviteit. Het filtraat bekomen na reactie bevatte minder dan 0,21 ppm koper, dus de koperuitloging was miniem.



Figuur 2-38: Geïmmobiliseerd Cul-katalysatorcomplex op silicagel met het monodentate 3aminopropylligand (links) en het bidentate 3-((2-aminoethyl)amino)propylligand van Miao et al..¹⁶⁸

Het TBTA-ligand is een veelgebruikt ligand in de homogene CuAAC-reactie omdat het een heel actief katalysatorcomplex vormt met Cu(I) en bovendien het Cu(I) zeer goed stabiliseert en beschermt tegen oxidatie. Chan et al. immobiliseerden TBTA op de zwelbare drager TentaGel[®] om zo een heel reactieve herbruikbare vaste katalysator te bekomen.² Het **TBTA-**TentaGel®-netwerk werd verkregen door een carboxy-gefunctionaliseerd TBTA-ligand te koppelen aan een amino-gefunctionaliseerd TentaGel® onder dezelfde condities als de vorming van een peptidebinding (Figuur 2-39). Als koperbron werd Cu(MeCN)₄PF₆ gebruikt, waarvan er maximum 0,19 mmol/g werd geïmmobiliseerd op het TBTA-TentaGel[®]-netwerk. De CuAAC-reactie van fenylacetyleen en benzylazide gekatalyseerd door deze vaste katalysator bij kamertemperatuur kwam tot complete conversie in minder dan 24 uur. Wanneer de temperatuur verhoogd wordt tot 45°C werd 100% conversie bereikt in 4 uur. De Cu(I)/TBTA-TentaGel® katalysator bleek zelfs actiever te zijn dan het homogene Cu(I)/TBTAcomplex en bruikbaar in meer solventen. Het Cu(I)/TBTA-complex staat gekend als een moeilijk oplosbaar complex, waardoor enkel sterk polaire solventen of mengsels met water mogelijk zijn als reactiemedium. Het vasthechten van TBTA aan een zwelbare drager blijkt dit nadeel deels te verhelpen. Toch blijken niet alle solventen geschikt voor de heterogene katalyse: de sterke affiniteit van acetonitrile voor koperionen blijkt een groot deel van de katalysator te onttrekken van de vaste drager en met DMSO en THF werden lage opbrengsten bekomen. Deze drager werd zonder groot verlies van katalysatoractiviteit en zonder uitloging van koper verschillende malen hergebruikt, eveneens voor enkele andere 'click' koppelingen tussen kleine moleculen.



Figuur 2-39: TBTA-ligand geïmmobiliseerd op TentaGel[®] door Chan et al..²

Enkele onderzoeksgroepen gebruikten een biopolymeer als drager voor een koperkatalysator. **Biopolymeerdragers**, en dan in het bijzonder polysacchariden, hebben enkele voordelen t.o.v. de huidige synthetische polymeerdragers wat hun gebruik zou kunnen stimuleren: 1) Ze zijn in grote hoeveelheden te vinden in de natuur; 2) Ze beschikken over veel functionaliteiten die veel modificatiemogelijkheden toelaten; 3) Ze bezitten veel stereogene centra; 4) Ze zijn chemisch stabiel, maar tegelijk ook biodegradeerbaar.

Een eerste voorbeeld is het gebruik van **chitosan-microsferen** met een open-poriestructuur, waarbij het primaire amine gederivatiseerd werd tot een Shiffse base (Figuur 2-40 links).¹⁶⁹ verschillende Shiffse basen werden geïmmobiliseerd, vervolgens gecomplexeerd met Cu(I) en getest voor de CuAAC-reactie. Voor deze test werd gebruik gemaakt van een fluorescerende probe op basis van een coumarinederviaat, waarbij de alkynvorm slechts zwak fluorescent is, maar de triazoolvorm sterk fluorescent. De koperbelading varieerde van 0,5 tot 2,0 mmol/g en was vooral afhankelijk van het percentage geïmmobiliseerd ligand dat verschillend was voor elk type Shiffse base dat geïmmobiliseerd was. Er werd een groot solventeffect waargenomen, waarbij de vaste katalysatoren het meest effectief bleken in polaire solventen. De reactiesnelheid blijkt sterk afhankelijk van het type Shiffse base. Het beste resultaat werd bekomen met een fenantrolinederivaat (Figuur 2-40), waarbij met 1 mol% katalysator volledige conversie werd bekomen in 2 uur bij een reactietemperatuur van 70°C. Bovendien bleek dit ligand de koperkatalysator goed te beschermen tegen oxidatie en werd het drie maal hergebruikt zonder verlies van katalysator.

Een andere onderzoeksgroep maakte gebruik van een ander biopolymeer genaamd **alginaat** (Figuur 2-40 rechts).¹⁷⁰ Dit polysaccharide is afkomstig van zeewier en wordt gebruikt in verschillende applicaties o.a. voor de immobilisatie van enzymen, proteïnen en metalen. Cu(II) werd geïmmobiliseerd via de carboxylaatgroepen op de alginaat-parels. De Cu(II)-alginaat (Cu(II)-ALG) parels werden gebruikt voor de CuAAC-reactie tussen benzylazide en verscheidene alkynen in water gedurende 18 uur waarbij telkens een conversie van > 80% werd bekomen. Opmerkelijk is dat er geen gebruik werd gemaakt van een reductans om het geïmmobiliseerde Cu(II) te oxideren tot de actieve Cu(I)-katalysator. De auteurs beweren dat het Cu(II)-ALG als dusdanig de reactie katalyseert. Verscheiden onderzoeksgroepen hebben echter reeds aangetoond dat Cu(II) de 'click' reactie niet kan katalyseren.⁶¹ Er vindt dus vermoedelijk een oxidatiereactie plaats, bemiddeld door het biopolymeer gedurende het immobilisatieproces.



Figuur 2-40: Biopolymeren als dragers voor een koperkatalysator. Links: chitosan gederivatiseerd met een Shiffse base.¹⁶⁹ Rechts: Cu(II) geïmmobiliseerd op alginaat-parels.¹⁷⁰

Uit al deze voorbeelden blijkt dat het verloop van de 'click' reactie minder afhankelijk is van de mobiliteit van de katalysator in vergelijking met ATRP. De heterogeen gekatalyseerde reactie zal ook niet noodzakelijker trager verlopen dan de homogene reactie. Er komen duidelijk enkele andere factoren naar voren die de reactie sterk beïnvloeden. Ten eerste heeft de temperatuur een grote invloed op de reactiesnelheid. Ook het gebruik van een base, eventueel onder de vorm van een ligand, blijkt cruciaal te zijn om een snelle conversie te bekomen. En tenslotte blijkt de keuze van het gebruikte solvent een groot effect te hebben op de kinetiek. Afhankelijk van het katalysatorcomplex zal er een beter resultaat worden

bekomen met een apolair solvent dan met een polair solvent. Waarschijnlijk heeft dit te maken met de solvatatiemogelijkheid van de katalysator in het solvent.

2.5. Referenties

- 1. C. D. Smith, I. R. Baxendale, G. K. Tranmer, M. Baumann, S. C. Smith, R. A. Lewthwaitee and S. V. Ley, *Org. Biomol. Chem.*, 2007, **5**, 1562-1568.
- 2. T. R. Chan and V. V. Fokin, QSAR Comb. Sci., 2007, 26, 1274-1279.
- 3. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 5812-5818.
- 4. M. Szwarc, *Nature*, 1956, **178**, 1168-1169.
- 5. O. W. Webster, *Science*, 1991, **251**, 887-893.
- 6. K. Matyjaszewski, ed., *Controlled Radical Polymerization*, American Chemical Society: Washington DC, 1997.
- 7. M. Szwarc, M. Levy and R. Milkovich, J. Am. Chem. Soc., 1956, 78, 2656-2657.
- 8. M. Szwarc, Adv. Polym. Sci., 1983, 49, 1-177.
- 9. T. Higashimura and M. Sawamoto, in *Cationic Polymerization And Related Processes*, ed. E. J. goethals, Academic Press Inc.(London) LTD, 1984, pp. 77-88.
- 10. M. Sawamoto, *TRIP*, 1993, **1**, 111-114.
- 11. K. Matyjaszewski, ed., *Controlled/Living Radical Polymerization: Progress in ATRP, NMP and RAFT*, American chemical Society: Washington DC, 2000.
- 12. K. Matyjaszewski, *Advances in Controlled/Living Radical Polymerization*, American Chemical Society: Washington DC, 2003.
- 13. K. Matyjaszewski and A. H. E. Müller, Polym. Prepr., 1997, 38, 6-9.
- 14. K. Matyjaszewski, ed., *Cationic Polymerization: Mechanismes, Synthesis and Applications*, Marcel Dekker: New York, 1996.
- 15. S. Penczek and K. Matyjaszewski, J. Polym. Sci. Polym. Symp., 1976, 255-269.
- 16. M. Miyamoto, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules*, 1984, **17**, 265-268.
- 17. M. S. Kharash, E. U. Jensen and W. H. Urry, *Science*, 1945, **102**, 128.
- 18. D. P. Curran, E. Eichenberger, M. Collis, M. G. Roepel and G. Thoma, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 4279-4288.
- 19. B. De Clercq and F. Verpoort, *Catal. Lett.*, 2002, **83**, 9-13.
- 20. E. Borsig, M. Lazar, M. Capla and S. Florian, Angew. Makromol. Chem., 1969, 9, 89.
- 21. T. Otsu and M. Yoshida, *Makromol. Chem. Rapid Commun.*, 1982, **3**, 127-132.
- 22. D. H. Solomon, E. Rizzardo and P. cacioli, Pat. 4, 581, 429, 1986.
- 23. M. K. Georges, R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier and G. K. Hamer, *Macromolecules*, 1993, **26**, 2987-2988.
- 24. M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules*, 1995, **28**, 1721-1723.
- 25. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 5614-5615.
- 26. K. Matyjaszewski and J. Spanswick, Mater. Today, 2005, 8, 26 33.
- 27. Y. Q. Shen, H. D. Tang and S. J. Ding, *Prog. Polym. Sci.*, 2004, **29**, 1053-1078.
- 28. C. J. Hawker, A. W. Bosman and E. Harth, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 3661-3688.
- 29. W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 2007, **32**, 93-146.
- 30. M. Destarac, *Macromol. React. Eng.*, 2010, 4, 165-179.
- 31. G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Accounts Chem. Res.*, 2008, **41**, 1133-1142.
- 32. G. Moad, E. Rizzardo and S. H. Thang, *Polymer*, 2008, **49**, 1079-1131.
- 33. V. Coessens, T. Pintauer and K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.*, 2001, **26**, 337-377.
- 34. N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2270-2299.
- 35. K. Matyjaszewski and J. H. Xia, Chem. Rev., 2001, 101, 2921-2990.
- 36. M. Kamigaito, T. Ando and M. Sawamoto, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 3689-3745.
- 37. M. Ouchi, T. Terashima and M. Sawamoto, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 4963-5050.
- 38. D. P. Curran, *Synthesis*, 1988, 489-513.
- 39. J. Qiu, K. Matyjaszewski, L. Thouin and C. Amatore, *Macromol. Chem. Phys.*, 2000, **201**, 1625-1631.

- 40. J. H. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, in *Transition metal macromolecular design*, eds. L. S. Boffa and B. M. Novak, American Chemical Society: washington DC, 2000, pp. 207 223.
- 41. T. Pintauer and K. Matyjaszewski, Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 1155-1184.
- 42. W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2005, **38**, 4139-4146.
- 43. K. Matyjaszewski, W. Jakubowski, K. Min, W. Tang, J. Y. Huang, W. A. Braunecker and N. V. Tsarevsky, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2006, **103**, 15309-15314.
- 44. W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 39-45.
- 45. K. Matyjaszewski, B. Gobelt, H. J. Paik and C. P. Horwitz, *Macromolecules*, 2001, **34**, 430-440.
- 46. W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4953-4959.
- 47. T. Ando, M. Kato, M. Kamigaito and M. Sawamoto, *Macromolecules*, 1996, **29**, 1070-1072.
- 48. H. Fischer, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 1999, **37**, 1885-1901.
- 49. H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021.
- 50. George S. Hammond, Norris Award Lecture, 1968
- 51. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596-2599.
- 52. R. F. Service, *Science*, 2008, **320**, 868-869.
- 53. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, Macromol. Rapid Commun., 2007, 28, 15-54.
- 54. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2008, **29**, 952-981.
- 55. J. F. Lutz, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 1018-1025.
- 56. R. Huisgen, Angew. Chem. Int. Ed., 1963, 2, 633-645.
- 57. C. W. Tornoe, C. Christensen and M. Meldal, J. Org. Chem., 2002, 67, 3057-3064.
- 58. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 210-216.
- 59. V. D. Bock, H. Hiemstra and J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 51-68.
- 60. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6451-6457.
- 61. J. E. Hein and V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1302-1315.
- 62. L. Zhang, X. G. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin and G. C. Jia, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 15998-15999.
- 63. B. C. Boren, S. Narayan, L. K. Rasmussen, L. Zhang, H. T. Zhao, Z. Y. Lin, G. C. Jia and V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 8923-8930.
- 64. S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher and C. R. Bertozzi, *Science*, 2008, **320**, 664-667.
- 65. J. M. Baskin and C. R. Bertozzi, QSAR Comb. Sci., 2007, 26, 1211-1219.
- 66. J. F. Lutz, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 2182-2184.
- 67. J. C. Jewett and C. R. Bertozzi, Chem. Soc. Rev., 2010, 39, 1272-1279.
- 68. X. H. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert and G. J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2008, **47**, 2253-2255.
- 69. Z. M. Li, T. S. Seo and J. Y. Ju, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3143-3146.
- 70. M. Clark and P. Kiser, *Polym. Int.*, 2009, **58**, 1190-1195.
- 71. P. Wu, A. K. Feldman, A. K. Nugent, C. J. Hawker, A. Scheel, B. Voit, J. Pyun, J. M. J. Frechet, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2004, **43**, 3928-3932.
- 72. M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, J. B. Matson, A. K. Nugent, C. J. Hawker and K. L. Wooley, *Macromolecules*, 2005, **38**, 5436-5443.
- 73. M. Malkoch, K. Schleicher, E. Drockenmuller, C. J. Hawker, T. P. Russell, P. Wu and V. V. Fokin, *Macromolecules*, 2005, **38**, 3663-3678.
- 74. P. Wu, M. Malkoch, J. N. Hunt, R. Vestberg, E. Kaltgrad, M. G. Finn, V. V. Fokin, K. B. Sharpless and C. J. Hawker, *Chem. Commun.*, 2005, 5775-5777.
- 75. B. Helms, J. L. Mynar, C. J. Hawker and J. M. J. Frechet, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 15020-15021.

- 76. M. Malkoch, R. J. Thibault, E. Drockenmuller, M. Messerschmidt, B. Voit, T. P. Russell and C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 14942-14949.
- 77. D. Fournier, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1369-1380.
- 78. R. A. Evans, Aust. J. Chem., 2007, **60**, 384-395.
- 79. R. J. Thibault, K. Takizawa, P. Lowenheilm, B. Helms, J. L. Mynar, J. M. J. Frechet and C. J. Hawker, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 12084-12085.
- 80. H. Nulwala, K. Takizawa, A. Odukale, A. Khan, R. J. Thibault, B. R. Taft, B. H. Lipshutz and C. J. Hawker, *Macromolecules*, 2009, **42**, 6068-6074.
- 81. D. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen and J. N. H. Reek, *Chem. Commun.*, 2005, 4333-4335.
- 82. C. R. Becer, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4900-4908.
- 83. B. S. Sumerlin and A. P. Vogt, *Macromolecules*, 2010, **43**, 1-13.
- 84. C. E. Hoyle, A. B. Lowe and C. N. Bowman, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1355-1387.
- 85. R. Hoogenboom, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 3415-3417.
- 86. A. B. Lowe, C. E. Hoyle and C. N. Bowman, J. Mater. Chem., 2010, 20, 4745-4750.
- 87. D. Konkolewicz, A. Gray-Weale and S. Perrier, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 18075-+.
- 88. B. D. Fairbanks, E. A. Sims, K. S. Anseth and C. N. Bowman, *Macromolecules*, 2010, **43**, 4113-4119.
- 89. M. R. Buchmeiser, New J. Chem., 2004, 28, 549-557.
- 90. M. R. Buchmeiser, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 303-321.
- 91. M. Delgado and K. D. Janda, *Curr. Org. Chem.*, 2002, **6**, 1031-1043.
- 92. D. E. De Vos, I. F. J. Vankelecom and P. A. Jacobs, eds., *Chiral catalyst immobilization and recycling*, Wiley-VCH, 2000.
- 93. J. Lu and P. H. Toy, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 815-838.
- 94. R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2149-2154.
- 95. D. C. Sherrington, Chem. Commun., 1998, 2275-2286.
- 96. E. Bayer, B. Hemmasi and W. Rapp, in *proceedings of the Eight American Peptide Symposium*, 1983, p. 87.
- 97. J. C. Hodges, L. S. Harikrishnan and S. Ault-Justus, J. Comb. Chem., 2000, 2, 80-88.
- 98. C. W. Lindsley, J. C. Hodges, G. F. Filzen, B. M. Watson and A. G. Geyer, *J. Comb. Chem.*, 2000, **2**, 550-559.
- 99. O. W. Gooding, S. Baudart, T. L. Deegan, K. Heisler, J. W. Labadie, W. S. Newcomb, J. A. Porco and P. van Eikeren, *J. Comb. Chem.*, 1999, **1**, 113-122.
- 100. M. E. Wilson, K. Paech, W. J. Zhou and M. J. Kurth, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 5094-5099.
- 101. M. Renil and M. Meldal, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 6185-6188.
- 102. J. Buchardt and M. Meldal, *Tetrahedron Lett.*, 1998, **39**, 8695-8698.
- 103. P. H. Toy, T. S. Reger, P. Garibay, J. C. Garno, J. A. Malikayil, G. Y. Liu and K. D. Janda, *J. Comb. Chem.*, 2001, **3**, 117-124.
- 104. T. S. Reger and K. D. Janda, *Journal of the American Chemical Society*, 2000, **122**, 6929-6934.
- 105. M. R. Buchmeiser, ed., *Polymeric materials in organic synthesis and catalysis*, Wiley-VCH, 2003.
- 106. R. Arshady, E. Atherton, D. L. J. Clive and R. C. Sheppard, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1981, 529-537.
- 107. G. L. Stahl, C. W. Smith and R. Walter, J. Org. Chem., 1979, 44, 3424-3425.
- 108. J. Rademann, M. Grotli, M. Meldal and K. Bock, *J. Am. Chem. Soc.*, 1999, **121**, 5459-5466.
- 109. F. Garcia-Martin, M. Quintanar-Audelo, Y. Garcia-Ramos, L. J. Cruz, C. Gravel, R. Furic, S. Cote, J. Tulla-Puche and F. Albericio, *J. Comb. Chem.*, 2006, **8**, 213-220.
- 110. J. Rademann and M. Barth, Angewandte Chemie-International Edition, 2002, **41**, 2975-2978.

- 111. M. Roice, S. F. Christensen and M. Meldal, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 4407-4415.
- 112. M. Kempe and G. Barany, J. Am. Chem. Soc., 1996, **118**, 7083-7093.
- 113. V. I. Lozinsky, I. Y. Galaev, F. M. Plieva, I. N. Savinal, H. Jungvid and B. Mattiasson, *Trends Biotechnol.*, 2003, **21**, 445-451.
- 114. K. S. W. Sing, D. H. Everett, R. A. W. Haul, L. Moscou, R. A. Pierotti, J. Rouquerol and T. Siemieniewska, *Pure Appl. Chem.*, 1985, **57**, 603-619.
- 115. T. Opstal doctoraatsthesis, Universiteit Gent, 2003.
- 116. V. Polshettiwar, C. Len and A. Fihri, *Coord. Chem. Rev.*, 2009, **253**, 2599-2626.
- 117. C. W. Jones, M. W. McKittrick, J. V. Nguyen and K. Q. Yu, *Top. Catal.*, 2005, **34**, 67-76.
- 118. I. Ydens, S. Moins, F. Botteman, P. Degee and P. Dubois, *E-Polymers*, 2004.
- 119. H. Q. Zhang, C. H. Abeln, M. W. M. Fijten and U. S. Schubert, E-Polymers, 2006, 1-9.
- 120. J. Gromada, J. Spanswick and K. Matyjaszewski, *Macromol. Chem. Phys.*, 2004, **205**, 551-566.
- 121. K. Matyjaszewski, T. Pintauer and S. Gaynor, *Macromolecules*, 2000, **33**, 1476-1478.
- 122. K. R. Kumar, J. N. Kizhakkedathu and D. E. Brooks, *Macromol. Chem. Phys.*, 2004, **205**, 567-573.
- 123. Z. Shen, Y. Chen, H. Frey and S. E. Stiriba, *Macromolecules*, 2006, **39**, 2092-2099.
- 124. M. Lammens, S. Wallyn, J. Skey, R. O'Reilly and F. E. Du Prez, to be submitted to J. Am. Chem. Soc.
- 125. S. Faucher, P. Okrutny and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2006, 39, 3-5.
- 126. D. M. Haddleton, S. G. Jackson and S. A. F. Bon, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 1542-1543.
- 127. A. J. Carmichael, D. M. Haddleton, S. A. F. Bon and K. R. Seddon, *Chem. Commun.*, 2000, 1237-1238.
- 128. T. Sarbu and K. Matyjaszewski, *Macromol. Chem. Phys.*, 2001, **202**, 3379-3391.
- 129. T. Sarbu, T. Pintauer, B. McKenzie and K. Matyjaszewski, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2002, **40**, 3153-3160.
- 130. D. E. Bergbreiter, P. N. Hamilton and N. M. Koshti, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 10666-10667.
- 131. S. Liou, J. T. Rademacher, D. Malaba, M. E. Pallack and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2000, **33**, 4295-4296.
- 132. Y. Q. Shen and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2001, **34**, 8603-8609.
- 133. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 3182-3185.
- 134. G. Barre, D. Taton, D. Lastcoueres and J. M. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 7764-7765.
- 135. N. Candelon, D. Lastecoueres, A. K. Diallo, J. R. Aranzaes, D. Astruc and J. M. Vincent, *Chem. Commun.*, 2008, 741-743.
- 136. M. E. Honigfort, W. J. Brittain, T. Bosanac and C. S. Wilcox, *Macromolecules*, 2002, **35**, 4849-4851.
- 137. S. Faucher and S. P. Zhu, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2007, 45, 553-565.
- 138. D. M. Haddleton, D. Kukulj and A. P. Radigue, Chem. Commun., 1999, 99-100.
- 139. D. M. Haddleton, D. J. Duncalf, D. Kukulj and A. P. Radigue, *Macromolecules*, 1999, **32**, 4769-4775.
- 140. Y. Q. Shen, S. P. Zhu, F. Q. Zeng and R. H. Pelton, *Macromolecules*, 2000, **33**, 5427-5431.
- 141. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromol. Rapid Commun.*, 2000, **21**, 956-959.
- 142. J. V. Nguyen and C. W. Jones, *J. Catal.*, 2005, **232**, 276-294.
- 143. S. Munirasu, R. Aggarwal and D. Baskaran, *Chem. Commun.*, 2009, 4518-4520.
- 144. K. Min, H. F. Gao and K. Matyjaszewski, J. Am. Chem. Soc., 2005, 127, 3825-3830.
- 145. G. Hizal, U. Tunca, S. Aras and H. Mert, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2006, **44**, 77-87.
- 146. E. Duquesne, C. Labruyere, J. Habimana, P. Degee and P. Dubois, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2006, **44**, 744-756.

- 147. G. Kickelbick, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1999, **32**, 2941-2947.
- 148. J. V. Nguyen and C. W. Jones, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2004, **42**, 1367-1383.
- 149. J. V. Nguyen and C. W. Jones, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2004, **42**, 1384-1399.
- 150. J. V. Nguyen and C. W. Jones, *Macromolecules*, 2004, **37**, 1190-1203.
- 151. S. J. Ding, Y. C. Xing, M. Radosz and Y. Q. Shen, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6399-6405.
- 152. S. C. Hong and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2002, **35**, 7592-7605.
- 153. R. Kroll, C. Eschbaumer, U. S. Schubert, M. R. Buchmeiser and K. Wurst, *Macromol. Chem. Phys.*, 2001, **202**, 645-653.
- 154. M. E. Honigfort and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2003, **36**, 3111-3114.
- 155. L. Jonckheere *doctoraatsthesis*, Universiteit Gent, 2005.
- 156. S. Faucher and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4690-4695.
- 157. S. C. Hong, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2001, 34, 5099-5102.
- 158. S. C. Hong, J. F. Lutz, Y. Inoue, C. Strissel, O. Nuyken and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 1075-1082.
- 159. S. C. Hong, D. Neugebauer, Y. Inoue, J. F. Lutz and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 27-35.
- 160. J. Yang, S. J. Ding, M. Radosz and Y. Q. Shen, *Macromolecules*, 2004, **37**, 1728-1734.
- 161. S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale and J. Sommer, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 883-886.
- 162. Z. Li, K. C. Xie and R. C. T. Slade, *Appl. Catal., A*, 2001, **209**, 107-115.
- 163. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao and B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A*, 2006, **256**, 273-277.
- 164. I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee and J. Park, Org. Lett., 2008, 10, 497-500.
- 165. B. H. Lipshutz and B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8235-8238.
- 166. C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauviere, E. Samson and J. Herscovici, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1689-1692.
- 167. I. Jlalia, F. Meganem, J. Herscovici and C. Girard, *Molecules*, 2009, **14**, 528-539.
- 168. T. Miao and L. Wang, Synthesis, 2008, 363-368.
- 169. M. Chtchigrovsky, A. Primo, P. Gonzalez, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard and F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 5916-5920.
- 170. K. R. Reddy, K. Rajgopal and M. L. Kantam, *Catal. Lett.*, 2007, **114**, 36-40.

Abstract

In dit hoofdstuk wordt het gebruik van polyamines als macromoleculaire liganden voor een homogene en heterogene koperkatalysator besproken. Als basisstructuur werd gekozen voor polyethyleenimine (PEI), dat voorkomt in een lineaire en een vertakte vorm. De verschillende vormen van PEI werden gemodificeerd tot uitsluitend tertiaire aminefuncties bevattende polyamines via reductieve methylering met vorming van lineair en vertakt poly(N-methylethyleenimine) (LPMEI en VPMEI) of door reductie van poly(2-ethyl-2-oxazoline) tot lineair poly(N-propylethyleenimine) (LPPEI). De modificaties werden aangetoond via ¹H-NMR.

Het gemodificeerd PEI werd vernet met 1,9-dibroomnonaan tot een onoplosbaar netwerk. Het PEI-netwerk heeft een dubbele rol als vaste drager en ligand voor een heterogene koperkatalysator. Het bekomen netwerk werd geëvalueerd voor zijn zwelcapaciteit in verscheidene solventen, thermische stabiliteit en maximale koperbelading.

VPMEI werd eveneens geïncorporeerd in een netwerk met styreen als tweede component en vinylbenzylchloride als vernetter.

Hoofdstuk 3 Macromoleculaire ligandstructuren op basis van polyethyleenimine

3.1. Theoretische beschouwing over polyethyleenimine (PEI)

3.1.1. Polymeren als macromoleculaire liganden

Metaalcomplexen nemen een belangrijke plaats in binnen de chemie en biochemie. Vaak treden ze op als katalysatoren en hoewel ze meestal slechts in kleine hoeveelheden aanwezig zijn, zijn ze toch essentieel in de natuur, denk maar aan Fe²⁺/Fe³⁺-ionen in hemoglobine, en kunnen ze een groot verschil maken in chemische reacties. Metaalcomplexen zijn veelal coördinatieve covalente verbindingen tussen metalen of metaalionen (Lewiszuren) en elektronenpaardonoren (Lewisbasen), ook wel liganden genoemd. Liganden kunnen verschillende vormen aannemen: organische of anorganische, neutrale molecule of ion, zolang er maar een vrij elektronenpaar beschikbaar is om de binding te vormen met het metaal. Wanneer een ligand slechts één binding kan maken met het metaal wordt deze een monodentaat ligand genoemd. Als het ligand echter beschikt voor meerdere atomen met vrije elektronenparen, kunnen er meerdere bindingen worden gevormd en worden dan corresponderende di-, tri-, tetra- of polydentaat genoemd. Het combineren met liganden zorgt er vaak voor dat de eigenschappen van de metalen en metaalionen gemodificeerd worden zoals bijvoorbeeld oplosbaarheid, kleur, chemische en biologische activiteit. Bovendien verschillen alle ligand-metaalinteracties in zekere mate van elkaar, waardoor sommige combinaties unieke eigenschappen vertonen. Afhankelijk voor welk doeleinde men een metaalcomplex wenst te gebruiken, zal men voor een verschillende ligand-metaalcombinatie kiezen.

Liganden kunnen ook macromoleculaire afmetingen aannemen. Zo komen er in de natuur metalloënzymen voor, die voor hun werking volledig afhankelijk zijn van de aanwezigheid van een specifiek metaalion. Het gaat hier dan meestal over één enkele metaalion dat is ingebed in de eiwitstructuur. Polymeren kunnen echter door hun repetitieve aard meerdere metaalionen binden. De polymeer-metaalcomplexen vertonen vaak karakteristieke

eigenschappen die soms erg kunnen verschillen van hun laag-moleculair-gewicht analogen.^{1,}

² Dit komt doordat de eigenschappen niet alleen worden bepaald door het complex zelf, maar eveneens door de structuur van het polymeerligand dat zich buiten de coördinatiesfeer bevindt en het complex omringt. De speciale omgevingen die worden gecreëerd en de sterische, elektronische, conformationele en hydrofobe/hydrofiele effecten ervan hebben een grote invloed op de uiteindelijke reactiviteit van het metaalcomplex.

De polymeer-metaalcomplexen kunnen worden geclassificeerd volgens de manier waarop ze gevormd worden (Figuur 3-1).¹ Zo kan er een onderscheid gemaakt worden tussen:

- 1) Complexatie tussen een metaalion en een polymeergebonden ligand. Dit kan nog onderverdeeld worden in:
 - Monodentate liganden, waarbij er zowel intra- als intermoleculaire gebrugde complexen worden gevormd.
 - Multidentate liganden.
- Complexatie van multifunctionele liganden met metaalionen. Dit komt neer op een soort polymerisatiereactie waarbij de additiestap de vorming van een ligandmetaalcomplex is.
- 3) (Co-)polymerisatie van een metaalbevattend ligand.
- 1) Complexatie van polymeerligand met metaalion

multidentaat

monodentaat



2) Complexatie van multifunctionele liganden met metaalion





Figuur 3-1: Schematische voorstellingen van de verschillende polymeer-metaalcomplexen geclassificeerd volgens verschillende bereidingswijzen.

In dit werk werd er een nieuw type macromoleculair kopercomplex gesynthetiseerd om aan te wenden als katalysator. Koperionen kunnen met verschillende soorten liganden complexen vormen, maar N-bevattende liganden blijken het meest interessant. Door het sterk basisch karakter en de aanwezigheid van een vrije elektronenpaar vormen de Nbevattende liganden sterke en stabiele coördinatiebindingen met koperionen.

De complexatie met de stikstofbevattende liganden wijzigt verschillende eigenschappen van de koperionen die ten goede komen aan de reactiviteit in Cu(I)-gekatalyseerde reacties zoals ATRP en CuAAC, waaronder een betere oplosbaarheid vooral in minder polaire solventen en een wijziging in redoxpotentiaal. N-donoratomen in de vorm van de substructuren amine, pyridine of imine stabiliseren de oxidatiegevoelige lagere oxidatietoestand Cu(I) die zowel de ATRP- als CuAAC-reactie katalyseert. Toch blijken voor beide reacties de multidentate alifatische amineliganden de reactiefste complexen te vormen.^{3, 4} Bovendien zijn veel alifatische amines commercieel beschikbaar en dus minder duur dan andere liganden en zijn de complexen minder gekleurd. Verder is gebleken dat het koperion het best omringd is door 3 of 4 stikstoffen gescheiden door een ethyleengroep.^{5, 6} Tertiaire amines hebben de voorkeur boven secundaire en primaire amines, omdat de gevormde complexen beter oplosbaar zijn in organische solventen. Bovendien hebben deze complexen met tertiaire amineliganden een gunstigere evenwichtsligging voor ATRP.7 De lengte van de Ngesubstitueerde zijketens kan eveneens gevarieerd worden. Toch blijkt dat hoewel langere zijketens de oplosbaarheid bevorderen, de sterische hinder ook toeneemt wat nefast is voor de reactiviteit.⁸⁻¹⁰ De structuren van de Cu(I)X- en Cu(II)X₂/ligand-complexen werden uitvoerig onderzocht door Pintauer, Matyjaszewski et al. waaruit blijkt dat afhankelijk van het gebruikte ligand er of een trigonaal bipyramidale of een vervormde vierkant pyramidale geometrie voorkomt.¹¹⁻¹³

Als alle in de voorgaande paragraaf genoemde voorwaarden op een rijtje worden gezet waaraan een ligand best voldoet om een reactief kopercomplex te vormen voor ATRP en CuAAC, is een macroligand op basis van **polyethyleenimine (PEI)** een uitstekende kandidaat. PEI is een eenvoudig polyamine met de empirische formule (-CH₂CH₂NH-)_n waarbij de stikstofatomen zich in de hoofdketen bevinden, telkens gescheiden door een ethyleengroep. Het is goedkoop, commercieel beschikbaar of eenvoudig te synthetiseren uit commerciële polymeren.¹⁴ PEI heeft verschillende eigenschappen waardoor het een goede kandidaat is als macroligand: een hoge potentiële ladingscapaciteit door de hoge concentratie functionele groepen, een goede chemische en fysische stabiliteit en een hoge conformationele flexibiliteit waardoor een optimale configuratie kan worden verkregen bij complexatie.² Dit laatste houdt in dat PEI verschillende coördinatie geometrieën kan aannemen en complexen kan vormen met verschillende coördinatiegetallen (n = 3, 4, 5 of 6). PEI kan dus met verschillende elementen (Cu, Ni, Zn, Co, ...) complexen aangaan en is dus niet selectief.

3.1.2. Synthese en eigenschappen PEI

PEI komt voor in twee vormen: een vertakte en een lineaire structuur. Hoewel beide vormen essentieel opgebouwd zijn uit aminoëthyleen-eenheden, zijn de morfologieën en bijgevolg ook de eigenschappen duidelijk verschillend. Vertakt PEI (VPEI) wordt gesynthetiseerd vanuit het cyclische monomeer ethyleenimine, ook wel aziridine genoemd, via een kationische ringopeningspolymerisatie (KROP) waarbij er door het verbreken van de ringspanning 112,5 kJ/mol vrijkomt (Figuur 3-2).¹⁵ Er wordt echter geen lineair polyamine bekomen maar een sterk vertakte structuur. Dit is toe te schrijven aan de secundaire amines in de polymeerketen die meer basisch zijn dan het monomeer zelf en dus aanleiding geven tot ketentransfer.¹⁴⁻¹⁶ VPEI bestaat dus uit primaire, secundaire en tertiaire amines in een verhouding van bij benadering 1:2:1. Dit komt neer op een vertakking iedere 3 tot 3,5 stikstoffen waarbij de vertakkingspunten telkens gescheiden zijn door secundaire amines. Door de sterk vertakte distributie heeft VPEI een sferische macrostructuur.¹⁴



Figuur 3-2: Schematische voorstelling van de synthese van VPEI.

Om een uitsluitend lineair PEI (LPEI) te verkrijgen, met enkel secundaire amines, is het nodig om ketentransfer te vermijden. Men kan dit doen door een geactiveerde N-acylaziridine anionisch te polymeriseren (Figuur 3-3). Het bekomen lineaire polyamide kan dan zuur of basisch gehydrolyseerd worden tot LPEI. Aziridines zijn echter heel giftig en moeilijk hanteerbaar.¹⁴ Daarom verkiest men vaak 2-alkyl-2-oxazolines als startmonomeer, die heel wat minder toxisch zijn. Door de KROP van de oxazoline wordt ook hier een polyamide verkregen, die ook wel poly(2-alkyl-2-oxazoline) (PalkylOx) genoemd wordt naar het monomeer (Figuur 3-3).^{14, 15, 17} Zeer recent bestudeerde Lambermont-Thijs et al., samen met onze onderzoeksgroep, de kinetiek van de zure hydrolyse van PalkylOx's en de invloed van de ketenlengte van LPEI op de smelttemperatuur (T_m) en oplosbaarheid.¹⁸ Er werd gevonden dat de hydrolysesnelheid niet afhankelijk is van de lengte van de polymeerketen maar wel vertraagt met een stijgende lengte van de alkylzijketen van de PalkylOx ten gevolge van de stijgende sterische hinder.



2-alkyl-2-oxazoline

Figuur 3-3: Schematische voorstelling van de synthese van LPEI.

Door deze verschillen in chemische structuur, hebben VPEI en LPEI ook verschillende eigenschappen (Tabel 3-1). Het meest treffende is de verschillende morfologie van de twee soorten PEI's. Waar VPEI amorf is en bij kamertemperatuur een hoog viskeuze vloeistof is, is LPEI sterk kristallijn en een witte vaste stof met een smelttemperatuur van ongeveer 55°C. Het kristallijne LPEI vertoont een dubbele helixstructuur die gestabiliseerd is door intermoleculaire waterstofbruggen, wat een heel ongewone structuur is voor synthetische polymeren.¹⁴ Voor VPEI werd een T_g van -48°C bepaald, dit in overeenstemming met wat in de literatuur word gevonden (T_g= -50°C)¹⁹. De T_g die bepaald werd voor LPEI ligt een kleine 20°C hoger dan bij de vertakte vorm, namelijk -31°C. Dit is iets lager dan de T_g van -23,5°C¹⁴ gerapporteerd in de literatuur, waarschijnlijk te wijten aan een verschil in meetmethode.

Eigenschap	VPEI	LPEI
structuur	•••••NHCH ₂ CH ₂ -NCH ₂ CH ₂ -NHCH ₂ CH ₂ •• CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	····CH ₂ -CH ₂ -NH····
	0.120112.1112	enkel secundaire amines
	primaire, secundaire en tertiaire	
	amines in een 1:2:1 verhouding	
morfologie	amorf, Tg = -48 °C ^a	kristallijn (dubbele helixstructuur)
	hoog viskeuze vloeistof bij ktp.	Tm = 54,5 °C ^a , Tg = -31 °C ^a
	Kleurloos/licht geel	Wit/licht geel
solventen	H ₂ O	H ₂ O bij > 50°C
	CHCl _{3,} MeOH, EtOH, aceton	CHCl ₃ , MeOH, EtOH
	Gedeeltelijk: benzeen, THF, EtOAc	
Non-solventen	n-hexaan, geconc. basische	H_2O bij < 50°C, benzeen, Et ₂ O,
	oplossing	aceton, EtOAc

Tabel 3-1: Vergelijking van de verschillende eigenschappen van VPEI en LPEI.^{14, 15, 20}

^a Bepaald via DSC.

PEI is weinig toxisch, dit in tegenstelling tot het monomeer ethyleenimine. Toch dient PEI behoedzaam behandeld te worden gezien het sterke basisch karakter van dit polyamine. PEI is erg hygroscopisch, absorbeert CO₂ uit de lucht en bezit een goede thermische stabiliteit (weinig decompositie beneden de 300°C in lucht).¹⁴ Zowel LPEI en VPEI zijn goede macroliganden voor een reeks van metalen, toch blijken de complexen met VPEI stabieler en beter oplosbaar te zijn door de aanwezigheid van de meer basische tertiaire amines.²¹

VPEI kent verscheidene industriële toepassingen, zoals flocculant in papierfabricage, voor het verwijderen van zware metalen in afvalwaterbehandeling, in de textielindustrie voor de fabricage van verven en prints, oppervlaktemodificatie (bv. lading en polariteit),^{2, 14} VPEI

wordt eveneens gebruikt voor biomedische toepassingen, als niet-virale vector voor gentherapie.²² Copolymeren van PEI met alifatische polyesters worden gebruikt als oplos- en transportsysteem voor proteïnen en geneesmiddelen.²³ PEI gebonden op een vaste drager zoals bv. silicagel en cellulose, wordt aangewend als ionenwisselaar en voor chromatografische scheidingen van antilichamen.²³ VPEI is gekend onder verscheidene merknamen, zoals Lupasol[®], Epomin[®], Corcat[®] en Polymin[®]. LPMEI is ook commercieel verkrijgbaar bij gespecialiseerde firma's zoals Polymer Chemistry Innovations en Polyscience.

3.2. Homogene macroliganden op basis van PEI

3.2.1. Inleiding

Het gebruik van macroliganden kan ten opzichte van laag-moleculair-gewicht ligandmoleculen verschillende voordelen opleveren. Macroliganden en hun laag-moleculair-gewicht analogen kunnen verschillende fysische en chemische eigenschappen bezitten. Bovendien zijn de macroliganden meestal minder toxisch dan hun laag-moleculair-gewicht equivalenten, hoewel ze structureel heel gelijkaardig zijn. Polymeer-metaalcomplexen zijn makkelijker te verwijderen uit het reactiemengsels door neerslagreacties, het gebruik van een absorbens, waaraan de multicomplexen makkelijker absorberen dan de kleinere complexen, of er kan gebruik gemaakt worden van specifieke eigenschappen van het polymeer (zoals bv. thermoresponsieve eigenschappen). De macroliganden kunnen ook worden vernet tot een onoplosbaar netwerk zonder dat er gebruik moet worden gemaakt van een inerte vaste dragerstructuur (dit wordt verder besproken in 3.3).

PEI, zowel de lineaire als de vertakte vorm, heeft de juiste basisstructuur om een goed macroligand te vormen voor kopercomplexen. De secundaire amines in LPEI en de combinatie van primaire, secundaire en tertiaire amines in VPEI zijn echter niet de meest aangewezen vorm voor een macroligand wat betreft oplosbaarheid in organische solventen en elektronische eigenschappen. Een uitsluitend tertiair polyamine is hiervoor beter geschikt. Er zijn verschillende mogelijkheden om uitsluitend tertiaire polyamines te verkrijgen op basis van de PEI-structuur:

 Het meest voor de hand liggende is misschien de ionische polymerisatie van Nalkylaziridines, waardoor rechtstreeks de N-gealkyleerde PEI's worden verkregen. Net zoals bij niet-gesubstitueerd aziridine treden echter ook hier vertakkingsreacties op, waardoor lineaire polymeren op deze manier niet kunnen worden verkregen.^{24, 25} Ook de toxiciteit van de N-alkylaziridines maakt dat er andere methodes werden bekeken om de gewenste polyamines te verkrijgen, zoals alkylering van (commercieel beschikbaar) PEI.

- De meest klassieke vorm van alkylering is een nucleofiele substitutie van een halogeenalkaan. Het grote probleem met deze methode is het welgekende feit dat de gevormde tertiaire amines sterkere nucleofielen zijn dan de secundaire (en primaire) amines. Bijgevolg is overalkylering van de amines onvermijdelijk, zelfs als er wordt gewerkt met stoechiometrische verhoudingen. Door het ontbreken van een vrij elektronenpaar kunnen de bekomen quaternaire ammoniumionen niet meer optreden als ligand. Bovendien zorgen de positieve ladingen ervoor dat het polymeer in zijn geheel polairder wordt en moeilijker oplosbaar is in organische solventen. Om deze redenen werd er geopteerd voor andere alkyleringmethodes waarbij overalkylering vermeden wordt.
- Lineaire N-gealkyleerde PEI's kunnen bekomen worden door de reductie van de corresponderende PalkylOx's.²⁶ Enkel voor het N-gemethyleerde en N-geëthyleerde PEI uit het corresponderende polyoxazoline is deze methode niet bruikbaar, gezien poly(2-oxazoline) en poly(2-methyl-2-oxazoline) niet voldoende oplosbaar zijn in de aprotische solventen waarin de reductie wordt uitgevoerd.
- Kwantitatieve methylatie van PEI zonder vorming van quaternaire ammoniumionen kan gebeuren via reductieve methylatie met formaldehyde en mierenzuur, ook wel de Eschweiler-Clarke reactie genoemd.²⁷

In dit onderzoekswerk werden er drie verschillende tertiaire polyamines gesynthetiseerd, een gemethyleerde vorm van LPEI en VPEI en propylgefunctionaliseerd LPEI. Er werd gekozen voor korte zijketens, om de sterische hinder en bijgevolg de vermindering van de bereikbaarheid en reactiviteit van het katalytische ligand-kopercomplex, die deze zijketens kunnen veroorzaken, tot een minimum te beperken.

3.2.2. Lineair en vertakt poly(N-methylethyleenimine) (LPMEI en VPMEI)

Een eenvoudige en kwantitatieve manier om primaire en secundaire amines te methyleren is via reductieve alkylering met een overmaat formaldehyde en mierenzuur (Figuur 3-4).²⁷ Bij deze methode is er geen risico voor overalkering. Tanaka et al. gebruikte deze methode al voor de methylering van LPEI.²⁴ De reactie werd uitgevoerd bij 105°C gedurende 24 uur.

Gezien de startmaterialen goedkoop en in grote hoeveelheden te verkrijgen zijn, is dit macroligand relatief goedkoop in vergelijking met de meeste andere liganden die gebruikt worden voor ATRP en CuAAC.



Figuur 3-4: Synthese van LPMEI en VPMEI via reductieve methylering van respectievelijk LPEI en VPEI. (Experimentele gegevens: zie 6.2.1)

De complete modificatie van LPEI en VPEI werd aangetoond met ¹H-NMR. In Figuur 3-5 (links) is duidelijk te zien dat het signaal toe te wijzen aan de ethyleengroep in LPEI verschuift van 2,72 ppm naar 2,49 ppm door methylering van het amine en het signaal van de methylgroep verschijnt bij 2,24 ppm. Het volledig verdwijnen van het secundair amine signaal bij 1,92 ppm wijst op een kwantitatieve modificatie. In tegenstelling tot LPEI leidt de ethyleengroep in VPEI tot verscheidene signalen (tussen 2,4 – 2,8 ppm), wat te wijten is aan de vertakte structuur van het polyamine (Figuur 3-5, rechts). Na methylering wordt er geen duidelijke verschuiving van deze signaalcluster waargenomen, enkel de duidelijke aanwezigheid van het CH₃-signaal bij 2,26 ppm en het ontbreken van het NH-signaal bij 1,91 ppm zijn overduidelijk.



Figuur 3-5: ¹H-NMR spectra van synthese van LPMEI en VPMEI via reductieve methylering van respectievelijk LPEI en VPEI. (CDCl₃, 500 MHz)

De gemethyleerde PEI's verschillen in verschillende opzichten van hun uitgangsproducten. Zowel LPMEI en VPMEI zijn een oranje/bruine gekleurde viskeuze vloeistof. Van een kristallijne structuur die terug te vinden is in LPEI is bij de gemethyleerde vorm geen sprake meer, gezien de tertiaire amines onderling geen waterstofbruggen meer kunnen vormen. Bij langdurige blootstelling aan de lucht kunnen er wel hydraten worden gevormd waardoor het polymeer vast wordt. De beide PMEI's zijn in meer solventen oplosbaar dan de overeenkomstige niet gemethyleerde vormen, zowel in polaire solventen (zoals water, MeOH, EtOH en DMF), alsook in THF, aceton en chloroform. VPMEI is ook oplosbaar in ethylacetaat, LPMEI daarentegen niet. Wanneer de gemethyleerde PEI's echter gehydrateerd zijn, daalt de oplosbaarheid in minder polaire solventen, daarom werden de polyamines bewaard onder inerte atmosfeer.

Het aanbrengen van een korte methylzijgroep op de PEI-keten brengt een daling in T_g met zich mee. De T_g's van LPMEI en VPMEI werden bepaald via DSC en bedragen respectievelijk -80°C en -82°C. De T_g-waarden gevonden voor LPMEI gerapporteerd in de literatuur kunnen wel wat variëren, namelijk -93°C²⁸, -91°C²⁹ en -83°C²⁰, maar ook een stuk hoger zoals 28,6°C²⁶ en zelf werd een T_g van -44°C bepaald voor een LPMEI-sample dat langdurig werd blootgesteld aan de lucht. Naarmate het polyamine meer gehydrateerd wordt zal de T_g stijgen, waardoor er grote verschillen kunnen worden opgemeten.

3.2.3. Lineair poly(N-propylethyleenimine) (LPPEI)

LPPEI werd bekomen door de reductie van poly(2-ethyl-2-oxazoline) (PEtOx). De reductie werd uitgevoerd met LiAlH₄^{30, 31} en BH₃³². Met beide reductantia werd telkens complete conversie verkregen, maar bij het gebruik van BH₃ bleek de zuivering eenvoudiger te zijn met een hoger rendement (72 %) tot gevolg. In Figuur 3-6 is de kwantitatieve conversie te zien van PEtOx naar LPPEI bepaald via ¹H-NMR.



Figuur 3-6: Synthese van LPPEI via reductie van PEtOx. Rechts: ¹H-NMR spectra van PEtOx en LPPEI. (CDCl₃, 500 MHz) (Experimentele gegevens: zie 6.2.1)

De langere alkylzijketen brengt met zich mee dat LPPEI meer hydrofoob is dan LPMEI. LPPEI is dan ook niet in water oplosbaar maar wel in ethylacetaat, in tegenstelling tot LPMEI. De T_g van LPPEI, bepaald via DSC, bedraagt -86°C.

Lambermont-Thijs et al., in samenwerking met onze groep, vergeleken de thermische en oplosbaarheidseigenschappen van enkele poly(N-alkylethyleenimines) (PalkylEI's) met hun overeenkomstige poly(2-alkyl-2-oxazolines), om zo de invloed van de carbonylfunctie na te gaan.²⁶ De alkylzijketenlengte werd gevarieerd van 1, 2, 3 en 10 koolstofatomen alsook een benzylzijgroep. Het verwijderen van carbonylfunctie bleek een sterke verhoging in

ketenflexibiliteit teweeg te brengen, dat zich uitte in een sterke daling van de T_g van meer dan 100°C. De polyamines zijn dan ook allemaal sterk viskeuze vloeistoffen in tegenstelling tot hun corresponderende polyamides dewelke vast zijn. Enkel poly(N-nonyl-2-oxazoline) vertoont een 'zijketen'-kristalliniteit, met een smelttemperatuur van 150°C. Deze partiële kristalliniteit werd teruggevonden in het overeenkomstige polyamine, poly(Ndecylethyleenimine), maar met een sterke daling van de smelttemperatuur tot -24°C, wat werd toegeschreven aan de verhoogde ketenflexibiliteit. De PalkylEI's bleken hydrofober te zijn en gevoeliger aan pH-veranderingen dan de overeenkomstige polyoxazolines. Verder werd gevonden dat poly(N-ethyleenimine) een LCST-gedrag vertoont in water en een 10 wt.% EtOH oplossing en LPPEI in water/ethanol oplossingen met 50, 60 en 70 wt.% EtOH.

3.2.4. Homogene kopercomplexen met PEI-derivaten

De complexatie van LPEI en VPEI met koper werd al door verscheidene onderzoeksgroepen onderzocht.^{2, 33-35} Cu(II) vormt met PEI een vierkant planaire complex waaraan er 4 stikstoffen deelnemen. De complexvorming is hoofdzakelijk intramoleculair waardoor het oplosbaar is (zie ook Figuur 3-1). Door de hoge concentratie aan stikstofatomen in de polymeerketen, kan er een hoge ladingscapaciteit verkregen worden. De maximale ladingscapaciteit, bepaald op basis van het aantal aminogroepen, wordt echter nooit bereikt. Dit is te wijten aan sterische factoren en aan ladingsrepulsie van naburige koperkationen.² Het is eveneens gebleken dat VPEI stabielere Cu(II)-complexen vormt dan LPEI, doordat de vertakte structuur van VPEI beter geschikt is om de gewenste conformatie rondom het metaalion aan te nemen.³³ Hetzelfde kan gezegd worden voor de vergelijking van de gealkyleerde PEI's. Hier moet echter ook rekening worden gehouden met de alkylzijketens die extra sterische hinder veroorzaken waardoor de ladingscapaciteit nog verder kan dalen. De lengte van de zijketen speelt hierin uiteraard een grote rol.

De VPEI-complexen met Cu(II) zijn reeds het meest onderzocht en dit hoofdzakelijk in waterige milieus. VPEI vormt stabiele oplosbare kopercomplexen in een pH-gebied 4 < pH < 9, waardoor VPEI o.a. kan worden gebruikt voor het verwijderen van metaalionen in afvalwater.^{2, 36} In dit werk werden PEI-macroliganden echter aangewend om, onder andere, het koperion oplosbaar te maken in organische solventen. Bovendien wordt er gebruik gemaakt van het eenwaardige Cu(I) i.p.v. het veel gerapporteerde stabielere Cu(II). De oplosbaarheid van dergelijke Cu(I) complexen kan sterk verschillen van de overeenkomstige Cu(II) complexen. De polariteit van het vrije polymeer zal anders zijn dan het polymeer-

metaalcomplex wat een verandering in oplosbaarheidsgedrag teweeg kan brengen. Daarom werd de oplosbaarheid van de vrije macroliganden en de polymeer-Cu(I)-complexen vergeleken voor enkele organische solventen (Tabel 3-2). Hieruit blijkt dat het polymeer-Cu(I)-complex een gelijkaardige, soms zelfs een betere, oplosbaarheid vertoont dan het vrije macroligand. Dit toont aan dat de eigenschappen van het polymeer-metaalcomplex soms kunnen verschillen van die van de afzonderlijke componenten.

Solvent	CuBr	LPMEI	LPMEI	VPMEI	VPMEI	LPPEI	LPPEI
			+ CuBr		+ CuBr		+ CuBr
aceton	+/-	-	+	+	+	-	+
EtOAc	-	-	+/-	+	+	+	+
tolueen	-	+	+	+	+	+	+
anisol	-	+	+	+	+	+	+
1,4-dioxaan	-	+/-	+/-	+	+	+	+
THF	-	+/-	+/-	+	+	+	+

Tabel 3-2: Oplosbaarheid van LPMEI, VPMEI en LPPEI in vrije vorm en gecomplexeerd met CuBr in verscheidene organische solventen

+ = goed oplosbaar, +/- = gedeeltelijk oplosbaar, - = niet oplosbaar.

3.3. Heterogene macroliganden op basis van PEI

3.3.1. Theoretische beschouwing over PEI-netwerken

In de literatuur zijn reeds verschillende heterogene ligandsystemen gepubliceerd om de katalysator snel en efficiënt te scheiden van de rest van het reactiemengsel en ook te hergebruiken (zie ook 2.4.3). Hierbij maakt men altijd gebruik van hetzelfde scenario, namelijk het vasthechten van een (klein) homogeen ligandanaloog op een vaste drager, zoals bv. silicagel of vernet PS. De activiteit van de katalysator zal sterk afhankelijk zijn van de bereikbaarheid van de katalytische centra, die afhangt van de manier waarop het ligand is gebonden op de drager en van het materiaal van de vaste drager zelf. Uit verscheidene onderzoeken is reeds gebleken dat de vaste drager over het algemeen een negatief effect heeft op de activiteit van de katalysator door bovengenoemde hoofdzakelijke sterische invloeden.^{37, 38} Er zijn dan ook al verschillende mogelijkheden onderzocht om de sterische hinder veroorzaakt door de dragermatrix (gedeeltelijk) teniet te doen, bv. door gebruik te maken van een spacer of het dragermateriaal zelf te modificeren, dit met wisselend succes.³⁷⁻⁴⁰ Wanneer er echter gebruik wordt gemaakt van een polymeer als ligand, kan het polymeer zelf worden vernet en is een inert dragermateriaal dus overbodig.

Door het vernetten van PEI worden er netwerken bekomen met een hoge potentiële ladingscapaciteit tot 23,3 mmol/g amines. De meeste commerciële vaste fasen hebben een veel lagere maximale ladingscapaciteit tussen 0,5 en 2 mmol/g.⁴¹ Bovendien zijn de primaire en/of secundaire aminefuncties in PEI een uitstekende basis om modificaties op uit te voeren. Sommige toepassingen die gebruik maken van VFOS kunnen gebaat zijn met deze hogere concentratie aan aminegroepen. Gemodificeerde PEI-materialen vinden ondermeer toepassingen in vaste fase peptide synthese, als drager voor een oxidans of reductans en ionenwisselaar (Figuur 3-7).⁴²

PEI-netwerken kunnen op twee manieren gebruikt worden in vaste fase synthese: Op de klassieke manier waarbij de feitelijke actieve component wordt geïmmobiliseerd op het netwerk via de aminefuncties. Het PEI-netwerk doet dus enkel dienst als drager. Een tweede methode is het gebruik van de aminefuncties (eventueel met een kleine modificatie) zelf als actieve componenten. Hierdoor krijgt het netwerk een dubbele functie, enerzijds als drager en anderzijds als reagens (bv. zuur, base, ligand,...). Op deze laatste manier zal ook in dit werk gebruik gemaakt worden van de PEI-netwerken.



Figuur 3-7: Mogelijke modificaties van PEI-netwerken en enkele toepassingen.^{23, 41, 42}

PEI en PEI-derivaten kunnen op verschillende manieren worden vernet. Rademann, Barth et al. synthetiseerden de ULTRA-netwerken.^{41, 42} Hierbij werden LPEI en VPEI vernet met tereftalaatdialdehyde waarbij diïmineknooppunten worden gevormd die dan verder worden gereduceerd tot amines met NaBH₄. Een variant hierop is het ULTRAMINE-netwerk van Roice et al. waarbij een korte LPEI-keten door reactie van de secundaire en eindstandige primaire amines met acryloylchloride werd gefunctionaliseerd tot acrylaatgroepen.²³ Vervolgens werd er een netwerk bereid door vrije radicalaire polymerisatie van de acrylaatfuncties, waarbij de knooppunten amidegroepen zijn. Deze amidegroepen kunnen verder gereduceerd worden zodat er een netwerk verkregen wordt met uitsluitend amines (ULTRAMINE-Red). Deze PEI-netwerken werden gemodificeerd met verschillende scavengerreagentia via acylering van de resterende secundaire (en eventueel primaire) amines.

Ook Hu et al. modificeerden VPEI met een andere thermisch vernetbare groep.¹⁹ Er werd hiervoor gebruik gemaakt van allylbromide in een equimolaire hoeveelheid t.o.v. het aantal monomeereenheden. Het bekomen vertakte poly(N-allylethyleenimine) heeft dus een hele hoge concentratie aan vernetbare groepen waardoor een erg dicht geladen netwerk werd verkregen. Dit netwerk werd gebruikt als vaste fase elektrolyt in combinatie met lithiumtriflaat. Een derde vaak aangewende vernettingsmethode is de nucleofiele substitutie van een dihalogeenalkaan door de aminogroepen van het polymeer.⁴³⁻⁴⁶ Deze methode heeft

verscheidene voordelen: 1) het is een één-stapsreactie, 2) zowel primaire, secundaire en tertiaire amines kunnen reageren en 3) de reactie gaat door bij lage temperaturen. Om die redenenen werd dit werk gebruik gemaakt van een dihalogeenalkaan als vernetter.

3.3.2. Heterogene polymeernetwerken op basis van PEI voor de immobilisatie van een koperkatalysator

3.3.2.1. Synthese tertiaire polyaminenetwerken op basis van PEI met dibroomnonaan als vernetter

Als vernetter voor de polyamines werd gekozen voor 1,9-dibroomnonaan (DBN). Gezien de concentratie aan aminogroepen in de polymeerketens hoog is, zal er onvermijdelijk intramoleculaire 'vernetting' plaatsvinden. Het aandeel hiervan stijgt naarmate de alkylketen van de vernetter korter is.⁴⁶ Bij gebruik van een (CH₂)₉-keten heeft de intermoleculaire vernetting de bovenhand en werd er telkens een optimale vernetting verkregen. In Figuur 3-8 wordt vernetting voorgesteld van niet-gemodificeerd PEI en gealkyleerd PEI. Voor niet-gemodificeerd PEI is enkel de nucleofiele substitutie met een secundaire amine voorgesteld. Uiteraard zullen bij VPEI ook de primaire amines reageren (en eventueel ook de tertiaire amines hoewel dit slechts in beperkte mate zal zijn).

Na de vernettingsreactie met gemodificeerd PEI wordt telkens een netwerk bekomen met positief geladen quaternaire ammonium knooppunten. Wanneer gestart wordt van nietgemodificeerd PEI wordt er na deprotonatie een neutraal netwerk verkregen. Wanneer wordt vertrokken van een uitsluitend tertiair polyamine is dit niet meer mogelijk.



Figuur 3-8: Vernetting van niet-gemodificeerd PEI en gealkyleerd PEI met dibroomnonaan als vernetter. (Experimentele gegevens: zie 6.2.2)

Om de polyaminenetwerken met uitsluitend tertiaire amines te bekomen, waarvan in dit werk gebruik werd gemaakt, zijn er twee mogelijke strategieën: ofwel wordt de alkylering uitgevoerd na de vernetting, ofwel wordt de alkylering uitvoert voor de vernetting. De alkylering waarvan hier sprake is de reductieve methylering zoals voorgesteld in Figuur 3-4. Wanneer de eerste methode (alkylering na vernetting) werd toegepast, bleek dat er geen volledige modificatie tot tertiaire amines mogelijk is. De netwerken bleven na reactie kleurloos of slechts licht geel en de oranje/bruine kleur van gemethyleerd PEI en een slechte zwelling in goede solventen voor PMEI werden niet geobserveerd.

Daarom werd geopteerd voor de tweede vernettingsstrategie, namelijk alkylering voor vernetting. Een nadeel van deze methode is dat de positief geladen knooppunten eventueel een lagere zwelgraad kunnen teweeg brengen in meer apolaire solventen en alsook een invloed kunnen hebben op de koperbeladingscapaciteit door de extra ladingsrepulsie met de koperkationen. Het is logisch dat een lagere hoeveelheid zal leiden tot een hogere zwelgraad. Toch is er een minimum aan vernetter nodig om een goed netwerk te verkrijgen, wat kan worden nagegaan door het bepalen van de oplosbare fractie (voor een goede netwerkvorming moet de oplosbare fractie minder dan 10 wt.% bedragen). De hoeveelheid vernetter werd gevarieerd tussen 1 en 5 mol% DBN t.o.v. het aantal monomeereenheden in het polyamine en het optimum werd gevonden bij 2,5 mol% DBN.

De netwerksynthese gebeurt als volgt: het polyamine werd opgelost in ethanol samen met de vernetter DBN. Dit mengsel werd tussen twee glasplaten gespoten die van elkaar gescheiden werden door een siliconenspacer van 1 mm en 16 uur bij 50°C in een oven geplaatst. Het bekomen netwerk was heel flexibel.

3.3.2.2. Zwelgedrag

Het zwelgedrag van de polyaminenetwerken is belangrijk met het oog op het gebruik als drager (en ligand) voor katalysatoren. De activiteit van heterogene katalysatoren wordt immers sterk beïnvloed door de bereikbaarheid van de katalysator, waarbij de diffusiesnelheid van de reagentia naar het drageroppervlak bepalend kunnen zijn. Een goede zwelling van de netwerken in het reactiemedium zal bijgevolg de toegankelijkheid van de katalysatoren vergemakkelijken.^{39, 40} Daarom werd de zwelcapaciteit van de netwerken bepaald in verschillende solventen (Figuur 3-9).



Figuur 3-9: Zwelgraden van VPEI en VPMEI-netwerken vernet met 2,5 mol% DBN in verschillende solventen (gravimetrisch bepaald).

Uit Figuur 3-9 is duidelijk te observeren dat het VPEI-netwerk goed zwellen in polaire solventen zoals water en ethanol. De primaire en secundaire aminogroepen kunnen namelijk waterstofbruggen vormen met deze protische solventen. Het netwerk vertoont daarentegen geen zwelling in matige polaire aprotische solventen zoals tolueen, anisol en ethylacetaat. Het VPMEI-netwerk zwelt zowel in polaire als in minder polaire solventen. De hogere affiniteit voor organische solventen van de gealkyleerde PEI's was al eerder vermeld en komt

dus ook tot uiting in de PEI-netwerken. Het alkyleren van de polyamines verhoogt de compatibiliteit met organische solventen en zal de bereikbaarheid van de geïmmobiliseerde katalysator bevorderen. Merk ook op dat het VPMEI-netwerk duidelijk het best zwelt in tolueen als organisch solvent. Een duidelijke verklaring voor deze observatie kon niet worden gevonden.

3.3.2.3. Koperbelading

De gemodificeerde PEI-netwerken werden met koper beladen door ze te schudden in aceton in aanwezigheid van CuBr (experimentele opstelling zie 6.2.4). Er werd gekozen voor aceton als medium omdat CuBr toch enige oplosbaarheid vertoont in dit solvent, wat de opname door het netwerk vergemakkelijkt. Naast de zwelgraad is de grootte van het contactoppervlak ook van groot belang voor de bereikbaarheid van de katalysator. Daarom werd de deeltjesgrootte van de PEI-netwerkdeeltjes gereduceerd. Dit kan gebeuren op twee manieren: ofwel handmatig met behulp van een mortier ofwel mechanisch. Bij het handmatig verbrokkelen werden er netwerkdeeltjes verkregen in de grootteorde van 0,3 - 0,1 mm. Met het mechanisch vermalen van het netwerk werd een kleinere deeltjesgrootte van 0,1 - 0,01mm bekomen (Figuur 3-10).



Figuur 3-10 : VPMEI-netwerken manueel vermalen en mechanisch vermalen waarop CuBr is geïmmobiliseerd.

Nog meer dan bij de homogene macroliganden zijn niet alle aminogroepen beschikbaar voor complexatie. Vernetting zorgt immers voor een mindere mobiliteit van de polymeerketens. De positief geladen knooppunten zorgen voor ladingsrepulsie met de koperkationen. Bovendien zorgt de kopercomplexatie voor extra vernetting tussen de polyamineketens waardoor de zwelcapaciteit kan dalen. Dit alles in overweging genomen, werd gekozen om een maximum van 8 wt.% CuBr te immobiliseren op de PEI-netwerken, wat neerkomt op een

maximale koperbelading van 0,56 mmol/g. Na filtratie van de met koper beladen PEInetwerken, was het filtraat groen gekleurd en was er meestal nog een kleine hoeveelheid niet gecomplexeerde CuBr-neerslag aanwezig. Niet alle koper werd dus geïmmobiliseerd. De netwerkdeeltjes werden geanalyseerd via atomaire emissie spectroscopie (ICP-OES) waarbij de koperbelading werd bepaald. Op de grove netwerkdeeltjes werd slecht 56 % van de maximale hoeveelheid koper geïmmobiliseerd. Voor de fijne netwerkdeeltjes was aanzienlijk hoger, namelijk 85 %. Niet enkel verkrijgen we dus door het mechanisch vermalen een groter contactoppervlak, maar bleek er ook meer CuBr op het netwerk te zijn geïmmobiliseerd (Tabel 3-3).

Nr.	Deeltjesgrootte	Cu-belading ppm ^a	Cu-belading mmol/g	Ladings- efficiëntie ^b
1	0,3-0,1 mm	19700	0,31	56 %
2	0,1-0,01 mm	30407	0,48	85 %

Tabel 3-3: Koperbelading bij variërende deeltjesgrootte.

^aBepaald via ICP-OES. ^b maximale koperbelading = 0,56 mmol/g

De netwerken werden telkens beladen met CuBr in batches van 1,5 g en kort daarna telkens gebruikt voor verschillende reacties. Dus niet alle reacties werden uitgevoerd met dezelfde netwerk/CuBr-batch. Gezien de koperbelading ook enigszins varieerde per batch was het kopergehalte van reacties uitgevoerd met verschillende batches ook licht verschillend. Na verschillende koperanalyses kon toch worden gezegd dat de koperbelading voor de fijne netwerkdeeltjes telkens > 0,40 mmol/g was.

3.3.2.4. Thermische stabiliteit PEI-netwerken

Sommige reacties uitgevoerd in dit doctoraatswerk vinden plaats bij verhoogde temperaturen. Het is daarom nuttig om na te gaan bij welke temperatuur degradatie van het netwerk zou kunnen optreden. Dit werd nagegaan via thermogravimetrische analyse (TGA). In Figuur 3-11 staat het thermogram afgebeeld van een VPMEI-netwerk vernet met 2,5 mol% DBN zonder en met geïmmobiliseerd CuBr.

De degradatie van het netwerk vindt plaats tussen 200°C en 650°C. De lichte daling in het begin van de curve (< 200°C) is waarschijnlijk te wijten aan water verlies, gezien gekend is dat VPMEI makkelijk hydraten vormt bij contact met de lucht. De twee curven hebben een gelijkaardig verloop en vertonen eenzelfde degradatiegebied, m.a.w. de aanwezigheid van CuBr heeft geen invloed op het degradatieverloop.



Figuur 3-11: TGA-thermogram van een VPMEI-netwerk vernet met 2,5 mol% DBN zonder en met CuBr.

De curve van het CuBr beladen netwerk geeft geen volledige degradatie aan, maar heeft een plateau bij 3,4 wt.% van het totaal gewicht. Deze restfractie is Cu en/of CuBr. Het gewichtspercentage van CuBr op het netwerk bedraagt 6,9 wt.% (bepaald via ICP-OES), wat neerkomt op 3,0 wt.% Cu. De restfractie ligt het dichtst bij deze laatste waarde, wat wil zeggen dat het grootste deel van het bromide is vervluchtigd onder de vorm van HBr.

3.3.3. Heterogene polymeernetwerken op basis van PEI en styreen voor de immobilisatie van een koperkatalysator

3.3.3.1. Synthese tertiaire polyaminenetwerken op basis van PEI en styreen

In paragraaf 3.3.2.3 werd aangehaald dat koperimmobilisatie op het PEI-netwerk in feite extra vernetting betekende en dit lagere zwelgraden met zich mee kan brengen. De invloed hiervan op het reactieverloop zal afhangen van hoe sterk de kopergekatalyseerde reactie afhankelijk is van een goede zwelgraad van de heterogene katalysator. Het kan dus nuttig zijn om kopergeïmmobiliseerde PEI-netwerken te verkrijgen met een hogere zwelgraad. In de eigen onderzoeksgroep werd eerder aangetoond dat door twee verschillende (polymeer-)materialen te combineren in één netwerk, zogenaamde gesegmenteerde netwerken, de fysicochemische eigenschappen (zoals zwelgraad, morfologie en mechanische sterkte) van een netwerk kunnen worden gevarieerd en geoptimaliseerd worden naargelang de

reactieomstandigheden.⁴⁷ Wanneer PEI gecombineerd wordt met een ander dragermateriaal dat geen complexerende eigenschappen heeft, maar wel een goed zwelgedrag in het reactiemedium vertoont, kan die daling in zwelling na kopercomplexatie mogelijks gereduceerd worden. Er werden verschillende opties onderzocht, bv. modificatie van de PEIketen met een polymeriseerbare methacrylaatfunctie, of vernetting met een bismacromonomeer zoals α, ω -dichloorpolyethyleenoxide. Deze methodes bleken echter moeilijk of niet reproduceerbaar en/of tot inferieure netwerken te leiden, bv. door faseseparatie. Het beste en meest reproduceerbare resultaat werd verkregen door de combinatie van VPMEI met styreen (St) als tweede component en vinylbenzylchloride (VBCI) als vernetter in een one pot synthesestrategie. Er vinden op die manier twee reacties tegelijkertijd plaats: de nucleofiele substitutie die de polymeriseerbare groep bindt aan het polyamine en de vrije radicalaire polymerisatie tussen deze geënte polymeriseerbare groep en styreen (Figuur 3-12). De combinatie van VPMEI met PS, een polymeer dat goed oplosbaar is in eerder apolaire solventen zoals tolueen en anisol, zou bovendien de zwelcapaciteit van het netwerk kunnen bevorderen.



Figuur 3-12: Schematische voorstelling van de synthese van VPMEI-PS-netwerken met VBCI als vernetter. (Experimentele gegevens: zie 6.2.2)

Voor de synthese werd er geen solvent gebruikt, maar werd het polyamine opgelost in het styreen/VBCI-monomeermengsel in een 50-50 gewichtsverhouding. Dit monomeermengsel bestond uit 80 wt.% styreen en 20 wt.% VBCI, wat neerkomt op 5 mol% VBCI-vernetter voor de totale monomeerhoeveelheid in het netwerk. Dit mengsel werd tussen twee glasplaten,
gescheiden door een siliconenspacer van 1 mm, gespoten. Dit geheel werd vervolgens 18 uur in een oven geplaatst en de temperatuur stelselmatig werd opgevoerd van 30°C naar 75°C. De oplosbare fractie van het verkregen netwerk bedroeg 8 wt.%.

3.3.3.2. Differentiële Scanning Calorimetrie (DSC)

De eigenschappen van het VPMEI-PS-netwerk zullen nauw samenhangen met het al dan niet homogeen zijn van het netwerk. Wanneer een netwerk heterogeen is, zullen de verschillende componenten zich in verschillende domeinen bevinden. Deze domeinen zullen bijgevolg anders reageren op bepaalde stimuli volgens de karakteristieken van één van de componenten (bv. verschillend zwelgedrag in bepaalde solventen). Bij een homogeen netwerk zullen er geen domeinen aanwezig zijn en zullen de eigenschappen doorheen het netwerk ook homogeen zijn en bepaald worden door de combinatie van componenten. Een netwerk is echter nooit compleet homogeen of heterogeen, maar heeft al een bepaalde graad van homogeniteit.

De homogeniteit van het netwerk kan onder andere nagegaan worden door het bepalen van de T_g 's van het netwerk. Als het voorbeeld wordt genomen van het VPMEI-PS-netwerk, dan worden er bij een heterogeen netwerk twee T_g 's verwacht, afkomstig van de twee verschillende domeinen, namelijk één in de buurt van -82°C van VPMEI en één rond 100°C van PS. Bij een homogeen netwerk wordt slechts 1 T_g gevonden bij een waarde tussen de twee T_g 's in, afhankelijk van het relatieve aandeel van beide componenten. Dit kan o.a. nagegaan worden via DSC.

In Figuur 3-13 staat DSC-analyse weergegeven van het VPMEI-PS-netwerk. Binnen het temperatuursgebied van -120°C – 150°C kon slechts één intermediaire T_g worden waargenomen bij 41°C, wat er op wijst dat het netwerk een hoge graad van homogeniteit bezit. Andere technieken zoals vaste stof NMR of X-straal technieken zouden een meer gedetailleerd beeld kunnen geven hierover (niet binnen de scope van deze thesis).

Deze T_g ligt een stuk hoger dan die van een VPMEI-DBN-netwerk. Dit is ook te merken aan de netwerken zelf. Daar waar het VPMEI-DBN-netwerk erg flexibel is, is het VPMEI-PS-netwerk rigide en makkelijk te breken.



Figuur 3-13: DSC analyse van het VPMEI-PS/VBCI-netwerk.

3.3.3.3. Zwelgedrag

In Figuur 3-14 worden de zwelgraden weergegeven van het VPMEI-PS/VBCI-netwerk. Als we deze vergelijken met het VPMEI-DBN-netwerk (Figuur 3-9) zien we dat de zwelgraad in water duidelijk lager is wanneer het netwerk PS bevat, wat logisch is gezien PS onoplosbaar is in water. Het zwelgedrag in de andere solventen is vrij gelijkaardig, behalve voor anisol. Het VPMEI-PS/VBCI-netwerk zwelt ongeveer evengoed in zowel tolueen als anisol, in tegenstelling tot het VPMEI-DBN-netwerk dat een duidelijke voorkeur heeft voor tolueen. Merk ook op dat het VPMEI-PS/VBCI-netwerk dubbel zoveel vernetter bevat in vergelijking met het VPMEI-DBN-netwerk, respectievelijk 5 mol% en 2,5 mol%. Bovendien is de VBCI-vernetter ook korter en rigider dan DBN. Gezien de VPMEI-PS/VBCI-netwerk toch nog gelijkaardige zwelgraad vertonen in de organische solventen als het VPMEI-DBN-netwerk, wijst er toch op dat de incorporatie van PS een positieve invloed heeft op de zwelcapaciteiten.



Figuur 3-14: Zwelgraden van VPMEI-PS/VBCI (50-50) netwerk, met monomeerverhouding St/VBCI 80/20 (gravimetrisch bepaald).

3.4. Besluit

In dit hoofdstuk werden de synthese van homogene en heterogene macroliganden voor een koperkatalysator besproken. Als basisstructuur werd gekozen voor het polyamine PEI vanwege zijn sterk complexerende eigenschappen. PEI komt onder twee vormen voor, namelijk een lineaire vorm, LPEI, met enkele secundaire amines en een vertakte vorm, VPEI, bestaande uit een combinatie van primaire, secundaire en tertiaire amines. Het macroligand is multifunctioneel: het zorgt voor de oplosbaarheid van de koperkationen in een organisch medium, beschermt Cu(I) tegen oxidatie, het treedt op als base en/of optimaliseert de ligging van de redoxpotentiaal het metaalcomplex. Voor dit alles blijkt dat tertiaire amines geprefereerd worden boven primaire en secundaire amines. Om deze reden werd PEI gemodificeerd tot een uitsluitend tertiair polyamine.

VPEI en LPEI werden op een eenvoudige en kwantitatieve manier gemethyleerd tot de overeenkomstige, uitsluitend tertiair amine bevattende VPMEI en LPMEI. Verder werd een gepropyleerde LPEI gesynthetiseerd door reductie van poly(2-ethyl-2-oxazoline). De alkylering van PEI heeft verschillende gevolgen voor de eigenschappen van de polyamines, zoals een verhoogde oplosbaarheid in organische solventen en een daling in T_g. Ook de polymeer/Cu(I)-complexen zijn goed oplosbaar in de meeste solventen. Vooral VPMEI blijkt het best geschikt te zijn voor kopercomplexatie vanwege de vertakte structuur.

De gemodificeerde PEI's werden vernet met 1,9-dibroomnonaan. Op deze manier werd er een onoplosbaar flexibel netwerk verkregen met een dubbele functie als drager én als ligand voor de vorming van een heterogene koperkatalysator. Een goed zwelgedrag in water en ethanol maar ook in tolueen werd geconstateerd. De netwerken zijn thermisch stabiel tot 200°C en er werd 0,41 mmol/g Cu(I) op geïmmobiliseerd.

Afhankelijk van de toepassing kan het nuttig zijn om na te gaan hoe de PEI-netwerken kunnen worden aangepast aan de gebruikte reactieomstandigheden. Dit kan bv. door het polyamine te combineren met een ander polymeer. De meest efficiëntste en reproduceerbare methode was polymerisatie van styreen in aanwezigheid van VPMEI met vinylbenzylchloride als vernetter. Het bekomen homogene netwerk vertoont een goed zwelgedrag in organische solventen.

3.5. Referenties

- 1. T. Kaliyappan and P. Kannan, *Prog. Polym. Sci.*, 2000, **25**, 343-370.
- 2. A. von Zelewsky, L. Barbosa and C. W. Schlapfer, *coord. Chem. Rev.*, 1993, **123**, 229-246.
- 3. K. Matyjaszewski, B. Gobelt, H. J. Paik and C. P. Horwitz, *Macromolecules*, 2001, **34**, 430-440.
- 4. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6451-6457.
- 5. W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4953-4959.
- 6. J. H. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, in *Transition metal macromolecular design*, eds. L. S. Boffa and B. M. Novak, American Chemical Society: washington DC, 2000, pp. 207 223.
- 7. G. Kickelbick, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1999, **32**, 2941-2947.
- 8. M. H. Acar, C. R. Becer, H. A. Ondur and S. Inceoglu, *Polym. Prepr.*, 2005, **46**, 433-434.
- 9. M. H. Acar, C. R. Becer, H. A. Ondur and S. Inceoglu, in *Controlled/Living Radical Polymerization: From synthesis to materials*, ed. K. Matyjaszewski, american Chemical Society: Washington, DC, 2006, pp. 97-110.
- 10. M. H. Acar and N. Bicak, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2003, **41**, 1677-1680.
- 11. G. Kickelbick, T. Pintauer and K. Matyjaszewski, New J. Chem., 2002, 26, 462-468.
- 12. T. Pintauer, U. Reinohl, M. Feth, H. Bertagnolli and K. Matyjaszewski, *European Journal of Inorganic Chemistry*, 2003, 2082-2094.
- 13. T. Pintauer and K. Matyjaszewski, Coord. Chem. Rev., 2005, 249, 1155-1184.
- 14. S. Kobayashi, *Prog. Polym. Sci.*, 1990, **15**, 751-823.
- 15. D. A. Tomalia, in *Handbook of polymer synthesis: Part A*, ed. H. R. Kricheldorf, Marcel Dekker, inc., New York, 1992, pp. 743 805.
- 16. G. E. Ham, in *Polymeric amines and ammonium salts*, ed. E. J. Goethals, Pergamon Press, 1980, pp. 1-18.
- 17. T. Saegusa and S. Kobayashi, in *Polymeric amines and ammonium salts*, ed. E. J. Goethals, Pergamon Press, 1980, pp. 55-66.
- 18. H. M. L. Lambermont-Thijs, F. S. van der Woerdt, A. Baumgaertel, L. Bonami, F. E. Du Prez, U. S. Schubert and R. Hoogenboom, *Macromolecules*, 2010, **43**, 927-933.
- 19. L. Y. Hu, R. Frech and D. T. Glatzhofer, *Polymer*, 2006, **47**, 2099-2105.
- 20. R. Tanaka, I. Ueoka, Y. Takaki, K. Kataoka and S. Saito, *Macromolecules*, 1983, **16**, 849-853.
- 21. S. Kobayashi, K. Hiroishi, M. Tokunoh and T. Saegusa, *Macromolecules*, 1987, **20**, 1496-1500.
- 22. W. T. Godbey, K. K. Wu and A. G. Mikos, J. Controlled Release, 1999, 60, 149-160.
- 23. M. Roice, S. F. Christensen and M. Meldal, *Chem.-Eur. J.*, 2004, **10**, 4407-4415.
- 24. R. Tanaka, M. Koike, T. Tsutsui and T. Tanaka, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1978, **16**, 13-19.
- 25. G. D. Jones, D. C. Macwilliams and N. A. Braxtor, *J. Org. Chem.*, 1965, **30**, 1994-2003.
- 26. H. M. L. Lambermont-Thijs, L. Bonami, F. E. Du Prez and R. Hoogenboom, *accepted to Polym. Chem.*, 2010.
- 27. L. Kurti and B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Academic Press, 2005.
- 28. R. Frech, G. A. Giffin, F. Y. Castillo, D. T. Glatzhofer and J. Eisenblatter, *Electrochim. Acta*, 2005, **50**, 3963-3968.
- 29. R. A. Sanders, A. G. Snow, R. Frech and D. T. Glatzhofer, *Electrochim. Acta*, 2003, **48**, 2247-2253.

- 30. B. Brissault, A. Kichler, C. Guis, C. Leborgne, O. Danos and H. Cheradame, *Bioconjugate Chem.*, 2003, **14**, 581-587.
- 31. T. Saegusa, A. Yamada, H. Taoda and S. Kobayashi, *Macromolecules*, 1978, **11**, 435-436.
- 32. T. Perner and R. C. Schulz, *Br. Polym. J.*, 1987, **19**, 181-188.
- 33. S. Kobayashi, K. Hiroishi, M. Tokunoh and T. Saegusa, *Macromolecules*, 1987, **20**, 1496-1500.
- 34. T. Takagishi, S. Okuda and N. Kuroki, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 1985, **23**, 2109-2116.
- 35. P. Ferruti and R. Barbucci, *Adv. Polym. Sci.*, 1984, **58**, 55-92.
- 36. R. Molinari, S. Gallo and P. Argurio, *Water Res.*, 2004, **38**, 593-600.
- 37. S. Faucher and S. P. Zhu, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2007, 45, 553-565.
- 38. Y. Q. Shen, H. D. Tang and S. J. Ding, *Prog. Polym. Sci.*, 2004, **29**, 1053-1078.
- 39. M. Delgado and K. D. Janda, *Curr. Org. Chem.*, 2002, **6**, 1031-1043.
- 40. J. Lu and P. H. Toy, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 815-838.
- 41. M. Barth, S. T. A. Shah and J. Rademann, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 8703-8709.
- 42. J. Rademann and M. Barth, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2975-2978.
- 43. S. Nonogaki, S. Makishima and Y. Yoneda, *J. Phys. Chem.*, 1958, **62**, 601-603.
- 44. T. Takagishi, S. Okuda and N. Kuroki, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 1985, **23**, 2875-2878.
- 45. B. L. Rivas, H. A. Maturana, I. M. Perich and U. Angne, *Polym. Bull.*, 1985, **14**, 239-243.
- 46. J. Nagaya, A. Tanioka and K. Miyasaka, J. Appl. Polym. Sci., 1993, 48, 1441-1447.
- 47. L. Jonckheere *doctoraatsthesis*, Universiteit Gent, 2005.

Abstract

In dit hoofdstuk werden de gemodificeerde PEI-macroliganden gecombineerd met Cu(I)Br tot een homogeen en heterogeen koperkatalysatorsysteem voor atoomtransfer radicalaire polymerisatie (ATRP). Het gebruik van de homogene en heterogene PEI-macroligand/CuBrgeëvalueerd katalysatoren werd voor de gecontroleerde polymerisatie van methylmethacrylaat (MMA). De isolatie van de homogene katalysator werd bekomen door selectieve precipitatie van het product PMMA in methanol, terwijl de heterogene katalysator werd afgezonderd door middel van filtratie van de vaste netwerkdeeltjes. De katalysator werd gerecupereerd en hergebruikt onder dezelfde reactieomstandigheden. De heterogene VPMEI/Cu(I)-katalysator werd eveneens getest voor de ATRP-reactie van styreen. De reacties werden telkens gevolgd via ¹H-NMR. De bekomen eindproducten werden geëvalueerd op eventuele kopercontaminatie.

Hoofdstuk 4 Gemodificeerd polyethyleenimine als macroligand voor ATRP

4.1. Inleiding

Atoomtransfer radicalaire polymerisatie (ATRP) is een populaire methode om op een gecontroleerde manier goed gedefinieerde polymeren en polymeerarchitecturen te bekomen. De basis van dit mechanisme is een subtiel evenwicht tussen een slapende en een actieve polymeerketen dat tot stand wordt gebracht door het reversibel redoxproces van een transitiemetaalcomplex (zie ook Hoofdstuk 2, 2.1.2). Er zijn verschillende transitiemetaalcomplexen mogelijk, maar een koperkatalysator gecombineerd met stikstofliganden blijkt tot de beste evenwichtsligging van de redoxreactie te leiden.¹

ATRP heeft echter ook enkele nadelen. Na reactie blijft de transitiemetaalkatalysator achter in het reactieproduct. Het aanwezige koper is toxisch en veroorzaakt een ongewenste kleuring van het eindproduct. Het is dus noodzakelijk om deze katalysator na reactie te scheiden van het product. In Hoofdstuk 2 (2.4) werd al een literatuuroverzicht gegeven van mogelijke, al dan niet efficiënte, oplossingen voor dit probleem waaruit blijkt dat het immobiliseren van de katalysator op een vaste drager een populair alternatief is. Hierbij gaat men altijd op een gelijkaardige manier te werk, namelijk door een homogeen ligandanaloog te immobiliseren op een vaste, inerte drager. Deze vaste fase ATRP (VFATRP) gaat echter vaak gepaard met een verlies aan controle over de polymerisatie dat vooral wordt toeschreven aan diffusieproblemen. Verschillende onderzoeksgroepen poogden reeds om dit probleem op verschillende manier te omzeilen, dit met wisselend succes.^{2, 3}

In dit hoofdstuk wordt in de eerste plaats het gebruik van de gealkyleerde PEI's als macroligand voor de koperkatalysator voor homogene ATRP van methylmethacrylaat (MMA) geëvalueerd. De verwijdering en hergebruik van de macroligand/Cu(I)-complexen werd eveneens onderzocht. In tweede instantie werd het vernette VPMEI-netwerk aangewend als drager én ligand voor een Cu(I)-katalysator voor heterogene ATRP van MMA. Daarnaast werd ook nagegaan of dit katalysesysteem ook kon worden gebruikt voor de gecontroleerde polymerisatie van styreen.

4.2. Gemodificeerd PEI als macroligand voor een homogene koperkatalysator voor ATRP

4.2.1. Werkmethode

Als testreactie voor de homogene macroligand/Cu(I)-complexen werd gekozen voor de polymerisatie van MMA, een vaak gebruikte modelreactie voor nieuwe katalysatorsystemen voor ATRP. De macroliganden op basis van PEI (Figuur 4-1) verschillen op verscheidene vlakken van de tot nu toe geteste katalysatorsystemen gerapporteerd in de literatuur (zie 2.4.3.1).



Figuur 4-1: Structuren van de macroliganden op basis van PEI.

Deze katalysatorsystemen bestaan uit slechts 1 laag-moleculair-gewicht ligandmolecule, voor tri- en quadridentate liganden, of 2, voor bidentate liganden, en 1 koperion. Het katalysatorcomplex kan eventueel gebonden zijn aan een oplosbare polymeerdrager die zelf geen deel uitmaakt van het katalysatorcomplex. PEI daarentegen bestaat uit een aaneenschakeling van aminoëthyleen-eenheden, waardoor het sterke kopercomplexerende eigenschappen bezit. PEI kan bijgevolg optreden als een multidentaat ligand (met aantal stikstoffen >> 4), waardoor 1 polymeerketen verschillende koperionen kan complexeren. Het nadeel is dat de polymeerketen sterische hinder kan veroorzaken tijdens de polymerisatie, wat de controle negatief kan beïnvloeden. Daartegenover staat dat er altijd meerdere koperkatalysatoren in elkaars buurt zijn wat een voordeel kan zijn in het ATRP-mechanisme. De snelle activatie-deactivatie cycli van een groeiende polymeerketen vinden immers niet telkens plaats bij hetzelfde katalysatorcomplex. De groeiende polymeerketen verwijdert zich na activatie van de katalysator en addeert één of enkele monomeereenheden, waarna een katalysatorcomplex de keten deactiveert. Hoe sneller dit gebeurt, (ander) hoe gecontroleerder de reactie verloopt. De nabijheid van verschillende complexen, zoals het geval is bij het gemodificeerde PEI/Cu-katalysatorsysteem, kan de deactivatie bevorderen.

De homogene polymerisaties werden allemaal ongeveer onder dezelfde reactiecondities uitgevoerd (Figuur 4-2). Als initiator werd gekozen voor ethyl-2-broomisobutyraat (2-EBiB) in een verhouding van 1 tot 200 t.o.v. het monomeer (= polymerisatiegraad). De reactietemperatuur wordt bepaald door het monomeer, maar is gelimiteerd door het kookpunt van het solvent. De volumeverhouding MMA/solvent bedroeg telkens 1/2. Algemeen wordt aangenomen dat een lagere monomeerconcentratie ook aanleiding geeft tot een tragere polymerisatie. Deze homogene reacties dienden echter niet alleen om de oplosbare macroligand/Cu(I)-katalysatoren te bestuderen, maar werden ook gebruikt om de reactiecondities te bepalen voor de heterogene katalyse waarbij het gebruik van een solvent noodzakelijk is. CuBr werd gebruikt als koperbron. Er wordt dus vanuit gegaan dat wanneer er een macroligand wordt gebruikt er 4 stikstoffen deelnemen aan de complexatie van 1 koper. Gezien niet alle stikstoffen sterisch beschikbaar zijn om deel te nemen aan een complex, wordt een overmaat van ligand toegevoegd, nameliik: er 6 stikstoffen/aminoëthyleen-eenheden per koper. Als het geheel van 4 aminoëthyleeneenheden wordt gelijkgesteld aan één ligandeenheid, werd er dus een 1,5 eq. overmaat aan ligand toegevoegd t.o.v. koper. Dit wil zeggen dat per koper 1,5 ligandeenheden beschikbaar zijn. Voor een laag-moleculair-gewicht ligand zoals PMDETA komt één ligandeenheid uiteraard overeen met één PMDETA-molecule.

Algemene voorstelling van het ATRP-mechanisme



Figuur 4-2: Boven: algemene voorstelling van het ATRP-mechanisme; onder: reactiecondities van de ATRP-polymerisatie van MMA. (Experimentele gegevens: zie 6.3.1)

Het gecontroleerde karakter van de polymerisatie werd aangetoond door het uitvoeren van kinetische studies. Hiervoor werd M_n (numeriek gemiddeld moleculair gewicht) bestudeerd i.f.v. de conversie en $ln([M]_0/[M])$ i.f.v. de reactietijd (eerste orde kinetiek). Indien de polymerisatie gecontroleerd verloopt, wordt voor de beide gevallen een lineair verloop verwacht (zie 2.1.1). Een goede overeenkomst tussen de experimentele moleculaire gewichten met de theoretische M_n -waarden is eveneens een indicatie voor een gecontroleerde polymerisatie. Dit kan uitgedrukt worden als de initiatorefficiëntie, en duidt aan hoeveel procent van de initiator daadwerkelijk een levende polymeerketen gegenereerd heeft. Uiteraard is het de bedoeling om zo goed mogelijk 100% initiatorefficiëntie te benaderen wat wil zeggen dat er een snelle evenwichtsinstelling plaatsvindt en dat de transfer- en terminatiereacties onderdrukt zijn. Een gecontroleerde reactie gaat ook gepaard met lage polydispersiteiten (= M_w/M_n , PDI). Het verloop van de polydispersiteiten in functie van de conversie wordt daarom ook telkens weergegeven.

4.2.2. Homogene ATRP van MMA

Op het eerste zicht lijkt PEI een goede keuze als ligand voor een ATRP-katalysator. Toch kunnen er enkele bedenkingen worden gemaakt.1) Het polaire PEI, alsook het PEI/Cu(I)-complex, zijn oplosbaar in polaire solventen maar niet in vaak gebruikte meer apolaire solventen voor ATRP van MMA zoals tolueen en anisol. 2) Tertiaire amines worden geprefereerd als liganden voor het kopercomplex, gezien zo de gewenste redoxpotentiaal wordt verkregen en een goede evenwichtsligging wordt bekomen.¹ PEI bestaat echter uit secundaire amines (lineair PEI) of een combinatie van primaire, secundaire en tertiaire amines (vertakt PEI).

Ongemodificeerd VPEI als macroligand

Ongemodificeerd VPEI werd gebruikt als macroligand in de polymerisatie van MMA (Tabel 4-1). Er werd gekozen voor aceton (kpt. = 56°C) als solvent gezien het VPEI/Cu(I)-complex hierin oplosbaar is. Omwille van het lage kookpunt is de reactietemperatuur echter beperkt. De polymerisatie verloopt traag, na 3,5 uur wordt slechts 37% conversie bereikt. Bovendien bleek de reactie na enig tijd stil te vallen waardoor er nooit meer dan 40% conversie wordt bekomen. In Figuur 4-3 wordt links het verloop van de eerste orde kinetiek weergegeven die duidelijk niet lineair is. Er kan bijgevolg ook niet worden gesproken van een gecontroleerde polymerisatie. Verder wijken de bekomen moleculaire gewichten sterk af van wat theoretisch verwacht werd. Bovendien is een polydispersiteit van 1,79 veel te hoog voor homogene ATRP van MMA (Figuur 4-3 rechts).

Tabel 4-1: Reactieomstandigheden en analyseresultaten van homogene ATRP van MMA met VPEI als ligand voor een CuBr-katalysator.

[M]₀/[In]₀/ [Cu]₀/[ligand] ^{a,b}	Solvent/ T (°C)	Tijd (min)	Conversi (%) ^c	e M _{n,exp} (g/mol) ^d	M _{n,th} (g/mol) ^e	PDI ^d	F
200/1/1/1,5	Aceton / 50°C	210	37	14740	7600	1,79	0,52

 $V_{MMA}/V_{aceton} = 1/2$; ^a[M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB)), CuBr en ligand respectievelijk; ^b[ligand]=1/4 [N-atomen]; ^cbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^dbepaald via GPC; ^eM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^fF = initiatorefficiëntie = M_{n,th}/M_{n,exp}



Figuur 4-3: Kinetische studie van ATRP van MMA met een VPEI/Cu(I)-katalysator (Tabel 4-1). Links: eerste orde kinetische plot en de conversie i.f.v. de tijd; rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

Het gebrek aan controle kan als volgt verklaard worden. De primaire en secundaire amineliganden aanwezig in het VPEI-macroligand stabiliseren de deactivator Cu(II) meer dan tertiaire amines. Deze complexen hebben dus een negatievere redoxpotentiaal dan hun gealkyleerde analogen, waardoor ze reactievere ATRP-katalysatoren vormen.⁴ Het evenwicht kan echter te veel naar de kant van het actief speciës verschoven zijn, wat een verhoging in de radicaalconcentratie veroorzaakt, waardoor er meer transfer- en terminatiereacties optreden met een ongecontroleerde polymerisatie als gevolg.^{5, 6} Daarnaast vertonen de kopercomplexen met primaire en secundaire amineliganden een beperktere oplosbaarheid in minder polaire organische solventen in vergelijking met de tertiaire amineliganden. Een minder homogeen reactiemengsel zorgt ook voor een daling van de controle over de polymerisatie.

Het is dus noodzakelijk om de macroliganden te alkyleren zodat er uitsluitend tertiaire amines verkregen worden en de polymerisatie op een gecontroleerde manier kan verlopen.

Bovendien zijn de gemethyleerde en gepropyleerde PEI/Cu(I)-complexen beter oplosbaar in meer apolaire organische solventen zoals tolueen en anisol.

Gemodificeerde PE als-macroliganden

Het gemethyleerde LPMEI werd onder dezelfde reactiecondities als voorgaande reactie aangewend als macroligand voor een CuBr-katalysator met verschillende solventen (Tabel 4-2).

Tabel 4-2: Overzicht van de resultaten van ATRP van MMA met LPMEI/Cu(I) en VPMEI/Cu(I) als katalysator in verschillende solventen.^a

Nr. / symb.	Solvent/T (°C)	Tijd (min)	Conversie (%) ^ь	M _{n,exp} (g/mol) ^c	M _{n,th} (g/mol) ^d	PDI ^c	F ^e			
LPMEI/Cu(I) als katalysator										
1/∎	Aceton/50°C	300	37	9070	7650	1,19	0,84			
2/ ★	EtOAc/75°C	358	60	21770	12210	1,27	0,56			
3/ 🔺	Tolueen/100°C	328	79	23110	16100	1,53	0,70			
4 / •	Anisol/80°C	300	95	18920	19110	1,30	0,92			
VPMEI/Cu(I) als katalysator										
5	Tolueen/80°C	180	73	23380	13360	1,33	0,59			
6	Anisol/80°C	180	94	20220	18940	1,27	0,94			

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1,5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr en ligand respectievelijk; [ligand]=1/4 [N-atomen]; $V_{MMA}/V_{solvent} = 1/2$; ^bbepaald via ¹H-NMR (CDCI₃, 300 MHz); ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^e F = initiatorefficientie = M_{n,th}/M_{n,exp}



Figuur 4-4: Kinetische studie van ATRP van MMA met een LPMEI/Cu(I)-katalysator (Tabel 4-2). Links: eerste orde kinetische plot; rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

Het gebruik van het uitsluitend tertiair polyamine in aceton gaf duidelijk een betere controle over de polymerisatie, met een lage PDI en een betere benadering van de theoretische moleculaire gewichten als gevolg (Tabel 4-2, 1). Toch verloopt de reactie traag en konden er geen hoge conversies worden bekomen.

De reactiesnelheid kan verhoogd worden door de polymerisatie uit te voeren bij een hogere reactietemperatuur, waarvoor dus een ander solvent moet worden gekozen. Er werden drie solventen getest die reeds in de literatuur gebruikt werden voor ATRP van MMA, namelijk ethylacetaat, tolueen en anisol (Tabel 4-2, 2, 3 en 4). De polymerisatie in ethylacetaat bij een reactietemperatuur van 75°C verloopt eveneens traag en bovendien is er een slechte controle over het moleculair gewicht. Tolueen als solvent bij 100°C leidde tot snellere en hogere conversies, maar ook tot een hogere polydispersiteit en een mindere goede controle over de reactie wat duidelijk is af te leiden is uit het niet lineaire verloop van de eerste orde kinetiek (Figuur 4-4). Anisol bij 80°C bleek de beste solventkeuze voor homogene ATRPpolymerisatie van MMA met een LPMEI/Cu(I)-katalysator. Er werd bij hoge conversie een PDI van 1,30 bekomen. Zowel het verloop van ln([M]₀/[M]) i.f.v. de tijd en de evolutie van de moleculaire gewichten i.f.v. de conversie verlopen vrij lineair. Bovendien benaderen de moleculaire gewichten de theoretisch vooropgestelde gewichten. Dit alles wijst erop dat onder deze omstandigheden de reactie levend is (Figuur 4-4). Er werd een lichte afwijking van de lineariteit geobserveerd bij conversie hoger dan 85%. De reactie met het vertakte VPMEI als ligand werd uitgevoerd in tolueen en anisol bij een constante temperatuur van 80°C (Tabel 4-2, 5 en 6). De iets lagere temperatuur in tolueen als solvent gaf een lagere polydispersiteit tot gevolg, maar nog steeds een slechte controle over het moleculair gewicht. Bij dezelfde reactietemperatuur gaf het gebruik van anisol als solvent een lagere

polydispersiteit en een betere controle (hogere initiatorefficiëntie). Dit bevestigt dat anisol de betere solventkeuze is.

Vergelijken verschillende macroliganden

De andere twee gemodificeerde PEI's, VPMEI en LPPEI, werden eveneens getest als macroligand voor een ATRP/Cu(I)-katalysator. In Tabel 4-3 staan de bekomen resultaten voor de ATRP van MMA in anisol met de drie verschillende macroliganden alsook met PMDETA, als conventioneel ligand.

	katalysatorcom						
Nr. / symb.	Ligand	Tijd (min)	Conversie (%) ^b	M _{n,exp} (g/mol) ^c	M _{n,th} (g/mol) ^d	PDI ^c	F ^e
1/★	LPMEI	150	86	21140	17480	1,25	0,83
2 / ∎	VPMEI	140	86	19300	17480	1,26	0,91
3 / 🔺	LPPEI	150	73	21550	14830	1,25	0,69
4 / •	PMDETA ^f	192	70	21460	14170	1,22	0,66

Tabel 4-3: Overzicht van de resultaten van ATRP van MMA in anisol met verschillende

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1,5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr en ligand respectievelijk; [ligand]=1/4 [N-atomen]; $V_{MMA}/V_{anisol} = 1/2$; reactietemp. 80°C ^bbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^e F = initiatorefficiëntie = $M_{n,th}/M_{n,exp}$; ^f[ligand]= [PMDETA]

De polymerisatie gekatalyseerd door het VPMEI/Cu(I)-complex bleek een gelijkaardig verloop te kennen als deze met zijn lineaire variant (Tabel 4-3, 1 en 2; Figuur 4-5). Een snelle en gecontroleerde polymerisatie werd bekomen met een goede controle over het moleculair gewicht en een lage polydispersiteit. Gezien de reacties met beide gemethyleerde PEI-analogen geen significante verschillen vertonen, impliceert dat de coördinatie van beide macroliganden met Cu(I) gelijkaardig is en dat het katalysatorcomplex even goed benaderbaar is door de groeiende polymeerketen.

Een goede katalysatoractiviteit van de gemethyleerde PEI's kon worden verwacht gezien de structuur van de macroliganden vergelijkbaar is met de laag-moleculair-gewicht alifatische liganden PMDETA, HMTETA en Me₆TREN. In tegenstelling tot de laag-moleculair-gewicht liganden is de complexatie van de polymeerliganden met koper onderhevig aan sterische factoren en ladingsrepulsie van naburige koperkationen.⁷ Daarom kunnen er verschillende geometrieën aanwezig zijn afhankelijk van de sterisch en elektronisch mogelijkheden. De geometrie van het complex heeft echter een grote invloed op de redoxpotentiaal van het complex en bijgevolg op de katalytische activiteit. Zo is gekend dat vertakte liganden

reactievere complexen vormen dan lineaire liganden en quadridentate liganden verkozen worden boven tridendate liganden.⁸ Afhankelijk van welke complexatie overwegende aanwezig is in de polyamine/Cu(I)-structuur, zal de redoxpotentiaal van het macromoleculair complex de redoxpotentiaal benaderen van het corresponerende laag-moleculair-gewicht ligand/Cu(I)-complex.



Figuur 4-5: Kinetische studie van ATRP van MMA met LPMEI, VPMEI, LPPEI en PMDETA als ligand voor een CuBr-katalysator (Tabel 4-3). Links: rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

De reactie met het LPPEI/Cu(I)-complex verliep eveneens gecontroleerd, wat duidelijk is uit het lineair verband ln ([M]₀/[M]) i.f.v. de reactietijd. Toch verloopt de reactie trager dan bij de gemethyleerde PEI's, bovendien zijn de experimentele moleculaire gewichten hoger dan de theoretisch verwachte waarden. De tragere reactie alsook de hogere moleculaire gewichten zijn hoogstwaarschijnlijk te wijten zijn aan de sterische hinder van de langere propylzijketen. De katalysator is hierdoor minder bereikbaar waardoor de reactie trager verloopt.^{8, 9} Deze daling in katalysatoractiviteit door toedoen van een langere substituent werd eerder al ondervonden bij bv. het vervangen van de methylgroepen van Me₆TREN door ethylgroepen met maar liefst een ~ 10000 maal lagere activiteit tot gevolg.^{8, 10}

De verminderde bereikbaarheid zorgt ervoor dat de deactivatie in begin van de reactie, wanneer de concentratie $Cu(II)Br_2$ heel laag is, te traag verloop. Hierdoor is er een hoge radicaalconcentratie die de kans op transfer- en terminatiereacties verhoogd. Het vroegtijdig termineren van een deel van de radicalen zorgt dat de $[P^{\bullet}] < [In]_0$ en dus de polymerisatiegraad hoger zal zijn dan 200, wat zich dus vertaalt in hogere moleculaire gewichten. De transfer- en terminatiereacties zorgen er echter ook voor dat de Cu(II)concentratie toeneemt. Wanneer de concentratie voldoende is aangegroeid, wordt het evenwicht ingesteld en verloopt de reactie verder gecontroleerd. De kinetiek verliep dan ook lineair gedurende de rest van de reactie en de polydispersiteiten waren laag. De resultaten van de drie macroliganden werden vergeleken met PMDETA, een laagmoleculair-gewichts conventioneel ATRP-ligand, onder dezelfde reactieomstandigheden. Gezien de basisstructuur (gemethyleerde stikstoffen gescheiden door een ethyleengroep) gelijkaardig is aan dat van de LPMEI-eenheden zou men een vergelijkaardige katalysatoractiviteit verwachten. De ATRP-reactie bleek echter eenzelfde verloop te volgen als de reactie met het LPPEI/Cu(I)-complex. De eerste orde kinetiek is bij lage conversies lineair, maar bij vordering van de reactie is er een duidelijke afwijking te zien. Ook de moleculaire gewichten vielen hoger uit dan verwacht. Dit kan niet verklaard worden door de sterische hinder van een langere zijketen zoals bij LPPEI. Het is wel gekend dat korte alifatische amineliganden eerder heterogene Cu(I)-complexen vormen (er wordt telkens een neerslag geobserveerd).^{9, 11} In een heterogeen reactiemengsel is de katalysator minder toegankelijk, een verminderde met als gevolg controle en een vertraaqde evenwichtsinstelling.

Bij het variëren van de lengte van de zijketens op het ligand kunnen ook electronische effecten in overweging worden genomen. Het vervangen van de methylzijgroepen door de langere propylzijgroepen impliceert dat het ligand een iets sterker nucleofiel is. Dit maakt het katalysatorcomplex reactiever en zou een sneller reactieverloop tot gevolg moeten hebben. Het tegenovergestelde werd echter waargenomen. De sterische effecten overwegen dus op de eventueel aanwezige electronische effecten.

Het is duidelijk dat de goede oplosbaarheid van de polyamine/Cu(I)-complexen de ATRPreactie bevordert en een voordeel biedt t.o.v. laag moleculaire complexen. Dit effect werd eerder reeds geobserveerd bij een geïmmobiliseerde Me₆TREN/Cu(I)-katalysator op oplosbaar hypervertakt polyglycidol.¹¹

Vergelijking van de bekomen resultaten met andere homogene katalysatorsystemen met een polymeerdrager

Als de bekomen resultaten met de macroligand-kopercomplexen vergeleken worden met andere systemen waarbij er gebruikt wordt gemaakt van een oplosbare polymeerdrager voor een ATRP-ligand, is het duidelijk dat de gemodificeerde PEI/Cu(I)-complexen heel reactieve ATRP-katalysatoren vormen.¹¹⁻¹⁵ Met andere oplosbare polymeerdragers werden er ook goed gecontroleerde polymerisaties bekomen. De syntheses van deze ander polymeerdragers zijn echter langer, moeilijker en/of niet kwantitatief.

De gealkyleerde PEI-macroliganden zijn gelijkaardig aan het systeem van Shen et al., waarbij gestart wordt van hypervertakt polyethyleenimine (HPEI).¹⁵ Het HPEI werd gemodificeerd met ethylacrylaat of butylacrylaat via een Michaël additiereactie. De

polymerisatie van MMA met deze macroliganden verliep echter trager dan bij gebruik van VPMEI en LPMEI. Bovendien was een grotere overmaat aan macroligand t.o.v. het CuBr nodig, doordat de ethyl- en butylacrylaat zijketens de complexatie van de koperkatalysator bemoeilijken.

4.2.3. Recuperatie en hergebruik van VPMEI/Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA

Zoals in hoofdstuk 2 reeds uitvoering werd besproken, is één van de nadelen van ATRP de contaminatie van de bereide polymeren met de transitiemetaalkatalysator. In tegenstelling tot andere gekatalyseerde reacties, is de katalysatorefficiëntie van de ATRP-katalysator laag waardoor een relatieve grote hoeveelheid metaalcomplex nodig is, meestal in een 1/1 initiator/katalysator-verhouding. Gezien het metaalcomplex toxisch is en een ongewenste kleuring geeft aan de producten, is verwijdering van de katalysator onontbeerlijk. Adsorptie aan een silica- of een aluminakolom is één van de meest frequente gebruikte methodes om de koperkatalysator te scheiden van de polymeren (Hoofdstuk 2, 2.4.1).^{2, 16, 17} Deze extra zuiveringsstap brengt echter veel afval met zich mee en recuperatie van de katalysator is niet mogelijk. Matyjaszewski et al. rapporteerden ATRP uitgevoerd met een ppm-concentratie aan katalysator, ARGET ATRP, waardoor de kopercontaminatie van het eindproduct sterk wordt gereduceerd en een verwijdering van de katalysator niet meer nodig is (zie 2.1.2.3).¹⁸ De polymerisatiesnelheden zijn echter veel trager en deze methode is niet geschikt voor elk monomeer. Verscheidene onderzoeken werden dan ook uitgevoerd voor het efficiënt verwijderen van de katalysator en de mogelijkheid tot hergebruik.^{2, 3}

Een mogelijke scheidingsmethode die reeds werd onderzocht, is het gebruik maken van een verschillende oplosbaarheid van het product en het katalysatorcomplex. Dit kan ook hier worden toegepast. De polyamine/Cu(I)-complexen zijn namelijk goed oplosbaar in een grote verscheidenheid aan solventen o.a. ook methanol. PMMA is echter niet oplosbaar in methanol. Het katalysatorcomplex kon dus eenvoudig gescheiden worden van het product door PMMA neer te slaan in methanol. Het witte PMMA werd afgefiltreerd en het bekomen groene filtraat, dat het katalysatorcomplex bevat, werd geconcentreerd en gedroogd onder vacuüm om het solvent en de monomeerresten te verwijderen. Deze procedure werd uitgevoerd onder inerte atmosfeer en in ontgaste solventen, om te vermijden dat het Cu(I) werd geoxideerd tot Cu(II).

Na het isoleren van de katalysator uit het reactiemengsel, werd het hergebruik voor ATRP van MMA onder dezelfde reactiecondities als het eerste gebruik. De gehele isolatieprocedure

werd dan een tweede maal herhaald en de katalysator werd nogmaals hergebruikt voor de polymerisatie van MMA. De resultaten van dit hergebruik worden weergegeven in Tabel 4-4 en Figuur 4-6.

Nr. / symb.		Tijd (min)	Conversie (%) ^b	M _{n,exp} (g/mol) ^c	M _{n,th} (g/mol) ^d	PDI ^c	k _p ^{app} (min⁻¹) ^e
1/∎	1 ^{ste} gebruik	180	93	18750	18740	1,27	0,0182
2/ 🔺	2 ^{de} gebruik	180	75	14930	15120	1,31	0,0135
3/•	3 ^{de} gebruik	180	55	10920	11110	1,29	0,0084

Tabel 4-4: Overzicht van de resultaten van het hergebruik van een VPMEI/Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA in anisol ^a

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1,5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr en ligand respectievelijk; [ligand]=1/4 [N-atomen]; $V_{MMA}/V_{anisol} = 1/2$; reactietemp. 80°C ^bbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^e k_p^{app} = rico van de raaklijn aan de curve Figuur 4-6 links



Figuur 4-6: Het hergebruik van een VPMEI/Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA (Tabel 4-4). Links: eerste orde kinetische plot; rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

Voor beide reacties met de gerecycleerde katalysator verliep de polymerisatie trager in vergelijking met de reactie waarbij er nieuwe ongebruikte katalysator gebruikt werd. Er kon telkens een hoge conversie worden bekomen. Bij een eerste gebruik was dit 86% in minder dan 2,5 uur. Bij het eerste hergebruik werd 85% conversie bekomen in 6 uur terwijl bij het tweede hergebruik de reactie nog trager verliep en er pas na 7,5 uur 78% conversie verkregen werd. Voor alle reacties was er een lineaire stijging van de moleculaire gewichten i.f.v. de conversie en een lage polydispersiteit. Bij het hergebruik wijken de experimentele moleculaire gewichten wel iets meer af van de theoretische waarden.

De eerste orde kinetiek van alle drie reacties was in het begin van de polymerisatie telkens lineair, maar voor de hergebruikte katalysator wijken de curven af van het lineair verloop bij hogere conversies. De hellingsgraad van de curven ligt bij elke hergebruik ook lager, wat wijst op een daling in katalysatoractiviteit. De katalysatoractiviteit kan uitgedrukt worden als de richtingscoëfficiënt (rico) van de raaklijn aan de curve. In hoofdstuk 2 werd reeds vermeld dat als de eerste orde kinetiek een lineair verloop kent, de uitdrukking (2.6) van toepassing is, waarbij de rico de k_p^{app} (= schijnbare propagatieconstante) is (zie 2.1.2.6).

$$\ln \frac{[M]_0}{[M]} = k_p^{app} t$$
(2.6)

Gezien de curven bij hogere conversies afwijken van de lineariteit werden de initiële katalysatoractiviteiten bij lage conversies vergeleken. In de laatste kolom van Tabel 4-4 staan de k_p^{app} 's van de drie reacties. Hieruit blijkt dat bij het eerste hergebruik 74 % van de oorspronkelijke activiteit behouden werd, bij het tweede hergebruik was dit nog slechts 46 %.

De graduele daling van de katalysatoractiviteit kan verklaard worden door oxidatie van Cu(I) naar Cu(II). Deze vorming van Cu(II) kon plaatsvinden tijdens de polymerisatie (als gevolg van terminatiereacties), maar ook door oxidatie aan de lucht tijdens het isolatieproces van het VPMEI/Cu(I)-complex van het reactiemengsel. Tijdens het selectief neerslaan van het PMMA en filtratie, werd Cu(I) onvermijdelijk bloot gesteld aan de lucht, ondanks de nodige voorzorgen. Bijgevolg zal bij elke recyclagestap de concentratie aan Cu(II) stijgen. Een stijging in deactivator houdt in dat de reactiesnelheid afneemt. Daarnaast kan er ook een kleine hoeveelheid katalysator verloren gaan tijdens het recyclageproces. De mogelijkheid tot regeneratie na elke reactie werd weliswaar overwogen, maar bleek voor de VPMEI/CuBrnetwerken niet mogelijk. Het bleek dat de gebruikte reductantia het uitlogen van het koper bevorderen en dus de herwinning aan Cu(I) zo teniet doen.

De vorming van deactivator Cu(II) tijdens de katalysatorrecyclage werd eerder al gerapporteerd. In heterogene systemen, die onderhevig zijn aan diffusie, verbetert de vorming van Cu(II) de controle over de polymerisatie wanneer de katalysator werd hergebruikt.^{19, 20} Bij het hergebruik van homogene en macromoleculaire katalysator zoals hier is dit echter niet het geval.^{13-15, 21} De verhoogde Cu(II)-concentratie vertraagt de polymerisatiereactie, maar zorgt niet voor een verbetering van de controle over de polymerisatie.

Het selectief neerslaan van PMMA in methanol is een zeer effectieve methode om het product te scheiden van de macroligand/Cu(I)-katalysator. Kleinere ligandcomplexen zoals het PMDETA/Cu(I) zijn ook oplosbaar in methanol en worden dus ook verwijderd door een selectieve neerslagprocedure. Het VPMEI/Cu(I)-complex bleek echter selectiever te kiezen voor de oplossingsfase, waardoor er na slechts één neerslagcyclus al een wit PMMA-poeder

werd bekomen in tegenstelling tot het reactiemengsel met PMDETA/Cu(I) waar de neerslag een licht groen/blauwe kleur had en er dus een tweede precipitatiecyclus nodig was. Het gebruik van een macroligand zorgt dus voor een effectievere verwijdering van de katalysator.

Het koperresidu in het neergeslagen PMMA kon worden gereduceerd tot 12 ppm, wat 0,16 wt.% is van de initiële hoeveelheid koper dat werd gebruikt in de reactie. Voor de meeste homogene en heterogene systemen, waar polymeer en katalysator selectief neergeslagen of gefiltreerd worden, is het koperresidu in het eindproduct hoger dan 2 wt.% van de initiële hoeveel koper in het systeem.^{14, 21-23} In een ander voorbeeld waarbij een poly(ethyleen-*b*-ethyleenglycol) drager werd gebruikt, kon de koperrest gereduceerd worden tot 0,51 wt.% van de initiële hoeveelheid.¹⁹ Een gelijkaardige koperresidu als in ons systeem werd gevonden bij het gebruik van het acrylaatgemodificeerd HPEI-systeem.¹⁵

4.3. Gemodificeerd PEI als macroligand voor heterogene ATRP

In het voorgaande onderdeel is duidelijk gebleken dat de homogene macroligand/Cu(I)katalysator selectief kan worden gescheiden van het reactieproduct PMMA. De homogene macromoleculaire katalysator kan bovendien gerecupereerd en hergebruikt worden. Toch is de selectieve precipitatieprocedure tijdsrovend. Bovendien is de procedure volledig afhankelijk van een verschil in oplosbaarheid van katalysatorcomplex en product in een bepaald solvent, wat betekent dat niet alle polymeren op een even efficiënte manier kunnen worden gezuiverd. Een meer uniforme en snelle scheidingsmethode is de filtratie van een geïmmobiliseerde koperkatalysator (zie ook 2.4.3).

In hoofdstuk 3 werd reeds besproken dat de macroliganden op basis van PEI op een eenvoudige en efficiënte manier kunnen worden vernet met een dihalogeenalkaan tot een onoplosbaar netwerk. In tegenstelling tot de meeste andere heterogene katalytische systemen, waarbij er een laag-moleculair-gewicht ligandanaloog werd geïmmobiliseerd op een inerte vaste drager, doet het netwerk niet alleen dienst als dragermatrix maar ook als macroligand.

In 4.2 werd aangetoond dat zowel het lineaire als het vertakte gemethyleerde PEImacroligand een snellere en iets betere controle gaven over de polymerisatie van MMA in vergelijking met LPPEI. Onderling vertoonden LPMEI en VPMEI weinig verschillen. Toch bleek de immobilisatie op het VPMEI-netwerk beter en uniformer te verlopen dan op het LPMEI-netwerk, waar er donkere en lichtere groene gebieden werden geobserveerd. Bovendien is VPMEI het snelst en eenvoudigst te synthetiseren vanuit een commercieel beschikbare precursor (VPEI). Om die reden zal het VPMEI-netwerk, vernet met dibroomnonaan (DBN), als ligand-netwerk worden gebruikt om een CuBr-katalysator te immobiliseren.

Het VPMEI-netwerk werd voorafgaande aan de polymerisatie mechanisch vermalen om zo fijne netwerkdeeltjes te bekomen en bijgevolg tot een groot contactoppervlakte komen. Hierop werd maximaal 8 wt.% CuBr geïmmobiliseerd, wat neerkomt op een maximale koperbelading van 0,56 mmol/g (zie 3.3.1.3). 100 % immobilisatie kon niet worden bereikt, maar er werd wel telkens meer dan 70 % CuBr vastgehecht op de vaste drager. Gezien de heterogene katalysator direct na belading werd gebruikt, werd telkens van een 100 % immobilisatie exacte koperbelading uitgegaan. De werd nadien bepaald. De katalysatorverhoudingen vermeld in onderstaande reacties werden aangepast aan de bepaalde koperbelading op de gebruikte netwerken.

4.3.1. ATRP van MMA met een heterogene VPMEI/CuBr-katalysator

Als start om de heterogene VPMEI/CuBr-katalysator te evalueren voor ATRP werd gebruik gemaakt van de condities voor het corresponderende homogene systeem (Tabel 4-3, 2). Daar waar het gebruik van een solvent in homogene katalyse niet strikt noodzakelijk is, is dat bij heterogene katalyse wel. Gezien de mobiliteit van de katalysator door het vasthechten aan een vaste drager sterk gelimiteerd is, is het cruciaal dat de groeiende polymeerketen te allen tijde de nodige mobiliteit heeft om vlot naar het katalysatoroppervlak te kunnen bewegen. Hierbij zal de zwelcapaciteit van vaste drager in het reactiemengsel een grote invloed hebben.

Uit Tabel 4-5 is duidelijk dat onder dezelfde condities als bij van de homogene reactie er geen gecontroleerde VFATRP kan worden bekomen. Hoogstwaarschijnlijk liggen diffusieproblemen aan de basis hiervan. In hoofdstuk 2 werd al besproken dat de bereikbaarheid van het katalysatorcomplex van groot belang is voor controle over de polymerisatie. Blijkbaar is onder deze condities de bereikbaarheid ondermaats. Er zullen dus enkele aanpassingen moeten worden aangebracht aan de reactiecondities. Voor de praktische uitvoering van de heterogene ATRP-reacties wordt verwezen naar 6.3.2.

Nr.	[M]₀/[In]₀/[Cu]₀ ^a	Tijd (min)	Conversie (%) ^b	M _{n,exp} (g/mol) ^c	M _{n,th} (g/mol) ^d	PDI ^c	F ^e
1	200/1/0,7	1300	11	6310	2290	2,31	0,36
2	200/1/3	120	7	4410	1680	3,01	0,38

Tabel 4-5: Overzicht van de resultaten van ATRP van MMA in **anisol** met CuBr geïmmobiliseerd op VPMEI-2,5 mol% DBN.

^a[M]₀, [In]₀, [Cu]₀ = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr respectievelijk; $V_{MMA}/V_{anisol} = 1/2$; reactietemp. = 80°C ^bbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^eF = initiatorefficiëntie = M_{n,th}/M_{n,exp}

In tegenstelling tot de meeste andere heterogene katalysatoren, waar de liganden zich hoofdzakelijk aan het oppervlak van de vaste drager bevinden, kan het VPMEI-netwerk over het gehele volume koper immobiliseren. Wanneer er vanuit gegaan wordt dat de katalyse vooral aan het oppervlak van de heterogene katalysator plaatsvindt, zal niet alle geïmmobiliseerde koper even beschikbaar zijn. De effectieve actieve katalysatorhoeveelheid zal dus lager liggen dan wat er in reactie is gebracht. Om deze reden werd er een overmaat katalysator toegevoegd aan de reacties (theoretisch: $[In]_0/[Cu]_0 = 1/4$, experimenteel: $[In]_0/[Cu]_0 = 1/3$). Er wordt sneller tot enige conversie gekomen, maar er was nog steeds geen sprake van een gecontroleerde polymerisatie.

De bereikbaarheid van het katalysatorcomplex hangt sterk samen met de mobiliteit van de katalysator. Deze mobiliteit werd reeds door verscheidene onderzoeksgroepen verbeterd door enerzijds de katalysator vast te hechten aan een flexibele spacer of anderzijds de dragermatrix meer compatibel te maken met het reactiemedium.^{2, 3, 24} Gezien de VPMEI-drager ook dienst doet als ligand kan er geen gebruik worden gemaakt van een spacer, maar het netwerk en reactiemedium kunnen wel beter op elkaar worden afgestemd.

In hoofdstuk 3 werd aangetoond dat het VPMEI-DBN-netwerk twee keer zo goed zwelt in tolueen dan in anisol (3.3.1.2). Visueel werd inderdaad vastgesteld dat het heterogene katalysatornetwerk beter zwol in tolueen. Door de hogere zwelling kon er dan ook effectief een hogere conversie worden bekomen en een lagere polydispersiteit in vergelijking met de reactie in anisol (Tabel 4-6, 2).

Nr.	[M]₀/[In]₀/[Cu]₀ ^a	Cu(II)Br (mol%) ^b	Tijd (min)	Conversie (%) ^c	M _{n,exp} (g/mol) ^d	M _{n,th} (g/mol) ^e	PDI ^d
1/	homogeen ^f	0	252	82	28490	16660	1,31
2	200/1/3	0	230	43	28810	8860	1,62
3	200/1/1,5	1	300	43	11180	8710	1,84
4 / 🔺	200/1/3	1	300	72	19070	14630	1,82
5/ ★	200/1/3,4	3	300	67	18810	13520	1,54

Tabel 4-6: Overzicht van de resultaten van ATRP van MMA in **tolueen** met CuBr geïmmobiliseerd op VPMEI-2,5 mol% DBN.

^a[M]₀, [In]₀ en [Cu]₀ = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr respectievelijk; $V_{MMA}/V_{tolueen} = 1/2$; reactietemp. = 80°C; ^bmol% (CuBr/Me₆TREN-oplossing in aceton) t.o.v. totale hoeveelheid koper ^cbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^dbepaald via GPC; ^eM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^f[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1,5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand]; [ligand]=1/4 [N-atomen]

Toch verloopt de reactie nog steeds niet gecontroleerd. De experimentele moleculaire gewichten zijn een heel stuk hoger dan de theoretische waarden, wat een indicatie is dat er vrij veel terminatie plaatsvond door een te trage deactivatie. De oorzaak van de trage deactivatie wordt door de meeste auteurs toegeschreven aan diffusie van de groeiende polymeerketen naar de geïmmobiliseerde katalysator. Faucher et al. benaderde de heterogene katalyse op een iets andere manier en legde de basis van het probleem bij de locatie-isolatie van de katalytische sites (zie 2.4.3.1).²⁵ Men kwam tot de conclusie dat om een gecontroleerde polymerisatie te bekomen, de deactivatie niet kon plaatsvinden aan het heterogeen katalysatoroppervlak maar via een kleine hoeveelheid homogene deactivator. Steunende op datzelfde principe ontwikkelden Hong et al. het **geïmmobiliseerde/oplosbare hybride katalysatorsysteem**.²⁶⁻²⁹ Het katalysatorsysteem bestond uit de geïmmobiliseerde katalysator CuBr/4,4'-dimethyl-2,2'-bipyridine(dMbpy)-complex en slechts 0,3 tot 3 mol%

(t.o.v. de totale hoeveelheid katalysator) homogene katalysator $Cu(II)Br_2/Me_6TREN$. Dit bleekt voldoende te zijn om de deactivatie voldoende te versnellen.

Om de controle over de heterogene katalyse met de VPMEI-netwerken te verbeteren werd er daarom besloten eveneens een kleine hoeveelheid oplosbare deactivator toe te voegen. 1 en 3 mol% Cu(II)Br₂/Me₆TREN opgelost in aceton (0,00452 M) werd toegevoegd aan het reactiemedium. In Figuur 4-7 zien we dat voor beide reacties met homogene deactivatie een lineair verloop werd bekomen in de ln([M]₀/[M])-tijd grafiek, die licht afbuigt bij hoger conversies. Beide reacties verlopen ongeveer even snel, maar trager dan de homogene reactie. Bij het toevoegen van slechts 1 mol% Cu(II) werd er echter geen controle bekomen van de moleculaire gewichten en een polydispersiteit van 1,82. Deze reactie verloopt dus nog steeds niet gecontroleerd. Bij het gebruik van 3 mol% Cu(II) werd wel een stijging van M_n i.f.v. de conversie waargenomen en een lagere polydispersiteit van 1,54. In vergelijking met de homogene reactie verloopt de heterogene reactie iets trager en werd er een hoger polydispersiteit bekomen. Toch kan er gezegd worden dat het toevoegen van een kleine hoeveelheid deactivator de heterogene reactie gunstig beïnvloedt met een gecontroleerd polymerisatie tot gevolg.

Verder kan nog worden opgemerkt dat een overmaat aan heterogene katalysator t.o.v. de initiator noodzakelijk bleek om hoge conversies te bekomen. De verhouding $[In]_0/[Cu]_0$ moet daarbij groter zijn dan 1/1,5 , zo niet wordt er initieel een snelle conversie bekomen waarna de eerste orde kinetiek afvlakt bij het benaderen van 50 % conversie (Tabel 4-6, 3).



Figuur 4-7: Het gebruik van een heterogene VPMEI/Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA met toevoeging van een kleine hoeveelheid deactivator Cu(II)Br₂/Me₆TREN in vergelijking met de ATRP reactie met een homogene VPMEI/Cu(I)-katalysator (Tabel 4-6). Links: eerste orde kinetische plot; rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

ATRP van MMA met CuBr geïmmobiliseerd op een VPMEI/PS-netwerk

Het VPMEI-netwerk kan ook gecombineerd worden met een tweede component, waardoor het netwerk andere eigenschappen vertoont. Zo werd er een netwerk gesynthetiseerd met de componenten VPMEI en polystyreen (PS) (zie 3.3.2). Dit netwerk kan na immobilisatie van de koperkatalysator een betere zwelgraad vertonen dan een puur VPMEI-netwerk. De reden hiervoor is dat de complexatie van VPMEI met koper in feite tot extra vernetting leidt wat nefast is voor de zwelling van het netwerk. Wanneer PEI gecombineerd wordt met een ander dragermateriaal zoals styreen dat geen complexerende eigenschappen heeft, maar wel een goed zwelgedrag in het reactiemedium vertoont, werd er van uitgegaan dat die daling in zwelling na kopercomplexatie gereduceerd zou worden. Gezien reeds werd aangetoond via het vervangen van anisol door tolueen als solvent, dat zwelling een grote invloed kan hebben op het reactieverloop, is het mogelijk dat de incorporatie van PS een positief effect heeft op de polymerisatie.

Styreen en vernetter vinylbenzylchloride (VBCI) werd gepolymeriseerd in aanwezigheid van VMPEI. VMPEI en het monomeermengels werden gemengd in een 50/50 verhouding. Op het bekomen netwerk werd op eenzelfde wijze als het VPMEI-DBN-netwerk CuBr geïmmobiliseerd, hierbij werd een koperbelading van 0,46 mmol/g bekomen.

Dezelfde reactiecondities werden gebruikt als eerder voor heterogene ATRP van MMA, namelijk tolueen als solvent, een reactietemperatuur van 80°C en er werd 3 mol% homogene deactivator CuBr₂/Me₆TREN toegevoegd. Het resultaat van de polymerisatie is terug te vinden in Tabel 4-7 en Figuur 4-8.

Nr.	[M]₀/[In]₀/[Cu]₀ ^a	Cu(II)Br (mol%) ^ь	Tijd (min)	Conversie (%) [°]	M _{n,exp} (g/mol) ^d	M _{n,th} (g/mol) ^e	PDI ^d
1/■	200/1/3,3	3	300	38	5030	7800	1,70

Tabel 4-7: ATRP van MMA in tolueen met CuBr geïmmobiliseerd op VPMEI/PS-netwerk.^a

^a[M]₀, [In]₀, [Cu]₀ = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB), CuBr respectievelijk; $V_{MMA}/V_{tolueen} = 1/2$; reactietemp. 80°C; ^bmol% (CuBr₂/Me₆TREN-oplossing in aceton) t.o.v. totale hoeveel koper ^cbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^dbepaald via GPC; ^eM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀)



Figuur 4-8: Het gebruik van een VPMEI/PS-Cu(I)-katalysator voor ATRP van MMA (Tabel 4-7). Links: eerste orde kinetische plot; rechts: M_n en PDI in functie van de conversie.

Hoewel de eerste orde kinetiek een lineair gedrag vertoont, is dit niet het geval voor M_n in functie van de tijd. Ook de hogere polydispersiteiten wijzen op een eerder ongecontroleerde polymerisatie. De reactie verloopt ook een stuk trager dan met het VPMEI-DBN-netwerk. Er werd verwacht dat het VPMEI/PS-netwerk een betere zwelgraad zouden vertonen onder de gebruikte reactieomstandigheden en daardoor een betere controle over de polymerisatie zou teweegbrengen. Dit verhoopte resultaat werd echter niet waargenomen. Met andere woorden, een sluitende verklaring voor de bekomen resultaten kon niet worden gevonden. Een uitsluitend VPMEI-netwerk blijkt de beste keuze als dragermateriaal voor de ATRP-reactie van MMA.

4.3.2. Recuperatie en hergebruik van een heterogene VPMEI/CuBrkatalysator voor ATRP van MMA

Eén van de beoogde voordelen van heterogene katalyse is de snelle recuperatie en hergebruik van de katalysator. Ook in dit werk werd nagegaan of de VPMEI/CuBr-netwerken herhaaldelijk konden worden ingezet voor de ATRP van MMA en wat de gevolgen hiervan waren voor de katalytische activiteit.

De vaste katalysator werd na gebruik door filtratie gescheiden van het reactiemengsel, gewassen en gedroogd. Vervolgens werd er weer tolueen, MMA, initiator en homogene deactivator toegevoegd aan de katalysator en werd de reactie herhaald onder dezelfde reactieomstandigheden. De heterogene VPMEI/CuBr-katalysator werd tweemaal hergebruikt. De resultaten zijn terug te vinden in Tabel 4-8 en Figuur 4-9.

Nr. / symb.		Tijd (min)	Conversie (%) ^b	M _{n,exp} (g/mol) ^c	M _{n,th} (g/mol) ^d	PDI ^c	k _p ^{app} (min⁻¹) ^e
1/∎	1 ^{ste} gebruik	300	67	18810	13520	1,54	0,0051
2 / 🔺	2 ^{de} gebruik	310	70	17750	14110	1,64	0,0061
3/ ★	3 ^{de} gebruik	285	62	16890	12420	1,56	0,0055

Tabel 4-8: Overzicht van de resultaten van het hergebruik van een heterogene VPMEI/Cu(I)katalysator voor ATRP van MMA in tolueen.^a

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀ = 200/1/3,4 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ = initiële concentratie monomeer, initiator (2-EBiB) en CuBr respectievelijk; 3 mol% CuBr₂/Me₆TREN-oplossing (0,00452 M) in aceton t.o.v. totale hoeveel koper; V_{MMA}/V_{anisol} = 1/2; reactietemp. = 80°C ^bbepaald via ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀); ^ek_p^{app} = rico van de raaklijn aan de curve Figuur 4-9 links.



Figuur 4-9: Het hergebruik van een heterogene koperkatalysator geïmmobiliseerd op een VPMEInetwerk voor ATRP van MMA (Tabel 4-8). Links: eerste orde kinetische plot; rechts M_n en PDI in functie van de conversie.

Zowel het eerste gebruik als het hergebruik van het katalytisch systeem toont een lineaire stijging van de moleculaire gewichten i.f.v. de conversie. De moleculaire gewichten zijn echter hoger dan theoretisch verwacht maar alle drie de reacties vertonen ongeveer eenzelfde initiatorefficiëntie van > 70%. De PDI van de beide hergebruiken zijn telkens iets hoger dan het eerste gebruik. Ln([M]₀/[M]) i.f.v. de tijd verloop initieel lineair, maar vertoont afbuiging bij hogere conversies.

De curves zijn sterk gelijklopend, wat er op wijst dat de katalysatoractiviteit bij hergebruik zo goed als onveranderd blijft. De initiële k_p^{app} 's (= rico's van de raaklijnen aan de curven) zijn weergegeven in Tabel 4-8. Het stabiel blijven van de katalysatoractiviteit wijst erop dat de katalysatorhoeveelheid constant blijft bij hergebruik. Het eventuele verlies van katalysator door ofwel uitloging van het geïmmobiliseerd CuBr ofwel oxidatie van Cu(I) tot Cu(II) blijkt niet groot genoeg te zijn om een significante daling in katalysatoractiviteit teweeg te brengen.

Eén van de belangrijkste objectieven van heterogene katalyse is een zo snel, eenvoudig en efficiënt mogelijke scheiding van de katalysator en reactieproduct. Het al dan niet uitlogen van de katalysator is hierbij een belangrijk gegeven. Gezien in dit werk het ligand niet werd vastgehecht aan een inerte vaste drager, maar het macroligand zelf werd vernet tot dragerstructuur is het niet mogelijk dat het ligand/CuBr-complex als dusdanig kan uitlogen. De sterkte van het macroligand/Cu-complex zal dus bepalen in welke mate het koper kan loskomen onder de gegeven reactieomstandigheden. In hoofdstuk 3 werd reeds de sterke kopercomplexerende eigenschappen besproken van PEI en zijn derivaten. Het gebruikte VPMEI/Cu-complex zou dus goed bestand moeten zijn tegen de hier aangewende reactieomstandigheden.

In Tabel 4-9 is de hoeveelheid koper weergegeven die teruggevonden werd in de reactieproducten die bekomen werden na de heterogene gekatalyseerde polymerisatie van MMA met het VPMEI/CuBr-netwerk uit Tabel 4-8. De reactieproducten werden uitsluitend geïsoleerd door afdamping van het solvent en monomeerresten, waardoor eventueel uitgeloogd koper zich nog steeds bij het eindproduct bevond.

	Experimenteel bepaalde Cu- gehalte (ppm) ^a	Cu-residu i.v.m. totale Cu-gehalte (wt.%)	
1 ^{ste} gebruik	80	0,51	
2 ^{de} gebruik	111	0,74	
3 ^{de} gebruik	101	0,60	
	1 ^{ste} gebruik 2 ^{de} gebruik 3 ^{de} gebruik	Experimenteel bepaalde Cu- gehalte (ppm)ª1 ^{ste} gebruik802 ^{de} gebruik1113 ^{de} gebruik101	

Tabel 4-9: Kopergehalte bepaald in PMMA-producten van de heterogene katalyse met VPMEI/CuBr-netwerk uit Tabel 4-8.

^abepaald via ICP-OES; van het reactiemengsel werd enkel het solvent en monomeerresten verwijderd en verder op geen enkele manier gezuiverd.

Als alle koper dat geïmmobiliseerd werd op het VPMEI-netwerk zou vrijkomen en in het reactiemengsel terecht zou komen, zou dit een theoretische koperconcentratie geven van meer dan 15000 ppm. Het koperresidu dat effectief in het PMMA-product terug gevonden werd, is slechts een fractie hiervan, en bedraagt nog geen 1 wt.% van het in totaal gebruikte koper in de reactie. Sterker nog, als er vanuit gegaan wordt dat de hoeveelheid homogene deactivator Cu(II)/Me₆TREN, dat werd toegevoegd aan het begin van de reacties, nog steeds terug te vinden is in het filtraat na beëindigen van de reactie, zou het koperresidu meer dan 500 ppm moeten bedragen. Het effectief teruggevonden kopergehalte is ongeveer 5 keer lager. Dit suggereert dat een deel van het homogene Cu(II) is opgenomen door het VPMEI-netwerk. Bij aanvang van de reactie was er ongeveer 0,48 mmol/g CuBr geïmmobiliseerd op

het VPMEI-netwerk, wat lager is dan de theoretische maximale ladingscapaciteit van het netwerk. Het netwerk kan dus in principe nog extra koper opnemen. Het immobilisatieproces is echter niet zo snel, waardoor zal de opname van Cu(II) geleidelijk aan gebeurt tijdens de reactie.

Deze extra opname van de deactivator Cu(II) door het netwerk zou een verklaring kunnen geven waarom het lineair verloop van de eerste orde kinetiek in Figuur 4-9 na enige tijd afbuigt. Als Cu(II) in de loop van de reactie wordt opgenomen door het netwerk en bijgevolg verdwijnt uit het reactiemengsel, is er na enige tijd een significante daling van de concentratie aan homogene deactivator. Hierdoor zal de deactivatie vertragen en de terminatiereacties stijgen.

Figuur 4-10 toont de kleurloze reactieproducten die werden bekomen na driemaal gebruik van het VPMEI/CuBr-netwerk als heterogene katalysator.



Figuur 4-10: Reactieproducten van drievoudig gebruik van de VPMEI/CuBr heterogene katalysator waarbij enkel het solvent is verwijderd en verder geen enkele zuivering is uitgevoerd.

Vergelijking van de bekomen resultaten met andere heterogene katalysatorsystemen

Net zoals in dit werk gebruikten de meeste onderzoekers eveneens de polymerisatie van MMA als testreactie voor de evaluatie van het gesynthetiseerde heterogene katalysatorsysteem.^{2, 3} De aangewende reactieomstandigheden zijn wel wat verschillend, maar over het algemeen gebeurt de reactie in oplossing en bij een reactietemperatuur van tussen 70 en 90 °C. Rekening houdend met het feit dat de reactiecondities en de [M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[Ligand]₀-verhouding voor elk systeem zijn aangepast om een zo goed mogelijke controle te bekomen over de polymerisatie, kunnen de behaalde resultaten vergeleken worden met de resultaten behaald in de literatuur waarvan enkele worden weergegeven in Tabel 4-10 (voor een uitgebreide vergelijking wordt verwezen naar de review van Faucher et al.³ en naar de literatuurstudie in hoofdstuk 2).^{2, 3}

De polymerisaties uitgevoerd met heterogene katalysatoren zijn meestal minder gecontroleerd in vergelijking met de corresponderende homogene polymerisaties. Toch worden vaak goede resultaten bekomen waaruit de gecontroleerde aard van de reacties blijkt. Over het algemeen kunnen PDI's worden bekomen in de orde van 1,4 – 1,6 en is er een lineaire stijging van de moleculaire gewichten i.f.v. de conversie. De experimenteel bekomen moleculaire gewichten liggen wel meestal hoger dan de theoretisch vooropgestelde waarden, waardoor de initiatorefficiëntie lager ligt dan 0,80. De reden hiervoor is een vertraagde evenwichtsinstelling bij de start van de reactie, of nog, een te trage deactivatie in het begin van de reactie, waardoor er terminatie- en transferreacties optreden. Toch slagen sommige heterogene katalysatorsystemen er in om de mate van controle zoals gevonden in homogene katalyse te benaderen: bv. enkele fysisch geadsorbeerde katalysatoren.^{19, 30, 31} De reden voor de nauwe polydispersiteiten en goed gecontroleerde M_n is volgens Faucher et al. het gevolg van een minder sterke binding van de katalysator aan de vaste drager waardoor er een groot genoeg deel aanwezig is als homogene katalysator die de deactivatie kunnen versnellen.²⁵ Er werden echter ook enkele heterogene systemen met covalent gebonden katalysatorcomplexen gerapporteerd waarmee er uitstekende gecontroleerde polymerisaties werden bekomen. Voorbeelden zijn de JandaJels met geïmmobiliseerd TEDETA/CuBr-katalysator²² (Tabel 4-11, 3) en een gesegmenteerde netwerk bestaande uit PTHF en PHEMA eveneens gefunctionaliseerd met het TEDETA-ligand²⁴ (Tabel 4-11, 4). Beide systemen danken hun goede controle voor ATRP aan de verhoogde compatibiliteit van de dragermatrix aan het reactiemedium. Door het plaatsen van een polyethyleenglycolspacer tussen de silicadrager en het TEDETA-ligand kon Shen et al. hetzelfde effect bekomen (Tabel 4-11, 2).²⁰ Deze katalysatorsystemen zijn ontworpen om de diffusielimitatie te reduceren en worden daarom ook wel katalysatoren van de tweede generatie genoemd.

Bij gebruik van een TEDETA/CuBr-katalysator zowel op de JandaJels als op de gesegmenteerde netwerken werd er echter telkens een kleine hoeveelheid koper teruggevonden in het eindproduct, respectievelijk 330 ppm en 590 ppm. Dit is slechts een kleine fractie van wat er in totaal aanwezig is in de reactie, maar het kan voldoende zijn om op te treden als homogene deactivator, net zoals deze die bewust wordt toegevoegd in het geïmmobiliseerde/oplosbare hybride katalysatorsysteem van Hong et al.²⁶⁻²⁹ en waarvan ook in dit werk gebruikt werd gemaakt.

In vergelijking met de resultaten bekomen door het hybridesysteem van Hong et al., waar een bipy/Cu(I)-complex werd geïmmobiliseerd, gaf de heterogene VPMEI/CuBr-katalysator een minder gecontroleerde polymerisatie met een hogere PDI van 1,54 t.o.v. 1,2 (Tabel 4-11, 5). Het VPMEI/CuBr-systeem is echter sneller en er blijkt geen verlies van

128

katalysatoractiviteit op te treden bij hergebruik zonder dat er de katalysator werd geregenereerd voor elk hergebruik. Er werd reeds aangetoond dat de alifatische tri- en quadridentaat ligand/Cu(I)-complexen, waartoe ook het VPMEI/Cu(I)-complex kan worden gerekend, een negatievere redoxpotentiaal en een sterkere complexatie dan het bipy/Cu(I)-complex vertonen en bijgevolg reactievere katalysatorsysteem vormen.⁸

De VPMEI-netwerken nemen ook een deel van de homogene katalysator op. Voor andere heterogene katalysatoren is er bij hergebruik telkens een verlies van katalysatoractiviteit vastgesteld of een regeneratiecylcus nodig om dezelfde activiteit te bekomen. Uitloging van de geïmmobiliseerde katalysator werd ook meestal vastgesteld in meer of mindere mate.

				Conver	/ uren)		
NL. ref.		⊢ a.b	pDIp	1 ^{ste}	2 ^{de}	3 ^{de}	Cu-rest
Nr.	Katalysatorsysteem	F	PDI	gebruik	gebruik	gebruik	(ppm)
1	VPMEI-netwerk/Cu(I) + Me ₆ TREN/CuBr ₂	0,72	1,54	67/5	70/5	62/4,5	~100
2 ²⁰	SiO ₂ -N N L E PEG spacer L = TEDETA	0,75	1,32	78/6	73/9	-	-
3 ²²	JandaJel N N CuBr	0,89	1,29	96/8	85/6	-	330
4 ²⁴	PTHF/ PHEMA NCuBr	0,95	1,34	80/3	56/3	50/3	590
5 ²⁶⁻²⁸		0,75	1,2	95/24	91/20	70/29	107
+ Me	TREN/CuBr ₂	ASIE					

 Tabel 4-10:
 Vergelijking van de ATRP resultaten bekomen met de VPMEI-netwerk/Cu(I) katalysator

 met enkele heterogene koperkatalysatorsystemen van de tweede generatie.

^aF = initiatorefficiëntie = M_{n,th}/M_{n,exp}; ^bVoor 1^{ste} gebruik katalysator

4.4. VPMEI/CuBr-katalysator voor ATRP van styreen

Naast MMA werd ook de mogelijkheid tot ATRP van styreen getest. Styreen is naast MMA één van de eerste monomeren die werden onderzocht in ATRP.³²⁻³⁴

Net zoals bij MMA werd eerst de homogene ATRP van styreen onderzocht met de VPMEI/CuBr-katalysator. Als initiator werd gekozen voor methyl-2-broompropionaat en een reactietemperatuur van 100°C.¹¹ Er werden drie verschillende solventen gebruikt: aceton (bij reflux), anisol en tolueen in een 2/1 solvent/styreen-verhouding. Bij gebruik van aceton werd er geen polymerisatie vastgesteld en bij anisol en tolueen verliep de reactie traag. Wanneer de reactie werd uitgevoerd in bulk, verliep de polymerisatie heel snel en werd er in minder dan 30 minuten meer dan 50 % conversie bekomen. Het bekomen GPC-chromatogram is echter bimodaal, waarbij blijkt dat een deel van de ketens gecontroleerd werd gepolymeriseerd waarbij een goede overeenkomst is tussen de experimenteel en theoretische moleculaire gewichten, en een deel vrij radicalair met heel hoge moleculaire gewichten. Het al dan niet gebruik van een solvent heeft dus een grote impact op de reactie. Een echt gecontroleerde polymerisatie met hoge conversie kon echter niet worden bekomen.

Nr.	Ligand	Solvent / T (°C)	Tijd (min)	Conversie (%) ^b	M _{n,exp} ^c (g/mol)	M _{n,th} ^d (g/mol)	PDI ^c
1	VPMEI	aceton / reflux	200	0	n.b.	n.b.	n.b.
2	VPMEI	anisol / 100	210	26	5050	5320	1,34
3	VPMEI	tolueen / 100	200	22	5640	4780	1,37
4	VPMEI	Bulk / 100	25	53	bimodaal ^e	11230	4,44
5	VPMEI/CuBr- netwerk ^f	tolueen / 100	280	41	15470	9100	2,12

Tabel 4-11: Resultaten van homogene en heterogene ATRP-reacties van styreen met VPMEI/CuBr of VPMEI/CuBr-netwerk als katalysatorcomplex.

 a [M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1,5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initiële concentratie monomeer, initiator (methyl-2-broompropionaat), CuBr en ligand respectievelijk; [ligand]=1/4 [N-atomen]; V_{styreen}/V_{solvent} = 1/2; ^bbepaald via ¹H-NMR; ^cbepaald via GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversie x [M]₀/[In]₀);

^ebimodaal met piekgewichten 11980 en 104710

 f [M]₀/[In]₀/[Cu]₀ = 200/1/3,4; 3 mol% homogene Cu(II)Br₂/Me₆TREN toegevoegd; koperbelading netwerk 48 mmol/g

Met de heterogene katalyse in gedachten is het echter noodzakelijk dat er een solvent wordt gebruikt. Het reactiemengsel moet te allen tijde vloeibaar zijn zodat er een lage viscositeit is en de groeiende polymeerketens voldoende mobiliteit hebben om de heterogene katalysator te benaderen. Bij bulkpolymerisatie stijgt de viscositeit van het reactiemengsel snel met de conversie en bij het bereiken van 50 % conversie is het reactiemengsel te viskeus voor

heterogene ATRP. Om zelfs bij hoge conversies een lage viscositeit te hebben is een grote hoeveelheid solvent nodig. Daarom werd gekozen om de heterogene ATRP van styreen met VPMEI- 2,5 mol% DBN-netwerken beladen met 0,48 mmol/g CuBr te testen onder dezelfde omstandigheden als de heterogene ATRP van MMA, namelijk met een tolueen/styreen-verhouding van 2/1 en 3 mol% homogene deactivator Cu(II)Br/Me₆TREN (Tabel 4-11, 5).

In vergelijking met de homogene reactie werd er met de heterogene katalysator een snellere conversie bekomen. Het resultaat toont ook aan dat er weinig controle is over de reactie. Er werd een brede polydispersiteit verkregen en de moleculaire gewichten zijn een stuk hoger dan de theoretische waarden. Blijkbaar kan er met het toevoegen van een kleine hoeveelheid deactivator niet de nodige controle verkregen worden, wat wel het geval was bij ATRP van MMA. Verder onderzoek is nodig om de optimale condities voor ATRP van styreen met de heterogene VPMEI/Cu(I)-katalysator te bepalen.

Er werden slechts twee ATRP-polymerisaties van styreen gerapporteerd met behulp van een heterogene katalysator. Zowel het hybridesysteem van Hong et al.²⁷ als het systeem van Hizal et al.³¹ waarbij PMDETA/CuCl₂ geadsorbeerd aan silica en de Cu(I)-katalysator *in situ* werd geregenereerd, konden een goede gecontroleerde polymerisatie van styreen verwezenlijken. Bij andere heterogene katalysatoren werd bij voorkeur gebruik gemaakt van de polymerisatie van MMA als testreactie. Zoals doet vermoeden uit de resultaten bekomen in dit werk, leent MMA zich waarschijnlijk beter tot polymerisatie via een heterogene katalysator dan styreen.

4.5. Besluit

De gemodificeerde PEI's werden in dit hoofdstuk geëvalueerd als macroliganden voor een koperkatalysator voor ATRP.

LPMEI, VPMEI en LPPEI werden gecombineerd met CuBr voor de homogene katalyse van de polymerisatie van MMA. Met alle drie de macroligand/Cu(I)-complexen werd een gecontroleerde polymerisatie bekomen voor dit monomeer (in tegenstelling tot polymerisatie van styreen). De polymerisatie met de LPPEI/Cu(I)-katalysator vertoonde echter een lagere katalysatoractiviteit in vergelijking met de gemethyleerde PEI's, wat te wijten is aan de grotere sterische hinder van de langere propylzijketen. De LPMEI- en VPMEI-kopercomplexen bleken zelfs reactiever dan de PMDETA/Cu(I)-katalysator, een vaak gebruikt laag-moleculair-gewichts ATRP-ligand. De goede oplosbaarheid van het polyamine/CuBr-complex alsook de plaatselijke hogere concentraties katalysatorcomplexen komen de katalysatoractiviteit ten goede.

Het polyamine/CuBr-complex kon efficiënt verwijderd worden door selectieve precipitatie van het bekomen polymeer PMMA in methanol waarbij het kopergehalte gereduceerd werd tot slechts 12 ppm. Het katalysatorcomplex dat achterbleef in het filtraat werd gerecupereerd en succesvol hergebruikt voor de ATRP van MMA. Er werd bij elk hergebruik een verlies van katalysatoractiviteit vastgesteld en bijgevolg een verlies aan controle over de polymerisatie.

Een koperkatalysator werd geïmmobiliseerd op een VPMEI-DBN-netwerk en aangewend voor de heterogene katalyse van de polymerisatie van MMA. Heterogene katalyse heeft twee voordelen, namelijk het eenvoudig en efficiënt verwijderen van het kopercomplex en de mogelijkheid tot het hergebruiken van de katalysator. Het grote verschil in vergelijking met eerder gerapporteerde heterogene katalysesystemen, is dat er in dit werk geen inerte dragerstructuur gebruikt werd maar dat het macroligand zelf werd vernet tot een onoplosbaar netwerk. Hierdoor krijgt het netwerk de dubbele functie van drager en ligand. In combinatie met een kleine hoeveelheid deactivator werd een gecontroleerde polymerisatie van MMA bekomen, waarvan de resultaten vergelijkbaar zijn met andere heterogene katalysatoren, doch met een bredere polydispersiteit en een lagere initiatorefficiëntie in vergelijking met de homogene katalyse. Het VPMEI/CuBr-netwerk werd gerecupereerd en hergebruikt voor dezelfde polymerisatie waarbij er geen verlies van katalysatoractiviteit werd vastgesteld. Het kopergehalte dat teruggevonden werd in het geïsoleerde PMMA was minder dan 1 wt.% van de totale hoeveelheid koper dat zich initieel bevond in de reactie. Dit is zelfs minder dan de hoeveelheid homogene katalysator die werd toegevoegd.
Daarnaast werd ook een gesegmenteerd netwerk op basis van VPMEI en PS getest als vaste drager/ligand voor de heterogene katalyse van de polymerisatie van MMA. Met het toevoegen van een tweede component werd gepoogd de zwelgraad te verbeteren van de vaste drager en zo een betere controle over de polymerisatie te bekomen. De reactie uitgevoerd met dit vaste katalysatorsysteem was echter minder gecontroleerd dan met het VPMEI-DBN-netwerk.

4.6. Referenties

- 1. J. H. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, in *Transition metal macromolecular design*, eds. L. S. Boffa and B. M. Novak, American Chemical Society: washington DC, 2000, pp. 207 223.
- 2. Y. Q. Shen, H. D. Tang and S. J. Ding, *Prog. Polym. Sci.*, 2004, **29**, 1053-1078.
- 3. S. Faucher and S. P. Zhu, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2007, 45, 553-565.
- 4. N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *J. Organomet. Chem*, 2007, **692**, 3212-3222.
- 5. J. H. Xia, S. G. Gaynor and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1998, **31**, 5958-5959.
- 6. G. Kickelbick, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1999, **32**, 2941-2947.
- 7. A. von Zelewsky, L. Barbosa and C. W. Schlapfer, *Coord. Chem. Rev.*, 1993, **123**, 229-246.
- 8. W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4953-4959.
- 9. M. H. Acar, C. R. Becer, H. A. Ondur and S. Inceoglu, in *Controlled/Living Radical Polymerization: From synthesis to materials*, ed. K. Matyjaszewski, American Chemical Society: Washington, DC, 2006, pp. 97-110.
- 10. Y. Inoue and K. Matyjaszewski, *macromolecules*, 2004, **37**, 4014-4021.
- 11. K. R. Kumar, J. N. Kizhakkedathu and D. E. Brooks, *Macromol. Chem. Phys.*, 2004, **205**, 567-573.
- 12. S. Liou, J. T. Rademacher, D. Malaba, M. E. Pallack and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2000, **33**, 4295-4296.
- 13. Y. Q. Shen and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2001, **34**, 8603-8609.
- 14. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 3182-3185.
- 15. Z. Shen, Y. Chen, H. Frey and S. E. Stiriba, *Macromolecules*, 2006, **39**, 2092-2099.
- 16. I. Ydens, S. Moins, F. Botteman, P. Degee and P. Dubois, *E-Polymers*, 2004.
- 17. H. Q. Zhang, C. H. Abeln, M. W. M. Fijten and U. S. Schubert, *E-Polymers*, 2006, 1-9.
- 18. W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 39-45.
- 19. Y. Q. Shen, S. P. Zhu, F. Q. Zeng and R. H. Pelton, *Macromolecules*, 2000, **33**, 5427-5431.
- 20. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 5812-5818.
- 21. G. Barre, D. Taton, D. Lastcoueres and J. M. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 7764-7765.
- 22. M. E. Honigfort and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2003, **36**, 3111-3114.
- 23. R. Tanaka, I. Ueoka, Y. Takaki, K. Kataoka and S. Saito, *Macromolecules*, 1983, **16**, 849-853.
- 24. L. Jonckheere *doctoraatsthesis*, Universiteit Gent, 2005.
- 25. S. Faucher and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4690-4695.
- 26. S. C. Hong, J. F. Lutz, Y. Inoue, C. Strissel, O. Nuyken and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 1075-1082.
- 27. S. C. Hong and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2002, **35**, 7592-7605.
- 28. S. C. Hong, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2001, **34**, 5099-5102.
- 29. S. C. Hong, D. Neugebauer, Y. Inoue, J. F. Lutz and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 27-35.
- 30. D. M. Haddleton, D. Kukulj and A. P. Radigue, *Chem. Commun.*, 1999, 99-100.
- 31. G. Hizal, U. Tunca, S. Aras and H. Mert, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2006, **44**, 77-87.
- 32. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 5614-5615.
- 33. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1995, **28**, 7572-7573.
- 34. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1995, **28**, 7901-7910.

Abstract

In dit hoofdstuk worden de gemodificeerde PEI-macroliganden voor een homogeen en heterogeen Cu(I)-katalysatorcomplex gebruikt voor de koper(I)-gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (CuAAC). Deze zogenaamde 'click' reactie tussen een azide en een eindstandig alkyn verloopt uiterst snel, regioselectief en efficiënt met vorming van een stabiele triazoolring.

Het gebruik van de gemodificeerde PEI-macroliganden en PEI-netwerken werd geëvalueerd voor de modelreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen onder verschillende reactiecondities. De reactie werd gevolgd in functie van de tijd met behulp van on-line FTIR of ¹H-NMR. De testreacties werden verder uitgebreid voor de 'click' reacties op macromoleculaire reagentia. De heterogene katalysator werd meerdere malen hergebruikt, waarbij de mate van het behoud van katalysatoractiviteit alsook de katalysatorrest in de eindproducten werd bepaald.

Hoofdstuk 5 Gemodificeerd polyethyleenimine als macroligand voor kopergekatalyseerde 'click' chemie

5.1. Inleiding

De testreactie aangewend in dit hoofdstuk is er één die de laatste jaren erg aan populariteit heeft gewonnen, namelijk de koper(I)-gekatalyseerde Huisgen azide-alkyn cycloadditie (CuAAC) die behoort tot de groep van de zogenaamde 'click' reacties.¹⁻⁴ Ook hier maakt men gebruik van een ligand om enerzijds het metaal in oplossing te brengen en anderzijds als base om de reactie te bevorderen. In tegenstelling tot ATRP, waar er een delicaat evenwicht bestaat tussen een slapend en actief speciës, is de 'click' reactie een enkelvoudige koppeling tussen twee functionele groepen, met name een azide- en alkynfunctie. Doch speelt de keuze van het ligand, solvent, reagentiaverhoudingen en reactieomstandigheden een cruciale rol in de kinetiek van de reactie. Het gebruik van een macromoleculair ligand kan verschillende voordelen opleveren in zowel de homogene als de heterogene katalyse van de CuAAC-reactie (zie ook 3.1). Een homogeen macroligand kan een verhoogde oplosbaarheid van de katalysator teweegbrengen macromoleculaire en katalysatorcomplexen zijn makkelijker te verwijderen in vergelijking met zijn laag-moleculairgewicht analogen. Een macroligand kan vernet worden tot een heterogene drager voor een koperkatalysator zonder dat er een inert dragermateriaal aan te pas komt. Deze heterogene katalysator is gemakkelijk te verwijderen door een eenvoudige filtratie en bovendien herbruikbaar.

De gemodificeerde polyethyleenimines (PEI's) vormen uitstekende macroliganden voor de CuAAC vanwege hun kopercomplexerende en basische eigenschappen en goede oplosbaarheid in organische solventen. Bovendien zijn de gealkyleerde PEI's eenvoudig te vernetten tot een onoplosbare polymeernetwerk die kan dienstdoen als drager en ligand/base. De homogene macroligand/Cu(I)-complexen werden eerst gekarakteriseerd voor de homogene 'click' reactie en vergeleken met andere vaak gebruikte liganden. Verscheidene parameters werden gevarieerd om zo de invloed op de reactiekinetiek te

137

onderzoeken. Aanvankelijk werd er gebruik gemaakt van een modelreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen, maar dit werd uitgebreid naar koppelingreacties met macromoleculen. In een tweede fase werden de vernette PEI-structuren aangewend als vaste drager voor de koperkatalysator in de heterogene 'click' reactie. Naast de verscheidene parameters die ook al werden onderzocht bij de homogene katalyse, worden ook de recyclage en de diffusieproblematiek besproken.

5.2. Gemodificeerd PEI als macroligand voor homogene 'click' chemie

werkmethode

De conversie van de homogene CuAAC-reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen (Figuur 5-1) evenals die met macromoleculen werd gevolgd in functie van de tijd met behulp van on-line Fourier transformatie infrarood spectroscopie (FTIR). De azidegroep heeft namelijk een karakteristiek signaal bij 2100 cm⁻¹ (R-N₃ stretch) dat duidelijk te onderscheiden is van de andere signalen. De afname van dit signaal in functie van de tijd kan dus als maat genomen worden voor het verloop van de reactie. Een voorbeeld hiervan is voorgesteld in Figuur 5-2. Omdat het eindpunt (100 % conversie) soms niet eenduidig kon worden bepaald, werd meestal gekozen om de reactietijd bij 50% conversie te vermelden. (Experimentele gegevens: zie 6.4.3)



Figuur 5-1: 'Click' reactie tussen fenylacetyleen en benzylazide gekatalyseerd door Cu(I).



Figuur 5-2: Volgen van de 'click' reactie a.d.h.v. de daling van het azide signaal via on-line FTIR.

5.2.1. Invloed van het ligand

De 'click' reactie kan in essentie doorgaan in afwezigheid van een ligand.^{5, 6} Veelal worden de reacties dan uitgevoerd in waterig milieu waarin het koper oplosbaar is en wordt er gestart van een Cu(II)-zout in combinatie met een reductans zoals natriumascorbaat.⁵⁻⁷ Als men echter 'click' reacties wil uitvoeren in organische, en bijgevolg minder polaire solventen zoals THF, ethylacetaat, tolueen e.a., is het gebruik van een ligand aangewezen om de oplosbaarheid van het koper te verzekeren en voorkomt het de vorming van niet reactieve polynucleaire Cu(I)-acetylides.⁶ Bovendien heeft de aard van het ligand een aanzienlijke invloed op de reactiesnelheid. Een zacht ligand (bv. halogenen) vormt een te zwak complex met het koper waardoor de redoxtoestand labiel is, daarentegen zal een te sterk ligand (bv. nitriles) de activiteit van het koperkatalysator volledig onderdrukken.⁸

Amines blijken net zoals bij ATRP de meest geschikte liganden te zijn, waarbij de alifatische amines de voorkeur genieten boven pyridine gebaseerde liganden. Golas et al. onderzochten verscheidene katalytische systemen waarbij de volgende reeks kon opgesteld worden met afnemende relatieve reactiesnelheidscontanten: PMDETA (230) > HMTETA (55) > Me₆TREN (50) > tpy (8,5) > TPMA (1,7) > geen ligand (1) > bpy (0,43).⁹ De hoge reactiesnelheden voor alifatische amines kunnen gemotiveerd worden aan de hand van het algemeen aanvaard mechanisme voor de Cu(I)-gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (zie 2.2.2). De grotere elektronendonerende eigenschappen van de alifatische amines bevorderen de vorming van het Cu(I)-alkyn π -complex, wat wordt aangenomen een belangrijke stap te zijn in de reactie. Bovendien hebben de alifatische amines een groter basisch karakter in vergelijking met de pyridinegebaseerde liganden en vormen ze een labieler kopercomplex, waardoor de azidecoördinatie aan het kopercentrum makkelijker is. Merk ook op dat het aantal stikstoffen waarover het ligand beschikt eveneens een effect heeft op de 'click' reactie. Tridentate liganden vertonen een duidelijk grotere reactiesnelheid dan quadridentate liganden. Quadridentate liganden omringen het Cu(I) immers op een zodanige manier dat de coördinatie verzadigd wordt en het bijgevolg de coördinatie met het alkyn zou kunnen hinderen. Ten slotte zal ook de grootte van het ligand een invloed hebben op de reactie. Een volumineus ligand kan de benadering van het alkyn en azide tot het katalytisch centrum sterisch hinderen waardoor de reactie vertraagd wordt.

Bepaling van de optimale N/Cu verhouding

Als dit alles in overweging wordt genomen, vormen de alifatische polyamines op basis van PEI uitstekende kandidaten als macroligand voor de 'click' reactie. Gezien de structuur van het macroligand kan worden aangenomen dat de stikstofatomen enige sterische hinder en beperkte beweeglijkheid ondervinden waardoor niet alle atomen beschikbaar zijn voor de complexatie met het koper. Daarom wordt er een hogere N/Cu-verhouding verwacht in vergelijking met een verhouding 3 of 4 voor de gebruikelijke liganden zoals PMDETA of bpy. Om een geschikte verhouding te bepalen voor verder reacties werd de N/Cu ratio gevarieerd van 6, 12, 24 tot 36 (Tabel 5-1).

In Figuur 5-3 wordt de afname van de azideabsorbantie weergegeven voor een stijgende N/Cu-verhouding. Een duidelijke versnelling van de reactie werd waargenomen wanneer de N/Cu-verhouding verhoogd werd van 6 tot 12 en 24. Voor de N/Cu-verhoudingen 24 en 36 bleef de reactiesnelheid min of meer constant. Er werd daarom gekozen om verdere reacties uit te voeren met een N/Cu = 24 gezien er bij deze verhouding geen precipitatie van het CuBr werd geobserveerd (wat wel nog het geval was bij N/Cu = 12). Een overmaat aan ligand is niet ongewoon voor 'click' reacties, gezien het ligand naast complexatie met het koper, ook dienst doet als base wat de reactie bevordert.^{10, 11}

Nr.	Ligand	N/Cu ratio	Tijd bij 50 % conversie (min)
1	VPMEI	6	132
2	VPMEI	12	62
3	VPMEI	24	44
4	VPMEI	36	40

Tabel 5-1: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen gekatalyseerd met een CuBr/VPMEI-complex met variërende N/Cu ratio.

EtOAc werd gebruikt als solvent bij kT; alkyn/azide (eq.) = 1,0; CuBr/azide (eq.) = 0,2; [benzylazide] = 94 mM; [fenylacetyleen] = 94 mM; [CuBr] = 19 mM.



Figuur 5-3: Afname van de azide absorbantie i.f.v. tijd waarbij de N/Cu ratio werd gevarieerd van 6 tot 36. (Tabel 5-1).

Merk ook op dat bij een alkyn/azide-verhouding gelijk aan 1 de reacties meer dan 3 uur nodig hebben om tot volledige conversie te komen. Voor volgende reacties werd deze verhouding dan ook verhoogd tot 2,2 om kortere reactietijden te bekomen. De invloed van de stoechiometrie wordt verder besproken in 5.2.3.

Vergelijking van de macroliganden met conventionele liganden

De katalytische activiteit van de gemodificeerde PEI/CuBr-complexen werd vergeleken met enkele van de meest gebruikte liganden uit literatuur, namelijk PMDETA, bipyridine (bpy), HMTETA, diïsopropylethylamine (DIPEA) en TBTA (Figuur 5-4).³ TBTA is een speciaal geval gezien het zelf het product is van een 'click' reactie. Verscheidene onderzoeken hebben uitgewezen dat de 'click' producten, en dan in het bijzonder de poly(1,2,3-triazolen), uiterst

geschikt zijn voor de Cu(I) stabilisatie/bescherming voor de CuAAC reactie.^{8, 12, 13} Dit laatste in acht genomen, zou het 'click' product van benzylazide en fenylacetyleen, 1-benzyl-4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazool (BnPht), eveneens als ligand kunnen optreden, waardoor de reactie gedeeltelijk autokatalytisch zou verlopen. Dit zal ook worden nagegaan in de volgende bespreking.



PMDETA N,N,N',N",N"-pentamethyldiëthyleentriamine







HMTETA N,N,N',N'',N''',N'''-hexamethyltriëthyleentetraamine



DIPEA diïsopropylethylamine



Figuur 5-4: Enkele veel gebruikte liganden voor de CuAAC-reactie.

PMDETA blijkt veruit het beste ligand voor het uitvoeren van 'click' reacties in organische solventen zoals ethylacetaat (Tabel 5-2 en Figuur 5-5 links). Het PMDETA/Cu(I)-complex is dan ook goed oplosbaar in ethylacetaat, dit in tegenstelling tot de andere ligand/Cu(I)-complexen. Hoewel bpy, DIPEA, HMTETA en het 'click' product in vrije vorm goed oplosbaar zijn in ethylacetaat, wordt er na toevoegen van CuBr telkens een neerslag gevormd. Bpy vormt een rood-bruin Cu(I)-complex dat gedeeltelijk neerslaat, waardoor een deel van de homogene katalyse verloren gaat met een langere reactietijd tot gevolg. Het groene DIPEA/Cu(I)-complex slaat nagenoeg volledig neer waardoor de katalyse eerder heterogeen dan homogeen verloopt. Het BnPht/Cu(I)-complex vormt eerst een witte neerslag die na enkele uren fel geel wordt. Alhoewel dit op een betere complexatie van de koperkatalysator zou kunnen wijzen, bevordert dit de reactiesnelheid geenszins en wordt er na 24 uur nog

geen 50 % conversie behaald. Bij HMTETA werd eveneens een witte neerslag waargenomen, deze verkleurde echter na verloop van tijd niet en de licht groene ongecomplexeerde CuBr-neerslag was nog steeds aanwezig, waardoor kon worden geconcludeerd dat er totaal geen complexatie plaatsvond. Er werd dan ook geen conversie geobserveerd. Het staat bekend dat hoewel TBTA een uiterst geschikt ligand is voor de CuAAC-reactie, het moeilijk oplosbaar is organische solventen. Vaak werden dan ook combinaties van solventen met water gebruikt.⁸ Het TBTA/Cu(I)-complex is eveneens weinig oplosbaar in ethylacetaat en vormt een witte suspensie die na enige tijd lichtgroen kleurt. Ondanks het duidelijk heterogeen karakter van de katalysereactie, wordt volledige conversie bereikt na ongeveer 2,5 uur, wat nogmaals de sterkte van dit ligand bewijst.

Nr.	Ligand	Solvent	N/Cu ratio	Tijd bij 50 % conversie (min)
1	Geen ligand	EtOAc	0	Geen conversie
2	PMDETA	EtOAc	3	4
3	bpy	EtOAc	4	33
4	TBTA	EtOAc	4	90
5	DIPEA	EtOAc	4	260
6	HMTETA	EtOAc	4	Geen conversie
7	'click' product	EtOAc	4	1530
8	VPMEI	EtOAc	24	8
9	LPPEI	EtOAc	24	42
10	PMDETA	DMF	3	22
11	TBTA	DMF	4	16
12	bpy	DMF	4	120
13	VPMEI	DMF	24	200 (15 % conv.)
14	PMDETA	Aceton	3	13
15	VPMEI	Aceton	24	21
16	LPMEI	Aceton	24	18
17	LPPEI	Aceton	24	26

Tabel 5-2: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met verschillende liganden.

[alkyn]/[azide] = 2,2; [CuBr]/[azide] = 0,2;. [benzylazide] = 94 mM; [fenylacetyleen] = 207 mM; [CuBr] = 19 mM; kT



Figuur 5-5: Afname van de azide absorbantie i.f.v. de tijd voor verschillende liganden in EtOAc als solvent (Tabel 5-2).

Uit voorgaande bespreking blijkt duidelijk dat bij 'click' reacties in organische solventen zoals ethylacetaat een ligand vereist is die het Cu(I) kan complexeren en bijgevolg in oplossing kan brengen. Zonder ligand of met een niet complexerend ligand lijkt de reactie niet te kunnen doorgaan. Wanneer het ligand/Cu(I)-complex goed oplosbaar is in het reactiemengsel, wordt de reactiekinetiek bevorderd, doch wanneer het complex slechts gedeeltelijk of zelfs bijna niet oplost, kan nog altijd volledige conversie worden bekomen, dit echter na langere reactietijden. Monodentate liganden zijn duidelijk minder efficiënt. Dus in tegenstelling tot de poly(1,2,3-triazolen) zoals TBTA, die een goede katalytische activiteit vertonen, zijn de mono(1,2,3-triazolen) zoals BnPht weinig geschikt als ligand voor 'click' reacties. De autokatalytische bijdrage aan de reacties van de gevormde 'click' producten kan bijgevolg verwaarloosd worden.

Het macroligand VPMEI vormt een goed oplosbaar complex met koper in de meeste organische solventen. Bovendien is de VPMEI-keten opgebouwd uit alifatische tertiaire amines dewelke beschouwd worden als zeer geschikte liganden voor Cu(I) en hebben een acceleratievermogen voor de CuAAC-reactie.⁹ Het VPMEI/Cu(I)-complex blijkt dan ook een goede katalysator voor de CuAAC-reactie. Figuur 5-5 rechts toont aan dat VPMEI één van de betere liganden blijkt voor de CuAAC-reactie, mede dankzij de goede oplosbaarheid van het Cu(I)-complex: van de geteste laag-moleculair-gewicht liganden die werden getest, moet het enkel PMDETA laten voorgaan. Hoewel ook het LPPEI/Cu(I)-complex eveneens goed oplosbaar is in ethylacetaat, verloopt de katalyse een stuk trager dan met VPMEI. Dit wordt toegeschreven aan de langere propylzijketen die voor meer sterische hinder zorgt in vergelijking met de kleine methylgroep van VPMEI, waardoor de coördinatie van zowel het alkyn als het azide vertraagd wordt.

De Cu(I)-complexen van de drie meest performante laag-moleculaire-gewicht liganden, PMDETA, TBTA en bipyridine, en het macroligand VPMEI werden eveneens vergeleken in het polairdere solvent DMF, waarin alle complexen goed oplosbaar zijn (Tabel 5-2, 10-13 en Figuur 5-6). Het TBTA/Cu(I)-complex blijkt nu de beste katalysator te zijn en presteert beduidend beter dan in ethylacetaat, waarin het niet oplosbaar was. De oplosbaarheid van het Cu(I)-complex speelt duidelijk een grote rol in de kinetiek van de CuAAC-reactie. De 'click' reactie met PMDETA-, bpy-, en VPMEI/Cu(I)-complex verlopen daarentegen trager in DMF dan in ethylacetaat. Alle drie de Cu(I)-complexen zijn nochtans oplosbaar in zowel ethylacetaat als DMF en voor het bpy/Cu(I)-complex is de oplosbaarheid in DMF zelfs beter. Toch worden er tragere reactiekinetieken bekomen. Er moeten dus nog andere factoren een invloed hebben naast de oplosbaarheid. Op dit solventeffect wordt in meer detail ingegaan in 5.2.2.



Figuur 5-6: Afname van de azide absorbantie i.f.v. de tijd voor PMDETA, TBTA, bpy en VPMEI in DMF als solvent (Tabel 5-2, 10-13).

Het lineaire LPMEI/CuBr-complex bleek niet oplosbaar in ethylacetaat. Daarom werd er gekozen voor het gemeenschappelijk solvent aceton om een vergelijking te maken tussen LPMEI, VPMEI, LPPEI en PMDETA (Tabel 5-2, 14-17). Uit Figuur 5-7 blijkt dat de reactie met het lineaire LPMEI een gelijkaardige reactiekinetiek vertoont in vergelijking met zijn vertakte variant VPMEI. Dit is niet verwonderlijk gezien de gelijkaardige structuur van beide macroliganden. De reactie met PMDETA als ligand is opnieuw sneller dan met het macroligand, maar merk op dat het ongeveer drie keer langer duurt om tot volledige conversie te komen ten opzichte van de reactie in ethylacetaat. Hetzelfde werd

waargenomen bij het VPMEI/Cu(I)-complex. Opnieuw zien we dat de keuze van het solvent niet mag onderschat worden. Dit wordt in het volgende onderdeel besproken.



Figuur 5-7: Afname van de azide absorbantie i.f.v. tijd met PMDETA, VPMEI, LPMEI en LPPEI als ligand en aceton als solvent (14-17 van Tabel 5-2).

5.2.2. Invloed van het solvent

Het solvent waarin de 'click' reactie wordt uitgevoerd is uiteraard belangrijk, niet alleen voor de oplosbaarheid van de reagentia maar ook dat van het ligand/Cu(I)-complex. Een homogeen reactiemengsel impliceert immers een goede bereikbaarheid van de katalysator en dus een snellere kinetiek. Oplosbaarheid is echter niet de enige factor waarmee moet worden rekening gehouden bij de keuze voor een bepaald solvent, zoals zal blijken uit volgende bespreking.

De 'click' reactie tussen fenylacetyleen en benzylazide gekatalyseerd met het PMDETA/CuBr-complex en met het VPMEI/CuBr-complex werd uitgevoerd in solventen met variërende polariteit. Er werd gekozen voor DMF, methanol, aceton, THF en ethylacetaat (Tabel 5-3).

Nr.	Ligand	Solvent	N/Cu ratio	Tijd bij 50 % conversie (min)
1	PMDETA	MeOH	3	114
2	PMDETA	DMF	3	22
3	PMDETA	Aceton	3	13
4	PMDETA	THF	3	4
5	PMDETA	EtOAc	3	4
6	VPMEI	MeOH	24	210 (17% conv.)
7	VPMEI	DMF	24	210 (15% conv.)
8	VPMEI	Aceton	24	22
9	VPMEI	THF	24	9
10	VPMEI	EtOAc	24	8

Tabel 5-3: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met PMDETA en VPMEI als ligand in verschillende solventen.

[alkyn]/[azide] = 2,2; [CuBr]/[azide] = 0,2; [benzylazide] = 94 mM; [fenylacetyleen] = 207 mM; [CuBr] = 19 mM.



Figuur 5-8: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met PMDETA (links) en VPMEI (rechts) als ligand in verschillende solventen (Tabel 5-3).

Uit Figuur 5-8 blijkt dat de CuAAC-reacties uitgevoerd in de solventen ethylacetaat en THF een gelijkaardige reactiesnelheid vertonen voor beide katalytische complexen en dat deze duidelijk sneller zijn dan de reacties in meer polaire aceton, methanol en DMF. De reactiesnelheid van de 'click' reactie kan bijgevolg gelinkt worden aan de polariteit van het solvent. De polariteit van een solvent wordt kwantitatief weergegeven als de diëlektrische constante ε_r (Tabel 5-4). De trend die werd waargenomen is een dalende reactiesnelheid wanneer de diëlektrische constante, ofwel polariteit, stijgt. Een polair solvent kan immers concurreren met het alkyn voor de coördinatie met het koper en dus de vorming van het Cu(I)-acetylide afremmen.⁹ Dit is gelijkaardig aan het effect van quadridentate liganden ten

opzichte van tridentate liganden op de kinetiek (zie 5.2.1). Bij het gebruik van PMDETA als ligand bleek dat de reactie uitgevoerd in DMF duidelijk sneller verloopt in vergelijking met de reactie in methanol, hoewel DMF een hogere diëlektrische constante heeft dan methanol. Een mogelijke verklaring hiervoor zou kunnen te vinden zijn in de verschillende structuur van beide solventmoleculen. DMF is een dipolair aprotisch solvent waarvan de positieve pool sterisch is afgeschermd door de methylgroepen, en zal bijgevolg enkel positieve ladingen solvateren. methanol daarentegen is een polair protisch solvent dat zowel kationen als anionen kan solvateren.

Bij het mechanisme van de koppelingsreactie (zie 2.2.2, Figuur 2-10) is in stap 9 (Figuur 5-9) tezien dat het azide het Cu-acetylide-complex benadert met zijn negatieve pool. Solvatatie en stabilisatie van deze negatieve pool door methanol kan bijgevolg de complexatie van het azide aan het kopercomplex hinderen en de reactiesnelheid vertragen. Bij de reacties met VPMEI als macroligand in DMF en methanol werd er geen uitgesproken verschil opgemerkt. De reacties verliepen bij beide gevallen veel trager dan in minder polaire solventen zoals THF, ethylacetaat en aceton. Het vertragend effect van het extra solvaterend effect van azide door methanol is dan ook gering.

label	5-4: Diele	ektrische	constanten	٤r

Solvent	Diëlektrische constante (bij 20°C) ¹⁴
DMF	36,7
Methanol	32,6
Aceton	20,6
THF	7,6
EtOAc	6,02



Figuur 5-9: Tussenstap in het mechanisme van de CuAAC reactie waarbij het azide het Cuacetylide benadert. Links: solvatatie van het azide door methanol; rechts: solvatatie van het azide door DMF.

Solventen met een diëlektrische constante ϵ_r kleiner dan 15 worden beschouwd als apolair.

Voor LPPEI blijkt dit coördinerend solventeffect veel minder uitgesproken. De tijd nodig om tot volledige conversie te komen in aceton (Figuur 5-7) is niet veel langer dan wanneer ethylacetaat werd gebruikt (Figuur 5-5 rechts). Het sterisch effect van de propylzijketen kan ervoor zorgen dat het solvent het al even moeilijk heeft om met de katalysator te coördineren als het alkyn.

Bij TBTA als ligand zien we dit solventeffect niet. De reactie verloop veel sneller in DMF, wat een goed solvent is voor het TBTA/Cu(I)-complex, dan in ethylacetaat, waarin het complex niet oplost (Tabel 5-2, 4 en 11). Hieruit blijkt dat het al dan niet homogeen zijn van het

reactiemengsel toch nog de doorslag zal geven. De beperkte oplosbaarheid van TBTA is welgekend en kan een belemmering vormen. Dit probleem kan omzeild worden door het TBTA vast te hechten aan een goed oplosbaar polymeer.¹⁵

Voor de keuze van het solvent is het dus noodzakelijk om de oplosbaarheid van de reagentia en het katalytisch complex af te wegen ten opzichte van het mogelijke concurrerende coördinatievermogen van het solvent.

5.2.3. Invloed van de stoechiometrie

5.2.3.1. Alkyn/azide verhouding

Een 'click' reactie heeft als één van de kenmerken dat er bij equimolaire hoeveelheden van de reagentia 100 % conversie kan bereikt worden, dus overmaten zijn in principe niet nodig. Toch verkiest men er meestal om in een overmaat van het alkyn of azide te werken zodat de reactie sneller verloopt en volledige omzetting verzekerd is. Er werd tot nu toe vooral een alkyn/azide ratio van 2,2 gebruikt, gezien dit tot snel, doch nog steeds meetbare reactiesnelheden leidde. Als deze alkyn/azide verhouding verkleind wordt naar 1,5 en 1,1 zien we dat initieel de reactiekinetiek niet veel vertraagt (Tabel 5-5 en Figuur 5-10).

Naarmate de reactie vordert, wordt het verschil in reactiesnelheid duidelijker en duurt het langer tot hoge conversies worden bereikt. Een kleinere overmaat aan alkyn heeft bijgevolg een grotere afremming van de reactiesnelheid tot gevolg. De dalende reactiekinetiek is bovendien meer uitgesproken bij het gebruik van VPMEI als ligand. Het verkleinen van de alkyn/azide verhouding vergroot het moeilijker bereikbaar zijn van de katalytische site door de sterische hinder van de polymeerketen sterker uit.

Nr.	Ligand	Alkyn/azide ratio	Tijd bij 50 % conversie (min)	Tijd bij 80 % conversie (min)
1	PMDETA	2,2	4	7
2	PMDETA	1,5	5	8,5
3	PMDETA	1,1	9,5	22
4	VPMEI	2,2	8	15
5	VPMEI	1,5	17	46
6	VPMEI	1,1	23	131

Tabel 5-5: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met PMDETA en VPMEI als ligand met een variërende alkyn/azide verhouding.

EtOAc werd gebruikt als solvent bij kT; [CuBr]/[azide] = 0,2; $[N]_{VPMEI}/[CuBr] = 24$; $[N]_{PMDETA}/[CuBr] = 3$; [benzylazide] = 94 mM; [CuBr] = 19 mM.



Figuur 5-10: Afnames van de azide absorbantie i.f.v. tijd met PMDETA (links) en VPMEI (rechts) als ligand met een variërende alkyn/azide verhouding (Tabel 5-5).

Hoe sterk de invloed is van de verandering van de alkynconcentratie op de reactiekinetiek kan wiskundig bepaald worden. Dit doen we door de pseudo eerste orde kinetiek van de initiële reactiesnelheid k_{abs} uit te zetten i.f.v. de initiële alkynconcentratie. k_{abs} is hierbij de richtingscoëfficient (rico) van de raaklijn aan het begin van de curves uit Figuur 5-10. De snelheidsorde (rico van de best passende rechte) die dan wordt bekomen is 0,9 ± 0,1 (Figuur 5-11). Of nog, de snelheid van de CuAAC-reactie met VPMEI als ligand is ongeveer recht evenredig met de alkynconcentratie. Voor een gelijkaardige 'click' reactie met PMDETA als ligand wordt eenzelfde snelheidsorde (0,9 ± 0,2) gevonden als met VPMEI.



Figuur 5-11: De pseudo eerste orde kinetiek afhankelijk van [alkyn] voor de click reactie met VPMEI als ligand.

De reactiekinetiek in functie van de reagentiaconcentraties blijkt ook sterk af te hangen van de relatieve verhoudingen van de concentraties aan reagentia t.o.v. elkaar. Zo vond Rodionov et al. dat de snelheidsorde van de alkynconcentratie varieerde van 1,3 tot 0.⁵ De snelheidsorde in functie van de azideconcentratie werd niet bepaald. Rodionov et al. toonde aan dat, bij een katalytische hoeveelheid Cu(I) zoals ook hier het geval is, een overmaat aan benzylazide een licht afremmend effect heeft op de 'click' reactie, wat erop kan wijzen dat er een niet-productieve Cu(I)-azide associatie wordt gevormd.⁵ Het is daarom niet aangewezen in reactiecondities met een overmaat aan azide te werken.

5.2.3.2. Katalysatorconcentratie

De Cu(I)-concentratie heeft uiteraard ook een effect op de snelheid van de reactie. Zoals duidelijk blijkt uit Tabel 5-6 heeft een verhoging van de katalysatorconcentratie een stijging van de reactiesnelheid als logisch gevolg. Bij 1 eq. CuBr t.o.v. het azide bleek de katalysator neer te slaan op de IR probe. De kritische verzadigingsconcentratie aan katalysator werd dus overschreden en er werden dan ook geen verdere reacties uitgevoerd bij hogere koperconcentraties. Rodionov et al. toonde aan dat bij overmaat Cu(I) de reactiesnelheid onafhankelijk is aan de koperconcentratie (snelheidsorde = 0).⁵ Dus niet enkel uit economisch en ecologisch standpunt zijn hoge koperconcentraties minder gunstig, maar kinetisch blijkt dit ook zinloos te zijn.

De pseudo eerste orde kinetiek van de initiële reactiesnelheid k_{abs} in functie van de koperconcentratie is weergegeven in Figuur 5-12 rechts. De snelheidsorde die werd gevonden is 1,45 ± 0,05. Hieruit blijkt dat het verhogen van de concentratie van de koperkatalysator een grotere invloed heeft dan de alkynconcentratie.

Hoewel het exacte reactiemechanisme van de CuAAC-reactie nog steeds niet is achterhaald, is men er algemeen over eens dat er meerdere Cu(I)-ionen deelnemen aan de koppelingsreacties (2, soms 3).^{5, 11} Bovendien zijn er aanwijzingen dat er verschillende types Cu(I)-acetylides kunnen voorkomen in oplossing afhankelijk van de reactiecondities.

•				
Nr.	Ligand	CuBr/azide ratio	[CuBr]	Tijd bij 50 % conversie (min)
1 ^a	VMPEI	0,1	9,5 mM	55
2	VPMEI	0,2	19 mM	8
3	VPMEI	0,5	47,5 mM	2

Tabel 5-6: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met VPMEI als ligand met een variërende CuBr/azide verhouding

EtOAc werd gebruikt als solvent bij kT; [alkyn]/[azide] = 2,2; [N]_{VPMEI}/[CuBr] = 24 [benzylazide] = 94 mM; [fenylacetyleen] = 207 mM



Links: Afname van de azide absorbantie i.f.v. tijd met VPMEI als ligand met een

Figuur 5-12: variërende CuBr/azide verhouding (Tabel 5-6); rechts: De pseudo eerste orde kinetiek afhankelijk van [Cu] voor de 'click' reactie met VPMEI als ligand.

5.2.4. 'Click' koppelingsreacties met macromoleculen / invloed van de temperatuur

Tot hier toe werd enkel de 'click' reactie onderzocht tussen twee kleine moleculen (benzylazide en fenylacetyleen). Gezien de groeiende interesse in de CuAAC-reactie in de polymeerwereld^{3, 16-18} werden ook 'click' koppelingsreacties met polymeren als substraat onderzocht. Er werd gekozen voor polyethyleenoxide (PEO) als macromolecule. PEO met een azide-eindgroep werd gekoppeld met een kleine molecule (fenylacetyleen).

Zoals eerder reeds werd aangetoond, heeft de sterische omgeving van het katalytische complex een belangrijke invloed op de kinetiek van de koppelingsreactie. Het is dan ook niet verwonderlijk dat de 'click' reactie enige sterische hinder zal ondervinden van een volumineuze polymeerketen die gebonden is aan het azide of alkyn. Daarenboven is de polymeerketen ook minder beweeglijk waardoor de kinetiek eveneens zal vertragen. Dit werd ondervonden wanneer PEO-N₃ (MG = 1125 g/mol) werd gekoppeld aan fenylacetyleen. Om een tragere reactiesnelheid enigszins te compenseren werd een grotere overmaat aan alkyn (11 eq.) en een hogere koperconcentratie (1 eq.) gebruikt. Het reactiesnelheid was echter nog steeds beduidend trager in vergelijking met de reactie tussen de kleinere moleculen. Een verhoging van de reactietemperatuur naar 50°C gaf een duidelijke verhoging van de reactiesnelheid (Tabel 5-7 en Figuur 5-13 links). Eenzelfde conversie van 40 % werd bij 50°C 6 keer sneller bereikt dan bij kamertemperatuur. De invloed van de alkyn/azide en CuBr/azide verhouding werd onderzocht voor de 'click' reactie van N_3 -PEO- N_3 (MG = 650 a/mol) en fenylacetyleen bij 50°C (Figuur 5-13 rechts). Hieruit blijkt dat een verhoging van de alkyn/azide verhouding een groter effect heeft op de reactiekinetiek dan de verhoging van de Cu/azide verhouding. Dit is in tegenstelling tot de modelreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen, waar de variatie van de Cu/azide verhouding een groter effect teweeg brengt. Deze vaststelling kan echter niet verklaard worden aan de hand van het reactiemechanisme voorgesteld in Figuur 2-11. Het mechanisme van de CuAAC-reactie staat echter nog steeds niet eenduidig vast en er zijn verschillende types Cu(I)-acetylides aanwezig in het reactiemengsel.⁶ Meer inzicht over dit reactiemechanisme kan misschien een verklaring bieden aan het hier geobserveerde resultaat.

Nr.	Alkyn/azide ratio	CuBr/azide ratio	Tijd bij 90 % conversie (min)
1 ^{a,c}	11	1	167 (40% conv.)
2 ^a	11	1	110 (100% conv.)
3 ^b	1,1	0,1	900
4 ^b	1,1	0,25	360
5 ^b	2,5	0,1	200
6 ^b	2,5	0,25	100

Tabel 5-7: 'Click' reacties tussen PEO met azide eindgroep en fenylacetyleen met VPMEI/Cu(I) als katalysator.

 $[N]_{VPMEI}/[CuBr] = 24$; in EtOAc als solvent bij 50°C;. ^auitgevoerd met PEO-N₃ (1125 Da) [PEO-N₃] = 17 mM; ^buitgevoerd met N₃-PEO-N₃ (650 Da); $[N_3-PEO-N_3] = 38 \text{ mM}$;; ^cuitgevoerd bij kamertemperatuur (20°C).



Figuur 5-13: 'Click' reacties tussen PEO met azide-eindgroep en fenylacetyleen met VPMEI als ligand. Links: PEO-N₃ conversie bij 20°C en 50°C (Tabel 5-7, 1 en 2); rechts: N₃-PEO-N₃ conversie (Tabel 5-7, 3-6).

5.3. Gemodificeerd PEI als macroligand voor heterogene 'click' chemie

5.3.1. Inleiding

De contaminatie van het eindproduct met de koperkatalysator vormt net zoals in ATRP ook in de CuAAC-reactie een grote struikelblok voor het gebruik van de reactie op grotere (industriële) schaal. Het toxische koperresidu en gekleurde eindproducten zijn allerminst gewenst en dus dient de katalysator verwijderd te worden. Gelijkaardige zuiveringsmethodes kunnen gebruikt worden als in ATRP, zoals extractie¹⁹, neerslaan en adsorptie aan een Al₂O₃ kolom²⁰. Doch, ook hier is er geen uniforme methode die toepasbaar is op elke reactie, de meeste methodes zijn beperkt inzake opschaling en de katalysator gaat verloren. In navolging van ATRP, werden dan ook snel de eerste geïmmobiliseerde katalysator op een vaste drager geïntroduceerd in de 'click' chemie (zie ook 2.4.3.2). Een heterogene katalysatorcomplex maakt het niet alleen eenvoudig om de katalysator na reactie snel te scheiden van het reactieproduct, maar maakt het ook mogelijk de katalysator te hergebruiken. In voorbeelden uit de literatuur wordt er meestal een klein ligandanaloog covalent gebonden aan een vaste drager²¹⁻²⁴ of wordt het koper rechtsreeks geadsorbeerd aan een vaste drager²⁵⁻²⁸. In dit werk werd een polymeerdrager gesynthetiseerd met sterk kopercomplexerende capaciteiten die dienst doet als drager én ligand.

werkmethode

In 5.2. werd aangetoond dat macroliganden op basis van PEI goede liganden vormen voor een Cu(I)-katalysator voor de CuAAC-reactie. In het bijzonder VPMEI blijkt een uitstekend ligand te zijn en dan vooral in eerder apolaire solventen zoals ethylacetaat en THF. Bovendien is VPMEI het snelst en eenvoudigst te synthetiseren vanuit een commercieel beschikbare precursor (VPEI). Daarom werd VPMEI gekozen als basis om een heterogene katalysator te synthetiseren en te gebruiken voor 'click' chemie. Om de vernette gemodificeerde PEI structuren te karakteriseren voor de CuAAC-reactie, werd in eerste instantie opnieuw gekozen voor de reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen in ethylacetaat als solvent. Later werd ook het gebruik van de vaste VPMEI/Cu(I)-katalysator getest voor 'click' reacties met macromoleculen. Er werd gekozen om de reactie te volgen met ¹H-NMR i.p.v. met on-line FTIR omwille van praktische redenen: door de kleine volumes, de vaste deeltjes van de katalysator en de noodzakelijkheid om te roeren, was het niet mogelijk om betrouwbare resultaten te verkrijgen met de on-line FTIR analysemethode. Het ¹H-NMR-spectrum van een 'click' reactie is afgebeeld in Figuur 5-14. Daarin is te zien dat de signalen van alkyn, azide alsook het triazoolproduct duidelijk geïsoleerd zijn. De conversie van het 'click' product kan gevolgd worden door de integratie van het toenemende signaal van de CH₂-groep naast de triazoolring te vergelijken met het corresponderende dalende CH₂-signaal van het azide.

De heterogene reacties worden uitgevoerd in meer geconcentreerde condities in vergelijking met de homogene reacties. In homogene condities is de katalysator evenredig verspreid over het reactiemengsel en kan de reactie bijgevolg plaatsvinden in het gehele reactiemengsel. In heterogene condities zal reactie enkel plaatsvinden aan het oppervlak van de vaste drager waar de katalysator geconcentreerd is. Er moet dan ook rekening worden gehouden met de diffusie van de reagentia naar dit oppervlak. Het is dan ook logisch om de vloeistoffase te beperken. Dit gegeven zorgt er ook voor dat homogene en heterogene katalyse onderling moeilijk te vergelijken zijn. (Experimentele gegevens: zie 6.4.4)

De synthese van de heterogene VPMEI/Cu(I)-katalysator wordt besproken in hoofdstuk 3.



Figuur 5-14: ¹H-NMR van het reactiemengsel van de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen in EtOAc met vorming van 1-benzyl-4-fenyl-1*H*-1,2,3-triazool. (CDCl₃, 300 MHz)

5.3.2. Invloed van parameters op de heterogene 'click' chemie reactie

Bij de bespreking van de homogene 'click' reactie werden reeds verscheidene parameters besproken die een invloed hebben op de kinetiek van de reactie. Deze invloeden kunnen doorgetrokken worden naar de heterogene 'click' reactie en er zal bijgevolg niet verder in detail worden op ingegaan. Enkel de temperatuursinvloed wordt kort besproken. Daarnaast wordt de invloed van de deeltjesgrootte van de vaste katalysator op de reactiekinetiek nagegaan.

5.3.2.1. Invloed van de temperatuur

De vaste VPMEI/Cu(I)-katalysator werd een eerste maal getest voor de koppelingsreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen in ethylacetaat als solvent bij kamertemperatuur. Hoge conversies konden bekomen worden binnen 24 uur (Tabel 5-8, nr. 1). Om de reactie sneller te laten verlopen, werd de reactietemperatuur verhoogd naar 50°C en 70°C (Tabel 5-8, 2 en 3). Uit Figuur 5-15 blijkt dat de reactie zoals verwacht merkbaar sneller verliep bij verhoogde temperaturen. Een verhoging van 50°C naar 70°C heeft slechts een kleine verhoging in reactiesnelheid tot gevolg. Bovendien bleek er bij 70°C duidelijk uitloging van de koperkatalysator te zijn die het reactiemengsel lichtgroen kleurt. Daarom zal standaard de reactietemperatuur van 50°C worden gebruikt.

Nr.	Reactietemp.	Tijd bij > 90 % conversie (uur)
1	20°C	18 (75% conv.)
2	50°C	6
3	70°C	5,5

Tabel 5-8: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met een heterogene VPMEI/CuBr katalysator met variërende reactietemperaturen.

VPMEI-netwerk met CuBr gehalte = 0.31 mmol/g; [alkyn]/[azide] = 1,5;.[CuBr]/[azide] = 0,084. [fenylacetyleen] = 0,85 M; [benzylazide] = 0,56 M.



Figuur 5-15: 'Click' reacties tussen benzylazide en fenylacetyleen met een heterogene VPMEI/CuBr katalysator met variërende reactietemperaturen (Tabel 5-8).

5.3.2.2. Invloed van de deeltjesgrootte van de katalysator

Bij heterogene katalyse vindt de reactie plaats aan het oppervlak van de vaste drager. Het is bijgevolg ook logisch dat hoe groter het oppervlak, hoe sneller de reactie zal verlopen. Om na te gaan in hoeverre de grootte van het beschikbare oppervlak de reactiesnelheid beïnvloedt werden er twee deeltjesgroottes getest: Bij het eerste was het netwerk handmatig verbrokkeld met behulp van een mortier en werden netwerkstukjes bekomen met een diameter van 0,3 - 0,1 mm. Kleinere deeltjes werden bekomen door het netwerk mechanisch fijn te malen, waardoor een deeltjesgrootte van 0,1 - 0,01 mm verkregen werd (zie ook 3.3.1.3). Niet alleen bleken de mechanisch vermalen netwerkdeeltjes een groter contactoppervlak (een vergroting van gemiddeld 10 tot 100 maal) te bezitten, maar de koperbelading bleek ook efficiënter te zijn.

Voor eenzelfde maximale ladingscapaciteit van 0,56 mmol/g Cu, werd op de grove netwerkdeeltjes een Cu-gehalte van 0,31 mmol/g bekomen, voor de fijne netwerkdeeltjes wordt een Cu-gehalte van 0,41 mmol/g behaald. Het fijne VPMEI/CuBr netwerk vertoont bijgevolg een hogere katalysatoractiviteit dan de grovere katalysatordeeltjes (Tabel 5-9). Dit kan toegewezen worden aan de hogere koperbelading, maar vooral aan het grotere contactoppervlak.

Nr.	Deeltjesgrootte	Cu-belading (mmol/g) ^a	CuBr/azide ratio	Tijd bij > 90 % conversie (uur)
1	0,3-0,1 mm	0,31	0,084	6
2	0,1-0,01 mm	0,41	0,11	< 1

Tabel 5-9:	'Click'	reacties	tussen	benzylazide	en	fenylacetyleen	met	heterogene	VPMEI/CuBr
	katalys	sator met	variëren	de deeltjesgro	ootte).		-	

[alkyn]/[azide] = 1,5; [fenylacetyleen] = 0,85 M; [benzylazide] = 0,56 M; EtOAc als solvent bij 50°C. ^aBepaald via ICP-OES; maximale ladingscapaciteit = 0,56 mmol/g Cu

5.3.2.3. VPMEI- versus LPMEI-netwerk

Het LPMEI macromonomeer kan op dezelfde wijze vernet worden als zijn vertakte variant. Gezien de gelijkaardige chemische structuur, zou men ook dezelfde eigenschappen kunnen verwachten en dus gelijkaardige katalytische activiteit. Dit werd eerder al vastgesteld voor de homogene 'click' reactie in aceton als solvent. Er zijn echter ook enkele verschillen tussen beide analogen. Zo is VPMEI goed oplosbaar in ethylacetaat, LPMEI daarentegen niet. Hoewel bij heterogene katalyse de reactie plaatsvindt aan het oppervlak van de katalysator en dus niet in oplossing, is een goede compatibiliteit (zwelling) van het dragermateriaal toch belangrijk gezien dit de bereikbaarheid van de katalysator bevordert. In Figuur 5-16 blijkt dat de 'click' reactie gekatalyseerd door de VPMEI/CuBr netwerken dan ook sneller verloopt dan met de LPMEI/CuBr netwerken. De reden hiervan kan de incompatibiliteit zijn van LPMEI en ethylacetaat.

Verder werd ook opgemerkt dat de immobilisatie van de koperkatalysator op het LPMEInetwerk niet homogeen verdeeld was (donkere en lichtere groene plekken). De immobilisatie bij het VPMEI-netwerk was daarentegen volledig homogeen. Deze heterogene verdeling van de koperkatalysator op het LPMEI-netwerk zou kunnen betekenen dat de koperconcentratie aan het oppervlak kleiner is dan verwacht, waardoor er minder katalysator beschikbaar is met een tragere reactie tot gevolg. Het verschil in koperbelading van de twee PEI-netwerk varianten kan te wijten zijn aan de structuur van de polyamines. In Hoofdstuk 3 werd reeds vermeld dat de vertakte structuur van VPEI beter geschikt was om koper te complexeren in vergelijking met LPEI.²⁹ De beweeglijkheid van de polymeerketens wordt nog meer beperkt door de vernettingsreactie. De lineaire structuur van LPMEI zal hiervan meer hinder ondervinden dan het vertakte VPMEI.



Figuur 5-16: Vergelijking van de 'click' reactie met VPMEI- en LPMEI-netwerken als vaste drager. [alkyn]/[azide] = 1,5; [CuBr]/[azide] = 0,084; [fenylacetyleen] = 0,85 M; [benzylazide] = 0,56 M; EtOAc als solvent bij 50°C

5.3.3. Hergebruik van de heterogene katalysator

Het gebruik van een vaste katalysator heeft twee grote voordelen ten opzichte van een homogene katalysator: 1) eenvoudige scheiding van het reactieproduct en de koperkatalysator d.m.v. een filtratie die uniform is voor elke reactieomstandigheid; 2) de mogelijkheid om de katalysator direct te hergebruiken.

Het hergebruik van de heterogene VPMEI/CuBr-katalysator wordt voorgesteld in Figuur 5-17, voor zowel de grote als de kleinere katalysatordeeltjes. Een verlies van de katalysatoractiviteit wordt bij beide vaste katalysatoren vastgesteld, waarbij de daling bij de grotere katalysatordeeltjes groter is dan bij de kleinere deeltjes. Voor deze laatste werd de vaste katalysator gebruikt voor 10 opeenvolgende cycli. Tot en met het 8^{ste} gebruik werd er binnen de 24 uur een conversie van meer dan 90 % bereikt. Bij het 9^{de} en 10^{de} gebruik werd respectievelijk 71 en 61 % bekomen.

Merk op dat bij het hergebruik van dezelfde heterogene katalysator VPMEI/CuBr voor heterogene ATRP (4.3.2) er geen verlies van katalysatoractiviteit werd geobserveerd. Bij de ATRP-reactie werd er echter gestart met een 3,4 overmaat Cu(I) t.o.v. de initiator, dit in tegenstelling tot de CuAAC-reactie waar Cu(I) in ondermaat werd toegevoegd. Eenzelfde verlies van Cu(I) bij hergebruik van de heterogene katalysator zal dus meer doorwegen bij de

CuAAC-reactie met activiteitsverlies als gevolg terwijl het bij de ATRP-reactie niet groot genoeg is om een significant verschil te maken.



Figuur 5-17: Hergebruik van de VPMEI/CuBr-netwerken voor de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen. [alkyn]/[azide] = 1,5; [fenylacetyleen] = 0,85 M; [benzylazide] = 0,56 M in EtOAc bij 50°C. Links: handmatig vermalen netwerken (0,3 – 0,I mm); rechts: mechanisch vermalen netwerken (0,1 – 0,01 mm).

De daling in katalysatoractiviteit wijst op het verlies aan Cu(I) in het reactiemedium. Dit kan op verschillende manieren gebeuren. Een eerste mogelijkheid is het loskomen van het koper van de vaste drager tijdens de reactie in het reactiemengsel waardoor het groen gaat kleuren. Dit uitlogen kan bevorderd worden door de vorming van de triazoolring in het reactieproduct. Deze triazoolring staat gekend voor de mogelijkheid tot complexatie van koper, zeker als het product verschillende triazoolringen bevat (zie 5.2.1). Sommige van deze poly(1,2,3-triazolen) blijken zelfs uitstekende liganden te zijn voor de 'click' reactie. Uit analyse van de eindproducten blijkt echter dat de hoeveelheid koper dat uitgeloogd is vrij beperkt is (Tabel 5-10). Na het eerste gebruik van de kleine katalysatordeeltjes bij 50°C werd een kopergehalte van 33,3 ppm in het reactieproduct bepaald, wat slechts 0,34 wt.% is van de totale hoeveelheid koper dat op de vaste drager was geïmmobiliseerd. Ook bij verder gebruik blijft de uitloging van het koper beperkt. In Figuur 5-18 is het verschil voorgesteld tussen het eindproduct bekomen met een heterogene (links) en een homogene (rechts) katalysator. Enkel het solvent en overmaat fenvlacetyleen werden verwijderd, verder was er geen enkele zuiveringstap uitgevoerd. Het eindproduct van de homogene 'click' reactie is sterk donkergroen gekleurd door de contaminatie van de koperkatalysator. Het eindproduct van de heterogene katalyse is duidelijk veel lichter van kleur. De eindproducten van de 10 maal hergebruikte vaste katalysator zijn weergegeven en hebben een lichtgele of lichtgroene tint. De koperkatalysator blijft dus overwegend geïmmobiliseerd op de vaste drager.

Bij een reactietemperatuur van 70°C blijkt de uitloging een stuk hoger te liggen, namelijk 4,5 en 3,6 wt.% bij respectievelijk eerste en tweede gebruik. Bij het tweede gebruik werd er ook een sterke daling van de katalytische activiteit vastgesteld. Waar bij het eerste gebruik nog een conversie van meer dan 90% werd bekomen in 5,5 uur, werd er voor diezelfde tijdspanne nog geen 30% conversie vastgesteld. Het grotere verlies van koperkatalysator bij 70°C kan hiervan een oorzaak zijn.

Er zijn echter nog andere mogelijke oorzaken van het verlies van katalytische activiteit die later besproken worden.

Nr.		Reactie	Theoretisch maximale Cu- gehalte (ppm) ^a	Experimenteel bepaalde Cu- gehalte (ppm) ^a	Cu-residu i.v.m. totale Cu-gehalte (wt.%)
1	50°C	eerste gebruik	9900	33,3	0,34
2		tweede gebruik	9900	103	1,0
3		derde gebruik	9900	21,2	0,21
4	70°C	eerste gebruik	7400	330	4,5
5		tweede gebruik	7400	265	3,6

Tabel 5-10: Cu-gehalte in het reactieproduct van de 'click' reactie.

[alkyn]/[azide] = 1,5, [fenylacetyleen] = 0,85 M, [benzylazide] = 0,56 M, EtOAc als solvent bij 50°C. ^aBepaald via ICP-OES, van het reactiemengsel werd enkel het solvent verwijderd en verder op geen enkele manier gezuiverd.





Figuur 5-18: Reactieproducten van 10 x gebruik van de VPMEI/CuBr heterogene katalysator (links) en van een homogeen gekatalyseerde 'click' reactie (rechts) waarbij enkel het solvent is verwijderd en verder geen enkele zuivering is uitgevoerd.

Verder kan ook de bedenking gemaakt worden dat het complex van het uitgeloogde koper met het 'click' product van benzylazide en fenylacetyleen voor autokatalyse van de reactie zou kunnen zorgen en zo een vertekend beeld van de heterogene katalyse reactie kan geven. Eerder is echter al aangetoond dat de reactie met het 'click' product als ligand heel traag verloopt (na > 24 uur slechts 50% conversie, zie ook 5.2.1). Gezien de kleine

hoeveelheid koper dat zich in het reactiemengsel bevindt, zal deze autokatalyse dan ook weinig of geen invloed hebben op de reactie.

Een tweede mogelijke reden voor het verlies in katalysatoractiviteit bij het hergebruik is de oxidatie van Cu(I) naar Cu(II) door zuurstof uit de lucht. Om dit te vermijden werd er tijdens de reactie onder inerte atmosfeer gewerkt en werden alle reagentia en solventen vooraf ontgast. Toch is er altijd het risico dat er een kleine hoeveelheid zuurstof in het reactiemengsel terecht komt. Ook tijdens de afwerking van de reactie, waarbij het reactieproduct van de vaste katalysator werd gescheiden door filtratie en de katalysatordeeltjes een 3-tal keer werden gewassen, is er de kans tot oxidatie. Bovendien staan de Cu(I)-complexen met alifatische amines, zoals PMDETA, Me₆TREN en dus ook de gemodificeerde PEI-liganden, gekend voor hun grotere gevoeligheid voor oxidatie in vergelijking met ander types N-bevattende liganden.³⁰ Gezien Cu(II) tussen de opeenvolgende hergebruiken niet werd geregenereerd tot Cu(I), wordt het aandeel van Cu(I) bij elke cyclus iets kleiner. De mogelijkheid tot regeneratie werd weliswaar overwogen, maar bleek voor de VPMEI/CuBr-netwerken niet mogelijk. Verschillende reductantia werden getest, zoals natriumascorbaat en tin(II)ethylhexanoaat, die tijdens de reactie werden toegevoegd of in een regeneratiestap tussen de cycli. Het bleek echter dat deze reductant het uitlogen van het koper bevorderen en dus de herwinning aan Cu(I) zo teniet doen.

Een derde mogelijk reden van verlies van katalysatoractiviteit is eerder van praktische aard. Bij scheiden van het reactieproduct van de vaste katalysator door filtratie, blijft er altijd een kleine hoeveelheid katalysator achter op de filter. Dit zijn veelal de kleinste deeltjes, maar deze stellen relatief het grootste contactoppervlak voor.

Bij elk hergebruik werd geen rekening gehouden met dit verlies aan katalysatoren werden dus dezelfde reagentiahoeveelheden aangenomen. Bijgevolg zal bij elke nieuwe cyclus Cu/azide verhouding iets gedaald zijn, wat de tragere kinetiek verklaart. Doordat het verlies van Cu(I) toe te wijzen is aan een combinatie van minstens drie processen, is het onmogelijk te voorspellen hoeveel verlies er per recyclagecyclus zal optreden. Het verlies kan wel door een zo efficiënt mogelijke werkwijze beperkt worden.

Vergelijking van de bekomen resultaten met andere heterogene katalysatorsystemen

In Tabel 5-11 worden enkele resultaten weergegeven van de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen met verschillende heterogene koperkatalysatoren uit de literatuur (zie ook 2.4.3.2). Vergelijking van de behaalde resultaten met de resultaten

gerapporteerd in de literatuur is niet eenvoudig gezien de reactiecondities sterk kunnen verschillen, maar het geeft enigszins een idee van het potentieel van de VPMEI-netwerken. Meestal werden er verhoogde reactietemperaturen gebruikt, net als in dit werk, en vaak verliep de reactie het best in polaire solventen zoals water, methanol en ethanol. Merk ook op dat wanneer de koperkatalysator is geadsorbeerd (dus zonder ligand) aan een anorganisch materiaal zoals zeolieten²⁵, actieve kool²⁶, Al₂O₃ partikels²⁷ en AlO(OH) vezels²⁸, er niet noodzakelijk een base aanwezig moet zijn, maar toevoegen van een base, zoals Et₃N, de reactie sterk bevordert²⁶ (zie 2.4.3.2). Uit de tabel blijkt dat de bekomen resultaten met de VPMEI/CuBr-netwerken competitief zijn met andere heterogene koperkatalysatoren.

Alle heterogene katalysatoren vermelden de mogelijkheid tot hergebruik met een minimum aan verlies van katalytische activiteit. Hier moet echter de opmerking worden gemaakt dat er meestal geen kinetische studies zijn uitgevoerd van de 'click' reacties. Vaak werd de reactie gestopt na enkele uren, wanneer men zeker was van hoge conversies, waarna de opbrengst werd bepaald. M.a.w. kan er niet altijd een evaluatie gemaakt worden van de evolutie van de katalytische activiteit en is het dus correcter om te zeggen dat in een bepaalde tijdspanne telkens opnieuw een hoge conversie werd behaald.

Vaste drager	Cu(I) bron	Cu/azide ratio	Temp. (°C) /Solvent	Tijd (uur)	Conv. (%)
VPMEI-netwerken ²⁰	CuBr	0,11	50 / EtOAc	1	100
TBTA op TentaGel ²³	CuPF ₆	0,01	45 / MeOH	4	97
Amino-gefunctio- naliseerd Silica ²²	Cul	0,05	78 / EtOH	24	91
Gefunctionaliseerd chitosan ²⁴	CuOTf +NaAsc	0,1	70 / EtOHª	2	90
Gefunctionaliseerd Amberlyst [®] A21 ³¹	Cul	0,08	? ^b / solventvrij	<0,5	99
Zeolieten ²⁵	CuCl	0,10	110 / Tolueen	5	87
Actieve kool ²⁶	Cu ₂ O	0,05	60 / dioxaan ^a	10 min	99
Al ₂ O ₃ nanopartikels ²⁷	Cu(I)O	-	25 / H ₂ O	3	92
AIO(OH) vezel ²⁸	Cu ₂ O	0,03	25 / n-hexaan	6	96

Tabel 5-11: Vergelijking van de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen met verschillende heterogene koperkatalysatoren.

Alginaat	Cu(OAc) ₂ ^c	0,21	20 / H ₂ O	18	>98
(biopolymeer) ³²					

[alkyn]/[azide] = 1 tot 1,5. ^aMet toevoeging van 1 eq. Et₃N. ^bReactie werd gestart bij kamertemperatuur, maar doordat de reactie exotherm is stijgt de temperatuur sterk, verder niet gespecificeerd. ^cGeen reductans toegevoegd.

5.3.4. 'Click' koppelingsreacties op macromoleculen

Uit de homogene katalyse bleek al dat de 'click' reacties met polymeren een stuk moeizamer verlopen dan op kleine moleculen. Door toedoen van de sterische hinder en verminderde beweeglijkheid die de polymeerketen gebonden aan het azide of alkyn met zich meebrengt. Gezien bij de heterogene katalyse de polymeerketens nu eerst moeten diffunderen naar het oppervlak van de vaste katalysator wordt verwacht dat deze beperkingen nog meer doorwegen.

De vaste VPMEI/CuBr-netwerken werden gebruikt als heterogene katalysator voor de 'click' reactie tussen PEO-diazide (650 g/mol) en fenylacetyleen. Bij een eerste gebruik bij 50°C werd een hoge conversie bereikt na 7 uur (Tabel 5-12, nr. 1). Zoals bij de 'click' reactie van de kleinere moleculen, werd een daling van de katalytische activiteit vastgesteld bij het hergebruik van de katalysator. Voor een tweede en derde gebruik werd een volledige conversie bekomen binnen 23 uur. Wanneer de reactietemperatuur werd verhoogd naar 70°C werd in eerste instantie een snellere reactiekinetiek vastgesteld (Tabel 5-12, nr. 4). Er werd echter een significante uitloging van de koperkatalysator vastgesteld, waarbij het reactieproduct groen kleurde. Dit verlies van katalysator leidde tot een vertraging van de reactiesnelheid bij het hergebruik, zodat na 24 uur slechts 64% werd bereikt.

Nr.		Reactie	Reactietijd (uren)	Conversie (%)
1	50°C ^a	eerste gebruik	7	70
2		tweede gebruik	23	100
3		derde gebruik	23	100
4	70°C ^b	eerste gebruik	4	100
5		tweede gebruik	24	64

Tabel 5-12: 'Click' reacties tussen N_3 -PEO- N_3 en fenylacetyleen met heterogene VPMEI/CuBr katalysator.

[alkyn]/[azide] = 1,5, [fenylacetyleen] = 0,85 M, [benzylazide] = 0,56 M, EtOAc als solvent; ^a[CuBr]/[azide] = 0,084; ^b[CuBr]/[azide] = 0,11

De complete conversie van het PEO-diazide tot PEO met twee triazooleindgroepen werd niet alleen aangetoond met ¹H-NMR, maar werd ook bevestigd door MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectroscopy).^{33, 34} Dit is een zeer krachtige techniek die toelaat om polymeren te analyseren op structuur, eindgroepen en samenstelling. In Figuur 5-19 worden de spectra van het PEO-diazide en het geclickte PEO eindproduct weergegeven. Een verschuiving van het spectrum naar hogere moleculaire gewichten werd vastgesteld, dit in overeenstemming van de koppeling van de azideeindgroepen met twee fenylacetyleenmoleculen (een verschuiving van 207 Da). Er is een goede overeenkomst tussen de experimentele en theoretische isotopendistributie van het PEO-ditriazool. Het spectrum vertoont bovendien geen signalen die op een onvolledige reactie (afwezigheid van ongereageerd en monogereageerd PEO-diazide) wijzen. Er kan dus besloten worden dat de koppeling kwantitatief is doorgegaan. Merk op dat er in het PEOdiazide spectrum een kleinere serie aanwezig is die niet kon worden toegewezen aan ongereageerde of monoazide PEO. Deze is waarschijnlijk toe te schrijven aan fragmentatie van de azide eindgroep tijdens het ionisatieproces wat deels te verklaren het verlies van N2 met vorming van een nitreengroep.



Figuur 5-19: MALDI-TOF spectra van PEO-diazide (650 g/mol) voor en na reactie met fenylacetyleen (Tabel 5-12, nr. 2) (Experimentele gegevens: zie 6.5)

5.4. Besluit

Macroliganden op basis van polyethyleenimine werden aangewend als ligand voor een koperkatalysator voor de Huisgen azide-alkyn cycloadditie (CuAAC) koppelingsreactie, een zogenaamde 'click' reactie.

Eerst werden de gemodificeerde PEI's als macroligand gecombineerd met een CuBrkatalysator en gekarakteriseerd voor de homogeen 'click' reactie van de testreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen. Hoewel de CuAAC-reactie gekenmerkt wordt door zijn grote efficiëntie en voor de waaier aan reactieomstandigheden waarin het gebruikt kan worden. blijkt toch dat de reactiekinetiek sterk afhangt van de gekozen condities. De keuze van ligand, solvent, reagentiaverhoudingen en temperatuur spelen allemaal een substantiële rol. De macroliganden VPMEI, LPMEI en LPPEI blijken een goede ligandkeuze te zijn voor de koperkatalysator in vergelijking met andere laag-moleculair-gewicht liganden. Dit is te danken aan de goede complexerende eigenschappen en oplosbaarheid in verscheidene organische solventen van de PEI-derivaten. Vooral het VPMEI/CuBr-complex bleek een goede katalysator onder verscheidene reactieomstandigheden. In het bijzonder in eerder apolaire solventen, zoals ethylacetaat en THF, bleek de VPMEI/Cu(I)-katalysator tot snelle conversie te leiden. In tegenstelling daarmee remmen polaire solventen zoals DMF en methanol door hun sterk coördinerende eigenschappen de reactie sterk af. De VPMEI/CuBrkatalysator kan ook worden aangewend voor de koppeling met macromoleculen. Hiervoor was het echter noodzakelijk om de reactietemperatuur te verhogen naar 50°C om hoge conversies te bekomen in aanvaardbare reactietijden.

De heterogene VPMEI/CuBr-katalysator werd succesvol aangewend voor de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen. De reactiesnelheid werd sterk beïnvloed door de beperkte mobiliteit van de katalysator die geïmmobiliseerd is op de vaste drager. Om de kinetiek te bevorderen werd in de eerste plaats gekozen de reactietemperatuur te verhogen Zowel bij 50°C als bij 70°C werd een duidelijk versnelde reactie waargenomen, bij 70°C werd er echter ook de uitloging van een aanzienlijke hoeveelheid koper van het netwerk waargenomen. Verder heeft de verkleining van de VPMEI netwerkpartikels van 0,3 - 0,1 mm naar 0,1 - 0,01 mm eveneens een positieve invloed op de kinetiek.

De VPMEI/CuBr-katalysator werd ook met succes hergebruikt. Een hoge conversie kon telkens worden bereikt, maar er werd bij elk hergebruik verlies van katalytische activiteit vastgesteld. Dit kan toegewezen worden aan een combinatie van uitloging, oxidatie en verlies tijdens de recyclage van de katalysator. Toch kan vermeld worden dat het uitlogen van koper sterk beperkt is en slechts minimale hoeveelheden koper teruggevonden worden in het eindproduct.

5.5. Referenties

- 1. H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021.
- 2. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596-2599.
- 3. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2008, **29**, 952-981.
- 4. R. F. Service, *Science*, 2008, **320**, 868-869.
- 5. V. O. Rodionov, V. V. Fokin and M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2210-2215.
- 6. J. E. Hein and V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1302-1315.
- 7. B. Y. Lee, S. R. Park, H. B. Jeon and K. S. Kim, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 5105-5109.
- 8. T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2853-2855.
- 9. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6451-6457.
- 10. J. C. Meng, V. V. Fokin and M. G. Finn, *Tetrahedron Lett.*, 2005, 46, 4543-4546.
- 11. V. D. Bock, H. Hiemstra and J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 51-68.
- 12. R. A. Evans, Aust. J. Chem., 2007, 60, 384-395.
- 13. W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin and M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9152-9153.
- 14. I. M. Smallwood, Handbook of Organic Solvent Properties, Arnold, Londen, 1996.
- 15. M. Lammens, S. Wallyn, J. Skey, R. O'Reilly and F. E. Du Prez, to be submitted to J. Am. Chem. Soc.
- 16. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, 28, 15-54.
- 17. D. Fournier, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1369-1380.
- 18. J. F. Lutz, Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 1018-1025.
- 19. D. Quemener, M. Le Hellaye, C. Bissett, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik and M. H. Stenzel, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 2008, **46**, 155-173.
- 20. L. Bonami, W. Van Camp, D. Van Rijckegem and F. E. Du Prez, *Macromol. Rapid Commun.*, 2009, **30**, 34-38.
- 21. C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauviere, E. Samson and J. Herscovici, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1689-1692.
- 22. T. Miao and L. Wang, *Synthesis*, 2008, 363-368.
- 23. T. R. Chan and V. V. Fokin, *QSAR Comb. Sci.*, 2007, **26**, 1274-1279.
- 24. M. Chtchigrovsky, A. Primo, P. Gonzalez, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard and F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 5916-5920.
- 25. S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale and J. Sommer, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 883-886.
- 26. B. H. Lipshutz and B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8235-8238.
- 27. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao and B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A*, 2006, **256**, 273-277.
- 28. I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee and J. Park, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 497-500.
- 29. S. Kobayashi, K. Hiroishi, M. Tokunoh and T. Saegusa, *Macromolecules*, 1987, **20**, 1496-1500.
- 30. J. Qiu, K. Matyjaszewski, L. Thouin and C. Amatore, *Macromol. Chem. Phys.*, 2000, **201**, 1625-1631.
- 31. I. Jlalia, F. Meganem, J. Herscovici and C. Girard, *Molecules*, 2009, **14**, 528-539.
- 32. K. R. Reddy, K. Rajgopal and M. L. Kantam, *Catal. Lett.*, 2007, **114**, 36-40.
- 33. H. Pasch and W. Schrepp, *MALDI-TOF Mass Spectrometry of Synthetic Polymers*, Springer-Verlag, Berlin, 2003.
- 34. K. Vidts *Doctoraatsthesis*, UGent, 2004.
Hoofdstuk 6 Experimenteel gedeelte

6.1. Zuivering van reagentia en solventen

Methylmethacrylaat

(MMA; MG = 100,12 g/mol; kpt. = 100° C; d = 0,936 g/ml) MMA wordt gezuiverd over basisch Al_2O_3 om de inhibitor te verwijderen en wordt bewaard in de koelkast.

N,N,N',N",N"-pentamethyldiëthyleentriamine

(PMDETA; Aldrich 99%; MG = 173,30 g/mol; kpt. = 198°C; d = 0,83 g/ml) PMDETA wordt gedestilleerd onder vacuüm (84 – 86°C/12 mmHg) voor gebruik wordt bewaard in de koelkast.

<u>Styreen</u>

(St; Aldrich; MG = 104 g/mol; kpt. = 145° C; d = 0,909 g/ml) Styreen wordt gezuiverd over basisch AI_2O_3 om de inhibitor te verwijderen en bewaard in de koelkast.

<u>Tetrahydrofuraan</u>

(THF; HPLC; MG = 72,11 g/mol; kpt. = 66°C; d = 0,886 g/ml)

THF wordt door reflux op natriumdraad gedroogd tot blauwkleuring met benzofenon, gevolgd door destillatie net voor gebruik.

<u>Triëthylamine</u>

(Et₃N; MG = 101 g/mol; kpt. = 88°C; d = 0,726 g/ml)

Et₃N wordt gezuiverd en gedroogd door reflux op calciumhydride en net voor gebruik gedestilleerd.

Koper(I)bromide

(CuBr; Aldrich 98%; MG = 143,45 g/mol)

CuBr wordt gezuiverd door 24 uur te roeren over ijsazijn waardoor het aanwezige Cu(II)Br₂ wordt gecomplexeerd door het azijn en oplost. Het CuBr wordt afgefiltreerd en het opgeloste

CuBr₂ wordt samen met de resten ijsazijn veelvuldig weggewassen met ethanol en daarna met diëthylether. De CuBr neerslag wordt gedroogd in een vacuümoven bij 70°C. het bekomen product wordt bewaard onder stikstofatmosfeer en afgeschermd van het licht.

Vinylbenzylchloride

(VBCI; Aldrich; MG = 152 g/mol; kpt. = 229°C; d = 1,083 g/ml)

VBCI wordt gezuiverd over basisch AI_2O_3 om de inhibitor te verwijderen en bewaard in de koelkast.

Alle andere vermelde reagentia worden gebruikt zoals ze geleverd werden.

6.2. Synthese macroliganden en netwerken o.b.v. gemodificeerde PEI (Hoofdstuk 3)

6.2.1. Synthese macroliganden

Synthese van LPEI

LPEI wordt bekomen door hydrolyse van 5,7 g poly(2-ethyl-2-oxazoline) (500000 g/mol, Aldrich). 5,7 g poly(2-ethyl-2-oxazoline), opgelost in 70 ml geconcentreerd HCI en 50 ml water, wordt verwarmd tot 100°C voor 48 uur. Na reactie wordt het merendeel van de HCI verwijderd door evaporatie. Het bekomen vaste product wordt opgelost in 50 ml water waaraan een NaOH-oplossing wordt toegevoegd onder roeren tot de oplossing alkalisch is. De witte neerslag wordt afgefiltreerd en gewassen met water tot een neutrale pH. De neerslag werd hergekristalliseerd in water en gelyofiliseerd.

¹H-NMR LPEI (500 MHz, CDCl₃): δ_(ppm) = 1,92 (-N*H*(CH₂CH₂)-); 2,72 (-NH(CH₂CH₂)-).

Synthese van LPMEI

LPMEI wordt gesynthetiseerd uitgaande van LPEI door reductieve methylering.¹

2,5 g LPEI wordt opgelost in 50 ml water bij 70°C. Aan dit mengsel wordt 63 ml formaldehyde (37 %, Aldrich) en 90 ml mierenzuur (99 %, Aldrich) toegevoegd. Het geheel wordt gerefluxt bij 105°C voor 24 uur. Nadat het mengsel is afgekoeld tot kamertemperatuur wordt 100 ml geconcentreerd HCl toegevoegd. De overmaten formaldehyde, mierenzuur en HCl worden verwijderd door evaporatie en het residu wordt opgelost in water. Een NaOH-oplossing wordt toegevoegd tot alkalisch en het product wordt geëxtraheerd met CHCl₃. De

organische fase wordt gedroogd met NaSO₄ en ingedampt. Het bekomen product wordt gedroogd onder vacuüm en bewaard onder inerte atmosfeer.

¹H-NMR LPMEI (500 MHz, CDCl₃): δ_(ppm) = 2,26 (-NC*H*₃); 2,52 (-NC*H*₂C*H*₂N-).

Synthese van VPMEI

LPMEI wordt gesynthetiseerd uitgaande van VPEI (70000 g/mol, Aldrich) door reductieve methylering op dezelfde wijze als beschreven bij de synthese van LPMEI.

¹H-NMR VPMEI (500 MHz, CDCl₃): δ_(ppm) = 2,27 (-NC*H*₃); 2.40 -2,80 (-NC*H*₂C*H*₂N-).

Synthese van LPPEI

LPPEI wordt bekomen door reductie van poly(2-ethyl-2-oxazoline) (PEtOx) (500000 g/mol, Aldrich).²

2 g PEtOx wordt opgelost in 60 ml droge THF onder inerte atmosfeer. Hieraan wordt 25 ml van een 2 M boraan/dimethylsulfide (BH₃/DMS) oplossing in THF traag toegevoegd. Deze oplossing wordt gedurende 32 uur verwarmd tot reflux. Na afkoelen van de reactie tot kamertemperatuur, wordt THF en DMS verwijderd onder verminderde druk. Om de overmaat boraan en boraan-amine-complex, dat gevormd werd gedurende reactie, te vernietigen wordt 20 ml 6 N HCI-oplossing toegvoegd en dit mengsel wordt gedurende 2 uur gerefluxt. Na afkoeling van de oplossing wordt er NaOH toegevoegd tot pH > 8 en het polymeer wordt geëxtraheerd met CH_2Cl_2 . De organische fase wordt gedroogd over $NaSO_4$, gefiltreerd en het solvent wordt geëvaporeerd. Het product wordt bewaard onder inerte atmosfeer.

¹H-NMR PPEI (500 MHz, CDCl₃): $\delta_{(ppm)} = 0.83$ (-NCH₂CH₂CH₃); 1,43 (-NCH₂CH₂CH₃); 2,38 (-NCH₂CH₂CH₃); 2,51 (-NCH₂CH₂N-).

6.2.2. Synthese macroligand-netwerken

Synthese VPMEI-netwerk met dibroomnonaan als vernetter

2 g VPMEI wordt opgelost in 1,5 ml ethanol en 0,18 ml (2,5 mol%) 1,9-dibroomnonaan (97 %, 286 g/mol, 1,407 g/ml, Aldrich) wordt toegevoegd. Het mengsel wordt geïnjecteerd tussen twee glasplaten gescheiden door een siliconespacer (1 mm dikte) en geplaatst in een oven bij 50°C gedurende 16 uur. Het bekomen netwerk wordt geëxtraheerd met ethanol om de oplosbare fractie te verwijderen en nadien gedroogd onder vacuüm.

Synthese VPMEI-PS-netwerk met vinylchloride als vernetter

1 g VPMEI wordt opgelost in 1 g monomeer mengsel, 0,8 g styreen en 0,2 g VBCI. Het mengsel wordt geïnjecteerd tussen twee glasplaten gescheiden door een siliconespacer (1

mm dikte) en in een oven geplaatst. De temperatuur van de oven wordt langzaam opgebouwd: 4 uur bij 30°C, 4 uur bij 50°C en tenslotte 10 uur bij 75°C. Het bekomen netwerk wordt geëxtraheerd met tolueen om de oplosbare fractie te verwijderen en nadien gedroogd onder vacuüm.

6.2.3. Bepalen maximale zwelgraad

De maximale zwelgraad van een netwerk in een bepaald solvent wordt bepaald door een stukje netwerk gedurende 24 uur in het solvent onder te dompelen. Het netwerk wordt uit het solvent gehaald, afgedept met filtreerpapier en onmiddellijk gewogen. De evenwichtszwelgraad (S) wordt aan de hand van volgende formule berekend:

 $S = ((w_t - w_0) \times 100) / w_0) / \rho$

met w_t = gewicht na 24 uur zwellen

 $w_0 = drooggewicht$

 ρ = dichtheid solvent

6.2.4. Immobilisatie van CuBr op VPMEI-netwerk

Het netwerk wordt vooraf vermalen tot kleine deeltjes, ofwel handmatig met behulp van een mortier ofwel mechanisch met een IKA-molen type A10. Het netwerk wordt hierbij telkens gekoeld met vloeibare stikstof. Bij het handmatig verbrokkelen werden er netwerkdeeltjes bekomen in de grootorde van 0,3 - 0,1 mm. Bij het mechanisch vermalen van het netwerk werd een kleinere deeltjesgrootte van 0,1 - 0,01 mm bekomen.

1 g vermalen netwerk wordt samen met 0,087 g CuBr in een kolf gebracht en 30 min onder vacuüm gehouden en dan onder inerte atmosfeer gebracht. 5 ml ontgaste aceton wordt toegevoegd en het geheel wordt overnacht geschud.

Aceton wordt verwijderd door op de zijnek van de kolf een opzetstuk te plaatsen met ingebouwde filter waarop vervolgens een opvangkolf met afzuigverbinding geplaatst wordt zoals voorgesteld in Figuur 6-1. De opstelling wordt langzaam gekanteld zodat de vloeistoffase kan worden verwijderd via de zijnek en de vaste deeltjes achterblijven in de kolf. Eventuele deeltjes die nog in de vloeistof zijn gesuspendeerd worden tegengehouden door de filter.

De netwerkdeeltjes worden nog een aantal keren gespoeld met ontgaste aceton en opnieuw gefilterd zoals beschreven hierboven.



Figuur 6-1: Opstelling voor de scheiding van de netwerkdeeltjes en de vloeistoffase.

6.3. ATRP-reacties (Hoofdstuk 4)

6.3.1. Homogene ATRP-reactie

Reactieverloop homogene ATRP van MMA

Een typische polymerisatieprocedure wordt als volgt uitgevoerd:

In een 2-nekkolf wordt 0,1110 g (1,9 mmol) LPMEI, 6,9 ml (64,9 mmol) MMA en 13,9 ml anisol samengebracht en ontgast via 3 'freeze-pump-thaw-cycles'. Na de laatste keer invriezen, wordt 0,0466 (0,325 mmol) CuBr toegevoegd aan het bevroren mengsel. Het reactiemengsel wordt gedurende 30 min. geroerd bij kamertemperatuur en dan in oliebad van 80°C geplaatst. 47,6 μ l (0,324 mmol) ethyl-2-broomisobutyraat wordt druppelsgewijs toegevoegd om de polymerisatie te starten. Gedurende de reactie wordt er op regelmatige tijdstippen een monster genomen voor GPC- en NMR-analyse. De reactie wordt gestopt door snelle koeling in vloeibare stikstof.

De polymerisatie van styreen verloopt gelijkaardig, maar met methyl-2-broompropionaat als initiator.

Recuperatie en hergebruik van de VPMEI/Cu(I)-katalysator

Na polymerisatie wordt het reactiemengsel verdund in ontgaste aceton. Deze oplossing wordt opgezogen met een spuit en langzaam geïnjecteerd aan een kolf met een 10-voudige overmaat ontgaste methanol waarbij een witte neerslag wordt gevormd. De neerslag wordt gefiltreerd en 3 maal gewassen met een kleine hoeveelheid methanol. Het groene filtraat

wordt gerecupereerd en het solvent wordt verwijderd onder verminderde druk waarbij het VPMEI/CuBr-complex achter blijft.

Het residu wordt heropgelost in ontgaste anisol en ontgaste MMA en hergebruikt voor ATRP van MMA onder dezelfde reactiecondities als hierboven beschreven.

6.3.2. Heterogene ATRP- reactie

Stockoplossing CuBr₂/Me₆TREN in aceton

Eerst wordt N,N,N',N",N"-hexamethyl(tris(2-aminoëthyl)amine) (Me₆TREN) gesynthetiseerd vanuit tris(2-aminoëthyl)amine (TREN) via reductieve methylering³:

120,6 ml formaldehyde (37 %) wordt voorzichtig samengevoegd met 150 ml mierenzuur (99 %) in een 500 ml kolf bij 0°C onder roeren. Een mengsel van 40 g (41,24 ml, 0,274 mol) TREN en 30 ml gedestilleerd water wordt gedurende 1 uur bij het formaldehyde/mierenzuur mengsel gegoten. Hierbij ontstaat CO_2 en de oplossing kleurt oranje-rood. Het mengsel wordt overnacht gerefluxt bij 95°C totdat de sterke CO_2 -ontwikkeling is gestopt. Dit gebeurt onder open atmosfeer om drukopbouw door het vrijgekomen CO_2 te vermijden. Na afkoelen wordt het solvent afgedampt en bij de restfractie wordt een waterige oplossing verzadigde NaOH-oplossing gevoegd tot pH > 10 waardoor twee lagen ontstaan. De rode olielaag wordt driemaal geëxtraheerd met CH_2Cl_2 en de verzamelde organische fracties worden gedroogd op MgSO₄, afgefiltreerd en ingedampt. De rode olie wordt vervolgens gedestilleerd (vacuümdestillatie 1 mmHg, kpt. 63°C) en bewaard bij 4°C. Het eindproduct is kleurloos.

Voor de stockoplossing $CuBr_2/Me_6TREN$ wordt 0,0101 g (0,0452 mmol) $CuBr_2$ en 0,0104 g (0,0452 mmol) Me_6TREN samengebracht in een kolf onder inerte atmosfeer. Hieraan wordt 10 ml ontgaste aceton toegevoegd en in een ultrasoon bad geplaatst om complexatie te bevorderen. De $CuBr_2/Me_6TREN$ -oplossing heeft een concentratie van 0,00452 M.

Reactieverloop heterogene ATRP van MMA

Een typische polymerisatieprocedure wordt als volgt uitgevoerd:

0,4 g VPMEI-netwerk met geïmmobiliseerd CuBr (max. 8 wt.% van totaal gewicht of max. 0,032 g, 0,223 mmol) wordt in een 2-nekkolf gebracht. De kolf met netwerk wordt minstens 30 min onder vacuüm gehouden en dan onder inerte atmosfeer. Aan de kolf wordt 1,2 ml (11,5 mmol) ontgast MMA en 2,4 ml ontgast tolueen toegevoegd ($V_{MMA}/V_{solvent} = 1/2$, ontgassing gebeurt door doorborrelen met stikstof voor minstens 1 uur), waarna het netwerk gedurende 1 uur de kans krijgt om te zwellen in het reactiemedium. Net voor reactie wordt eventueel een kleine hoeveelheid homogene deactivator CuBr₂/Me₆TREN toegevoegd: bv. 1,53 ml (3 mol% Cu(II)) van een 0,00452 M CuBr₂/Me₆TREN-stockoplossing in aceton. De kolf wordt in een oliebad geplaatst van 80°C waarna er 8 μ l (0,057 mmol) ethyl-2broomisobutyraat druppelsgewijs wordt toegevoegd. Gedurende de reactie wordt er op regelmatige tijdstippen een monster genomen voor GPC- en NMR-analyse. De reactie wordt gestopt door snelle koeling in vloeibare stikstof gevolgd door filtratie waarbij de vaste katalysatordeeltjes worden gescheiden van het product zoals beschreven in 6.2.4 (Figuur 6-1). Het bekomen product wordt gezuiverd door enkel het solvent en resten monomeer te verwijderen.

Recuperatie en hergebruik van de vaste VPMEI/Cu(I)-katalysator

Na reactie en filtratie zoals hierboven beschreven wordt de vaste katalysator eerst enkele malen gewassen met ontgast tolueen en gedroogd onder vacuüm. De katalysator verlaat dus de kolf niet en de filtratie gebeurt onder N₂-atmosfeer waardoor er dus geen contact is met de lucht en er een minimum verlies is aan katalysator. De katalysator wordt hergebruikt door opnieuw ontgast MMA, tolueen, eventueel CuBr₂/Me₆TREN en tenslotte initiator toe te voegen en de ATRP-reactie uit te voeren onder dezelfde condities als beschreven hierboven.

6.4. CuAAC-reacties (Hoofdstuk 5)

6.4.1. Veiligheidsvoorschriften voor het werken met azides^{4, 5}

Er was in het begin enige terughoudendheid ten opzichte van de azide-alkyn 'click' chemie vanwege bezorgdheid omtrent veiligheidsaspecten bij het gebruik van azidecomponenten. De meeste organische azides zijn potentiële explosieve verbindingen die ontbinden met vrijstelling van stikstofgas bij de kleinste input van externe energie zoals druk, warmte of licht. Kleine azidocomponenten kunnen heel hevig ontbinden wat kan resulteren in kwetsuren wanneer de nodige veiligheidsvoorschriften niet in acht worden genomen. Om organische azides te bereiden dient men dus de volgende voorzorgmaatregelen na te leven:

Het azide-ion alsook het corresponderende zuur HN₃ zijn heel toxisch (LD₅₀ 57 mg/kg voor ratten) en dient dus te worden behandeld met zorg en met de nodige beschermingskledij.

- NaN₃ reageert hevig of vormt explosieve componenten met de verscheidene reagentia zoals: CS₂, broom, Brönsted zuren en zware metalen. Gebruik nooit gechloreerde solventen zoals CH₂Cl₂ en CHCl₃.
- Bij synthese van een organisch azide moet de volgende verhouding in acht worden genomen:

$$\frac{N_{\rm C} + N_{\rm O}}{N_{\rm N}} \ge 3$$

N slaat op het aantal atomen. Deze verhouding houdt rekening met alle stikstofatomen, niet enkel met deze van de azidegroep.

Azides met een 1 < C/N < 3 kunnen gesynthetiseerd en geïsoleerd worden, maar mogen geenszins bewaard worden in hun meest zuivere vorm en worden best bewaard in oplossing en gekoeld. Azides met een C/N-verhouding kleiner dan 1 mogen onder geen enkele omstandigheid worden geïsoleerd.

- Zuiveringsprocedures zouden moeten beperkt worden tot extractie en precipitatie. Gebruik nooit destillatie of sublimatie als zuiveringstechniek.
- Organische azides en hun afvalproducten mogen nooit in contact komen met zuren en gechloreerde solventen moeten vermeden worden.

Op industriële schaal is het gebruik van azides sterk gereguleerd en strikte veiligheidsvoorschriften worden genomen.⁵ De reacties dienen bijvoorbeeld uitgevoerd te worden in een bunker en de vorming van explosieve metaalcomponenten wordt voorkomen door het gebruik van met glas beklede reactoren en Teflon leidingen.

6.4.2. Synthese reagentia

Synthese benzylazide

14,3 g benzylbromide (MG = 171,03 g/mol; kpt. = 198 - 199°C; d = 1,438 g/mol) wordt toegevoegd aan een mengsel van 150 ml DMSO en 50 ml water. Aan dit mengsel wordt 16,3 g natriumazide (NaN₃; MG = 65,01 g/mol) toegevoegd (3 eq. t.o.v. benzylbromide). Na overnacht roeren bij kamertemperatuur wordt er 50 ml water toegevoegd. Het gevormde benzylazide wordt geëxtraheerd met drie keer 100 ml diëthylether. De verzamelde organische fasen worden gewassen met een verzadigde NaCl oplossing waarna ze gedroogd worden op MgSO₄. Het MgSO₄ wordt afgefiltreerd en het filtraat wordt ingedampt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta_{(ppm)}$ = 4,35 (2H, s, CH₂); 7,31 – 7,43 (5H, m, aromatische protonen).

Synthese tris-(benzyltriazolylmethyl)amine (TBTA)⁶

1 ml (7,1 mmol) tripropargylamine (MG = 131 g/mol; d = 0,927), 3,14 g (23,6 mmol) benzylazide, 0,29 g (1,2 mmol) CuSO₄.5H₂O en 0,68 g (3,4 mmol) natriumascorbaat worden toegevoegd aan een mengsel van 20 ml CH₂Cl₂ en 20 ml water. Dit mengsel wordt gedurende 24 uur geroerd bij kamertemperatuur. Na reactie wordt de organische fase gescheiden van de waterfase, deze laatste wordt nog eens driemaal gewassen met CH₂Cl₂. De verzamelde organische fasen worden gedroogd over MgSO₄ en het product wordt geconcentreerd door evaporatie. Het ruwe product wordt verder gezuiverd door kolomchromatografie waarbij het product over een kolom gevuld met silicagel wordt gebracht met als eluens MeOH:CH₂Cl₂ (5/95). Het zuivere product is een witte kristallijne vaste stof. Er werd een rendement van 59 % bekomen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ_(ppm)= 3,70 (6H, s); 5,45 (6H, s); 7,10 - 7,36 (15H); 7,60 (3H, s)

Synthese PEO met azide-eindgroep

De synthese van het α -methoxy- ω -azido-PEO wordt hieronder beschreven. De synthese van het PEO-diazide (MG = 650 g/mol) is volledig analoog.

10,0 g PEG-monomethylether (1100 g/mol; 0,0091 mol) wordt gedroogd via een azeotrope destillatie met tolueen. Het gedroogde polymeer wordt opgelost in 100 ml droge THF en 2,77 ml gedroogde Et₃N wordt toegevoegd. Deze oplossing wordt gekoeld in een ijsbad. Bij een temperatuur lager dan 10°C wordt 1,63 ml (0,021 mol) methaansulfonylchloride toegedruppeld. Het reactiemengsel wordt daarna overnacht geroerd bij kamertemperatuur. Het solvent wordt verwijderd en het residu wordt heropgelost in 100 ml EtOH. 1,56 g (0,24 mol) NaN₃ wordt toegevoegd en het reactiemengsel wordt gerefluxt overnacht. Na afkoelen tot kamertemperatuur wordt EtOH verwijderd en het residu opgelost in THF. De achtergebleven neerslag wordt afgefiltreerd. Het filtraat wordt toegevoegd aan koude hexaan waarbij er een witte neerslag ontstaat die vervolgens wordt afgefiltreerd.

Voor het PEO-diazide wordt deze laatste precipitatiestap niet uitgevoerd, maar wordt het filtraat (PEO-diazide opgelost in THF) ingedampt tot er een lichtgele, viskeuze olie wordt bekomen.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta_{(ppm)} = 3,36$ (3H, s, PEO-O-C*H*₃); 3,39 (2H, t, PEO-CH₂C*H*₂-N₃); 3,61-3,66 (m, -(C*H*₂C*H*₂O)_x-).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): $\delta_{(ppm)}$ = 50,6 (PEO-CH₂CH₂-N₃); 59,0 (PEO-O-CH₃); 70,0 (CH₃-OCH₂CH₂-PEO); 70,5 (-(CH₂CH₂O)_x-); 71,9 (CH₃-OCH₂CH₂-PEO).

N₃-PEO-N₃: ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): $\delta_{(ppm)}$ = 3,39 (2H, t, PEO-CH₂CH₂-N₃); 3,49-3,74 (48H, m, -(CH₂CH₂O)_x-).

6.4.3. Homogene 'click' reactie

Reactieverloop homogene CuAAC

Een typische homogene 'click' reactie wordt als volgt uitgevoerd:

0,23 ml (2,1 mmol) fenylacetyleen (98 %, Aldrich) en 0,26 g VPMEI worden opgelost in 10 ml ethylacetaat. Dit mengsel wordt ontgast door te doorborrelen met N_2 gedurende minimum 30 min, waarna er 0,027 g (0,19 mmol) CuBr wordt toegevoegd en het geheel wordt geroerd gedurende minstens 30 min. De reactie wordt gestart door het toevoegen van 0,125 g (0,94 mmol) benzylazide. De conversie van de reactie wordt bepaald via on-line FTIR door het volgen van de daling van de specifieke azideabsorptie bij 2100 cm⁻¹.

Bij de 'click' reactie met PEO met azide-eindgroepen is de reactieprocedure analoog, behalve dat het PEO nu eerst samen met VPMEI opgelost wordt in het solvent en de reactie wordt gestart door toevoeging van fenylacetyleen.

6.4.4. Heterogene 'click' reactie

Reactieverloop heterogene CuAAC

0,38 g VPMEI/CuBr-netwerk wordt in een 2-nekkolf gebracht en minstens 30 min onder vacuüm gehouden en dan onder inerte atmosfeer gebracht. Aan het netwerk wordt 2,5 ml ontgast ethylacetaat en 0,23 ml (2,1 mmol) fenylacetyleen toegevoegd. De kolf wordt in een oliebad van 50°C geplaatst. De reactie wordt gestart door 0,19 g (1,4 mmol) benzylazide aan het reactiemengsel toe te voegen. Gedurende de reactie wordt er op regelmatige tijdstippen een monster genomen voor NMR-analyse. Na reactie wordt de oplossing gescheiden van de vaste katalysatordeeltjes door filtratie zoals beschreven in 6.2.4 (Figuur 6-1). Het bekomen product wordt gezuiverd door enkel het solvent en resten monomeer te verwijderen.

Bij de 'click' reactie met PEO met azide-eindgroepen is de reactieprocedure analoog, behalve dat het PEO eerst wordt opgelost in een deel van het ontgaste solvent en toegevoegd aan het netwerk. De reactie wordt gestart door toevoeging van fenylacetyleen.

Recuperatie en hergebruik van de VPMEI/Cu(I)-katalysator

Na scheiding van het reactiemengsel van de vaste katalysator, wordt de katalysator een aantal keer gewassen met ontgast ethylacetaat en gedroogd onder vacuüm. De katalysator verlaat dus de kolf niet en de filtratie gebeurt onder N₂-atmosfeer waardoor er dus geen contact is met de lucht en er een minimum is van verlies aan katalysator. De katalysator wordt hergebruikt om de 'click' reactie uit te voeren onder dezelfde condities als beschreven hierboven.

6.5. Apparatuur

¹H nucleair magnetische resonantie (¹H-NMR)

De NMR-opnames gebeurden bij kamertemperatuur op een Bruker 300 MHz Avance Ultrashield of 500 MHz DRX NMR toestel. CDCl₃ werd gebruikt als solvent.

Gelpermeatiechromatografie (GPC) in CHCl₃

GPC-analyses werden uitgevoerd bij 35°C op drie in serie geplaatste Waters Styragel kolommen (HR3, HR4 en HR5, 5µm deeltjesgrootte) met CHCl₃ als solvent (debiet 1,5 ml/min) en een Waters 1515 Isocratic HPLC pomp. RI-detectie gebeurde met een Waters 2410 Refractive Index detector en UV-detectie met een Waters 2487 dual λ absorbance detector. Calibratie gebeurde met behulp van PS-standaarden of PMMA-standaarden. De analyse van de chromatogrammen gebeurde met Breeze-software van Waters.

Voor injectie is het noodzakelijk dat er geen vaste deeltjes of koper meer aanwezig zijn in het sample, daarom werden de samples vooraf gefilterd:

Een pasteurpipet met klein propje glaswol wordt gedeeltelijk gevuld met Al_2O_3 en voorgespoeld met CHCl₃. Het op te nemen polymeer wordt opgelost in CHCl₃ en over de Al_2O_3 -kolom gebracht. Indien deze oplossing nog vaste deeltjes bevat, wordt het sample nog eens extra gefilterd met een prefilter.

On-line-Fournier Transformatie Infrarood (FTIR)

De on-line FTIR-spectra waren opgenomen met een React-IR 4000 Instrument (Mettler Toledo AutoChem React IR^{TM}) gebruikmakende van een siliconeprobe (SiComp, optical range = 4400 - 650 cm⁻¹).

MALDI-TOF MS

MALDI-TOF MS (matrix assisted laser desorption ionisation – time of flight mass spectrometer) werd gebruikt om polyethyleenoxide (PEO) gemodificeerd met azide eindgroepen te analyseren. De metingen werden uitgevoerd op een PerSeptive Biosystems Voyager DE-STR toestel uitgerust met delayed extraction en lineaire- en reflectordetector. De gebruikte laser is een N₂-laser (λ = 337 nm). De analyses van de data gebeurden met behulp van Data Explorer 4.0.0.0 (Applied Biosystems) software.

De PEO-samples werden bereid als volgt: een mengsel van 10 μ l dithranol (1,8-dihydroxy-9(10H)-anthracenon) wat gebruikt werd als matrix, 5 μ l Nal-oplossing (2 mg/ml THF) als zout en 5 ml van de PEO-oplossing in MeOH (2 mg/ml MeOH). 3 μ l van dit mengsel werd op de MALDI-TOF plaat gespot. Een PEO-standaard (M_n = 2000 g/mol) was gebruikt voor de callibratie.

Differentiële Scanning Calorimetrie (DSC)

DSC-metingen werden gebruikt voor het bepalen van T_g 's en werden uitgevoerd met een Perkin Elmer DSC7 toestel met koelsysteem TAC7/DX op basis van vloeibare stikstof. De DSC-analyses werden uitgevoerd op samples van 10 – 15 mg tussen -105°C en 20°C of 100°C (10°C/min). De analyses gebeurden in 3 stappen: eerst werden de stalen opgewarmd tot 20°C of 100°C en dan afgekoeld tot -105°C zodat alle samples dezelfde 'thermische geschiedenis' hebben. Vervolgens werden de samples opnieuw opgewarmd tot 20°C of 100°C aan 10°C/min.

Thermogravimetrische analyse (TGA)

TGA-metingen werden uitgevoerd met een TGA/SDTA851e-toestel van Mettler Toledo aan een opwarmsnelheid van 10°C/min onder zuurstofatmosfeer.

Inductive coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES)

Het kopergehalte in de eindproducten werd bepaald met een Varian Vista MPX met een SPS5 samplevoorbereidingsysteem.

De samplevoorbereiding gebeurt als volgt:

Een gekende hoeveelheid sample wordt in een porseleinen kroes gebracht en pre-verast in een moffeloven op 250° C en vervolgens verast op 450° C gedurende 3 uren. De kroes wordt overgebracht op een hete plaat, 5 – 6 ml HNO₃ wordt toegevoegd en het mengsel wordt ingedampt tot een klein volume. Het residu wordt opgelost in 5 ml 3 M HNO₃, gefilterd en verdund tot 50 ml.

6.6. Referenties

- 1. R. Tanaka, I. Ueoka, Y. Takaki, K. Kataoka and S. Saito, *Macromolecules*, 1983, **16**, 849-853.
- 2. T. Perner and R. C. Schulz, *Br. Polym. J.*, 1987, **19**, 181-188.
- 3. J. H. Xia, S. G. Gaynor and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1998, **31**, 5958-5959.
- 4. <u>http://www.ehs.ucsb.edu/units/labsfty/labrsc/factsheets/Azides_FS26.pdf</u>.
- 5. J.-P. Hagenbuch, *Chimia*, 2003, **57**, 773-776.
- 6. T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2853-2855.

Hoofdstuk 7 Algemeen besluit

Dit onderzoek kadert in het domein van de transitiemetaalkatalyse, waarbij er een nieuw type homogene en heterogene katalysatorcomplex werd ontwikkeld op basis van een macromoleculaire structuur. Het hoofddoel was om één van de grote dilemma's van de metaalgekatalyseerde reacties aan te pakken, namelijk dat hoewel metaalkatalysatoren de basis vormen van vele chemische reacties, diezelfde metaalkatalysatoren heel vaak een hinderlijke en meestal erg schadelijke contaminatie van het eindproduct zijn. De mate waarin een katalysator bruikbaar is, is dan ook afhankelijk van de mogelijkheid om het katalysatorcomplex efficiënt te verwijderen. Er is bijgevolg al intensief onderzoek gedaan naar snelle en kwantitatieve verwijderingmethodes waarbij de, soms dure, katalysator liefst kan worden gerecycleerd. Momenteel worden vaak post-purificatiemethodes zoals selectieve adsorptie of precipitatie gebruikt. Een andere mogelijkheid is de immobilisatie van de katalysator op vaste fase, waarbij dus een heterogene katalysator wordt bekomen. Vooral deze laatste methode is een heel attractieve methode doordat de katalysator snel en gemakkelijk te verwijderen is door filtratie en onmiddellijk klaar is voor hergebruik.

Het vasthechten van een katalysatorcomplex aan onoplosbare dragerstructuur gaat echter meestal gepaard met een daling van katalytische activiteit en/of selectiviteit. Bovendien vergen de syntheses van de meeste heterogene katalysatorsystemen veel tijd, zijn ze duur en hebben over het algemeen een lage ladingscapaciteit.

De bedoeling van dit werk was om een nieuw type homogene en heterogene dragerstructuur te ontwikkelen die eenvoudig en relatief goedkoop kon worden gesynthetiseerd. Hiervoor werd gebruik gemaakt van een sterk complexerend polyamine, polyethyleenimine. Het gebruik van een polymeerligand, ook macroligand genoemd, brengt verschillende voordelen met zich mee t.o.v. laag-moleculair-gewicht liganden. Macroliganden kunnen meerdere metaalkatalysatoren complexeren op één polymeerketen en polymeer/metaal-complexen vertonen ook meestal betere oplosbaarheidseigenschappen dan hun laag-moleculair-gewicht analogen. Bovendien bezitten ze vaak unieke sterische en elektronische eigenschappen en zijn minder toxisch.

Deze macromoleculaire ligandstructuren werden gecombineerd met Cu(I)Br-katalysator en geëvalueerd op hun katalytische capaciteiten voor zowel homogene als heterogene katalyse

van twee Cu(I)-gekatalyseerde reacties: atoomtransfer radicalaire polymerisatie (ATRP) en de kopergekatalyseerde azide-alkyn 'click' cycloadditie (CuAAC).

De synthese en karakterisatie van de macromoleculaire ligandstructuren werd behandeld in **hoofdstuk 3**. Als basisstructuur werd gekozen voor het polyamine PEI dat voorkomt onder twee vormen: een lineaire vorm, LPEI met enkele secundaire amines en een vertakte vorm, VPEI, bestaande uit een combinatie van primaire, secundaire en tertiaire amines. Het macroligand heeft een veelzijdige functie: het zorgt voor de oplosbaarheid van de koperkationen, beschermt de Cu(I) oxidatietoestand, treedt op als base en/of optimaliseert de elektrochemische ligging van de redoxpotentiaal van het metaal. Voor dit alles worden tertiaire amines geprefereerd boven primaire en secundaire amines. Om deze reden werd PEI gemodificeerd tot uitsluitend tertiaire polyamines.

VPEI en LPEI werden op een eenvoudige en kwantitatieve gemethyleerd tot het uitsluitende tertiair amine bevattende VPMEI en LPMEI. Verder werd een gepropyleerd LPEI gesynthetiseerd door reductie van poly(2-ethyl-2-oxazoline). De alkylering van PEI heeft verschillende gevolgen voor de eigenschappen van de polyamines zoals een verhoogde oplosbaarheid in organische meer apolaire solventen en een daling van de T_g.

De gemodificeerde PEI's werden vernet met 1,9-dibroomnonaan. Op deze manier werd er een onoplosbaar flexibel netwerk bekomen met een dubbele functie als drager én ligand voor een heterogene koperkatalysator. Een goed zwelgedrag in water en EtOH maar ook in tolueen werd geconstateerd. De netwerken zijn thermisch stabiel tot 200°C en er kon > 0,40 mmol/g koper op worden geïmmobiliseerd.

Het gemodificeerde PEI kan ook worden gecombineerd met een ander polymeer mochten de omstandigheden, zoals betere zwelgraden in bepaald solventen, daarom vragen. Hier werd o.a. aangetoond dat VPMEI op een snelle en efficiënte manier kon worden vernet samen met styreen tot een goed polymeernetwerk.

In hoofdstukken 4 en 5 werd de toepasbaarheid behandeld van de gesynthetiseerde macrostructuren als homogeen en heterogeen koperligand voor enerzijds ATRP en anderzijds CuAAC. Voor beide reacties werd eerst de homogene katalyse met de macroligand/Cu(I)-katalysator geëvalueerd waarbij de invloed van een macromoleculaire ligandstructuur op de katalytische activiteit werd nagegaan. Hierna werd de heterogene katalyse getest met de gemodificeerde PEI-netwerken als drager en ligand voor de koperkatalysator. De mogelijkheid om de heterogene katalysator te hergebruiken werd onderzocht, alsook de concentratie van de kopercontaminatie in de eindproducten.

nieuwe macroliganden getest voor In hoofdstuk 4 werden de de ATRP van methylmethacrylaat (MMA). macroligand/Cu(I)-katalysatoren De werden eerst gekarakteriseerd voor homogene ATRP. Er werd vastgesteld dat de lengte van de alkylzijketen waarmee PEI werd gemodificeerd een invloed heeft op de katalysatoractiviteit. De langere propylketen veroorzaakt grotere sterische hinder waardoor er een daling van de katalysatoractiviteit werd vastgesteld. De lineaire en vertakte gemethyleerde PEI vertoonden een gelijkaardige reactiviteit die hoger was dan de conventionele laag-moleculair-gewicht katalysator PMDETA/Cu(I). De goede oplosbaarheid van het polyamine/CuBr-complex plaatselijke alsook de hogere concentraties katalysatorcomplexen komen de katalysatoractiviteit ten goede. Het polyamine/CuBr-complex kon efficiënt verwijderd worden door selectieve precipitatie van het bekomen polymeer PMMA. Het katalysatorcomplex dat achterbleef in het filtraat werd gerecupereerd en hergebruikt, maar dit telkens met een daling van de katalysatoractiviteit.

Het VPMEI/CuBr-netwerk werd gebruikt als heterogene katalysator voor vaste fase ATRP (VFATRP) van MMA. In combinatie met een kleine hoeveelheid deactivator Cu(II)Br₂/Me₆TREN werd een gecontroleerde polymerisatie van MMA uitgevoerd. Er werd een hogere polydispersiteit en een lagere initiatorefficiëntie verkregen in vergelijking met de homogene katalyse. De bekomen resultaten zijn echter vergelijkbaar met andere heterogene katalysatoren die beschreven worden in de literatuur. Het VPMEI/CuBr-netwerk werd gerecupereerd en hergebruikt voor dezelfde polymerisatie waarbij er geen verlies van katalysatoractiviteit werd vastgesteld in tegenstelling tot de reeds gerapporteerde heterogene systemen. Het kopergehalte dat teruggevonden werd in het geïsoleerde PMMA was minder dan 1 wt.% van de totale hoeveelheid koper dat zich initieel in de reactie bevond. Deze hoeveelheid is zelfs minder dan de hoeveelheid homogene Cu(II)-deactivator dat was toegevoegd. Het onverzadigde VPMEI-netwerk kon dus nog een deel van het toegevoegde Cu(II) adsorberen.

In **hoofdstuk 5** werden de gemodificeerde PEI-macroliganden geëvalueerd voor de Cu(I)gekatalyseerde azide-alkyn cycloadditie (CuAAC) koppelingsreactie, een zogenaamde 'click' reactie. Eerst werden de macroliganden getest voor de homogeen 'click' reactie van de modelreactie tussen benzylazide en fenylacetyleen. Hoewel de CuAAC-reactie gekenmerkt wordt door zijn grote efficiëntie en de grote verscheidenheid aan reactieomstandigheden waarin ze gebruikt kan worden, blijkt toch dat de reactiekinetiek sterk afhangt van de gekozen condities. De keuze van ligand, solvent, reagentiaverhoudingen en temperatuur spelen allemaal een rol. De macroliganden VPMEI, LPMEI en LPPEI blijken een goede ligandkeuze te zijn voor de koperkatalysator in vergelijking met andere laag-moleculairgewicht liganden. Dit is te danken aan de goede complexerende eigenschappen en de oplosbaarheid in verscheidene organische solventen van de PEI-derivaten. Vooral het VPMEI/CuBr-complex bleek een goede katalysator onder verscheidene reactieomstandigheden. Dit laatst genoemde katalysatorcomplex werd ook aangewend voor de koppeling met azidogemodificeerd polyethyleenoxide (PEO).

De heterogene VPMEI/CuBr-katalysator werd succesvol aangewend voor de 'click' reactie tussen benzylazide en fenylacetyleen, alsook tussen PEO-diazide en fenylacetyleen. De reactiesnelheid werd sterk verlaagd door de beperkte bereikbaarheid en mobiliteit door de immobilisatie van de koperkatalysator. Daarom werd gekozen om in de reactietemperatuur te verhogen om kinetiek te bevorderen. Ook een groter contactoppervlak van de heterogene katalysator versnelde het reactieverloop. De VPMEI/CuBr-katalysator werd ook met succes hergebruikt. Er werd bij elke hergebruik verlies van katalytische activiteit vastgesteld. Dit kan toegewezen worden aan een combinatie van uitloging, oxidatie en verlies tijdens de recyclage van de katalysator. Toch kan vermeld worden dat het uitlogen van koper sterk beperkt is en slechts minimale hoeveelheden koper teruggevonden worden in het eindproduct.

Dit doctoraatswerk toont aan dat macromoleculaire ligandstructuren op basis van PEI sterke kopercomplexen kunnen vormen die in staat zijn Cu(I)-gekatalyseerd reacties, zoals ATRP en CuAAC, te katalyseren, waarbij er een hoge katalysatoractiviteit en selectiviteit werd bereikt. De verkregen resultaten zijn vergelijkbaar met de resultaten bekomen met andere Cu(I)-katalysatorsystemen gerapporteerd in de literatuur, zowel homogeen als heterogeen. Bovendien zijn de macroliganden die in dit werk werden gebruikt relatief eenvoudig om te synthetiseren uitgaande van commercieel beschikbare reagentia.

Voor zowel ATRP als CuAAC zal de industriële toepasbaarheid in grote mate afhangen van de mogelijkheid om kopercontaminatie in de eindproducten te vermijden of op zijn minst te reduceren tot concentraties die veilig zijn voor de beoogde toepassingen. Voor beide technieken zijn er dan ook al verschillende systemen ontworpen die dit verwezenlijken. Al deze systemen zijn succesvol op laboschaal, maar ondervinden technische problemen bij opschaling naar industrieel niveau en de kostprijs is meestal niet te verantwoorden voor massaproductie. Deze systemen hoeven echter niet worden afgeschreven. ATRP wordt nu reeds gebruikt om gespecialiseerde polymeerarchitecturen te maken voor niche toepassingen, waarbij de superieure eigenschappen van de materialen de hogere kostprijs rechtvaardigen. De mogelijkheden van ATRP worden steeds verder onderzocht en in de toekomst kunnen heterogene ATRP-katalysatoren, zoals deze besproken in dit werk, een positieve bijdrage leveren bij de ontwikkeling van nieuwe materialen.

Ook het gebruik van de CuAAC-techniek zal afhangen van het feit of kopercontaminatie voldoende kan vermeden worden. Zo werden er kopervrije azide-alkyn koppelingsmethodes ontwikkeld, doch, deze kunnen niet tippen aan de grote toepasbaarheid van de CuAAC-reactie. De heterogene katalyse kan hier zeker een oplossing bieden, door de snelle filtratie van de katalysator en de onmiddellijke herbruikbaarheid van de katalysator zonder dat er tijdsrovende zuiveringsprocedures aan te pas komen. In het kader van de 'click' chemie, waarbij de focus ligt op eenvoud, snelheid, maar ook hoge opbrengsten, is het logisch dat de synthese en gebruik van de heterogene katalysatoren in dezelfde lijn liggen. Daarom vormen de macroligand/Cu(I) katalysatoren uit dit werk zeker een goede keuze als CuAAC-katalysatoren.

In dit doctoraat werden de gemodificeerde PEI/Cu(I)-complexen succesvol aangewend voor twee reacties die op dit moment heel actueel zijn binnen verschillende onderzoeksdomeinen van de polymeerchemie. De mogelijkheden van deze macromoleculaire ligandstructuren kunnen echter nog verder onderzocht worden: enerzijds kunnen de hier besproken reactietypes (ATRP en CuAAC) verder gekarakteriseerd worden voor andere reagentia en/of reactieomstandigheden. Anderzijds kunnen de macroligand/Cu(I)-katalysatoren de basis vormen voor nieuwe katalysatorsystemen voor andere kopergekatalyseerde reacties.

TABLE OF CONTENT

8.1 Introduction	185
8.2 Aim of the work	186
8.3 Macromolecular ligand structures based on poly(ethyleneimine)	187
8.3.1 Homogeneous macroligands based on PEI	187
8.3.2 Heterogeneous macroligands based on PEI	189
8.3.3 Heterogeneous polymer networks based on PEI and styrene	191
8.4. Modified PEI as macroligand for Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP)	192
8.4.1 Modified PEI as macroligand in a homogeneous copper catalyst for ATRP	194
8.4.2. Modified PEI as macroligand in a heterogeneous copper catalyst for ATRP	198
8.5. Modified PEI as macroligand for copper catalyzed 'click' chemistry (CuAAC)	203
8.5.1. Modified PEI as macroligand in a homogeneous copper catalyst for CuAAC	204
8.5.2. Modified PEI as macroligand in a heterogeneous copper catalyst for CuAAC	208
8.6. Conclusion	213
8.7 References	215

Chapter 8: English Summary Macromolecular ligand structures based on poly(ethyleneimine) for copper catalyzed reactions

8.1. Introduction

Catalysts have a great impact on organic chemistry, in the laboratory, in industrial mass production as well as in biological processes. These catalysts can take a number of forms, but most frequently they are acids and bases, proteins (enzymes) and transition metal complexes. The advantages of using a catalyst are an increase in reaction speed, milder reaction conditions and often an increase in selectivity. The drawback is that a catalyst is not consumed during the reaction and remains unchanged in the product as a contaminant. Especially when using a transition metal complex as a catalyst, even the smallest amount can lead to unwanted characteristics (such as colouring, smell, toxicity,...). Removal of the catalyst is therefore necessary, but not always easy. Intensive research has been done to develop rapid and quantitative purification processes, preferably with the possibility to recycle the catalyst. This can imply an efficient post-purification (such as selective precipitation) after homogeneous catalysis or immobilisation of the catalyst (or reagents) onto a solid support obtaining a heterogeneous catalytic system. Particularly the latter method is very attractive as it insures a fast and easy separation of the catalyst and product by filtration and immediate reuse of the catalyst. Heterogeneous catalysts are overall less toxic, thermally more stable and less sensitive for degradation compared to their homogeneous counterparts.1

Different types of catalysts and reagents were already immobilized onto a solid support and used for so-called solid phase organic synthesis. For transition metal catalysts this is a very effective approach because of difficulties in removing metal contamination. The solid support can be either inorganic, such as silica gel, or organic, which is mostly a polymeric support. The most well-known and used polymeric support is the polystyrene-divinylbenzene network, commonly referred to as the 'Merrifield' network.^{2, 3}

There are also disadvantages to heterogeneous catalysis. Immobilization of a catalyst onto a solid support is often accompanied by loss of catalytic activity and/or reduced selectivity. The cause of this lies with the additional interaction between catalyst and support material, creating a microenvironment in which the reaction takes place, thereby reducing the accessibility of the catalyst. It can be stated that the support plays the same role in solid phase reactions as the solvent in solution phase chemistry.⁴ As with a solvent, no single support is optimal for every synthetic application. For this reason, a lot of research has been done on the development of improved solid supports that are better adapted to the reaction conditions in which they are used. At first, modifications were applied to existing supports, but gradually new types of polymeric materials are considered for solid phase organic synthesis.^{1,4}

8.2. Aim of the work

In this work, a new type of macromolecular ligand structure for copper catalysts, which retains the activity and selectivity of the homogeneous catalysis and allows a rapid and efficient separation of the catalyst and the product, has been developed. When selecting a macromolecular ligand, also referred to as macroligand, there are a number of considerations to be made. These include practical matters like the desolving/swelling properties, availability, immobilization possibilities, ..., but also the influence that the macroligand might have on the catalytic activity. The choice of the chemical structure will therefore be of great importance.

The polyamine poly(ethyleneimine) (PEI) is proposed as a suitable polymeric ligand for a copper catalyst. PEI is available in two forms: the linear PEI (LPEI) with only secondary amines, and the branched PEI (BPEI), which consists of a combination of primary, secondary and tertiary amines. The repeating aminoethylene units form the appropriate basis for a macroligand. Moreover, PEI is well known for its strong complexing abilities with metals in general, and copper in particular.⁵

A disadvantage is that PEI is a very hydrophilic polymer, which limits its solubility in organic solvents. Therefore, in a first stage of this thesis, the polyamine was alkylated to form a tertiary polyamine that shows a good solubility in an number of organic solvents. Moreover, the catalytic activity of the copper complex seemed to benefit from the modification to tertiary amines. These modified polyamines could be easily crosslinked into an insoluble network. The polyamine network serves as a solid support as well as a ligand for the copper catalyst.

In this way, the use of an inert support material is avoided and a high theoretical loading capacity is achieved.

In a second stage, these newly synthesized macroligand structures were combined with Cu(I). A Cu(I) catalyst forms the basis of several catalyzed reactions. In this work, two copper catalyzed reactions were selected that are currently frequently used in several domains of polymer chemistry. The first reaction is atom transfer radical polymerization (ATRP).^{6, 7} ATRP is a controlled radical polymerization technique that depends on a delicate dynamic equilibrium between an active and sleeping polymer chain, established by a redox reaction from a transition metal, e.g. Cu(I)/Cu(II), in combination with a ligand. The second reaction is the copper catalyzed azide-alkyne cycloaddition (CuAAC), an example of the so called 'click' chemistry. ⁸⁻¹⁰ During the last couple of years, this powerful technique has been frequently used in organic and polymer chemistry to carry out coupling reactions, which formerly were difficult or even impossible, in a rapid, efficient and selective way.

However, the use of both processes is restricted by the contamination of the end product with the copper catalyst, and thus by the necessity for an efficient purification. In this work, macroligands were used in an attempt to obtain a fast and effective separation, either through selective precipitation or through filtration of a solid supported catalyst, this without a significant loss of catalytic activity.

8.3. Macromolecular ligand structures based on poly(ethyleneimine)

8.3.1. Homogeneous macroligands based on PEI

A new type of macromolecular copper complex is synthesized to use as a catalyst. The use of macroligands can have several advantages over low molecular weight ligands.^{11, 12} Several metal ions can complex onto one polymer chain. The complexes show better solubility properties and the polymeric ligands are often less toxic. Also the catalytic characteristics of the macromolecular catalysts can be quite different compared to its low molecular weight analogues. This is due to the fact that these characteristics are not only determined by the complex itself, but also by the structure of the macroligand that is just outside the coordination sphere of the complex. This environment creates special steric, electronical, conformational, and hydrophilic/hydrophobic effects that have a great influence on the final reactivity of the catalytic complex.

Copper can form complexes with nitrogen, sulfur, oxygen and phosphorus ligands, but the nitrogen-based ligands appear to have the most appropriate electronic effects and binding constants.^{7, 13} Nitrogen ligands with the substructures amine, pyridine or imine stabilize the oxidation sensitive Cu(I), which catalyzes both the ATRP as the CuAAC reaction. However, for both reaction types the multidentate aliphatic amine ligands seem to form the most reactive copper complexes.^{13, 14} It was determined that the copper ion is best surrounded by 3 or 4 nitrogen atoms which are separated by an ethylene unit. ^{15, 16} Tertiary amines are preferred to secondary and primary amines as ligands, because these complexes are more soluble in organic solvents and they give a more favorable equilibrium of the redox potential for ATRP.¹⁷ The length of the side chains of the ligand enhances the solubility but also increases the steric hindrance leading to loss of reactivity.¹⁸⁻²⁰

If all conditions for a suitable ligand in a reactive copper complex, as mentioned in previous paragraph, are considered, a macroligand based on poly(ethyleneimine) (PEI) turns out to be an excellent candidate. PEI is a simple polyamine with the empirical formula (-CH₂CH₂NH-)_n, it is relatively cheap and commercially available, and easy to synthesize from commercial polymers. PEI has a potentially high loading capacity, a good chemical and physical stability, and a high conformational flexibility, so that an optimal configuration can be achieved with complexation.¹² There are two forms of PEI: a branched and a linear form. The branched PEI is composed of primary, secondary and tertiary amines in a ratio of approximately 1:2:1. The crystalline LPEI has exclusively secondary amines.

It is to be noted that PEI as such is not the most preferable form for a macroligand, because of its limited solubility in organic solvents and poorer electronic characteristics for the reaction types described in this work. An exclusively tertiary polyamine is much more suitable and PEI was therefore alkylated. Three different tertiary polyamines were synthesized: a methylated LPEI and BPEI and propylated LPEI (Figure 8-1). Short side chains were chosen to minimize the steric hindrance and to increase accessibility and reactivity of the catalytic ligand/copper complex.



Figure 8-1: Structures of the macroligands based on PEI.

Methylated LPMEI and BPMEI were synthesized by reductive alkylation, a simple and quantitative method to methylate primary and secondary amines with an excess of formaldehyde and formic acid, also called the Eschweiler-Clark reaction.²¹ This procedure has already been successfully used for the methylation of LPEI ²² without any risk of overalkylation. The complete modification of LPEI and BPEI was demonstrated by ¹H-NMR (see also 3.2.2).

LPPEI was synthesized by the reduction of poly(2-ethyl-2-oxazoline) (PEtOx) with BH₃.²³ The longer propyl side chain results in the fact that LPPEI is much more hydrophobic than LPMEI. As a result, LPPEI is soluble in ethyl acetate, but not in water.

The complexation of LPEI and BPEI with copper has already elaborately been examined.^{12, 24-26} The complex formation is primarily intramolecular, which makes the macromolecular complexes soluble. The PEI derivatives have a high concentration of nitrogen atoms and thus a high theoretical loading capacity. The maximum loading capacity is however never achieved because of steric factors and charge repulsion by neighboring copper cations.¹² Larger side chains cause even more steric hindrance and decrease the loading capacity even more. The polarity of the free polymer is different from the polymer/metal complex, which results in a change in solubility properties. The modified PEI/Cu(I) complexes show similar or even better solubility compared to the free macroligand.

8.3.2. Heterogeneous macroligands based on PEI

By crosslinking PEI, an insoluble network is formed with a potentially high loading capacity up to 23.3 mmol/g amines. Most commercial solid phases have a much lower maximum loading capacity, i.e. 0.5 to 2 mmol/g functional groups.²⁷ PEI networks can be applied in two ways. In the first method, the actual active component is immobilized using the amine functions. The only purpose of the PEI network is that of a support. The second method uses the amine functions themselves (possibly with some minor modifications) as active components. In this way, the network has a double function: a solid support and a reagent (e.g. base, ligand,...). The latter method has been used in this work.

PEI and PEI derivatives were crosslinked by a nucleophilic substitution of a dihalogenoalkane with the amino groups of the polymer.²⁸⁻³¹ This method has several advantages: it is a one-step reaction, primary, secondary as well as tertiary amines can react and high temperatures are not required. 1,9-dibromononane (DBN) was chosen as a

crosslinker for the polyamines. Considering the high concentration of amino groups in the polymer chains, intramolecular 'crosslinking' is unavoidable. The contribution of the intramolecular reaction decreases when the alkyl chain of the crosslinker increases.³¹ A $(CH_2)_9$ chain proved to be sufficiently long to achieve a good intermolecular crosslinking. Since the modification to tertiary amines after crosslinking of PEI seemed incomplete, PEI was first alkylated and then crosslinked. The disadvantage of this method is that the crosslinks are positively charged, which can lead to a lower swelling degree in less polar solvents and extra charge repulsion with the copper cations. The optimum amount of crosslinker DBN was determined to be 2.5 mol% compared to the amount of monomer units in the polyamine.

Swelling properties

Because the activity of heterogeneous catalyst is strongly influenced by the accessibility of the catalyst, the swelling degree of the polyamine networks is important when used for solid support (and ligand).^{1, 4} Figure 8-2 shows that the BPEI network swells very well in polar protic solvents, because of the formation of multiple hydrogen bonds between the primary and secondary amines and the solvent. In contrast, the BPEI network shows no swelling in moderate aprotic solvents such as toluene, anisole and ethyl acetate. The BPMEI network exhibits a good swelling degree in both polar and less polar solvents. The alkylation of the polyamines enhances the compatibility with organic solvents and therefore improves the accessibility of the immobilized catalyst.



Figure 8-2: Swelling degrees of BPEI and BPMEI networks crosslinked with 2.5 mol% DBN in different solvents (gravimetrically determined)

Copper loading

Besides the swelling degree of the network support, also the size of the contact area of the solid support is of great importance for the accessibility of the catalyst. Therefore the particle size of the PEI network is reduced. This can be done manually with a mortar, which results in a particle size of 0,3 - 0,1 mm, or it can be done mechanically giving a smaller particle size of 0,1 - 0,01 mm. A maximum of 8 wt.%, or 0.56 mmol/g, of CuBr was immobilized onto the networks. This is far less than theoretically can be immobilized based on the amount of amine groups that are available. However cross-linking causes a diminished mobility of the polymer chains, so that not all the nitrogens are geometrically available for complexation. Also the positively loaded crosslinks cause extra charge repulsion with the copper cations. Moreover copper complexation creates more crosslinks, which can reduce the swelling degree. The actual experimentally determined copper concentration on the networks was 0.31 and > 0.40 mmol/g copper, respectively for the larger and smaller particles. So not only have the smaller particles a larger contact area, they also have a larger copper concentration.

8.3.3. Heterogeneous polymer networks based on PEI and styrene for the immobilization of a copper catalyst

Copper immobilization onto the PEI network means in essence that there is an extra crosslinking, which can result in lower swelling properties. The influence of this on the course of the reaction depends on how strongly the copper catalyzed reaction relies on a good swelling degree of the heterogeneous catalyst. It can thus be useful to look into the possibility to improve the swelling properties of the PEI networks. By combining two different (polymer) materials in one network the physico-chemical properties, such as swelling degree, morphology and mechanical strength, of the network can be varied and optimized to suit the reaction conditions.³² When PEI is combined with another material that does not have any complexing properties but on the other hand swells well in the reaction medium, the decreased swelling capacity caused by copper complexation may be reduced. The easiest and most reproducible network was achieved with a combination of VPMEI and styrene, with vinylbenzyl chloride (VBCI) as a crosslinker via a one pot synthesis strategy. Two reactions occur simultaneously: a nucleophilic substitution that binds the polymerizable group to the polyamine and a radical polymerization of the grafted polymerizable group and styrene (See also 3.3.3 Figure 3-12). The polyamine was dissolved in the styrene/VBCI monomer mixture in a 50-50 weight% ratio. The monomer mixture consists of 80 wt.% styrene and 20 wt.% VBCI, which results in 5 mol% of VBCI crosslinker compared to the total monomer unit amount.

The homogeneity of the network was verified with DSC. Within the temperature range of -120 to 150 °C only one T_g was observed at 41 °C, which is in between the T_g of BPMEI (-82°C) and the T_g of PS (100°C). This indicates a high degree of homogeneity.

In comparison with the BPMEI-DBN network, a lower swelling degree in water is observed for the networks containing the hydrophobic PS. The swelling degree in the other solvents are similar, except the BPMEI-PS/VBCI network that shows a better swelling in anisol. Considering the BPMEI-PS/VBCI network has a larger amount of crosslinker than the BPMEI-DBN network (5 mol% to 2.5 mol%), and the VBCI crosslinker is shorter and more rigid, it can be stated that the incorporation of PS has a positive influence on the swelling capacity of the network.

8.4. Modified PEI as macroligand for Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP).

Introduction

Polymers produced by radical polymerization form a large portion of the industrially produced plastics. Radical polymerization is one of the most successful reactions of the modern world. Its popularity is to be assigned to the large variety of monomers that can be (co-)polymerized under mild reaction conditions. There is a certain sensitivity to oxygen but the reaction can be used in water. The biggest disadvantage of the conventional free radical polymerization is the lack of control in several aspects. The degree of polymerization, polydispersity, end group functionality, chain architecture and composition, are not only often inferior but also barely reproducible. For most commercial applications, the quality of the polymers produced in this rather uncontrolled way is sufficient, while for some specialized applications a controlled polymerization is needed.³³

One of the most successful controlled/'living' radical polymerization techniques is atom transfer radical polymerization (ATRP), developed in 1995 by Matyjaszewski³⁴ and Sawamoto³⁵. The reaction mechanism is based on a delicate equilibrium between a dormant and an active polymer chain, accomplished by a rapid and reversible redox process of a transition metal complex (Figure 8-3). Because of the speed of the activation/deactivation process and the shift of the reversible redox equilibrium towards the dormant species, a low radical concentration is insured and transfer or termination reactions are minimized. As a result, this system is referred to as a controlled polymerization. Several transition metal complexes can be used as a ATRP catalyst, but a copper catalyst combined with nitrogen ligands achieves the best redox equilibrium.¹⁶



Figure 8-3: Basic description of ATRP.

ATRP also has some disadvantages. After reaction, the transition metal catalyst remains in the reaction product. This copper contamination is toxic and causes an unwanted coloring of the end product. It is therefore necessary to separate the catalyst from the product. In the laboratory, a post purification step is most commonly applied using an adsorbent, like silica gel or alumina, which selectively adsorbs the copper complex. ³⁶⁻³⁸ As this technique requires large quantities of solvent and adsorbents, it is hard to upscale for industrial purposes. It is

also not possible to recycle the catalysts. An alternative purification method makes use of the difference in polarity/solubility of the catalyst and the product, so that they can be separated via selective precipitation or extraction.³⁹⁻⁴¹ Although the catalyst can sometimes be recycled, these procedures are limited in use, they are often time consuming, produce a lot of solvent waste and are difficult to upscale. Some methods became available to reduce the copper concentration to ppm amounts so that the removal of the catalyst is strictly speaking not longer necessary. For example, the ARGET ATRP (Activator Regenerated by Electron Transfer ATRP) method uses an excess of reducing agent to continuously reduce the accumulated Cu(II).^{42, 43} Drastically decreasing the catalyst amount also brings on longer reaction times, and high conversions can not always be achieved. The most easy and rapid separation process is to immobilize the catalyst onto a solid support, which can simply be filtrated and immediately be reused.^{39, 40} The synthesis of heterogeneous catalysts usually takes place in a similar way as the immobilization of a homogeneous ligand analogue onto a solid inert support. The solid phase ATRP is however often accompanied by loss of control over the polymerization, which is attributed to diffusion limitation or reduced accessibility of the catalyst.40, 43 This problem has been the onset for the development of a number of heterogeneous catalytic systems, this with variable success.^{39, 40}

In this work, a new type of Cu(I) catalyst using PEI as a macroligand is proposed. Both the homogeneous and the heterogeneous macromolecular catalyst were evaluated in the ATRP reaction of methyl methacrylate (MMA). The removal and reuse of the macroligand/Cu(I) complexes were also examined.

8.4.1. Modified PEI as macroligand in a homogeneous copper catalyst for ATRP

The modified PEI/Cu(I) catalytic systems were first evaluated in homogeneous ATRP catalysis to establish whether these macromolecular catalysts allow for a controlled polymerization, and to determine optimal reaction conditions, before moving to the heterogeneous catalysis. Some effects caused by the polymeric backbone can be expected. The polymer chain can cause steric hindrance resulting in less control over the polymerization reaction. On the other hand, the macroligand can complex multiple copper ions onto in its backbone, so that there is always a high concentration of catalytic complex close to the activated growing polymer chain. This can promote a fast deactivation, which in turn increases the control over the polymerization.

As expected, use of an unmodified PEI macroligand for a CuBr catalyst resulted in an uncontrolled polymerization with low conversion and high polydispersity. The primary and secondary amines of the unmodified PEI stabilize the deactivator Cu(II) more than the tertiary amines, thereby shifting the redox equilibrium towards the active species. This causes an increase in radical concentration and thus an increase in side and termination reactions. Alkylation of PEI to an exclusively tertiary polyamine should therefore be beneficial to the control over the polymerization. In addition, the tertiary polyamines show better solubility properties in organic solvents frequently used in ATRP, such as toluene and anisole.

Table 8-1 depicts the results of ATRP of MMA in anisole, using the three macroligands, BPMEI, LPMEI and LPPEI, as well as the frequently used low molecular weight ATRP ligand PMDETA.

N°. / symb.	Ligand	Time (min)	Conversion (%) ^ь	M _{n,exp} ^c (g/mol)	M _{n,th} ^d (g/mol)	PDI ^c	F ^e
1/★	LPMEI	150	86	21140	17480	1.25	0.83
2/	VPMEI	140	86	19300	17480	1.26	0.91
3/ 🔺	LPPEI	150	73	21550	14830	1.25	0.69
4 / •	PMDETA ^f	192	70	21460	14170	1.22	0.66

Table 8-1: ATRP of MMA in anisole using different catalytic complexes.^a

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1.5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initial concentration monomer, initiator (2-EBiB), CuBr and ligand respectively; [ligand]=1/4 [N-atoms]; $V_{MMA}/V_{anisole} = 1/2$; reaction temp. 80°C; ^bdetermined by ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^ddetermined by GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversion x [M]₀/[In]₀); ^eF = initiator efficiency = M_{n,th}/M_{n,exp}; ^f[ligand]= [PMDETA]



Figure 8-4: Kinetic study of the ATRP of MMA with LPMEI, BPMEI, LPPEI and PMDETA as ligands in a CuBr catalyst (Table 8-1). Left: first order kinetics; right: M_n and PDI as a function of conversion.

The linear and branched methylated PEI/Cu(I) catalysts both show a rapid and controlled polymerization (Figure 8-4). There is a good control over the molecular weights and a low polydispersity. The polymerizations follow the same course, which suggests that the coordination of both macroligands to the Cu(I) is similar and that the catalytic complex is equally approachable by the growing polymer chain.

The polymerization using the LPPEI/Cu(I) catalyst is also controlled, which can be derived from the linear relation of ln([M]₀/([M]) as a function of time. However, the reaction is slower compared to the methylated PEI's and the experimental molecular weights are higher than theoretical expected. This can be attributed to the steric hindrance of the longer propyl side chain, which decreases the accessibility of the catalyst.^{15, 19} Deactivation is slow in the beginning of the reaction, causing termination and transfer reactions, and thus a higher degree of polymerization then postulated. When the Cu(II) concentration is high enough, the equilibrium sets in, and the polymerization continues in a controlled way.

The catalytic activity of these three macroligands was compared to the one of PMDETA, a low molecular weight conventional ATRP ligand, under the same reaction conditions. Considering the structure of PMDETA (methylated nitrogens separated by an ethylene group) is comparable to that of LPMEI, a similar catalytic reactivity could be expected. However, the course of the ATRP reaction with the PMDETA/CuBr catalyst comes closer to that of the reaction with the LPPEI/CuBr complex. The first order kinetics start in a linear fashion but deviate at higher conversion. The experimental molecular weights are also higher than expected. In contrast to the LPPEI/CuBr catalyst, these results can not be assigned to a longer side chain. It is known that short aliphatic amine ligands form rather heterogeneous Cu(I) complexes.^{19, 44} The catalyst is less accessible in heterogeneous reaction mixtures, which results in a decrease of control over the polymerization.

It is obvious that a good solubility of the catalytic complex is crucial for the ATRP reaction and that the macroligand/Cu(I) complexes offers an advantage over the low molecular weight complexes in that aspect.

Compared to other ATRP systems with a soluble polymeric support for the copper catalyst, the modified PEI/Cu(I) complexes are very reactive ATRP catalysts.⁴⁴⁻⁴⁸ Furthermore, the PEI macroligand synthesis is easy and quantitative.

Recovery and reuse of the BPMEI/Cu(I) catalyst

An efficient removal of the copper from the end product is essential for an industrially useful ATRP catalytic system. In addition, the possibility to reuse the catalyst after removal would

be an interesting benefit. A homogeneous catalyst can be recovered when for instance the catalyst and product display different solubility characteristics so that they can selectively be precipitated (or extracted).^{39, 40}

Making use of this method, the homogeneous macromolecular catalyst was easily separated through selective precipitation of the PMMA product in methanol. A white PMMA powder was obtained and separated from the green colored filtrate containing the catalyst. The filtrate was concentrated and dried to remove residual solvent and monomer. The isolated catalyst was reused for the ATRP of MMA under the same reaction conditions as in its first use. Results of the reuse are depicted in Table 8-2 and Figure 8-5.

N°. / symb.		Time (min)	Conversion (%) ^b	M _{n,exp} ^c (g/mol)	M _{n,th} ^d (g/mol)	PDI ^c	k _p ^{app e} (min⁻¹)
1/	Fresh catalyst	180	93	18750	18740	1.27	0.0182
2/ 🔺	1 st reuse	180	75	14930	15120	1.31	0.0135
3/•	2 nd reuse	180	55	10920	11110	1.29	0.0084

Table 8-2: Reuse of the BPMEI/Cu(I) catalyst for ATRP of MMA in anisole.^a

^a[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1.5 met [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ en [ligand] = initial concentration monomer, initiator (2-EBiB), CuBr and ligand respectively; [ligand]=1/4 [N-atoms]; $V_{MMA}/V_{anisole} = 1/2$; reaction temp. 80°C; ^bdetermined by ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^ddetermined by GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversion x [M]₀/[In]₀); ^e k_p^{app} = slope of the curve in Figure 8-5 left



Figure 8-5: Reuse of the BPMEI/Cu(I) catalyst for ATRP of MMA. (Table 8-2). Left: first order kinetics; right: M_n and PDI as a function of conversion.

Both reactions with the recycled catalyst show a slower polymerization rate compared to the reaction with the fresh catalyst. High conversions were still achieved, as well as a linear increase of the molecular weights, and low polydispersities. Although the first order kinetics of all three polymerizations are linear at low conversions, the curves of the reused catalysts deviate more when the reaction progresses. The slope of the curves also decreases with

every reuse indicating a decrease of catalytic activity. The slope can be expressed as k_p^{app} (= apparent propagation constant) in the following equation:

$$n \frac{[M]_0}{[M]} = k_p^{app} t$$
 (2.6)

As the curves are not longer linear at high conversions, the initial catalytic activities at low conversion were compared. In Table 8-2, the k_p^{app} 's of all three reactions are depicted. It was observed that at first reuse 74 % of the original activity remained, at the second reuse, catalytic activity further decreased to 46 %. This gradual decrease of catalytic activity with reuse of the catalyst is probably caused by oxidation of Cu(I) to Cu(II), either during reaction or during the purification process. So with every recycling cycle, the concentration of Cu(II) deactivator increases and the polymerization become slower and less controlled. ⁴⁶⁻⁴⁹ Besides oxidation of the Cu(I), a small portion of catalyst was lost during the recycling process.

Selective precipitation of PMMA in methanol proved to be an effective method to separate the macroligand/Cu(I) catalyst from the product. The same purification method can also be used for low molecular weight complexes like the PMDETA/Cu(I) complex. The BPMEI/Cu(I) complex however showed more selectivity for the solution phase, so that only one precipitation cycle was necessary to effectively remove the macroligand/Cu(I) catalyst. The residual copper remaining in the precipitated PMMA amounts to 12 ppm. This is 0.16 wt.% of the initial amount of copper added to the reaction.

8.4.2. Modified PEI as macroligand in a heterogeneous copper catalyst for ATRP

A more uniform and quicker separation method is the filtration of a solid supported catalyst, such as CuBr immobilized onto the BPMEI network. The heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst was first evaluated for the ATRP of MMA under the same conditions used for the homogeneous catalysis. A controlled polymerization was however not achieved (Table 8-3, 2). Therefore some adjustments had to be made. First it was considered that the copper catalyst is distributed over the whole volume of the BPMEI network, this in contrast to other supports, where the catalyst is mostly located at the surface. The actual active catalyst amount will thus be lower than the total amount of catalyst. For this reason, an excess of catalyst is added to the reactions (Table 8-3, 3: theoretical: $[In]_0/[Cu]_0 = 1/4$, experimental: $[In]_0/[Cu]_0 = 1/3$). A faster conversion is obtained but still no controlled polymerization.

Replacing anisole with toluene as a solvent further increases conversion, and lower polydispersities are observed (Table 8-3, 4). This is due to the increased accessibility of the catalyst in toluene, which is a more compatible solvent for the heterogeneous catalyst. However, the experimental molecular weights are still much higher than the theoretical values, which indicates that a lot of termination took place caused by slow deactivation.

Nr.	[M]₀/[In]₀/[Cu]₀ ª	Solvent	Cu(II)Br (mol%) ^ь	Time (min)	Conv. (%) ^c	M _{n,exp} ^d (g/mol)	M _{n,th} ^e (g/mol)	PDI ^d
1 / ∎	homogeneous	anisole	0	252	82	28490	16660	1.31
2	200/1/0.7	anisole	0	1300	11	6310	2290	2.31
3	200/1/3	anisole	0	120	7	4410	1680	3.01
4	200/1/3	toluene	0	230	43	28810	8860	1.62
5	200/1/1.5	toluene	1	300	43	11180	8710	1.84
6 / 🔺	200/1/3	toluene	1	300	72	19070	14630	1.82
7/★	200/1/3.4	oluene	3	300	67	18810	13520	1.54

Table 8-3: The results of ATRP of MMA with CuBr immobilized onto a BPMEI-2.5 mol% DBN network.

^a[M]₀, [In]₀ and [Cu]₀ = initial concentration monomer, initiator (2-EBiB), CuBr respectively; $V_{MMA}/V_{solvent} = 1/2$; reaction temp. = 80°C; ^bmol% (CuBr/Me₆TREN-solution in acetone, 0.00452 M) compared to total amount of copper; ^cdetermined by ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^ddetermined by GPC; ^eM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversion x [M]₀/[In]₀); ^f[M]₀/[In]₀/[Cu]₀/[ligand] = 200/1/1/1.5 wih [M]₀, [In]₀, [Cu]₀ and [ligand]; [ligand]=1/4 [N-atoms]

Most authors ascribe the slow deactivation to diffusion problems of the growing polymer chains to the immobilized catalyst on the solid support. Faucher et al. approach the problem in a slightly different way and put emphasis on the geographic isolation of the catalytic sites.⁵⁰ The distances between the deactivating particles are too large, making it impossible for a polymer radical (and even a faster diffusing small molecule) to reach a mediating surface in its lifetime. Similarly, polymer radicals travel too far from their activating surface to be deactivated by this same surface. In conclusion, controlled polymerization can only be achieved when the deactivation takes place in solution with a small amount of homogeneous deactivator and not at the heterogeneous catalyst surface where deactivation is too slow. Therefore 1 and 3 mol% Cu(II)Br₂/ tris(2-(dimethylamino)ethyl)amine (Me₆TREN) dissolved in acetone were added as deactivator (Table 8-3, 5, 6 and 7). In Figure 8-6, the ln([M]₀/[M])-time graphs of both reactions with added homogeneous deactivator show a linear course with a slight deviation at higher conversions. The addition of 1 mol% Cu(II)Br₂/Me₆TREN

seemed not enough to control the molecular weight as the obtained polydispersity of 1.82 is still too high. A higher concentration of 3 mol% of deactivator leads to a linear increase of M_n as a function of conversion and a polydispersity of 1.54. In comparison to the homogeneous reaction, the heterogeneous catalysis is slower and has a higher polydispersity. Even so, the polymerization proceeded in a controlled way indicating the positive effect of adding a small amount of homogeneous deactivator.



Figure 8-6: Heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst used for ATRP of MMA with a small amount of deactivator $Cu(II)Br_2/Me_6TREN$ added compared to the ATRP reaction under homogeneous conditions (Table 8-3, 1, 6 and 7). Left: first order kinetics; right: M_n and PDI as a function of conversion.

Recovery and reuse of the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst

The main goal of heterogeneous catalysis is an easy and quantitative removal of the catalyst and preferably also an immediate reuse. The BPMEI/CuBr network was therefore recovered and reused for the ATRP of MMA. The effect of the reuse on the control over the reaction and the catalytic activity was evaluated. The residual copper contamination in the end product was also determined.

The results of use and two times reuse of the same BPMEI/Cu(I) catalyst are depicted in Table 8-4 and Figure 8-7.
Table 8-4:	The results	of the r	reuse c	f the	heterogeneous	BPMEI/Cu(II)	catalyst fo	r ATRP	of MM/	٩in
	toluene. ^a				-		-			

Nr. / symb.		Time (min)	Conv. (%) [⊳]	M _{n,exp} ^c (g/mol)	M _{n,th} ^d (g/mol)	PDI ^c	k _p ^{app e} (min⁻¹)
1/	fresh catalyst	300	67	18810	13520	1.54	0.0051
2/ 🔺	1 st reuse	310	70	17750	14110	1.64	0.0061
3/ ★	2 nd reuse	285	62	16890	12420	1.56	0.0055

^a $[M]_0/[In]_0/[Cu]_0 = 200/1/3.4$ with $[M]_0$, $[In]_0$, $[Cu]_0 =$ initial concentration monomer, initiator (2-EBiB), CuBr respectively; 3 mol% CuBr/Me₆TREN-solution in acetone (0.00452 M) compared to total amount of copper; $V_{MMA}/V_{toluene} = 1/2$; reaction temp. = 80°C; ^bdetermined by ¹H-NMR (CDCl₃, 300 MHz); ^cdetermined by GPC; ^dM_{n,th} = M_{n,initiator} + (M_{n,MMA} x conversion x [M]_0/[In]_0); ^ek_p^{app} = slope of the curve in Figure 8-7 left.



Figure 8-7: The reuse of the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst for ATRP of MMA (Table 8-4): left: first order kinetics; right: M_n and PDI as a function of conversion.

The curves of the freshly used catalyst as well as of both reused catalysts are very similar. They all show a linear increase of the molecular weights as a function of conversion, but slightly higher polydispersities for both reuses are observed. The first order kinetics are linear but deviate at higher conversions.

The catalytic activity, quantitatively expressed as k_p^{app} (Table 8-4), remains fairly constant for all three reactions. This indicates that the concentration of the catalyst does not alter significantly with every cycle of reuse. The loss of catalyst either by oxidation of Cu(I) to Cu(II) or by leaching, is therefore minimized. Avoiding leaching of the catalyst is not only important to maintain the catalytic activity of the heterogeneous catalyst but also to obtain copper free end products. Leaching is one of the most important elements that needs to be examined when using a heterogeneous catalyst. A good attachment of the catalytic complex onto the solid support is therefore crucial. In this work, the solid support is the crosslinked macroligand, thus the ligand/CuBr complex as such can not leach out. The strength of the macroligand/Cu complex will in fact determine degree of leaching of copper under the given

reaction conditions. As it is known that PEI and its derivates form very strong complexes with copper, it is expected that the leaching will be minimized.

The copper residue that was found in the PMMA products of the reactions with the fresh catalyst and the reused catalysts was respectively 80, 111 and 101 ppm. This is less than 1 wt.% of all the copper that was placed in reaction. Even more, if presumed that the added homogeneous deactivator Cu(II)Br₂/Me₆TREN remains in solution during reaction, it would be entirely found back in the end product resulting in a copper residue over 500 ppm. The actual amount of copper is five times less than that. This suggests that a part of the homogeneous Cu(II) is adsorbed by the unsaturated BPMEI network. The immobilization process is slow, so the adsorption is gradually. This can explain why the linear course of the first order kinetics in Figure 8-7 deviates at higher conversions. When time progresses, Cu(II) is absorbed by the network and thus is taken out of solution. After a certain amount of time, the decrease of homogeneous deactivator is significant enough to slow down the deactivation process and to induce more termination reactions.

ATRP with heterogeneous catalysts are almost always less controlled than with the homogeneous catalysis. Nevertheless good results can often be obtained which demonstrates the controlled nature of the reactions. Generally PDI's are between 1.4 and 1.6, and a linear increase of the molecular weights as a function of conversion is observed. The experimental molecular weights are however usually higher than the theoretical molecular weights. The reason for this is the slow equilibrium setting caused by a slow deactivation process at the beginning of the reaction inducing transfer and termination reactions. Some heterogeneous catalytic systems described in literature achieved to come close to the results obtained by homogeneous catalysis.^{32, 51-55} These controlled conditions were ascribed by Faucher et al. to the involuntary leaching of the catalyst, providing the necessary amount of homogeneous deactivator to obtain a good control.⁵⁰ Such as in this work, Hong et al. added homogeneous deactivator at the beginning of the reaction in the socalled immobilized/soluble hybrid catalyst system.⁵⁶⁻⁵⁹ In comparison to the hybrid system of Hong⁵⁶⁻⁵⁹ with an immobilized bipyridine/Cu(I) complex, the BPMEI/Cu(I) catalyst is less controlled with a higher PDI (1.54 in comparison to 1.2). The BPMEI/Cu(I) system is on the other hand faster and no loss of catalytic activity is observed. Aliphatic tridentate and tetradentate amine/Cu(I) complexes, under which the BPMEI/Cu(I) complexes can be classified, have a more negative redox potential and a stronger complexation compared to the bipy/Cu(I) complex, and are thus a more reactive catalytic system.¹⁵

In addition to the BPMEI-DBN network, the BPMEI/PS-VBCI network was also tested as solid support for a copper catalyst in the heterogeneous ATRP of MMA. Adding a second

component to the network was an attempt to increase the swelling degree of the solid support and to thereby improve the control over the polymerization. However the reactions with the BPMEI/PS-VBCI network did not improve the control, so that the BPMEI-DBN network seems to be the better choice.

Next to MMA, styrene was tested for the ATRP reaction using the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst using the same conditions as for the heterogeneous catalysis for the polymerization of MMA. However there was no controlled polymerization achieved. These results were only the beginning of the exploration of these catalytic systems for the ATRP of styrene. They were achieved at the end of the doctoral research and there was no time to further optimize the reaction conditions.

8.5. Modified PEI as macroligand for copper catalyzed 'click' chemistry (CuAAC)

Introduction

The copper(I) catalyzed Huisgen azide-alkyne cycloaddition (CuAAC) is one of the fastest growing reaction procedures in organic and polymer chemistry during the last decade. The CuAAC process is the first example of the so called 'click' chemistry, a term first stated by Sharpless in 2001 to describe a set of 'near-perfect' bond-forming reactions useful for rapid assembly of molecules with desired function.⁶⁰ 'Click' transformations can meet following requirements: a) quantitative yields with little or no byproducts, b) work well under many conditions, and c) high tolerance of functional groups and insensitive to solvents.^{60, 61} The azide-alkyne coupling as such cannot be considered as a 'click' reaction because of the necessity of high reaction temperatures (> 90°C), long reaction times and the yield of a mixture of 1,4- and 1,5-triazoles (Figure 8-8).⁶¹ However the addition of a Cu(I) catalyst decreased the reaction time and temperature dramatically (10⁷ to 10⁸ times faster at temperatures as low as room temperature).⁶² In addition only the 1,4-adduct is formed, making the Cu(I) catalyzed reaction regioselective. The CuAAC reaction is therefore considered as the example of a 'click' reaction.



Figure 8-8: 1,3-dipolar cycloaddition of an alkyne and an azide.

As in ATRP, the Cu(I) catalyst is a crucial but at the same a limiting element in the CuAAC process. Again the problem of the contamination of the end products with the metal catalyst needs to be addressed in a fast and efficient manner for the CuAAC process to be industrially interesting. Immobilizing the copper onto a solid support, like the modified PEI networks synthesized in this work, is therefore an ideal method to remove the catalyst and even more to reuse the catalyst. Copper free methods have also been developed like the strained cycloalkynes of Bertozzi et al.⁶³⁻⁶⁶ or activated alkynes with electron-withdrawing substituents^{67, 68}. However these methods demand extensive synthesis, are not regioselective, and/or require long reaction times with no guarantee for high conversions. So the Cu(I) catalyzed is still the easiest and most useful reaction.

The Cu(I) catalyst is often accompanied by a ligand, although it is not always necessary^{69, 70}. The most used ligands are amines and they have several purposes: a) complexation of the Cu(I) with a ligand improves the solubility of the catalyst in organic solvents, b) reducing the oxidation sensitivity of Cu(I), c) the ligand also acts as a base increasing the reaction kinetics, d) preventing the formation of unreactive polynuclear Cu(I)-acetylides, and e) facilitating the coordination of the azide to the Cu(I) center.⁷⁰ The homogeneous and heterogeneous modified PEI structures form excellent macroligands for the Cu(I) catalyst to be used in the CuAAC reaction. First the macroligand/Cu(I) catalysts were evaluated in the test reaction between benzyl azide and phenylacetylene (Figure 8-9), and this was expanded to coupling reactions with macromolecules.



Figure 8-9: 'Click' reaction between benzyl azide and phenylacetylene catalyzed by Cu(I).

8.5.1. Modified PEI as macroligand in a homogeneous copper catalyst for CuAAC

The conversion of the homogeneous 'click' reaction was followed with on-line Fourier transformation infrared spectroscopy (FTIR). The azide group shows a characteristic peak at 2100 cm⁻¹ (R-N₃ stretch), which is clearly separated from the other signals in the spectrum. The decrease of this signal can therefore be taken as a measure for the progress of the reaction.

Influence of the ligand

When the 'click' reaction is conducted in organic more apolar solvents like THF, ethyl acetate, toluene etc., the reaction benefits from using a ligand to improve the solubility of the Cu(I) catalyst and to act as a base to enhance the reaction kinetics. The nature of the ligand has an important influence on the reaction speed.¹⁴ Copper complexes with aliphatic amines have proven to be very active catalysts, which can be attributed to their large electron donating properties enhancing the formation of the Cu(I)-alkyne complex, a crucial step in the CuAAC mechanism. Moreover, aliphatic amine ligands have a stronger basicity compared to pyridine-based ligands and form more labile copper complexes which facilitate the azide coordination to the copper center. All these factors contribute to faster reaction kinetics.

The catalytic activity of the modified PEI/Cu(I) complexes were compared with some frequently used low molecular weight ligands: PMDETA, bipyridine (bpy), HMTETA, diispropylethylamine (DIPEA) and TBTA (see also 5.2.1, Figuur 5-4). Additionally the 'click' product of benzyl azide and phenylacetylene, 1-benzyl-4-phenyl-1*H*-1,2,3-triazole (BnPht), was tested as a ligand in the Cu(I) catalyst. This was done to determine whether the formation of the triazole compound could induce autocatalysis as it has already been shown that some 'click' products, especially poly(1,2,3-triazoles), can be excellent ligands for CuAAC.⁷¹⁻⁷³

Of the tested ligands PMDETA turns out to be the best for 'click' reactions in organic solvents like ethyl acetate (Figure 8-10). The PMDETA/Cu(I) complex shows a good solubility in ethyl acetate, this in contrast to the other ligand/Cu(I) complexes. Although bpy, DIPEA and HMTETA are soluble in ethyl acetate in their free form, their copper complex (partially) precipitates. As a result, the catalysis proceeds rather heterogeneous with slower reaction kinetics. Both TBTA as well as the TBTA/Cu(I) complex are known for their limited solubility properties in organic solvents such as ethyl acetate. Despite the clear heterogeneous

characteristics of the reaction, the suspension of the light green TBTA/Cu(I) complex catalyzes the reaction relatively fast. This demonstrates again the strong catalytic abilities of this ligand. In contrast to the poly(1,2,3-triazole) TBTA, the 'click' product BnPht in combination with Cu(I) shows a poor catalytic activity for CuAAC. Therefore autocatalysis of the formed 'click' product can be neglected.

In general the following comments can be made: a) 'click' reaction in organic solvents benefit greatly from the use of a ligand, b) it is most preferable that the ligand/Cu(I) complex is completely soluble in the reaction mixture, c) if not soluble, it can still catalyze the reaction but with longer reaction times and with the condition that it is a strong ligand/Cu(I) complex, and d) mondentate ligands are clearly much less active than the multidentate ligands.



Figure 8-10: Decline of the azide absorption as a function of time for different ligands for a Cu(I) catalyst for CuAAC in EtOAc as solvent. Reaction conditions: [alkyne]/[azide] = 2.2; [CuBr]/[azide] = 0.2;. [benzyl azide] = 94 mM; [phenylacetylene] = 207 mM; [CuBr] = 19 mM; at room temperature (see also 5.2.1 Tabel 5-2).

Figure 8-10 on the right shows that the BPMEI/Cu(I) catalyst comes fast to high conversion (50 % in 8 min.). The macromolecular catalyst is more active than the other tested low molecular weight ligands, only the PMDETA/Cu(I) catalyst is faster. The BPMEI macroligand consists of aliphatic tertiary amines, which are considered to be very suitable as ligands for Cu(I)¹⁴, additionally the BPMEI/Cu(I) compex is very well soluble in organic solvents like ethyl acetate. This adds up to a very active catalytic system for CuAAC. Even though the LPPEI/Cu(I) complex is also soluble in ethyl acetate, the catalysis proceeds much slower in comparison with BPMEI. The lower activity is due to the steric hindrance caused by the longer propyl side chain as a result of which the coordination of the alkyne as well as the azide is inhibited.

The LPMEI/Cu(I) complex was not soluble in ethyl acetate, therefore the macroligands as well as PMDETA were compared in the common solvent acetone (Figure 8-11). The reaction

with the linear LPMEI shows similar reaction kinetics in comparison to its branched version BPMEI, which is also here slower than the reaction with PMDETA. This not surprising since they have a similar molecular structure. The LPPEI/Cu(I) catalyst displays also in acetone a lower activity compared to the methylated PEI's, again attributed to the increased steric hindrance of the longer side group.



Figure 8-11: Decline of the azide absorption as a function of time for PMDETA, BPMEI, LPMEI and LPPEI as ligand for a Cu(I) catalyst for CuAAC in Acetone as solvent Reaction conditions: [alkyne]/[azide] = 2.2; [CuBr]/[azide] = 0.2;. [benzyl azide] = 94 mM; [phenylacetylene] = 207 mM; [CuBr] = 19 mM; at room temperature (see also 5.2.1 Tabel 5-2).

Influence of the solvent

The solvent choice is not only important to dissolve the reagents but also the ligand/Cu(I) complex. A homogeneous reaction mixture implies after all a good accessibility of the catalyst and thus faster kinetics. But when the 'click' reaction was examined in different solvents, it appeared that the solubility properties are not the only factor that have to be considered when choosing a solvent.

The 'click' reaction between phenylacetylene and benzyl azide was carried out in different solvents with varying polarity: DMF (dielectric constant $\varepsilon_r = 36.7$), methanol ($\varepsilon_r = 32.6$), acetone ($\varepsilon_r = 20.6$), THF ($\varepsilon_r = 7.6$), ethyl acetate ($\varepsilon_r = 6.02$).⁷⁴ The trend of a decreasing reaction speed with increasing polarity is observed. A polar solvent can compete with the alkyne for the coordination to the copper center and thus the formation of the Cu(I)-acetylide

is hindered. When comparing the reactions carried out with the PMDETA/Cu(I) catalyst in the polar solvents DMF and methanol, the reaction in DMF is obviously faster than in methanol. This can be explained by looking at the structure of both solvent molecules. Methanol is a dipolar protic solvent which can solvated both cations and anions. However DMF is a dipolar aprotic solvent where the positive pole is protected by the methyl groups and therefore solvated only positive charges. When the azide approaches the Cu(I)-acetylide complex with its negative pole, it will be more hindered by the solvation of methanol than of DMF (see also 5.2.2 Figure 5-9).

These solvation effects are more outspoken for the low molecular weight ligand PMDETA than for the macroligands. Accessibility issues induced by steric hindrance of the ligand structure seems to exceed these solvation effects.

Influence of the Stoichiometry

One of the characteristics of a 'click' reaction is that complete conversion can be achieved with equimolar concentrations of the reagents. Nonetheless it is often chosen to work with a excess of alkyne or azide to speed up the reaction and to ensure high conversions in a shorter time frame. The influence of the alkyne/azide ratio on the reaction kinetics was examined. It was clear that with a smaller excess of alkyne, a larger decline of the reaction speed is observed. This is more pronounced for the BPMEI/Cu(I) system than for the PMDETA/Cu(I) system. The decrease of the alkyne/azide ratio is amplified by the more difficult accessibility of the catalytic site by sterical hindrance of the polymeric chain.

The influence of the varying alkyne/azide ratio on the reaction kinetics can be mathematically determined. For this, the pseudo-first-order kinetics of the initial reaction speed k_{abs} is plotted as a function of alkyne concentration. k_{abs} is the slope of the curve of the decrease in azide concentration as a function of time (see also 5.2.3 Figure 5-10 and Figure 5-11). The rate order obtained is 0.9 \pm 0.1, indicating that the reaction speed of the CuAAC reaction with BPMEI as a ligand is first order in alkyne.

The catalyst concentration has of course also an effect on the reaction speed: a higher Cu(I) concentration logically brings about an increased reaction speed. The rate order plot (5.2.3 Figure 5-12) shows a 1.45 ± 0.5 rate dependence [Cu(I)] under catalytic conditions. This can support the reaction mechanism proposal that more than one Cu(I) ion and different types of Cu(I)-acetylides participate.^{69, 75} Furthermore, it is shown that under conditions of excess Cu(I) the reaction is rate independent in Cu(I) concentration. So not only are high copper concentrations economically and ecologically unfavorable, they are also kinetically pointless.

8.5.2. Modified PEI as macroligand in a heterogeneous copper catalyst for CuAAC

One of the disadvantages of CuAAC is the contamination of the end product with the copper catalyst, which inhibits its use on larger (industrial) scale. A rapid and efficient removal of the catalyst is thus a necessity. As in ATRP, the fastest and most uniform way to remove the copper is by immobilizing the catalyst onto a solid support, which is easy to filter off and immediately reusable. A number of research groups have already developed a heterogeneous catalyst either by first attaching an analogue of a low molecular weight ligand onto the solid support⁷⁶⁻⁷⁹ or by adsorbing the copper directly onto the solid phase⁸⁰⁻⁸³. In this work, the macromolecular ligand itself is crosslinked into a solid support/ligand for the copper catalyst.

The heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst was tested for the CuAAC reaction between benzyl azide and phenylacetylene in ethyl acetate as a solvent. The reaction was followed with ¹H-NMR spectroscopy, where the decreasing signals of the alkyne, azide, and the signal of the formed triazole were clearly isolated (see also 5.3.1 Figuur 5-14).

Influence of parameters

Like for the homogeneous catalysis, the kinetics of the heterogeneous catalysis depends on the choice of ligand, solvent and reagent and catalyst concentrations. Also **reaction temperature** plays an important role. The homogeneous reactions proceeds very rapidly at room temperature, however at 20°C the heterogeneous catalysis is much slower. Immobilization of the catalyst decreases the mobility and accessibility of the catalyst, resulting in longer reaction times to achieve high conversions (18 hours for 75 % conversion). The reaction temperature was therefore raised to 50°C, which resulted in a high conversion after 6 hours. An increase of the reaction temperature to 70°C did not give a give a large improvement in reaction speed. Moreover, at 70°C leaching of the copper catalyst was clearly observed.

As the heterogeneous catalysis predominantly takes place at the surface of the solid support, it is preferable to have a large contact area. The two **particle sizes** were tested: 0.3 - 0.1 mm and 0.1 - 0.01 mm. The combination of a higher surface area and higher copper loading resulted in a higher catalytic activity for the smaller particles, with complete conversion within 1 hour compared to 6 hours for the bigger particles.

The LPMEI/Cu(I) catalyst performed equally well as the BPMEI/Cu(I) catalyst for the homogeneous catalysis. The same trend was however not observed for the heterogeneous reactions: the catalysis with the linear LPMEI network was slower than with the BPMEI network. This can be attributed to several things. First of all, the branched version of the macroligand is very well soluble in the solvent ethyl acetate, LPMEI is not. Since a good compatibility (swelling degree) with the solvent promotes the accessibility of the catalyst, the reaction with the BPMEI/Cu(I) catalyst is faster. Furthermore it was observed that the copper immobilization onto the LPMEI network is not uniform. The network showed lighter and darker green spots. The copper concentration at the surface of the solid support could therefore be lower than expected, resulting in a lower catalytic activity.

Reuse of the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst

The reuse of the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst for both the bigger and smaller particles is shown in Figure 8-12. For both, there is a loss of catalytic activity observed. This decrease is more pronounced for the bigger particles. The smaller particles were used for 10 consecutive reactions. Up to the 8th use of the catalyst, more than 90 % conversion is achieved within 24 hours, for the 9th and the 10th use respectively, 71 % and 61 % conversion was obtained.





Notice that for the reuse of the same heterogeneous catalyst BPMEI/Cu(I) in ATRP, no loss of catalytic activity was observed. However in the ATRP reactions, an excess of catalyst was used, while for the CuAAC reactions there was a catalytic amount of copper. Any loss of catalyst will therefore be more noticeable in the CuAAC catalysis.

The decrease of the catalytic activity indicates a loss of Cu(I). This can occur in several ways. The first possible cause is leaching of the copper. The loss of copper in this way not only means a decrease of catalyst for the next cycle, but also contamination of the product with copper. The analysis of the end products shows that the copper leaching is limited. After the first use of the catalyst at 50°C, the copper content in the end product was 33.3 ppm or 0.34 wt.% of the total amount of copper introduced in the reaction. For the second and third use, the copper contamination amounted to respectively 103 ppm (1.0 wt.%) and 21.2 ppm (0.21 wt.%). The reaction carried out at 70°C resulted in a much larger copper leaching of 4.5 wt.%. With reuse of the catalyst at this temperature, there was also a larger drop in the catalytic activity observed.

The second cause of catalyst loss is the oxidation of Cu(I) to Cu(II). Working under inert conditions is thus essential, during the reaction as well as during the separation process of the product and catalyst. During the reuse cycles the catalyst was not regenerated. This option was considered but addition of a reducing agent seemed to promote leaching of the copper, thus undoing the positive effect of the reduction of Cu(II) to Cu(I).

A third cause of catalyst loss is of a more practical nature. When the solid catalyst is separated from the liquid reaction mixture by filtration, a small amount of catalyst sticks to the filter. These are often the smallest particles, but they represent a relatively larger portion of the contact area.

The benzyl azide/phenylacetylene 'click' reaction is a frequently used model reaction for new catalytic systems in literature. However comparison of the results is not straightforward as the reaction conditions can differ strongly, but it gives an idea of the potential of the BPMEI networks as solid support for CuAAC (see also 5.3.3 Tabel 5-11). In most cases elevated reaction temperature and polar solvents, like water, methanol and ethanol, were used. There are two types of supported catalyst reported. In one type, a ligand/base is first immobilized which then complexes the copper catalyst., In a second type, the copper is immediately adsorbed to an inorganic material like zeolites⁸⁰, active coal⁸¹, Al₂O₃ particles⁸² and AlO(OH) fibers⁸³. For the latter type, a base is not necessarily needed, but on addition of a base like Et₃N the reaction was a lot faster.⁸¹ Generally, it can be said that the BPMEI/Cu(I) catalyst is competitive with other heterogeneous copper catalyst systems.

'Click' coupling reactions with macromolecules using the BPMEI/Cu(I) catalyst

The BPMEI/Cu(I) catalyst was also tested for the 'click' reaction between phenylacetylene and poly(ethylene oxide) (PEO) with an azide end group. Compared to the homogeneous 'click' reaction with the low molecular weight benzyl azide, the reaction with PEO-azide was much slower. The reaction experienced a lot of steric hindrance from the bulky and less mobile polymer chain attached to the azide, which slows down the kinetics. Raising the reaction temperature to 50°C increased the reaction speed dramatically: 40% conversion was achieved 6 times faster than at room temperature. Also here, the influence of the alkyne/azide ratio and catalyst concentration is observed (Table 8-5, see also 5.2.4 Figure 5-13).

group and phenylacetylene using BPMEI/Cu(I) as a catalyst.						
Nr.	Alkyne/azide ratio	CuBr/azide ratio	Time at 90 % conversion (min)			
1 ^{a,c}	11	1	167 (40% conv.)			
2 ^a	11	1	110 (100% conv.)			
3 ^b	1,1	0.1	900			
4 ^b	1,1	0.25	360			
5 ^b	2.5	0.1	200			
6 ^b	2.5	0.25	100			

Table 8-5:Homogeneous 'click' reactions between PEO with azide end
group and phenylacetylene using BPMEI/Cu(I) as a catalyst.

 $[N]_{BPMEI}/[CuBr] = 24$; in EtOAc as solvent at 50°C; ^aPEO-N₃ (1125 Da) [PEO-N₃] = 17 mM; ^bN₃-PEO-N₃ (650 Da); [N₃-PEO-N₃] = 38 mM; ^cat room temperature (20°C).

For the heterogeneous reaction with PEO-azide as a reagent, a slower reaction speed was observed compared to the homogeneous reaction, caused by the steric hindrance and decreased mobility of the polymer chain. Since the polymer chain needs to diffuse to the catalyst surface, it was expected that this effect would be more pronounced. For the fresh use of the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst, 70% conversion was obtained in 7 hours, which is indeed a lot slower than the CuAAC reaction with benzyl azide. The catalyst was twice reused with each time loss of catalytic activity. Still complete conversion was achieved within 24 hours.

The complete conversion of the PEO-diazide was also confirmed by MALDI-TOF MS (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight Mass Spectroscopy) (see also 5.3.4 Figuur 5-19). The shift in the spectrum from PEO-diazide to PEO-ditriazole corresponds to the coupling of two phenylacetylene groups. There were also no signals corresponding to unreacted or monoreacted PEO-diazide. It can therefore be concluded that the coupling was quantitative.

8.6. Conclusion

In this work, a new type of homogeneous and heterogeneous macromolecular support structure for a copper catalyst was developed, which was easy and relatively cheap to synthesize. The starting point for the creation of this support is a strong complexing polyamine, poly(ethyleneimine) (PEI). PEI was modified to exclusively tertiary polyamines: two methylated forms, the linear LPMEI and the branched BPMEI, and a propylated form, the linear LPPEI. These macromolecular ligands, or macroligands, were combined with Cu(I) to form catalysts for two Cu(I) catalyzed reactions: atom transfer radical polymerization (ATRP) and copper catalyzed azide-alkyne 'click' cycloaddition (CuAAC). A heterogeneous catalyst was obtained by simply crosslinking the modified PEI with 1,9-dibromononane. The obtained insoluble polymer network has a double function, being a solid support as well as a ligand for the Cu(I) catalyst.

These newly synthesized macroligands were tested for the ATRP of methyl methacrylate (MMA). The good solubility properties of the macroligand/Cu(I) catalysts and the local higher concenctrations of catalytic complexes provided a controlled homogeneous polymerization and a high catalytic activity. The linear and branched methylated PEI showed similar reactivity, higher than the conventional low molecular weight ligand PMDETA. The homogeneous catalyst was removed by selective precipitation and reused, although each time with a decrease of catalytic activity. The catalysis with the propylated LPPEI was slower than with its methylated equivalent because of the increased steric hindrance of the longer propyl side group.

The heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst was used for solid phase ATRP of MMA. A controlled polymerization was achieved in combination with a small amount of homogeneous deactivator Cu(II)Br₂/Me₆TREN. However higher polydispersities and lower initiator efficiency values were obtained compared to the homogeneous reaction. The BPMEI/Cu(I) catalyst was recovered and reused without any loss of catalytic activity. In the isolated end products, the copper residue was less than 1 wt.% of the total amount copper introduced in the reaction.

The modified PEI/Cu(I) catalytic systems were also successfully used for the CuAAC coupling reaction. The 'click' reaction is known for its high efficiency and many usable reaction conditions. However it was demonstrated that the reaction kinetics are strongly influenced by the choice of ligand, solvent, reagent ratios, catalyst concentration and reaction temperature. The macroligands BPMEI, LPMEI and LPPEI proved to be a good ligand for the copper catalyst compared to other low molecular weight ligands that were tested. This is

attributed to the strong complexing abilities and good solubility properties of the PEI derivatives.

The 'click' reaction using the heterogeneous BPMEI/Cu(I) catalyst was slower than with the homogeneous catalysis, due to the limited mobility and reduced accessibility of the immobilized copper catalyst. The reaction kinetics were improved by a higher reaction temperature and a larger contact area of the solid support. The heterogeneous catalyst was also reused several times. However with every reuse, a decrease of catalytic activity was observed. Leaching of the copper could be minimized to maximum 1 wt.% of the total amount copper introduced in the reaction.

Overall, it can be concluded that the macromolecular ligand structures based on PEI combined with a Cu(I) catalyst were successfully used for the homogeneous and heterogeneous copper catalyzed reactions ATRP and CuAAC. These macromolecular catalytic systems are competitive with other systems reported in literature and are moreover easy and cheap to synthesize.

8.7. References

- 1. M. Delgado and K. D. Janda, *Curr. Org. Chem.*, 2002, **6**, 1031-1043.
- 2. R. B. Merrifield, J. Am. Chem. Soc., 1963, 85, 2149-2154.
- 3. D. C. Sherrington, *Chem. Commun.*, 1998, 2275-2286.
- 4. J. Lu and P. H. Toy, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 815-838.
- 5. B. L. Rivas and K. E. Geckeler, *Adv. Polym. Sci.*, 1992, **102**, 171-188.
- 6. K. Matyjaszewski, ed., *Controlled Radical Polymerization*, American Chemical Society: Washington DC, 1997.
- 7. K. Matyjaszewski and J. H. Xia, *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2921-2990.
- 8. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2007, **28**, 15-54.
- 9. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.*, 2008, **29**, 952-981.
- 10. D. Fournier, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.*, 2007, **36**, 1369-1380.
- 11. T. Kaliyappan and P. Kannan, *Prog. Polym. Sci.*, 2000, **25**, 343-370.
- 12. A. von Zelewsky, L. Barbosa and C. W. Schlapfer, *coord. Chem. Rev.*, 1993, **123**, 229-246.
- 13. K. Matyjaszewski, B. Gobelt, H. J. Paik and C. P. Horwitz, *Macromolecules*, 2001, **34**, 430-440.
- 14. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6451-6457.
- 15. W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4953-4959.
- 16. J. H. Xia, X. Zhang and K. Matyjaszewski, in *Transition metal macromolecular design*, eds. L. S. Boffa and B. M. Novak, American Chemical Society: washington DC, 2000, pp. 207 223.
- 17. G. Kickelbick, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1999, **32**, 2941-2947.
- 18. M. H. Acar, C. R. Becer, H. A. Ondur and S. Inceoglu, *Polym. Prepr.*, 2005, **46**, 433-434.
- 19. M. H. Acar, C. R. Becer, H. A. Ondur and S. Inceoglu, in *Controlled/Living Radical Polymerization: From synthesis to materials*, ed. K. Matyjaszewski, American Chemical Society: Washington, DC, 2006, pp. 97-110.
- 20. M. H. Acar and N. Bicak, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2003, 41, 1677-1680.
- 21. L. Kurti and B. Czako, *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Academic Press, 2005.
- 22. R. Tanaka, M. Koike, T. Tsutsui and T. Tanaka, *J. Polym. Sci., Polym. Lett. Ed.*, 1978, **16**, 13-19.
- 23. T. Perner and R. C. Schulz, *Br. Polym. J.*, 1987, **19**, 181-188.
- 24. S. Kobayashi, K. Hiroishi, M. Tokunoh and T. Saegusa, *Macromolecules*, 1987, **20**, 1496-1500.
- 25. T. Takagishi, S. Okuda and N. Kuroki, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 1985, **23**, 2109-2116.
- 26. P. Ferruti and R. Barbucci, *Adv. Polym. Sci.*, 1984, **58**, 55-92.
- 27. M. Barth, S. T. A. Shah and J. Rademann, *Tetrahedron*, 2004, **60**, 8703-8709.
- 28. S. Nonogaki, S. Makishima and Y. Yoneda, *J. Phys. Chem.*, 1958, **62**, 601-603.
- 29. T. Takagishi, S. Okuda and N. Kuroki, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, 1985, **23**, 2875-2878.
- 30. B. L. Rivas, H. A. Maturana, I. M. Perich and U. Angne, *Polym. Bull.*, 1985, **14**, 239-243.
- 31. J. Nagaya, A. Tanioka and K. Miyasaka, J. Appl. Polym. Sci., 1993, 48, 1441-1447.
- 32. L. Jonckheere *doctoraatsthesis*, Universiteit Gent, 2005.
- 33. M. Destarac, *Macromol. React. Eng.*, 2010, **4**, 165-179.
- 34. J. S. Wang and K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5614-5615.

- 35. M. Kato, M. Kamigaito, M. Sawamoto and T. Higashimura, *Macromolecules*, 1995, **28**, 1721-1723.
- 36. I. Ydens, S. Moins, F. Botteman, P. Degee and P. Dubois, *E-Polymers*, 2004.
- 37. H. Q. Zhang, C. H. Abeln, M. W. M. Fijten and U. S. Schubert, *E-Polymers*, 2006, 1-9.
- 38. J. Gromada, J. Spanswick and K. Matyjaszewski, *Macromol. Chem. Phys.*, 2004, **205**, 551-566.
- 39. Y. Q. Shen, H. D. Tang and S. J. Ding, Prog. Polym. Sci., 2004, 29, 1053-1078.
- 40. S. Faucher and S. P. Zhu, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem., 2007, 45, 553-565.
- 41. M. Lammens, S. Wallyn, J. Skey, R. O'Reilly and F. E. Du Prez, to be submitted to J. *Am. Chem. Soc.*
- 42. W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 39-45.
- 43. N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *Chem. Rev.*, 2007, **107**, 2270-2299.
- 44. K. R. Kumar, J. N. Kizhakkedathu and D. E. Brooks, *Macromol. Chem. Phys.*, 2004, **205**, 567-573.
- 45. S. Liou, J. T. Rademacher, D. Malaba, M. E. Pallack and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2000, **33**, 4295-4296.
- 46. Y. Q. Shen and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2001, **34**, 8603-8609.
- 47. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 3182-3185.
- 48. Z. Shen, Y. Chen, H. Frey and S. E. Stiriba, *Macromolecules*, 2006, **39**, 2092-2099.
- 49. G. Barre, D. Taton, D. Lastcoueres and J. M. Vincent, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 7764-7765.
- 50. S. Faucher and S. P. Zhu, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4690-4695.
- 51. D. M. Haddleton, D. Kukulj and A. P. Radigue, *Chem. Commun.*, 1999, 99-100.
- 52. Y. Q. Shen, S. P. Zhu, F. Q. Zeng and R. H. Pelton, *Macromolecules*, 2000, **33**, 5427-5431.
- 53. G. Hizal, U. Tunca, S. Aras and H. Mert, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.*, 2006, **44**, 77-87.
- 54. M. E. Honigfort and W. J. Brittain, *Macromolecules*, 2003, 36, 3111-3114.
- 55. Y. Q. Shen, S. P. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2001, **34**, 5812-5818.
- 56. S. C. Hong, J. F. Lutz, Y. Inoue, C. Strissel, O. Nuyken and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 1075-1082.
- 57. S. C. Hong and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2002, **35**, 7592-7605.
- 58. S. C. Hong, D. Neugebauer, Y. Inoue, J. F. Lutz and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 27-35.
- 59. S. C. Hong, H. J. Paik and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2001, **34**, 5099-5102.
- 60. H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2001, **40**, 2004-2021.
- 61. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2002, **41**, 2596-2599.
- 62. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.*, 2005, **127**, 210-216.
- 63. S. T. Laughlin, J. M. Baskin, S. L. Amacher and C. R. Bertozzi, *Science*, 2008, **320**, 664-667.
- 64. J. M. Baskin and C. R. Bertozzi, *QSAR Comb. Sci.*, 2007, **26**, 1211-1219.
- 65. J. F. Lutz, Angew. Chem. Int. Ed., 2008, 47, 2182-2184.
- 66. J. C. Jewett and C. R. Bertozzi, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1272-1279.
- 67. Z. M. Li, T. S. Seo and J. Y. Ju, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 3143-3146.
- 68. M. Clark and P. Kiser, *Polym. Int.*, 2009, **58**, 1190-1195.
- 69. V. O. Rodionov, V. V. Fokin and M. G. Finn, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2005, **44**, 2210-2215.
- 70. J. E. Hein and V. V. Fokin, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 1302-1315.
- 71. R. A. Evans, *Aust. J. Chem.*, 2007, **60**, 384-395.
- 72. T. R. Chan, R. Hilgraf, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 2853-2855.

- 73. W. G. Lewis, F. G. Magallon, V. V. Fokin and M. G. Finn, *J. Am. Chem. Soc.*, 2004, **126**, 9152-9153.
- 74. I. M. Smallwood, *Handbook of Organic Solvent Properties*, Arnold, Londen, 1996.
- 75. V. D. Bock, H. Hiemstra and J. H. van Maarseveen, *Eur. J. Org. Chem.*, 2005, 51-68.
- 76. C. Girard, E. Onen, M. Aufort, S. Beauviere, E. Samson and J. Herscovici, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 1689-1692.
- 77. T. Miao and L. Wang, *Synthesis*, 2008, 363-368.
- 78. T. R. Chan and V. V. Fokin, QSAR Comb. Sci., 2007, 26, 1274-1279.
- 79. M. Chtchigrovsky, A. Primo, P. Gonzalez, K. Molvinger, M. Robitzer, F. Quignard and F. Taran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 5916-5920.
- 80. S. Chassaing, M. Kumarraja, A. S. S. Sido, P. Pale and J. Sommer, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 883-886.
- 81. B. H. Lipshutz and B. R. Taft, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2006, **45**, 8235-8238.
- 82. M. L. Kantam, V. S. Jaya, B. Sreedhar, M. M. Rao and B. M. Choudary, *J. Mol. Catal. A*, 2006, **256**, 273-277.
- 83. I. S. Park, M. S. Kwon, Y. Kim, J. S. Lee and J. Park, *Org. Lett.*, 2008, **10**, 497-500.

Bonami L.; Van Camp W; Van Rijckegem D.; Du Prez F. "Facile access to an efficient solidsupported "click" catalyst system based on poly(ethyleneimine)" *Macromolecular Rapid Communications*, **30**, 34-38, 2009

Lambermont-Thijs H. M. L., van der Woerdt F. S., Baumgaertel A., Bonami L., Du Prez F. E., Schubert U. S., Hoogenboom R. "Kinetic screening of the acidic hydrolysis of poly(2-oxazoline)s and property investigations of a series of well-defined linear poly(ethylene imine)s" *Macromolecules*, **43**, 927-933, 2010

Lambermont-Thijs H. M. L., Bonami L. , Du Prez F. E., Hoogenboom R. "Synthesis and properties of linear poly(alkyl ethylene imine) with varying side chain length" *accepted to Polymer Chemistry*

Bonami L., Desmet T., De Meyer B., Boterberg V., Dubruel P., Du Prez F. E. "Semicrystalline shape memory polymer networks: the preparation and evaluation in an advanced practical course" *submitted to Journal of Chemical Education*

Bonami L., Dervaux B., Tsarevsky N. V., Du Prez F. E. "Modified poly(ethyleneimine) as recoverable macromolecular ligand structure for atom transfer radical polymerization" *in preparation*



Universiteit Gent Vakgroep Organische Chemie Onderzoeksgroep Polymeerchemie Krijgslaan 281 S4 9000 Gent www.pcr.ugent.be