

„Abbaubare Polymere und Kupfer-katalysierte Reaktionen in  
Miniemulsion zum Aufbau funktioneller Nanopartikel und –kapseln“

Dissertation

Zur Erlangung des Grades

Doktor der Naturwissenschaften

Im Promotionsfach Chemie

Am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

Der Johannes Gutenberg-Universität

In Mainz

Jörg Max Georg Erich Siebert

Geboren in

Hann. Münden

Mainz, den 4.11.2011

---

„*Sine Dolor no hay Gloria*“ – allgegenwärtiger Spruch auf dem Jakobsweg

Für meine Familie und Julia.

---

Die vorliegende Arbeit wurde zwischen Juli 2008 bis Oktober 2011  
am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz  
angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2011

Dekan:

1. Gutachter :

2. Gutachter :

---

---

---

## Inhaltsverzeichnis

1. Motivation.....	1
2. Grundlagen .....	8
2.1. Polymerisation in Heterophasensystemen.....	8
2.2. Die Miniemulsionstechnik .....	8
2.2.1. Strukturbildung und Reaktionsarten in Miniemulsion .....	12
2.2.2. Freisetzung aus Nanostrukturen.....	15
2.2.3. Polyester .....	16
2.2.4. Polyurethane.....	21
2.2.5. Hybridblockkopolymere.....	25
2.2.6. Atom Transfer Radikalische Polymerisation (ATRP).....	28
2.2.7. Click-Chemie.....	37
3. Ergebnisse und Diskussion.....	50
3.1. Abbaubare Polymere .....	50
3.1.1. Polyester- und Copolyester-Partikel durch freie radikalische Polymerisation.....	50
3.1.2. Säureabbaubare Polyurethane auf Basis von Hydrazonen.....	72
3.1.3. Thermisch und sauer abbaubare Polyurethane (TALPU) .....	79
3.2. Hybridblockkopolymere .....	92
3.2.1. Polyurethanblockkopolymere auf Basis von Makroazoinitiatoren .....	92
3.3. Kupfer katalysierte Reaktionen.....	96
3.3.1. ATRP von PU-Makroinitiatoren .....	96
3.3.2. Synthese von Nanokapseln durch Click-Polymerisation an der Grenzfläche in inverser Miniemulsion .....	114
3.3.3. Oberflächenfunktionalisierung von Nanokapseln durch Click-Chemie .....	132
4. Experimenteller Teil .....	150
4.1. Mess- und Analysemethoden .....	150
4.1.1. Transmissionselektronenmikroskopie .....	150
4.1.2. Rasterelektronenmikroskopie.....	151
4.1.3. Dynamische Lichtstreuung und Zetapotentialmessung.....	152
4.1.4. Infrarotspektroskopie <sup>351</sup> .....	153
4.1.5. NMR Spektroskopie <sup>351</sup> .....	153
4.1.6. Massenspektrometrie.....	154
4.1.7. Gelpermeationschromatographie.....	155
4.1.8. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC) <sup>352</sup> .....	157

---

4.1.9.	Thermogravimetrische Analyse <sup>352</sup> .....	157
4.1.10.	Partikelladungsmessung (PCD) <sup>353, 354</sup> .....	158
4.1.11.	Fluoreszenzspektroskopie .....	159
4.1.12.	Sonstige verwendete Geräte.....	159
4.2.	Verwendete Chemikalien und Materialien .....	160
4.3.	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.1.....	162
4.3.1.	Synthese von Phtalylalkohol <sup>132</sup> .....	162
4.3.2.	Synthese von 5,6-Benzo-2-(Bromomethyl)-1,3-Dioxepan <sup>132</sup> .....	163
4.3.3.	Synthese von 5,6-Benzo-2-methylen-1,3-dioxepan (BMDO) <sup>132</sup> .....	164
4.3.4.	Synthese von PBMDO-Nanopartikeln .....	164
4.3.5.	Synthese von PBMDO-Nanopartikeln durch Single-Electron-Transfer-Polymerisation in Miniemulsion.....	165
4.3.6.	Synthese von PBMDO-Copolymer-Nanopartikeln .....	165
4.3.7.	Synthese von Paclitaxel-PBMDO Nanopartikeln.....	165
4.4.	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.2.....	166
4.4.1.	Synthese von Dimethylbenzyloxim (DBO) <sup>355</sup> .....	166
4.4.2.	Synthese von Dimethylbenzylhydrazon (DBH) .....	166
4.4.3.	Synthese von Polyurethanen mit DBO und DBH .....	167
4.4.4.	Untersuchung der Säureabbaubarkeit der erhaltenen Polymere .....	167
4.4.5.	Herstellung von Polyurethannanokapseln auf Basis von DBO und DBH.....	167
4.5.	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.3.....	168
4.5.1.	Synthese von TALPU.....	168
4.5.2.	Abbaustudien mit Säure.....	169
4.5.3.	Synthese von TALPU-Nanopartikeln.....	169
4.5.4.	Synthese von TALPU-Nanokapseln.....	169
4.5.5.	Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2 und 3.3.1.....	170
4.5.6.	Synthese von aminfunktionalisierten Azoinitiatoren .....	170
4.5.7.	Synthese von hydroxyfunktionalisierten ATRP-Initiatoren.....	176
4.5.8.	Synthese von Tris-[(2-pyridyl)methyl]amin (TPMA) <sup>336</sup> .....	179
4.5.9.	Synthesevorschrift für die Herstellung von Polyurethan-ATRP-Makroinitiatoren .....	179
4.5.10.	Synthesevorschrift für die Durchführung einer ATRP unter Verwendung von ATRP-PU-Makroinitiatoren.....	180

---

---

4.5.11. Synthesevorschrift für die Durchführung einer AGET-ATRP in inverser Miniemulsion .....	180
4.6. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2 Click-Polymerisationen in inverser Miniemulsion.....	181
4.6.1. Synthese von Monomeren, Komplexen und Liganden.....	181
4.6.2. Synthese von Nanokapseln mittels Click-Polymerisation in inverser Miniemulsion .....	185
4.6.3. Synthese von Polytriazolen in Lösung .....	187
4.6.4. Bestimmung der Leckage von Polytriazolnanokapseln.....	187
4.7. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.3 Oberflächenfunktionalisierung mittels Click-Chemie .....	188
4.7.1. Synthese von reaktiven Farbstoffen.....	188
4.7.2. Synthese von PBCA- und P(BCA-co-PCA) Nanokapseln.....	192
4.7.3. Synthese von Azid-funktionalisierten PU-Nanokapseln .....	192
4.7.4. Oberflächenfunktionalisierung von P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln .....	192
4.7.5. Oberflächenfunktionalisierung von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln mit Acetylsäure.....	193
4.7.6. Oberflächenfunktionalisierung von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln mit Alexa Fluor 488 .....	193
5. Zusammenfassung.....	194
6. Danksagung.....	198
7. Literatur.....	200
8. Anhang.....	211
8.1 Abkürzungsverzeichnis.....	211
8.2 Lebenslauf.....	215
8.3 Veröffentlichungen und Konferenzbeiträge .....	217



---

## 1. Motivation

Die Nanotechnologie gilt seit den 1990er Jahren als die Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts. Viele der Techniken, die in der Nanotechnologie angewendet werden, sind jedoch um ein Vielfaches älter. Bereits den Römern war die Verwendung von kolloidalem Gold zur Anfärbung von Glas bekannt, wie der Lycurgus-Pokal aus dem 4. Jahrhundert n. Chr. eindrucksvoll belegt.<sup>1</sup> Physikalische Eigenschaften wie Härte, elektrische Leitfähigkeit oder auch Absorption von Licht werden in diesem Größenbereich abhängig von der Ausdehnung der Struktur. Dieser Effekt wird für makroskopische Materialien nicht beobachtet.



**Abbildung 1: Lycurgus-Pokal aus dem 4. Jh n. Chr. Bild gedruckt mit Genehmigung von Nature publishing group.<sup>1</sup>**

Eine wichtige Anwendung von nanoskaligen Objekten liegt in der Mikroelektronik, wo Transistoren für immer leistungsfähigere Computerprozessoren benötigt werden. Dies wird durch eine ständige Verkleinerung der Strukturen erreicht, wobei sich die Anzahl an Transistoren gemäß dem Mooreschen Gesetz alle 18 Monate verdoppelt.<sup>2</sup> Bisher wurden die benötigten Strukturen hierbei in einem sogenannten „*Top-Down-Approach*“ realisiert, d.h. es wurden makroskopische Objekte solange bearbeitet, bis sie nanoskalige Größen bzw. Strukturen aufwiesen. Für lithographische Verfahren stößt dieser Weg nun an seine physikalischen und ökonomischen Grenzen, da einerseits die Lithographie durch die Wellenlänge des verwendeten Lichtes begrenzt ist und andererseits die benötigten Lichtquellen und Anlagen zunehmend teurer und komplexer werden. Mittlerweile ist für eine weitere Verkleinerung der Strukturen Licht

im Bereich des extremen ultravioletten Spektrums (EUV) notwendig, wofür es noch keine Lichtquelle gibt. Zusätzlich bedeutet die weitere Verkleinerung eines Transistors auf eine Größe von einem bis wenige Nanometer, dass dieser nur noch aus einigen tausend Atomen bestünde, wodurch sich nun quantenphysikalische Effekte bemerkbar machen würden. Zudem haben Oberflächenatome andere Eigenschaften als Atome im Inneren des Materials.

Die Komplexität der Herstellung versucht man von materialwissenschaftlicher und besonders von chemischer Seite durch sogenannte „*Bottom Up Approaches*“ zu begegnen - der Herstellung komplexer Architekturen im Nanometerbereich durch Anordnung oder Reaktion von Molekülen. In der Natur sind einige Beispiele für nanoskalige Objekte bekannt und es wird intensiv daran geforscht, diese Objekte künstlich nachzubauen.<sup>3</sup> Besonders der selbstreinigende Effekt nanostrukturierter Objekte, wie z.B. bei der Lotuspflanze, durch den dieses Phänomen zu seinem Namen „Lotuseffekt“ kam, ist vielfältig untersucht worden.<sup>4</sup> Genauso wie bei dieser Pflanze sind aber auch die Flügel von Schmetterlingen strukturiert, so dass zum einen Wasser durch einen besonders hohen Kontaktwinkel leicht abperlt, zum anderen aber Schmutz nicht anhaften kann. Die Hydrophobizität von Oberflächen wird so nicht nur stark erhöht, bei besonderer regelmäßiger Anordnung bilden sich durch Interferenz auch in Abhängigkeit vom Einfallswinkel des Lichtes Farben aus.<sup>5</sup> Durch Ausnutzen der *Van-der-Waals*-Kräfte können Geckos sogar über Kopf an Glasscheiben laufen, was durch feinste Härchen mit einer Größe von ca. 200 nm an den Füßen dieser Tiere möglich wird.<sup>6</sup> Somit bietet die Natur eine Vielfalt von verschiedenen nachahmenswerten Strukturen und zeigt gleichzeitig die Bedeutung dieser größenabhängigen Effekte durch ihre Anwendung auf. Daher beschäftigen sich viele Arbeitsgruppen mit dem Nachbau solcher Strukturen.<sup>7</sup> Weiterhin werden bei jeder Verbrennung von organischem Material feinste Rußpartikel gebildet, die heutzutage als „Feinstaub“ Anlass zur Sorge geben, dass dermaßen kleine Objekte eine Gesundheitsgefahr darstellen.<sup>8</sup> Daher wird aktuell die Biodistribution und die Gesundheitsgefährdung durch solche nanoskaligen Objekte erforscht, die zunehmend Einzug in das tägliche Leben als Beschichtung von Oberflächen oder Einarbeitung in Textilien zur Verhinderung von Keimbildung Einzug halten.<sup>9, 10</sup> Der Sachverständigenrat für Umweltfragen hat hierzu deshalb ein Sondergutachten erstellt.<sup>11</sup>

Nanoskalige Partikel konnten von Chemikern bereits sehr früh hergestellt werden. So wurden durch das Stöber-Verfahren bereits 1968 kontrolliert Siliciumdioxid-Nanopartikel durch Kondensation von Siliciumalkoxiden erhalten.<sup>12</sup> Mit Hilfe der Emulsionspolymerisation,<sup>13, 14</sup> die bereits seit 70 Jahren bekannt ist, ist man nun in der Lage, Nanopartikel zu synthetisieren; es erfolgte eine Weiterentwicklung Mini-<sup>15</sup> und Mikroemulsionstechnik um die Synthese solcher Strukturen zu erweitern. Neue Entwicklungen in der Analyse- und Beobachtungstechnik, insbesondere der Mikroskopie, ermöglichen es, die erhaltenen Strukturen umfassend zu charakterisieren. Dabei sind vor allem die Rastersondenmikroskope, wie das Rasterelektronenmikroskop (REM), das Rastertunnelmikroskop (STM) und das Rasterkraftmikroskop (AFM) nennen, die eine ganze Klasse neuer Mikroskope zu bedeutenden Instrumenten für die Oberflächenanalyse und –manipulation darstellen. Sie nutzen mit Ausnahme des REMs Wechselwirkungskräfte zwischen der nanoskopischen Sonde und den Atomen der Oberfläche und können somit die *Abbesche Beugungsgrenze* für optische Mikroskope umgehen. Der Anfang wurde 1981 mit dem Rastertunnelmikroskop gemacht, das von *Binnig* und *Rohrer* in den Laboren der Firma IBM in Zürich erfunden wurde.<sup>16</sup> Das Transmissionselektronenmikroskop (TEM) verwendet „Licht“ sehr kurzer Wellenlänge, in dem es beschleunigte Elektronen sehr kurzer Wellenlänge verwendet und kann ebenfalls beeindruckende Auflösungen im Nanometer Bereich liefern.

Somit sind mittlerweile sowohl die grundlegenden Herstellungs- wie auch Analysetechniken soweit ausgereift, dass man bisher bekannte chemische Herstellungsverfahren in die Nanotechnologie übertragen kann.

In den letzten zwanzig Jahren hat vor allem die Einführung kontrollierter radikalischer Polymerisationstechniken wie die Atom-Transfer-radikalische Polymerisation (ATRP)<sup>17</sup>, die reversible Additions- Fragmentierungs-Transfer-Polymerisation (RAFT-Polymerisation)<sup>18</sup> sowie die Nitroxidvermittelte Polymerisation (NMP) die Polymerchemie stark beeinflusst.<sup>19</sup> Die Einführung dieser Techniken erlaubte eine gezielte aber auch breit anzuwendende Funktionalisierung und die Einführung verschiedenster Strukturelemente in Polymerketten, die bis dato auf die sehr empfindlichen lebenden Polymerisationen beschränkt waren. Von großer Bedeutung war auch die Einführung der „Click-Chemie“, die sich durch Ihre Einfachheit,

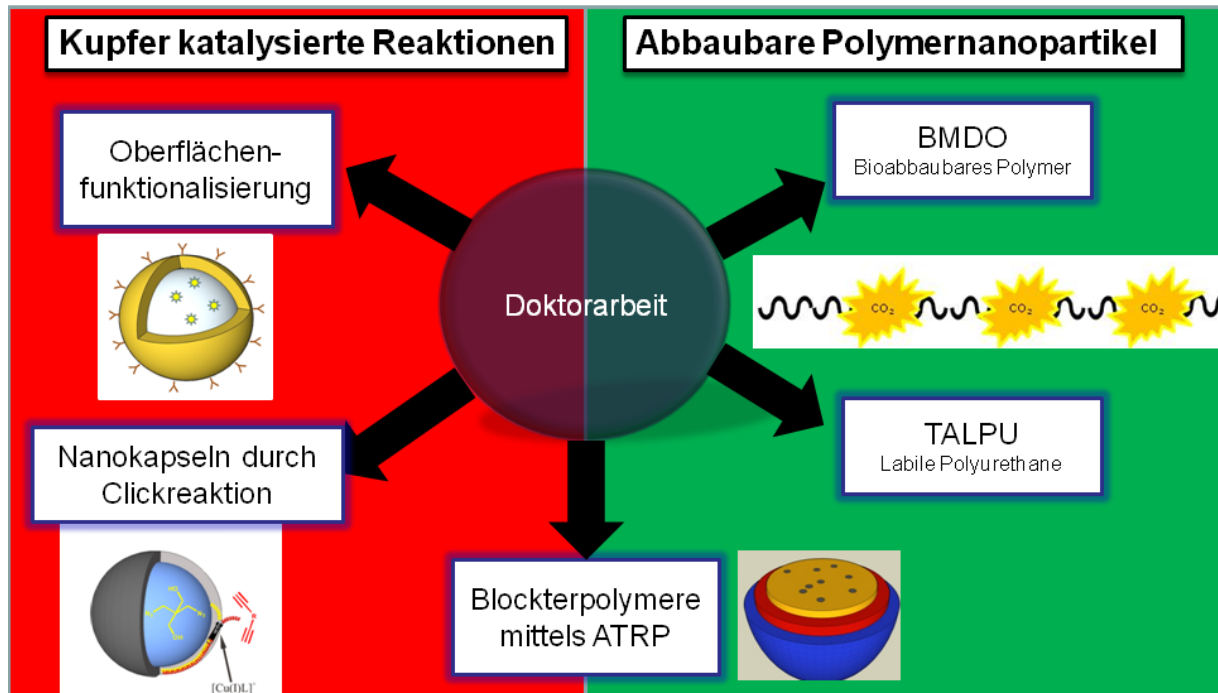
Robustheit und breite Anwendbarkeit bei gleichzeitiger Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen auszeichnet. Diese beiden Techniken bedingen einander, da man so orthogonal Strukturen erhalten kann, die eine gezielte Einführung funktioneller Gruppen und Funktionalisierung von Polymerketten benötigen. Durch Kombination dieser Techniken gelingt die Verknüpfung unterschiedlichster Materialien, besonders auch die von empfindlichen biologischen Substanzen.<sup>20</sup>

Wenn auch die Nanotechnologie in mancher Hinsicht revolutionären Erwartungen, die an sie gestellt wurden, noch nicht erfüllt hat, so ist man jedoch sehr sicher, dass sie großes Potential hat, die Medizintechnik zu revolutionieren. Dies liegt vor allem an der Größe der hergestellten Objekte, die sich in der Blutbahn oder im Lymphsystem bewegen können und von Zellen aufgenommen werden können. Somit ist es denkbar, dass durch geeignete Funktionalisierung gezielt Wirkstoffe in der therapeutisch ausreichenden Dosis gezielt an die notwendigen Krankheitsherde im Körper gebracht werden können, bzw. nur von bestimmten äußeren Einflüssen stimuliert freigesetzt werden.

Die hier vorliegende Arbeit zeigt die Verwendung von funktionellen Monomeren, die während der Synthese mit unterschiedlichen Polymerisationstechniken in Miniemulsion gezielt die Eigenschaften von Polymerkolloiden beeinflussen sollen. Die Miniemulsion stellt hierbei durch ihre Vielseitigkeit in der Synthese unterschiedlichster Kolloidstrukturen eine besonders geeignete Technik dar, da die hergestellten Nanopartikel oder -kapseln ein Abbild der Tröpfchen der Miniemulsion sind, die als nanoskalige Reaktionsräume fungieren.<sup>21</sup> Eine Übersicht über die bearbeiteten Themen bietet das Schema 1.

Es wird in Kapitel 3.1.1 die einfache Synthese von Copolyester- und Polyester-Nanopartikeln durch die direkte Miniemulsion unter Verwendung des Monomers 5,6-Benzo-2-methylen-1,3-dioxepan (BMDO) gezeigt, die im Folgenden in Zelluntersuchungen auf ihre Toxizität, Zellaufnahme und ihr Potential als Wirkstofftransportsystem untersucht wurden. Hierbei verbessert die vorgestellte Synthese massiv die Herstellung von Polyestern in Heterophasensystemen, da bei klassischen Polyestersynthesen Wasser meist die Polymerisation stört und somit auf diese Systeme nicht anwendbar ist. Vor allem ist jedoch eine Copolymerisation mit anderen Vinylmonomeren auf diese Weise unmöglich. Mit der Verwendung von

BMDO ist es möglich, Esterbindungen statistisch in Polymere, die durch eine radikalische Polymerisation erhalten wurden, einzubauen.<sup>22</sup>



Schema 1: Grafische Übersicht über die Themenstellung der Doktorarbeit

Des Weiteren wird in der vorliegenden Arbeit auch die Entwicklung von völlig neuen Polyurethanen gezeigt, die durch die Behandlung mit einer Säure oder durch Hitze vollständig abgebaut werden können. Ebenso ist die Herstellung von Polymernanopartikeln und -kapseln aus dieser Polymerklasse mit verschiedenen Miniemulsionen dargelegt. Durch die Verwendung von Photosäure sollte eine Freisetzung von Inhaltsstoffen durch die Bestrahlung mit Licht untersucht werden. Derartige Systeme sind interessant für Opferschichten oder Freisetzungsanwendungen in den Materialwissenschaften. Dies ist in Kapitel 3.1.3 dargelegt.

Durch die ATRP soll mit Hilfe dieser Polyurethane, die als Makroinitiatoren eingesetzt werden, Blockcopolymere aufgebaut werden. Die Arbeit demonstriert hierzu die notwendige Funktionalisierung und Aufreinigung dieser Polyurethaninitiatoren und die Synthese zu Blockcopolymeren. Weiterhin wird im Rahmen dieser Arbeit die Mikrophasenseparation solcher Blockterpolymere in Nanopartikeln und -kapseln gezeigt, nachdem Polyurethan-co-Polystyrol-Partikel mit sehr uneinheitlicher Zusammensetzung keinerlei Phasenseparation im Rahmen einer Vorgängerarbeit

aufwiesen.<sup>23</sup> Auch für den Einsatz von Makroazoinitiatoren in einer anderen Arbeit bestehend aus Poly- $\epsilon$ -caprolacton mit anschließender Polymerisation von Styrol konnten keine Phasenseparationen nachgewiesen werden, da Rekombinationen der Makroazoinitiatoren Copolymere mit sehr uneinheitlicher Zusammensetzung liefern.<sup>24</sup>

Jedoch würde eine Phasenseparation von Blockcopolymeren strukturierte Nanopartikel erzeugen, die z.B. als Januspartikel als Phasenvermittler bzw. Stabilisatoren in Emulsionen wirken können.<sup>25</sup> Weiterhin können bei Kern-Schale-Strukturen orthogonale Freisetzungssreize angewendet werden, was wiederum für die Anwendung in Wirkstofftransportsystemen interessant ist. Die Phasenseparation solcher „Hybrid“-Blockcopolymere wird in dieser Arbeit in Kapitel 3.2 untersucht. Bisher waren besonders im Bereich von Polyurethanen so gut wie keine Methoden bekannt, um mit der ATRP Blockcopolymere zu erhalten. Die Synthese und folgenden Untersuchungen werden in Kapitel 3.3.1 aufgeführt.

Basierend auf den Aktivierungsmechanismen von Kupferkatalysatoren in Miniemulsion wird im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls eine völlig neuartige Polymerisation von AA/BB-Monomeren an der Grenzfläche von Tropfen in einer inversen Miniemulsion gezeigt. Hierbei wird die 1,3-dipolare Zykoaddition von Aziden und Alkinen (*Huisgen* Zykoaddition) verwendet. Diese Reaktion zählt zu der Klasse der Clickreaktionen (s. Kapitel 2.2.7). Dabei sollte im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls untersucht werden, ob eine Synthese von Nanokapseln auch ohne die Verwendung von Kupferkatalysatoren bei Raumtemperatur möglich ist. Die besonders milden Bedingungen dieser Reaktion ermöglicht die Einkapselung sehr sensitiver Materialien mit einer Vielzahl von funktionellen Gruppen, da diese von der genannten Clickreaktion toleriert werden. Damit eignet sich eine solche Methode besonders zur Einkapselung biologischer Verbindungen wie beispielsweise Enzymen. Dieser Thematik widmet sich Kapitel 3.3.2.

Ebenso soll im Rahmen dieser Arbeit auch die einfache Funktionalisierung von Polyurethan- und Polycyanoacrylat-Nanokapseln mittels der „Click-Chemie“ untersucht werden, die durch die Miniemulsionstechnik hergestellt wurden. Hierbei werden, wie in Kapitel 3.3.3 gezeigt ist, Alkin- oder Azid-funktionalisierte Monomere eingesetzt, die orthogonal an der Phasengrenzfläche polymerisiert werden und das erhaltene Polymer anschließend mit der „Click-Chemie“ an der Oberfläche

funktionalisiert wird. Zum Beispiel ist die Anbindung von Farbstoffen an die Oberfläche von Nanokapseln oder -partikeln besonders interessant, da diese eine Wechselwirkung mit dem sie umgebenden Medium eingehen können und dadurch z.B. ihr Fluoreszenzspektrum ändern.<sup>26</sup> Die Funktionalisierung der Polymere unabhängig von der verkapselten Substanz ermöglicht ferner die Verfolgung des Polymers unabhängig von der „Fracht“ der Nanokapsel.

## 2. Grundlagen

### 2.1. Polymerisation in Heterophasensystemen

Besonders freie radikalische Polymerisationen werden großtechnisch in verschiedenen Medien durchgeführt. Während die Polymerisation in Substanz oder Lösung bedingt durch die ansteigende Viskosität der Reaktionsmischung (im ersten Fall des Monomers) der zumeist stark exotherm verlaufenden Reaktion die Gefahr beinhaltet, die Kontrolle über die Reaktion zu verlieren, hat die Polymerisation in Heterophase eine ganze Reihe von Vorteilen. Wird die Polymerisation in Wasser als kontinuierlicher Phase durchgeführt, so ist der Anteil volatiler organischer Substanzen geringer. Bedingt durch die sehr gute thermische Leitfähigkeit von Wasser ist die freiwerdende Reaktionswärme schnell abführbar. Wasser ist ein ungefährliches, „grünes“ Lösungsmittel, das überall vorhanden und einfach aufzureinigen ist. Hinzu kommt, dass in der Heterophasenpolymerisation die Viskosität in der kontinuierlichen Phase nicht zunimmt. Um die Grenzflächenspannung herabzusetzen und die Tröpfchen in Dispersion zu stabilisieren, wird ein Tensid zugesetzt. Je nach eingesetztem Verfahren unterscheidet man die Suspensionspolymerisation, bei der anstatt mit Tensiden mit anderen Stabilisatoren gearbeitet werden kann, die Emulsionspolymerisation,<sup>27</sup> die in der Regel oberhalb der kritischen Mizellkonzentration (kmc) stattfindet, die Mikroemulsionstechnik,<sup>28</sup> mit der sehr kleine Tröpfchen von bis zu zehn Nanometern erreichbar und thermodynamisch stabilisierbar sind und die Miniemulsion, die mit vergleichbar geringer Tensidkonzentration unterhalb der kmc einen Größenbereich von 30-500 nm erschließt. Da ausschließlich letztere Technik in dieser Arbeit verwendet wurde, soll nur auf diese genauer eingegangen werden.

### 2.2. Die Miniemulsionstechnik

Mittlerweile handelt es sich bei der Miniemulsionstechnik um eine etablierte Technologie, die weltweit große Beachtung gefunden hat. Infolge dessen sind in der

Literatur bereits eine Vielzahl von Übersichtsartikeln erschienen. Eine Auswahl findet sich im Literaturverzeichnis.<sup>29-33</sup> Erstmals in der Literatur beschrieben wurde das Konzept von *Ugelstad* et al. 1973.<sup>34</sup>

Prinzipiell unterscheidet man bei der Miniemulsion zwischen der direkten Miniemulsion, bei der die polare Phase, die meist aus Wasser besteht, die kontinuierliche Phase darstellt, und der inversen Miniemulsion, bei der die kontinuierliche Phase aus der unpolaren Ölphase besteht, in der die polare disperse Phase dispergiert ist. Je nach Art der Miniemulsion leitet sich daher die Stabilisierung der Dispersion ab. In einer direkten Miniemulsion sind ionische Tenside verwendbar, wobei meist anionische, wie das sehr breit verbreitete Natriumdodecylsulfat (SDS),<sup>35</sup> aber auch kationische wie z.B. Cetyltrimethylammoniumchlorid (CTMA-Cl)<sup>36</sup> bzw. –bromid<sup>30, 37</sup> genutzt werden. Ebenso können nichtionische Tenside<sup>38</sup> und auch Polymere wie z.B. Polyvinylalkohol (PVA)<sup>39</sup> verwendet werden. Das Tensid verhindert die Koaleszenz der Tröpfchen durch elektrostatische Abstoßung im Fall der ionischen Tenside, eine Beschreibung kann über die nach den Entdeckern *Derjaguin, Landau, Verwey* und *Overbeek* DLVO-Theorie erfolgen.<sup>40, 41</sup> Im Fall nichtionischer Tenside wird die Emulsion durch sterische Abschirmung stabilisiert. Für nichtionische Tenside kann man mit dem „hydrophobic-lipophobic-balance“ (HLB) Wert die Eignung für ein bestimmtes System abschätzen.<sup>42, 43</sup> Hierbei wurde die Skala willkürlich von *Griffin* zwischen 1 und 20 definiert. Die HLB Werte lassen sich aus dem Quotient des Molekulargewichts des lipophilen Anteils eines Blockcopolymers  $M_L$  und dem gesamten Molekulargewichtes  $M_{ges}$  in Gl. 1 bestimmen:

$$HLB = 20 \cdot \frac{M_L}{M_{ges}} \quad \text{Gl. 1}$$

Die Miniemulsion liefert kinetisch stabilisierte Tröpfchen, die durch einen sogenannten Kostabilisator weiter stabilisiert werden. Hierbei handelt es sich um ein osmotisches Reagenz, das sich gut in der dispersen Phase löst, jedoch in der kontinuierlichen Phase beinahe unlöslich ist. Da kleine Tröpfchen eine höhere Oberflächenenergie durch den *Laplacedruck*  $p$  in Abhängigkeit vom Radius  $r$  besitzen, gilt gemäß Gl. 2:<sup>44</sup>

$$p \propto \frac{1}{r}$$

Der Druck ist demnach für kleine Tropfen größer und strebt bei unendlichem Krümmungsradius gegen null. Da beinahe alle niedermolekularen Substanzen zumindest zu einem geringen Teil in Wasser löslich sind, wird durch Diffusion der Anteil kleinerer Tropfen zu Gunsten größerer Tropfen abnehmen. Diesem als *Ostwaldreifung*<sup>45-47</sup> bekannten Prozess wird durch die Zugabe eines osmotischen Reagenzes begegnet. Dieses ist in der kontinuierlichen Phase so gut wie unlöslich, wobei Studien<sup>48</sup> zeigten, dass ein als Ultrahydrophob geeignetes Alkan eine Kettenlänge von mindestens 12 Kohlenstoffatomen besitzen muss. Als Ultrahydrophob besonders geeignet sind daher möglichst wasserunlösliche Substanzen wie z.B. Hexadekan, das eine Löslichkeit von  $10^{-9} \text{ ml}\cdot\text{L}^{-1}$  in Wasser besitzt.<sup>49</sup> In inverser Miniemulsion müssen dagegen ultralipophile Reagenzien eingesetzt werden, was zumeist durch die Verwendung von Salzen geschieht.<sup>50</sup> Würde nun aus einem kleinen Tropfen eine Diffusion der Komponenten erfolgen, stiege die Konzentration des osmotischen Reagenzes und damit auch der osmotische Druck an, der dem *Laplacedruck* entgegen wirkt, was in Abbildung 2 gezeigt ist. Dies ist thermodynamisch ungünstig. Als Folge wird die Nettodiffusion der Substanzen in den Tröpfchen unterbunden, bzw. verzögert.

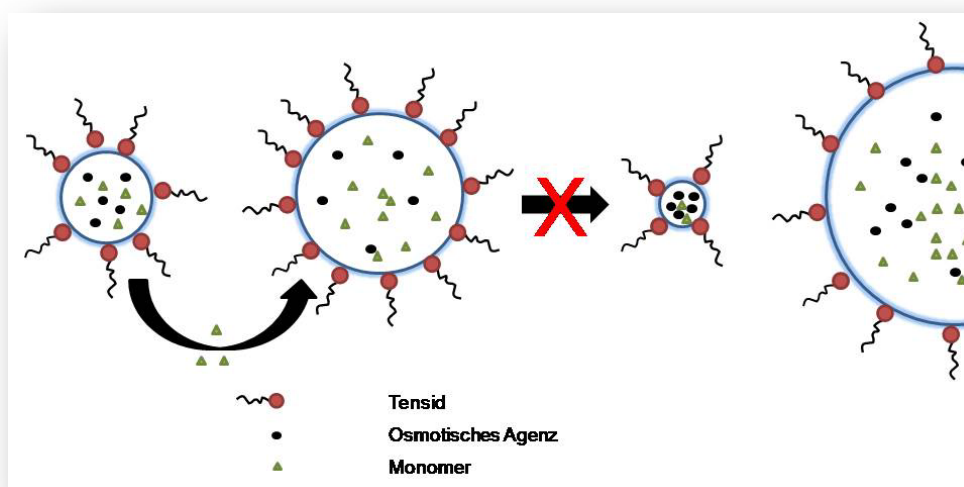
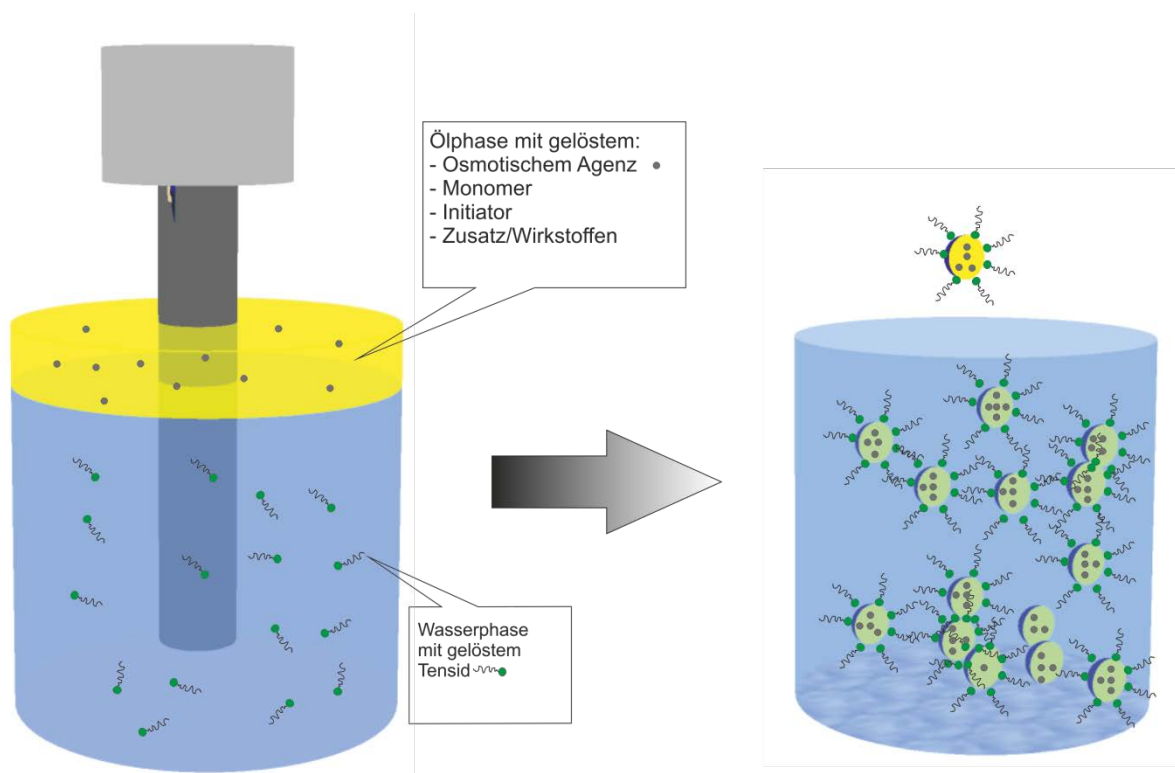


Abbildung 2: Unterdrückung der Monomerdiffusion durch ein osmotisches Reagenz.

Die Zugabe eines osmotischen Agens kann als wesentlicher Unterschied zur Emulsionspolymerisation angesehen werden, bei der eine Diffusion des Monomers durch die Wasserphase in Mizellen stattfindet. Im Gegensatz zur Emulsionspolymerisation, bei der die Initiierung der Polymerisation in Wasser stattfindet, ist bei einer Miniemulsion die Initiierung sowohl aus der kontinuierlichen als auch aus der dispersen Phase möglich. Die anschließend erhaltenen Partikel sind eine exakte Kopie der Tröpfchen. Die prinzipielle Herstellung einer Miniemulsion zeigt die Abbildung 3.



**Abbildung 3: Herstellung einer Miniemulsion mittels Ultraschall und Zusammensetzung der einzelnen Phasen. Gelb: disperse Phase, blau: kontinuierliche Phase.**

In der dispersen Phase werden das osmotische Reagenz, das Monomer und weitere Additive wie z.B. Fluoreszenzfarbstoffe gelöst. In der kontinuierlichen Phase befinden sich das Tensid und bei Bedarf ein zusätzliches Monomer. Der Initiator kann je nach Bedarf und Polymerisationsart in der dispersen oder kontinuierlichen Phase gelöst sein. Die beiden Phasen werden voremulgiert, um eine Dispersion mit einer breiten Tröpfchengrößenverteilung zu erreichen. Anschließend wird in einem weiteren Schritt eine Einwirkung mit hoher Scherkraft benötigt, um die Tröpfchen homogen weiter zu verkleinern. Das Tensid lagert sich nach der Behandlung mit Ultraschall um die Tröpfchen an und stabilisiert diese. Insgesamt befindet sich das System nun unter

der kritischen Mizellkonzentration, so dass keine Mizellen mehr vorhanden sind. Anschließend kann durch verschiedene Mechanismen, wie z.B. im Fall einer freien radikalischen Polymerisation durch Erhitzen der Lösung über die Zerfallstemperatur des Initiators, die Polymerisation gestartet werden.

Um hohe Scherkräfte zu erreichen, bietet sich die Anwendung eines Ultraschallstabes aber auch eines Hochdruckhomogenisators oder Rotor-Stator-Mischers<sup>51</sup> an. Im Falle der Anwendung eines Ultraschallstabes erfolgt die Einbringung der Energie durch Kavitation. Der Stab schwingt mit einer Frequenz von über 20 kHz und erzeugt dadurch winzige Hohlräume im Lösungsmittel, da dieses nicht mit gleicher Geschwindigkeit dem Stab folgen kann. Die so entstandenen Blasen platzen jedoch sofort wieder, wodurch hohe Drücke und Temperaturen erreicht werden.<sup>52</sup>

### 2.2.1. Strukturbildung und Reaktionsarten in Miniemulsion

Mittels der Miniemulsionstechnik können nicht nur Partikeldispersionen erhalten, sondern auch verschiedene andere Strukturen gebildet werden. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Bildung von Polymernanokapseln, die mit der Emulsionspolymerisation aufgrund der notwendigen Diffusion von Monomer und Additiven nicht hergestellt werden können.<sup>53</sup> Da die Tröpfchen mit den Additiven als Nanoreaktor fungieren und anschließend in Partikel oder andere Strukturen umgewandelt werden, ist z.B. die Verkapselung von hydrophoben Agenzien einfach möglich.<sup>37, 54</sup> Nach Hydrophobisierung von hydrophilen Stoffen wie beispielsweise Calciumcarbonat,<sup>37</sup> Titandioxid<sup>55-59</sup> oder Magnetit<sup>60-63</sup> ist man in der Lage, diese ebenfalls in Polymerpartikel einzubetten. Hierbei können zusätzlich Sensoren wie Fluoreszenzfarbstoffe eingebettet werden, damit Nanopartikel in *in vitro*-Experimenten zu verfolgen sind. Die Farbstoffe sind hierbei molekular im Polymer gelöst<sup>64, 65</sup> und das Polymer schützt diese Stoffe vor z.B. lichtinduzierter Ausbleichung oder Fluoreszenzauslöschung durch z.B. Wasser.<sup>66</sup> Die Zugabe von Magnetit eröffnet hierbei die Möglichkeit, mittels Hyperthermie eine Behandlung durchzuführen.<sup>61</sup> Durch die Miniemulsions/ Lösemittelverdampfungstechnik werden Strukturen wie z.B. Janus-Partikel zugänglich, in dem man zwei verschiedene Polymere in einem gemeinsamen Lösungsmittel löst, emulgiert und das Lösungsmittel verdampft. Die sich dabei ausbildenden Partikel bestehen aus zwei

---

unmischbaren Polymeren, die sich je nach Grenzflächenenergien der Polymere zueinander und zu der kontinuierlichen Phase in verschiedenen Strukturen anordnen.<sup>67</sup> Diese können durch Zugabe von Tensiden und Copolymeren beeinflusst werden. Die kontinuierliche Phase ist hierbei nicht mit dem Lösungsmittel mischbar.<sup>68, 69</sup>

Die Miniemulsion bietet die einzigartige Möglichkeit, eine Vielzahl von Reaktionsarten in den Tröpfchen durchzuführen, die als „Nanoreaktor“ dienen können. Radikalisch können verschiedene Monomere unterschiedlicher Hydrophilie bzw. Hydrophobie copolymerisiert werden, was zu amphiphilen polymeren Nanopartikeln führt. Bei den Polymerisationsarten ist die Miniemulsion daher nicht auf radikalische Polymerisationen beschränkt, sondern es sind auch Polyadditionen und sogar anionische Polymerisationen<sup>70</sup> möglich. Durch Wegfallen der Diffusion von Monomertröpfchen zu Mizellen können somit auch bei ausreichender Hydrophobizität wasserempfindliche Reaktionen, wie z.B. kationische Polymerisationen durchgeführt werden.<sup>71-73</sup> Ebenso können Polyurethane und Polyester, auf die in den folgenden Kapiteln noch genauer eingegangen wird, hergestellt werden. Aber auch biologische Reaktionen können in Miniemulsion ablaufen, ein besonderes Beispiel stellt hierbei die Polymerasekettenreaktion in Miniemulsion dar.<sup>74</sup> Weiterhin sind enzymatische Reaktionen möglich, bei denen an der Grenzfläche des Tropfens Enzyme Ester bilden oder verseifen können.<sup>75, 76</sup>

Dabei ist es auch möglich, statt einem Lösungsmittel ein Polymer in einem Monomer zu lösen und dieses zu polymerisieren, um Hybridpartikel zu erhalten. Hiermit können z.B. Kern-Schale-Partikel erzeugt werden.

Weiterhin können mit Hilfe der Miniemulsionstechnik auch anorganische Partikel wie z.B. Titandioxidpartikel hergestellt werden. Hierbei wird in jedem Tropfen eine Polykondensation von Titanalkoxiden durchgeführt und die so erhaltenen amorphen Partikel werden oberhalb 500 °C calciniert<sup>77</sup> und wandeln sich in die kristalline Anatasphase um. Somit konnten kristalline Partikel mit einer hohen spezifischen Oberfläche von bis zu 300 m<sup>2</sup>·g<sup>-1</sup> erhalten werden.<sup>78</sup>

Eine einzigartige Möglichkeit bietet die Miniemulsion bei der Herstellung von Nanokapseln. Diese können auf verschiedenen Wegen erhalten werden. Hierzu zählen z.B. die Emulsions- / Lösungsmittelverdampfungsmethode,<sup>79-81</sup> die

Diffusionsmethode oder auch die Addition von entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten an die Grenzfläche von Tropfen. Zusätzlich kann ein Polymer auf der Grenzfläche eines Tropfens gefällt werden, um so eine Hülle um den Tropfen aufzubauen.<sup>82, 83</sup>

Besonders hervorzuheben ist die Polymerisation an der Phasengrenzfläche der emulgierten Tröpfchen zu Nanokapseln, die zum einen durch grenzflächenaktive Initiatoren<sup>84</sup> oder aber durch die Zugabe zweier Monomere zugänglich ist, von dem eines hydrophil und das andere hydrophob ist. Dies ist auch mit einer radikalischen Polymerisation möglich, zum einen durch die Verwendung von Methacryloxysiloxanen mit Kaliumperoxodisulfat als Initiator, die nach einer Kondensation der Silanoether eine Hybridhülle ausbilden<sup>85</sup> aber auch durch eine streng alternierende Copolymerisation von einem hydrophilen und einem hydrophoben Monomer.<sup>86, 87</sup>

Dieses Konzept ist auf andere, oben bereits erwähnte Polymerisationsarten übertragbar. So gelang zum Beispiel *Musyanovych* et al. die anionische Polymerisation von Butylcyanoacrylat um einen wässrigen Kern, wobei die Hydroxidionen im Wasser die Polymerisation initiierten.<sup>88</sup> Polyurethankapseln sind durch die Verwendung hydrophober Diisocyanate zugänglich, die zwar in einer langsamen Nebenreaktion mit Wasser zum Diamin und damit zum Polyharnstoff reagieren, aber hauptsächlich das gewünschte Polyurethan bilden.<sup>89, 90</sup> Besonders interessant ist hierbei die Verkapselung von wässrigen Lösungen in der inversen Miniemulsion, die nach Redispergieren der Kapseln in einem wässrigen Medium und Verdampfen der organischen kontinuierlichen Phase Kapseln mit einem wässrigen Kern in Wasser als kontinuierlicher Phase liefern.<sup>91, 92</sup> Diese sind nach der Redispergierung für die Anwendung in biologischen Systemen geeignet.<sup>93</sup>

Unabhängig von der kontinuierlichen Phase, die aus einem organischen unreaktiven Lösungsmittel, wie z.B. Isooctan oder Cyclohexan besteht, ist die Größe durch die Menge an Tensid einstellbar,<sup>94</sup> wobei sich ein Blockcopolymer auf der Basis von P(E/B-b-EO) besonders für inverse Miniemulsionen bewährt hat.<sup>95</sup>

Der große Vorteil der polymeren Nanokapseln liegt in dem Schutz des zu verkapselnden Materials, aber auch in der weiteren Funktionalisierbarkeit, der kontrollierten Freisetzung, der Kompatibilisierung von zytotoxischen Stoffen für

---

biologische Systeme und der homogenen Verteilung in einer Matrix.<sup>32</sup> Für die Einschleusung in Zellen ist die Unterschreitung einer kritischen Größe wichtig.

### 2.2.2. Freisetzung aus Nanostrukturen.

Ziel einer Verkapselung ist es, Stoffe nicht nur vor der Umgebung zu schützen, sondern auch, sie gezielt aus polymeren Nanokapseln und -partikeln wieder an einem möglichst definierten Wirkort freizusetzen. Hierzu kann man sich verschiedener Methoden bedienen, die unterschiedliche Freisetzungskinetiken bieten. Durch Diffusion können Inhaltsstoffe aus dem Partikel oder der Kapsel durch das Polymer freigesetzt werden. Hierbei kann die Glasübergangstemperatur des Polymers entscheidend sein, da unter dieser so gut wie keine Freisetzung durch Diffusion im Fall von PMMA-Kapseln stattfindet. Über der Glasübergangstemperatur findet dafür eine temperaturabhängige Freisetzung des Inhaltsstoffes statt.<sup>96</sup> Auch Photoinitiatoren können abhängig vom Polymer durch Kapselwände diffundieren und eine Polymerisation starten.<sup>97</sup> Weitere Einflussgrößen sind eventuelle Poren in der Kapselwand,<sup>98</sup> aber auch die Löslichkeit der inneren in der kontinuierlichen Phase.<sup>99</sup> Das Material, aus dem die Hülle besteht, kann so hergestellt werden, dass es auf äußere Einflüsse reagiert. Beispielsweise kann durch die Verwendung von Polyelektrolytsystemen eine Schaltung der Freisetzung durch Änderung des pH-Wertes erfolgen. Die Hülle kann bei geeignetem pH-Wert quellen und die Inhaltsstoffe können durch Diffusion freigesetzt werden. So kann man zum Beispiel durch das *Layer-by-Layer*-Verfahren Polyelektrolytkapseln herstellen, die ein vom pH-Wert abhängiges Quellverhalten zeigen.<sup>100</sup>

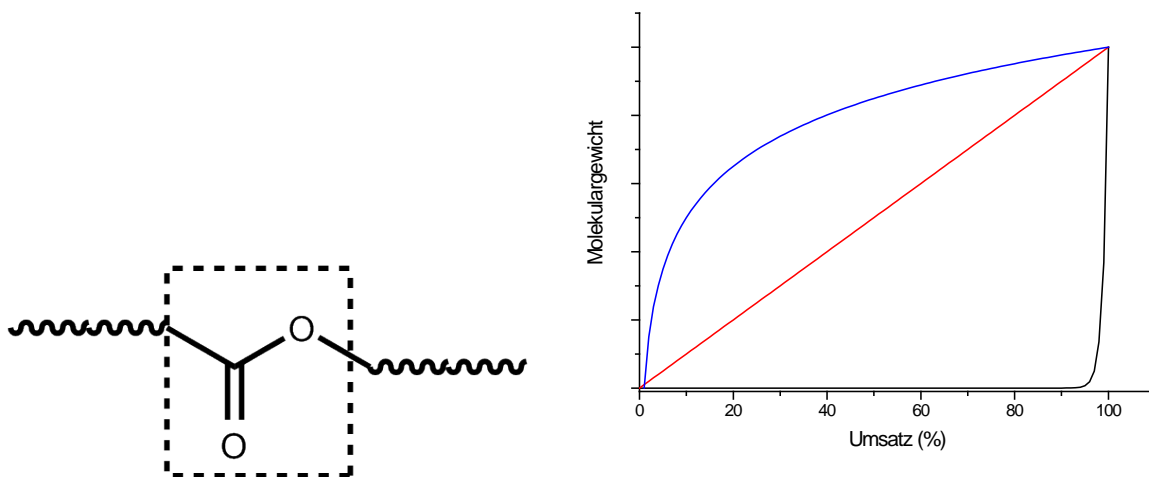
Um eine schnelle bzw. instantane Freisetzung zu ermöglichen, kann man einerseits stimuli-responsive Polymere einsetzen, oder andererseits Inhaltsstoffe verkapseln, die die Kapselwand zerstören. Durch die Verkapselung von Azoinitiatoren entsteht bei deren Zerfall Stickstoff, der durch den daraus resultierenden Überdruck die Wände von Nanokapseln zerreißt und so eine effektive Freisetzung bewirkt.<sup>101</sup> Durch Einpolymerisieren von funktionellen Azoinitiatoren in Polyurethane können Kapselwände aus diesen Materialien durch Licht und Änderung der Temperatur oder des pH-Wertes abgebaut werden.<sup>102</sup> Auch kann durch den Einbau von funktionellen Vernetzern, die durch UV-Licht gespalten werden, eine Freisetzung aus wasserlöslichen Nanohydrogelpartikeln durch Bestrahlung ermöglicht werden.<sup>103</sup> Durch die Verwendung von biologisch abbaubaren Polymeren wie z.B. Polyestern

(s.u.) können biologische Systeme diese Materialien hydrolysieren und die Inhaltsstoffe aus den Nanostrukturen diffundieren.

Basierend auf Polyestern sollte in dieser Arbeit ein Partikelsystem gefunden werden, das aus biologisch abbaubaren Materialien besteht, die nicht zytotoxisch wirken und von Zellen bereitwillig aufgenommen werden. Diese sollen dazu verwendet werden, pharmazeutische Wirkstoffe zu verkapseln und in Zellen wieder freizusetzen.

### 2.2.3. Polyester

Als Polyester bezeichnet man Polymere, die Esterbindungen in ihrem Polymerrückgrat besitzen. Bei der klassischen Polyestersynthese entstehen niedermolekulare Nebenprodukte, weswegen man diese Polymere zu den Polykondensaten zählt. Die Kinetik der Polymerisation folgt der einer Stufenwachstumsreaktion.



**Abbildung 4:** Links: Estergruppe, rechts: Verlauf des Molekulargewichts in Abhängigkeit vom Reaktionsumsatz: blau: Kettenwachstumspolymerisation, rot: Lebende Polymerisation, schwarz: Stufenwachstumspolymerisation.

Sie wurden erstmals 1932 von *Carothers* und *Hill* synthetisiert und aus einer Schmelze aliphatischer Dicarbonsäuren und Diolen bzw. 1-Hydroxydecansäure hergestellt.<sup>104, 105</sup> Die aliphatischen Polyester wiesen jedoch ungenügende Eigenschaften auf, die durch Verwendung von Terephtalsäure als Monomer behoben werden konnten. Besonders Polybutylenterephtalat (PBT) und Polyethylenterephtalat (PET) sind die heute am häufigsten anzutreffenden Polyester. Hierbei werden als Diolkomponente Ethylenglykol bzw. 1,4-Butandiol zugesetzt. Diese industriell weit

verbreiteten Polyester gelten jedoch als nicht bioabbaubar und sind daher für die medizinische Anwendung nur bedingt nutzbar. Die Struktur dieser Polyester ist in Abbildung 5 dargestellt.

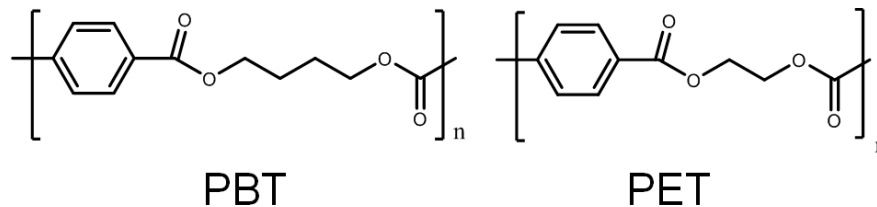


Abbildung 5: Struktur von Polybutyleneterephthalat (PBT) und Polyethyleneterephthalat (PET).

Die kommerzielle Herstellung von diesen Polyestern geschieht mittels eines Zweistufenverfahrens: Im ersten Schritt wird eine Umesterung von Terephthalsäuredimethylester und Butandiol bzw. Ethylenglykol oberhalb von 150 °C katalysiert durch vornehmlich Titanalkoxydate vorgenommen. Anschließend wird im zweiten Schritt durch Anlegen von Vakuum in der Schmelze die Polykondensation angeschlossen und überschüssiges Diol abdestilliert. Hierbei handelt es sich um eine Polyumesterung, bei der das Gleichgewicht in Richtung höheres Molekulargewicht des Polymers verschoben wird. Gegebenenfalls wird noch einmal eine Polykondensation in fester Phase angeschlossen, um die Molekulargewichte weiter zu steigern.<sup>106</sup> Werden zu diesen Monomeren andere Dicarbonsäuren und Dirole zugesetzt, so ändern sich die chemischen Eigenschaften in Bezug auf Schmelzpunkt, Kristallinität und Bioabbaubarkeit.<sup>107</sup> Als Nebenreaktionen kommt vornehmlich die Dehydratisierung der Dirole in Betracht, bei der aus 1,4-Butandiol Tetrahydrofuran (THF) und aus Ethylenglykol Diethylenglykol entsteht. Die Carothers-Gleichung (Gl. 3)<sup>108</sup> beschreibt den zu erwartenden Polymerisationsgrad  $\bar{X}_n$  für das Ausgangsmonomerverhältnis  $r_o$  und dem Umsatz bzw. Reaktionsausmaß  $p_a$  für ein AA/BB-System:

$$\bar{X}_n = \frac{r_o + 1}{2 r_o (1 - p_a) + 1 - r_o} \quad \text{Gl. 3}$$

Für den Fall einer äquimolaren Ausgangskonzentration oder ein AB-System vereinfacht sich die Gleichung zu Gl. 4 und der Polymerisationsgrad ist nur noch vom Umsatz abhängig:

$$\bar{X}_n = \frac{1}{(1 - p_a)} \quad \text{Gl. 4}$$

Hierbei wird deutlich, dass erst bei hohen Umsätzen (> 99,9%) und Reinheit (> 0,1%) Polymerisationsgrade von > 1000 erreicht werden können. Technisch liegen die Polymerisationsgrade meist bei ca. 200.

Polyester sind ebenfalls aus der anionischen, ringöffnenden Polymerisation zugänglich. Das am längsten bekannteste und verbreitetste Polymer ist sicherlich Poly- $\epsilon$ -caprolacton (PCL), das bereits 1934 von Carothers erforscht wurde, als er  $\epsilon$ -Hydroxocapronsäure zu  $\epsilon$ -Caprolacton dehydratisierte und anschließend durch Zugabe von Kaliumcarbonat polymerisieren konnte.<sup>109</sup> Der große Vorteil dieser Polymerisationsart liegt einerseits in der Umgehung der *Carothers*-Gleichung (Gl. 3), weshalb die Reinheit des Monomers geringer sein konnte. Zum anderen lässt sich diese Polymerisation lebend mit Aluminiumalkoxiden<sup>110, 111</sup> oder Zinkalkoxiden durchführen und das Polymer kann selektiv endfunktionalisiert werden.<sup>112</sup> Poly- $\epsilon$ -caprolacton in wässrigen Heterophasensystemen herzustellen erwies sich bisher als unmöglich, es gelang jedoch unter Verwendung nicht-wässriger Miniemulsionen mit z.B. Ethylmagnesiumbromid als Initiator.<sup>113</sup>

Ein weiterer bioabbaubarer Polyester, der ringöffnend synthetisiert werden kann, ist die Polyglykolsäure, die aus Glykolid als Intermediat (s. Abbildung 6) hergestellt wird.

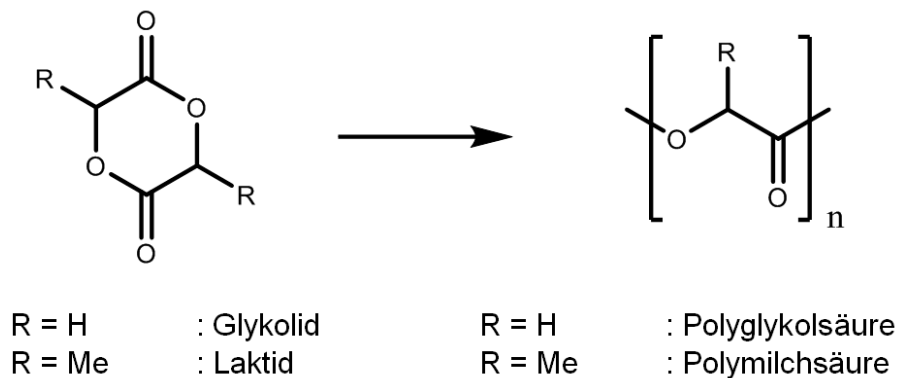


Abbildung 6: Ringöffnende Polymerisation von Glykolid und Laktid zu Polyglykolsäure und Polymilchsäure.

Polyglykolsäure stellt den einfachsten linearen aliphatischen Polyester dar und ergibt ein hochmolekulares Polymer mit ca. 1-3% verbleibenden Monomer bei ringöffnender Polymerisation. Das Polymer ist hochkristallin (45-55%), was es unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln macht.<sup>114</sup> Innerhalb von 4-6 Monaten ist es komplett in biologischen Systemen von Säugetieren resorbiert.

Besonders attraktiv als bioabbaubarer und biokompatibler Polyester ist die Polymilchsäure (eng: Poly-L-lactid acid, PLLA), die ebenfalls analog ringöffnend aus einem Dimer hergestellt wird. Sie ist als natürlich vorkommendes L-Stereoisomer verfügbar und als Polymer teilkristallin (ca. 35%). Die L-Polymilchsäure wird im Körper sehr viel langsamer abgebaut als die weniger kristalline DL-Polymilchsäure.<sup>115</sup> Momentan sind mehr als 20 kommerziell erhältliche orthopädische Komponenten aus Polymilchsäure in der Medizin im Einsatz.<sup>116</sup> So haben abbaubare Fäden und Komponenten den großen Vorteil, dass ein zweiter Eingriff zur Entnahme nicht nötig ist.

Als Katalysatoren werden zumeist Zinnverbindungen eingesetzt, die mit einer Hydroxygruppe die aktive Spezies, eine Zinnalkoxyverbindung, bilden. Diese katalysiert die Polymerisation des Lactids über einen nichtionischen Insertionsmechanismus. Nach Hydrolyse erhält man Polylactid mit einer Hydroxy- und einer Carboxygruppe<sup>117</sup>. Zinn(II)-2-Ethylhexanoat ist als Hilfsstoff von der amerikanischen *Food and Drug Administration* (FDA) zugelassen.

Die am meisten verwendeten Nanoobjekte für den biomedizinischen Einsatz sind zumindest teilweise bioabbaubar ausgelegt, um eine Anreicherung von

körperfremdem Material zu verhindern.<sup>118, 119</sup> Dabei können die Materialien metabolisiert oder über die Niere oder den Darm ausgeschieden werden. Über die Niere können hierbei Polymere mit einem Molekulargewicht von weniger als 5 000 g·mol<sup>-1</sup><sup>120</sup> oder Partikel mit einem hydrodynamischen Radius von kleiner als 5,5 nm<sup>121</sup> ausgeschieden werden. Da Polyester im Körper durch Enzyme aufgespalten werden können, sind sie somit geeignete Kandidaten, um zum Beispiel als Wirkstofftransportsysteme zu dienen. Damit eine Biokompatibilität erreicht wird, dürfen jedoch die Monomere, eventuelle Katalysatoren und deren Abbauprodukte nicht toxisch sein. Ein Beispiel ist Polymilchsäure, da das Abbauprodukt Milchsäure im *Krebs-Zyklus* metabolisiert wird,<sup>122</sup> was durch <sup>14</sup>C-markierte Isotope bestätigt wurde, die als <sup>14</sup>C-CO<sub>2</sub> nachgewiesen wurden.<sup>123</sup>

Im Vergleich zu PCL besitzt PLLA eine deutlich kürzere Halbwertszeit *in vivo* und ist aufgrund seiner Hydrophobizität weniger durchlässig für Wirkstoffe mit geringem Molekulargewicht.<sup>124</sup>

Jedoch ist es bisher nicht gelungen, PLLA in Heterophasensystemen herzustellen, weswegen bisher auf die Emulsions-/Lösungsmittelverdampfungsmethode zurückgegriffen wurde, um Partikel<sup>125</sup> und Kapseln<sup>126, 127</sup> herzustellen. Generell ist nur eine Arbeit der eigenen Arbeitsgruppe bekannt, in der es gelang, niedermolekulare Polyester in einer wässrigen Miniemulsion durch Verwendung sehr hydrophober Diole und Disäuren herzustellen.<sup>128</sup>

1982 berichteten *Bailey et al.* von 5,6-Benzo-2-methylen-1,3-dioxepan (BMDO) und 2-Methylen-1,3-dioxepan als Monomere, die bei Addition eines Radikals an ihre Methylengruppe eine Umlagerung zu einem Polyester durchführen und ein Benzyl- bzw. Methylradikal bilden.<sup>22</sup> Letzteres führt zu Poly- $\epsilon$ -caprolacton. Somit konnte nun auf radikalischem Weg ein Polyester synthetisiert und Estergruppen in das Rückgrat von radikalisch hergestellten Polymeren eingeführt werden.<sup>129-133</sup> Auch die Synthese unter kontrollierten radikalischen Polymerisationsbedingungen<sup>134</sup> war ebenso möglich wie die Reaktion mit sehr hydrophoben fluorhaltigen Vinylmonomeren.<sup>135</sup> Der Mechanismus läuft, wie in Abbildung 7 gezeigt, über ein Acetalradikal ab, das durch eine Umlagerung der Acetalgruppe ein stabileres Benzylradikal bildet.

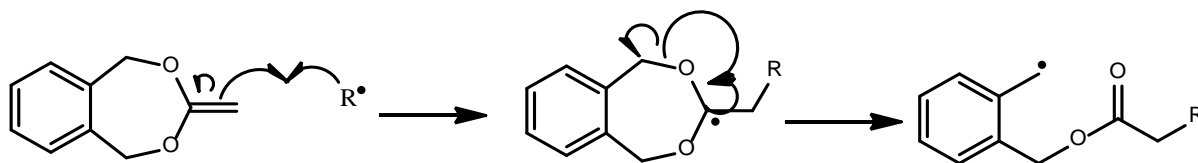


Abbildung 7: Mechanismus der BMDO-Polymerisation.

Hierbei können jedoch auch Nebenreaktionen, vor allem interne Reaktionen des Radikals auftreten, das in  $\alpha$ -Position zum Carbonylkohlenstoffatom ein Wasserstoffatom abstrahiert und über einen energetisch günstigen sechsgliedrigen Übergangszustand abläuft. Ebenso sind 1,6- und 1,7-H-Verschiebungen denkbar, die ähnliche Aktivierungsenergien ihrer Übergangszustände besitzen.<sup>136</sup> Dies führt zu Verzweigungen des Polyesters.

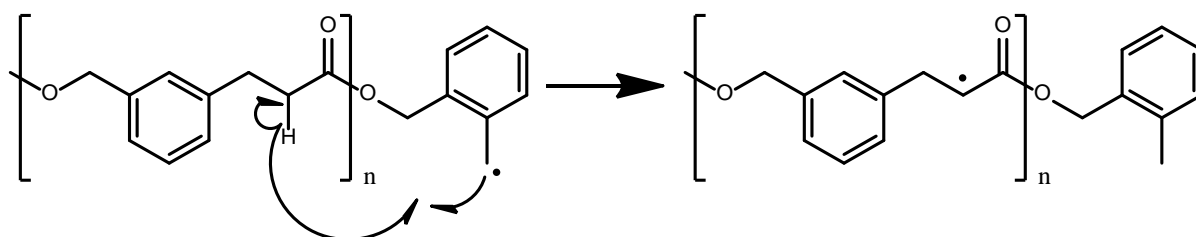


Abbildung 8: 1,5-H-Verschiebung des resultierenden Polymers aus BMDO.

Durch BMDO wurden Terpolymere aus (P(MEO2MA-co-OEGMA-co-BMDO)) hergestellt, die eine geringe Zytotoxizität gegenüber Leberkarzinom-Zellen aufwiesen<sup>137</sup> und auch Copolymere aus P(NIPAAm-co-BMDO) zeigten keinerlei Toxizität gegenüber C2C12-Zellen.<sup>138</sup>

Dieses Monomer sollte nun in der Miniemulsionstechnik verwendet werden, um hieraus Wirkstofftransportsysteme herzustellen. Man erhält einerseits eine einfache Synthese eines Polyesters in Wasser und andererseits auch die Möglichkeit, Wirkstoffe gezielt und geschützt im Nanoskala-Bereich zu verkapseln und in Zellen zu bringen. Copolymere mit bekannten Monomeren wie MMA und Styrol führen hierbei zu bioabbaubaren PMMA-co-PBMDO- und PS-co-PBMDO-Nanopartikeln. Aufgrund seiner Biokompatibilität, Bioabbaubarkeit und der Synthese bei milden Bedingungen in Wasser eröffnet dieses Monomer völlig neue Wege zu Wirkstofftransportsystemen und anderen biologischen Anwendungen.

#### 2.2.4. Polyurethane

Polyurethane bestehen in ihrem Rückgrat aus Carbamatgruppen, die durch eine Addition aus Diolen und Diisocyanaten aufgebaut werden (s. Abbildung 9). Sie wurden 1937 von *Otto Bayer* und Mitarbeitern entdeckt und patentiert<sup>139</sup> und das Verfahren im Jahr 1947 in der Literatur beschrieben.<sup>140</sup> Bei der Addition von Aminen an Isocyanate entstehen dementsprechend Polyharnstoffe, auf die hier nicht weiter eingegangen werden soll.

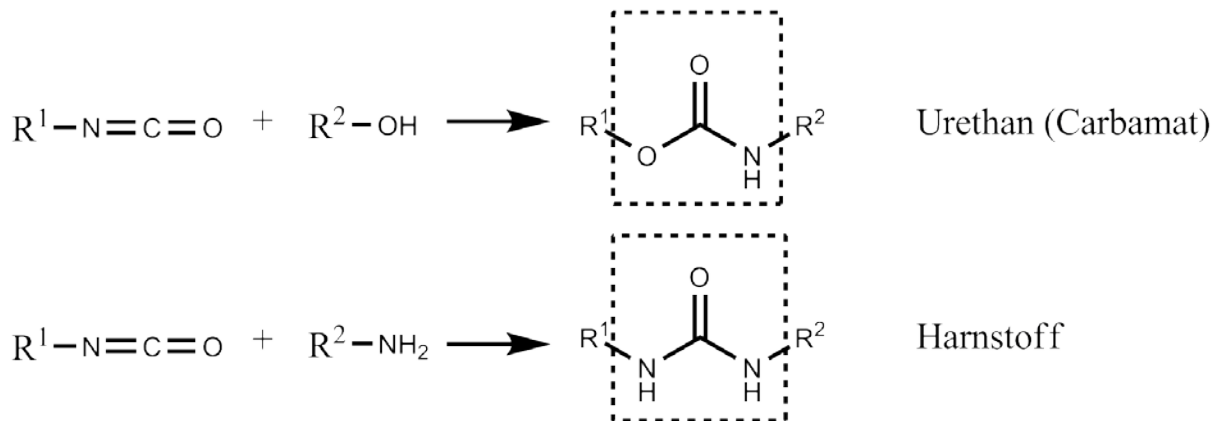


Abbildung 9: Reaktion von Isocyanaten mit Alkoholen zu Urethanen und Aminen zu Harnstoffen.

Polyadditionsreaktionen zählen ebenso wie Polykondensationen zu den Stufenwachstumsreaktionen und somit gilt auch für diese Reaktionen die *Carothers*-Gleichung und die Wachstumskinetik (s. Gl. 3 und Gl. 4 sowie Abbildung 4) entsprechend.

Bezüglich ihrer chemischen Eigenschaften liegen Polyurethane zwischen Polyamiden und Polyestern, da sie beide Strukturelemente in der Carbamatgruppe vereinen. Vor allem die Fähigkeit, Wasserstoffbrückenbindungen auszubilden, macht einen Großteil ihrer Eigenschaften aus. Meistens werden Polyurethane auf zwei Wegen aufgebaut: Zum einen wird der Weg über ein NCO-terminiertes Präpolymer gewählt, das anschließend mit einem Vernetzer und Kettenverlängerer (meist einem hochmolekularen Polyester- oder Polyetherdiol) ausgehärtet wird und zum anderen über das sogenannte „one-shot“ Verfahren, bei dem man direkt alle Komponenten abreagieren lässt. Im Fall des Prepolymerverfahrens bilden sich Segmentstrukturen aus, bei dem die Polyurethankomponente ein Hartsegment darstellt und das polymere Diol das Weichsegment.<sup>141</sup> Polyurethane zählen zu den hochwertigen Ingenieurkunststoffen, die dann eingesetzt werden, wenn ein hoher Elastizitätsmodul und eine hohe Glasübergangstemperatur  $T_g$  gefordert sind.

AB-Monomere waren bis vor kurzem aufgrund der hohen Reaktivität der Isocyanatgruppe selten, aber die in-situ-Polymerisation von  $\alpha,\omega$ -Isocyanatalkoholen gelang kürzlich und ebnete den Weg zu neuartigen Polyurethanen.<sup>142</sup> Schlüsselschritt war die Reaktion von Aminen mit di-*tert*-Butyltricarbonat, die bei Umgebungsbedingungen zum Isocyanat führen, das anschließend sofort weiter polymerisiert und dabei nicht mit dem auftretenden *tert*-Butylalkohol reagiert.<sup>143</sup> Die so hergestellten Polymere zeigen einen sehr starken „odd-even“-Effekt, d.h. eine Abhängigkeit der Schmelzpunkte von der Anzahl der Methylengruppen zwischen den funktionellen Gruppen des Polymers. Dies ist auch von Polyamiden bekannt.<sup>144</sup> Die nukleophile Addition kann durch tertiäre Amine<sup>145</sup> und Metallkatalysatoren wie Zinnverbindungen (z.B. Dibutylzinn-dilaurat (DBTL, engl.: Dibutyltin-dilaurate) beschleunigt und durch Mineralsäuren und Säurehalogenide verzögert werden. Eine Kombination von tertiären Aminen und Zinnverbindungen wirkt hierbei synergetisch und kann die Reaktionsgeschwindigkeit um den Faktor 100 im Vergleich zu dem Einsatz nur einer der beiden Verbindungen erhöhen.<sup>146</sup>

Polyurethane können leicht in ihrem Polymerrückgrat durch Einbau funktioneller Gruppen modifiziert werden. Durch Einbau von Estern werden sie bioabbaubar und auch säureabbaubare Polyurethane, die Acetal- oder Hydrazongruppen<sup>147</sup> in der Hauptkette enthielten wurden von *Fréchet* et al. berichtet.<sup>148</sup> Dabei reicht ein pH-Wert von 5 aus, um diese Polymere abzubauen, was sie gegenüber einer sauren Umgebung sehr empfindlich macht.

#### 2.2.4.1. Polyurethane in Heterophasensystemen

Generell können Polyurethandispersionen durch mehrere Wege erhalten werden:

- Durch das sogenannte „Acetonverfahren“:<sup>149</sup> Hierbei wird eine Lösung des Polyurethans in einem hydrophilen organischen Lösungsmittel hergestellt und diese in Wasser eingeleitet, anschließend wird das organische Lösungsmittel abgedampft. 2003 wurde dieser Effekt als *Ouzoeffekt* zur Herstellung von Dispersionen ohne die Hilfe von Tensiden oder Einwirkung mechanischer Kraft von *Vitale et al.* berichtet.<sup>150</sup> Hierbei muss das Nichtlösungsmittel nicht zwingend Wasser sein, sondern irgendein mischbares Nichtlösungsmittel des Polymers. Mit diesem Verfahren können Dispersionen von Nanopartikeln und –kapseln mit geringem Feststoffgehalt hergestellt werden.<sup>151</sup>
- Durch das Präpolymermischverfahren:<sup>152</sup> Dieses sehr einfache Verfahren lässt sich nur mit niedrigviskosen NCO-Präpolymeren durchführen. Durch Zusatz eines Lösungsmittels können auch höhermolekulare Präpolymere eingesetzt werden. Die Präpolymere werden anschließend durch Zugabe von Di- oder Polyaminen ausgehärtet. Da es sich um eine Emulsionspolymerisation handelt, steigt dabei die Viskosität nicht an. Besitzen die Polymere oberflächenaktive Gruppen, so sind sie selbstemulgierend.<sup>153</sup>
- Durch das Ketimin/Ketazinverfahren:<sup>149</sup> Diamine oder Hydrazine werden mit Ketonen zu Ketiminen/Ketazinen maskiert, die bei der Emulgierung in Wasser langsam wieder hydrolysieren, wodurch die Polyaddition stattfindet.
- In Miniemulsion als Polyaddition der Reaktanden: Wie bereits in Kapitel 2.2 beschrieben, findet in der Miniemulsion keine Diffusion der Reaktanden durch die wässrige Phase statt. Hierdurch können die Polyurethane kaum mit Wasser reagieren, sondern in den Tröpfchen nur mit den gewünschten Diolen oder Diaminen. Die Synthese gelang erstmals *Tiarks et al.*, die durch die Reaktion von Isophorondiisocyanat und 1,12-Dodekandiol Polymernanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 200 nm herstellen konnten.<sup>154</sup> Bei dieser Polymerisationsart müssen drei Voraussetzungen erfüllt sein:
  - o Die Reaktanden müssen in Wasser schlecht löslich sein.

- Die Reaktion des Diisocyanates mit dem Diol muss langsamer sein als die Zeit, die für die Emulgierung benötigt wird.
- Die Konkurrenzreaktion des Diisocyanates mit Wasser muss langsamer ablaufen als die mit dem Diol. Dies wird erfüllt durch die Tatsache, dass die Menge an Isocyanat an der Öl/Wasser-Grenzfläche des Tropfens im Verhältnis zu der Menge an Isocyanat in dem Tropfen gering ist.

Die Synthese des Polyurethans an der Grenzfläche führt hierbei zu Nanokapseln,<sup>155</sup> die durch Einsatz der Miniemulsionstechnik Größen im Bereich von 200 nm ermöglichen.<sup>89</sup>

In dieser Arbeit sollen durch eine geeignete Funktionalisierung in der Hauptkette säure- und temperaturabbaubare Polymere gefunden werden, die *tert*-Butylcarbamate-Gruppen im Rückgrat besitzen. Ebenso wurde der Einsatz von Oxim- und Hydrazongruppen als Monomere untersucht. Die erhaltenen Polymere sollten als effizientes Verkapselungs- und Sensorsystem für Freisetzungsversuche und als Opferschichten dienen.

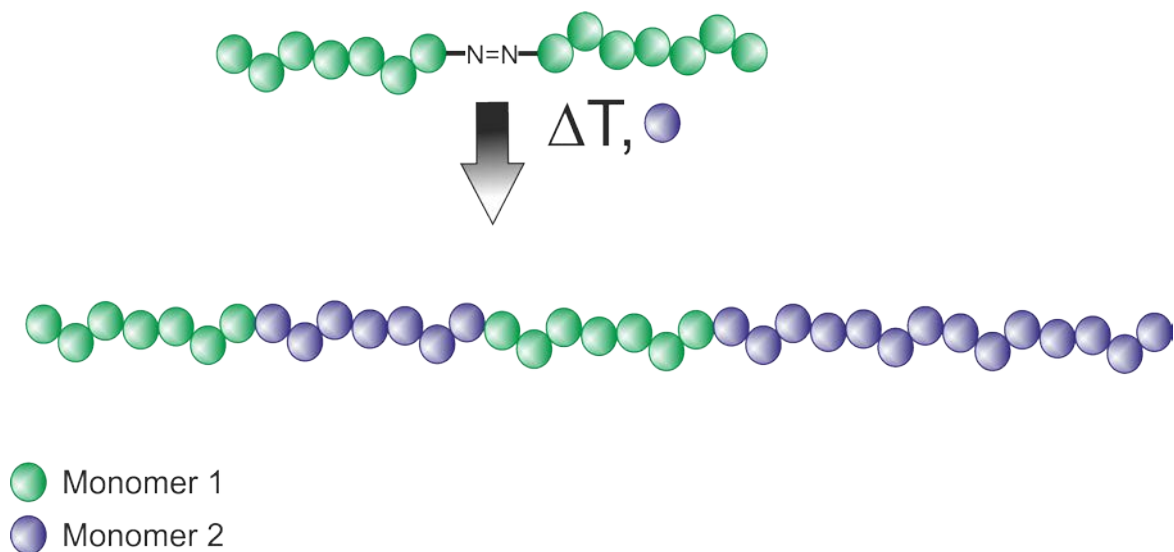
Der thermische Abbau von Polyurethanen wurde bereits von verschiedenen Gruppen untersucht.<sup>156-158</sup> Dyer et al. untersuchten hierbei Modelverbindungen, um den Abbaumechanismus aufzuklären.<sup>159-161</sup> Polyurethane sind generell eine sehr stabile Polymerklasse, die erst bei hohen Temperaturen abgebaut werden und hohe Glasübergangstemperaturen aufweisen. So bauen z.B. Polyurethane aus IPDI und Polypropylenglykol, die mit 1,4-Butandiol kettenverlängert wurden, thermisch erst bei einer Temperatur von oberhalb 300 °C ab.<sup>158</sup> Der thermische Abbau findet hierbei über eine  $\beta$ -H-Eliminierung statt, in der ein cyclischer Übergangszustand involviert ist (s. Abbildung 37c).<sup>162-164</sup> Jedoch wurden bisher keine Versuche unternommen, den thermischen Abbau von Polyurethanen gezielt zu beeinflussen.

### 2.2.5. Hybridblockkopolymere

In dieser Arbeit werden Copolymere, die aus Blöcken zweier unterschiedlicher Polymerisationsarten, der Stufenwachstums- und Kettenwachstumspolymerisation, bestehen, als Hybridblockkopolymere bezeichnet. Hierbei sind zum einen die Bürstenpolymere zu erwähnen, die durch einen „grafting from“-Pfropfen von einem Polymerrückgrat, wie z.B. eines Polyesters, polymerisiert werden, wobei meist eine

kontrollierte radikalische Polymerisationsmethode (s.u.) und eine orthogonale Synthesemethode, wie z.B. ringöffnende Polymerisation, angewendet werden.<sup>165, 166</sup>

Sollten jedoch Blockcopolymer hergestellt werden, die sich in ihrer Hauptkette abwechseln, so konnte man bis vor der Einführung der Click-Chemie (s.u.) nicht einfach endgruppenfunktionalisierte, orthogonal hergestellte Polymere verknüpfen, da die Ausbeuten dieser Reaktionen, besonders auf Polymere angewandt, nicht quantitativ waren. Der erste bekannte Weg, solche Polymere zu erhalten, bestand in der Nutzung von Makroazoinitiatoren, deren Prinzip in Abbildung 10 gezeigt ist.



**Abbildung 10: Bildung von Blockcopolymeren mit Makroazoinitiatoren. Die Blocklängen können hierbei nicht gut kontrolliert werden.**

Die ersten Versuche, ein Blockcopolymer herzustellen, in dessen Rückgrat sich die Polymertypen verschiedener Polymere, die nicht auf radikalischem Wege zugänglich sind, abwechseln, finden sich 1984, als *Ueda* et al. die Herstellung eines Polyamides berichteten, das über die *Schotten-Baumann-Methode* aus Aidipinsäuredichlorid und Hexamethyldiamin sowie Azobiscyanopentansäurechlorid hergestellt wurde. Nach Aufreinigung enthielt das Polymer statistisch verteilte Azogruppen.<sup>167</sup> In einer Lösung aus *m*-Kresol und Styrol konnten so Polyamid-Polystyrol-Blockcopolymer erhalten werden. Die Initiatoreffizienz wurde jedoch mit nur 15 % bestimmt, was auf Rekombinationen der gebildeten Radikale zurückzuführen ist.<sup>168</sup> Auf die gleiche Weise konnten auch weitere Hybridblockcopolymer wie Polysiloxan-,<sup>169-171</sup> Polyester,<sup>172</sup> Polyisobutylen-,<sup>173</sup> Polyethylenglykol-<sup>174</sup> und Polyurethan-*bc*-Polyvinylpolymere<sup>175</sup> erhalten werden. In der eigenen Arbeitsgruppe wurde mittels der Miniemulsionstechnik ein Polyurethan bei Raumtemperatur hergestellt, das statistisch verteilt Azogruppen enthielt. Die Emulsion enthielt Styrol, das nach

---

Temperaturerhöhung der Emulsion durch Zerfall der Azogruppen radikalisch polymerisiert wurde. Auf diese Weise wurden Nanopartikel erhalten, die im Gegensatz zu der Emulsions-/Lösungsmittelverdampfungsmethode von Homopolyurethan und -styrol keine Phasenseparation zeigten.<sup>23</sup>

Allen gezeigten Arbeiten gemeinsam war das Problem, das die Initiatoreffizienz sehr niedrig war, die Blocklängen der Copolymere meist unspezifisch und Homopolymere in der Mischung enthalten waren.

Mit Aufkommen kontrollierter radikalischer Polymerisationstechniken wurde versucht, Stufenwachstumspolymere endzufunktionalisieren und anschließend eine radikalische Polymerisation anzuschließen, wenngleich die Zahl an Veröffentlichungen erstaunlich gering ist. *Sha* et al. gelang die Kombination einer chemoenzymatischen Synthese<sup>176</sup> eines Polyesters aus 10-Hydroxydekansäure und anschließender Endfunktionalisierung mit 2,2,2-Trichlorethanol. Nach Aufreinigung des Makroinitiators konnte erfolgreich eine ATRP (Engl. Atom Transfer Radical Polymerization) angeschlossen werden.<sup>177, 178</sup> In einem sehr effizienten Eintopf-Ansatz, der ATRP und ringöffnende Polymerisation kombinierte, konnten *Wolf* et al. Polymilchsäureester-*b*-Poly(Hydroxyethylmethacrylat) herstellen, das für biologische Anwendungen interessant ist.<sup>179</sup>

Polyurethan-co-Polyvinylpolymer wurde mit der Nitroxid-vermittelten, kontrollierten radikalischen Polymerisation hergestellt, wobei ein Polyurethanpräpolymer mit 4-Hydroxo-2,2,6,6-tetramethylpiperidiny-1-oxid als Monomer hergestellt wurde,<sup>180</sup> so dass es Urethangruppen enthielt, jedoch kein Blockcopolymer darstellte.

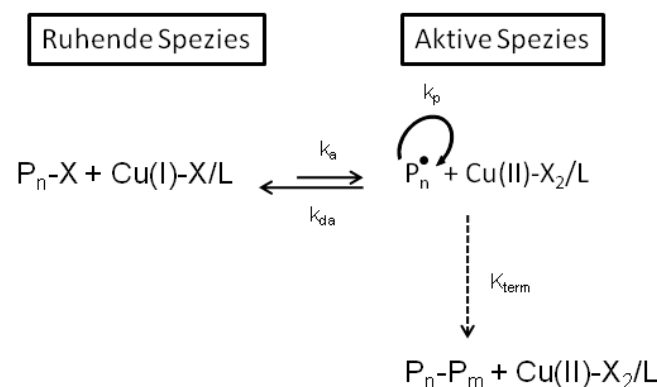
*Verma* et al. gelang es, ein Polyurethan mit einem ATRP-Initiator endzufunktionalisieren und anschließend durch ATRP ein Blockterpolymer mit Styrol<sup>181</sup> und MMA<sup>182</sup> zu copolymerisieren. Die Polymere zeigten jedoch eine bimodale Verteilung und Polydispersitäten von größer als zwei deuteten auf eine schlecht kontrollierte Reaktion und unvollständige Endfunktionalisierung hin.

Im Falle aller genannten kontrollierten radikalischen Polymerisationsarten wurden keine Untersuchungen bezüglich einer Mikrophasenseparation durchgeführt.

In dieser Arbeit wurden mittels kontrollierter radikalischer Polymerisation durch die ATRP endgruppenfunktionalisierte Polyurethane als Makroinitiatoren verwendet und hieraus ein Blockterpolymer hergestellt. Mit Hilfe der Miniemulsion wurden die Phasenseparation dieser Polymere in Partikeln und Kapseln sowie die Eignung als Kapsel- und Partikelmaterial untersucht.

### 2.2.6. Atom Transfer Radikalische Polymerisation (ATRP)

Wie in Abbildung 11 dargestellt, handelt es sich bei der ATRP um eine kontrollierte radikalische, Übergangsmetallkatalysierte Polymerisation, bei der die aktive Spezies, das Radikal, reversibel durch eine Redox-Reaktion des Metalls mit einem Alkylhalogenid generiert wird. Da Nebenreaktionen nicht komplett unterdrückt werden können, zählt sie nicht zu den lebenden Polymerisationsarten.<sup>183</sup> In der kurzen Zeit der aktiven (Radikal-) Form reagieren analog der radikalischen Polymerisation Monomere mit Radikalen in einer Kettenreaktion. Durch eine sehr geringe Konzentration der aktiven Radikale findet eine Abbruchreaktion nur zu ca. 5% statt. Während die Kettenwachstumsreaktion eine Reaktion Pseudo-1. Ordnung darstellt, folgt die Abbruchsreaktion einem Geschwindigkeitsgesetz 2. Ordnung und ist somit stärker von der Radikalkonzentration abhängig. Ebenfalls findet ein gleichmäßiges Wachsen aller Polymerketten durch rasche Initiierung und schnelle Deaktivierung statt.<sup>184</sup> Typische Polydispersitäten liegen zwischen 1,0 und 1,5.



**Abbildung 11: Schema der ATRP: Nach Freisetzung eines Radikals polymerisiert dieses Monomere mit der Rate  $k_p$ . Diese haben auch die Möglichkeit, mit der Rate  $k_{term}$  zu rekombinieren oder wieder zu einer ruhenden Spezies mit der Rate  $k_{da}$  abzureagieren.**

Die ATRP bietet bei mittlerer Empfindlichkeit gegenüber Sauerstoff den Vorteil einer breiten Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen. Ebenfalls können protische Lösungsmittel wie Wasser und aliphatische Alkohole als Lösungsmittel eingesetzt werden, wobei deren Wechselwirkung mit dem jeweiligen Katalysatorsystem berücksichtigt werden sollten. Da bei hohen Umsätzen die Kettenwachstumsrate aufgrund der Viskosität und der niedrigeren

---

Monomerkonzentration sinkt, die Rate der Nebenreaktionen jedoch gleich bleibt, sollte die Reaktion bei spätestens 95% Umsatz abgebrochen werden.<sup>185</sup>

Ab einem Umsatz von größer als 60% sinkt bei ATRP jedoch die Endgruppenfunktionalisierung dramatisch ab und bei 95% Umsatz liegt sie nur noch bei ca. 40%. Durch Senkung des Katalysatorgehaltes und Anwendung des AGET (Engl. Activators Generated by Electron Transfer) Protokolls kann die Endgruppenfunktionalität bei gleichem Umsatz jedoch auf fast 90% gehalten werden und das Molekulargewicht erreicht sehr hohe Werte von  $185.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ .<sup>186</sup> Die Kontrolle über die Polymerisation bleibt hierbei erhalten.

Die Zugabe von elementarem Metallpulver bewirkt für Kupfer und Eisen eine signifikante Beschleunigung der Reaktion.<sup>187</sup>

Die ATRP erfordert ein Übergangsmetall, das zwei stabile Oxidationszustände durch einen Einelektronenübergang realisieren kann und eine Affinität zu Halogenen besitzen muss. Das Metall wird in seinem geringeren Oxidationszustand eingesetzt und durch Aufnahme eines Halogenidradikals gelangt es in seinen höheren Oxidationszustand.

Dabei muss es sowohl über eine aufweitbare Koordinationssphäre als auch über stark bindende Liganden verfügen können, wobei meistens mehrzählige Liganden eingesetzt werden. Das Gleichgewicht zwischen wachsenden Polymerketten und ruhenden Spezies muss dabei auf Seite letzterer liegen, um eine Kontrolle der Reaktion zu gewährleisten.<sup>188</sup> Als Metalle wurden mit Erfolg Ruthenium,<sup>189</sup> Eisen,<sup>190</sup> Nickel,<sup>191</sup> Palladium<sup>192</sup> und vor allem Kupfer<sup>193</sup> eingesetzt. Vor allem Kupfer ist in Bezug auf Vielseitigkeit und Kostenaufwand allen anderen Metallen überlegen. Als Monomere konnten Styrolderivate, (Meth)acrylate und (Meth)acrylamide sowie Acrylnitrile polymerisiert werden.<sup>188</sup>

Der Initiator besitzt einen hohen Einfluss auf die Reaktion. Zum einen muss er, verglichen mit der Kettenwachstumsgeschwindigkeit, schnell zerfallen, um die Reaktion schnell zu starten. Zum anderen muss er die Wahrscheinlichkeit von Nebenreaktionen ausschließen oder zumindest senken. Somit werden die Übertragungskonstanten zum Metall der wichtigste Faktor zur Kontrolle der Polymerisation.<sup>194</sup>

Eine generelle Erfahrung besagt, dass ein geeigneter ATRP-Initiator meist eine ähnliche chemische Struktur wie die schlafende Spezies während der Polymerisation besitzen soll. Prinzipiell sind tertiäre Halogenide bessere Initiatoren als sekundäre<sup>195</sup>,<sup>196</sup>. Weiterhin spielt die Bindungsstärke der Halogenide zum Kohlenstoffatom eine wichtige Rolle: Chlor bindet stärker an Kohlenstoff als Brom, und dieses wiederum stärker als Iod, wobei sich letzteres aufgrund seiner Lichtsensitivität und der Instabilität von  $\text{CuI}_2$  nicht eignet. Wird ein anderes Halogenid im Metallsalz als Alkylhalogenid eingesetzt, so bindet am Ende der Polymerkette das Halogenid mit der stärkeren C-X-Bindungsstärke.<sup>197</sup>

Die Liganden im ATRP-System besitzen zwei Aufgaben: Zum einen sollen sie den Komplex möglichst gut im Reaktionsmedium homogenisieren und zum anderen das Redoxpotential und die Halogenophilie einstellen. Dabei haben sich Stickstoffliganden besonders bewährt und werden vor allem in Kupfer- aber auch Eisen-basierten Systemen eingesetzt.<sup>198</sup> Während für Eisen-katalysierte Reaktionen auch einzählige Liganden einsetzbar sind, werden für Kupfer-katalysierte Systeme unbedingt mehrzählige Liganden, wie in Abbildung 12 gezeigt, benötigt. Dabei beeinflussen sowohl eine sterische Abschirmung als auch elektronenziehende Gruppen die Katalysatoraktivität negativ. Zusammenfassend wurde in einem Übersichtsartikel gezeigt, dass:<sup>185</sup>

- die Aktivität von Stickstoffliganden mit der Zähligkeit von 1 nach 4 steigt, und mit der Anzahl der C-Brückenatome von 2 nach 4 sinkt.
- die Aktivität von Alkylaminen/Pyridinen höher ist als die von aromatischen Aminen.
- verbrückte und zyklische Systeme eine höhere Aktivität besitzen.

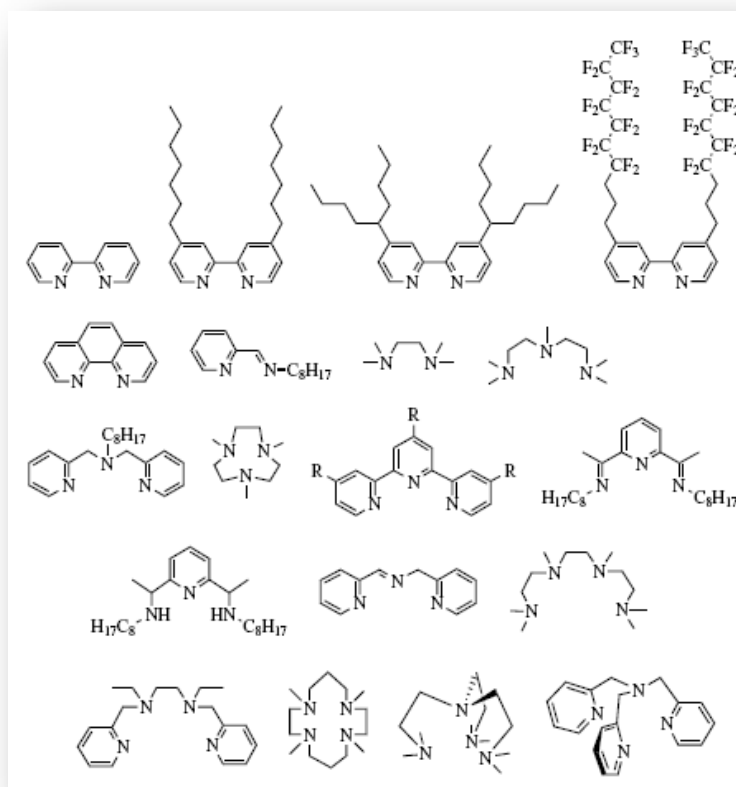


Abbildung 12: In der Literatur verwendete Stickstoffliganden in Kupfer-katalysierter ATRP. Reproduziert mit Genehmigung von Wiley VCH.<sup>199</sup>

Ligandensysteme auf Phosphorbasis werden bei Metallen wie Eisen, Ruthenium, Palladium und Nickel eingesetzt, wobei Triphenylphosphin der am meisten verwendete ist. Es stellte sich heraus, dass die besten Phosphorliganden sowohl einen hohen sterischen Anspruch als auch hohe Basizität besitzen sollten.<sup>200</sup>

Ein wichtiges Kriterium des kontrollierten Charakters der ATRP ist die Endgruppenfunktionalisierung. Das am Ende von nahezu jeder Polymerkette gebundene Halogenatom kann durch eine große Anzahl von Reaktionen wie z.B. einer Dehalogenierung, einer nukleophilen Substitution usw. ausgetauscht werden. Eine Auswahl dazu bietet Abbildung 13.

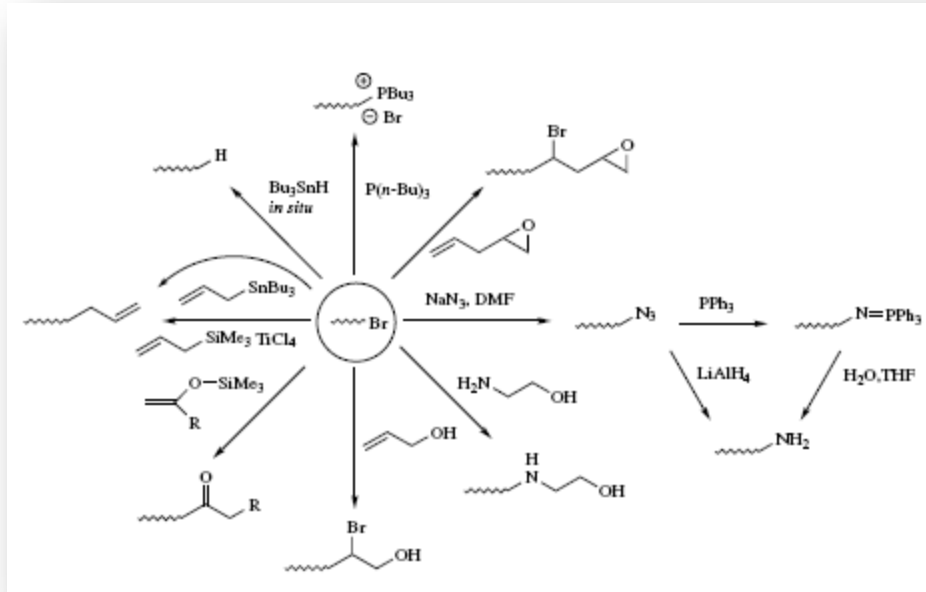


Abbildung 13: Reaktionsmöglichkeiten am terminalen Halogenatom eines durch ATRP hergestellten Polymers. Reproduziert mit Genehmigung von Wiley VCH.<sup>199</sup>

In Lösung sowie in Substanz polymerisierte Ansätze besitzen einen theoretischen Polymerisationsgrad  $\bar{X}$ , der durch die folgende Gl. 5 in Abhängigkeit der Monomerkonzentration  $[M]_0$  zu Beginn der Polymerisation, der aktuellen Monomerkonzentration  $[M]$  und der Konzentration des Halogenalkans als Initiator beschrieben wird.

$$\bar{X} = \frac{[M]_0 - [M]}{[RX]_0} \quad \text{Gl. 5}$$

Besonders zwischen den Arbeitsgruppen *Percec* und *Matyjaszewski* findet seit einiger Zeit ein Streit über den Mechanismus der ATRP statt.<sup>201</sup> Erstere behauptet, die aktive Katalysatorspezies sei eigentlich elementares Kupfer(0)<sup>202</sup> und nennen diese Art der Polymerisation „Single Electron Transfer Living Radical Polymerization“ (SET-LRP), während letztere Kupfer(I) als Katalysator benennt. Hierbei wird bei der SET-LRP ein „Outer Sphere“-Mechanismus angenommen, in dem das Elektron übertragen wird. Dazu werden jedoch ein Ligand und ein Lösungsmittel benötigt, das die Dissoziation von Kupfer(I) zu dem aktiven Kupfer(0) und Kupfer(II) begünstigt. Meist handelt es sich hier um DMSO als Lösungsmittel und Me<sub>6</sub>TREN als Ligand.<sup>203</sup>

### 2.2.6.1. Varianten der ATRP

#### 2.2.6.1.1. Inverse ATRP

In der inversen ATRP wird ein Übergangsmetallkatalysator (meist Kupfer oder Eisen) eingesetzt, der sich in seiner höheren und damit inaktiven Oxidationsstufe befindet. Der Ansatz mit allen Komponenten (s.o.) ist somit unempfindlich gegenüber Sauerstoff. Durch den Zerfall eines Radikalinitiators (z. B. AIBN - Azobisisobutyronitril) werden freie Radikale generiert, die mit dem Metall reagieren und es reduzieren. Anschließend setzt der normale ATRP-Mechanismus (s. Abbildung 11) ein.<sup>204</sup> Der große Nachteil dieser Variante liegt in der schlechten Endgruppenfunktionalisierung, da eine weitere Endgruppe durch den Radikalinitiator eingeführt wird und in der Begrenzung der Polymertopologie, da nur lineare Blockcopolymere zugänglich sind. Zusätzlich dazu bildet sich immer ein geringer Anteil an Homopolymer aus.

#### 2.2.6.1.2. Simultan invers und normal initiierte ATRP – SRNI (engl. Simultaneous reverse and normal Initiation)

Mit der Kombination beider Initiierungsmethoden der ATRP wurde das Übergangsmetall als Katalysator in beiden relevanten Oxidationsstufen eingesetzt. Einerseits wurde der Großteil der Polymerketten durch das Alkylhalogenid initiiert, andererseits wurde ein sehr aktiver Katalysator durch einen Radikalinitiator erhalten und so die Aktivität der Reaktion gesteigert. So kann gezielt eine  $\alpha$ -Funktionalität an das Kettenende eines Polymers eingebaut werden und komplexere Polymerarchitekturen sind zugänglich. Es können Makroinitiatoren eingesetzt<sup>205</sup> und auch Polymerisationen in Heterophase einfacher durchgeführt werden.<sup>206</sup>

#### 2.2.6.1.3. Aktivatoren generiert durch Elektronentransfer- AGET (engl. Activators generated by electron transfer)

Wie in einer inversen ATRP wird in einem AGET-ATRP-Ansatz anfänglich das Übergangsmetall in seiner stabilen (d.h. höheren) Oxidationsstufe eingesetzt. Im Gegensatz zu der inversen ATRP und des SNRI-Ansatzes wird jedoch kein Radikalinitiator zur Reduktion des Katalysators eingesetzt, sondern ein nichtradikalbildendes Reduktionsmittel wie z.B. Zinn(II)dioktoat,<sup>207</sup> Glukose oder

Ascorbinsäure.<sup>208</sup> Alle diese Agenzien sind von der *Food and Drug Administration* (FDA) als Additive z.B. in Medikamenten zugelassen. Nach Reduktion des Katalysators läuft eine normale ATRP, wie in Abbildung 11 beschrieben, ab. Da alle Reagenzien an der Luft stabil sind, eignet sich diese Methode besonders gut zur Anwendung in Heterophasensystemen.<sup>208,209-211</sup> Zusätzlich dazu kann man die Reaktion ohne Schutzgas ausführen, da mit einem Überschuss an Reduktionsmittel Sauerstoff aus der Atmosphäre entfernt werden kann.<sup>207</sup>

2.2.6.1.4. Aktivatoren regeneriert durch Elektronentransfer - ARGET  
(engl.: Activators regenerated by Electron Transfer)

Die Weiterentwicklung von AGET ist die ARGET-ATRP. Bei dieser Methode wird ein Überschuss des nicht-radikalbildenden Reduktionsmittels zugegeben, wodurch die Reaktion auch begrenzt bei Anwesenheit von Sauerstoff ablaufen kann. Die Reaktion wird nach Aktivierung mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_a$  mit einer Polymerisationsgeschwindigkeitskonstante  $k_p$  ablaufen. Entweder wird die Addition von Monomer nun durch Deaktivierung des Kettenendes P gestoppt ( $k_{da}$ ) oder es findet eine Radikalrekombination mit der Geschwindigkeitskonstante  $k_{term}$  statt, wie die Abbildung 14 zeigt.

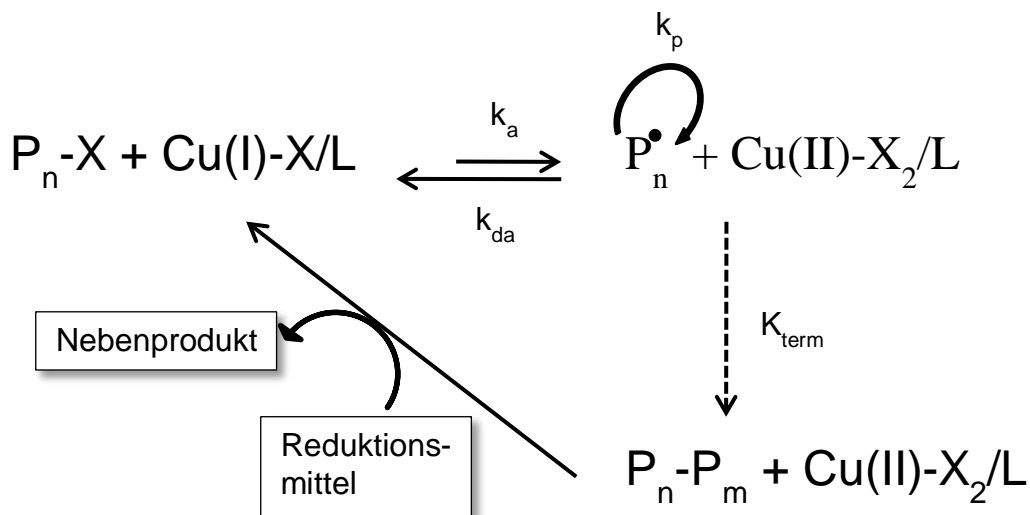


Abbildung 14: Reaktionsprinzip der ARGET-ATRP.

In der ATRP werden üblicherweise Katalysatorkonzentrationen von 0,1 bis 1 mol% eingesetzt, wobei ein Teil hiervon besonders am Anfang der Reaktion durch Radikalrekombination verloren geht. Zusätzlich können Spuren von Sauerstoff während der Reaktion den Katalysator ebenfalls zu seiner nicht aktiven Spezies

oxidieren. Setzt man nun das Reduktionsmittel im Überschuss ein, so wird der so deaktivierte Katalysator zurückgewonnen und die Menge des Katalysators kann drastisch auf nur 10 ppm reduziert werden, so dass er nicht mehr aus der Reaktionsmischung nach Abschluss der Reaktion entfernt werden muss. Die Reaktionsbedingungen erlauben nach wie vor eine sehr gute Kontrolle über die Polymerisation (Polydispersität 1,1).<sup>212, 213</sup> Die Reaktion kann auch von Oberflächen initiiert werden.<sup>214</sup> Durch die niedrige Katalysatorkonzentration reduzieren sich die Nebenreaktionen, so dass nun deutlich höhere Molekulargewichte von bis zu mehreren hunderttausend  $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$  bei guter Kontrolle über die Polydispersität erreichbar sind.<sup>215, 216</sup>

#### 2.2.6.1.5. Initiatoren für eine kontinuierliche Aktivator Regeneration- ICAR (engl.: Initiators for Continuous Activator Regeneration)

Dieser Ansatz wird auch als „inverse ARGET-ATRP“ bezeichnet und verwendet ebenso wie die inverse ATRP Radikalinitiatoren als Reduktionsmittel für das Katalysatorsystem. Der Katalysatorgehalt kann ebenfalls auf bis zu 10 ppm gesenkt werden.<sup>215</sup>

#### 2.2.6.2. ATRP in Heterophasensystemen

Da eine der großen Stärken der ATRP die Durchführbarkeit in wässrigen Systemen ist, die z.T. die Polymerisationsraten auch noch erheblich steigern,<sup>217-219</sup> finden sich mittlerweile einige Versuche in der Literatur, kontrolliert radikalische Polymerisationstechniken und besonders die ATRP in Heterophasensystemen anzuwenden. Die ATRP hat sich hier als vielseitige Methode erwiesen, da in den letzten Jahren die Möglichkeiten der Initiierung der Reaktion dramatisch erweitert worden sind.

Hierbei kommen der Formulierung alle Techniken zugute, die während des Homogenisierungsschrittes Kupfer(II)-Salze beinhalten, die anschließend unter einer Schutzgasatmosphäre zu Kupfer(I) reduziert werden. In wässrigen Systemen ist die Anwendung eines hydrophoben Liganden wie Hexa(2-ethylhexanoat-tris(2-aminoethyl)amin), ( $\text{EA}_6\text{TREN}$ ) Hexa(butylacrylat-tris(2-aminoethyl)amin), ( $\text{BA}_6\text{TREN}$ ) oder Bis(2-pyridylmethyl)octadecylamin, ( $\text{BPMODA}$ ) zwingend erforderlich, um den

Katalysator im Monomertropfen vollständig zu lösen, da heterogene Katalysatorsysteme in disperser Phase nur eine schlechte Kontrolle aufweisen<sup>206</sup>. Auf diese Weise konnte zum Beispiel mittels einer inversen ATRP n-Butylmethacrylat mit einer Polydispersität von 1,4 bis 1,6 hergestellt werden, wobei die Polydispersitäten höher sind als in einer Lösungspolymerisation, was für disperse Systeme ein übliches Phänomen darstellt.<sup>220</sup>

Hierbei ergeben Radikalinitiatoren mit einer langsamen Zerfallsrate breitere Molekulargewichtsverteilungen und auch die Katalysatorkonzentration, insbesondere die Konzentration an Kupfer(II)-Komplexen, haben einen großen Einfluss. Der Katalysator muss mit dem Initiator reagieren, wobei auch hier bereits die Polymerisation unkontrolliert starten kann. Eine zu hohe Konzentration an Kupfer(II) verlängert die Induktionsperiode, wohingegen bei zu geringem Kupfer(II)-Gehalt die Kontrolle über die Polymerisation verloren geht. Als besondere Schwierigkeit kommt hinzu, dass die Kupferkomplexe in unterschiedlicher Oxidationsstufe andere Löslichkeiten aufweisen.<sup>206</sup>

Durch die Kombination von inverser und normaler ATRP (SNRI) konnten in Miniemulsion Polymere mit einer sehr guten Kontrolle ( $D = 1,2$  bis  $1,3$ ) erhalten,<sup>221</sup> sowie Blockcopolymer<sup>222</sup> und Gradientenkopolymere<sup>223, 224</sup> synthetisiert werden.

Mit der Entwicklung der Aktivierung des Katalysators durch ein Reduktionsmittel (AGET-ATRP) wurde die kontrollierte Polymerisation in Miniemulsion weiter verbessert, da sich nun Nebenreaktionen durch den Radikalinitiator (Bildung von Homopolymer in einem Blockkopolymeransatz) vollständig unterdrücken ließen.<sup>208, 225</sup> In direkter Miniemulsion kann Ascorbinsäure oder Glucose als Reduktionsmittel dienen und es konnten extrem hohe Molekulargewichte von bis zu  $10^6 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  kontrolliert (Polydispersität 1,25) erhalten werden.<sup>226</sup> Im Vergleich zu einer Lösungspolymerisation wurden hierbei deutlich höhere Reaktionsgeschwindigkeiten gemessen, was auf Kompartimentalisierung des Reaktionsraumes zurückgeführt wurde. In inverser Miniemulsion konnten mit einem PEO-Makroinitiator und einem AGET-Ansatz hydrophile Monomere polymerisiert werden.<sup>227, 228</sup>

Die ATRP wurde ebenfalls in der Emulsionspolymerisation durchgeführt.<sup>229</sup> Es zeigte sich, dass die Polymerisation zwar gut zu kontrollieren war, jedoch erwies sich die Stabilisierung der erhaltenen Dispersion als sehr schwierig, da eine hohe

---

Konzentration an Kupfer(II) zu einer Koagulation der Dispersion führte.<sup>230</sup> Im Gegensatz dazu konnten mittels der Mikroemulsionstechnik und der AGET-ATRP Partikel mit einem Durchmesser von 13 nm erhalten und die Polymerisation sehr gut kontrolliert werden.<sup>231</sup>

Für die ATRP in Emulsionen ist die Auswahl an Tensiden sehr klein. Anionische Tenside wie SDS scheiden aus, da sie mit Kupferionen wechselwirken und koagulieren. Zumeist werden daher nichtionische Tenside wie Brij 98<sup>®</sup> und Tween 80<sup>®</sup><sup>232</sup> oder kationische Tenside wie Cetyltriethylammoniumbromid (CTAB) verwendet.<sup>233</sup>

### 2.2.7. Click-Chemie

Das Konzept der Click-Chemie wurde erstmals 2001 von *Sharpless* in einem Aufsatz vorgestellt.<sup>234</sup> Die zur Click-Chemie gehörenden Reaktionen sollten breit anwendbar, stereospezifisch, die Produkte leicht aufzureinigen und die Edukte leicht zugänglich und anpassbar sein. Ferner sollten sie möglichst unempfindlich gegenüber Wasser und Sauerstoff und atomeffizient<sup>235</sup> sein. Derartige Reaktionen müssen damit eine sehr starke thermodynamische Triebkraft von mehr als  $84 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  besitzen, wodurch sie oft eine große Selektivität aufweisen, andererseits jedoch relativ substratunabhängig ablaufen. Zusammen mit der kontrollierten radikalischen Polymerisation hat wohl kaum eine andere Entdeckung die Polymerchemie so gravierend verändert wie die Click-Chemie. Dabei bildet die kontrolliert radikalische Polymerisation, sei es ATRP, reversible Additions- und Fragmentierungs-Übertragung (engl. reversible-addition-fragmentation-transfer, RAFT)<sup>236</sup> und Nitroxid-vermittelte Polymerisation (engl. nitroxide mediated polymerization, NMP),<sup>237</sup> eine wichtige Grundlage der Click-Chemie. Denn diese Techniken garantieren, Polymere vollständig so zu (end)funktionalisieren, dass komplexere makromolekulare Systeme aufgebaut werden können, die den Drang nach immer größeren Strukturen mit mehr Funktionalitäten befriedigen. Dies wird dadurch ermöglicht, dass die Click-Chemie orthogonale Synthesetechniken ermöglicht, da die dafür benötigten Funktionalitäten durch z.B. eine kontrolliert radikalische Polymerisationstechnik nicht gestört werden. Es sind jedoch auch Beispiele bekannt, wo die Click-Chemie mit einer freien radikalischen Polymerisation kombiniert wurde,<sup>238</sup> indem man radikalisch

hergestelltes Polyvinylacetat zu Polyvinylalkohol hydrolysierte und durch Carbodiimidazolkupplungen nachfunktionalisierte.

Die bereits 1967 von *Huisgen* entdeckte und nach ihm benannte 1,3-dipolare Cycloaddition ist eine Addition eines Azids an ein Alkin, die ähnlich einer *Diels-Alder*-Reaktion abläuft.<sup>239</sup> Im Unterschied zu dieser reagieren hierbei jedoch Heteroatome mit einem Dipolarophil. Diese Reaktion wurde lange Zeit nicht beachtet, bis man herausfand, dass Kupfer(I)-Ionen durch die Bildung eines Kupferacetylidkomplexes die Additionen von Alkinen an Azide stark beschleunigen bzw. bei Raumtemperatur ermöglichen. Der Mechanismus ist in Abbildung 15 gezeigt. Diese Reaktion bezeichnete *Sharpless* im o.g. Aufsatz als die Zitat „Crème de la Crème“ der Click-Chemie.<sup>234</sup>

Da in dieser Arbeit als Click-Chemie ausschließlich die 1,3-dipolare Cycloaddition von Aziden an Alkinen mit und ohne Kupferkatalyse angewendet wurde und das Feld dieser Reaktionsklasse in den letzten Jahren explosionsartig gewachsen ist, sei für andere Clickreaktionen, besonders metallfrei durchgeführte wie beispielsweise die *Diels-Alder*-Cycloaddition,<sup>240, 241</sup> die *Thiol-En*-Reaktion<sup>242</sup> und die *Azid-Nitril*-Cycloaddition,<sup>243</sup> auf einige aktuelle Übersichtsartikel verwiesen.<sup>20, 244</sup>

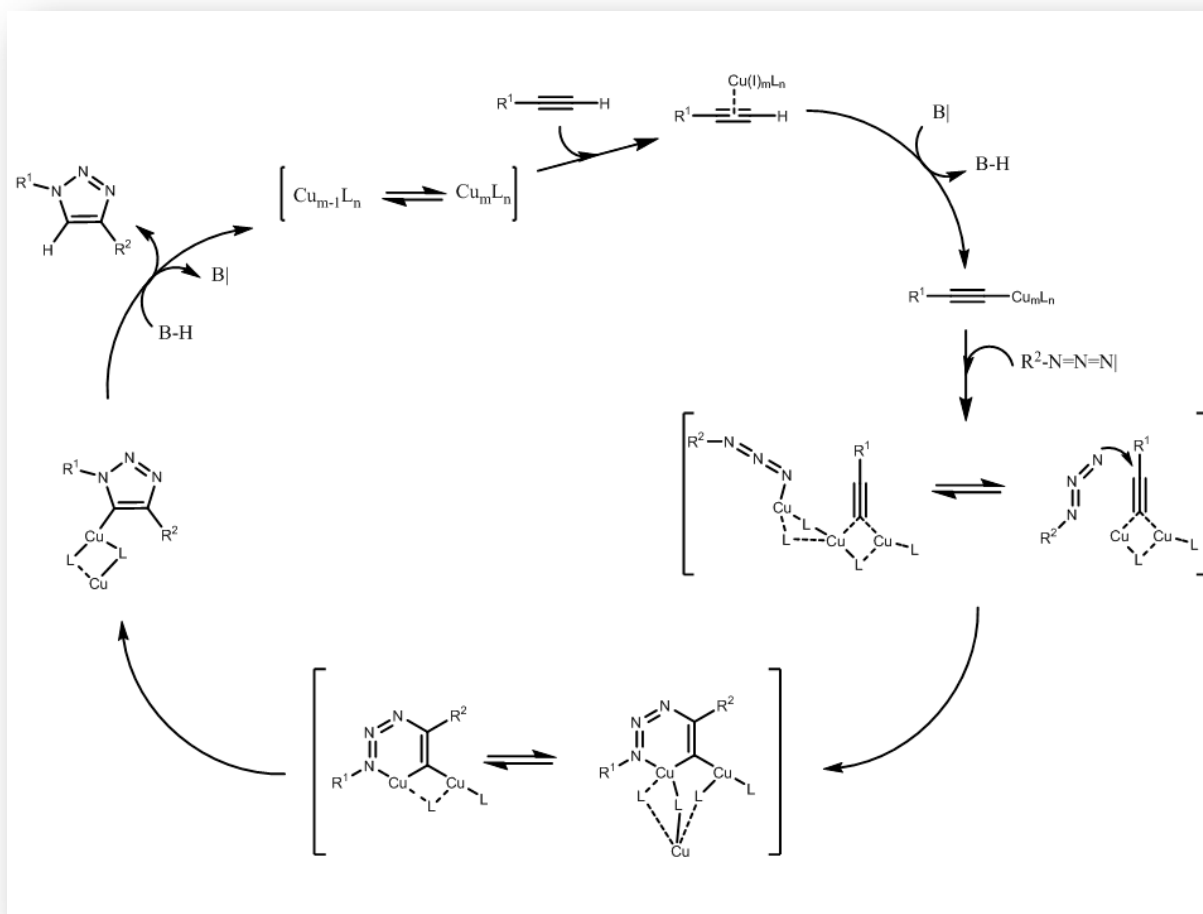


Abbildung 15: Mechanismus der kupferkatalysierten Huisgen-Zykloaddition in der aktuell diskutierten Form.<sup>253</sup>  
Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht geklärt.

Üblicherweise wird der Katalysator im Bereich von 0,25-2 mol% eingesetzt. Bis auf selbstreagierende Systeme,<sup>245</sup> freie Thiole, die Azide zu Aminen reduzieren<sup>246</sup> und stark aktivierte Cyanide ist die Reaktion sehr tolerant bzgl. fast aller funktionellen Gruppen. Der Ligand des Kupfer(I)-Ions hat großen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit, die in der Folge PMDETA > HMTETA > Me<sub>6</sub>TREN > TPMA > kein Ligand > bpy abnimmt.<sup>247</sup> Dabei werden durch Amine die meisten Nebenreaktionen (z. B. *Ullmann*-Kupplung und Dimerisierung) unterdrückt. Andere Metalle wie Ruthenium,<sup>248</sup> Gold,<sup>249</sup> Nickel, Palladium und Platin<sup>250</sup> können ebenfalls die Reaktion katalysieren, wenn auch mit deutlich niedrigerer Katalysatoraktivität, wobei mit Ruthenium auch disubstituierte Alkine reagieren können und so vollständig substituierte Triazole bilden.<sup>251</sup> Die Reaktion wird in einer Mikrowellensynthese stark beschleunigt. Der in Abbildung 15 gezeigte aktuelle Mechanismus wurde zuerst von *Sharpless*<sup>252</sup> vorgeschlagen, später jedoch mehrfach abgeändert<sup>253, 254</sup> und mit

theoretischen Methoden verbessert.<sup>255, 256</sup> Die wesentliche Beschleunigung der Reaktion gelingt durch die Bildung eines bisher noch nicht aufgeklärten mehrkernigen Kupfer-Acetylid-Komplexes, der das Alkin elektronenärmer und so nach nun vereinfachter Deprotonierung durch eine Base angreifbar für das Azid macht. Hierdurch erklärt sich die Notwendigkeit terminaler Alkine für die Reaktion. Durch theoretische Berechnungen wurde gezeigt,<sup>256</sup> dass die Azidität des Alkins so um fast 10 Größenordnungen zunimmt. Der Katalysator koordiniert zusätzlich das Azid, sodass durch die räumliche Nähe beider Reaktionspartner die Addition erleichtert wird.

Ähnlich der ATRP üben auf die Reaktionsgeschwindigkeit mehrere Faktoren Einfluss aus. Aliphatische Aminliganden führen bei Anwendung von Kupferkatalysatoren zu einer schnelleren Reaktionsgeschwindigkeit als Liganden auf Pyridinbasis, wobei dreizählige Aminliganden wie PMDETA die höchste Geschwindigkeitskonstante zeigen und deutlich schneller sind als vierzählige Liganden wie z.B. Me<sub>6</sub>TREN. Mit aliphatischen Aminliganden liegt bereits nach 30 min der Umsatz bei Raumtemperatur bei mehr als 85%. Da aliphatische Amine basischer sind als Pyridine, wird die Bildung des Kupferacetylidkomplexes begünstigt. Die Kupferacetylidbindung besteht aus zwei Komponenten, zum einen der Elektronenübertragung des Acetylidliganden und zum anderen durch eine  $\pi$ -Rückbindung vom Kupfer zu einem  $\pi^*$ -Orbital der Acetyliddreifachbindung. Da die Clickreaktion mit elektronenarmen Alkinen schneller abläuft, wird vermutet, dass dies die Hauptkomponente der Kupfer-Acetylidbindung ist.<sup>247</sup>

Nichtkoordinierende Lösungsmittel wie Toluol beschleunigen die Clickreaktion, während koordinierende Lösungsmittel diese verlangsamen.<sup>247</sup>

Auch die organischen Azide haben einen Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit. Je elektronenärmer diese substituiert sind, desto schneller verläuft die Clickreaktion. Nicht überraschend ist, dass primäre Azide aufgrund geringerer sterischer Abschirmung schneller reagieren als vergleichbare sekundäre oder tertiäre Azide, wobei der elektronische Einfluss auf die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich stärker ist.<sup>257</sup>

Generell kann zwischen drei Wegen unterschieden werden, funktionelle Gruppen in ein Polymer einzuarbeiten:

- Es können funktionelle Initiatoren verwendet werden, die nach dem Start der Polymerisation die funktionelle Gruppe an die  $\alpha$ -Position des Polymers anbinden. Diese Methode garantiert die Anbindung einer Funktion, aber die funktionelle Gruppe darf den Polymerisationsprozess nicht stören, wodurch evtl. die Einführung von Schutzgruppen erforderlich ist.
- Nach Abschluss der Polymerisation kann das  $\omega$ -Ende des Polymers durch eine Umsetzung modifiziert und eine funktionelle Gruppe angebracht werden. Dabei muss jedoch ein möglichst vollständiger Umsatz erfolgen, da nicht funktionalisierte Polymere von funktionalisierten Polymeren nur noch sehr aufwändig zu trennen sind.
- Es kann ein funktionelles Monomer verwendet werden, so dass mit jeder Wiederholungseinheit oder bei einer statistischen Copolymerisation mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit in der Polymerkette eine Funktionalität erhalten wird. So können sehr hohe Dichten an funktionellen Gruppen erzeugt werden, aber auch hier darf die funktionelle Gruppe die Polymerisation nicht stören.

Die Möglichkeiten der Funktionalisierung einer Polymerkette fasst Abbildung 16 zusammen.

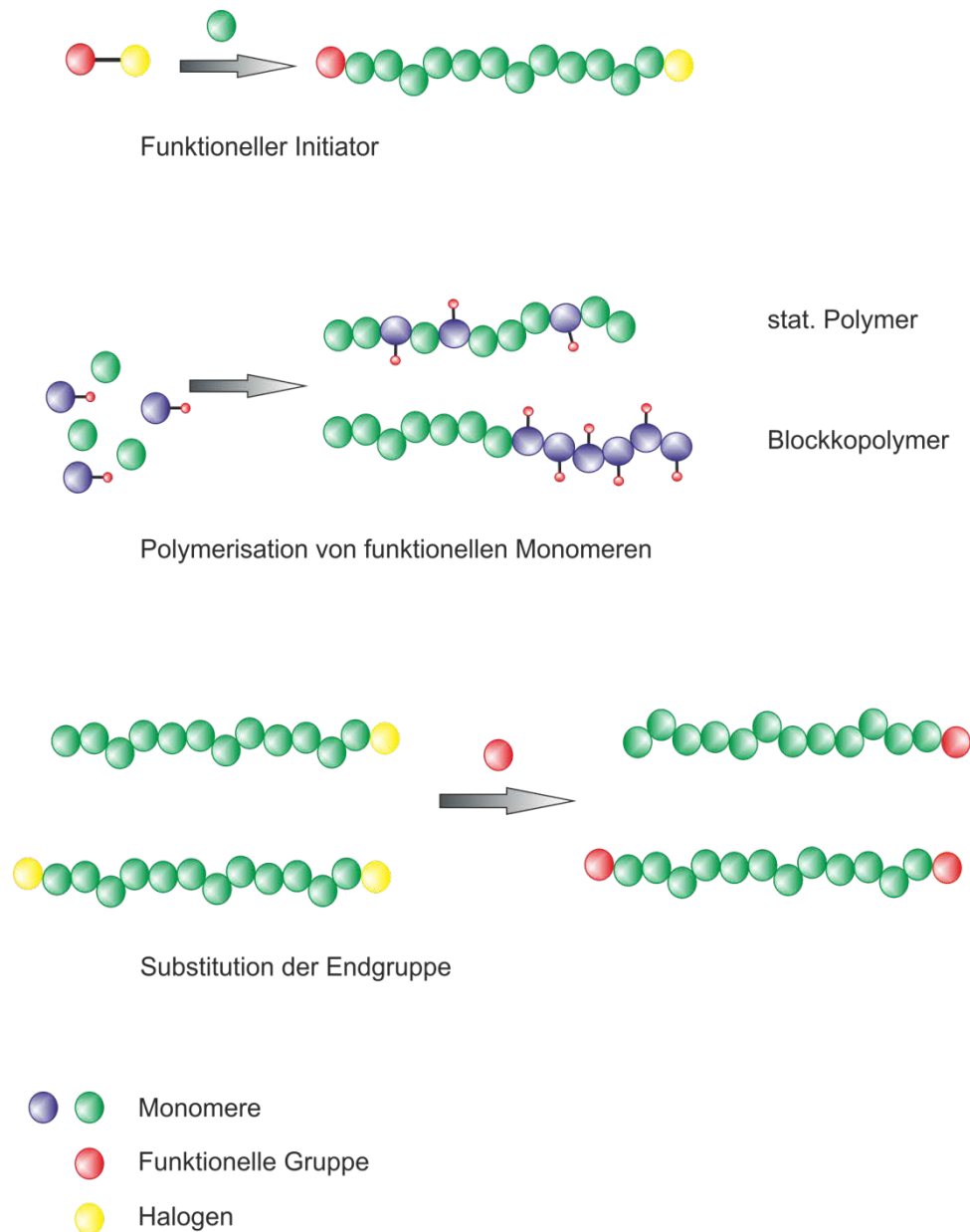


Abbildung 16: Möglichkeiten zur Einbringung von funktionellen Gruppen in eine Polymerkette durch die ATRP.

Besonders die ersten beiden Methoden werden durch die kontrollierte radikalische Polymerisation abgedeckt. So kann das Bromid, das typischerweise am Kettenende eines durch ATRP hergestellten Polymers vorhanden ist, sehr einfach bei Raumtemperatur durch einen geringen Überschuss (1,1 Äquivalente) von Natriumazid durch nukleophile Substitution ausgetauscht und so das Polymer endfunktionalisiert werden.<sup>258, 259</sup> Durch Techniken wie der Gradienten-Polymer-Elutions-Chromatographie (GPEC), die mit einer Gelpermeationschromatographie (GPC) gekoppelt wird (GPEC-GPC), kann der Grad der Endgruppenfunktionalisierung ermittelt werden.<sup>260</sup> Dabei kann die Reaktion auch als

---

Eintopfreaktion direkt an eine ATRP angeschlossen werden.<sup>259</sup> Auf diese Weise konnten auch Biohybrid-Polymere hergestellt werden, die beispielsweise mit Zuckern<sup>261</sup> oder Aminosäuren<sup>262</sup> funktionalisiert wurden, bzw. konnten Terblockcopolymer erhalten werden. Auch ein intramolekularer Ringschluss von Polymeren durch eine  $\alpha$ -Alkin- $\omega$ -Azid-Funktionalisierung von Polystyrol wurde erhalten, sofern geringe Molekulargewichte verwendet wurden.<sup>263</sup>

Durch die Click-Chemie werden ebenso (Multi-)Blockcopolymere erhalten, die durch einfache Kettenverlängerung nicht zugänglich sind, da sie durch unterschiedliche Polymerisationsarten aufgebaut werden (vgl. Kapitel „Hybridblockcopolymere“). Hierbei können Di- und Terblockcopolymere quantitativ hergestellt werden,<sup>264</sup> und sogar mehrfachsegmentierte Pentablockcopolymere (bestehend aus drei unterschiedlichen Blöcken) wurden berichtet.<sup>265</sup> Durch orthogonale Funktionalisierung und Verwendung orthogonaler Click-Chemie-Mechanismen konnten auch Triblockcopolymere bestehend aus PMMA-PS-PEG oder PCL hergestellt werden, wobei die *Huisgen*- und *Diels-Alder*-Zykloadditionen verwendet wurden.<sup>240</sup>

Besonders die Synthese der verzweigten Polymere und Dendrimere wurde durch das Aufkommen der Click-Chemie revolutioniert. Durch die Click-Chemie konnten so z.B. innerhalb von 3 h mit hoher Effizienz (90%) verzweigte Sternpolymere erhalten werden<sup>266</sup> und durch die Verwendung von Alkin-funktionalisierten Monomeren konnten Azid-Polyethylenoxideinheiten mit einer Pfropfdichte von 88% aufgepfropft werden.<sup>267</sup> Dendrimere konnten effizient mit der Click-Chemie erhalten werden.<sup>268,</sup><sup>269</sup> So wurden drei Generationen an einem Dendrimer mit einer Ausbeute von 84% in einem Tag erhalten, wobei der Aufbau von höheren Generationen eine längere Reaktionszeit benötigt, was auf eine kinetisch kontrollierte Reaktion schließen lässt.<sup>270</sup> Besonders eindrucksvoll konnten so auch verzweigte Polymerringe erhalten werden, die mit einer Abfolge an Clickreaktionen aneinander gebunden wurden, was in Abbildung 17 gezeigt ist.<sup>271</sup>

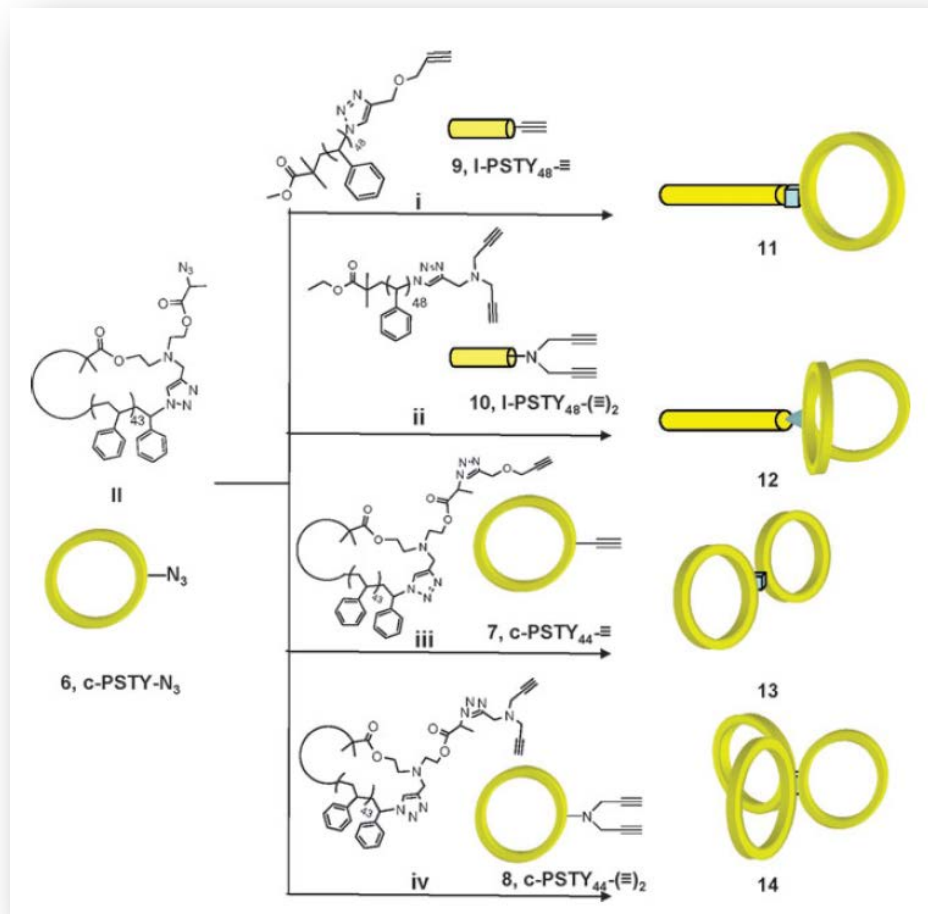


Abbildung 17: Synthese neuer Strukturen von Polymerringen durch einen einfachen Click-Chemie Ansatz. Abgedruckt mit der Erlaubnis der American Chemical Society.<sup>271</sup>

Der Arbeitsgruppe von *Monteiro* gelang es, durch Einstellen der Aktivität des Katalysatorsystems, Dendrimere in einer Eintopfsynthese herzustellen und dabei zwischen einer kupferkatalysierte Nitroxid-Kopplung und der *Huisgen*-Zykloaddition hin und her zu wechseln.<sup>272</sup> Die Möglichkeiten der Strukturbildung durch die Click-Chemie fasst Abbildung 18 zusammen.

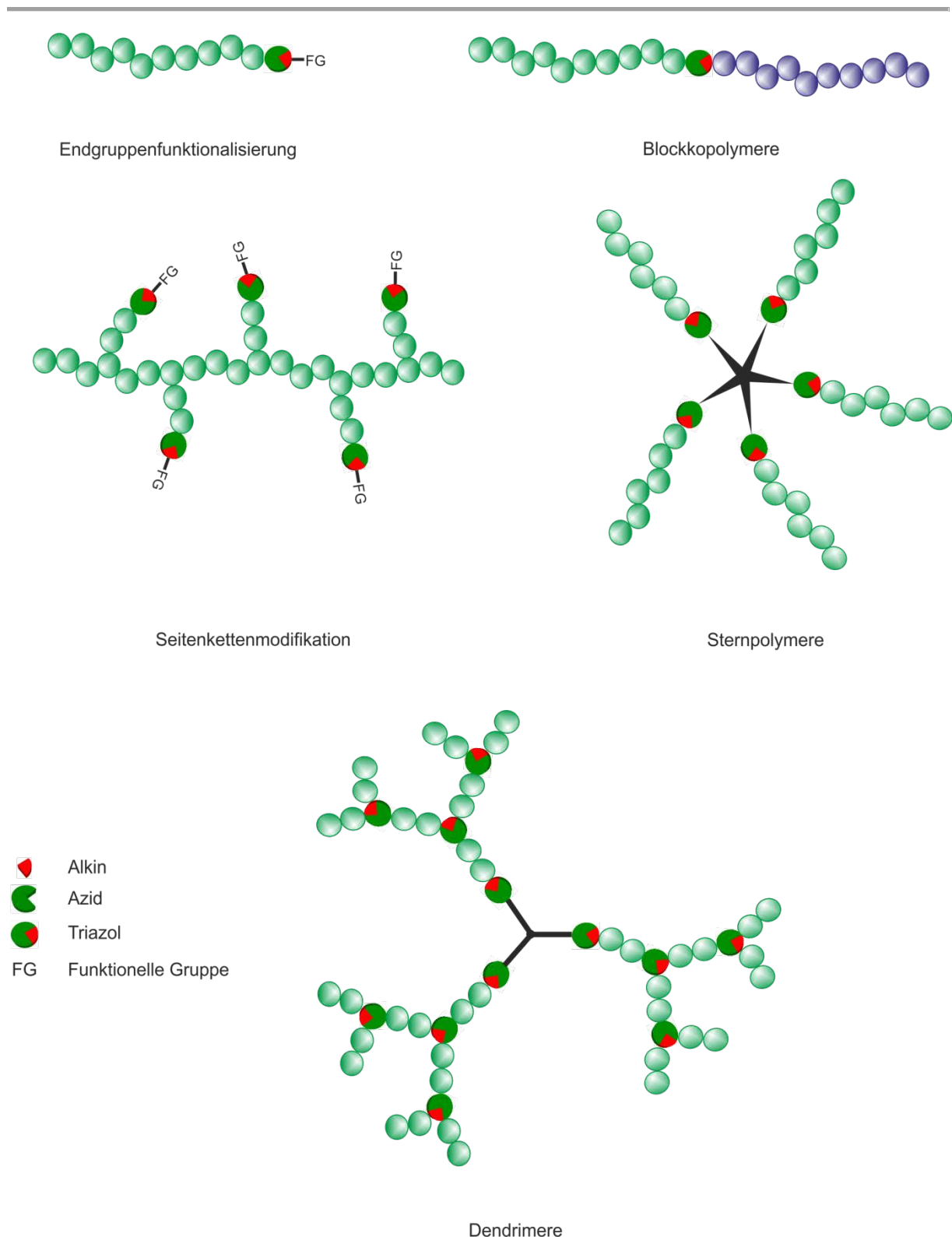


Abbildung 18: Möglichkeiten der Strukturbildung durch die Kombination von kontrollierten radikalischen Polymerisationstechniken und der Click-Chemie.

Seit einiger Zeit gibt es Berichte,<sup>273</sup> dass bestimmte Alkine, die mit elektronenziehenden Gruppen konjugiert sind, auch ohne Kupfer(I)-Verbindungen bei Raumtemperatur eine Zyклоaddition mit Alkinen eingehen. Dabei wird ausschließlich das 1,4-Regioisomer gebildet. Hierzu gehören vor allem Derivate der

Acetylsäure,<sup>274</sup> aber auch gespannte<sup>275</sup> oder elektronenarme<sup>276, 277</sup> Cykloalkine . Da Kupfer in biologischen Systemen durch z.B. Koordination an Amingruppen die Koagulation von Peptiden in wässrigen Lösung bewirkt und eine gewisse Toxizität aufweist, ist bisher die kupferkatalysierte *Huisgen*-Zykloaddition für derartige Anwendungen nur bedingt tauglich gewesen. Ein weiterer, immenser Vorteil ist der Verzicht auf eine inerte Atmosphäre, um die Oxidation des Katalysators zu verhindern.

Durch die Verwendung di- und multifunktionaler Bausteine kann die Click-Chemie auch als Polyaddition durchgeführt werden. Der Vorteil liegt auch hier in der Toleranz gegenüber anderen funktionellen Gruppen, den milden Synthesebedingungen und der Zugänglichkeit der Bausteine. Beispielsweise können so Polymere hergestellt werden, die als Explosivstoffsensoren für Pikrinsäure dienen können.<sup>278</sup> Hierbei ist ein Monomer ein Fluoreszenzfarbstoff, der auf den Explosivstoff mit einer Quenchung seiner Fluoreszenz reagiert.

Es können z.B. Gele aus Polyethylenglykolblöcken und Polyisobutyl-Blöcken hergestellt werden, die Mikrophasenseparation mit einer Domänengröße von 4-5 nm zeigen.<sup>279</sup> Dieses Beispiel zeigt, dass auch Blockcopolymere, bestehend aus Bausteinen, die durch unterschiedliche Mechanismen erhalten werden, einfach zusammengeführt werden können. Wenn die Alkine elektronenärmer sind, so können diese auch ohne Katalysator polymerisiert werden, wobei die niedrigste bisher gefundene Polymerisationstemperatur 100 °C beträgt.<sup>280</sup> Die erhaltenen Polytriazole sind meist thermisch sehr stabile Polymere, die je nach Struktur bis 380 °C stabil sind.<sup>280</sup> Der Einbau von Fluorbausteinen in das Rückgrat liefert bis 420 °C stabile, gut lösliche Polymere mit einem Molekulargewicht von bis zu 25.000 g·mol<sup>-1</sup>, jedoch wurden Polymerisationstemperaturen von 150 °C benötigt. Weiterhin konnte eine Methode gefunden werden,<sup>281</sup> wie man mit Click-Chemie sequentiell unterschiedliche Aminosäuren aneinander reihen kann, ähnlich der konventionellen Peptidsynthese.<sup>282</sup> Als Schutzgruppe für das Alkin wurde die Trimethylsilylgruppe verwendet, die mit Silbertetrafluoroborat katalytisch abgespalten wurde.

Die hohe Stabilität der Triazolgruppe ist in ihrer Aromatizität begründet. Diese birgt den weiteren Vorteil, konjugierte Polymersysteme herstellen zu können. Durch den Einbau von Diazidfluorenen mit verschiedenen konjugierten Alkinen können

fluoreszierende Polymere hergestellt werden, die eine Quantenausbeute von bis zu 55% aufweisen und extrem hohe Molekulargewichte von bis zu  $396.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  besitzen.<sup>283</sup>

Den Beweis hoher Belastbarkeit lieferte eine Untersuchung von Polytriazolen als Metallklebstoff, wobei zwei Kupferflächen aneinander geklebt wurden. Die Platten konnten mit bis zu 268 kg pro Gramm Klebstoff belastet werden.<sup>284</sup>

#### 2.2.7.1. *Click-Chemie an Grenzflächen*

Durch Mikrokontakt-Drucken<sup>285, 286</sup> und durch Reaktionen, die mit einer AFM-Spitze<sup>287</sup> gesteuert wurden, stellte sich heraus, dass eine erzwungene Nähe der Reaktanden die Clickreaktion bedeutend beschleunigen. Damit eröffnet sich die Möglichkeit, die Reaktion an Grenzflächen schnell zu vollständigem Umsatz zu führen. Dies ist ein wichtiger Unterschied zu anderen chemischen Reaktionen, bei denen die Einführung einer Grenzfläche das Gegenteil bewirkt und eher eine unvollständige Funktionalisierung bzw. Reaktion mit sich bringt.

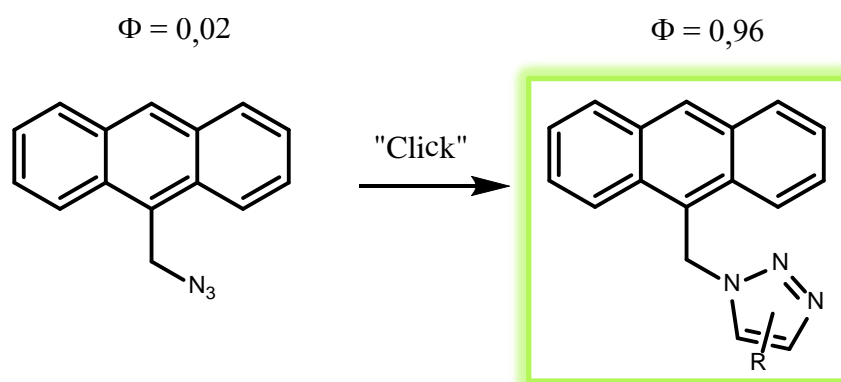
So verwundert es nicht, dass in der Literatur eine Vielzahl von Verfahren für selbstanordnende Monoschichten, *Layer-by-Layer*-Verfahren, Blockcopolymermizellen und Polymersomen zu finden sind. Des Weiteren konnten so anorganische Nanostäbchen und Partikel, Kohlenstoffnanoröhrchen, Viren und andere Strukturen funktionalisiert werden. Aufgrund der Vielzahl der Arbeiten sei hier auf einen Übersichtsartikel verwiesen.<sup>288</sup>

Besonders hervorgehoben sei der kürzlich erschienene Bericht von einer Methode, durch Acetylsäureester eine Monoschicht an Triazol auf einer Silicium Oberfläche ohne den Einsatz eines Katalysators bei Raumtemperatur bzw.  $50 \text{ }^\circ\text{C}$  aufbringen zu können. Dabei wurde das Alkin durch eine Hydrosilylierung an die Oberfläche gebunden und das Azid zugegeben. Die Reaktion verlief quantitativ.<sup>289</sup> Auch die Oberfläche von 11-Azidoundecanthiol funktionalisierten Goldnanopartikeln konnte so ohne Katalysator funktionalisiert werden.<sup>290</sup> Innerhalb von 7 h konnten 75% der Azidgruppen abreagieren. Ebenso konnten Elektrodenoberflächen mit Ferrocenen beschichtet werden.<sup>291</sup>

Die Herstellung von Nanopartikeln oder Kapseln durch Click-Chemie ist jedoch weitgehend unbekannt. In der Literatur finden sich nur zwei Beispiele. Zum einen

wurden Alkine und Azide auf Dextrane mit Carbodiimidazol aufgepfropft und im Anschluss durch die Click-Chemie Mikrokapseln mit einem Durchmesser von 5-10  $\mu\text{m}$  hergestellt.<sup>292</sup> Zum anderen konnten Mikrokapseln mit einem Durchmesser von ca. 5  $\mu\text{m}$  durch funktionalisierte Polyacrylsäure hergestellt werden, die zu ca. 10% Alkin bzw. Azidgruppen trug. Die Polyacrylsäure wurde schichtweise um einen Opferpartikel aus Siliciumdioxid aufgetragen, der anschließend entfernt wurde.<sup>293</sup>

Polymere Nanopartikel wurden bisher ebenfalls selten mittels der Click-Chemie funktionalisiert. Zum einen können Harze in einem Mikroreaktor, die Epoxidgruppen auf der Oberfläche tragen, im ersten Schritt durch die Zugabe von Natriumazid ringöffnend zu einem  $\beta$ -Hydroxoazid modifiziert werden, an das anschließend das Alkin angebunden wird.<sup>294</sup> Mittels einer Saat-Emulsionspolymerisation konnten *Evans et al.* auf PMMA-Nanopartikel MMA und MAA aufpolymerisieren. Durch eine EDC-Kupplung mit Propargylamin wurde die Oberfläche mit Alkingruppen funktionalisiert und anschließend mit einem Azid-funktionalisierten, fluorogenen Farbstoff unter Kupfer-Katalyse gekoppelt.<sup>295</sup> Fluorogene Farbstoffe ändern ihre Quantenausbeute nach der Clickreaktion, da die Azidgruppe stark die Fluoreszenz durch einen Photoelektronentransfer unterdrückt. Neben der bereits genannten Veröffentlichung, die ein Coumarinderivat verwendeten, ist 9-Azidmethylenanthracen ein fluorogener Click-Farbstoff, der nach Bildung der Triazolgruppe seine Quantenausbeute von  $\Phi = 0,02$  auf  $\Phi = 0,96$  ändert, ohne dass dabei seine Emissionswellenlänge verschoben wird.<sup>296</sup> Dieser Farbstoff, der auch in dieser Arbeit verwendet wurde, ist in der folgenden Abbildung 19 dargestellt.



**Abbildung 19:** 9-Azidomethylenanthracen ändert seine Quantenausbeute um das 48 fache, wenn die Azidgruppe zum Triazol abreagiert.

Das besondere an dieser Farbstoffklasse ist der direkte Beweis, dass die Reaktion stattgefunden hat, da nur so sich die Fluoreszenzintensität ändern kann.

Durch Verwendung eines alkinhaltigen Monomers konnten *Rungta* et al. Polymernanopartikel aus Poly(propargylacrylat) (PPA) an der Oberfläche mit verschiedenen Farbstoffen funktionalisieren. Die Dichte von hydrophoben Farbstoffen wie 2-[4-(Azidomethyl)phenyl]-5-(1-naphthyl)-1,3,4-oxadiazole (AO) konnte durch Zugabe von  $\beta$ -Cyclodextrinen um bis zu 84% auf 1,9 Gruppen / nm<sup>2</sup> erhöht werden.<sup>297</sup> Verschiedene Farbstoffe und der resultierende Förster-Resonanz-Energie-Transfer (FRET) wurden untersucht. Der Katalysator wurde dabei ähnlich der weiter oben besprochenen AGET-ATRP-Prozedur reduktiv durch die Zugabe von Ascorbinsäure aktiviert.

In dieser Arbeit sollte zum einen untersucht werden, ob durch die Verwendung niedermolekularer, bifunktionaler Monomere Polymernanopartikel und -kapseln in Miniemulsion erhalten werden können. Weiterhin sollten durch funktionelle Monomere Azid- und Alkinfunktionen auf der Oberfläche von Nanokapseln eingeführt werden, die mit der Click-Chemie weiter funktionalisiert werden können. Es sollte weiterhin geprüft werden, ob kupferfreie Systeme eingesetzt werden können. Eine Funktionalisierung der Oberfläche der Nanokapseln ermöglicht eine Fluoreszenzmarkierung, die sich von einer zweiten Fluoreszenzmarkierung des Kapselinhalts unterscheidet. Somit ist die Verfolgung des Polymers und der Beladung in z.B. Zellen möglich.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Abbaubare Polymere

##### 3.1.1. Polyester- und Copolyester-Partikel durch freie radikalische Polymerisation

###### 3.1.1.1. Strategie

Durch den Einbau von aliphatischen Polyestergruppen in das Rückgrat von Polymeren können Polymere durch Hydrolyse dieser Gruppen abgebaut werden.<sup>298</sup> Wie bereits in Kapitel 2.2.3 erwähnt, begeht das Monomer BMDO durch Angriff eines Radikals eine Ringöffnung, die zu einem Benzylradikal führt. Hierdurch können statistisch Estergruppen in ein durch radikalische Polymerisation erhaltenes Polymer eingeführt werden. In dieser Arbeit sollten polymere Nanopartikel durch radikalische Copolymerisation von BMDO mit Methylmethacrylat und Styrol in Miniemulsion erhalten werden, wie in Abbildung 20 gezeigt wird.

Die Copolymerzusammensetzung wurde in dieser Arbeit mittel NMR- und IR-Spektroskopie untersucht.

Weiterhin wurden Nanopartikel aus diesen Copolymeren auf ihre Abbaubarkeit, Zellaufnahme und Zytotoxizität untersucht. Es wurde das hydrophobe Medikament Paclitaxel eingekapselt und eine Freisetzung des Wirkstoffes in Zellen durch Abbau der Nanokapseln untersucht.

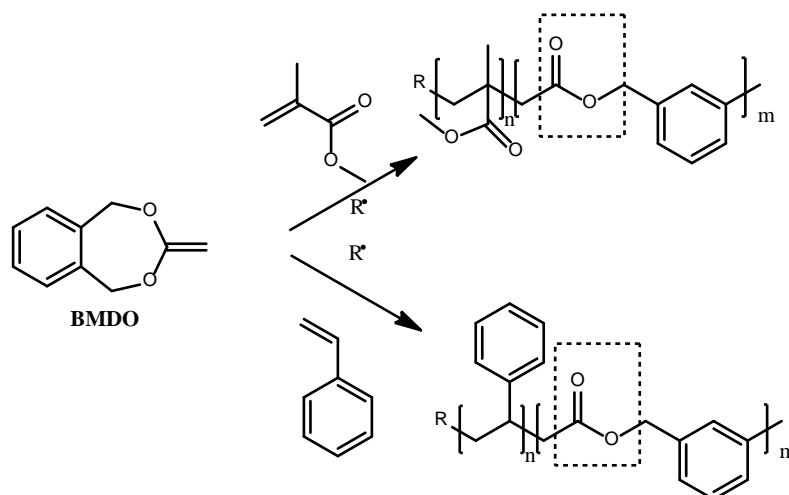


Abbildung 20: Statistische Copolymerisation von MMA und Styrol mit BMDO. Die erhaltenen aliphatischen Estergruppen im Polymerrückgrat sind hervorgehoben.

### 3.1.1.2. Radikalische Polymerisation von BMDO in Miniemulsion

PBMDO-Partikel wurden durch freie radikalische Polymerisation von BMDO mit dem hydrophoben Initiator V59 erhalten. Dabei wurde eine Polymerisationstemperatur von 72 °C gewählt und die Polymerisation über 14 h durchgeführt.

Da BMDO ein Feststoff ist, musste für die Polymerisation von BMDO in Miniemulsion das hydrophobe Lösungsmittel Toluol verwendet werden, das anschließend ähnlich der Emulsions-/Lösungsmittelverdampfungsmethode<sup>299</sup> entfernt wurde. Toluol wurde nach der Polymerisation bei 50 °C über 24 h verdampft und man erhielt die Partikeldispersionen.

Es stellte sich heraus, dass die Wahl des Tensids einen sehr großen Einfluss auf das Molekulargewicht von PBMDO hat und auch nicht jedes Tensid für die Stabilisierung von PBMDO-Nanopartikel geeignet war. So konnten zum Beispiel nichtionische Tenside aus der Tween®-Reihe die Partikel sehr gut stabilisieren, Lutensol AT50 stabilisierte die Partikel jedoch nicht, auch wenn höhere Konzentrationen gewählt wurden. Natriumdodecylsulfat (SDS, engl. **sodium dodecyl sulfate**) stabilisierte Dispersionen mit PBMDO-Partikeln nur innerhalb einiger Tage, bevor Sedimentation eintrat und Cetyltrimethylammoniumchlorid (CTMA-Cl) erwies sich als sehr gut geeignet, um Dispersion für einige Wochen stabil zu erhalten. Die Ergebnisse dieser

Untersuchungen bei vergleichbarer molarer Tensidkonzentration sind in Tabelle 1 gezeigt.

**Tabelle 1: Dispersionen von PBMDO-Homopolymeren, stabilisiert durch verschiedene Tenside.**

<b>Probe</b>	<b>Tensid</b>	<b>Konzentration<sup>a</sup> / Gew%</b>	<b>Partikeldurch- messer<sup>b</sup> / nm</b>	<b><math>M_w</math> / g·mol<sup>-1</sup></b>
PBMDO-SDS	SDS	0,3	200	42700
PBMDO-CTMA	CTMA-Cl	0,4	96	53100
PBMDO-Tw20	Tween® 20	1,6	220	5500
PBMDO-Tw40	Tween® 40	1,6	210	6200
PBMDO-Tw80	Tween® 80	1,6	213	3400
PBMDO-X100	TritonX-100®	1,6	310	7800

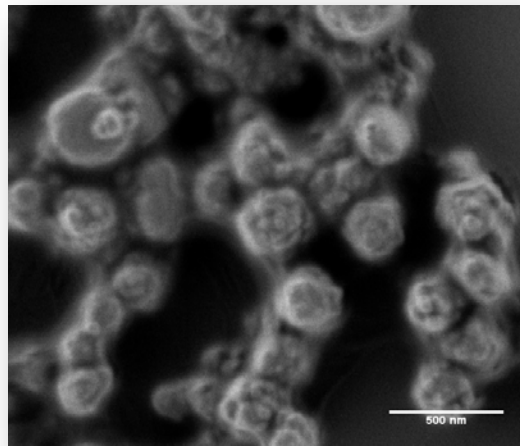
<sup>a</sup> bezogen auf die kontinuierliche Phase; <sup>b</sup> bestimmt durch DLS.

Die Größenverteilungen der in Tabelle 1 gezeigten Partikeldispersionen sind sehr ähnlich, wobei die mit CTMA-Cl stabilisierten Dispersion deutlich kleinere Partikel aufwies.

Die Molekulargewichte der erhaltenen Polymerdispersionen sind für ionische Tenside sehr hoch und für nichtionische Tenside geringer. Im Fall von Tween® 80 sinkt das Molekulargewicht deutlich, was durch die bei diesem Tensid enthaltene Doppelbindung der Ölsäurefunktion geschuldet ist, die als Kettenüberträger wirkt. Im IR-Spektrum wurde für alle erhaltenen Polymere eine starke Bande bei 1736 cm<sup>-1</sup> beobachtet, die auf eine Carbonylgruppe schließen lässt. Theoretisch wäre auch eine Polymerisation von BMDO unter Erhalt des Dioxepanringes denkbar, was zu einem Polymer mit Acetalseitengruppen führen müsste. Zwar wurde in der Literatur für BMDO bisher mehrmals nachgewiesen, dass dieser Fall nicht eintritt und nur für aliphatische Dioxepane auftreten kann,<sup>132, 133, 300</sup> jedoch stellt die Miniemulsionspolymerisation dieses Monomers Neuland dar. Daher wurden <sup>13</sup>C-NMR Spektren aufgenommen, welche jedoch kein Signal in einem Bereich zwischen 100 und 120 ppm aufwiesen, in welchem quartäre Kohlenstoffatome von Acetalen

charakteristisch ein Signal ergeben. Auch konnten keine Methoxypeaks bei ca. 3,5 ppm im  $^1\text{H}$ -NMR Spektrum beobachtet werden.

PBMDO-Partikel wurden ebenfalls im REM untersucht. Da sich die Polyesterpartikel jedoch im Elektronenstrahl sehr schnell zersetzten, was typisch für diese Substanzklasse ist, mussten die Partikel mit einer Schicht aus Kohle bedampft werden. Ein typische REM-Aufnahme von PBMDO-Partikel ist in Abbildung 21 zu sehen.



**Abbildung 21: REM-Aufnahme von mit Kohle bedampften PBMDO-Nanopartikeln, die mit Tween® 80 stabilisiert wurden. Mittlerer Durchmesser:189 nm (Mittelwert aus 100 Partikeln).**

Die Partikel wiesen eine sehr raue Oberfläche auf, die auch bei teilkristallinen Polyacrylonitril-Nanopartikeln beobachtet wird.<sup>301</sup> Jedoch waren diese Polymere sehr weich, da PBMDO eine sehr niedrige Glasübergangstemperatur  $T_g$  von ca. 20 °C aufweist,<sup>133</sup> die durch Tenside zusätzlich gesenkt wird, da sie als Weichmacher wirken.<sup>302</sup>

Die Synthesebedingungen, insbesondere Temperatur und die Wahl der Initiatoren, wurden umfassend variiert. Unter anderem wurden Polymerisationen mit Kaliumperoxodisulfat (KPS) als wasserlöslichem Initiator und mit V70 als Initiator mit einer deutlich niedrigeren Zerfallstemperatur durchgeführt. KPS-Dispersionen erwiesen sich jedoch als instabil und mit V70 konnte kein Unterschied zu den o.g. Ergebnissen erhalten werden. Ebenfalls konnte eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 90 °C keinen Unterschied zeigen. Es wurde weiterhin versucht, eine kontrollierte radikalische Polymerisation von BMDO in Miniemulsion

auszuführen. Dabei erschien ein Protokoll mit Iodoform aus der Arbeitsgruppe *Percec* besonders vielversprechend. Hierbei handelt es sich um eine Eielektronentransferpolymerisation (SET: engl. **single electron transfer**).<sup>303</sup>

Es wurde in der dispersen Phase Iodoform gelöst und in der kontinuierlichen Phase Natriumdithionit beigemischt. Die Polymerisation verlief bei Raumtemperatur und lieferte ebenfalls stabile Dispersionen. Die Ergebnisse der Miniemulsions-Polymerisationen mittels SET Protokoll sind in Tabelle 2 gezeigt.

**Tabelle 2: Ergebnisse der SET Polymerisation von BMDO in Miniemulsion.**

<b>Probe</b>	<b>Tensid</b>	<b>Konzentration<sup>a</sup> / gew%</b>	<b>Partikeldurch- messer<sup>b</sup> / nm</b>	<b><math>M_w</math> / g·mol<sup>-1</sup></b>
JMS-208	SDS	0,3	213	46300
JMS-247 <sup>c</sup>	SDS <sup>c</sup>	0,3	206	49560
JMS-253-a	TritonX-100®	1,6	320	4100
JMS-253-b	Tween® 80	1,6	330	6200

<sup>a</sup> bezogen auf die kontinuierliche Phase; <sup>b</sup> bestimmt durch DLS; <sup>c</sup> bei 40 °C durchgeführt.

Alle in Tabelle 2 aufgeführten Polymere zeigten eine sehr gute Polydispersität von ca. 1,2, was eine gute Kontrolle über die Polymerisation belegt. Die Temperatur hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Polymerisation und die Ergebnisse zeigten den gleichen Trend, der auch mit der freien radikalischen Polymerisation gefunden wurde. Besonders bei der Verwendung nichtionischer Tenside sanken die Molekulargewichte drastisch ab.

### **3.1.1.3. Freie radikalische Copolymerisation von BMDO mit MMA und Styrol**

Die Ansätze wurden ähnlich denen im vorhergehenden Kapitel 3.1.1.2 durchgeführt, allerdings wurde auf den Zusatz von Toluol verzichtet, da die flüssigen Comonomere (MMA und Styrol) BMDO lösten. Genau wie vorher berichtet war auch hier die Wahl des Tensides wichtig und es wurden ähnliche Trends beobachtet. Bedingt durch die aus den Synthesen erhaltenen Erfahrungen mit reinen PBMDO-Partikeln wurden die Tenside aus der Tween®-Serie sowie CTMA-Cl verwendet. Die Zusammensetzung

der erhaltenen Copolymere wurde mit  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle 3 aufgeführt.

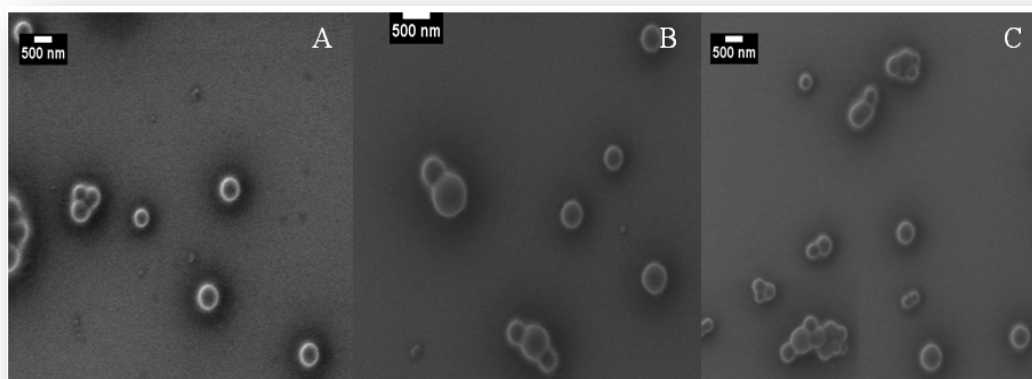
Tabelle 3: Copolymerisation von BMDO mit Styrol in Miniemulsion mit unterschiedlichen Tensiden.

Probe	Styrol Gehalt <sup>a</sup> / %	BMDO Gehalt / %	Tensid	$M_w$ / $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1\text{b}}$	PS Gehalt <sup>c</sup> / %	PBMDO Gehalt / %	Größe Partikel / $\text{nm}^{\text{d}}$	FSG % <sup>e</sup>
PS-Tw80	100	0	Tween® 80 <sup>f</sup>	253000	100	0	157	8.8
P(BMDO/S)- 50/50-Tw80	50	50	Tween® 80 <sup>f</sup>	40000	61	39	140	5.1
P(BMDO/S)- 70/30-Tw80	30	70	Tween® 80 <sup>f</sup>	25000	56	44	189	4.3
P(BMDO/S)- 90/10-Tw80	10	90	Tween® 80 <sup>f</sup>	2500	22	78	195	5.5
PS-Tw40	100	0	Tween® 40 <sup>f</sup>	118000	100	0	153	7.9
P(BMDO/S)- 50/50-Tw40	50	50	Tween® 40 <sup>f</sup>	25400	59	41	428	4.9
P(BMDO/S)- 70/30-Tw40	30	70	Tween® 40 <sup>f</sup>	19000	54	46	401	4.0
P(BMDO/S)- 90/10-Tw80	10	90	Tween® 40 <sup>f</sup>	21000	24	76	553	5.4
PS-CTMA	100	0	CTMA-Cl <sup>g</sup>	517000	100	0	43	8.7
P(BMDO/S)- 50/50-CTMA	50	50	CTMA-Cl <sup>g</sup>	226000	72	28	39	7.9
P(BMDO/S)- 70/30-CTMA	30	70	CTMA-Cl <sup>g</sup>	91000	59	41	45	6.4
P(BMDO/S)- 90/10-CTMA	10	90	CTMA-Cl <sup>g</sup>	14000	12	88	140	8.4

a: Monomerverhältnis; b: ermittelt mittels GPC in THF, kalibriert mit PS-Standards; c: Gehalt im Copolymer, bestimmt mit  $^1\text{H-NMR}$ , Integration der  $\text{CH}_2\text{-O}$ -Signale von PBMDO und  $\text{CH}_2$ -Signal von PS; d: bestimmt mit DLS; e: FSG: Feststoffgehalt, bestimmt über Gefriertrocknung einer definierten Dispersionsmenge. Theoretischer FSG: Tween®-Dispersionen 10,2%; CTMA-Cl-Dispersionen 9,6%; f: 1,6% w/w in  $\text{H}_2\text{O}$ , g: 0,4% w/w in  $\text{H}_2\text{O}$ .

Alle in Tabelle 3 gezeigten Polymere zeigten einen sehr guten Einbau von BMDO in das resultierende Copolymer. Der PBMDO-Gehalt lag niedriger als in dem Ausgangsverhältnis der Monomere, jedoch zeigte sich ein klarer Trend, dass mehr BMDO in das Copolymer eingebaut wurde, wenn der Monomermischung mehr BMDO zugesetzt wurde. Die Differenz an BMDO kann dadurch erklärt werden, dass Nebenreaktionen bei der Polymerisation mit BMDO auftreten, die bereits im Kapitel 2.2.3 erläutert wurden. Zwischen den einzelnen Tensiden zeigte sich kein Unterschied im Einbau der Monomere in das Copolymer, jedoch war der Feststoffgehalt der Dispersionen bei der Verwendung von nichtionischen Tensiden geringer. Auch das Molekulargewicht war grundsätzlich geringer, wenn nichtionische Tenside verwendet wurden, besonders für Tween® 80 zeigte sich dieser Trend deutlich.

Die erhaltenen Partikel wurden mit dem Einbau von mehr BMDO in das Copolymer größer, und zeigten eine einheitliche, runde Form. Eine Bedampfung mit Kohle war in diesem Fall für eine REM-Untersuchung nicht nötig, wie Abbildung 22 zeigt.



**Abbildung 22: REM-Aufnahmen von Tween® 80-stabilisierten P(BMDO/S)-Nanopartikeln. Monomerverhältnis A: 50:50; B 70:30 und C: 90:10.**

Um zu untersuchen, inwieweit sich die erhaltenen Copolymere durch Hydrolyse Ihrer Esterbindungen abbauen lassen, wurde ein einfacher Abbauersuch unternommen. Copolymerdispersionen mit unterschiedlichem Gehalt an BMDO wurde einerseits das Enzym Lipase PS zugegeben und andererseits wurden die Copolymere mit konzentrierter KOH-Lösung behandelt, um die Esterbindungen zu spalten. Der Versuch mit *Lipase PS* wurde bei 37 °C in Phosphatpufferlösung (pH-Wert 7,2)

durchgeführt, um physiologische Bedingungen zu simulieren. Nach 48 h wurde mittels GPC das Molekulargewicht bestimmt.

**Tabelle 4: Ergebnisse des Abbauersuches mit dem Enzym *Lipase PS* und konzentrierter KOH-Lösung.**

<b>Probe</b>	<b><math>M_w</math> nach 48h <i>Lipase PS</i> / %</b>	<b><math>M_w</math> nach 48 h KOH / %</b>
P(BMDO/S)-50/50-CTMA	49	38
P(BMDO/S)-70/30-CTMA	11	9
P(BMDO/S)-90/10-CTMA	7	6

a: bestimmt mit GPC in THF.

Es wurden nur Polystyrol-Copolymere verwendet, damit ein Einfluss der Methylester von MMA-Einheiten in der Polymerkette ausgeschlossen werden konnte. Die Ergebnisse in Tabelle 4 zeigen eine deutliche Reduktion des Molekulargewichtes binnen 48 h. Die Kontrolle mit KOH-Lösung belegte, dass im Falle einer Monomermischung von Styrol zu BMDO im Verhältnis von 50:50 nicht alle Esterbindungen durch das Enzym gespalten werden konnten. Für höhere Verhältnisse von BMDO zu Styrol wurde die Diskrepanz vernachlässigbar klein und es kann davon ausgegangen werden, dass das Enzym sämtliche Esterbindungen binnen 48 h spalten konnte. Jedoch verblieben Polymerketten in der Dispersion, was darauf schließen lässt, dass BMDO nicht vollständig statistisch eingebaut wird, sondern vielmehr Styrolblöcke während der Polymerisation gebildet wurden. Für die Lösungspolymerisation sind die Copolymerisationsparameter mit  $r_{\text{BMDO}} = 1,08$  und  $r_{\text{Styrol}} = 8,53$  bestimmt worden, was diese Ergebnisse stützt.<sup>132</sup>

Zusätzlich hierzu wurde die wässrige Phase mit Ethylacetat extrahiert und nach Verdampfen des Lösungsmittels mit Felddesorptions-Massenspektroskopie untersucht. Hierbei konnten die Abbauprodukte 3-Hydroxymethylenzimtsäure (180 amu) und Polymerfragmente aus Styrol und BMDO gefunden werden, die in Abbildung 23 gezeigt sind.

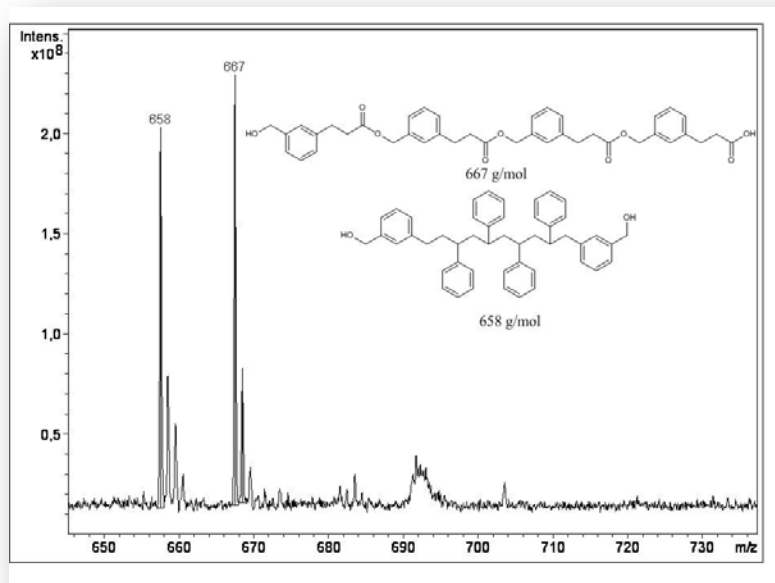


Abbildung 23: Auszug eines MALDI-TOF-Massenspektrum der organischen Phase von Lipase PS-behandelter PBMDO-Dispersion.

Mit dem Monomer MMA wurden ebenfalls analog zu der oben genannten Vorgehensweise Copolymerisationen in Miniemulsion durchgeführt. PMMA ist als biokompatibles Polymer bekannt und wird z.B. in künstlichen Augenlinsen eingesetzt.<sup>304</sup> Des Weiteren erlaubt eine Copolymerisation mit MMA eine bessere Untersuchung der mittleren Sequenzlängen, die über Triaden anhand der Aufspaltung des Methoxysignals im  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum untersucht werden können. Dies ist im Vergleich zu Polystyrol deutlich einfacher, da dort eine Triadenzuordnung komplexer und nur mit großem Aufwand mittels  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie möglich ist. Bei Erhöhung des Anteils von BMDO zu MMA in der Monomermischung wurde ebenso wie für Styrol ein Abfall des Molekulargewichtes festgestellt. Die Zusammensetzung der Polymere wurde wie bereits zuvor über  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt, allerdings wurden hierbei das Methoxysignal der PMMA Wiederholungseinheit ( $\delta = \sim 3,6$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ) und wie bereits zuvor das Signal der Methylengruppe der PBMDO-Wiederholungseinheit ( $\delta = \sim 5,1$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ ) integriert.

Tabelle 5: Copolymerisation von MMA und BMDO in Miniemulsion unter Verwendung unterschiedlicher Tenside.

Probe	Tensid	Größe / nm <sup>d</sup>	FSG / % <sup>e</sup>	MMA Gehalt / %	BMDO Gehalt <sup>a</sup> / %	$M_w$ <sup>b</sup> / g·mol <sup>-1</sup>	PMMA-Gehalt <sup>c</sup> / %	PBMDO-Gehalt <sup>c</sup> / %
PMMA-Tw80	Tween® 80 <sup>d</sup>	180	3,1	100	0	62000	100	0
P(BMDO/MMA)-50/50-Tw80	Tween® 80 <sup>d</sup>	497	3,6	50	50	14000	63	37
P(BMDO/MMA)-70/30-Tw80	Tween® 80 <sup>d</sup>	185	4,0	30	70	9000	40	60
P(BMDO/MMA)-90/10-Tw80	Tween® 80 <sup>d</sup>	56	4,4	10	90	2700	19	81
PMMA-CTMA	CTMA-Cl <sup>e</sup>	151	3,3	100	0	517000	100	0
P(BMDO/MMA)-50/50-CTMA	CTMA-Cl <sup>e</sup>	256	3,4	50	50	226000	60	40
P(BMDO/MMA)-70/30-CTMA	CTMA-Cl <sup>e</sup>	305	3,4	30	70	91000	55	45
P(BMDO/MMA)-90/10-CTMA	CTMA-Cl <sup>e</sup>	56	4,0	10	90	9000	20	80
PMMA-Tw40	Tween® 40 <sup>d</sup>	31	8,3	100	0	155500	100	0
P(BMDO/MMA)-50/50-Tw40	Tween® 40 <sup>d</sup>	39	9,0	50	50	34000	65	35
P(BMDO/MMA)-70/30-Tw40	Tween® 40 <sup>d</sup>	63	8,4	30	70	12200	60	40
P(BMDO/MMA)-90/10-Tw40	Tween® 40 <sup>d</sup>	78	3,6	10	90	2000	18	82

a: Monomerverhältnis; b: ermittelt mittels GPC in THF, kalibriert mit PS-Standards; c: Gehalt im Copolymer, bestimmt mit <sup>1</sup>H-NMR, Integration der CH<sub>2</sub>-O-Signale von PBMDO und H<sub>3</sub>-O-signal von PMMA d: bestimmt mit DLS; e: FSG: Feststoffgehalt, bestimmt über Gefriertrocknung einer definierten Dispersionsmenge. Theoretischer FSG: Tween®-Dispersionen 10,2%; CTMA-Cl-Dispersionen 9,6%; f: 1,6% w/w in H<sub>2</sub>O, g: 0,4% w/w in H<sub>2</sub>O.

Wie zuvor war der Anteil von PBMDO im Copolymer geringer als in der Ausgangsmischung, jedoch leicht höher als im Fall von P(BMDO/S)-Copolymeren. Für P(BMDO/MMA)-Copolymere konnte eine Aufspaltung des Methoxysignals im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum beobachtet werden. Dies lag an der unterschiedlichen chemischen Umgebung von PMMA-Einheiten im Copolymer, die z.B. an eine PBMDO-Einheit angrenzen, wie in Abbildung 24 dargestellt. Als Möglichkeiten gibt es: (MMA-BMDO-MMA [MBM]; MMA-MMA-BMDO [MMB]; MMA-MMA-MMA [MMM]; BMDO-MMA-BMDO [BMB]).

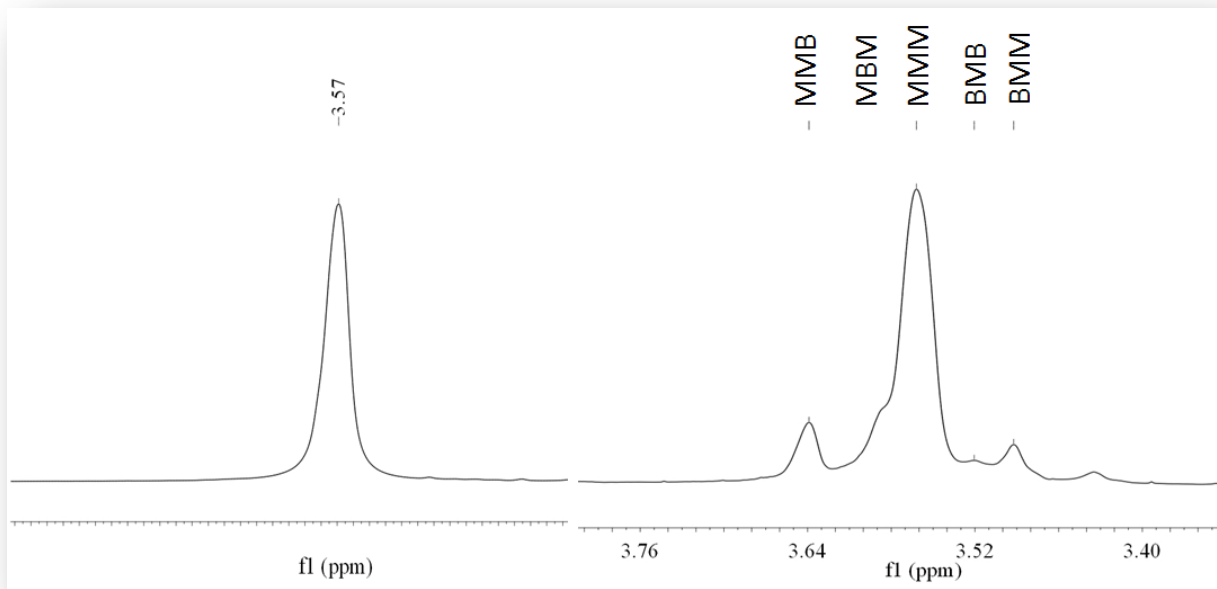


Abbildung 24:  $^1\text{H}$ -NMR-Signal für reines PMMA (links) und P(BMDO/MMA) (rechts).

Mit Hilfe der Literatur<sup>133</sup> konnten die Triaden zugeordnet werden, wie in Tabelle 6 gezeigt ist.

**Tabelle 6: Zuordnung der Triaden von P(BMDO/MMA)-Copolymeren.**

<b>Triade</b>	<b>Signal / ppm</b>
MMB	3,64
MBM	3,61 (Schulter)
MMM	3,57
BMB	3,52
BMM	3,49

Da ein Signal (MBM) nur in einer Schulter ausgeprägt war, wurde das Spektrum mit dem Programm „Dmfit“ simuliert, um genauere Werte zu erhalten.<sup>305</sup> Mit den sich hieraus ergebenden Integralen als Molfraktionen konnte nun mit einer literaturbekannt<sup>306</sup> Gleichung die mittlere Sequenzlänge berechnet werden. Diese betrug für  $n_{50\%BMDO} = 7,2$  und für  $n_{70\%BMDO} = 2,7$ . Für eine ideale statistische Copolymerisation wird ein Wert von zwei erwartet, während ein Wert größer als zwei auf eine Bildung von Polymerblöcken in Copolymeren hinweist. Durch die Erhöhung des Anteils von BMDO in der Monomerausgangsmischung kann also eher ein statistisches Copolymer erreicht werden. Um auszuschließen, dass eine Polymermischung entsteht, wurden P(BMDO/MMA) Copolymere mittels DOSY-NMR-Spektroskopie untersucht. Es konnte, wie in Abbildung 25 gezeigt, nur eine einzige diffundierende Polymerspezies gefunden werden.

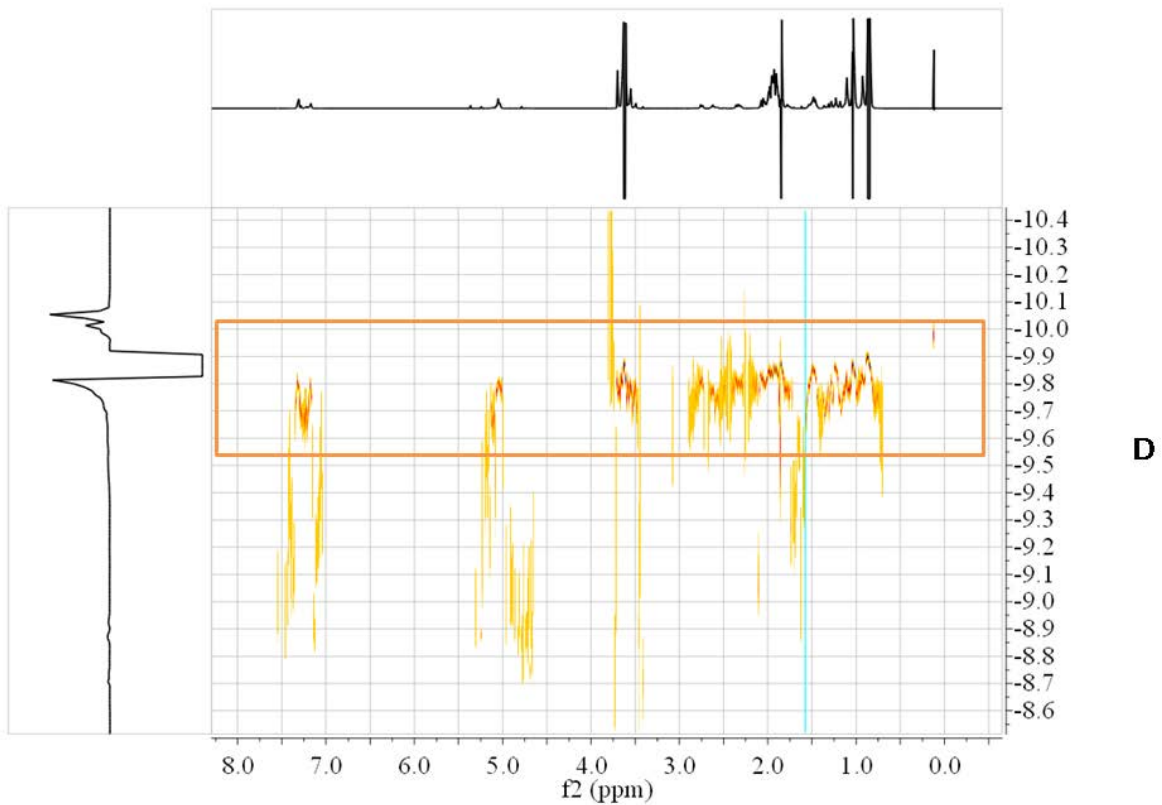


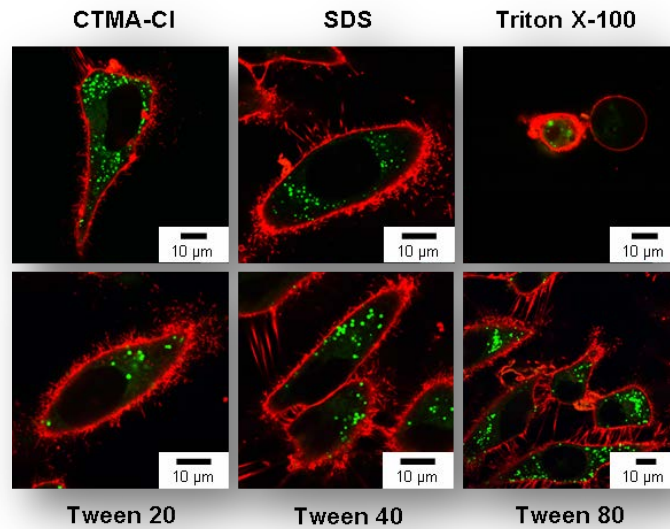
Abbildung 25: DOSY-NMR-Spektrum von P(BMDO/MMA). Das Copolymer ist durch einen Rahmen hervorgehoben.

#### 3.1.1.4. Zellaufnahme von PBMDO- und P(BMDO/S)-Nanopartikeln.

In diesem Kapitel werden Zellaufnahmestudien von PBMDO und P(BMDO/S) Nanopartikeln beschrieben. Die Inkubation von HeLa Zellen mit Nanopartikeln und die dazugehörige Analytik (FACS und cLSM Aufnahmen, Toxizitätstests) wurden von Frau Daniela Baumann aus dem gleichen Arbeitskreis durchgeführt.

Die oben beschriebenen Nanopartikel (75µg/mL), die den hydrophoben Farbstoff Perylenmonoimid (PMI) enthielten, wurden allesamt sehr gut von HeLa-Zellen aufgenommen. Bei den Proben (s.a. Abbildung 26) wurde eine sehr diffuse Fluoreszenz im Zytoplasma beobachtet, was darauf hinweist, dass ein Abbau der Nanopartikel und eine daraus resultierende Freisetzung des Farbstoffes PMI stattgefunden haben könnte. Diese Beobachtung wurde für alle Dispersionen gemacht, wobei sich der Effekt mit längerer Inkubationsdauer verstärkte. Jedoch erwiesen sich Nanopartikel, die mit Triton X-100 und auch CTMA-Cl stabilisiert wurden, nach längerer Inkubation als zytotoxisch. SDS-stabilisierte Nanopartikel wiesen keine Zytotoxizität auf, jedoch waren die Dispersionen bereits nach wenigen

Tagen instabil. Tween®-stabilisierte PBMDO-Nanopartikel zeigten nicht nur eine hervorragende Zellaufnahme, sondern auch keinerlei Zytotoxizität selbst nach 72 h.



**Abbildung 26:** CLSM-Aufnahmen (aufgenommen von Daniela Baumann) von HeLa-Zellen, die 24 h mit PBMDO-Nanopartikeln (grün) inkubiert wurden (Zellmembran rot).

Bereits in den ersten Stunden erfolgte eine sehr starke Aufnahme der PBMDO-Tw80 Nanopartikel. Wie aus Abbildung 27 hervorgeht, fand auch bis 20 h noch eine Aufnahme von Nanopartikeln statt.

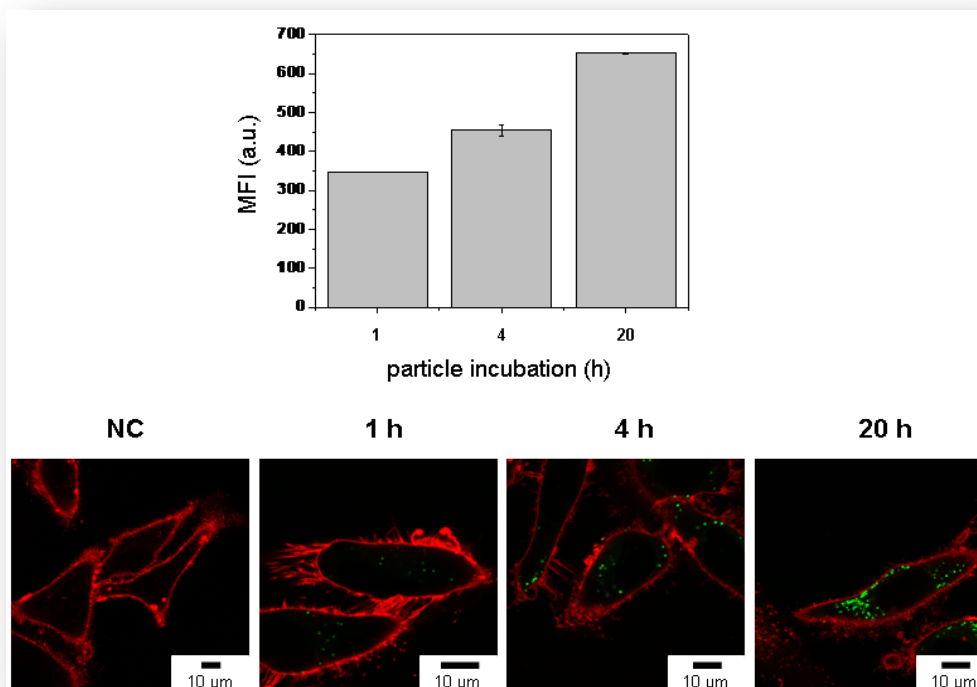


Abbildung 27: Oben: Ergebnisse der Aufnahme durch FACS, unten CLSM-Aufnahmen (aufgenommen von Daniela Baumann) von HeLa-Zellen (Zellwand rot gefärbt), die für 1, 4 und 20 h mit PBMDO-Tw80-Nanopartikeln (grün) inkubiert wurden. Die Negativkontrolle (NC) ist zum Vergleich dargestellt.

Die Aufnahme von PBMDO-Tw80-Nanopartikeln konnte auch mit Transelektronenmikroskopie, durchgeführt von Dr. Martin Dass aus der gleichen Arbeitsgruppe, nachgewiesen werden. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Nanopartikel in sphärischen Vesikeln im Zytoplasma zu finden waren. Die Morphologie der Partikel ist dabei der im REM gefundenen (vgl. Abbildung 21) vergleichbar.

Die TEM-Aufnahmen von Zellen, die von Frau Baumann inkubiert wurden, sind durch eine spezielle Gefriersubstitutionstechnik präpariert worden. Die Ergebnisse sind Abbildung 28 gezeigt.

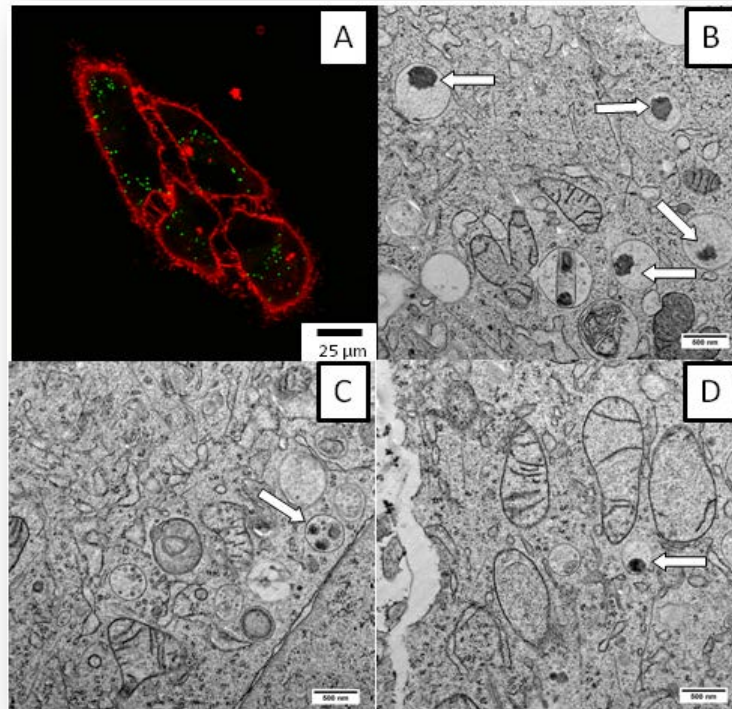


Abbildung 28: A) CLSM Aufnahme von HeLa-Zellen (aufgenommen von Daniela Baumann), die 20 h mit PBMDO-Tw 80-Nanopartikeln (grün) inkubiert worden sind. B, C und D sind korrespondierende TEM-Aufnahmen (aufgenommen von Dr. Martin Dass) der gleichen Probe (angefärbt mit OsO<sub>4</sub>), Pfeile markieren die Nanopartikel.

In weiteren Experimenten wurde untersucht, wie der Anteil von PBMDO in P(BMDO/S)-Copolymeren die zelluläre Aufnahme beeinflusst. Hierbei wurde die auf die Anzahl an Partikeln pro Volumen normiert und somit die Zellen mit der gleichen Anzahl von Partikeln inkubiert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 29 dargestellt.

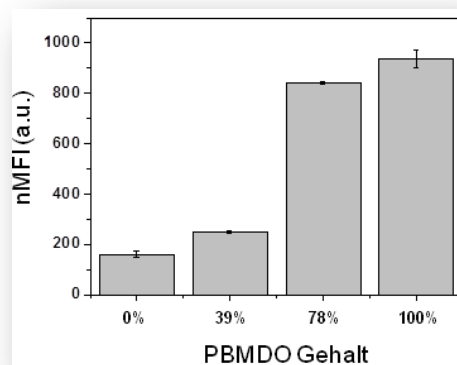


Abbildung 29: Median der Fluoreszenz-Intensität ermittelt durch FACS (durchgeführt von Daniela Baumann) in Abhängigkeit des PBMDO-Gehaltes in den erhaltenen Copolymeren. Aufgetragen ist hierbei der durch <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie ermittelte PBMDO Gehalt (vgl. Tabelle 3). Die Nanopartikel wurden mit dem Tensid Tween® 80 stabilisiert.

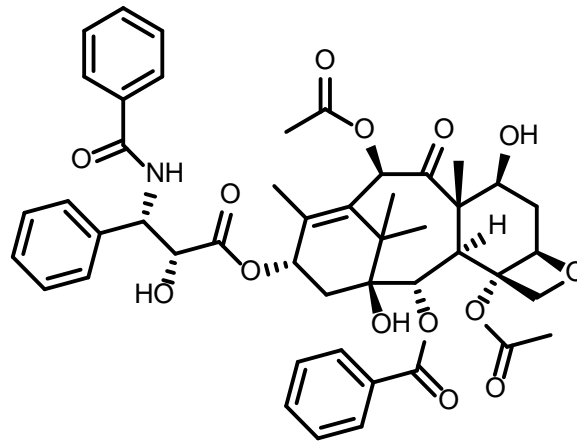
Wie Abbildung 29 zeigt, konnte durch FACS-Messungen (durchgeführt von Frau Daniela Baumann) ermittelt werden, dass ein höherer PBMDO-Gehalt und besonders Partikel bestehend aus reinem PBMDO zu einer Erhöhung der Zellaufnahme führt. Im Vergleich zu reinen PS-Nanopartikeln war ungefähr eine sechsmal höhere Zellaufnahme zu beobachten. Die Anzahl der Nanopartikel wurde bei diesem Experiment konstant gehalten. Bei der Aufnahme der Nanopartikel konnte kein Unterschied in der Morphologie der HeLa-Zellen im Vergleich zur Negativkontrolle beobachtet werden. Eine Untersuchung des Zetapotentials der einzelnen Tw80-Dispersionen ergab keinen signifikanten Unterschied und ein nahezu neutrales Potential. Jedoch wurde in der Literatur berichtet, dass der  $T_g$  mit dem Einbau von PBMDO in ein Copolymer sinkt.<sup>133</sup> Studien aus unserer Arbeitsgruppe zeigten, dass Nanopartikel aus Polymeren mit einem  $T_g$  unter 37 °C leichter von Zellen aufgenommen werden, was eine mögliche Erklärung für eine verstärkte Aufnahme von PBMDO-Nanopartikeln darstellt.<sup>307, 308</sup> Ebenso ist auch eine verstärkte Wechselwirkung von Estergruppen mit Proteinen auf der Nanopartikeloberfläche nach Inkubation mit fetälem Kälberserum denkbar.<sup>309</sup> Diese Fragestellung war jedoch nicht Gegenstand der Untersuchungen dieser Arbeit.

In Anbetracht der erhaltenen Ergebnisse wurden daher reine PBMDO-Nanopartikel für die Freisetzungsstudien von Wirkstoffen in HeLa-Zellen untersucht.

#### **3.1.1.5. Freisetzung von Paclitaxel in HeLa Zellen aus PBMDO Nanopartikeln**

Für Freisetzungsversuche aus PBMDO-Nanopartikeln wurde als Modellsystem die Einkapselung des hydrophoben Wirkstoffes Paclitaxel gewählt. Dieses Zytostatikum ist bekannt für seine hervorragende Wirkung gegen verschiedene Tumore.<sup>310</sup> Freisetzungs- und Wirkungsstudien sind in der Literatur gut beschrieben.<sup>311, 312</sup> Bedingt durch seine Hydrophobizität wurde Paclitaxel in die Matrix von PBMDO-Tw80-Nanopartikeln eingelagert. Mittels Dialyse wurde adsorbiertes Paclitaxel von den Nanopartikeln entfernt. Um eine Positivkontrolle der verwendeten Wirkstoffkonzentration zu erhalten, wurden parallel zwei kommerziell erhältliche Paclitaxel-Formulierungen getestet. Zum einen wurde die Wirkung mit Hospira (Pac-Hospira) verglichen, einer Formulierung bestehend aus Cremophor®, einem pegyliertem Castoröl, und Ethanol. Solche Formulierungen können schwere Nebenwirkungen hervorrufen.<sup>313</sup> Zum anderen wurde Abraxane nab™ (nanoparticle

albumin bound) Paclitaxel verwendet,<sup>314</sup> bei der Paclitaxel im hydrophoben Bereich des Albumins gebunden ist.<sup>315</sup> Die Struktur von Paclitaxel ist in Abbildung 30 gezeigt.



**Abbildung 30: Struktur von Paclitaxel.**

In Zellkulturen hat Paclitaxel einen zytostatischen Effekt in bereits sehr niedrigen Konzentrationen ( $>5 \mu\text{M}$ ) und kann die Apoptose einleiten.<sup>316</sup> Daher wurde eine Konzentration von  $0,5 \mu\text{M}$  gewählt, die durch die Menge an Dispersion einstellbar war und einen Anteil von 2 Gew% Paclitaxel gemessen am Polymergehalt aufwies. Mit den beiden oben erwähnten kommerziellen Formulierungen wurde ebenso verfahren. Es wurden 2, 4, 24, 48 und 72 h als Inkubationszeit gewählt, um die Freisetzung von Paclitaxel zu beobachten. Der Zustand der Zellen und die Aktivität ihres Metabolismus wurde zusätzlich mit einem MTS-Zytotoxizitätstest untersucht und HeLa Zellen, die mit dem Farbstoff Trypan Blau versetzt wurden, der tote Zellen blau anfärbt, wurden mit einer Neubauer-Kammer nach jeder Inkubationszeit ausgezählt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 31 dargestellt.

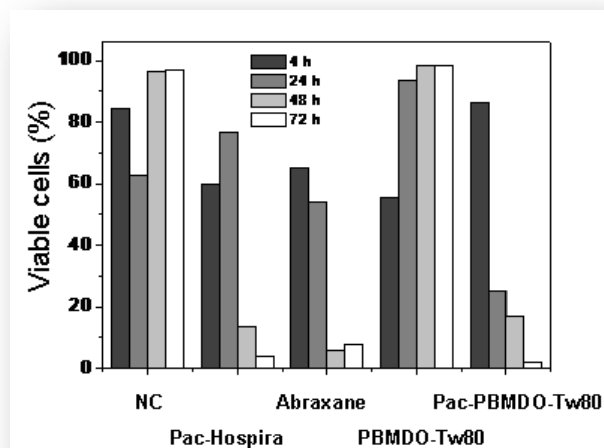
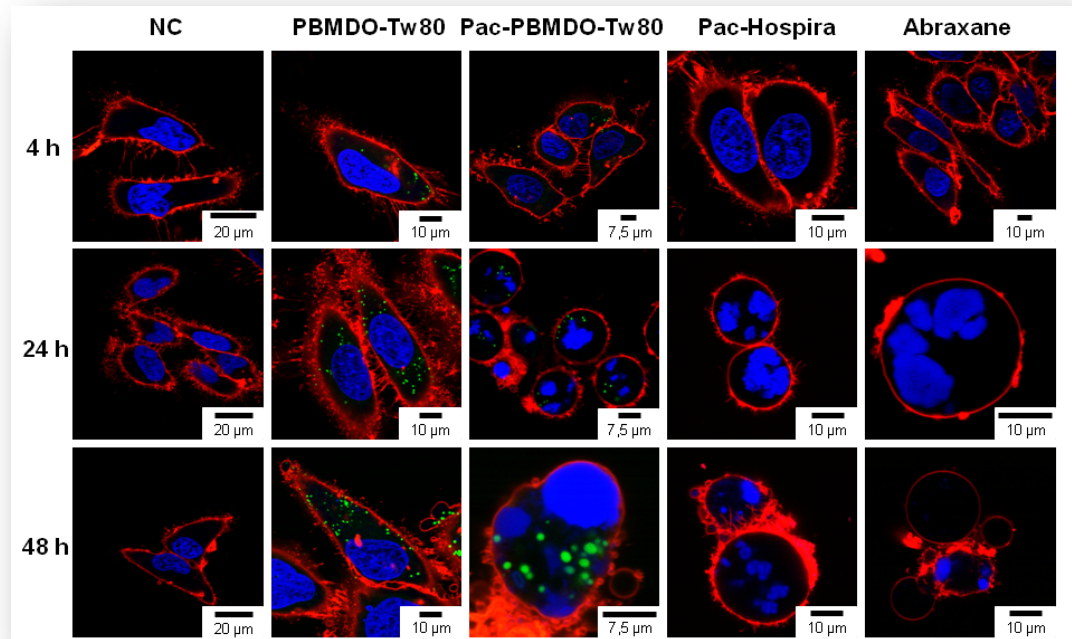


Abbildung 31: Anteil an lebenden HeLa-Zellen (in %) ermittelt mit einer Neubauer Kammer nach unterschiedlichen Inkubationszeiten. NC: Negativkontrolle; Pac-BMDO-Tw<sup>®</sup> 80-Nanopartikel sind mit Tween<sup>®</sup> 80 stabilisiert und enthalten 2 Gew% Paclitaxel bezogen auf den Polymergehalt.

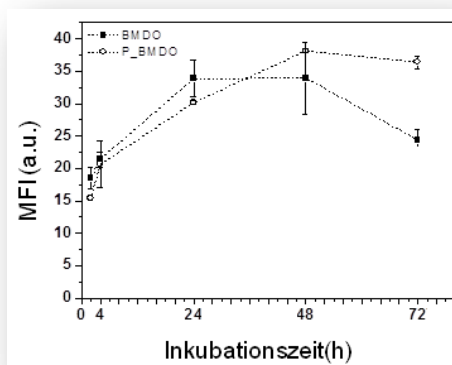
Die Zählung mit der Neubauer-Kammer ergab, dass PBMDO-Tw80-Nanopartikel nach wie vor nicht toxisch waren, während alle Paclitaxel enthaltenden Ansätze nach 72 h keine lebenden Zellen mehr aufwiesen. Jedoch waren für 4, 24 und 48 h im Vergleich zu den kommerziellen Formulierungen mehr lebende Zellen zu beobachten, was auf eine langsamere Freisetzung des Wirkstoffes schließen lässt.

Im cLSM konnte die gleiche pharmakologische Wirkung für alle drei Ansätze mit Paclitaxel beobachtet werden (Abbildung 32). Der Zellkern (blau angefärbt) wies eine Teilung auf, die Zellen hatten sich abgelöst und eine runde Morphologie angenommen, was auf ihren baldigen Zelltod schließen lässt. Die Negativkontrollen NC und PBMDO-Tw80 zeigten auch nach 72 h (nicht in Abbildung 32 gezeigt) keine Änderung der Zellmorphologie. Da Paclitaxel den Spindelapparat bei der Zellteilung hemmt, kann eine Zellteilung nicht stattfinden.<sup>317</sup> Paclitaxel wurde demnach aus den Pac-PBMDO-Tw80-Nanopartikeln freigesetzt, was einen Abbau der Nanopartikel voraussetzt.



**Abbildung 32:** CLSM-Bilder (aufgenommen von Daniela Baumann) nach unterschiedlichen Inkubationszeiten von HeLa-Zellen. Die Zellmembran sind rot und der Zellkern blau eingefärbt. Die Nanopartikel enthalten PMI als Fluoreszenzfarbstoff (grün).

Der Effekt von Paclitaxel konnte auch an einem einfachen FACS-Experiment festgestellt werden. PBMDO-Tw80-Nanopartikeldispersionen wurden über 72 h mit Pac-PBMDO-Tw80-Nanopartikeln verglichen. Die Aufnahme der Partikel änderte sich nach 24 h Inkubationszeit nicht mehr. Die Fluoreszenzintensität nach 72 h nahm jedoch für PBMDO-Tw80-inkubierte Zellen wieder ab. Dies ist durch Zellteilung zu erklären, so dass die Konzentration an Nanopartikeln wieder abnimmt. Für Pac-PBMDO-Tw80-Nanopartikel wurde dieser Effekt nicht festgestellt, da die Zellen nicht mehr zur Zellteilung befähigt waren. Die Ergebnisse sind in Abbildung 33 gezeigt.



**Abbildung 33:** Fluoreszenzintensität (Median) von inkubierten HeLa-Zellen über verschiedenen Zeiträumen mit Paclitaxel-haltigen (Pac-BMDO-Tw80) und Paclitaxelfreien (PBMDO-Tw80) Nanopartikel-Dispersionen. Messung wurde von Daniela Baumann durchgeführt.

### 3.1.1.6. Zusammenfassung

In dem vorliegenden Kapitel konnte die einfache Herstellung von Copolyester-Nanopartikeln durch die Verwendung von BMDO und einer freien radikalischen Polymerisation in Miniemulsion gezeigt werden. Das Molekulargewicht der Copolyester sank mit zunehmenden BMDO-Gehalt, es konnten stabile Dispersionen mit dem kationischen Tensid CTMA-Cl und den nichtionischen Tensiden Triton X-100 und Tween® 40 und 80 erhalten werden. Für P(BMDO/MMA)-Nanopartikel wurde durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskope die mittlere Sequenzlänge von MMA-Blöcken bestimmt. Durch einen höheren Anteil von BMDO in der Monomermischung konnte sich einer statistischen Copolymerisation angenähert werden. In einem Abbauersuch von P(BMDO/S)-Nanopartikeln konnten ebenfalls PS-Blöcke nachgewiesen werden. Ab 70% BMDO-Gehalt in der Monomermischung wurde festgestellt, dass nahezu alle Esterbindungen des Copolymers gespalten werden konnten. Durch Zellaufnahmeversuche von fluoreszenzmarkierten Polyester und Copolyester Nanopartikel konnte bewiesen werden, dass die Zellaufnahme von Nanopartikeln abhängig vom PBMDO-Gehalt der Copolymere ist. Ein höherer Anteil von PBMDO erwies sich dabei als günstig für eine verstärkte Zellaufnahme. Die Abbaubarkeit von PBMDO und die Eignung als Wirkstofftransportsystem wurden durch den Einbau des hydrophoben Wirkstoffes Paclitaxel in die Matrix von PBMDO-Tw80-Nanopartikeln gezeigt. Hierbei zeigten die mit Paclitaxel versetzten Nanopartikeldispersionen die

gleiche pharmakologische Wirkung wie kommerzielle Paclitaxelformulierungen in der gleichen Konzentration.

### 3.1.2. Säureabbaubare Polyurethane auf Basis von Hydrazonen

#### 3.1.2.1. Strategie

In diesem Kapitel wird die Synthese von Polyurethanen beschrieben, die durch Verwendung funktioneller Monomere eine Abbaubarkeit im sauren pH-Bereich besitzen. Hierzu wurden Monomere hergestellt und verwendet, die Hydrazongruppen besitzen. Durch Polymerisation mit einem Diisocyanat konnten so säurelabile Gruppen in das Polymerrückgrat eingebaut werden. Diese Monomere sind in der Literatur in Bezug auf die Polymerchemie nahezu unbekannt. Es konnte nur eine Veröffentlichung aus dem Jahr 1984 gefunden werden, bei der das Dihydrazon mit Phtalsäureanhydrid umgesetzt wurde.<sup>318</sup> Im Falle des Dioxims existieren Veröffentlichungen, die sich mit der Verwendung derselben als Monomere in der Synthese der korrespondierenden Polyurethane beschäftigt.<sup>319</sup> Die erhaltenen Polymere zeigten eine schlechte Hydrolysestabilität, was die Eignung für eine Abbaubarkeit belegt. Es wurde gezeigt, dass sich die N-O-Bindung mit UV-Licht spalten lässt und dabei Kohlenstoffdioxid freigesetzt wird.<sup>320</sup>

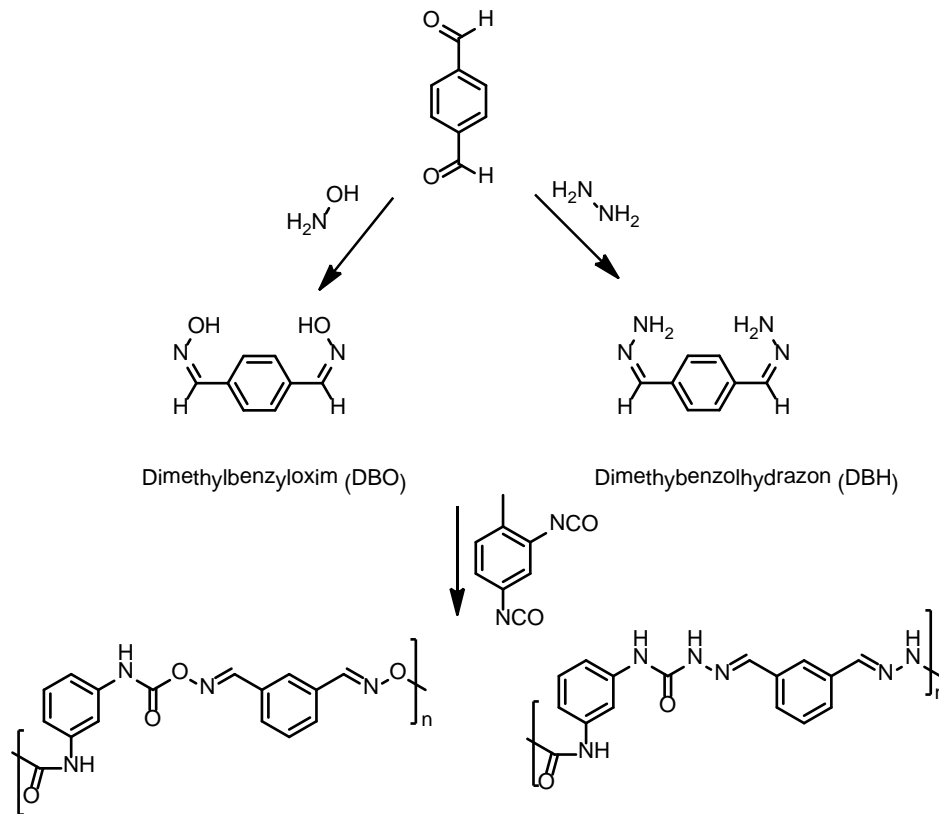


Abbildung 34: Synthese von Dioximen und Dihydrazonen und ihre Polymerisation mit einem Diisocyanat zu einem Polyurethan/Polyharnstoff.

### 3.1.2.2. *Ergebnisse*

Die beiden Monomere DBO und DBH konnten in einer einstufigen Reaktion aus Terephtaldehyd gewonnen werden (experimentelle Details siehe Kapitel 4.4). Hierbei wurde Terephtaldehyd entweder mit Hydroxylamin zu DBO oder mit Hydrazin zu DBH umgesetzt. Die Monomere wurden in Polyadditionsreaktionen mit Toluoldiisocyanat (TDI) und Isophorondiisocyanat (IPDI) eingesetzt und für 15 h bei 60-100 °C in DMF polymerisiert. Unterschiedliche Katalysatoren wie DABCO und DBTL wurden getestet. IPDI und DBO erwiesen sich jedoch in keinem Fall als geeignet, um Polymere zu erhalten. Allenfalls wurden Oligomere erhalten. Die erhaltenen Polymere, die in Tabelle 7 gelistet sind, zeigten ein starkes Quellverhalten und konnten eine große Menge (bis zu 200%) ihres Gewichtes an Lösungsmittel aufnehmen. Wie aus Tabelle 7 hervorgeht, erbrachte eine Erhöhung der Synthesetemperatur keinen Vorteil, sondern eher niedrigere Molekulargewichte.

Tabelle 7: Synthetisierte Polyurethane mit C-N-Doppelbindung.

Probe	Monomer	$M_w / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ <sup>a</sup>	PD <sup>b</sup>	Kat.	Temp. / °C	LM <sup>c</sup>
JMS-39	DBO / TDI	302	1,26	DABCO	60	THF
JMS-40	DBH / TDI	Kein Polymer		DABCO	60	THF
JMS-41	DBO / TDI	2008	1,33	DABCO	60	DMF
JMS-42	DBH / TDI	Kein Polymer		DABCO	60	DMF
JMS-45	DBO / TDI	2560	1,31	DABCO	80	DMF
JMS-44	DBH / TDI	5723	1,66	DABCO	80	DMF
JMS-46	DBH / IPDI	7103	2,29	DABCO	80	DMF
JMS-47	DBO / TDI	Kein Polymer		DABCO	100	DMF
JMS-48	DBH / IPDI	Kein Polymer		-	100	DMF
JMS-49	DBH/ IPDI	3253	2,52	DABCO	80	DMF
JMS-50	DBH / IPDI	1369	2,69	DABCO	100	DMF
JMS-54a	DBO / IPDI	Kein Polymer		DBTL	60	DMF
JMS-54b	DBH / IPDI	6783	2,13	DBTL	60	DMF

<sup>a</sup>: bestimmt durch GPC in DMF bei 60 °C, kalibriert auf PS-Standards. <sup>b</sup>:  $M_n/M_w$ , <sup>c</sup>: Lösungsmittel

Daher ergaben sich lange Trocknungszeiten von bis zu 4 d im Ölpumpenvakuum nach mehrmaligem Ausfällen in Methanol. Die erhaltenen Polymere erwiesen sich als schwerlöslich in allen Lösungsmitteln. JMS-54b wurde durch fraktionierte Fällung gereinigt und ein Polymer mit einem Molekulargewicht von  $M_w=11300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  erhalten. Dieses wurde 72 h mit verschiedenen Säuren in gleich normalen Lösungen behandelt, um die Hydrolyse der Polymere zu untersuchen.

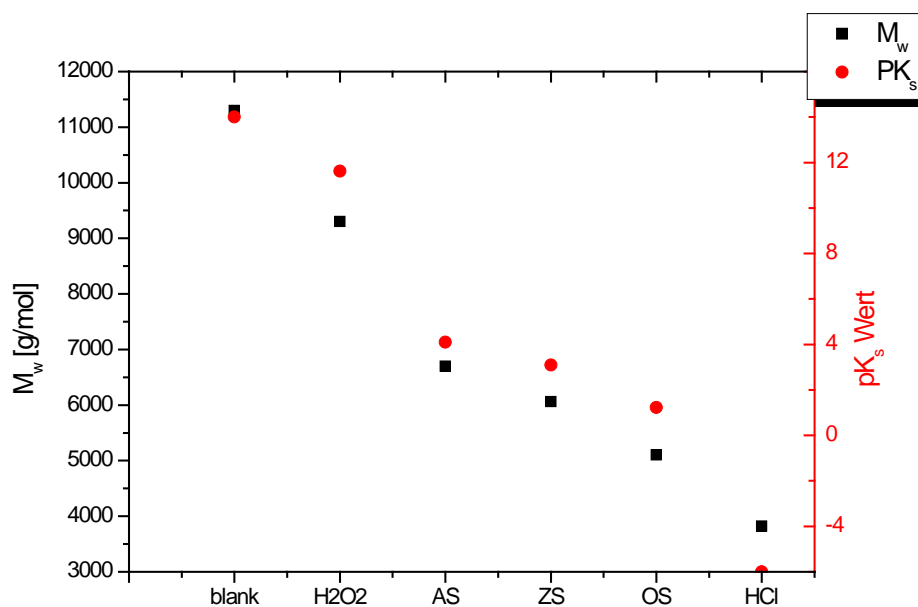


Abbildung 35: Säureabbau von Polymer 54b (fraktioniert). Nach 72 h wurde das Molekulargewicht mittels GPC ermittelt. AS: AScorbingsäure, ZS: Zitronensäure, OS: Oxalsäure. Versuch wurde in einer 0,5 N Säurelösung durchgeführt.

Wie aus Abbildung 35 hervorgeht, korreliert der Abbau direkt mit der Säurestärke der verwendeten Säuren. Wasserstoffperoxid konnte das Polymer kaum hydrolysieren, während Salzsäure erwartungsgemäß den größten Effekt zeigte. Die thermogravimetrische Analyse der erhaltenen Polymere zeigte ein Einsetzen des thermischen Abbaus bei ca. 300 °C.

Die erhaltenen Monomere wurden dazu verwendet, polymere Nanokapseln herzustellen. Dies wurde von Frau Dr. Grit Baier aus demselben Arbeitskreis durchgeführt (experimentelle Details siehe Kapitel 4.4.5). Die erhaltenen Kapseln zeigten eine sehr gute Langzeitstabilität von mehreren Monaten, wie aus Tabelle 8 (Eintrag GB-MS-8) hervorgeht.

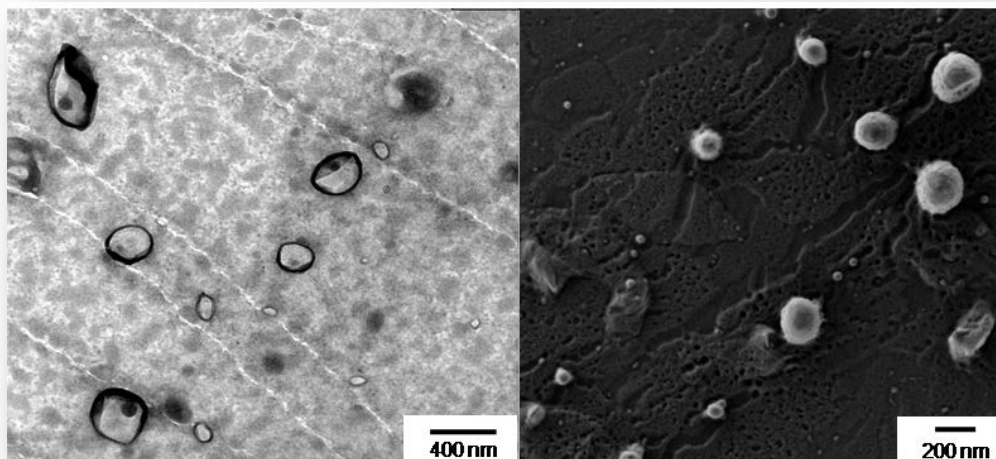


Abbildung 36: links: TEM Aufnahme von GB-MS-4 Kapseln, mit DBH und TDI als verwendete Monomere. Rechts die dazu korrespondierende REM-Aufnahme.

Tabelle 8: Erhaltene Polymernanokapseln durch Polyaddition an der Grenzfläche von DBH und TDI.

Probe	$D / \text{nm}^a$	Kontinuierliche Phase
GB-MS-1 (nach 2 h Polym.)	195	Cyclohexan
GB-MS-2 (nach 4 h Polym.)	235	Cyclohexan
GB-MS-3 (nach 6 h Polym.)	200	Cyclohexan
GB-MS-4 (nach 18 h Polym.)	210	Cyclohexan
GB-MS-7 (nach Redispergierung.)	195	Wasser
GB-MS-8 (nach 6 Wochen)	225	Cyclohexan

<sup>a</sup>: Bestimmt durch DLS

Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die Polymerisationszeiten keinen Einfluss auf die Kapselgröße hatte. Die Kapseln ließen sich hervorragend redispergieren in einer wässrigen SDS Lösung, wobei sich die Größe der Kapseln nur im Fehlerbereich änderte.

Zu der wässrigen Dispersion wurden ebenfalls die oben genannten Säuren zugesetzt. Dabei verdoppelte sich ungefähr der hydrodynamische Radius von ca. 200 nm (s. Tabelle 8) wie durch DLS bestimmt wurde. Aus Tabelle 8 geht hervor, dass die Polymerisationszeiten keinen Einfluss auf die Kapselgröße hatte. Die Kapseln ließen sich hervorragend redispergieren in einer wässrigen SDS Lösung, wobei sich die Größe der Kapseln nur im Fehlerbereich änderte.

Ein vollständiger Abbau konnte jedoch nicht beobachtet werden. Dies liegt an der gebildeten Menge Polyharnstoff, der während der Kapselsynthese aus der Nebenreaktion von Wasser und TDI anfällt. Das so gebildete Diamin reagiert seinerseits mit TDI zu einem Polyharnstoff. Ein Einfluss der zugesetzten Säuren auf die Größe der zersetzten Nanokapseln wurde nicht beobachtet.

**Tabelle 9: Mengen der eingesetzten Säuren und die daraus erhaltenen DLS-Werte für o.g. Nanokapseln in Wasser als kontinuierlicher Phase.**

<b>Probe</b>	<b>Menge Disp. / Säure / mg</b>	<b>D / nm<sup>a</sup></b>
GB-MS-Ascorbinsäure	2994 / 116	415
GB-MS-Zitronensäure	2665 / 148	400
GB-MS-Oxalsäure	25094 / 147	400
GB-MS-Salzsäure	2380 / 200	430

<sup>a</sup>: Bestimmt durch DLS

### 3.1.3. Thermisch und sauer abbaubare Polyurethane (TALPU)

#### 3.1.3.1. Strategie

In diesem Kapitel wird über das Design von neuartigen Polyurethanen berichtet, die durch Erhitzen oder im sauren Medium abbaubar sind. Hierzu werden tertiäre Diole mit Diisocyanaten polymerisiert, wodurch tertiäre Carbamatgruppen im Polymerrückgrat entstehen. Diese haben strukturelle Ähnlichkeit zur „*boc*“-Schutzgruppe, die eine der Standardschutzgruppen in der Peptidchemie ist.<sup>159</sup> Bei dem hier vorgestellten Abbaumechanismus handelt es sich nicht um einen Effekt bedingt durch die Ceiling-Temperatur, sondern um eine Vielzahl gleichzeitig ablaufender Eliminierungsreaktionen.<sup>321</sup> Weiterhin wurden polymere Nanokapseln mittels der inversen Miniemulsionstechnik synthetisiert, bei der eine Polyaddition von TDI und tertiären Diolen an der Grenzfläche ausgenutzt wurde, um TALPU-Nanokapseln zu erhalten. Es wurde der Photosäuregenerator<sup>322</sup> (PSG) Triphenylsulfoniumtriflat verkapselt, um durch Bestrahlung der Kapseln in deren Inneren eine Säure zu generieren, die die Kapseln von innen heraus abbauen kann. Weiterhin wurde ein Nachweissystem mit einer Farbreaktion auf Basis von Ninhydrin

etabliert, um das Polymer als Temperatursensor zu verwenden. Das Konzept zeigt Abbildung 37.

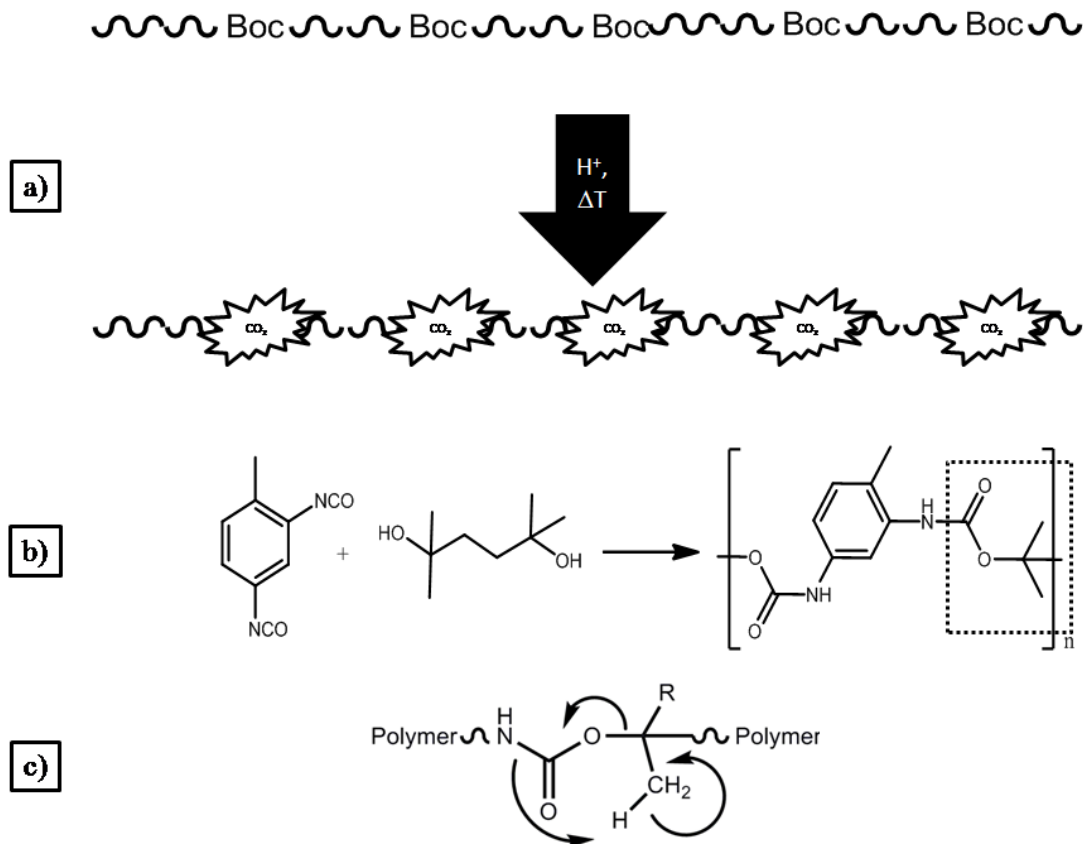


Abbildung 37: a) Konzept der Synthese von thermisch und säurelabilen Polyurethanen durch den Einbau von tertiären Carbamatgruppen in das Polurethanrückgrat; b) Struktur des Polyurethans bestehend aus TDI und DHD als verwendete Monomere; c) Abbau- bzw. Eliminierungsmechanismus für die thermische Zersetzung eines Polyurethans.

### 3.1.3.2. Synthese von thermisch und sauer abbaubaren Polyurethanen.

Da die erhaltenen Polyurethane sensibel auf Temperaturerhöhungen reagieren, wurde eine moderate Synthesetemperatur von  $80\text{ }^\circ\text{C}$  für die Polyurethane gewählt. Hierfür war eine längere Reaktionszeit von bis zu 48 h notwendig. Anhand von GPC-Untersuchungen wurde festgestellt, dass anschließend das Molekulargewicht nicht weiter anwächst. Drei verschiedene tertiäre Dirole wurden untersucht, um tertiäre Carbamatgruppen in ein Polyurethan durch Polymerisation mit TDI zu erhalten. Diese sind in Abbildung 38 gezeigt.

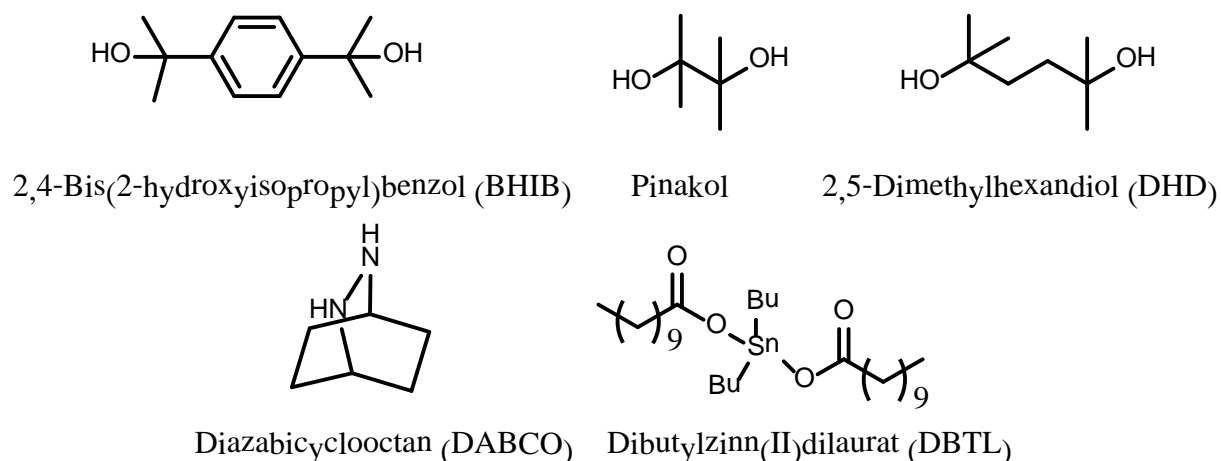


Abbildung 38: Verwendete Monomere (obere Reihe und Katalysatoren (untere Reihe) zur Herstellung tertiärer Polycarbamate.

Es wurden die Katalysatoren DBTL und DABCO (s. Abbildung 38) verwendet, um die Polymerisation zu katalysieren und verschiedene Lösungsmittel eingesetzt. Besonders 2,5-Dimethylhexandiol (DHD) lieferte sehr gute Ergebnisse und hohe Molekulargewichte. Die Monomere Pinakol und 2,4-Bis(2-hydroxyisopropyl)benzol (BHIB) lieferten im Vergleich zu DHD keine hohen Molekulargewichte. Für DHD konnten Polyurethane mit einem Molekulargewicht von  $12000\text{--}28000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  erhalten werden. Die erhaltenen Polymere sind in Tabelle 10 zusammengefasst. Weitere Polymere sind in Tabelle 12 gezeigt.

Tabelle 10: Erhaltene Polyurethane bei der Polymerisation mit tertiären Diolen.

Eintrag	Katalysator	Lösungsmittel	$M_w / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1\text{ a)}$	PD
1	DABCO	THF	19 500	3,4
2	DABCO	DMF	28 000	3,1
3	DBTL	THF	16 000	2,7
4	DBTL	DMF	22 500	1,8

<sup>a</sup>: Mit GPC bestimmt. Lösungsmittel DMF, kalibriert auf PS Standards.

Da die Molekulargewichte mit den anderen tertiären Diolen deutlich niedriger ausfielen und die Polymere schlechter löslich waren, wurden im Folgenden alle Experimente mit DHD durchgeführt. Die daraus resultierenden Polyurethane waren in einer Vielzahl von organischen Lösungsmitteln wie z.B. Tetrahydrofuran (THF) und Chloroform sehr gut löslich. DHD erwies sich als erstaunlich reaktiv für ein tertiäres Diol, das eigentlich durch sterische Hinderung eine geringe Reaktivität aufweisen müsste. Die sterische Hinderung ist der Grund, warum mit den Monomeren BHIB und Pinakol eher niedrige Molekulargewichte erhalten wurden. Letztere sind jedoch in

ihrer Struktur deutlich steifer, da bei Pinakol die freie Drehbarkeit der tertiären Alkoholgruppe ebenso wie bei BHIB eingeschränkt ist. Hierin ist unter anderem auch die Unlöslichkeit in THF und Chloroform für die daraus resultierenden Polymere begründet. Wurden die Synthesen in THF durchgeführt, so war die Polydispersität der erhaltenen Polymere, wie in Tabelle 10 gezeigt, deutlich höher. Dies liegt wahrscheinlich in der stark erhöhten Viskosität der Lösungen begründet, was für DMF nicht der Fall war.

Diese Klasse von Polyurethanen war bisher nicht bekannt, deshalb soll zusammenfassend auf die Analytik des Polyurethans bestehend aus TDI als Diisocyanatkomponente und DHD als Diolkomponente (s. Abbildung 37b) eingegangen werden. Alle erhaltenen Polymere wurden mit NMR-Spektroskopie untersucht und wiesen die dargestellte Struktur auf. Das  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum wies jeweils Singulets bei 9,18 ppm, 8,45 ppm und 7,45 ppm mit einem Integral von jeweils eins auf. Hierbei handelte es sich um zwei Amid-Protonen und ein aromatisches Proton. Zwei weitere Signale von aromatischen Protonen konnten mit einer Verschiebung von 7,11 ppm und 7,01 ppm, einem Integral von eins und einer Kopplungskonstante von  $^3J=6$  Hz gefunden werden. Weiterhin konnten Signale bei 3,56 ppm und 2,09 ppm und einem Integral von zwei Methylengruppen zugeordnet werden. Das Signal, das als Singulett bei einer Verschiebung von 1,86 ppm im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum gefunden wurde, ist der Methylgruppe am Benzolring zuzuordnen, während das Signal bei 1,43 ppm und einem Integralwert von 12 die Methylgruppen der Diolkomponente markiert.

Die Polymere wurden zusätzlich mit FT-IR-Spektroskopie untersucht. Erneut wird nur auf das für weitere Versuche verwendete Polyurethan aus TDI und DHD eingegangen. Das IR-Spektrum wies eine Bande bei  $3287\text{ cm}^{-1}$  auf, die der Amid-Streckschwingung zugeordnet werden konnte. Die aliphatische C-H-Streckschwingung wurde bei  $2979\text{ cm}^{-1}$  und die Carbonyl-Streckschwingung bei  $1710\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum gefunden. Bei  $1601\text{ cm}^{-1}$  lag die Amid-II-Deformationsschwingung und die C-H-Deformationsschwingung bei  $1529\text{ cm}^{-1}$ . Zusätzlich konnte die Deformationsschwingung der tertiären Methylgruppen dem charakteristischen Doppelsignal bei  $1386\text{ cm}^{-1}$  und  $1369\text{ cm}^{-1}$  identifiziert werden. Die Doppelbande der Valenzschwingung der C-O-Bindung der Carbamatgruppe wird bei  $1199\text{ cm}^{-1}$  und bei  $1103\text{ cm}^{-1}$  im IR-Spektrum detektiert. Dynamische

Differenzkalorimetrie (DSC, engl: Differential Scanning Calorimetry)-Analysen zeigten bis zum Beginn der Zersetzung bei ca. 180 °C keinen  $T_g$ , was durch die Struktur des Polyurethans bedingt sein dürfte, die kein Weichsegment enthält. Aus diesen Analysen ging ebenfalls hervor, dass das Polymer amorph ist.

**3.1.3.3. *Abbaustudien von thermisch und sauer abbaubaren Polyurethanen.***

Für die Ermittlung der Abbautemperatur wurde die thermogravimetrische Analyse (TGA) eingesetzt. Für das Polymer mit DHD als Monomer wurden weiterhin TGA-MS Studien durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 39 gezeigt.

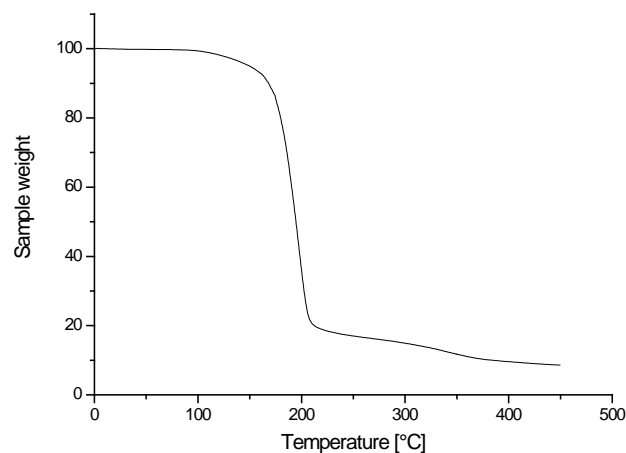
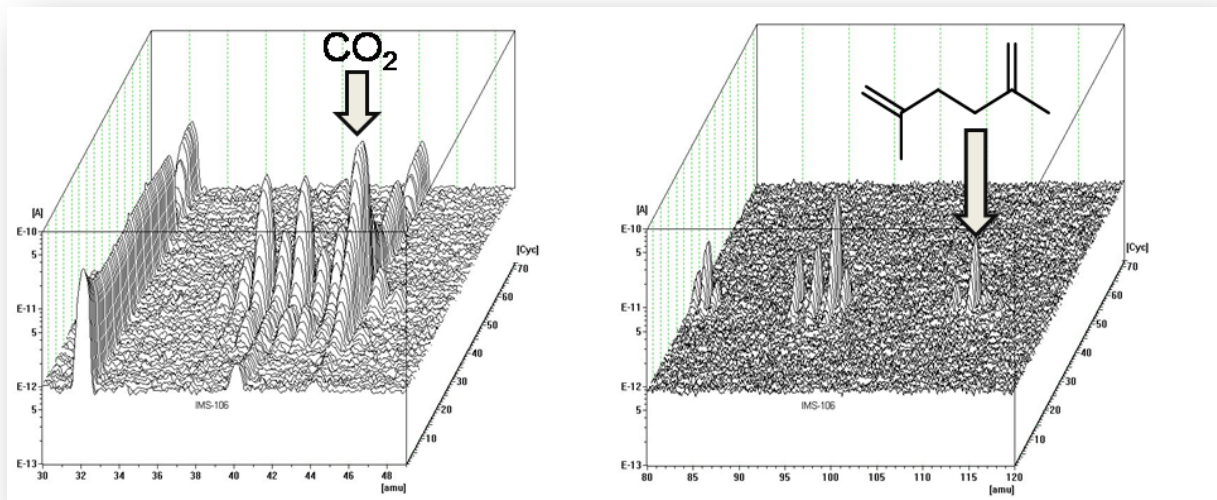


Abbildung 39: oben: TGA-MS-Analyse für PU mit DHD als Monomer. Gezeigt ist ein Massenscan von 30 bis 120 amu. Heizrate  $10 \text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$  unter Stickstoffatmosphäre. Unten: Die korrespondierende TGA-Messung (Probe JMS-106).

Der thermische Abbau ist durch die Ausbildung von Kohlenstoffdioxid gekennzeichnet, welcher ein sehr scharfes Signal im Massenspektrum in Abbildung 39 bei 44 amu liefert. Gleichzeitig wird 2,5-Dimethylhexadien als Abbauprodukt mit einer Masse von 110 amu detektiert. Hierbei brechen die tertiären Carbamatgruppen auseinander. Dies kann auch in der TGA-Messung (Abbildung 39 unten) beobachtet werden. Das Polymer zeigt einen sehr starken thermischen Abbau, der bei  $180 \text{ °C}$  einsetzt. Diese Ergebnisse befinden sich in sehr gutem Einklang mit der Temperatur, die für die Entschützung der „Boc“-Schutzgruppe von Aminen bekannt ist und lassen sich mit den Ergebnissen von *Frèchet et al.* vergleichen, die tertiäre Polycarbonate

herstellten und deren thermischen Abbau untersuchten.<sup>323-325</sup> Für das vergleichbare Polycarbonat wurde eine Zerfallstemperatur von ca. 200 °C gefunden. 2001 wurden die hierfür benötigten Energien theoretisch berechnet. Hierbei konnte gezeigt werden, dass die Substitution des  $\alpha$ -Kohlenstoffatoms den höchsten Einfluss hat und tertiäre Kohlenstoffe am ehesten eine Spaltung der Esterbindung zeigten.<sup>326</sup> Der Unterschied der Abbautemperatur zwischen tertiären und primären Polycarbonaten lag bei ca. 100 K.<sup>327</sup>

Da die „Boc“-Schutzgruppe üblicherweise unter sauren Bedingungen abgespalten wird, wurden die Polymere bei Raumtemperatur mit einer 4M HCl-Lösung in Dioxan behandelt. Dabei wurde das Molekulargewicht über die Zeit durch GPC verfolgt. Die Ergebnisse sind in Abbildung 40 dargestellt.

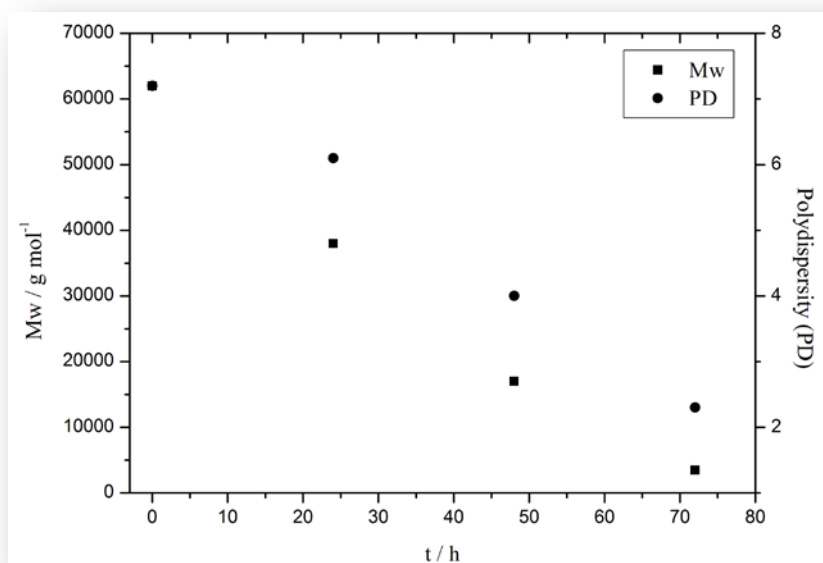


Abbildung 40: Molekulargewichte  $M_w$  durch GPC in DMF bestimmt während des Abbaus von TALPU-DHD mit HCl aufgetragen gegen die Einwirkungszeit.

#### 3.1.3.4. Herstellung von thermisch und sauer abbaubaren Nanopartikeln

Sämtliche folgenden Versuche wurden ausschließlich mit aus DHD erhaltenen Polyurethanen durchgeführt. Um Nanopartikel herzustellen, wurde der Emulsions-Lösungsmittelverdampfungsprozess angewandt. Hierbei wurde das Polyurethan in Chloroform gelöst und dann mit CTMA-Cl als Tensid eine Miniemulsion hergestellt (experimentelle Details siehe Kapitel 4.5.3). Anschließend wurde das Lösungsmittel

Chloroform verdampft. Da die Polymerlösung sehr verdünnt war, zeigten die erhaltenen Polymernanopartikel eine sehr kleine durchschnittliche Größe von 23 nm (bestimmt mit REM) bzw. 20 nm (gemessen mit DLS). Im Elektronenstrahl des REMs verfilzten die Partikel sofort, deshalb wurden sie mit einer 2,3 nm Schicht Platin bedampft. Eine REM-Aufnahme ist in Abbildung 41 gezeigt.

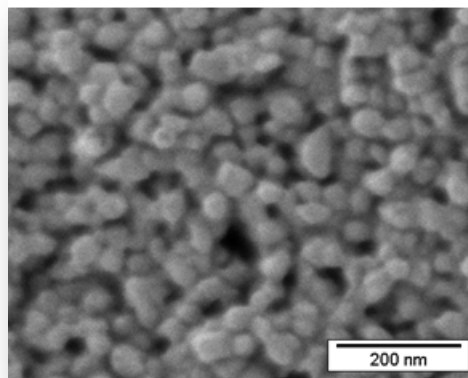


Abbildung 41: REM-Aufnahme von TALPU-Nanopartikeln (JMS-386).

Während des thermischen Abbaus von TALPU-Nanopartikeln muss als Abbauprodukt 2,4-Diaminotoluol entstehen. Um zu beweisen, dass ein freies Amin entsteht, wurde ein einfacher Nachweis mittels eines nasschemischen Experiments durchgeführt, indem der Farbwechsel einer Reaktion von Ninhydrin und einem Amin ausgenutzt wurde, wie in Abbildung 42 gezeigt.<sup>328</sup>

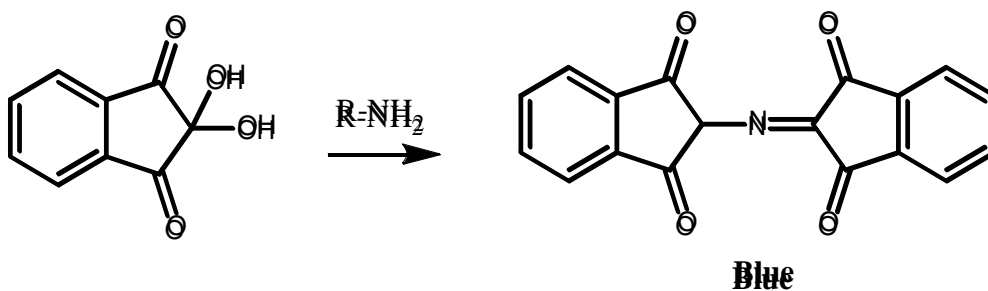


Abbildung 42: Bildung einer Schiff'schen Base von Ninhydrin bei der Reaktion mit einem Amin bei erhöhter Temperatur.

Der TALPU-Nanopartikeldispersion wurden  $1,4 \cdot 10^{-4}$  Gew% (2 Gew% bezogen auf den FSG) Ninhydrin zugesetzt. TALPU-Dispersionen wurden auf Objektträgern aufgebracht und auf einer Kofler-Gradienten-Heizbank erhitzt. Die Filme zeigten ab einer Temperatur von 160 °C eine Grünfärbung, die die Bildung eines Amins anzeigte. Die Farbe ist eine Überlagerung aus der leichten Gelbfärbung des

Polyurethans und der blauen Farbe der gebildeten Schiffschen Base (s. Abbildung 42). Das gleiche Ergebnis wurde erhalten, wenn die oben erwähnte Dispersion in Ethylenglykol redispersiert wurde. Nach zweiminütigem Erhitzen der Dispersion im Ölbad auf 180 °C zeigte die Dispersion eine Grünfärbung. Zuvor wurde verbliebenes Wasser 72 h bei 80 °C verdampft.

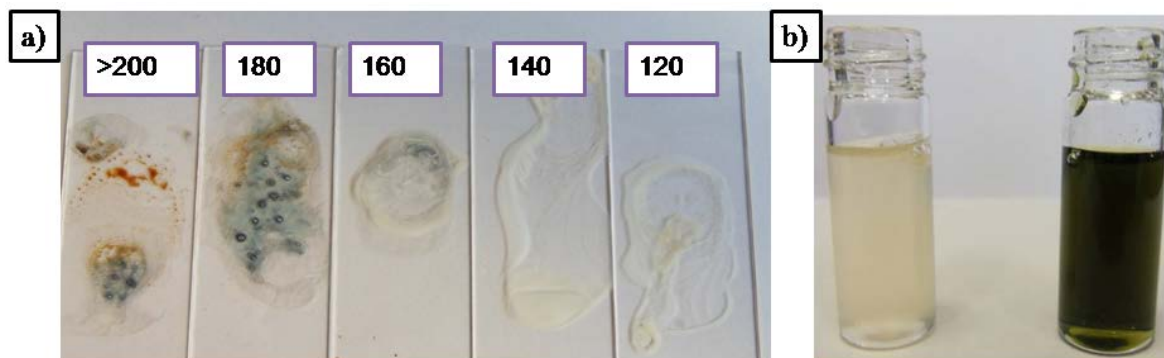


Abbildung 43: a) Polymerfilme aus einer TALPU-Dispersion (Durchmesser  $23 \pm 5$  nm, FSG 0,6 wt%), aufgeheizt auf einer Kofler-Heizbank (Zahlen in Kästen sind Temperaturen in °C); b) Die gleiche Probe redispersiert in Diethylenglykol links vor und rechts nach Erhitzen auf 180 °C im Ölbad.

Die Nachweisreaktion mit Ninhydrin ist sehr sensibel und die Nachweisgrenze liegt im ppm-Bereich.<sup>329</sup> Somit konnte gezeigt werden, dass ein Amin beim thermischen Abbau des genannten Polyurethans gebildet wurde, wobei eine sehr geringe Menge an Ninhydrin ausreichend war. Eine mögliche Anwendung dieses Polymers ist daher die einfache Anzeige des Überschreitens einer Temperaturgrenze von 180 °C. Weiterhin kann das Polymer als Opferschicht leicht wieder entfernt werden, da die entstehenden Abbauprodukte entweder flüchtig oder leicht abzuwaschen sind.

### 3.1.3.5. Synthese von TALPU-Nanokapseln

Um die Anwendung von TALPU als ein „intelligentes“ Material für Freisetzungsanwendungen zu demonstrieren, wurden in einem inversen Miniemulsionsprozess polymere Nanokapseln von Frau Dr. Grit Baier aus dem gleichen Arbeitskreis hergestellt. Für die Freisetzungsanwendungen wurde der hydrophile Farbstoff Sulforhodamin 101 (SR101) und der Photosäuregenerator Triphenylsulfoniumtriflat eingekapselt und um die Grenzfläche der wässrigen Phase eine Polyaddition aus TDI und DHD durchgeführt. SR101 wurde gewählt, da dessen Fluoreszenz über einen breiten pH-Bereich unabhängig vom Medium verläuft und auch nicht mit dem Diisocyanat TDI reagiert. Daher stellt dieser Farbstoff ein gutes Modell für die Diffusion eines hydrophilen Stoffes dar.<sup>330</sup> Für die

Freisetzungsexperimente wurden von Frau Dr. Grit Baier zwei verschiedene Nanokapseln hergestellt. In der einen Nanokapsel waren SR 101 und PSG enthalten, in der anderen, als Kontrollexperiment, nicht. Nach dem Verkapselungsprozess wurden die Nanokapseln, wie in Abbildung 44 dargestellt, redispergiert, um die Freisetzung von SR101 zu untersuchen.

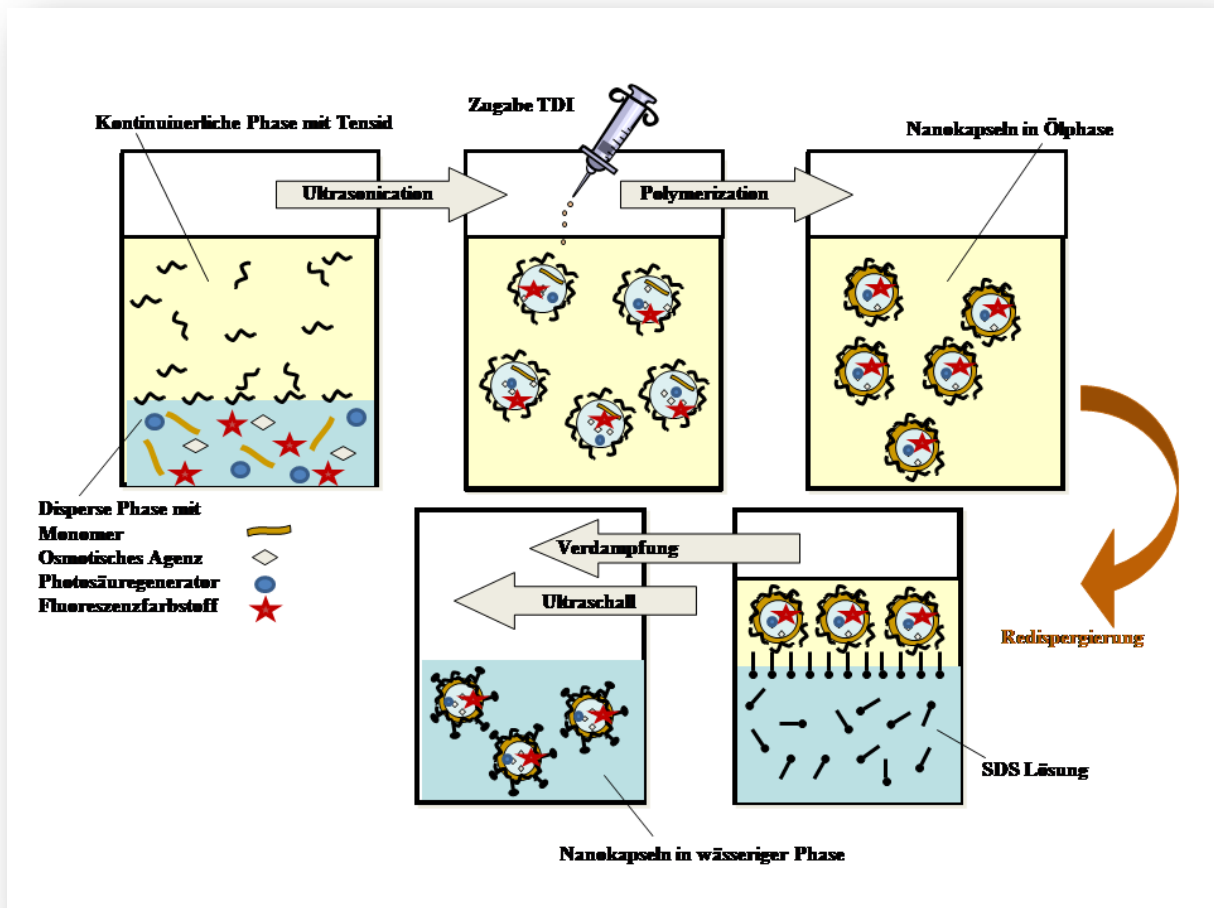
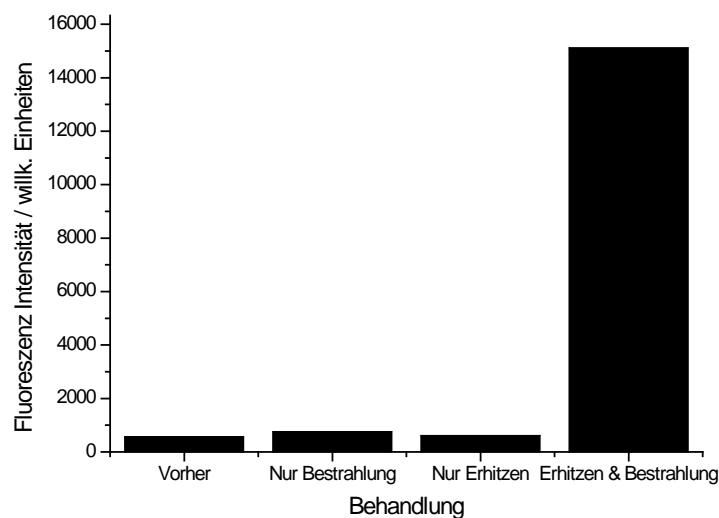


Abbildung 44: Herstellungs- und Redispergierungsprozess der Polymernanokapseln.

Die Freisetzung wurde bestimmt, indem die Nanokapseln bei  $14.000 \text{ U} \cdot \text{min}^{-1}$  für 20 min zentrifugiert wurden und der Überstand im Fluoreszenzspektrometer untersucht wurde. Die Kontrollprobe ohne Farbstoff diente zur Bestimmung des Streusignals im Fluoreszenzspektrometer. Das erhaltene Signal wurde von dem Wert, der bei der Ermittlung der Fluoreszenzintensität erhalten wurde, abgezogen. Der Anteil an freigesetztem Farbstoff wurde bestimmt als Differenz zwischen der Fluoreszenzintensität vor und nach der Bestrahlung mit UV-Licht. Die UV-Bestrahlung wurde mit einer Quecksilber-Dampflampe durchgeführt. Anschließend

wurde die Probe für 1 h auf 80 °C in Anlehnung an Ergebnisse über thermisch und sauer spaltbare Polycarbonate erwärmt.<sup>324</sup> Um das Ausbleichen des Farbstoffes zu ermitteln, wurde eine Farbstofflösung gleicher Konzentration in Wasser für die gleiche Zeit bestrahlt und die erhaltenen Ergebnisse mit dem erhaltenen Korrekturterm von 1,32 multipliziert. Wie in der folgenden Abbildung 45 gezeigt ist, konnte so nach 10 min Bestrahlung mit UV-Licht und einer Stunde Erhitzen der Probe auf 80 °C im Ölbad eine drastische Steigerung der Fluoreszenzintensität im Überstand festgestellt werden. Als Vergleich wurde ein Teil der Probe nur erhitzt oder nur bestrahlt, was zu keiner signifikanten Steigerung der Fluoreszenzintensität führte.



**Abbildung 45: Ergebnisse der Freisetzungsstudien von TALPU-Nanokapseln durch Bestrahlung mit UV-Licht. Anregungswellenlänge des Farbstoffes SR 101 590 nm, Emissionswellenlänge 610 nm.**

Die Ergebnisse belegen, dass die Nanokapseln durch die Freisetzung von Säure in ihrem Inneren aufgelöst wurden. Die Erhitzung alleine führte nicht zu einer Freisetzung des Farbstoffes durch Diffusion durch die Polymerhülle der Nanokapseln. Da nur eine geringe Menge an PSG eingekapselt war, war eine Erwärmung notwendig, um die Spaltung der tertiären Carbamatgruppen des Polymers zu beschleunigen. Zusätzlich würde die Freisetzung sehr lange dauern, wie in Abbildung 40 gezeigt wurde. Ein vollständiger Abbau der Nanokapseln konnte nicht erreicht werden, wie Untersuchungen im REM belegen konnten. Dies liegt an der Menge von Polyharnstoff, der durch Hydrolyse von TDI zum korrespondierenden Diamin mit anschließender Reaktion zum Harnstoff mit verbliebenem Diisocyanat entsteht. Es konnte jedoch eine deutliche Änderung der Morphologie beobachtet werden. Wie Abbildung 46 zeigt, verschwindet nach der Bestrahlung mit UV-Licht und anschließender Erwärmung die Kapselmorphologie vollständig und lässt nur

kolloidale Polymerreste zurück. Aus diesen Strukturen kann der Farbstoff SR101 gut austreten.

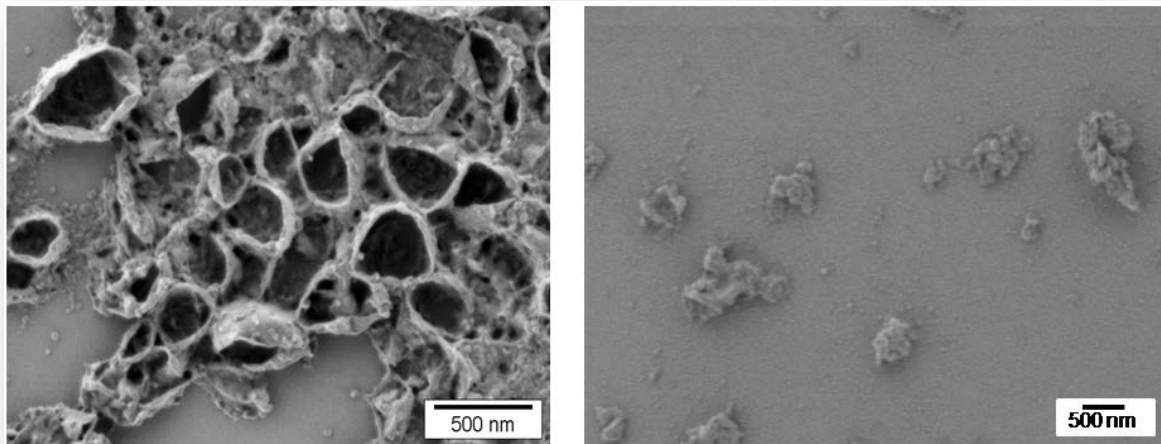


Abbildung 46: REM-Aufnahmen von TALPU-Nanokapseln vor (links) und nach 10 min Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe und anschließender Erwärmung auf 80 °C für 1 h.

### 3.1.3.6. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Synthese eines neuartigen Polyurethans beschrieben, das durch tertiäre Carbamatgruppen in seinem Polymerrückgrat einfach durch thermische oder saure Behandlung abzubauen ist. Gegenüber vergleichbaren Polyurethanen liegt die Abbautemperatur ca. 120 K niedriger, noch dazu ist es sehr einfach aus TDI und 2,5-Dimethylhexandiol herzustellen und erreicht hohe Molekulargewichte. Die entstehenden Abbauprodukte konnten mit TGA gekoppelt mit Massenspektrometrie, die eine präzise Bestimmung der Abbautemperatur erlaubt, und der Farbreaktion mit Ninhydrin nachgewiesen werden. Ebenso war es möglich, die Polymere durch Zugabe von Säure abzubauen. Diese Ergebnisse sind mit den erwähnten Ergebnissen von tertiären Polycarbonaten gut vergleichbar und belegen eine gute Übertragbarkeit des Systems. Weiterhin wurde die Synthese von TALPU-Nanopartikeln beschrieben, die als Beschichtung und Temperatursensor durch eine Blaufärbung bei ihrer Zersetzung dienen können. Hierzu wurde den Dispersionen eine sehr geringe Menge Ninhydrin zugesetzt.

In einem weiteren Versuch wurden TALPU-Nanokapseln hergestellt, in dem die Polyaddition der Monomere DHD und TDI an der Grenzfläche von Wassertröpfchen in inverser Miniemulsion durchgeführt wurde. Hierbei wurde die Freisetzung mit

einem eingekapselten Fluoreszenzfarbstoff untersucht. Um eine Säurespaltung zu erreichen, wurde ein Photosäuregenerator eingekapselt.<sup>331</sup> Da die Kolloidstabilität bei der Zugabe der notwendigen Säuremenge nicht mehr gewährleistet wäre, wurden die Nanokapseln von innen heraus sauer zersetzt, indem der Photosäuregenerator durch UV-Bestrahlung in eine Säure umgewandelt wurde. Dies ist für mögliche Freisetzungsanwendungen bedeutsam, da so die Menge an notwendiger Säure reduziert werden kann. Durch Erhitzen wurde der saure Abbau der Carbamatgruppen beschleunigt. Die entstehenden Abbauprodukte könnten dazu genutzt werden, erneut eine Polymerisation, z.B. mit Epoxiden, zu initiieren, womit eine mögliche Anwendung als selbstheilendes Material denkbar wäre.<sup>320</sup>

### 3.2. Hybridblockcopolymere

#### 3.2.1. Polyurethanblockcopolymere auf Basis von Makroazoinitiatoren

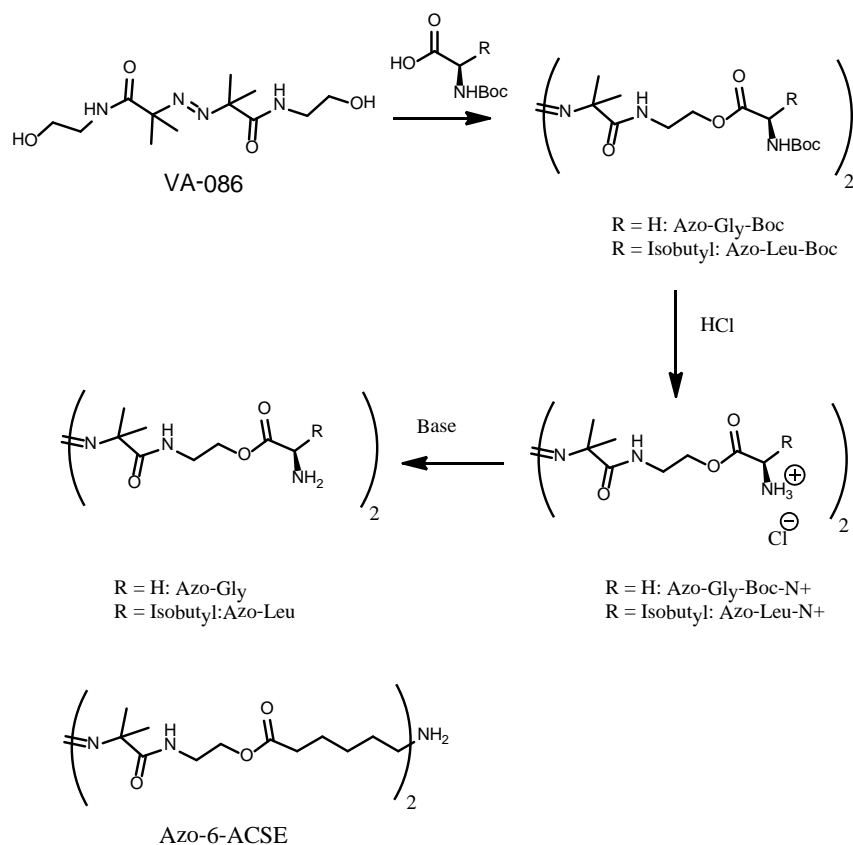
##### 3.2.1.1. Strategie

Wie bereits in der Arbeit von *König* et al. aus dem gleichen Arbeitskreis sollten Azoinitiatoren in ein Polyurethan eingebaut werden.<sup>23</sup> Die Methode sollte dabei signifikant verbessert werden. Da in der genannten Arbeit der Einbau der Azoinitiatoren unvollständig und auch der hergestellte Azoinitiator ein Stoffgemisch war, sollte ein Diamin-funktionalisierter Azoinitiator hergestellt werden. Amine reagieren mit Isocyanaten quantitativ zu Harnstoffen bei bedeutend mildereren Bedingungen.

Der Polyurethanblock bestand hierbei aus einem mit Isocyanat endfunktionalisiertem, kommerziell erhältlichen Polyethylenadipat mit einem Molekulargewicht von ca.  $3000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Somit wurde ein definierter Block vorgegeben, der mit dem aminfunktionalisierten Azoinitiator als Kettenverlängerer nach dem Präpolymerverfahren umgesetzt wurde (s. Kapitel 2.2.4).

##### 3.2.1.2. Synthese von aminfunktionalisierten Azo Initiatoren

Es wurden verschiedene Wege untersucht, um Azoinitiatoren mit Amingruppen zu erhalten. Kommerziell sind diese nicht erhältlich, da es zu Nebenreaktionen mit den Amingruppen in der großtechnischen Synthese kommt. Die notwendige Synthese zur Einführung von Amingruppen muss unbedingt bei niedrigen Temperaturen ablaufen, da ansonsten der Azoinitiator zerfällt. Nachdem eine *Mitsunobu*-Reaktion aufgrund der Reduktion der Azogruppe durch Triphenylphosphin fehlschlug, wurde eine DCC- (Dicyclohexylcarbodiimid) Kupplung mit Boc-geschützten Aminosäuren durchgeführt, die im nächsten Schritt mit Chlorwasserstoff ( $c = 4 \text{ Mol}\cdot\text{L}^{-1}$  in Dioxan) entschützt wurden. Auf diese Weise konnten in einer zweistufigen Synthese und nach Deprotonierung der entstandenen Ammoniumgruppe drei verschiedene Azoinitiatoren hergestellt werden. Der Syntheseweg ist in Abbildung 47 dargestellt.



**Abbildung 47: Syntheseweg zur Gewinnung von Diamin funktionalisierten Azoinitiatoren aus Boc-geschützten Aminosäure. Azo-6-ACSE wurden über den gleichen Weg aus 6-Aminocapronsäure synthetisiert.**

Die Entschützungen verliefen quantitativ und die Deprotonierung wurde durch Ausschütteln der organischen Phase mit ges. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung erreicht. Jedoch erwies sich Azo-Gly auch deprotoniert als wasserlöslich und konnte nur in geringer Ausbeute isoliert werden. Azo-Leu hingegen konnte in 60%iger Gesamtausbeute erhalten werden. Auf dem gleichen Weg konnte aus 6-Aminocapronsäure nach der Boc-Schätzung und darauffolgender DCC-Kopplung und Abspaltung der Boc-Gruppe der Initiator Azo-6-ACSE erhalten werden. Die experimentellen Details und Ergebnisse der Analytik sind in Kapitel 4.5.6 dargelegt.

Durch die milden Synthesebedingungen wurde die thermische Belastung der Azoinitiatoren minimiert und die Übertragbarkeit dieser Methode auf jede Aminosäure gewährleistet. Der wasserlösliche Azoinitiator Azo-Gly wurde im folgenden nicht verwendet, ist aber eine interessante Verbindung, da so in inverser Miniemulsion Polyurethane erhalten werden können, die eine hohe Konzentration an Azogruppen enthalten sollen. Da die Aminogruppe deutlich reaktiver als Hydroxidionen ist, kann so der Anteil an Polyharnstoff aus der Nebenreaktion mit Wasser vermindert werden.

### 3.2.1.3. Synthese von Polyurethan-Makroazoinitiatoren

Mit dem Azoinitiator Azo-Leu und dem oben erwähnten Polyester-Diisocyanat wurde eine Polyadditionsreaktion durchgeführt. Um eine möglichst exakte Stöchiometrie zu gewährleisten, wurde der Isocyanatgehalt des Prepolymers bestimmt. Hierzu wurde das Polymer in trockenem Toluol gelöst und mit einer genau definierten Menge an Dibutylamin umgesetzt. Das verbleibende Dibutylamin wurde anschließend in einer Rücktitration bestimmt. Die Detektion wurde mittels einer speziellen Elektrode für nichtwässrige Lösungen in Kombination mit einem Titrator Titrand© 802 (Fa. Metrohm) durchgeführt. Die Struktur des verwendeten Diisocyanat-Präpolymers zeigt Abbildung 48.

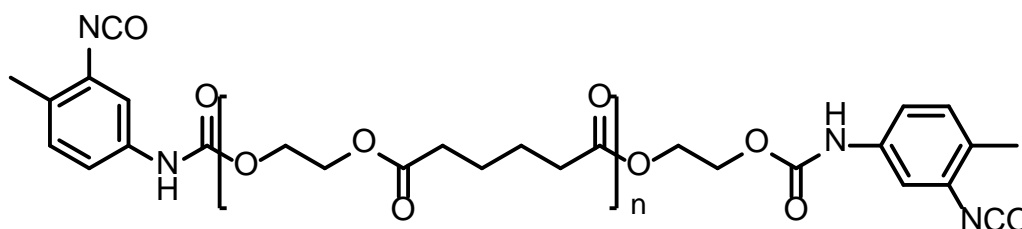


Abbildung 48: Struktur des verwendeten Diisocyanat Präpolymers.

Die so bestimmte Isocyanatmenge wurde mit der äquimolaren Menge an Azo-Leu bei Raumtemperatur in DMF umgesetzt. Nach einer Polymerisationszeit von 14 h ergab sich eine viskose Lösung. Es wurde versucht, eine Molekulargewichtsbestimmung durchzuführen. Dies erwies sich als schwierig, da das erhaltene Polymer schwerlöslich in DMF war. N-Methylpyrrolidon (NMP) erwies sich als das einzig geeignete Lösungsmittel. Daher wurde in NMP eine freie radikalische Polymerisation angeschlossen. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 11.

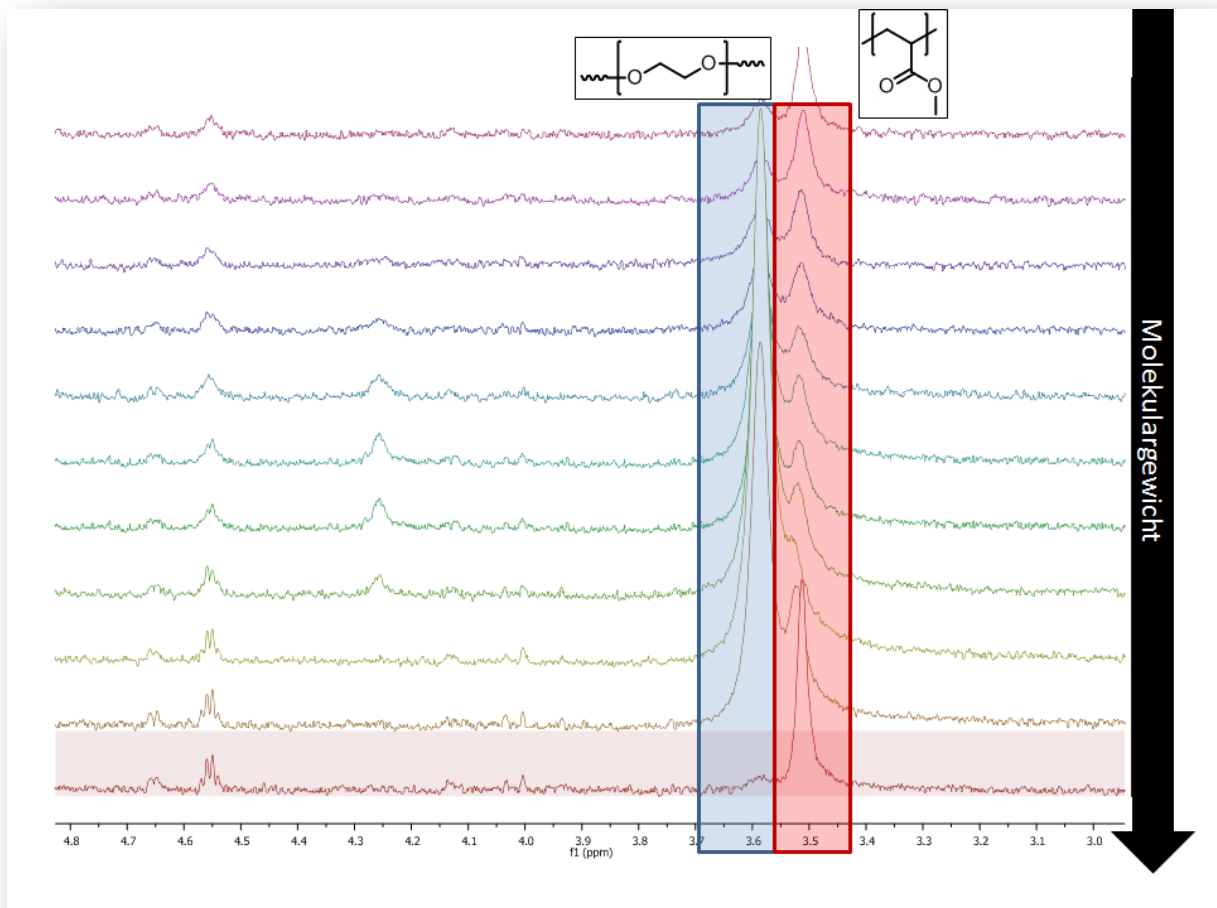
Tabelle 11: GPC-Analytik des erhaltenen PU-Makroazoinitiators und des daraus resultierenden Blockcopolymer.

Probe	$M_w^a$	PD
JMS-102	16000	2,1
JMS-112	48000	2,9

<sup>a</sup>: bestimmt mittels GPC in DMF, kalibriert auf PS-Standards.

Wie die Ergebnisse aus Tabelle 11 belegen, konnte ein hohes Molekulargewicht bei der Synthese des Makroazoinitiators erreicht werden. Ebenso konnte mit diesem PU-

Makroazoinitiator eine freie radikalische Polymerisation mit MMA durchgeführt werden. Das Molekulargewicht stieg dabei auf das Dreifache an und das Polymer ließ sich gut in THF und Chloroform lösen. Um zu überprüfen, ob es sich bei dem erhaltenen Polymer um ein reines Blockcopolymer handelt, wurde ein GPC-NMR durchgeführt. Die erhaltenen Ergebnisse zeigt Abbildung 49:



**Abbildung 49:** Ausschnitt aus dem GPC- $^1\text{H}$ -NMR Spektrum von PU-co-PMMA nach Polymerisation bei  $90\text{ }^\circ\text{C}$  über 14 h. Das verwendete Lösungsmittel war Deuterchloroform.

In dem Ausschnitt des NMR-Spektrums, der in Abbildung 47 gezeigt ist, sind die Signale des Polyesters (bei ca. 3,6 ppm) und des PMMAs (bei 3,5 ppm) hervorgehoben. Mit zunehmendem Molekulargewicht ändert sich die Zusammensetzung des Copolymers, so dass kein einheitliches Copolymer vorliegt. Dies ist auf die Rekombination des Makroazoinitiators aufgrund von Käfigeffekten im Lösungsmittel zurückzuführen. Wie bereits in der Einleitung im Kapitel 2.2.5 erläutert wurde, liegen die Initiatoreffizienzen bei meist unter 50%. Von der Firma Wako wird für PEG Makroazoinitiatoren mit einem Molekulargewicht von  $M_w=5.000\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  eine

Initiatoreffizienz von 60% angegeben. Daher wurde im folgenden auf kontrollierte radikalische Polymerisationstechniken ausgewichen.

### 3.3. Kupfer katalysierte Reaktionen

#### 3.3.1. ATRP von PU-Makroinitiatoren

##### 3.3.1.1. Strategie

Da im vorhergehenden Kapitel 3.2.1 festgestellt wurde, dass die Initiatoreffizienz von Makroazoinitiatoren zu gering war, um einheitlich Blockcopolymere zu erhalten, sollten Makroinitiatoren für eine ATRP hergestellt werden. Dies sollte durch ein dreistufiges Verfahren erreicht werden, bei dem:

- 1.) Das Polyurethan auf Basis des vorher erläuterten TALPUs (s. Kapitel 3.1.3) hergestellt wurde;
- 2.) Durch Zugabe von überschüssigem TDI die Endgruppenfunktionalisierung sichergestellt wurde. Anschließend wurde durch die Zugabe eines noch größeren Überschusses eines reaktiven, mit Hydroxylgruppen funktionalisierten ATRP-Initiators das Polymerende und verbliebenes TDI funktionalisiert. Das erhaltene Polymer wurde mehrmals gelöst und ausgefällt, um niedermolekulare Einheiten und den Überschuss der eingesetzten Reagenzien abzutrennen.
- 3.) Anschließend wurde eine ATRP mit dem erhaltenen Makroinitiator sowohl in Lösung als auch in Miniemulsion durchgeführt. Für die Miniemulsionstechnik wurde das AGET-Verfahren (s. Kapitel 2.2.6.1.3) verwendet, da eine Miniemulsion nicht unter Schutzgas erhältlich ist.

Das Verfahren ist grafisch in der Abbildung 50 gezeigt.

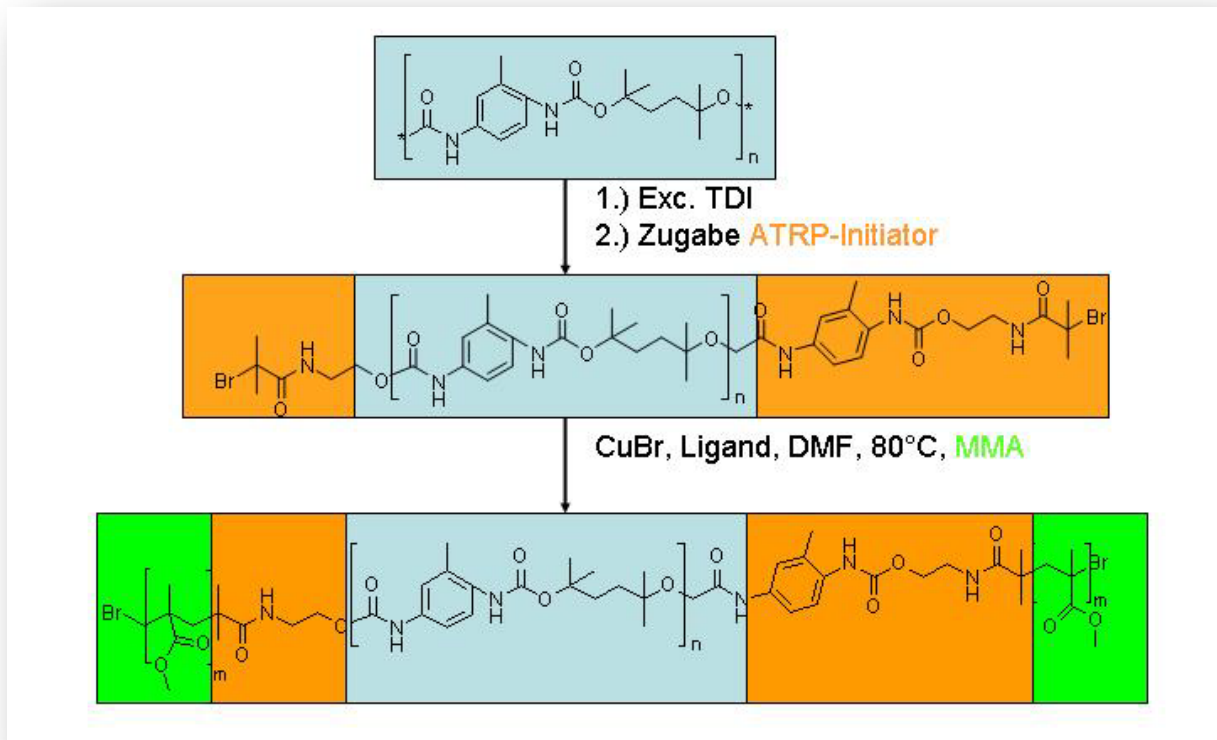


Abbildung 50: Strategie zur Herstellung von PU-Blockcopolymeren mit MMA durch geeignete Endfunktionalisierung und anschließend durchgeführter ATRP.

Weiterhin sollte die Phasenseparation der Blockcopolymeren in Heterophasensystemen untersucht werden, die durch verschiedene Miniemulsionstechniken erhalten wurden. Hierbei sind verschiedene Strukturen zugänglich, die in Abbildung 51 gezeigt sind.

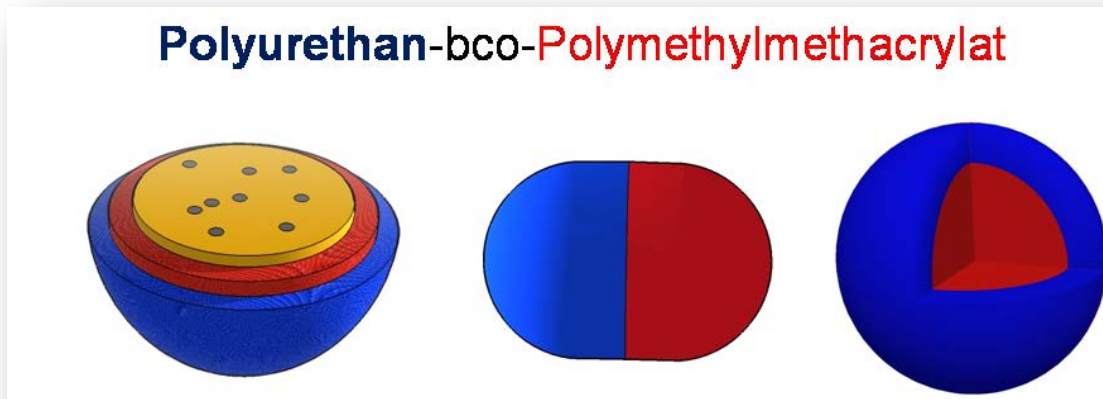


Abbildung 51: In Heterophase zugängliche Partikel- und Kapselstrukturen. Links: Phasenseparation an einer Kapselwand, Mitte: Januspartikel, rechts: Kern-Schale-Partikel.

### 3.3.1.2. Synthese der Makroinitiatoren

Damit nach dem oben genannten Weg ATRP-Makroinitiatoren hergestellt werden konnten, mussten zuerst reaktive ATRP-Initiatoren synthetisiert werden, die eine Hydroxylgruppe aufwiesen. Hierzu wurde einer der gebräuchlichsten ATRP-Initiatorklassen - Bromo-Isobuttersäureester – durch Veresterung von Bromoisobuttersäurebromid mit Ethanolamin hergestellt. Die Reaktion ist in Abbildung 52 gezeigt.

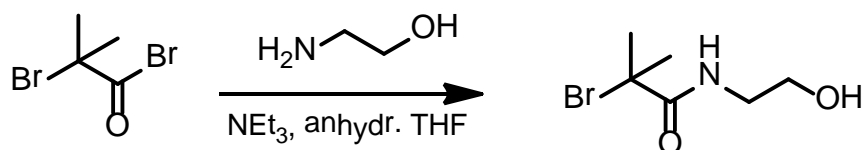


Abbildung 52: Synthese eines reaktiven hydroxylfunktionalisierten ATRP-Initiators zur Reaktion mit Isocyanaten.

Zwar war die Aminogruppe von Ethanolamin reaktiver gegenüber der Hydroxylfunktion, eine säulenchromatographische Aufreinigung war jedoch trotzdem erforderlich, da eine Nebenreaktion trotz Anwendung niedriger Reaktionstemperaturen von bis zu  $-15\text{ °C}$  durch Kühlung in einem Salz/Eis Gemisch nicht auszuschließen war. Ein weiterer Hydroxyl-Initiator, der für die ATRP von Styrol geeigneter sein sollte, wurde, wie in Abbildung 53 dargestellt, durch die Reduktion von 4-Brommethylbenzoesäure mit einem Überschuss von

Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) bei 0 °C unter Eiskühlung synthetisiert. Eine Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid (LAH) schlug fehl, da das Bromid durch ein Hydrid substituiert wurde.

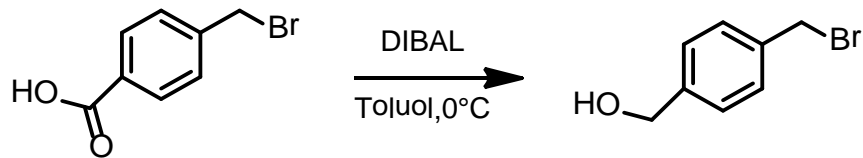


Abbildung 53: Synthese eines OH-funktionellen ATRP-Initiators für die Polymerisation von Styrol.

Die Polyurethane wurden, wie oben (Kapitel 3.1.3.4) beschrieben, bei 80 °C innerhalb von 48 h mittels Polymerisation von DHD mit TDI hergestellt. Anschließend wurde ein Aliquot TDI hinzugegeben und weitere 24 h bei 80 °C reagiert, um die Polymerketten mit Isocyanateinheiten zu funktionalisieren. Nun wurde in einem deutlich höheren Maße als die zugegebene Menge TDI der hydroxyfunktionalisierte ATRP-Initiator zugesetzt. Die erhaltenen Polymere wurden in einem Fällungsbad von 0,33/0,33/0,33 v/v/v Methanol/Wasser/ges. NaCl-Lsg. ausgefällt, getrocknet und in THF gelöst und ein zweites Mal in Diethylether ausgefällt, um sämtliche Verunreinigungen und niedermolekularen Verbindungen zu entfernen. Auf diese Weise konnte auch überschüssiges und mit dem Initiator reagiertes TDI entfernt werden. Die synthetisierten PU-Polymere sind in Tabelle 12 aufgelistet.

Tabelle 12: Synthetisierte Polyurethan-ATRP-Makroinitiatoren in verschiedenen Lösungsmitteln.

Ansatz	Lösungsmittel	Katalysator <sup>a</sup>	Molekulargewicht <sup>b</sup> $M_w / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	PD <sup>c</sup>
JMS-106	THF	DABCO	18500	2,8
JMS-139- MMA	DMF	DABCO	28100	3,1
JMS-139- Styrol	DMF	DABCO	20200	6
JMS-150- Styrol	DMF	DBTL	68300	7
JMS-154a	DMF	DBTL	22100	1,85
JMS-154b	DMF	DBTL	22700	1,7
JMS-184	DMF	DBTL	17800	1,5
JMS-261	DMF	DBTL	15100	1,8
JMS-313b	DMF	DBTL	14600	1,8
JMS-359	DMF	DBTL	14200	2,0

<sup>a</sup>:  $c = 2 \text{ mol}\%$ ; <sup>b</sup>: bestimmt mittels GPC in DMF, kalibriert gegen PS-Standards; <sup>c</sup>:  $M_w/M_n$

Ansatz JMS-150 funktionalisiert mit dem Initiator zur Polymerisation von Styrol zeigte ein sehr hohes Molekulargewicht. Der Ansatz war bereits kaum noch in DMF löslich. Die Molekulargewichtsverteilung war sehr breit, was auf die hochviskose Polymerisationslösung zurückzuführen war. Im Folgenden wurde die Konzentration der Monomere auf 5 Gew% abgesenkt (zuvor 12,5 Gew%). Daraufhin wurden Polydispersitäten kleiner als zwei erhalten, was einerseits durch die geringere Konzentration mit dem daraus bedingten besseren Verlauf der Polymerisation und andererseits durch die oben erwähnte Aufreinigungsprozedur zu begründen ist. Die experimentellen Details sind in Kapitel 4.5.9 zu finden.

Es wurde untersucht, ob sich das Molekulargewicht der PU-Makroinitiatoren durch die Anwendung von Ultraschall in Miniemulsion verringert. Hierzu wurden 200 mg Polymer in Chloroform eingewogen und unter Standardbedingungen ( $\frac{1}{2}$ " Spitze, 90% Amplitude, 2 min bei 0°C) mit Ultraschall behandelt. Es konnte kein signifikanter Unterschied der Molekulargewichte vor und nach Beschallung festgestellt werden.

### 3.3.1.3. *ATRP von PU-ATRP-Makroinitiatoren in Lösung.*

Mit ausgewählten Makroinitiatoren wurde eine ATRP in DMF durchgeführt, um die Synthesebedingungen auszutesten. Hierzu wurde das Polymer in DMF zusammen mit dem Liganden Pentamethylen-diethylentriamin (PMDETA) und MMA in einem Schlenkrohr gelöst und entgast. Anschließend wurde in einer Glovebox unter Argon (Sauerstoffgehalt <10 ppm) Kupfer(I)bromid zugegeben und die Lösung über Nacht bei 65 °C polymerisiert. Dabei wurden unterschiedliche Methacrylate und auch Styrol als Monomer eingesetzt. Letzteres lieferte jedoch keine Blockcopolymere. Die Polymere wurden anschließend in Methanol ausgefällt und zeigten eine gute Löslichkeit in Chloroform, was durch die PMMA-Blöcke begründet war. Das Monomer HEMA (Hydroxyethylmethacrylat) wurde ebenfalls untersucht.

Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse der synthetisierten Blockterpolymere, die experimentellen Details finden sich in Kapitel 4.5.10.

Tabelle 13: Erhaltene PU-Terpolymere durch ATRP in DMF bei 80 °C.

Ansatz	Initiator	Monomer	Zeit / h	Molekulargewicht <sup>a</sup> $M_w / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	PD <sup>b</sup>
JMS-145a	JMS-116	MMA	1	22100	1,58
JMS-145b	JMS-116	MMA	14	81300	3,60
JMS-265a	JMS-261	Styrol	8	Keine Reaktion	
JMS-265b	JMS.261	MMA	14	240000	1,72
JMS-319a	JMS-261	MMA	4	29500	1,45
JMS-319b	JMS-261	HEMA	4	34000	1,58
JMS-324	JMS-261	MMA	3	26350	1,49
JMS-332	JMS-313b	MMA	8	88800	1,51
JMS-333b	JMS.313b	HEMA	8	243100	3,57

[I]:[M]:[Cu(I)]:[Cu(II)]:[PMDETA] 1:150:1:0,1:1; <sup>a</sup>: bestimmt mittels GPC in DMF, kalibriert gegen PS Standards; <sup>b</sup>:  $M_w/M_n$

Die in Tabelle 13 gezeigten Ergebnisse belegen, dass eine Initiierung der Polymerisation erfolgreich und eine Kontrolle über die Polymerisation möglich war. Lediglich Probe JMS-333b weist eine stark verbreiterte Polydispersität auf. Da HEMA ein sehr reaktives Monomer war, war die Polymerisationszeit wahrscheinlich zu lang gewählt und der Umsatz zu hoch. Für kürzere Polymerisationszeiten gelang auch hier eine sehr gute Kontrolle. Im Elugramm der GPC waren Reste des Makroinitiators zu finden und das erreichte Molekulargewicht liegt über dem theoretischen Molekulargewicht für vollständigem Umsatz von  $M_{w,theor}=110.000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Generell lief die Polymerisation sehr langsam ab, wodurch die Polymerisationszeit mit 8 h relativ lang war. Dies liegt in der Addition von Kupfer(II)bromid, das die auftretende Radikale schneller wieder deaktiviert und so die Geschwindigkeitskonstante der Polymerisation absenkt und die Kontrolle über die Polymerisation erhöht. Die Polydispersität verbesserte sich leicht und sank von 1,8 auf Werte von um 1,5. Ein ähnliches Verhalten wurde bereits für andere Makroinitiatoren, die durch eine Stufenwachstumsreaktion erhalten wurden, von Gaynor et al. gezeigt.<sup>332</sup> Wenn breit verteilte Makroinitiatoren sehr gleichförmig in ihrer Polymerkette verlängert werden, so verringert sich die Uneinheitlichkeit, da der Anteil des kurzen uneinheitlichen Blocks geringer ist. Eine mögliche Erklärung könnte aber auch das unterschiedliche

Diffusionsverhalten der Polymerketten sein, wobei kürzere Ketten schneller diffundieren können und so etwas schneller wachsen. Eine Untersuchung mittels  $^1\text{H}$ -NMR Spektroskopie unterstützt die erhaltenen Ergebnisse. Hierbei wurden die Signale bei 3,54 ppm (Methoxy-Peak von PMMA) und die Signale der Methylgruppen des PUs bei 1,41 ppm integriert und basierend auf den Ergebnissen der GPC-Analytik des Terpolymers eine Sequenz von  $\text{PMMA}_{420}\text{-PU}_{44}\text{-PMMA}_{420}$  errechnet. Das NMR-Spektrum ist in Abbildung 54 gezeigt.

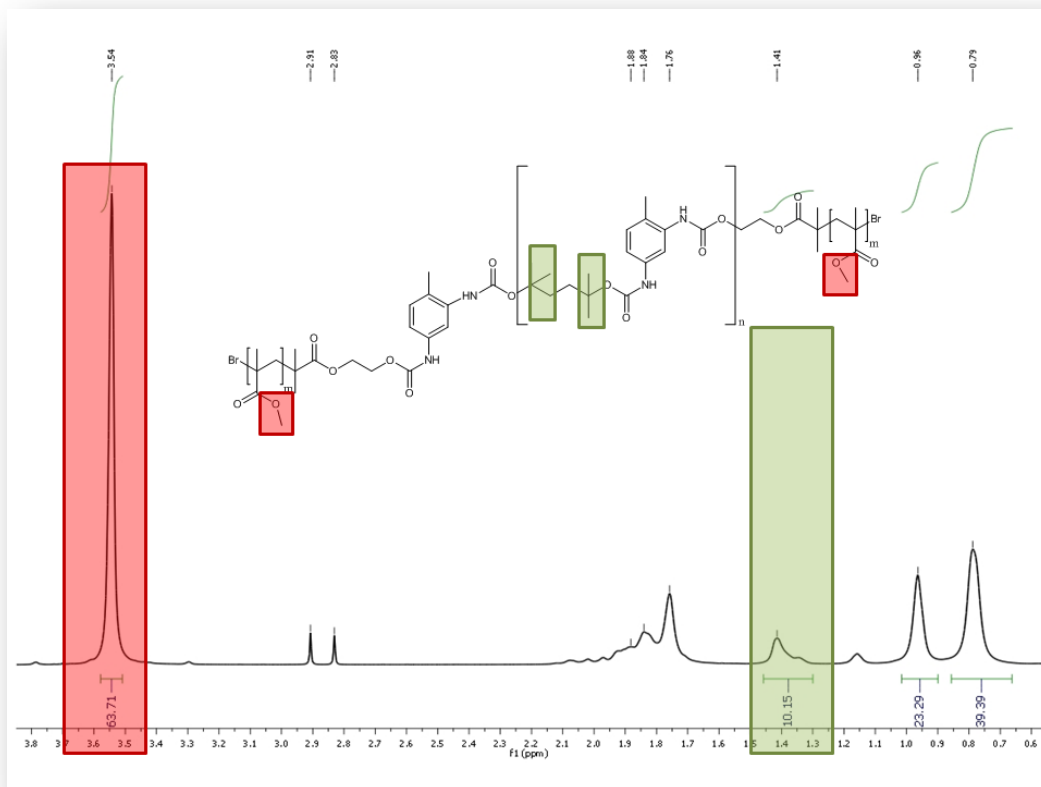


Abbildung 54:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz) von Polymer JMS-332b. Zur Berechnung der Anzahl an Wiederholungseinheiten wurden die Methylgruppen von PU (grün markiert) und die Methoxygruppen von PMMA (rot markiert) integriert.

#### 3.3.1.4. Phasenseparation von Polyurethanterpolymeren in Miniemulsion

Mittels der Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungsmethode in Miniemulsion wurden Nanopartikeldispersionen erhalten. Hierbei wurde das Polymer in Chloroform gelöst und in einer 0,3 gew%igen SDS Lösung emulgiert und mit Ultraschall 3 min lang (30 s Schallen, 10 s Pause, 90% Amplitude,  $\frac{1}{2}$ " Spitze, Eiskühlung) behandelt. Chloroform wurde anschließend bei 50 °C im Ölbad innerhalb von 4 h verdampft und

so die Polymerpartikeldispersion erhalten. Die Nanopartikel wurden mittels TEM und REM untersucht. Die Ergebnisse sind in Abbildung 55 gezeigt.

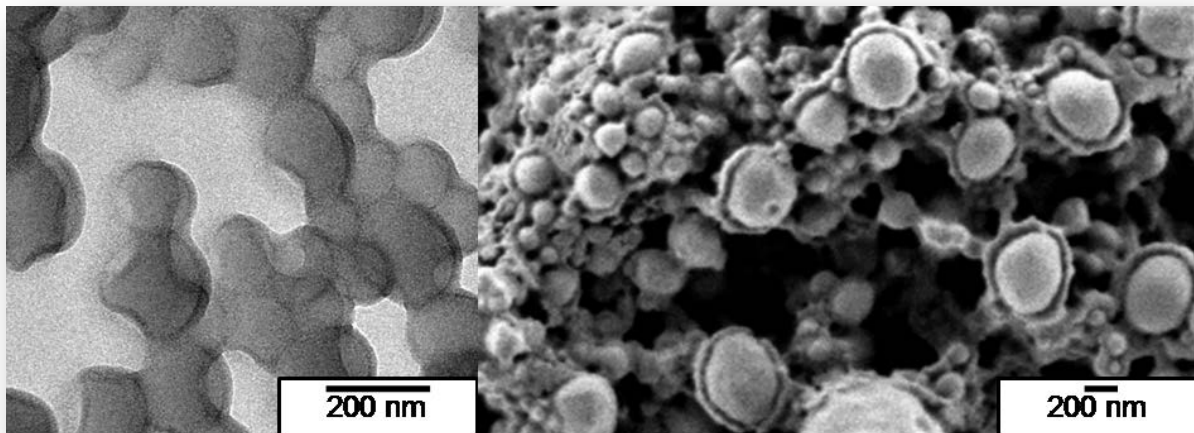
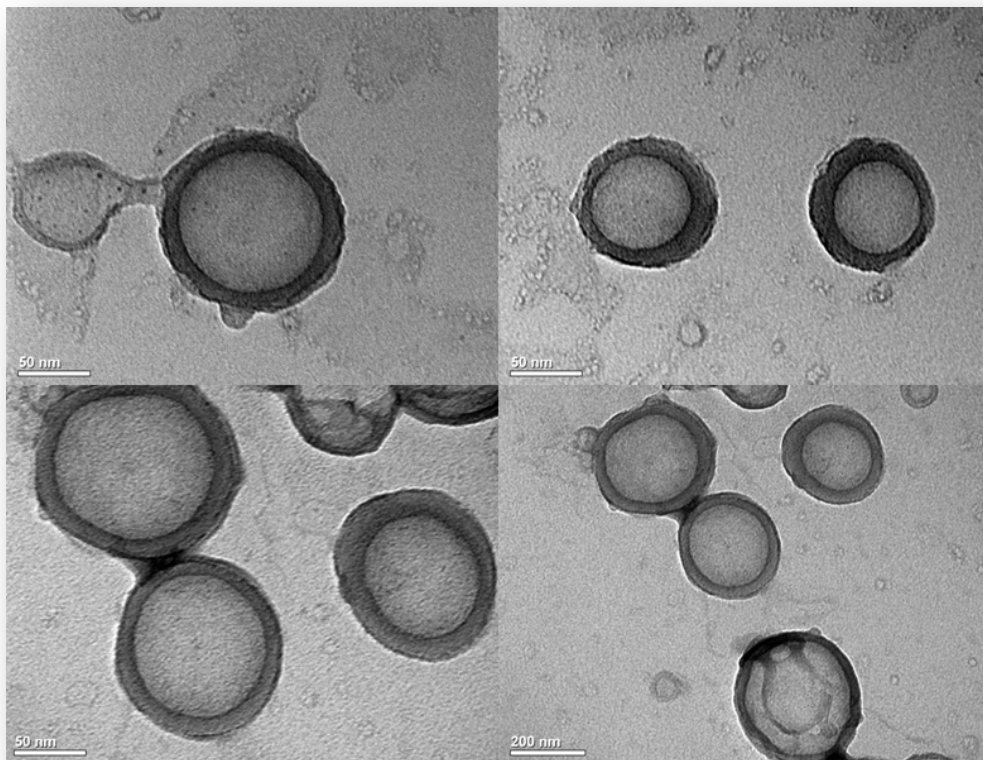


Abbildung 55: Links TEM-Aufnahme (aufgenommen von Katrin Kirchhoff, gefärbt mit RuO<sub>4</sub>) und rechts REM Aufnahme von Polyurethanterpolymerpartikeln (Polymer JMS-265).

Die elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigten, dass die erhaltenen Nanopartikel sehr polydispers waren. Die Partikel wurden für die Untersuchung mittels TEM mit RuO<sub>4</sub> angefärbt, das durch Anlagerung an Doppelbindungen und aromatische Ringe Polymerregionen dunkel anfärbt. Wie in Abbildung 55 zu erkennen ist, zeigen die hergestellten Partikel eine Kern-Schale-Morphologie, wobei der dunklere äußere Rand der Polyurethanblock ist, der durch RuO<sub>4</sub> dunkler erscheint. Ein Kippen des TEM-Grids schloss eine Artefaktmessung aus. Die REM-Aufnahmen zeigten ebenfalls ein ungewöhnliches Bild. Die unbeschichteten Partikel zeigten selbst bei niedrigen Spannungen von 0,2 kV eine Kern-Schale-Struktur, wobei die äußere Hülle durch den Elektronenstrahl des REMs abgebaut wurde. Dies stützt die Ergebnisse, die durch das TEM erhalten wurden. Der Polyurethanblock ist, wie in Kapitel 3.1.3.4 erläutert, labil, und zeigte auch in reiner Form eine große Empfindlichkeit gegenüber dem Elektronenstrahl. Da der Polyurethanblock hydrophiler als PMMA ist, ist zu erwarten, dass er sich an die Grenzfläche eines Kern-Schale-Partikels anordnet. Janus-Partikel-Strukturen wurden in keinem Fall beobachtet. Im Fall der Vorgängerarbeit von *König* et al. wurde keine Phasenseparation der Polyurethan-Blockcopolymeren mit Styrol beobachtet, was durch die Polydispersität der Polymerzusammensetzung begründet wurde.<sup>23</sup>

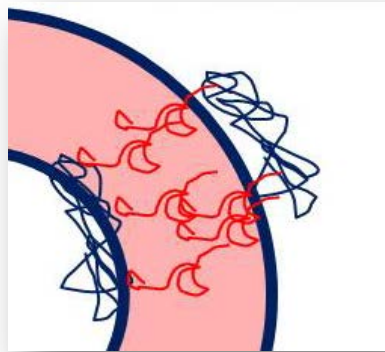
Weiterhin wurde von Herrn Dipl. Chem. Roland Staff aus dem gleichen Arbeitskreis mit einer von ihm entwickelten Methode<sup>333</sup> Nanokapseln aus dem Polymer JMS-332 hergestellt und mittels TEM analysiert. Hierbei wurde das Polymer in Chloroform gelöst und Hexadekan zugegeben. Anschließend wurde diese Lösung in einer 0,1 gew%igen SDS Lösung emulgiert und eine Miniemulsion durch 2 minütige Behandlung der Emulsion mit Ultraschall (30 s Schallen, 10 s Pause, Eiskühlung, 70% Amplitude) hergestellt. Chloroform wurde bei 40 °C unter Rühren verdampft. Die erhaltenen Nanokapseln wurden im TEM untersucht. Die erhaltenen Ergebnisse zeigt Abbildung 56.



**Abbildung 56:** TEM-Aufnahmen (aufgenommen von Roland Staff) von Probe RS-224 mit Polymer JMS-313b. Obere Reihe ohne Anfärbung, untere Reihe nach 30 min Anfärbung im RuO<sub>4</sub>-Dampf. Proben wurden mit Kohle bedampft.

Durch die oben erwähnte Methode wurden Nanokapseln erhalten, die eine Phasenseparation an ihrer Grenzfläche aufwiesen. Dabei wurde ein dunkler Rand an der Außen- und Innenseite der Nanokapseln beobachtet. Dieser Rand wurde mit einer längeren Färbezeit mit RuO<sub>4</sub> immer dunkler, was auf die Anwesenheit von aromatischen Systemen durch die Benzolringe des PU-Blocks schließen lässt. Wie bereits oben erläutert, erscheint eine Anordnung des PU-Blocks an der Außenseite logisch aufgrund seiner Hydrophilie. Jedoch besteht die innere Phase der

Nanokapseln aus Hexadekan, das äußerst hydrophob ist. Die Kapselwände zeigten in unterschiedlich eingesetzten Polymerkonzentrationen immer die ungefähr gleiche Wandstärke und lediglich die Größe der Nanokapseln variierte. Dies lässt den Schluss zu, dass sich die Polymere ähnlich einer Lipid-Doppelschicht anordnen, wobei die PMMA-Blöcke in die Mitte der Kapselwände zeigen. Ein Modell hierzu zeigt Abbildung 57.



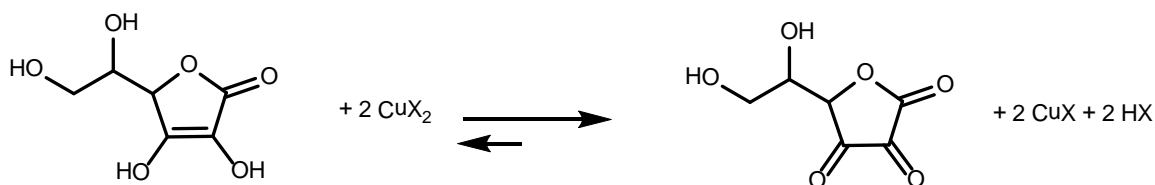
**Abbildung 57: Modell zur Anordnung eines Polyurethanterpolymers in der Kapselwand. Blau: PU-Block, rot: PMMA Block.**

Es wird angenommen, dass sich die PMMA-Blöcke des Terpolymers gegenseitig durchdringen und zwischen zwei PU-Blöcken anordnen. Offensichtlich ist dies eine günstigere Konfiguration für das Terpolymer, als nur den PU-Block auf der Außenseite der Kapselwand anzuordnen. Eine größere Kapselwandstärke kann nicht erreicht werden, ohne die Polymerketten zu entknäulen, was einen erheblichen Energieaufwand mit sich bringt.

### ***3.3.1.5. Synthesen von PU-Terpolymeren durch AGET-ATRP in Miniemulsion.***

Das oben beschriebene System der Synthese von PU-Terpolymeren durch die ATRP sollte auf die inverse Miniemulsionstechnik übertragen werden. Da eine Herstellung der Miniemulsion unter Schutzgas extrem aufwändig wäre, wurde das AGET-Protokoll (s. Kapitel 2.2.6.1.3) verwendet. Das Prinzip zeigt Abbildung 58. Hierbei wurden die Polyurethan-Makroinitiatoren zusammen mit Kupfer(II)bromid und einem geeigneten Liganden sowie dem Monomer in DMF gelöst und eine Miniemulsion hergestellt. Als kontinuierliche Phase wurde Cyclohexan oder Isooctan verwendet. Nach der Herstellung der Miniemulsion wurde diese durch Einleiten von Argon

entgast und anschließend wässrige Ascorbinsäurelösung zugegeben, um den entstandenen Kupfer(II)komplex zu Kupfer(I) zu reduzieren. Weiterhin hat die AGET-ATRP den Vorteil, höhere Molekulargewichte zu liefern und Abbruchreaktionen am Anfang der Polymerisation zu unterdrücken.



**Abbildung 58: Prinzip der AGET-ATRP: Kupfer(II)-Verbindungen werden durch Ascorbinsäure zu Kupfer(I)-Verbindungen reduziert.**

Die Miniemulsion machte das ATRP-System komplexer, da die Zugabe von wässrigen Lösungen und anderen Lösungsmitteln eine größere Herausforderung an z.B. den Liganden stellten. Dieser musste sowohl Kupfer(II) wie auch Kupfer(I) sehr gut komplexieren und die Komplexe durften nur in der dispersen Phase löslich sein. Sollte einer der beiden Oxidationsstufen der erhaltenen Kupferkomplexe besser löslich in der kontinuierlichen Phase sein, so würde er dem Gleichgewicht der Polymerisationsreaktion entzogen, womit die Kontrolle über die Reaktion verloren ginge. Für eine inverse Miniemulsion mussten die Kupferkomplexe wasserlöslich sein, weswegen hauptsächlich Liganden auf der Basis von Bipyridinen in Frage kamen. Jedoch sind diese meist selbst in Wasser wenig löslich und außerdem ist die Reaktivität dieser Kupferkomplexe vergleichsweise niedrig. Diese Komplexe mit einem nur zweizähligen Liganden weisen auch eine geringere Hydrolysestabilität auf. Zum anderen sollte der Komplex eine möglichst hohe Aktivität aufweisen, damit die Reaktionstemperaturen gesenkt werden konnten. Die Wahl fiel schließlich auf Tris-[(2-pyridyl)methyl]amin (TPMA), einen vierzähligen Liganden, der einen der reaktivsten Komplexe für die ATRP liefert.<sup>334</sup> Kupfer(I)-Komplexe mit aliphatischen Stickstoffliganden wie dem reaktiveren Me<sub>6</sub>TREN und PMDETA neigen jedoch in Gegenwart zu Wasser, auch in Gemischen mit DMF oder DMSO, zur Disproportionierung.<sup>335</sup> TPMA wurde bereits in inversen Miniemulsionssystemen mit sehr gutem Erfolg eingesetzt.<sup>227</sup> Der Ligand TPMA wurde über eine einstufige Synthese in 35% Ausbeute aus 2-Picolylchlorid Hydrochlorid und 2-Picolylamin erhalten, wie in Abbildung 59 gezeigt.<sup>336</sup> Experimentelle Details sind in Kapitel 4.5.8 geschildert.

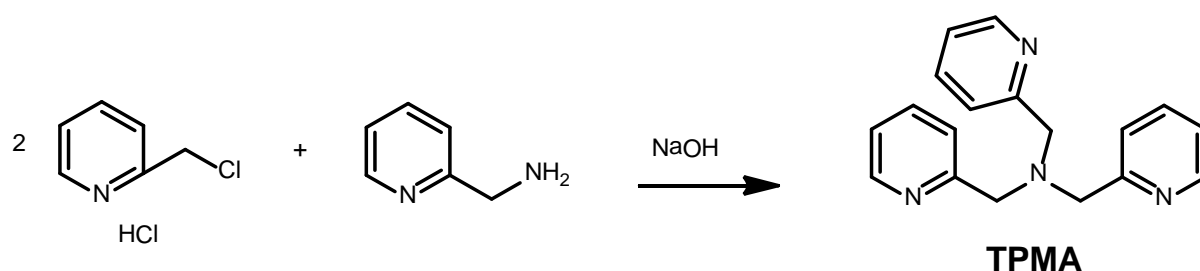


Abbildung 59: Synthese des Liganden TPMA.

Die Monomere MMA, HEMA und Acrylnitril (AN) wurden zu polymerisieren versucht. Neben dem nichtionischen Tensid P(E/B-bco-PEO) wurden auch die Tenside Polyglycerin-Polycrinoleat (PGPR) und Fortegra 100 verwendet, wobei das letztere völlig ungeeignet und PGPR nur bedingt geeignet war, da die Emulsionen nicht stabil waren. Daher werden im Folgenden nur Ergebnisse von inversen Miniemulsionen, die mit 1,5 gew% P(E/B-bco-PEO) Tensid stabilisiert wurden, besprochen, die einem Ausschnitt aus 38 Ansätzen entsprechen.

Tabelle 14: Hergestellte AGET-ATRP-Blockcopolymer mit verschiedenen Lösungsmitteln und verschiedenen Phasenzusammensetzungen unter Verwendung des Tensides P(E/B-bco-PEO).

Nr.	Monomer	Zeit / h	T / °C	Phasen	$M_w / \text{g} \cdot \text{mol}^{-1a}$	PD <sup>b</sup>
JMS-210	HEMA	3	30	CH / DMF	191500	3,31
JMS-220	HEMA	3	30	CH / DMF-H <sub>2</sub> O	182000	3,21
JMS-223	HEMA	Ü.N.	50	CH / DMF-H <sub>2</sub> O	349000	8,61
JMS-227	HEMA	2	30	CH / DMF-H <sub>2</sub> O	426000 <sup>d</sup>	1,92
JMS-228 a	HEMA	1	RT	CH / DMF-H <sub>2</sub> O	280300	3,65
JMS-228 b	MMA	1	RT	CH / DMF- H <sub>2</sub> O	instabil	%
JMS-233 <sup>a</sup>	MMA	1	30	IO / DMF	282000	1,26
JMS-236 <sup>a</sup>	AN	1	RT	IO /DMF	348000 <sup>e</sup>	1,33
JMS-238 a	HEMA	1	RT	IO / Dioxan	215000 <sup>c</sup>	1,44
JMS-238 b	HEMA	1	RT	IO / NMP	103000 <sup>c</sup>	1,85

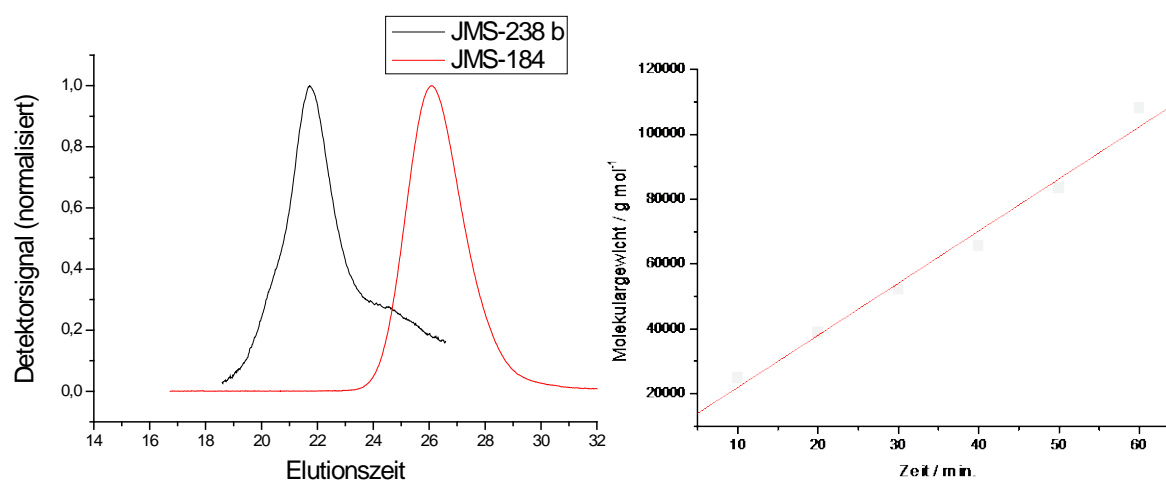
<sup>a</sup>: bestimmt durch GPC bei 60 °C, DMF als Lösungsmittel, kalibriert auf PS-Standards; <sup>b</sup>:  $M_w/M_n$ , <sup>c</sup>: theoretisches Molekulargewicht 186000 g·mol<sup>-1</sup>; <sup>d</sup>:phasensepariert; <sup>e</sup>: bimodale Verteilung, RT: Raumtemperatur

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse zusammengefasst, die durch eine ATRP in Miniemulsion erhalten wurden. MMA als Monomer war nicht mit Cyclohexan als

kontinuierliche Phase verwendbar, da bei der Zugabe von MMA der Makroinitiator ausfiel und keine stabile Dispersion erhalten wurde. Daher wurden alle folgenden Polymerisationen mit HEMA und AN durchgeführt. Hierbei bewährte sich das System Cyclohexan(CH)/DMF/Wasser nicht, da die erhaltenen Polymere eine sehr breite Molekulargewichtsverteilung zeigten. Die Zugabe von Wasser war jedoch notwendig, um die Dispersion zu stabilisieren. Wurde als kontinuierliche Phase Isooctan (IO) verwendet, so konnte auf Wasser verzichtet werden. In allen Fällen wurden in sehr kurzer Zeit von einer bis drei Stunden ein sehr hohes Molekulargewicht von 200000 bis  $350000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  erhalten werden. Dies liegt an der Verwendung eines sehr aktiven Katalysators, der eine Polymerisation bei Raumtemperatur ermöglicht. Erhöhte Reaktionstemperaturen ( $50^\circ\text{C}$ ), stellvertretend am Beispiel von JMS-223 gezeigt, führten daher zu einem Verlust der Reaktionskontrolle, wie an der sehr großen Polydispersität zu erkennen ist. Die Verwendung von Isooctan als kontinuierliche Phase lieferte deutlich engere Polydispersitäten von 1,3, die von einer sehr guten Kontrolle zeugen. Einerseits kann dies durch das Fehlen von Wasser in der kontinuierlichen Phase liegen, da ein Teil des Katalysators hydrolysieren kann. Dies geschieht stärker für Kupfer(II)-Halogenide, die anschließend Wasser koordinieren. Hierdurch geht die deaktivierende Spezies und damit die Kontrolle über die Polymerisation verloren, da das Radikal nicht mehr abgefangen wird.<sup>337</sup> Da der Katalysator zum geringen Teil in Cyclohexan löslich war, kann hier durch die unterschiedliche Löslichkeit der beiden Oxidationsstufen des Komplexes eine Spezies dem Katalysegleichgewicht entzogen werden. Isooctan ist unpolarer und daher ist der Kupferkomplex in beiden Oxidationsstufen hierin schlechter löslich. Die dispersen Phasen wurden variiert und es wurde ebenfalls NMP und Dioxan als disperse Phase verwendet. Bei der Verwendung von NMP als disperse Phase waren die erhaltenen Molekulargewichte niedriger und die erhaltenen Polymere wiesen eine breitere Molekulargewichtsverteilung auf.

Die erhaltenen Molekulargewichte waren sehr hoch verglichen mit Polymerisationen, die in Lösungen erhalten wurden. Gleichzeitig wiesen sie eine sehr gute Polydispersität (1,3) auf, besonders unter dem Aspekt, dass der Makroinitiator eine Polydispersität von 1,8 besaß. Die Polymerisationen konnten bis zu einem sehr hohen Umsatz von nahezu 100% durchgeführt werden. Die Latizes erreichten den theoretischen Feststoffgehalt von 7% bis auf 0,2% Abweichung, was einen sehr hohen Umsatz belegt.

In Abbildung 60 sind beispielhaft Elugramme einer GPC-Analyse gezeigt. Im linken Teil der Abbildung ist die Verschiebung des Detektorsignals vor und nach der Polymerisation von Makroinitiator JMS-238b dargestellt. Erkennbar ist eine Schulter des Signals. Im rechten Teil der Abbildung ist der Verlauf des Molekulargewichtes zu verschiedenen Zeiten der Polymerisation gezeigt. Das Molekulargewicht nimmt linear mit der Zeit zu, was eine gute Kontrolle über die Reaktion belegt. Die Ausgleichsgerade schneidet nicht den Ursprung des Graphen, da mit einem Makroinitiator gearbeitet wurde.

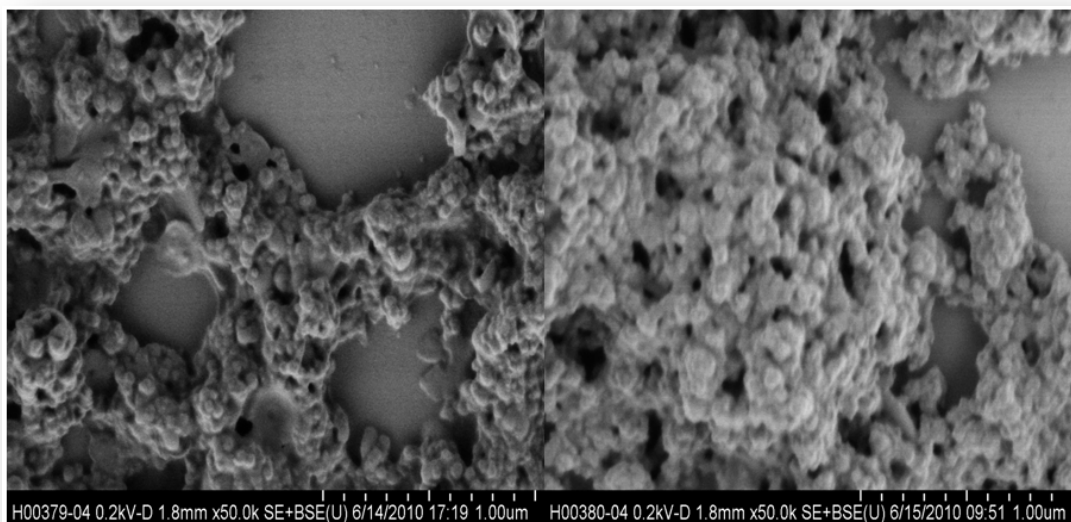


**Abbildung 60:** Links: Vergleich der GPC-Elugramme vor und nach der ATRP mit Makroinitiator JMS-184. Rechts: Verlauf des Molekulargewichtes von Ansatz JMS-238b. Die rote Gerade zeigt die Ausgleichsgerade.

Teilweise war jedoch nicht reagierter Makroinitiator in den GPC-Elugrammen zu beobachten, so dass die Initiatoreffizienz schlechter als bei der Lösungspolymerisation war.

Da die erhaltenen Proben durch die Verwendung des Lösungsmittels DMF eine Emulsion waren, wurden die Proben in einer wässrigen CTMA-CI-Lösung redispergiert. Hierbei wurde das dreifache Volumen an CTMA-CI-Lösung verwendet (bezogen auf das Volumen der Dispersion) und die organische kontinuierliche Phase verdampft. Da DMF in Wasser löslich ist, bildeten sich die Partikeldispersionen aus. Diese Dispersionen wurden insgesamt fünf Tage dialysiert, um das DMF und überschüssiges Tensid zu entfernen. Die so erhaltenen Dispersionen wiesen eine hervorragende Langzeitstabilität von mehreren Monaten auf. Die Proben wurden ebenfalls im Elektronenmikroskop untersucht.

Abbildung 61 zeigt repräsentativ erhaltene REM-Aufnahmen dieser Blockterpolymer-Partikel. Die Polydispersität der Partikelgrößen war sehr gut, jedoch neigten die Partikel im REM dazu zu verschmelzen. Dies wurde für die Polyurethane (s.o.) beobachtet und wäre ein Hinweis auf den hydrophilen Polyurethanblock auf der Oberfläche der Nanopartikel.



**Abbildung 61:** REM-Aufnahmen (aufgenommen von Gunnar Glasser) von den Proben JMS-238a (links) und JMS-238b (rechts).

Die TEM-Aufnahmen, die in Abbildung 62 gezeigt sind, belegen diese Vermutungen. Durch Anfärben mit  $\text{RuO}_4$  wurden die aromatischen Ringe des Polyurethans angefärbt. Es konnte eine Kern-Schale Struktur der Nanopartikel gefunden werden. Durch Kippen des Probenhalters des TEMs konnte belegt werden, dass es sich nicht um Artefakte handelt, die durch die Anfärbung mit  $\text{RuO}_4$  entstehen können. Ebenso wie bei den Nanopartikeln, die durch die Emulsions-/Lösungsmittelverdampfungsmethode erhalten wurden, konnte eine Phasenseparation der Polymere festgestellt werden.

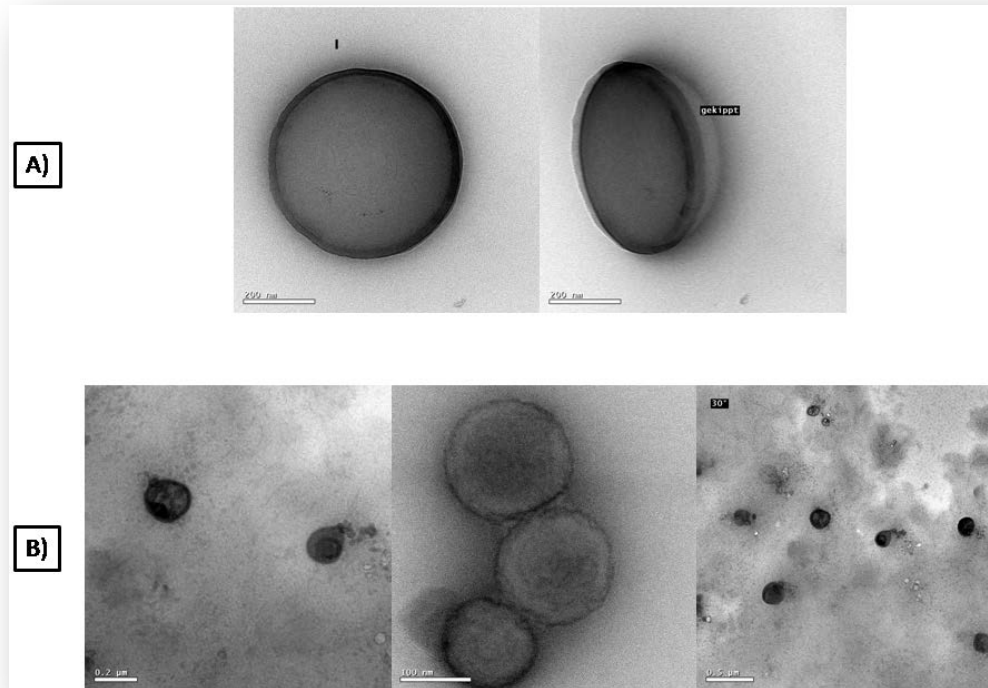


Abbildung 62: TEM-Aufnahmen (aufgenommen von Katrin Kirchoff) der Proben JMS-236 (A) und JMS-238 (B). Der Probenhalter wurde z.T. gekippt. (Bild A rechts und B rechts). Die Proben wurden 3 min im  $\text{RuO}_4$ -Dampf angefärbt.

### 3.3.1.6. Zusammenfassung

Das Kapitel stellte die Synthese von Polyurethan Hybridpolymeren vor. Hierzu wurde zuerst ein Ansatz über einen Makroazoinitiator gewählt, der Polyurethan/Polyesterblöcke enthielt. Die anschließende freie radikalische Polymerisation lieferte jedoch ein Gemisch aus Co- und Homopolymeren, wie durch LC-NMR-Studien bewiesen werden konnte. Daher wurde in einem zweiten Ansatz PU-ATRP-Makroinitiatoren hergestellt, die zum einen in Lösung und zum anderen in Miniemulsion mittels ATRP bzw. AGET-ATRP zu einem Polyurethanterpolymer weiter reagiert wurden. Hierbei wurden als Monomere verschiedene Methacrylate und Acrylnitril verwendet. Die durch Polymerisation in Lösung erhaltene Blockterpolymere zeigte eine gute Kontrolle über die Reaktion und eine sehr gute Initiatoreffizienz. Durch die Emulsions-/ Lösungsmittelverdampfungsmethode wurden Nanopartikel und Nanokapseln erhalten, die eine Phasenseparation an ihrer

Oberfläche zeigten. Das Polyurethan befand sich hierbei im Falle der Partikel an der Partikeloberfläche und im Falle der Nanokapseln an den Grenzflächen der Kapselwand.

Die in Miniemulsion durchgeführte AGET-ATRP mit den PU-ATRP-Makroinitiatoren litt teilweise unter schlechterer Initiatoreffizienz. Trotzdem zeigten erhaltene Partikeldispersionen nach Redispergieren in einer wässrigen ionischen Tensidlösung und nach Aufreinigung eine Phasenseparation der Polymerblöcke in den Nanopartikeln. Diese wiesen eine Kern-Schale-Struktur auf.

### 3.3.2. Synthese von Nanokapseln durch Click-Polymerisation an der Grenzfläche in inverser Miniemulsion

#### 3.3.2.1. Strategie

Für die Synthese von Nanokapseln in Miniemulsion existierten bisher mehrere Routen: Einerseits konnte man eine Fällung eines Polymers mittels Lösungsmittelverdampfung um einen Tropfen durchführen, um Nanokapseln zu erhalten.<sup>83</sup> Andererseits konnte man die Synthese eines Polymers an der Grenzfläche eines Tropfens durchführen.<sup>94</sup> Meistens wurde hierbei die Polyaddition von Diisocyanaten und Diolen oder Diaminen angewandt, da diese Reaktion auch bei milden Temperaturen abläuft. Somit konnten sogar empfindliche Biomoleküle wie Desoxyribonukleinsäure (DNS) eingekapselt werden. Jedoch reagiert die DNS auch mit dem sehr reaktiven Diisocyanaten, so dass multifunktionelle Moleküle nicht vollständig erhalten bleiben können.<sup>338</sup> Alle genannten Methoden bieten somit nur eine eingeschränkte Verwendbarkeit für die milde und selektive Einkapselung von empfindlichen Substanzen. Es besteht daher der Bedarf nach einer orthogonalen Polymerisationsreaktion, die fast alle funktionellen Gruppen toleriert, bei Raumtemperatur und in Wasser abläuft und deren Monomere leicht zugänglich sind. Die Click-Chemie bietet aufgrund ihrer Eigenschaften daher ein ideales Feld, um Polymere unbeeinflusst von verschiedenen funktionellen Gruppen herzustellen. Wie bereits in Kapitel 2.2.7 dargelegt, hat eine Clickreaktion eine hohe thermodynamische Triebkraft, wie Sie auch bei einer Polymerisation gefordert wird. Besonders die *Huisgen*-Cycloaddition ist ein prominenter Vertreter dieser Reaktionklasse, und die Monomere sind leicht zugänglich. Im Folgenden wird von dieser Reaktion als Clickreaktion gesprochen. Die Triebkraft bei dieser Reaktion entsteht unter anderem durch die Ausbildung eines sehr stabilen Triazolringes.<sup>239</sup> In dieser Arbeit sollte diese Reaktion ausgenutzt werden, um bei sehr milden Bedingungen Nanokapseln an der Grenzfläche von Tropfen durch den Einsatz difunktioneller Azide und Alkine zu erzielen. Dabei muss eine Komponente in der dispersen Phase löslich sein und eine Komponente in der kontinuierlichen Phase

gelöst werden. Eingesetzte Katalysatoren müssen möglichst grenzflächenaktiv sein, um die Reaktion effektiv zu beschleunigen. In Abbildung 63 wird das Konzept dieses Kapitels dargestellt.

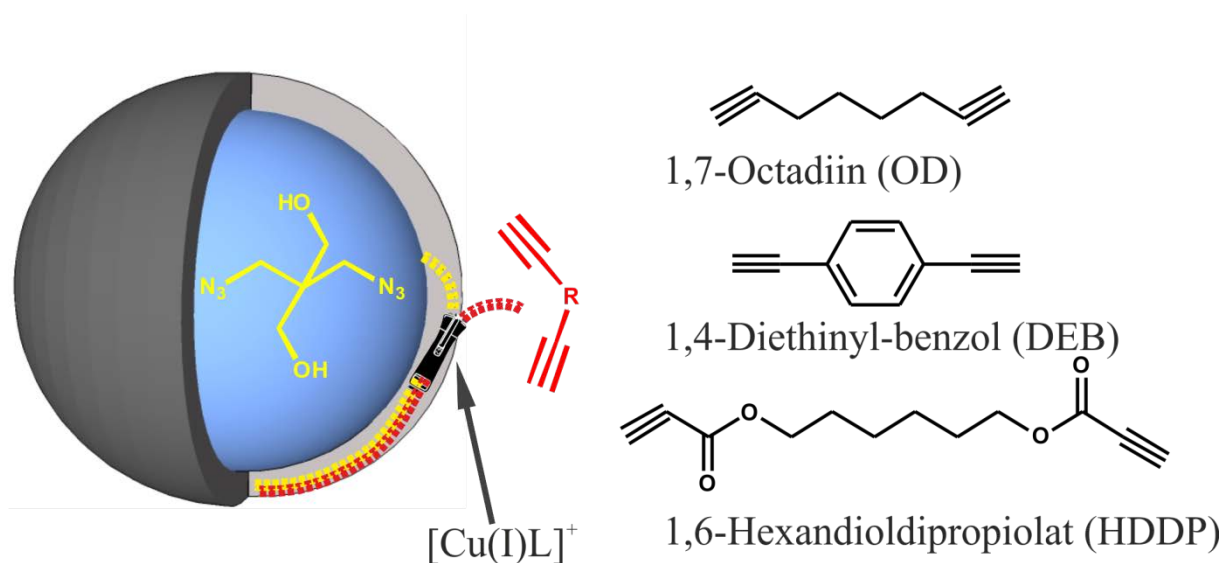


Abbildung 63: Konzept der Click-Polymerisation an der Grenzfläche eines wässrigen Tropfens in inverser Miniemulsion. Rechts: Verwendete Dialkine.

### 3.3.2.2. Synthese der verwendeten Monomere und Liganden

Für die Click-Polymerisation an der Grenzfläche eines wässrigen Tropfens in einer inversen Miniemulsion musste eine Komponente wasserlöslich sein. Da 2,2-Bis(azidomethyl)1,3-propandiol (BAP) ein einfach zu synthetisierendes Monomer darstellt, wurde dieses als wasserlösliche Komponente verwendet. Die Synthese wurde mittels nukleophiler Substitution der Dibromidausgangsverbindung durch Natriumazid bei 120 °C durchgeführt, wie in Abbildung 64 dargestellt. Die Verbindung ist in der Literatur bekannt, die Aufreinigung wegen des benötigten DMFs jedoch aufwändig.<sup>284</sup>

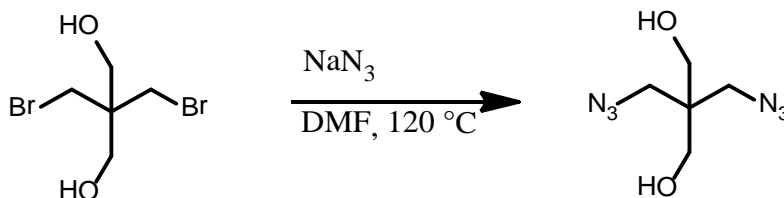


Abbildung 64: Synthese von BAP.

DMF wurde daher am Rotationsverdampfer so weit wie möglich nach der Synthese entfernt, bevor mit der Aufreinigung begonnen wurde. Da die Substanz sehr hydrophil war, wurde mit Ethylacetat gegen ges. NaCl Lösung die Substanz in die

organische Phase gebracht und anschließend 1 Woche im Ölpumpenvakuum getrocknet. Schließlich konnte ein farbloses Öl gewonnen werden, das nach langer Trocknungszeit von einer Woche kristallisierte. Der Schmelzpunkt von BAP liegt bei ca. 28 °C. Diine wurden soweit möglich aus kommerziellen Quellen bezogen. Jedoch wurde auch ein Hexandiolpropiolatester (HDDP) hergestellt, da Ester der Propiolsäure bei Raumtemperatur ohne Katalysator mit Aziden zu Triazolen reagieren. Die Synthese dieses Dipropiolates wurde einerseits als DCC Kupplung ausgeführt, bei der jedoch ein Nebenprodukt entstand, das säulenchromatographisch abgetrennt werden musste. Eine klassische säurekatalysierte Veresterung von Hexandiol mit einem Überschuss von Propiolsäure unter Abscheidung von Wasser lieferte jedoch das in der Literatur unbekannte HDDP in sehr guter Ausbeute von 90% ohne eine aufwändige Aufreinigung, wie in Abbildung 65 gezeigt.

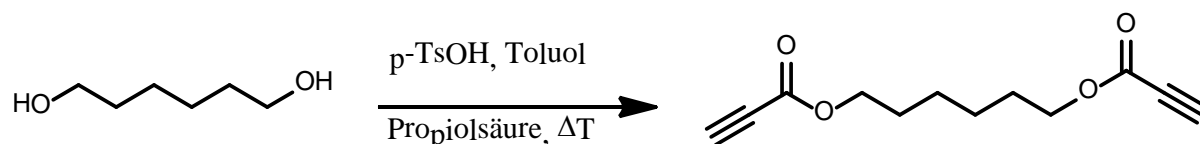


Abbildung 65: Synthese von Hddp.

Weiterhin wurde ein Monomer synthetisiert, das beide Funktionen ineinander vereint, also sowohl eine Azid-, wie auch eine Alkingruppe besitzt. Dies vereinfacht die Stöchiometrie während der Polymerisation, da die Reinheit des Monomers nicht mehr die entscheidende Bedeutung besitzt, sofern keine monofunktionellen Verunreinigungen enthalten sind. Das Monomer wurde in zwei Stufen synthetisiert: Zuerst wurde Chloressigsäurechlorid mit Propargylalkohol verestert und anschließend das Chlorid nukleophil durch Natriumazid substituiert. Die Synthese gelang in einer guten Gesamtausbeute von 82% und ist in Abbildung 66 gezeigt.

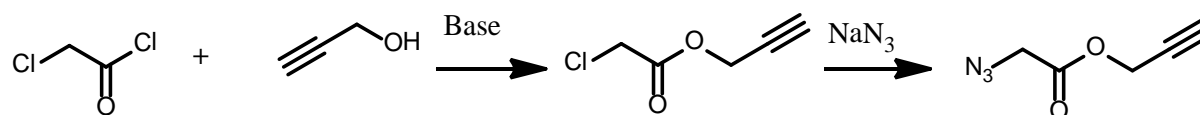


Abbildung 66: Synthese von Propargyl-2-Azidoessigsäureester.

Damit der Kupferkatalysator sich an der Grenzfläche anlagert, musste er einen möglichst hydrophoben Liganden erhalten. Die Wahl fiel auf Butylacrylat<sub>6</sub>TREN (BA<sub>6</sub>TREN), das durch eine einfache Michaeladdition von Butylacrylat an TREN bei Raumtemperatur zugänglich war.<sup>339</sup> Die Synthese zeigt Abbildung 67.

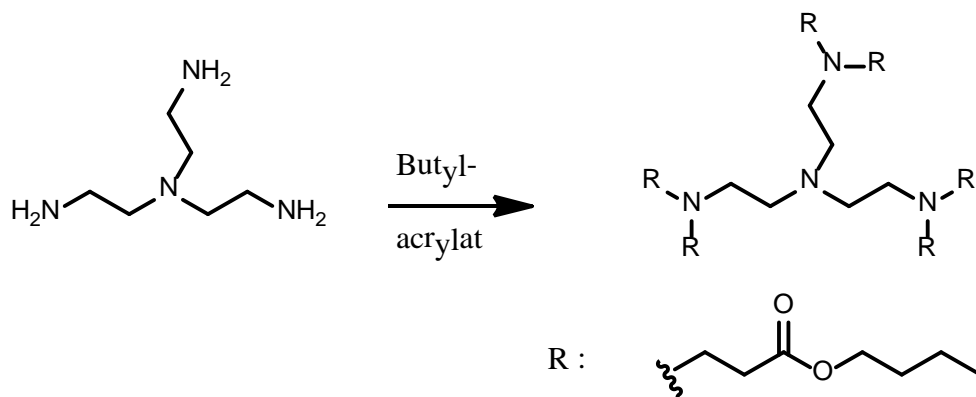


Abbildung 67: Synthese von BA<sub>6</sub>TREN.

Die experimentellen Details sind in Kapitel 4.6.1 geschildert.

### 3.3.2.3. Synthese von Nanokapseln durch Click-Polymerisation an der Grenzfläche

Die Nanokapseln wurden ähnlich zum AGET-ATRP-Protokoll, das in Kapitel 3.3.1.5 gezeigt wurde, synthetisiert. Der Katalysator, [Cu(BA<sub>6</sub>TREN)]Br<sub>2</sub>, wurde in diesem Fall mit Zinn-2-ethylhexanoat zum katalytisch aktiven Kupfer-(I)-Komplex reduziert. Dieser Prozess wurde KARMA (Katalysator-Aktivierung durch Reduktionsmittel-Addition) genannt. In der dispersen Phase, die aus einer 0,9%igen NaCl-Lösung bestand, wurde BAP und der Katalysator gelöst. In der dispersen Phase, die aus einer 1%igen P(E/B-*b*-EO)-Lösung und entweder Cyclohexan oder Isooctan bestand, wurde eine bezogen auf BAP äquimolare Menge Diin gelöst. Nach einer Präemulgierung wurden die Proben unter Eiskühlung mit Ultraschall (½“ Spitze, 2 min, 90% Amplitude, 0 °C) behandelt und anschließend durch das Einleiten von Argon entgast. Nach diesem Schritt wurde das Reduktionsmittel zugegeben und die Reaktion gestartet. Die Ergebnisse zeigt Tabelle 15.

Tabelle 15: Ergebnisse von KARMA-Click-Polymerisationen und katalysatorfreien Click-Polymerisationen

Probe	Diin / g	BAP / g	Kont. Phase <sup>a</sup>	Ligand <sup>b</sup>	<i>d</i> Kapseln / <i>t</i> / h nm <sup>c</sup>	<i>T</i> / °C	<i>M<sub>w</sub></i> g·mol <sup>-1d</sup>	
JMS-343a	OD	0,3	CH	PMDETA	103	48	RT	8000
JMS-343b	OD	0,3	CH	BA <sub>6</sub> TREN	156	48	RT	10100
JMS-357a	OD	0,3	CH	PMDETA	120	48	RT	9200
JMS-357b	DEB	0,3	CH	PMDETA	214	48	RT	9300*
JMS-358a	OD	0,3	CH	PMDETA	260	72	RT	3400
JMS-358b	DEB	0,3	CH	PMDETA	310	72	RT	6100*
JMS-365	DEB	0,3	CH	PMDETA	127	72	50	19500
JMS-368	DEB	0,1	CH	PMDETA	142	72	RT	9600
JMS-374a	DEB	0,2	CH	PMDETA	82	72	RT	7800
JMS-374b	DEB	0,2	IO	PMDETA	158	48	RT	Phasensep
JMS-372a	DEB	0,1	IO	PMDETA	138	48	RT	Phasensep.
JMS-372b	DEB	0,3	IO	PMDETA	191	48	RT	Phasensep.
376a	DEB	0,2	CH	PMDETA	276	48	50	25300
376b	DEB	0,2	IO	PMDETA	105	48	50	15900
378a	DEB	0,1	IO	PMDETA	162	48	50	19300
378b	DEB	0,3	IO	PMDETA	355	48	50	13300
379a	OD	0,2	CH	PMDETA	162	48	50	17500
412	Hddp	0,3	CH		155	48	RT	6300
JMS-419a	OD	0,3	CH	PMDETA	140	48	RT	3700
JMS-419b	OD	0,3	CH <sup>c</sup>	PMDETA	157	48	RT	5300
JMS-420a	Hddp	0,3	CH		140	48	RT	5400
JMS-420b	Hddp	0,3	CH <sup>c</sup>		120	48	RT	6200
JMS-422	OD	0,3	CH	PMDETA	383	48	50	15300

Tabelle 16: Ergebnisse von KARMA-Click-Polymerisationen und katalysatorfreien Click-Polymerisationen (Fortsetzung)

Probe	Diin / g	BAP / g	Kont. Phase <sup>a</sup>	Ligand <sup>b</sup>	<i>d</i> Kapseln / t / h nm <sup>c</sup>	<i>T</i> / °C	<i>M<sub>w</sub></i> g·mol <sup>-1d</sup>	
JMS-424a	Hddp	0,3	CH		172	72	RT	33600
JMS-424b	Hddp	0,3	CH <sup>e</sup>		187	72	RT	38200
JMS-425a	OD	0,3	CH	BA <sub>6</sub> TREN	308	48	RT	13100
JMS-425b	OD	0,3	CH <sup>e</sup>	BA <sub>6</sub> TREN	190	48	RT	15700
JMS-426a	DEB	0,3	CH	BA <sub>6</sub> TREN	214	48	RT	21500
JMS-426b	DEB	0,3	CH <sup>e</sup>	BA <sub>6</sub> TREN	189	48	RT	30300

<sup>a</sup>: CH: Cyclohexan, IO: Isooctan; <sup>b</sup>: [CuBr<sub>2</sub>]:[L] 1:1 [0,039 mmol; 2,5 mol%]; <sup>c</sup>: bestimmt mit DLS; <sup>d</sup>: bestimmt durch GPC in DMF bei 60 °C; <sup>e</sup>: 30% DMSO in disperser Phase; \*: nicht komplett löslich in DMF für die GPC Analyse.

Bei allen Polymerisationen wurde der theoretische Feststoffgehalt bis auf 0,2% Abweichung erreicht. Die Polymere besaßen allesamt eine Polydispersität von  $2 \pm 0,3$ , was für eine Stufenwachstumsreaktion zu erwarten war. Aus Tabelle 15 kann man entnehmen, dass der Kupferkomplex mit PMDETA als Ligand deutlich schlechtere Molekulargewichte bei Raumtemperatur lieferte, als wenn BA<sub>6</sub>TREN verwendet wurde. Gleichzeitig fand eine geringe Phasenseparation statt, da ein Teil der dispersen Phase nicht verkapselt wurde, jedoch befanden sich alle Nanokapseln in der kontinuierlichen Phase.

Bei der ATRP wurde festgestellt, dass Kupferkatalysatoren auf Basis von Me<sub>6</sub>TREN deutlich höhere Aktivierungskonstanten besitzen als solche, welche PMDETA als Ligand verwenden.<sup>340</sup> Andererseits wurde von *Goias* et al. der gegenteilige Effekt bei der Clickreaktion beobachtet.<sup>247</sup> Da tetradentate Liganden jedoch unempfindlicher gegenüber Hydrolyse in Wasser sind, kann hier keine Begründung genannt werden. Zudem ist BA<sub>6</sub>TREN in Verbindung mit Kupfer eher an der Grenzfläche der Tropfen zu finden als Komplexe auf Basis von PMDETA als Ligand.

Emulsionen auf Basis von Isooctan erwiesen sich bei Raumtemperatur als instabil, konnten jedoch stabilisiert werden, wenn die Reaktionstemperatur erhöht wurde. Dieser Effekt wurde in einer Diplomarbeit im gleichen Arbeitskreis durch Analyse der Grenzflächenspannung mittels der „Spinning Drop“-Methode untersucht. Das Tensid P(E/B-*b*-EO) weist bei höheren Temperaturen eine niedrigere Grenzflächenenergie zu Wasser auf und stabilisiert somit die Dispersionen besser.<sup>341</sup> Eine größere Menge an gelöstem Monomer führte erwartungsgemäß zu größeren Kapseln. Auf DEB-basierende Kapseln besaßen einen größeren Durchmesser als Nanokapseln auf Basis von OD.

Die erhaltenen Polymere auf Basis von DEB waren schwer in DMF löslich und mussten vor der GPC-Analyse in siedendem DMF gelöst werden. Es wurde ebenfalls versucht, Ascorbinsäure als Reduktionsmittel einzusetzen, was jedoch in instabilen Dispersionen ohne Bildung eines Polymers endete. Es wurde ebenfalls untersucht, wie sich das Molekulargewicht über die Zeit während der Polymerisation entwickelte. Es wurde festgestellt, dass nach 48 h keine signifikante Änderung des Molekulargewichts stattfand. Ebenso wurden Negativkontrollen vorgenommen, wobei der Kupferkatalysator nicht reduziert wurde, oder dieser weggelassen und nur das

Reduktionsmittel zugegeben wurde. In beiden Fällen wurde keine Polymerisation beobachtet. Wurde DMSO als disperse Phase zugegeben, so stieg das Molekulargewicht der Polymere leicht an. Dies ist ein wichtiges Ergebnis, da DMSO häufig in biologischen Anwendungen verwendet wird, um hydrophobere Substanzen zu lösen.

Es wurde ebenfalls untersucht, ob sich Systeme finden lassen, die ohne Katalysator in der Lage sind, eine Click-Polymerisation um die Grenzfläche eines Tropfens durchzuführen. Hierzu wurde zum einen das AB-Monomer Propargyl-2-Azidoacetat synthetisiert, um gleichzeitig die Stöchiometrie zu vereinfachen. Die Verwendung dieses Monomers ergab jedoch sowohl bei Raumtemperatur wie auch bei erhöhter Temperatur von 60 °C in inverser und direkter Miniemulsion auch unter Verwendung von Katalysatoren keine stabilen Miniemulsionen. Die erhaltenen Polymere waren als Niederschlag in keinem organischen Lösungsmittel oder Wasser löslich.

Daher wurde mit Hddp ein weiteres difunktionelles Monomer synthetisiert, da bekannt war, dass Ester der Acetylsäure bei Raumtemperatur mit Aziden eine Zykloadditionsreaktion eingehen. Dieses wurde in einer Stufenwachstumspolymerisation vom AA/BB-Typ an der Grenzfläche eingesetzt. Es konnte gezeigt werden, dass bei Raumtemperatur ohne inerte Atmosphäre und Katalysator nach 72 h ein sehr hohes Molekulargewicht von bis zu 38.200 g·mol<sup>-1</sup> erhalten wurde, was einem Polymerisationsgrad  $P$  von 93 entspricht. Es ist kein Beispiel in der Literatur bekannt, wo ein Polymer ohne Katalysator bei einer Click-Polymerisation bei Raumtemperatur synthetisiert wurde, somit stellt dieses System eine völlig neue Entdeckung dar, die das vorher berichtete System der Kupfer-katalysierten Click-Polymerisation immens vereinfacht. Die Nanokapseln wiesen eine Größe von ca. 200 nm auf, die auch nach Redispergieren in einer wässrigen ionischen Tensidlösung erhalten blieb.

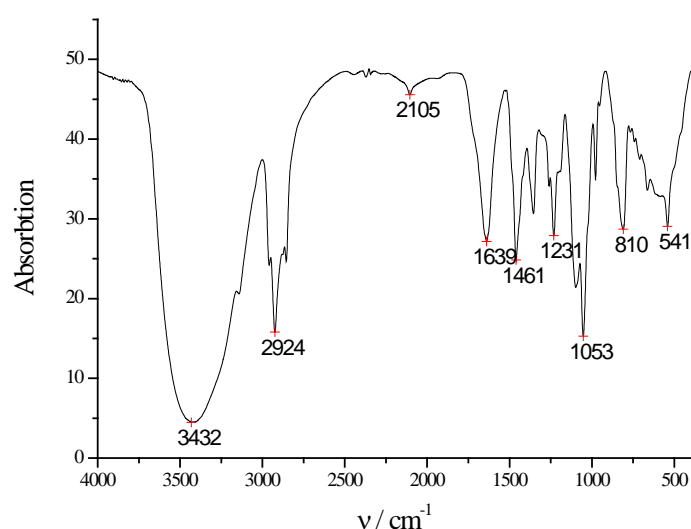
in Tabelle 17 werden die durchgeführten Polymerisationen in Miniemulsion unter gleichen Bedingungen erneut verglichen.

**Tabelle 17: Vergleich der Polymerisationsgrade und des Molekulargewichtes für die verwendeten Monomere unter gleichen Bedingungen.**

Monomer	$M_w^a / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$	$D^b$	$P$	$d \text{ Kapseln}^c / \text{nm}$
OD	22480	2,23	78	232
DEB	24590	2,35	81	214
HDDP	33600	2,25	82	212

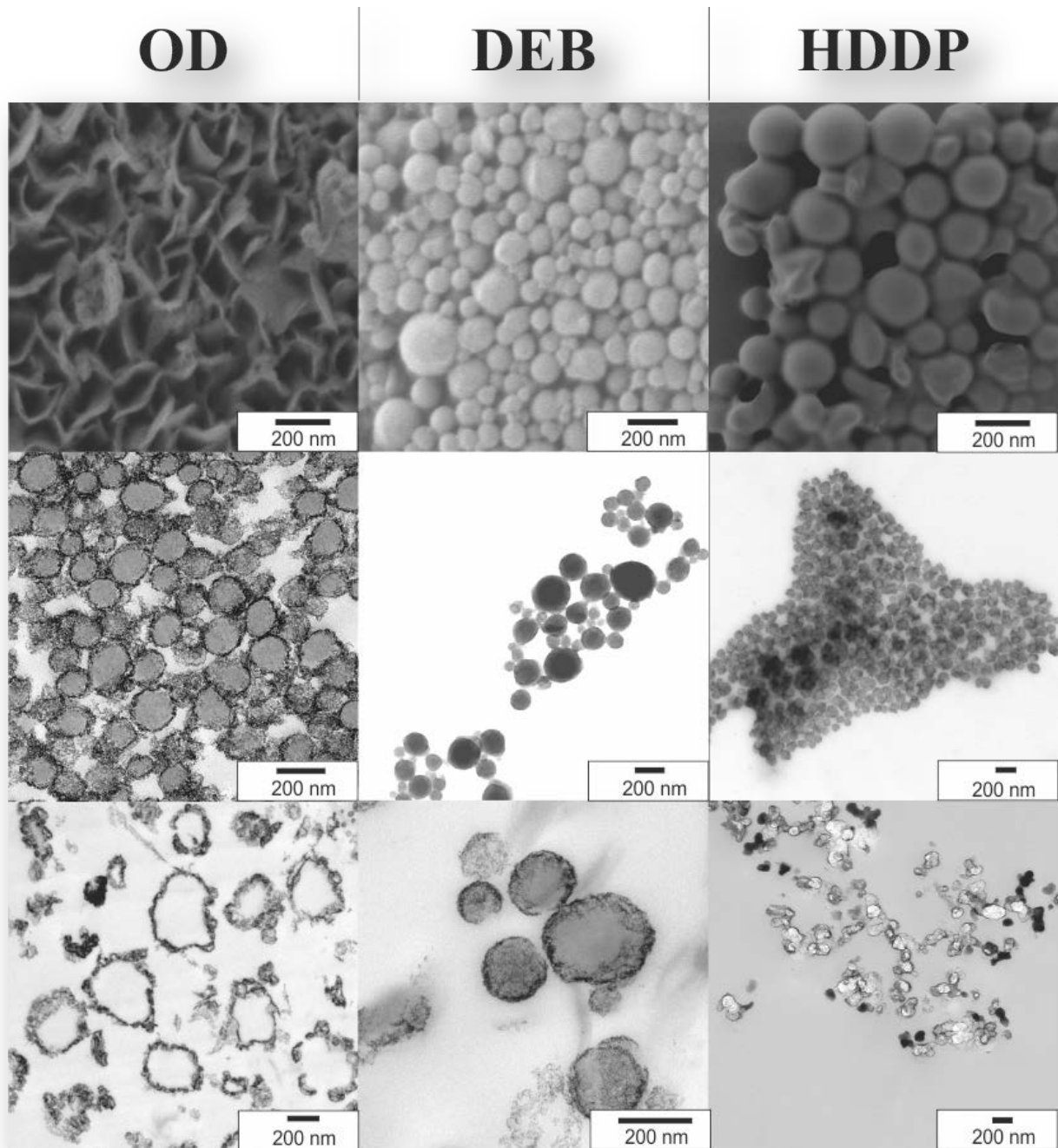
<sup>a)</sup> GPC, DMF als Lösungsmittel, 60 °C; <sup>b)</sup>  $M_n/M_w$ ; <sup>c)</sup> bestimmt durch DLS

Auffällig ist hierbei, dass der Polymerisationsgrad  $P$  bei allen Monomeren sehr ähnlich ist. Dies lässt auf einen vollständigen Umsatz schließen, wobei der Polymerisationsgrad von der Reinheit der Monomere abhängig ist. Die Polymerisation ließ sich hervorragend mittels IR-Spektroskopie verfolgen, da die Azid- und Alkenschwingungen in einem sehr isolierten Bereich von ca.  $2100 \text{ cm}^{-1}$  eine starke Absorption im IR-Spektrum aufweisen. Nach der Polymerisation konnten in diesem Bereich keine Signale gefunden werden, wie Abbildung 68 zeigt.



**Abbildung 68: IR-Spektrum einer gefriergetrockneten Nanokapseldispersion. Das eingesetzte Dialkin war DEB.**

Die erhaltenen Nanokapseln wurden mittels REM und TEM untersucht. Die Ergebnisse sind u.a. in Abbildung 69 gezeigt.



**Abbildung 69:** Obere Reihe: REM-Bilder von Nanokapseln, die mit unterschiedlichen Dialkinen und BAP erhalten wurden. Mittlere Reihe: TEM-Aufnahmen (aufgenommen von Christoph Sieber) von Auftropfproben der korrespondierenden Proben. Untere Reihe: TEM-Aufnahmen (aufgenommen von Christoph Sieber) von Schnitten in EPON-Harz eingebetteter Proben. TEM-Proben wurden mit  $\text{OsO}_4$  angefärbt.

In Abbildung 69 sind die Ergebnisse der REM- und TEM-Aufnahmen für die verwendeten Dialkinmonomere zusammengefasst. Für alle verwendeten Monomere konnten Kapselstrukturen erhalten werden, die jedoch unterschiedliche Eigenschaften aufwiesen. Polymere mit OD platzten im REM während der Messungen auf, wie es auch von Polyurethankapseln bekannt ist.<sup>338</sup> Für DEB war dies nicht zu beobachten und für HDDP nur teilweise. In den TEM-Aufnahmen sind

zwar für alle erhaltenen Proben eindeutig Kapselstrukturen zu erkennen. Die Kapseln wurden zusätzlich in EPON-Harz eingebettet und mit einem Ultramikrotom geschnitten, wobei diese z.T. deformiert wurden. Alle Proben wurden in wässriger SDS-Lösung redispergiert. Die Größen der Nanokapseln änderte sich hierbei nicht, was zeigt, dass die Hülle nicht gequollen war und auch keine Aggregation stattfand. Vergleiche der REM- und TEM-Aufnahmen zeigten die gleiche Morphologie. Die Synthesetemperatur hatte jedoch keinen Einfluss auf die Morphologie der Kapseln, auch wenn sie ein geringeres Molekulargewicht besaßen.

Wurde der Feststoffgehalt gesenkt, in dem nur 0,1 g BAP und die korrespondierende Menge an OD oder DEB verwendet wurden, so zeigten die Partikel eine sehr raue Oberfläche in den REM-Aufnahmen, wie in Abbildung 70 gezeigt.

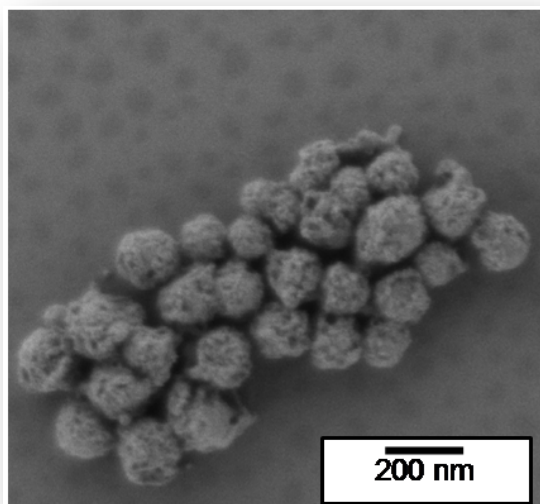


Abbildung 70: REM-Aufnahme von JMS-368. Verwendete Monomere BAP und OD.

### 3.3.2.4. Charakterisierung der Click Polymere

Da die Click-Polymerisation bisher wenig untersucht wurde und die hier verwendeten Monomere noch nicht in solchen Polymerisationen eingesetzt wurden, wurden sämtliche Polymere ebenfalls in Lösungen synthetisiert, damit eine bessere Charakterisierung der erhaltenen Polymere möglich war. Hierzu wurden die Polymere analog in einem KARMA-System mit Kupferdraht als Reduktionsmittel in DMF bei 60 °C und im Fall von HDDP ohne Katalysator bei 50 °C synthetisiert. Die Polymere wurden in Methanol ausgefällt und mittels NMR- und IR-Spektroskopie,

GPC, DSC und TGA charakterisiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 und die experimentellen Details in Kapitel 4.6.3 gezeigt.

**Tabelle 18: Eigenschaften der hergestellten Click-Polymere aus den verschiedenen Dialkinen und BAP als Monomere.**

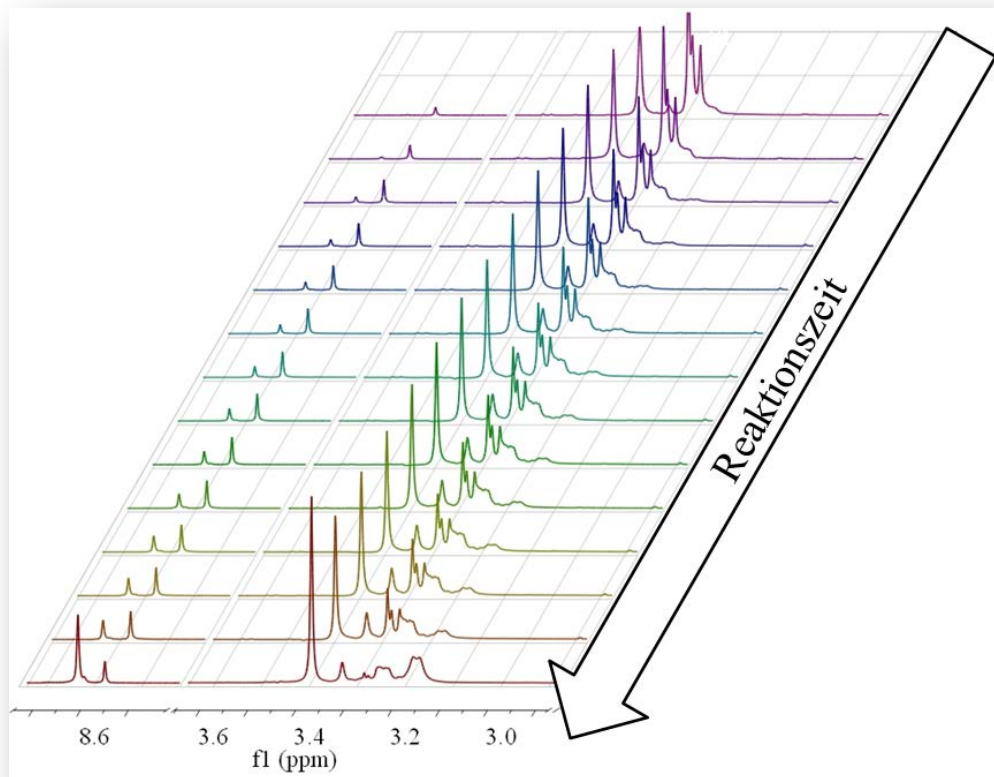
Probe	Monomer	$M_w$ <sup>a</sup> /g·mol <sup>-1</sup>	PD <sup>b</sup>	$P$	Zersetzung <sup>c</sup> / °C	$T_g$ <sup>d</sup> / °C	$T_m$ <sup>d</sup> / °C
JMS-334	OD	28400	1,75	97	350	84	155
JMS-387	DEB	12400*	2,13	41	360	110	163
JMS-437	HDDP	45500	2,35	101	240	67	142

<sup>a</sup>) bestimmt mit GPC in DMF als Eluent, 60 °C; <sup>b</sup>)  $M_n/M_w$ ; \*nicht komplett gelöst; <sup>c</sup>) bestimmt mit TGA, angegeben ist der Anfangspunkt des thermischen Zerfalls; <sup>d</sup>) bestimmt mit DSC; PD: Polydispersität,  $P$  Polymerisationsgrad.

Die erhaltenen Polymere wiesen allesamt ein sehr hohes Molekulargewicht auf. Die Probe JMS-387 war nicht mehr komplett in DMF löslich und fiel aus, weswegen hier nur das Molekulargewicht des löslichen Anteils angegeben ist, jedoch ist das tatsächliche Molekulargewicht wahrscheinlich deutlich höher. Die Polydispersitäten lagen erneut im typischen Bereich einer Stufenwachstumsreaktion mit einem Wert von ca. zwei. Dabei ergaben sich sehr hohe Polymerisationsgrade von ca. 100. Die Polymere, die durch Polymerisation mit den Monomeren OD und DEB erhalten wurden, wiesen eine sehr hohe thermische Stabilität von 350 °C und mehr auf, während JMS-437 mit HDDP als Monomer nur eine thermische Stabilität von 240 °C aufwies. Dies mag an den besonders reaktiven Bindungen liegen, die einen sehr elektronenarmen Triazolring bilden. Daher kann auch eine Rückreaktion zu den Edukten möglich sein, ähnlich einer Retro-*Diels-Alder*-Reaktion, wie sie z.B. für Produkte aus Furan und Maleimiden bekannt ist.<sup>342</sup> Ebenfalls kann durch die konjugierten Estergruppen eine mögliche Labilität gegeben sein. Die Glasübergangstemperaturen und Schmelzpunkte wurde ebenfalls durch thermische Analyseverfahren bestimmt. Die Ergebnisse der katalysierten Click-Polymerisationen zeigen eine Substrat-unabhängige hohe Reaktionseffizienz, wie sie auch zuvor von anderen Gruppen berichtet wurde.<sup>283</sup>

Die kupferfreie Polymerisation wurde aufgrund ihrer einfachen Reaktionsbedingungen mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verfolgt. Hierzu wurden jeweils äquimolare Mengen der Monomer BAP und HDDP in DMSO gelöst und die Reaktion war anhand ihres Signals des aromatischen Triazol-Prottons gut zu verfolgen.

In Abbildung 71 ist eine Überlagerung der erhaltenen NMR-Spektren während der Polymerisation von BAP mit HDDP gezeigt.



**Abbildung 71: Kinetik der Reaktion von BAP mit HDDP über 48 h.**

Die Spektren wurden in bestimmten Zeitabständen gemessen, das letzte nach 48 h. Danach hatte das erhaltene Polymer ein Molekulargewicht von  $13200 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , was durch die geringe Einwaage an Monomeren und dem damit eingebrachten Wägefehler begründet ist. Es sind deutlich zwei Triazolprotonen-Signale bei ca. 8,6 ppm zu erkennen, was zeigt, dass zwei verschiedene Isomere, das 1,4- und das 1,5-Isomer, gebildet wurden. Das Signal von BAP bei 3,25 ppm verschwand mit der Zeit und es bildeten sich neue Signale aus. Trägt man die Integralverhältnisse von BAP- zu Triazolprotonensignale auf, so erhält man einen exponentiellen Abfall des Eduktes, wie Abbildung 72 zeigt.

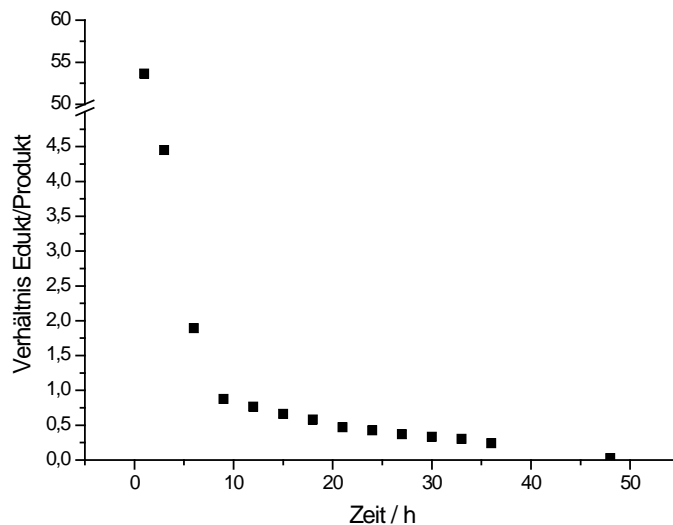


Abbildung 72: Auftragung des Verhältnisses der Integrale von Edukt zu Produkt, ermittelt aus den  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren über die Reaktionszeit.

#### 3.3.2.5. Freisetzungsstudien an den erhaltenen Nanokapseln

Um zu ermitteln, in wie weit die Hülle der erhaltenen Kapseln eine Diffusion eines hydrophilen Stoffes zulassen und welche Dichtigkeit sie besitzen, wurde der hydrophile Farbstoff Sulforhodamin 101 (SR101) eingekapselt. Die Kapseln wurden anschließend in wässriger SDS-Lösung redispersiert. Die Freisetzung des Farbstoffes wurde wie in Abbildung 73 gezeigt, ermittelt. Dabei wurden Kapseln, in denen kein Farbstoff enthalten war, zusammen mit der gleichen Menge an Fluoreszenzfarbstoff in der dispersen Phase zentrifugiert und der Überstand mit einem Fluoreszenzspektrometer vermessen. Dieser Wert wurde als 100% angesetzt und mit dem Wert verglichen, der durch Zentrifugation farbstoffhaltiger Kapseln aus deren Überstand erhalten wurde.

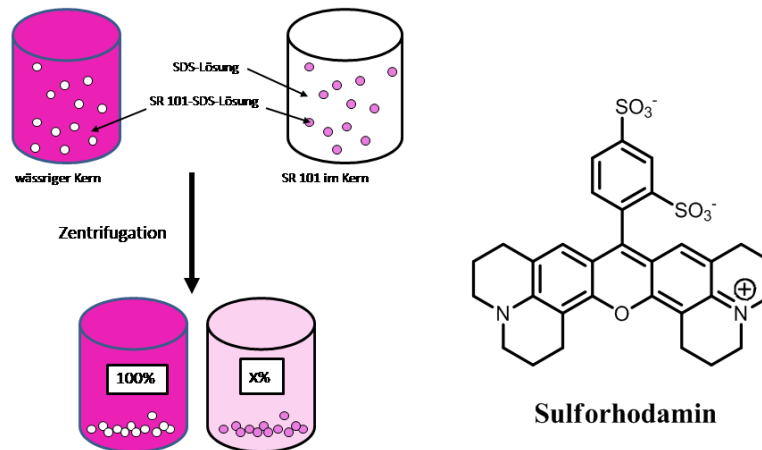


Abbildung 73: Versuchsaufbau zur Ermittlung der Leckage der Kapseln.  $\lambda_{\text{Abs, Max}}=520 \text{ nm}$ ,  $\lambda_{\text{Em, Max}}=605 \text{ nm}$ .

Aus Abbildung 74 geht hervor, dass Kapseln auf Basis von DEB oder OD praktisch keinen Farbstoff freisetzen. Die Einkapselungseffizienz ergibt sich aus dem Wert am Tag 0 und liegt für Kapseln mit OD als Monomer bei 94% und bei HDDDP und DEB bei ungefähr 98%, was hervorragende Werte für Kapselsysteme sind.

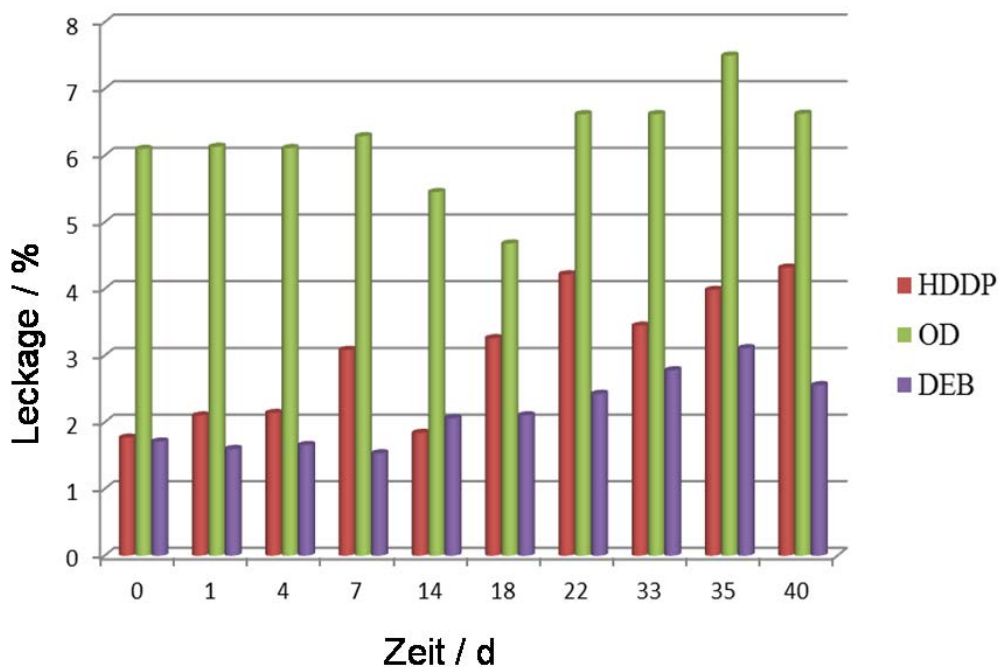


Abbildung 74: Leckage in % von Polymernanokapseln bestimmt durch das Fluoreszenzsignal von SR101 gemessen im Überstand von Nanokapseldispersionen. Anregung:  $\lambda_{\text{exc}}=550 \text{ nm}$  Emission:  $\lambda_{\text{em}}=610$ .

Die restliche Menge an Farbstoff war wahrscheinlich auf der Hülle adsorbiert und wurde beim Zentrifugieren freigesetzt. Nur Kapseln auf Basis von HDDDP zeigen eine Freisetzung von ca. 2% Farbstoff über 40 Tagen, was ebenfalls einen sehr guten

Wert darstellt. Verwendet man 30% DMSO in der dispersen Phase, so ergeben sich folgende Leckageraten, die in Abbildung 75 gezeigt sind.

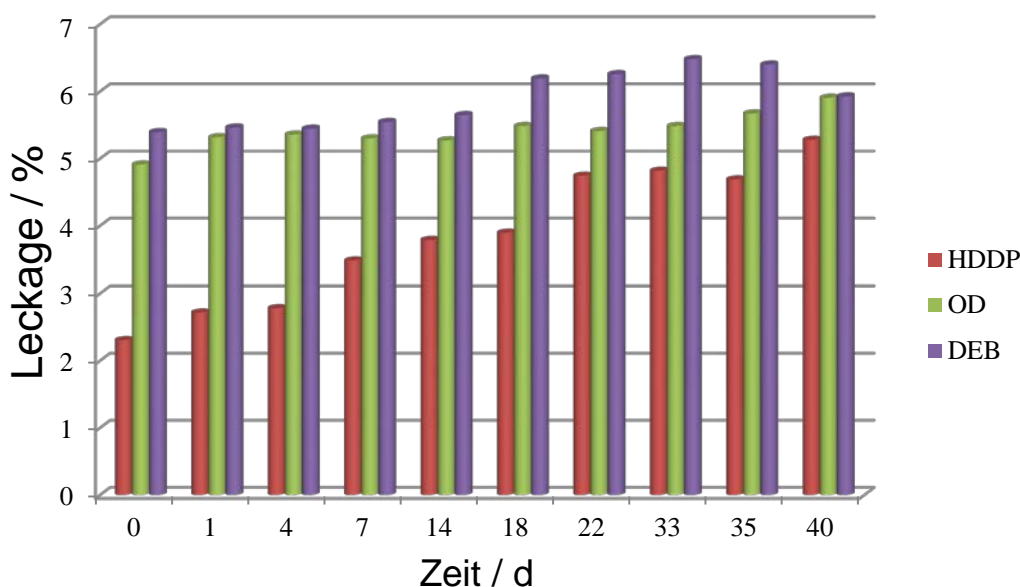


Abbildung 75: Leckage in % von Polymernanokapseln bestimmt durch das Fluoreszenzsignal von SR101 gemessen im Überstand von Nanokapseldispersionen. Anregung:  $\lambda_{exc} = 550$  nm Emission:  $\lambda_{emm} = 610$ . In diesem Fall wurde eine 30%ige DMSO-Lösung in Wasser als disperse Phase verwendet.

Es zeigte sich, dass der Anteil von nicht verkapseltem Farbstoff für die Verwendung von DEB etwas höher war verglichen mit den erhaltenen Werten für eine wässrige disperse Phase. Für die Verwendung von OD zeigte sich keine Veränderung und für die Verwendung von HDDP als Dialkin wurde eine stärkere Freisetzung des Farbstoffes von insgesamt 3% über 40 Tagen beobachtet. Die Dichtigkeit der Nanokapseln blieb gewährleistet.

### 3.3.2.6. Zellversuche

In mehreren biologischen Versuchen mit HeLa-Zellen wurde untersucht, ob die erhaltenen Kapseldispersionen toxisch für Zellen sind und ob diese von Zellen aufgenommen werden. Die Versuche wurden von Frau Melanie Dröge durchgeführt. In Abbildung 76 sind die Ergebnisse des MTS-Toxizitätstests gezeigt. Hierbei wird die metabolische Aktivität der Zellen untersucht. Dieser Test basiert auf der Umwandlung eines Farbstoffes, dessen Fluoreszenzsignal in einem Spektrometer ausgewertet wird.

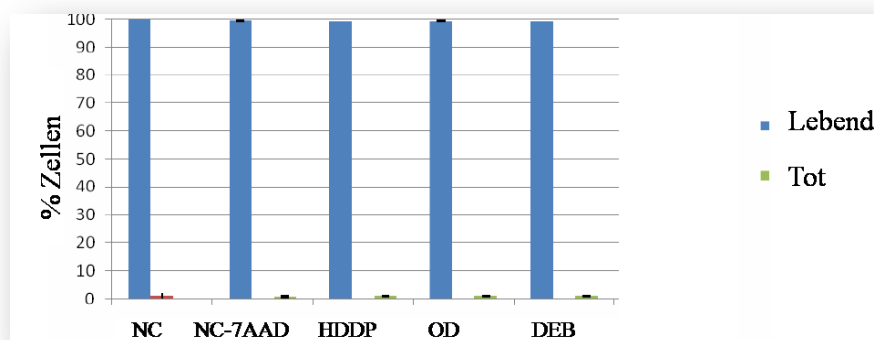


Abbildung 76: Ergebnisse des MTS-Tests für verschiedene Kapseldispersionen. NC: Negativkontrolle.

Es konnte keine Toxizität der Kapseldispersionen gegenüber HeLa Zellen innerhalb von 24 h festgestellt werden. Folglich sind der Kupferkatalysator und das Reduktionsmittel auf Zinnbasis nur in einer nicht-toxischen Konzentration vorhanden. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde die Aufnahme solcher Nanokapseln in Zellen untersucht. Hierbei wurden Zellen für 20 h mit Partikeldispersionen inkubiert. Dabei wurden 75 µg Kapseln auf 1 mL Zellmedium verwendet. Die Anzahl an Zellen betrug 200.000 mit einer Dichte von  $10^5$  Stück·mL<sup>-1</sup>, die Ansätze wurden dreifach durchgeführt.

Die Ergebnisse der Zellaufnahme in Abbildung 77 zeigen, dass die Nanokapseln von Zellen aufgenommen wurden.

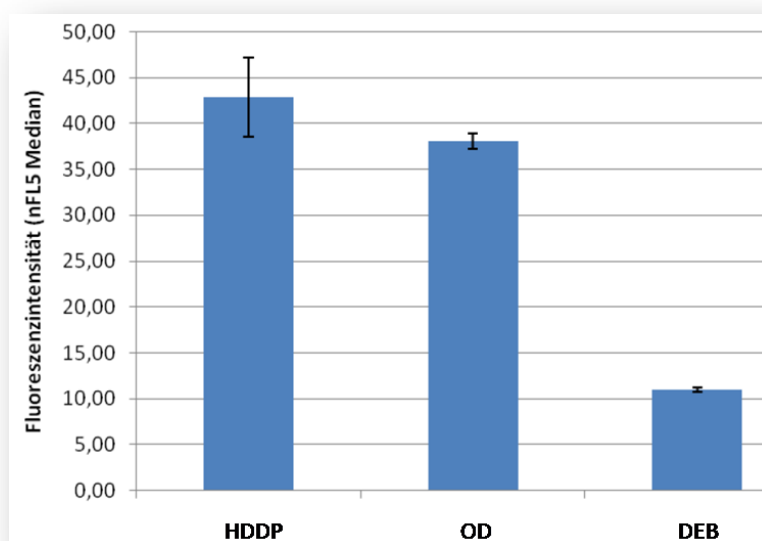


Abbildung 77: Normierte Ergebnisse des Zellaufnahmetests in HeLa-Zellen für Kapseldispersionen mit verschiedenen Dialkinmonomeren.

Jedoch ist die Aufnahme verglichen mit den Ergebnissen, die mit PBMDO-Nanopartikeln erhalten wurden, deutlich geringer ausgefallen. Am besten wurden Nanokapseln aufgenommen, die auf aliphatischen Dialkinmonomeren basierten, wobei HDDP-Kapseln die beste Aufnahme zeigten. Da diese Estergruppen enthalten, scheint dies die Aufnahme zu fördern. Damit sind die Ergebnisse vergleichbar mit denen, die mit PBMDO-Nanopartikeln erhalten wurden (s. Kapitel 3.1.1.4).

### 3.3.2.7. Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurde die Click-Polymerisation von Diaziden und Dialkinen als Stufenwachstumspolymerisation an der Grenzfläche von Tropfen in einer inversen Miniemulsion gezeigt. Hierbei konnten sehr milde Reaktionsbedingungen durch die Verwendung eines reaktiven, grenzflächenaktiven Kupferkatalysators eingehalten werden. Der Katalysator wurde durch das KARMA-Verfahren nach Herstellung einer inerten Atmosphäre aktiviert und die Polymerisation so gestartet. Die Polymerisationsgrade betragen gleichmäßig ca. 80 und zeigten substratunabhängig eine gute Reproduzierbarkeit. Die Polymerisation war innerhalb von 48 h abgeschlossen und die erhaltenen Kapseln wurden mittels REM, TEM, GPC, DLS, NMR- und IR- Spektroskopie untersucht. Das Konzept konnte auf eine kupferfreie *Huisgen*-Polycykloaddition durch die Verwendung elektronenarmer Dipropiolatester ausgeweitet werden. Hierdurch hat sich das System dramatisch vereinfacht, und es konnten bei Raumtemperatur ohne die Verwendung von Katalysatoren oder einer inerten Atmosphäre Nanokapseln erhalten werden. Gleichzeitig ist es auch die erste berichtete Polymerisation solcher Dialkine, die eine Vielfalt von Polymeren ohne Additive zugänglich macht. Es wurde der hydrophile Farbstoff SR101 verkapselt und die Freisetzung untersucht, wobei die Nanokapseln eine hervorragende Verkapselungseffizienz von bis zu 98% aufwiesen und eine ebenso gute Dichtigkeit besaßen. Die Polymere wurden untersucht und zeigten eine thermische Stabilität von bis zu 350 °C. Weiterhin wurde die Toxizität gegenüber biologischen Systemen durch MTS-Tests an HeLa-Zellen untersucht. Dabei erwiesen sich alle Systeme als nicht toxisch, was zeigt, dass der Kupferkatalysator und das Reduktionsmittel in einer ausreichend niedrigen Konzentration eingesetzt wurden. Die Zellaufnahme dieser Nanokapseln wurde ebenfalls untersucht und erwies sich als möglich.

### 3.3.3. Oberflächenfunktionalisierung von Nanokapseln durch Click-Chemie

#### 3.3.3.1. Strategie

In diesem Kapitel wird die milde, orthogonale Funktionalisierung von Nanokapseln mittels der Click-Chemie zwischen Azid- und Alkylgruppen gezeigt. Bisher liegen zur Oberflächenfunktionalisierung von Nanokapseln mittels Click-Chemie keine Untersuchungen vor, die Funktionalisierung von polymeren Nanopartikeln ist nur in sehr wenigen Veröffentlichungen untersucht worden (s. Kapitel 2.2.7.1).

Die Azid- oder Alkylgruppen wurden durch die Polymerisation von funktionalisierten Monomeren an der Grenzfläche von Tropfen auf die Oberfläche der Nanokapseln aufgebracht. Hierbei wurde zum einen ein Cyanacrylat anionisch polymerisiert und zum anderen Polyurethannanokapseln aus einem funktionalisierten Diol hergestellt. Zum einen sollten Fluoreszenzfarbstoffe auf die Oberfläche dieser Kapseln gebunden werden, um diese für biologische Anwendungen zu funktionalisieren. Weiterhin wurde mit einem fluorogenen Farbstoff, der seine Quantenausbeute nach Bildung des Triazolringes ändert, die kovalente Anbindung untersucht. Auch Systeme, die ohne Katalysator funktionieren, waren Gegenstand der Untersuchung dieser Arbeit. Das Prinzip ist in Abbildung 78 gezeigt.

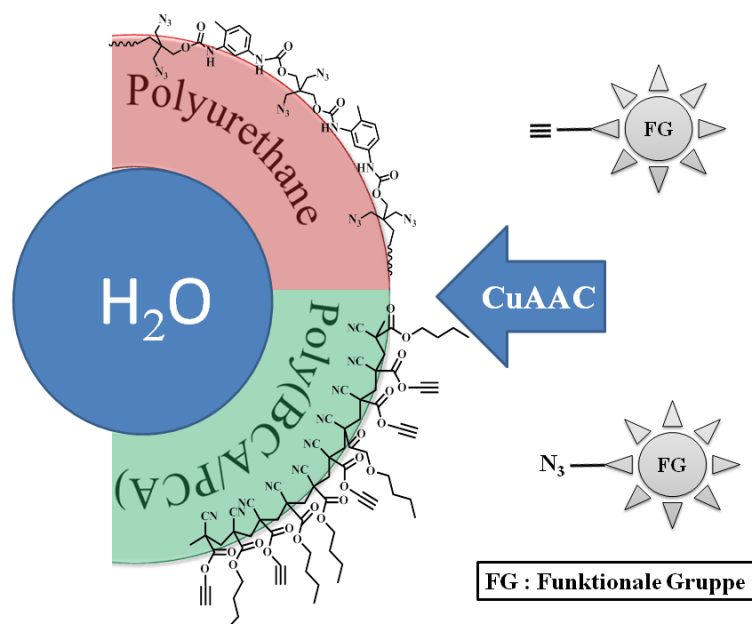


Abbildung 78: Vorgehensweise der Oberflächenfunktionalisierung von Nanokapseln. BCA: Butylcyanoacrylat. PCA: Propargylcyanoacrylat.

Dieses Verfahren ermöglicht es, die „Fracht“ einer Nanokapsel und das Kapselmaterial selektiv zu markieren und anschließend in einem Medium zu verfolgen.

### 3.3.3.2. Synthesen der verwendeten Farbstoffe

Für die Funktionalisierung der Oberfläche der genannten Nanokapseln mussten Farbstoffe hergestellt werden, die entweder eine Alkin- (für PU-Kapseln) oder eine Azidgruppe (für P(BCA-co-PCA)-Kapseln) besaßen. Hierzu wurde auf den Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin B, der zu der Klasse der Xanthenfarbstoffe gehört, zurückgegriffen. Die Struktur ist in Abbildung 79 gezeigt.

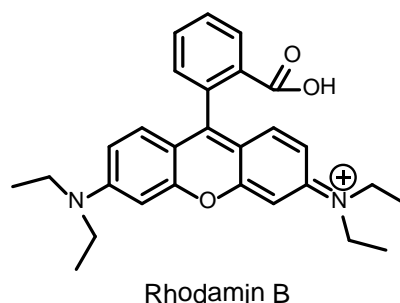


Abbildung 79: Struktur von Rhodamin B.

Er erlaubt eine leichte Funktionalisierung über seine Carboxylgruppe und ist in großen Mengen erhältlich. Dieser Farbstoff ist gut in polaren Lösungsmitteln wie Wasser (~50 g/L), Methanol und Ethanol löslich und besitzt eine Quantenausbeute von 70% in Ethanol und ca. 30% in Wasser. In Ethanol ist die Rate zur Dimerisierung deutlich gesenkt.<sup>343, 344</sup> Die Synthese der funktionalisierten Rhodamin-Farbstoffe wurde mittels einer DCC-Kupplung durchgeführt. Hierzu musste im Fall des Azid-funktionalisierten Rhodamins aus 1-Brompropanol zuerst 1-Azidopropanol durch Substitution des Bromids mit Natriumazid in DMF hergestellt werden. Dies gelang in einer Ausbeute von 70%. Anschließend wurde dieser Alkohol mit Rhodamin B verestert und säulenchromatographisch aufgereinigt. Die Ausbeute betrug 80%. Um Rhodamin B mit einer Alkingruppe zu verestern, wurde eine DCC-Kupplung mit Propargylalkohol durchgeführt. Hierbei wurde das Produkt durch Ausfällen in Diethylether aufgereinigt, allerdings sank hierbei die Ausbeute auf nur 30%. Die Syntheseroute ist in Abbildung 80 gezeigt.

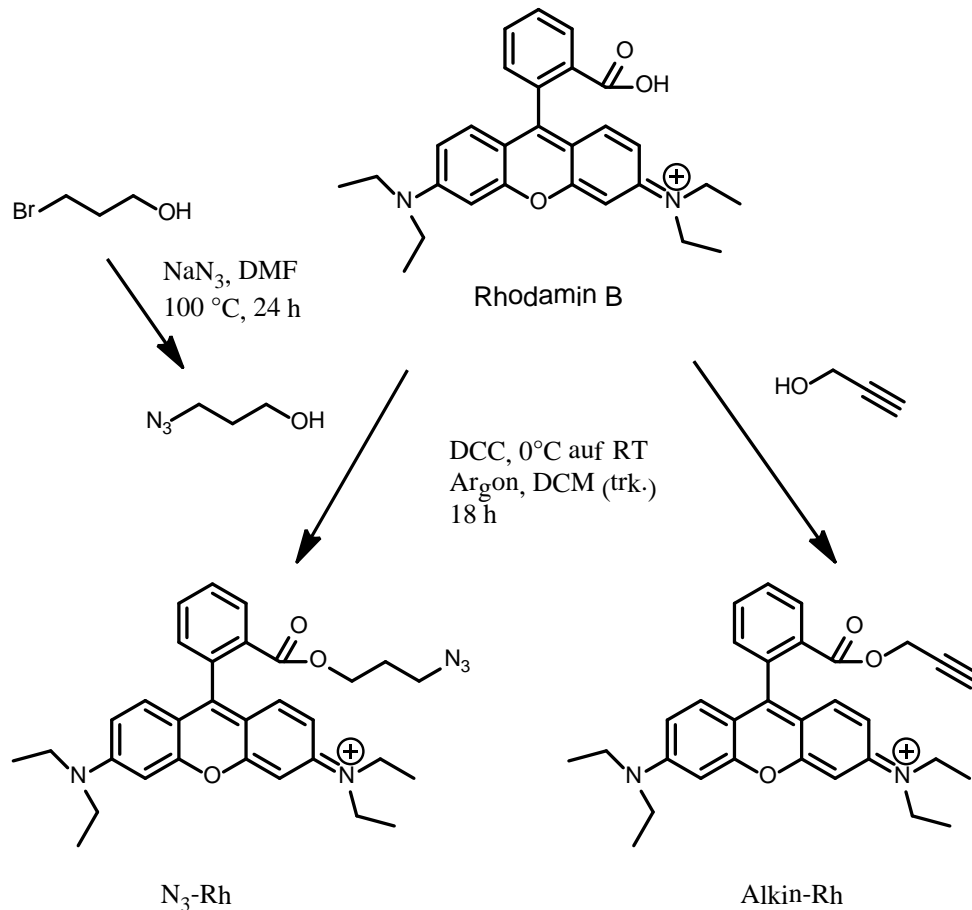


Abbildung 80: Synthese der funktionalisierten Rhodamine.

Der fluorogene Farbstoff 9-Azidomethylenanthracen, der bereits in der Einleitung in Kapitel 2.2.7.1 (s. Abbildung 19) kurz vorgestellt wurde, ändert seine Fluoreszenz wenn die Azidgruppe nach der Reaktion in eine Triazolgruppe umgewandelt wird. Die Azidgruppe bewirkt eine Auslöschung der Fluoreszenz durch einen photoinduzierten Elektronentransfer.<sup>296</sup> Der Farbstoff wurde aus 9-Chloromethylenanthracen durch Substitution des Chlorids mit Natriumazid in 64% Ausbeute hergestellt und durch Umkristallisation in Ethanol gereinigt, wie in Abbildung 81 dargelegt.

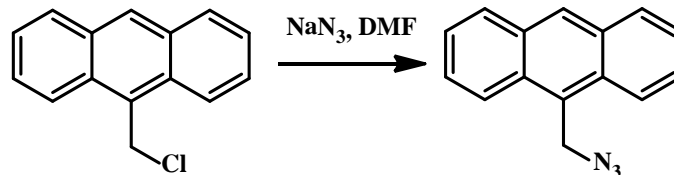


Abbildung 81: Synthese von 9-Azidomethylenanthracen.

### 3.3.3.3. *Synthese der Nanokapseln*

#### 3.3.3.3.1. Synthese von P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln

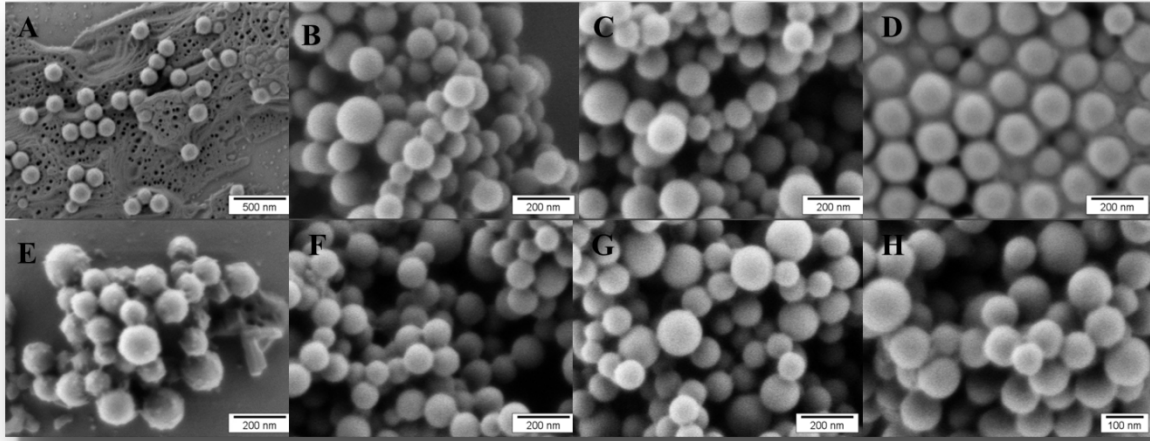
Die Nanokapseln wurden von Frau Dr. Grit Baier hergestellt. Hierbei wurde in einer inversen Miniemulsion eine anionische statistische Copolymerisation von Butylcyanoacrylat (BCA) und Propargylcyanoacrylat (PCA) durchgeführt. Dabei wurde eine bereits publizierte Methode aus unserem Arbeitskreis leicht abgewandelt.<sup>345</sup> Zusammengefasst wurde Phosphat-Pufferlösung (PBS, engl. Phosphate Buffered Saline) als disperse Phase verwendet und in der Ölphase, die aus Miglyol 812N (Dichte  $0,95 \text{ g}\cdot\text{cm}^{-3}$ , Viskosität  $30 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ ) und einer Mischung aus Span® 80 und Tween® 80 als Tensid bestand, dispergiert. Nach einer Präemulgiezeit von 30 min wurde die Miniemulsion durch Behandlung mit Ultraschall hergestellt (Inverser Schallbecher, 60 s, 5 s Puls, 10 s Pause, 50% Amplitude,  $4 \text{ }^\circ\text{C}$ ). Die Kapseln wurden zum einen in einer wässrigen Lutensol-Lösung zu Analyse Zwecken redispergiert und zum anderen in einer Ethanol-Tween® 80-Lösung, um die Oberflächenfunktionalisierung mittels Click-Chemie durchzuführen. Bei Ethanol handelt es sich um ein Nichtlösungsmittel für PBCA. Die Nanokapseln wurden mittels DLS und GPC analysiert. Die Zusammensetzung der verschiedenen Cyanacrylat-Nanokapseln sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19: Zusammensetzung und Charakterisierung der P(BCA-co-PCA) Nanokapseln.

Probe	BCA/PCA, / mmol	PBS Lsg. / g	$D_{\text{Kapsel}}$ / nm(SA) / % <sup>a</sup>	$M_w$ / g·mol <sup>-1b</sup>
GB-cc-1 (A)	0,94/-	1	305 (28)	37218
GB-cc-2 (B)	0,70/0,24	1	280 (24)	34789
GB-cc-3 (C)	0,47/0,47	1	235 (33)	19547
GB-cc-4 (D)	0,24/0,70	1	230 (32)	23049
GB-cc-5 (E)	0,94/-	2	310 (27)	98146
GB-cc-6 (F)	0,70/0,24	2	350 (30)	54916
GB-cc-7 (G)	0,47/0,47	2	340 (27)	37690
GB-cc-8 (H)	0,24/0,70	2	340 (28)	30408

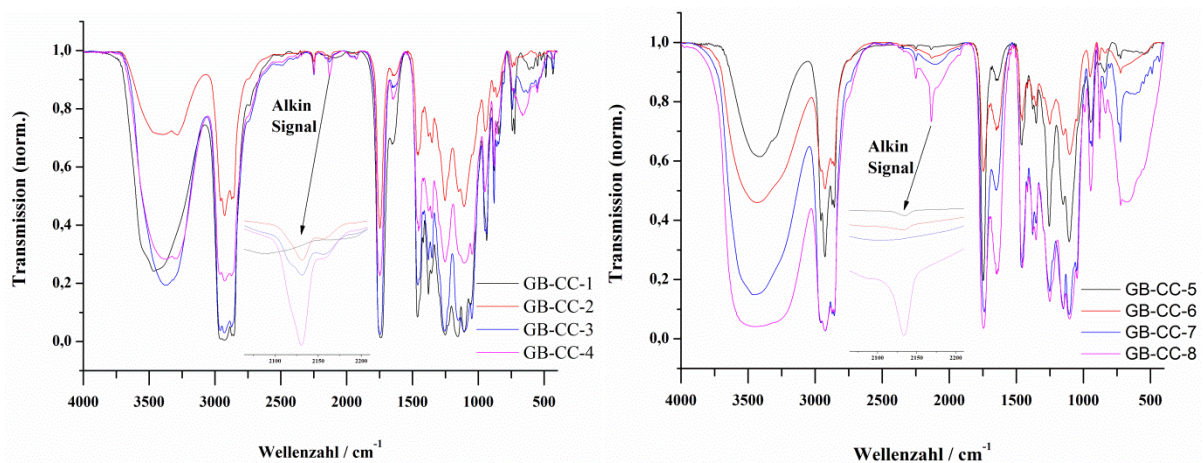
<sup>a</sup>: bestimmt mit DLS; <sup>b</sup>: bestimmt mit GPC in THF, RT, kalibriert auf PMMA-Standards; SA: Standardabweichung

Aus Tabelle 19 geht hervor, dass die Größe für die Nanokapseln einem deutlichen Trend folgte, wenn 1 g PBS-Lösung verwendet wurde. Je mehr PCA verwendet wurde, desto kleiner wurden die Nanokapseln. Dieser Trend wurde für die Verwendung von 2 g PBS-Lösung nicht beobachtet. Das Molekulargewicht sank in beiden Fällen ab, wenn der Anteil von PCA zunahm, war jedoch höher für die Ansätze, die mit 2 g PBS-Lösung durchgeführt wurden. Während der folgenden Untersuchungen und Versuche wurde keine Koagulation der Nanokapseln beobachtet. Die Morphologie der Nanokapseln wurde mittels REM untersucht und ist in Abbildung 82 gezeigt.



**Abbildung 82:** REM-Bilder (aufgenommen von Gunnar Glasser) von P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln mit unterschiedlicher Zusammensetzung (s. Tabelle 19).

Die Polymerhüllen der Nanokapseln erwiesen sich als sehr stabil und kollabierten nicht während der Analyse im REM. Die P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln wurden gefriergetrocknet und mittels FT-IR-Spektroskopie untersucht. Die erhaltenen Spektren sind in Abbildung 83 gezeigt.



**Abbildung 83:** FT-IR-Spektren von PBCA und P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln, die mit 1 g (links) und 2 g (rechts) PBS-Lösungen synthetisiert wurden.

Die IR-Spektren der PBCA- und P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln zeigen in der hervorgehobenen Region von  $2130\text{ cm}^{-1}$  die Absorption der Alkinschwingung und bei  $2250\text{ cm}^{-1}$  die Absorption der Nitril-Schwingung. Weitere zu identifizierende Schwingungen sind die Absorption der C-H-Schwingung bei  $2900\text{ cm}^{-1}$ , die Absorption der Carbonylgruppe bei  $1730\text{ cm}^{-1}$  und die Absorption der C-O-Bindung bei  $1100\text{ cm}^{-1}$ .

3.3.3.3.2. Synthese von Polyurethan-Nanokapseln

Die Synthese der Azid-funktionalisierten Polyurethan Nanokapseln wurde ähnlich zu derjenigen, die in Kapitel 3.1.3.5 für TALPU-Nanokapseln berichtet wurde, durchgeführt. Als Diisocyanatkomponente wurde erneut TDI verwendet und als Diol wurde das in Kapitel 3.3.2.2 vorgestellte BAP eingesetzt. Hierbei wurden zwei verschiedene Nanokapselproben hergestellt, die sich durch den Gehalt an TDI unterschieden. Die experimentellen Details sind in Kapitel 4.7.3 gezeigt. Durch Reaktion an der Grenzfläche der Wasser-in-Öl-Tröpfchen wurden die Polyurethane gebildet. Nach Redispersierung der Dispersionen in wässrigen Tensidlösungen wurden die Nanokapseln durch DLS, REM und FT-IR-Spektroskopie untersucht. Die Synthese ist in Abbildung 84 gezeigt.

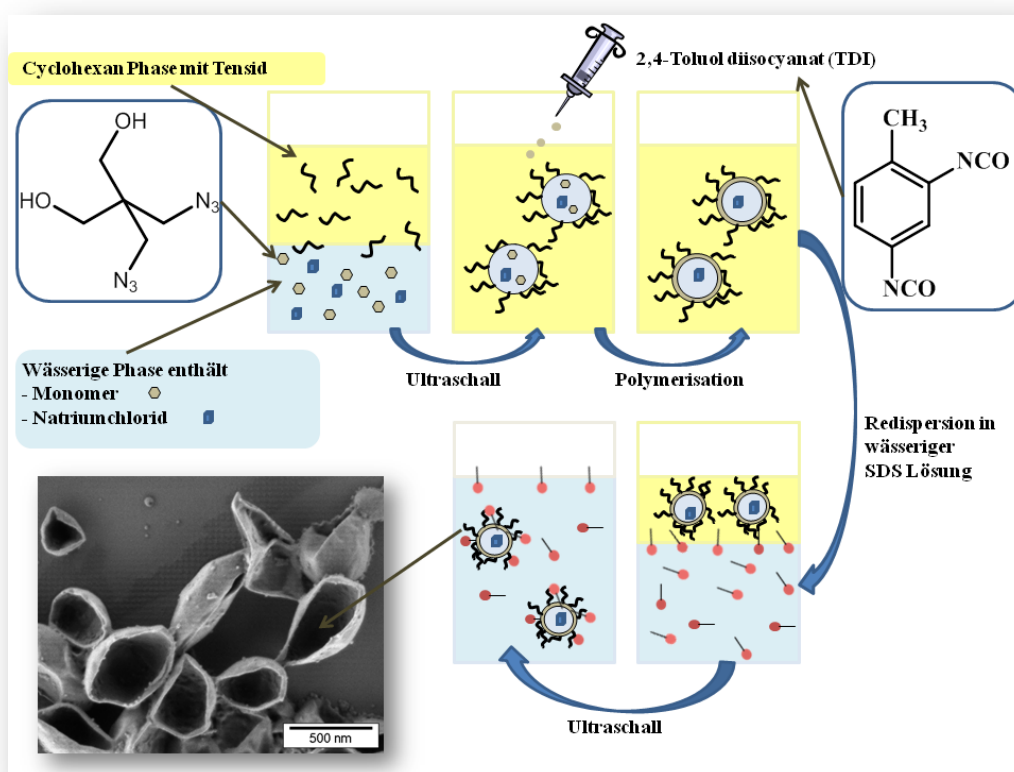


Abbildung 84: Synthese und Redispersierung von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln mittels inverser Miniemulsion. REM-Bild der Nanokapseln aufgenommen von Gunnar Glasser.

Im REM konnte ein Aufplatzen der Nanokapseln beobachtet werden. Dies ist auf Trocknungseffekte und Beschädigung durch den Elektronenstrahl des REMs

zurückzuführen. Gefriergetrocknete Proben der PU-Nanokapseln wurden ebenfalls mittels FT-IR-Spektroskopie untersucht. Das Spektrum ist in Abbildung 85 gezeigt.

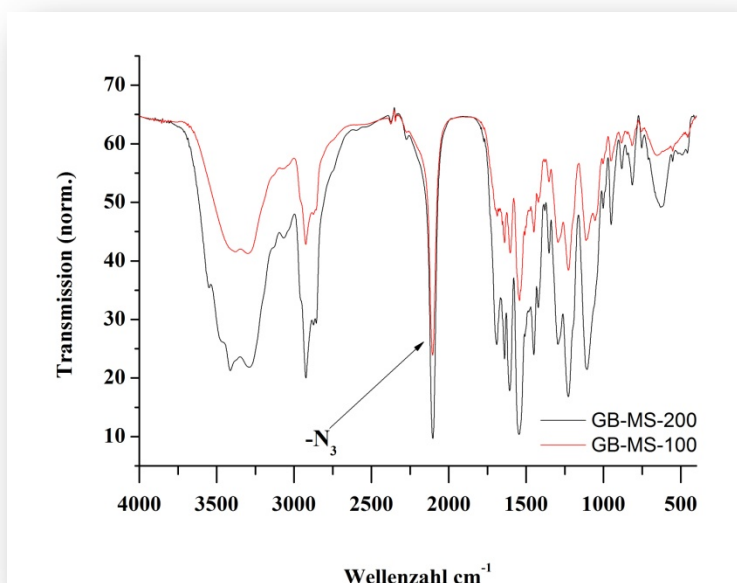


Abbildung 85: Überlagerung der Spektren der hergestellten Polyurethan-Nanokapseln mit markierter Azid-Schwingung.

Die Absorption der Azid-Schwingung wurde bei  $2107\text{ cm}^{-1}$  beobachtet. Weiterhin konnten die Absorption der Schwingungen der  $\text{C}_{\text{arom}}\text{-H}$  bei  $3000\text{ cm}^{-1}$  und  $\text{C}_{\text{aliph.}}\text{-H}$  bei  $2950\text{ cm}^{-1}$  sowie die Absorption der Schwingung Carbonylgruppe bei  $1680\text{ cm}^{-1}$  und die Absorption der Schwingung der C-O-Bindung bei  $1150\text{ cm}^{-1}$  und  $1030\text{ cm}^{-1}$  identifiziert werden.

#### 3.3.3.4. Oberflächenfunktionalisierung von Cyanacrylat-Nanokapseln durch Click-Chemie

Es sollte untersucht werden, ob die Alkylgruppen, die durch Verwendung des Monomers Propargylcyanacrylat (PCA) in das Polymer eingefügt wurden, für eine Clickreaktion zugänglich waren. Hierzu wurden die Nanokapseln in einer 0,6 Gew%igen Ethanol-Tween® 80 Lösung redispergiert und mit den beiden Azid-funktionalisierten Farbstoffe  $\text{N}_3\text{-Rh}$  und  $\text{N}_3\text{-Anth}$  (9-Azidomethylenanthracen) zur Reaktion gebracht. Die Tensidlösung enthielt ebenso den Kupferkatalysator  $[\text{Cu}(\text{PMDETA})]\text{Br}_2$  in seiner inaktiven Form. Nach Entgasen der Dispersion durch Einleiten von Argon wurde Kupfer(II) zu Kupfer(I) durch die Zugabe einer äquimolaren Menge an  $0,03\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  Ascorbinsäurelösung reduziert.

Die Nanokapseln wurden mittels Fluoreszenz- und FT-IR-Spektroskopie sowie DLS untersucht. N<sub>3</sub>-Anth wurde verwendet, um die kovalente Anbindung des Farbstoffes zu beweisen. Hierbei wurde die Kapseldispersion vor ( $I_0$ ) und nach der Clickreaktion ( $I$ ) auf ihre Fluoreszenzintensität vermessen. So konnte der Fluoreszenzverstärkungsfaktor  $\Omega$  ermittelt werden, der in Gl. 6 dargestellt ist.

$$\Omega = \frac{I}{I_0} \quad \text{Gl. 6}$$

Durch diese Gleichung und unter Bezugnahme einer maximalen Fluoreszenzverstärkung um den Faktor 48 bei der Reaktion der Gesamtmenge von eingesetztem  $n_{(N_3\text{-Anth})}$  konnten die reagierten Alkingruppen  $n_{\text{reag}}$  durch Gl. 7 bestimmt werden:

$$n_{\text{reag}} = \left( \frac{\Omega}{48} \right) \cdot n_{(N_3\text{-Anth})} \quad \text{Gl. 7}$$

Schließlich wurde der Anteil  $\Theta$  an reagierten Alkingruppen  $n_{\text{reag}}$  von der Gesamtmenge an PCA  $n_{\text{PCA}}$  in Gl. 8 bestimmt:

$$\Theta = \frac{n_{\text{reag}}}{n_{\text{PCA}}} \quad \text{Gl. 8}$$

Die Ergebnisse dieser Berechnungen fasst Tabelle 20 zusammen.

Tabelle 20: Ergebnisse der Gleichungen 6-8 für Polycyanacrylat-Nanokapseln.

Probe	$\Omega$	$n_{reag}$ [/ mmol]	$\Theta$ [ /%]
GB-cc-1	1,0	-	-
GB-cc-2	2,4	0,00117	2,0
GB-cc-3	3,4	0,00166	1,4
GB-cc-4	4,4	0,00215	1,2
GB-cc-5	1,1	-	-
GB-cc-6	4,7	0,00230	3,9
GB-cc-7	5,9	0,00288	2,4
GB-cc-8	7,9	0,00386	2,2

Wie sich aus den erhaltenen Ergebnissen entnehmen lässt, sinkt mit steigendem PCA-Anteil der Anteil an reagiertem PCA ab. Dies mag zuerst verwundern, ist aber damit erklärbar, dass das Monomer PCA mit steigendem Anteil auch in der Hülle und nicht nur an der Oberfläche eingebaut wird, wo es nicht zugänglich für die Reaktanden ist. Die absolute Menge an reagiertem PCA nimmt mit steigendem PCA-Anteil zu. Dieser Effekt wird für beide Ansätze mit 1 g und 2 g PCA beobachtet. Da die Nanokapseln in einer inversen Miniemulsion synthetisiert werden, ist anzunehmen, dass sich BCA eher auf der Oberfläche befindet, da es hydrophober als PCA ist.

Weiterhin wurde die Anbindung von N<sub>3</sub>-Rh untersucht, das sehr interessant für biomedizinische Anwendungen aufgrund seiner Fluoreszenz im Bereich von 600 nm ist. Die Anbindung des Farbstoffes wurde analog zur vorgestellten Vorgehensweise mit N<sub>3</sub>-Anth durchgeführt. Die Nanokapseln wurden anschließend durch wiederholte Zentrifugation und Redispersierung im Nichtlösungsmittel<sup>346</sup> Ethanol aufgereinigt bis im Überstand kein Farbstoff mehr nachgewiesen werden konnte. Nach Gefriertrocknung wurden die Polymere in THF gelöst und diese Lösungen im Fluoreszenzspektrometer vermessen. Die Ergebnisse für die Anbindung beider Farbstoffe in Abhängigkeit vom PCA Gehalt der Polymere sind in Abbildung 86 gezeigt.

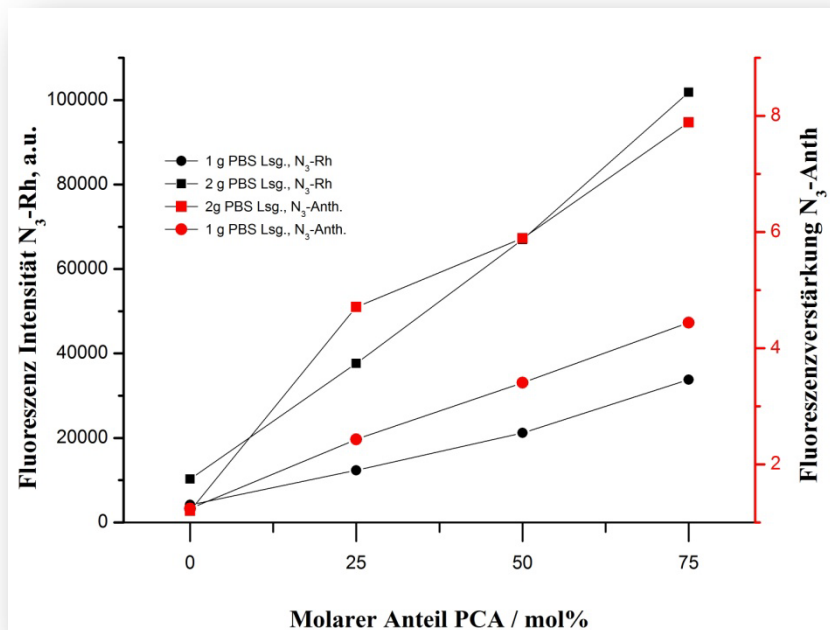


Abbildung 86: Fluoreszenzintensität (schwarz) der Polymerlösung in THF nach Anbindung von  $N_3$ -Rh und Fluoreszenzverstärkungsfaktor (blau) nach Messung der Fluoreszenzintensität der Kapseldispersion für die Anbindung von  $N_3$ -Anth

Für die Verwendung von 2 g PBS-Lösung als disperse Phase konnte eine höhere Fluoreszenzintensität der Anthracen-Polymerlösung in THF und eine höhere Fluoreszenzverstärkung von Nanokapseldispersionen mit angebindenem  $N_3$ -Anth festgestellt werden. Dies wird vor allem an der größeren Oberfläche der Nanokapseln liegen, die sehr konstant bei 350 nm liegt (s. Tabelle 19). Der Anstieg der Fluoreszenzintensität durch angebindenes Anthracen verläuft beinahe linear, wobei auffällig ist, dass die Steigung für die Nanokapseln, bei deren Synthese 2 g PBS-Lsg. verwendet wurde, steiler ist. Hier liegt die Begründung ebenfalls in einem Größeneffekt. Bei der Verwendung von 1 g PBS-Lsg. sinkt der Durchmesser der Nanokapseln mit zunehmenden Anteil an verwendetem PCA ab, wodurch die Oberfläche der Nanokapseln kleiner bzw. die Hülle dicker wird. Hierdurch wird der Effekt der Fluoreszenzverstärkung vermindert, bzw. die Fluoreszenzintensität steigt nicht so stark an wie bei der Verwendung von 2 g PBS-Lsg. Die beiden durchgeführten Versuchsreihen mit sowohl  $N_3$ -Anth als auch  $N_3$ -Rh zeigen den gleichen Verlauf der Kurven und zeigen damit, dass die Reaktion unabhängig vom Substrat verlief.

Das elektrokinetische (Zeta-)Potential der Kapseldispersionen wurde vor und nach der Anbindung der Farbstoffe bei pH 7 gemessen. Vor der Reaktion waren die Potentiale nahezu einheitlich (zwischen -18 mV und -20 mV) für alle in Lutensol AT50 redispersierten Proben. Nach der Anbindung des Rhodamins stieg das Potential von den Proben GB-cc-2 zu GB-cc-4 bzw. GB-cc-6 zu GB-cc-8 auf bis zu (-2 mV bis +2 mV) an. Dies liegt an der Einführung positiver Ladungen durch Rhodamin, das die negativen Ladungen abschirmt.

### **3.3.3.5. Oberflächenfunktionalisierung von Azid-Polyurethan-Nanokapseln.**

#### 3.3.3.5.1. Modellreaktion mit Acetylsäure

Um die Oberfläche von Azid-Polyurethan-Nanokapseln mit Carboxylgruppen zu funktionalisieren, wurde Acetylsäure verwendet, die mit Azidgruppen ohne Katalysator zu einem Triazol auch in Wasser reagiert.<sup>274</sup> Um die benötigte Reaktionszeit zu ermitteln, wurde eine Modellreaktion entworfen. Hierbei wurde BAP mit einer stöchiometrischen Menge an Acetylsäure in DMSO-d<sub>6</sub> umgesetzt und nach definierten Zeitabständen ein <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum aufgenommen. Das Ergebnis ist in Abbildung 87 dargestellt.

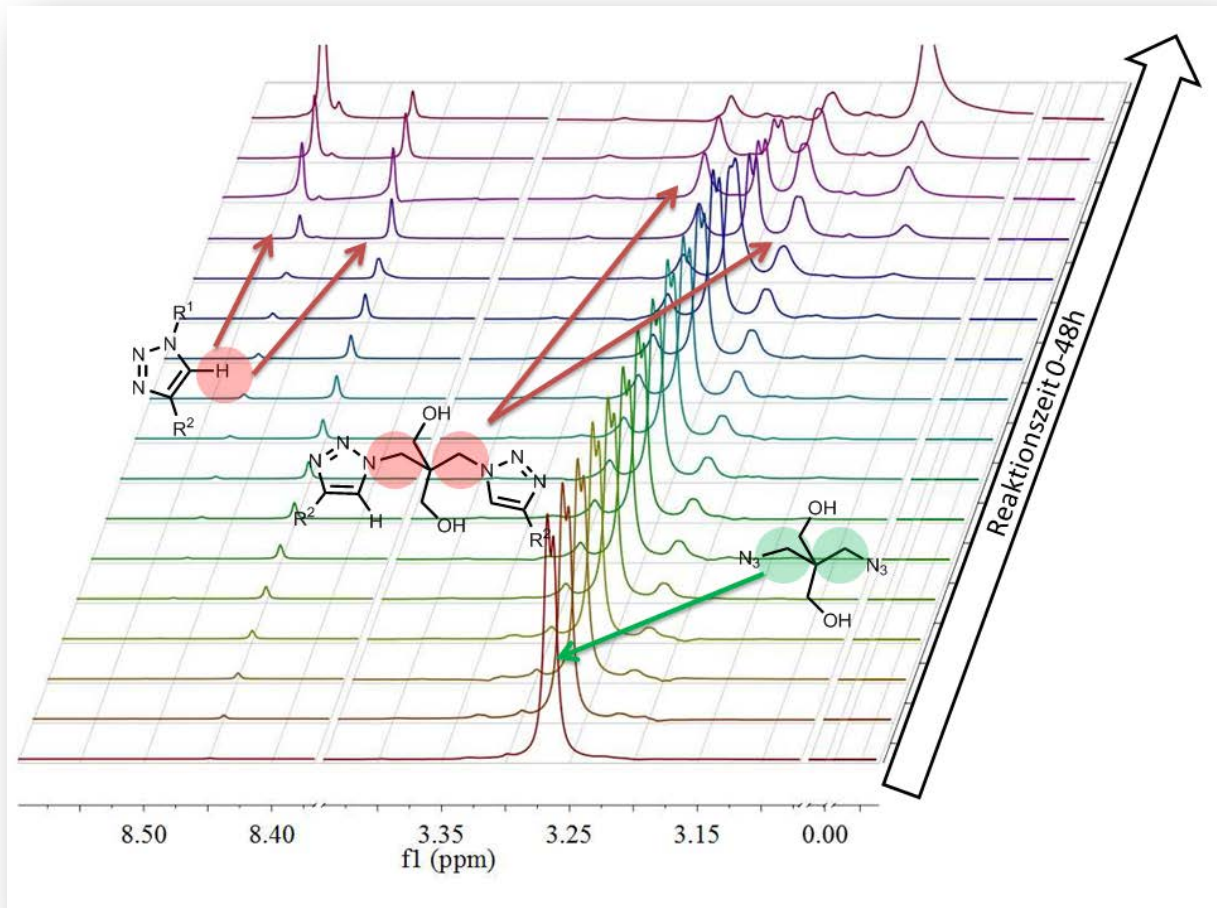


Abbildung 87: Übereinandergelegte  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren, die zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb 48 h aufgenommen wurden. Die Modellreaktion zwischen BAP und Acetylsäure wurde in  $\text{DMSO-d}_6$  durchgeführt.

Innerhalb von 48 h war die Reaktion abgeschlossen. Wie in Abbildung 87 gezeigt ist, verschwand das Signal des Eduktes bei ca. 3,26 ppm und es entstanden neue Signale, die zu den Methylengruppen am Amin-Triazolring gehören. Ebenso konnten zwei neue Signale zwischen 8,45 ppm und 8,55 ppm beobachtet werden. Diese können dem Proton der Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung des Triazolrings zugeordnet werden. Die Tatsache, dass es sich um zwei Signale handelt, spricht für die Bildung von 1,4- und 1,5-Isomeren, wobei eines später, aber schneller gebildet zu werden scheint.

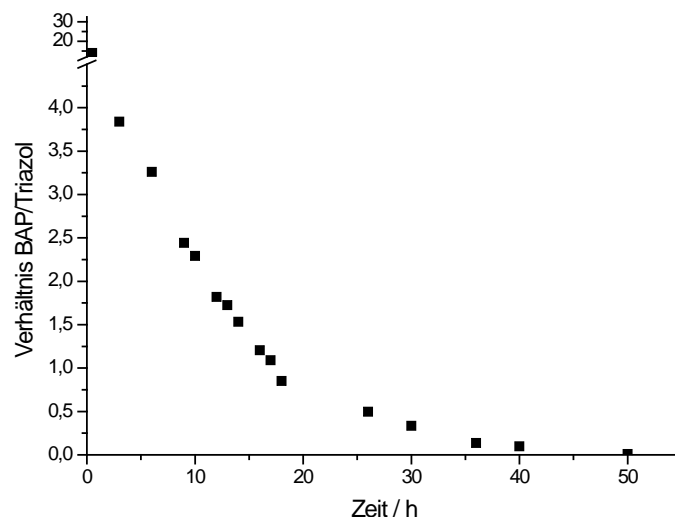


Abbildung 88: Verhältnis von BAP zu Triazol durch  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie über die Zeit während der Modellreaktion ermittelt.

Betrachtet man den Verlauf der Reaktion, so bietet es sich an, mittels der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie das Verhältnis von Edukt (BAP) zu Produkt (Triazol) zu verfolgen, wie in Abbildung 88 gezeigt. Dabei wurden die beiden entstehenden Triazolsignale bei ca. 8,5 ppm integriert und deren Wert auf 1 normiert. Anschließend wurde der Wert des Integrals des Eduktsignals bei 3,25 ppm ermittelt und durch die Anzahl der Protonen von BAP (8) geteilt. Dabei ist erneut ein exponentieller Abfall der Eduktkonzentration zu beobachten, was, wie zu erwarten, für eine Reaktion mit einer Kinetik zweiter Ordnung spricht.

#### 3.3.3.5.2. Oberflächenfunktionalisierung mit Acetylsäure und Alkin-funktionalisiertem Farbstoff

Es wurden zwei unterschiedliche Arten von Click-Chemie an den Azid-Polyurethan-Nanokapseln durchgeführt. Zum einen wurde ein kupferfreies System erprobt, indem Acetylsäure in Wasser zu den Nanokapseln gegeben wurde. Zum anderen wurde durch Kupferkatalyse ein kommerziell erhältlicher Farbstoff (Alexa Fluor® 488) angebunden, der eine Alkingruppe trug. Die Nanokapseln wurden hinsichtlich ihrer Morphologie im REM und mittels DLS sowie auf ihr elektrokinetisches Potential und ihre Oberflächenladung untersucht. Letztere wurde durch Titration mit einer Polyelektrolytlösung und Messung des Strömungspotentials erhalten. Die Struktur und die Vorgehensweise sind zusammen mit den erhaltenen REM-Ergebnissen in der Abbildung 89 gezeigt.

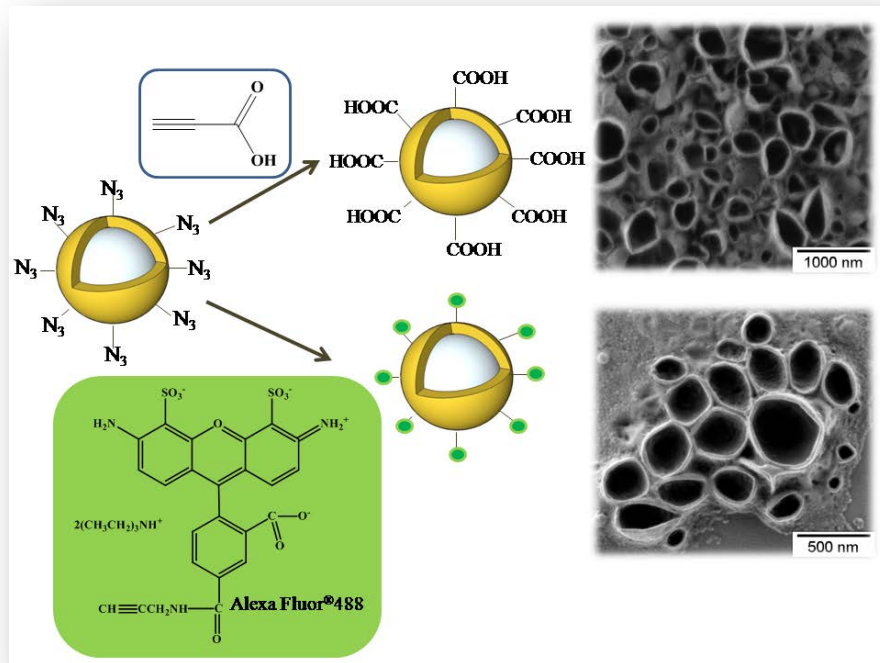


Abbildung 89: Schema der Funktionalisierung von Azid-funktionalisierten Polyurethannanokapseln und REM-Abbildungen (aufgenommen von Gunnar Glasser) der erhaltenen Nanokapseln.

Die Funktionalisierung hatte keinen Einfluss auf die Morphologie der Nanokapseln, wie Abbildung 89 zeigt. Für die Carboxylierung der Nanokapseln wurde zusätzlich das Zetapotential der Dispersionen in Wasser bei pH 7 untersucht.

Tabelle 21: Ergebnisse der Lichtstreuung und elektrokinetischer Untersuchungen von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln vor und nach der Funktionalisierung mit Acetylsäure.

Probe	Menge Diol / TDI / mg	$D^a$ / nm (SA / %)	Zeta-potential <sup>b</sup> / mV	Carboxylgruppen-Partikel <sup>-1 c</sup>	Carboxylgruppen- $\text{nm}^{-2}$
GB-MS-200	200/100	305 (26)	-30	-	-
GB-MS-100	100/100	285 (29)	-26	-	-
GB-MS-200-cc	200/100	320 (31)	-45	$3.05 \cdot 10^5$	1.04
GB-MS-100-cc	100/100	300 (34)	-40	$2.22 \cdot 10^5$	0.87

<sup>a</sup>: bestimmt durch DLS bei RT; <sup>b</sup>: bestimmt durch elektrophoretische Lichtstreuung; <sup>c</sup>: bestimmt durch Titration einer P(DADMAC)-Elektrolytlösung und Messung des Strömungspotentials; SA: Standardabweichung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in Tabelle 21 gezeigt. Es wurden zwei Arten von Azid-funktionalisierten Polyurethannanokapseln verwendet, die sich in der Menge des verwendeten Monomers TDI während der Synthese unterschieden. Die Nanokapseln wurden von Frau Dr. Grit Baier aus dem gleichen Arbeitskreis hergestellt. Die Nanokapseln zeigten mit zunehmendem TDI Gehalt einen etwas höheren Durchmesser. Dieser stieg auch nach der Funktionalisierung um weitere 15 nm an, wobei dies Schwankungen während des Redispergierprozesses und der Aufreinigung darstellt. Die Nanokapseln waren zuvor in einer SDS-Lösung redispergiert wurden und zeigten ein negatives Zetapotential von -30 mV. Nach der Funktionalisierung in Wasser über 48 h mit Acetylsäure (experimentelle Details siehe Kapitel 4.7.5) wurden die Werte nach ausgiebiger Dialyse über eine Woche erneut bestimmt. Das Zetapotential wurde für beide Proben signifikant negativer. In einer Titration mit Messung des Strömungspotential gegen eine positive Polyelektrolytlösung (PDADMAC: Polydiallyldimethylammoniumchlorid) wurde die Anzahl von Carboxylgruppen pro Partikel oder nm<sup>2</sup> bestimmt. Diese waren für die Verwendung von 200 mg TDI als Monomer während der Polymerisation etwas höher. Damit konnte die Anbindung von Acetylsäure an Azid-funktionalisierte Nanokapseln bewiesen werden.

In einem weiteren Versuch wurden die eingesetzten Nanokapseln mit einem kommerziell erhältlichen, in Abbildung 89 gezeigten Alkinfarbstoff untersucht. Die Vorgehensweise zur Anbindung des Farbstoffes in Wasser war analog zu der in Kapitel 3.3.3.4 vorgestellten Methodik. In einer wässrigen Tensidlösung befanden sich die Nanokapseln und der gelöste Farbstoff zusammen mit der inaktiven Katalysatorspezies [Cu(PMDETA)]Br<sub>2</sub>. Die Dispersion wurde durch das Durchleiten von Argon entgast und anschließend eine zur Katalysatormenge äquimolare Menge einer 0,03 mol/L Ascorbinsäurelösung zugesetzt und die Lösung für 48 h bei Raumtemperatur unter Argonatmosphäre gerührt. Die Anbindungseffektivität wurde wie folgt bestimmt:

Vor der Ankopplung wurde die Fluoreszenzintensität des Farbstoffes (Anregung bei 488 nm, Emission bei 520 nm) gemessen. Dies wurde als Referenzsignal auf 100% normiert. Nach der Anbindung des Farbstoffes wurden die Nanokapseln abzentrifugiert und der Überstand erneut vermessen. Das Verhältnis der Signale ergab eine Reaktionseffizienz von 94%. Weiterhin wurde die Anzahl der funktionellen

Gruppen über die Partikelladungstitration mit einer Polyelektrolytlösung (PDADMAC) bestimmt. Das Ergebnis ist in Tabelle 22 aufgeführt.

**Tabelle 22: Ergebnisse der Analyse vor und nach der Anbindung des Farbstoff Alexa Fluor 488.**

Probe	Menge Diol / TDI / mg	$D^a$ / nm (SA/%)	Zeta-potential <sup>b</sup> / mV	Carboxylgruppen-Partikel <sup>-1 c</sup>	Carboxylgruppen-nm <sup>-2</sup>
GB-MS-200	200/100	305 (26)	-30	-	-
GB-MS-200-cc	200/100	312 (29)	-15	$2.2 \cdot 10^5$	0.72

<sup>a</sup>: bestimmt durch DLS bei RT; <sup>b</sup>: bestimmt durch elektrophoretische Lichtstreuung; <sup>c</sup>: bestimmt durch Titration einer P(DADMAC)-Elektrolytlösung und Messung des Strömungspotentials. SA: Standardabweichung.

Es konnte gezeigt werden, dass sich der Durchmesser der Nanopartikel nach Aufreinigung der Nanokapseln durch mehrere Zentrifugations-Waschzyklen kaum ändert. Das Zetapotential wurde nach der Funktionalisierung der Nanokapseln deutlich positiver. Durch Titration mit einer Polyelektrolytlösung und Messung des Strömungspotentials bei pH 2, bei dem die Carboxylgruppen im Gegensatz zu den Sulfatgruppen des Tensids protoniert waren und einem pH-Wert 10, bei dem alle Gruppen deprotoniert waren, konnte der Anteil an Carboxylgruppen bestimmt werden, der durch den Farbstoff eingeführt wurde. Gleichzeitig stieg das Zetapotential auf nur noch -15 mV an, was durch die positiven Ladungen, die der Farbstoff trägt, zu erklären ist.

### 3.3.3.6. Zusammenfassung

Dieses Kapitel zeigte die sehr einfache und selektive Herstellung von Nanokapseln mittels der *Huisgen*-1,3-dipolaren Zykoaddition durch die Verwendung von difunktionellen organischen Aziden und Alkinen. Die Synthesen konnten bei Raumtemperatur durchgeführt werden. Dabei wurde ein grenzflächenaktiver Kupferkatalysator eingesetzt, der in situ durch das KARMA-Verfahren aktiviert wurde. Wenn besonders elektronenarme Alkine auf Basis von Acetylsäureestern verwendet wurden, konnte auf den Einsatz eines Katalysators verzichtet werden. Die erhaltenen Nanokapseln wurden mittels REM und TEM untersucht, wobei auch eine Einbettung in einem Epoxidharz und anschließend eine Sektionierung durch ein Ultramikrotom erfolgte. Für alle Systeme konnte eine Kapselmorphologie beobachtet

werden. Um die Dichtigkeit der Nanokapseln zu erhalten, wurde ein hydrophiler Farbstoff verkapselt. Diffusionsmessungen über 40 Tage ergaben eine exzellente Dichtigkeit von mehr als 90%. Die erhaltenen Polymere wurden erneut in Lösung erhalten, um die thermischen Eigenschaften zu untersuchen. Die teilkristallinen Polymere zeichneten sich durch eine hervorragende thermische Stabilität aus, wobei diese für Dipropiolatsysteme deutlich niedriger lag. Durch die milden Reaktionsbedingungen und die Toleranz gegenüber nahezu allen funktionellen Gruppen eignet sich diese Art des Kapselaufbaus für den Einsatz in biologischen Systemen. Die untersuchten Systeme zeigten keinerlei Toxizität gegenüber HeLa Zellen.

Es wurde ebenfalls eine milde und selektive Funktionalisierung der Oberfläche von Nanokapseln durch Farbstoffe mittels Click-Chemie vorgestellt. Die Nanokapseln wurden durch eine anionische Polymerisation funktioneller Cyanacrylate oder durch Polyaddition an der Grenzfläche durch Verwendung eines Azid-funktionalisierten Diols hergestellt.

Die Funktionalisierung der Oberfläche mit reaktiven Farbstoffen konnte sowohl für Azid- als auch Alkingruppen durchgeführt werden, die durch die Verwendung unterschiedlicher Gehalte an funktionellen Monomeren eingeführt wurden. Weiterhin wurden Polyurethannanokapseln katalysatorfrei durch die Verwendung von Acetylsäure in Wasser bei Raumtemperatur carboxylfunktionalisiert. Dies stellt eine signifikante Verbesserung bisheriger Verfahren dar, die auf die Carboxymethylierung zurückgriffen, welche eine aufwändigere Methode mit aggressiveren Reaktionsbedingungen ist.<sup>91</sup> Bis auf die Acetylsäure ist kein weiteres Reagenz erforderlich, dessen Abtrennung notwendig ist. Der Erfolg der Funktionalisierung wurde mittels REM, DLS, Zetapotential- und Partikelladungsbestimmung kontrolliert und bestätigt.

Beide Reaktionsarten konnten mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie verfolgt werden und zeigten einen exponentiellen Abfall der Eduktkonzentration, was für eine Reaktionskinetik zweiter Ordnung typisch ist.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Mess- und Analysemethoden

#### 4.1.1. Transmissionselektronenmikroskopie

Konventionelle Lichtmikroskopie ist durch das *Abbe* Limit begrenzt, das die Auflösungsgrenze  $D$  in Abhängigkeit der Wellenlänge des verwendeten Lichtes  $\lambda$  und dem Brechungsindex des Mediums sowie dem Öffnungswinkel der Aparatur  $\alpha$  beschreibt. Dies ist in der folgenden Gl. 9 gezeigt:

$$d = \frac{\lambda}{2n \sin\alpha} \quad \text{Gl. 9}$$

Damit ist die konventionelle optische Mikroskopie auf Strukturgrößen von ca. 200 nm begrenzt. Aktuell wird das *Abbe*-Limit durch ein spezielles Verfahren mit dem Namen STED (Engl. Stimulated Emission Depletion) umgangen, das die Auflösungsgrenze weiter absenkt. Dies wurde von *Hell* 1994 theoretisch<sup>347</sup> mit einer Auflösung von 35 nm beschrieben und später technisch realisiert.<sup>348</sup> Die Transmissionselektronenmikroskopie verwendet als „Licht“ beschleunigte Elektronen, die eine sehr geringe Wellenlänge besitzen und somit die Auflösungsgrenze in den Subnanometer-Bereich verschieben. Der Elektronenstrahl wird in einem Hochvakuum durch eine glühende Kathode (zumeist aus Wolfram) erzeugt und durch eine Gegenelektrode in Richtung Probe beschleunigt. Typische Beschleunigungsspannungen bewegen sich zwischen 50 kV und 400 kV. Der Strahl wird analog zu einem Lichtmikroskop durch Linsen gebündelt, allerdings handelt es sich hier um elektromagnetische Linsen. Das Prinzip ist in Abbildung 90 dargestellt. Die Elektronen werden von der Probe gestreut und gehen so verloren, weswegen das Bild, das auf einen Leuchtschirm gezeigt wird, ein Negativbild ist. Atome mit höherer Ordnungszahl und größere Objekte streuen dabei die Elektronen stärker und sind daher kontrastreicher.

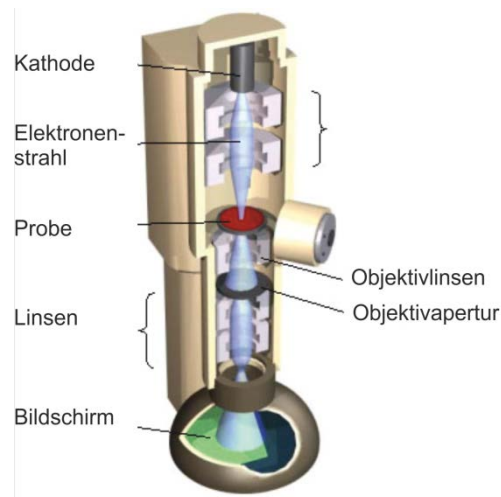


Abbildung 90: Aufbau eines TEMs.<sup>349</sup>

In dieser Arbeit wurde mittels Transmissionselektronenmikroskopie die Struktur von Nanopartikeln und Nanokapseln untersucht. Da es sich um ein Durchlichtverfahren handelt, kann man auch die innere Struktur begutachten. Durch Anfärbung mit den Schwermetallverbindungen  $\text{RuO}_4$  und  $\text{OsO}_4$  gelingt es,  $\pi$ -Systeme sichtbar zu machen. Dadurch lagert sich das Schwermetall an diesen Bereichen an und der Kontrast verstärkt sich. Die Arbeiten wurden, wenn nicht anders vermerkt, von Frau Kartrin Kirchhoff und Christoph Sieber am Max-Planck-Institut für Polymerforschung durchgeführt. Dabei wurde entweder ein Zeiss EM912 mit einer Beschleunigungsspannung von 120 kV oder ein FEI Tecnai F20 (200 kV) verwendet. Der Probenhalter des F20 war drehbar, um die Probe aus verschiedenen Winkeln zu betrachten. Eine spezielle Probenvorbereitung ist jeweils im Text vermerkt. Für die Hochdruckgefrier-substitution wurde ein Hochdruckgefrierer HPF Compact 01 von M. Wohlwend GmbH, Schweiz verwendet. Für Zellkulturmessungen wurden mit Kohlenstoff beschichtete Saphir-Scheiben verwendet.<sup>350</sup>

#### 4.1.2. Rasterelektronenmikroskopie

Im Gegensatz zur Transmissionselektronenmikroskopie wird eine Probe bei der Rasterelektronenmikroskopie Zeile für Zeile abgetastet. Hierbei wird durch Piezo-Elemente sowie elektrische Strahlschwenkung der Elektronenstrahl gelenkt. Die Elektronenstrahl setzt aus der Oberfläche der Probe Sekundärelektronen frei. Durch einen schräg angeordneten Detektor wird ein Bild mit deutlich mehr Tiefenschärfe erzeugt. Dies liegt an der Abhängigkeit der Intensität der erzeugten Sekundärelektronen vom Krümmungsradius der Probe und der schrägen Anordnung

des Detektors. In dieser Arbeit wurde ein Zeiss Leo Gemini 1530 mit einer Beschleunigungsspannung von 100 V bis 2 kV oder ein HITACHI SU 8000 verwendet. Das SU 8000 verwendete einen kalten Feldemitter mit einer Beschleunigungsspannung von 0,5 bis 30 kV und einer Bremsenheit, um die Spannung auf bis zu 100 V abzusenken. Teilweise wurden die Aufnahmen von Gunnar Glasser durchgeführt. Die erhaltenen Bilder sind entsprechend gekennzeichnet. Das REM wurde verwendet, um die Oberfläche und die Verteilung von Nanopartikeln zu untersuchen. Die Proben wurden 1:1000 mit dem jeweiligen Lösungsmittel verdünnt und auf einen 5x5 mm Silicium-Wafer aufgetropft und an der Luft getrocknet. Wenn die Probe eine Beschichtung erhielt, wurde es in der jeweiligen Textpassage erwähnt. Hierzu wurde ein Edwards AUTO500 Bedampfungssystem verwendet.

### 4.1.3. Dynamische Lichtstreuung und Zetapotentialmessung

Die dynamische Lichtstreuung untersucht in einer Dispersion die Größenverteilung von kolloidalen Teilchen. Eingestrahktes Laser-Licht wird an den sich durch die *Brownsche* Molekularbewegung bewegenden Kolloiden gestreut. Hierbei entsteht eine zeitabhängige Änderung der Lichtintensität, die durch einen Photomultiplier gemessen wird. Dieser ist in einem bestimmten Winkel zur Probe angeordnet. Hierbei bewegen sich kleinere Partikel schneller als größere wodurch die Intensität stärker schwankt. Da die Bewegung auch mit der Viskosität  $\eta$  und der Temperatur  $T$  zusammenhängt wird diese in der Stokes-Einstein-Gleichung (Gl. 10) zusammen mit dem ermittelten Translationsdiffusionskoeffizienten  $D_T$  verknüpft und man erhält für den mittleren hydrodynamischen Radius  $R_H$ :

$$R_H = \frac{k_B T}{6 \pi \eta D_T} \quad \text{Gl. 10}$$

$k_B$ : Boltzmannkonstante

Das Zetapotential wird durch Anlegen einer Wechselspannung ermittelt. Hierbei bewegen sich Kolloide in dem elektrischen Feld und durch den *Doppler*-Effekt kann das Vorzeichen der Ladung bestimmt werden. Die Gegenionen der diffusen Schicht werden abgestreift und es bleiben die fest adsorbierten Ionen und die Ladungen auf

der Oberfläche als *Stern-Potential* zurück. Das Zetapotential entspricht näherungsweise dem *Stern-Potential*.

In dieser Arbeit wurden die Partikelgrößen und das Zetapotential mit einem Nicomp PSS Particle Sizer 380 von der Firma PSS (Santa Barbara, CA, USA) bestimmt. Dabei wurde die Streulichtintensität in einem Winkel von 90° gemessen. Die Bestimmung des Zetapotentials wurde in einer Kaliumchloridlösung mit der Konzentration  $c = 10^{-3} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$  durchgeführt. Die Messdauer betrug zweimal je 5 min, aus den erhaltenen Ergebnissen wurde der Mittelwert gebildet.

#### 4.1.4. Infrarotspektroskopie<sup>351</sup>

Die IR-Spektroskopie wird zur Aufklärung von Strukturen verwendet, in dem die Absorption von elektromagnetischer Strahlung funktioneller Gruppen im infraroten Bereich ( $\nu = 400 \text{ cm}^{-1}$  bis  $4000 \text{ cm}^{-1}$ ) gemessen wird. Die detektierbaren Gruppen müssen über ein veränderbares Dipolmoment verfügen. Die gemessene Absorption erlaubt eine Aussage über die Stärke der gemessenen Bindung. In dieser Arbeit wurde ein Bruker IFS 113v Spektrometer verwendet. 3 mg einer Probe wurden mit Kaliumbromid vermischt und zu einem Pressling unter 10 bar Druck verarbeitet und vermessen. Vor jeder Messung wurde eine Hintergrundmessung durchgeführt. Die Messungen wurden von Frau Elke Muth durchgeführt.

#### 4.1.5. NMR Spektroskopie<sup>351</sup>

Einige Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls, der ein magnetisches Moment erzeugt. Wird ein Magnetfeld  $B_0$  angelegt, so können sich Kerne mit einem Kernspin von  $J=1/2$  parallel oder antiparallel zum Magnetfeld ausrichten. Der Kernspin kann durch Absorption von Energie  $E$  in Form elektromagnetischer Strahlung umgedreht werden, wobei jeder Kern hierfür eine spezifische Kernresonanzfrequenz, die sogenannte *Lamor-Frequenz*  $\omega_0$  besitzt (Gl. 11).

$$\Delta E = \hbar\gamma B_0 = \hbar\omega_0 \quad \text{Gl. 11}$$

$\gamma$ : gyromagnetisches Verhältnis.

Die benötigte Energiedifferenz  $\Delta E$  ist abhängig von der Elektronendichte in der Umgebung der Atomkerne. Somit reduziert sich das angelegte Magnetfeld  $B_0$  zu einem effektiven Magnetfeld  $B_{\text{eff}}$ . Um wieder eine Kernresonanz zu erhalten, muss das äußere Magnetfeld entsprechend verstärkt werden und man erhält eine charakteristische Absorption der eingestrahlten Energie, wodurch die Struktur eines Moleküls aufgeklärt werden kann. Jedoch ist eine Kalibration auf einen Standard (für Protonensignale Tetramethylsilan) notwendig.

Durch das kerneigene Magnetfeld wird das Magnetfeld eines Nachbarkerns beeinflusst und das NMR-Spektrum zeigt infolge der Kopplung der Kernspins eine Aufspaltung, das Kopplungsmuster.

Bei den heutigen Kernspektrometern handelt es sich um sogenannte PFT-NMR-Spektrometer (Engl. Pulsed Fourier Transformation Nuclear Magnetic Resonance). Bei dieser Methode wird ein oder mehrere elektromagnetische Pulse auf die Probe abgegeben und der Abfall der Magnetisierung als zeitabhängige Funktion erhalten. Diese kann anschließend durch *Fourier*-Transformation in ein Spektrum überführt werden. Mittels NMR-Spektroskopie wurde in dieser Arbeit die Reinheit und der Umsatz von Substanzen untersucht und deren Struktur aufgeklärt. Hierzu wurde ein Bruker Avance 300 mit Autosampler verwendet. Die Spektren wurden auf die Signale der verwendeten Lösungsmittel kalibriert.

Durch Anlegung eines inhomogenen Magnetfeldes wurden sogenannte Feldgradienten-NMR-Spektren gewonnen (Engl. DOSY: Diffusion Ordered Spectroscopy). Diese zweidimensionalen Spektren liefern Informationen über die Anzahl und die Diffusion von verschiedenen Spezies in einer Lösung. Die hier verwendeten Spektren wurden von Dr. Manfred Wagner an einem Bruker Avance-III 700 Spektrometer mit einem 5 mm BBI 1H/x z-Gradientenkopf mit einer Stärke von 5,350 G/mm aufgenommen.

### 4.1.6. Massenspektrometrie

In der Massenspektrometrie wird die zu analysierende Substanz durch unterschiedliche Verfahren (ESI: Electron Spray ionisation, MALDI: Matrix assisted Laser desorption ionisation oder thermisch) in die Gasphase gebracht und durch verschiedene Methoden ionisiert (EI: Electron Impact, CI: Chemical Ionisation

u.v.m.). In einem Hochvakuum werden die ionisierten Proben durch Anlegen eines elektrischen Feldes beschleunigt und das Auftreffen der geladenen Moleküle auf einen Analysator detektiert. Für die Analyse stehen verschiedene Methoden wie z.B. die Flugzeitanalyse (Engl. TOF: Time of Flight) zur Verfügung. Mittels der Massenspektrometrie wurden in dieser Arbeit Substanzen charakterisiert und auf Ihre Reinheit überprüft. Hierzu wurde entweder ein Fisons Instruments VG ZAB2\_SE\_FPD Sektorfeld Felddesorptions-Massenspektrometer, ein Bruker Time-of-flight MS Reflex III MALDI Massenspektrometer oder ein ESI Q-ToG Ultima 3 mit Lock Spray™-Interface von Micromass (waters) verwendet. Bei der Verwendung der ersten beiden genannten Geräte wurden die Spektren von Stephan Türk und im Falle des ESI-MS an der Universität Mainz, zentrale Analytik des Fachbereichs Chemie, aufgenommen.

#### 4.1.7. Gelpermeationschromatographie

Die Gelpermeationschromatographie ist eine relative Methode zur Bestimmung von Molekulargewichtsverteilungen von Polymeren. Hierbei wird eine Polymerlösung über eine poröse, stationäre Phase (Säule) geleitet, wobei kleinere Moleküle länger auf der Säule verbleiben. Hinter die Säule sind ein oder mehrere Detektoren geschaltet, die die Verteilungskurve ermitteln. Dabei handelt es sich meist um Refraktionsindexdetektoren (RI) oder UV/VIS-Detektoren. Da es sich um eine relative Methode handelt, muss das System mit Polymerstandards kalibriert werden. Hierbei handelt es sich um Polymere mit einer sehr engen Molekulargewichtsverteilung, die mit lebenden Polymerisationstechniken erhalten wurden. In dieser Arbeit wurden verschiedene Geräte verwendet, um das Molekulargewicht des hergestellten Polymers zu untersuchen. Zum einen wurde ein System verwendet, das einen Waters Säulenofen mit einer Temperatur von 60 °C, einen Waters Alliance 2000 Autosampler und eine Waters HPLC 510 Pumpe mit einer PSS-SDV 300x8 mm Säule kombinierte. Die Porengrößen der Säule betragen 500 Å, 10<sup>5</sup> Å und 10<sup>6</sup> Å und die Partikelgröße 10 µm. Für die Detektion wurde ein RI-Detektor der Firma SOMA und ein UV-Detektor der Firma ERC verwendet. Die Elugramme wurden relativ zu Polystyrol-Standards kalibriert und DMF als Lösungsmittel verwendet. Zum anderen wurde ein System verwendet, das aus einer Kombination eines Waters WISP 717 Autosamplers, einer Waters 515 HPLC-Pumpe und einer PSS-SDV 300x8 mm Säule bestand. Die Porengrößen der Säule betragen 500 Å, 10<sup>5</sup> Å und 10<sup>6</sup> Å und die

Partikelgröße 10  $\mu\text{m}$ . Für die Detektion wurde ein RI-Detektor der Firma SOMA und ein UV-Detektor der Firma ERC verwendet. Die Elugramme wurden relativ zu Polystyrol- oder Poly(Methylmethacrylat)-Standards der Firma PSS kalibriert. Die Messungen wurden von Frau Sandra Seywald und Frau Ute Heinz durchgeführt.

#### 4.1.8. Dynamische Differenzkalorimetrie (DSC)<sup>352</sup>

Die dynamische Differenzkalorimetrie dient zur Erfassung der Aufnahme oder Abgabe von spezifischen Wärmemengen  $\Delta H$  einer (Polymer-)Probe, wie sie bei Kristallisationsprozessen, anderen Phasenänderungen oder Abbauprozessen entstehen. Die spezifische Wärmekapazität  $c_p$  gibt an, welche Wärmemenge für die Erwärmung eines bestimmten Stoffes um 1 K notwendig ist (Gl. 12). Die Bestimmung dieser Stoffkonstante ist jedoch sehr aufwändig, weswegen in der Differenzkalorimetrie nur der Unterschied der Wärmeänderung  $\dot{Q}$  im Verhältnis zur Masse  $m$  bei einer bestimmten Heizrate  $v$  verwendet wird (Gl. 13).

$$\Delta H = \int c_p dT \quad \text{Gl. 12}$$

$$\frac{\dot{Q}}{m} = v c_p \quad \text{Gl. 13}$$

Dazu wird eine Probe in einen Tiegel einem konstantem Heiz- und Kühlprogramm unterworfen, wobei die ausgenommene Wärmemenge erfasst wird, und mit einem leeren Referenztiegel verglichen. Das Gerät muss regelmäßig geeicht werden. Die DSC wurde in dieser Arbeit verwendet, um die Glasübergangstemperaturen und Schmelztemperaturen von Polymeren zu bestimmen. Dazu wurde ein DSC 822 oder DSC 30 System von Mettler Toledo verwendet und mit einer Heizrate von  $10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$  gearbeitet. Die Messungen wurden von Frau Petra Räder ausgeführt.

#### 4.1.9. Thermogravimetrische Analyse<sup>352</sup>

Die thermogravimetrische Analyse besteht aus einer sehr genauen Waage, die unter einer definierten Atmosphäre (z.B. Stickstoff) in einem Ofen die Masseänderung der Probe in Abhängigkeit der Temperatur misst. Die Probe wird in einem hitzebeständigen Tiegel aus Korund eingewogen und bei einer konstanten Heizrate erhitzt, wobei auch mehrere Temperaturrampen während einer Messung verwendet werden können. Massenänderungen der Probe können z. B. durch Verdampfen oder Sublimation, aber auch durch Abbauprozesse oder chemische Reaktionen auftreten. Die Proben wurden von Frau Petra Räder auf einer Mettler-Toledo TGA 851 oder

einer Mettler-Toledo 851 mit angeschlossenem Pfeiffer-Thermostar-Massenspektrometer vermessen. Hierbei wurden die flüchtigen Abbauprodukte mit einer Masse bis 120 amu durch das MS analysiert.

In dieser Arbeit wurden der thermische Abbau der hergestellten Polymere und die dabei entstehenden Abbauprodukte untersucht.

### 4.1.10. Partikelladungsmessung (PCD)<sup>353, 354</sup>

Mittels der Partikelladungsmessung kann eine Aussage über ionische Gruppen auf der Partikeloberfläche gemacht werden. Hierzu wird eine Dispersion mit einer ionischen Ladung mit einer Lösung aus einem gegenteilig geladenen Polyelektrolyten titriert. Durch die Variation des pH-Wertes können auch Dissoziationsphänomene registriert und einzelne funktionelle Gruppen unterschieden werden. Mit einem oszillierenden Piston (Frequenz 4 Hz) wird eine Strömung des Lösungsmittels in der Messzelle erzeugt, wobei nur ein kleiner Spalt von 500  $\mu\text{m}$  zwischen Piston und Messzelle frei ist. Nur an der Wand adsorbierte Kolloide und Makromoleküle mit einem Molekulargewicht von mehr als  $300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  tragen zur Bestimmung des Strömungspotential, aus dem sich die Partikelladung errechnet, bei. Für diese Arbeit wurde ein Mutek PCD 03 pH mit angeschlossenem Titrator verwendet. Es wurden mindestens drei Messungen durchgeführt und der daraus ermittelte Mittelwert verwendet. Es wurde solange titriert, bis es zur Neutralisation kam und das Oberflächenpotential null betrug. Die Dispersion wurde ungefähr auf einen Feststoffgehalt von 0,1 Gew% verdünnt. Die Ladung eines Partikels  $q_{\text{part}}$  wurde berechnet mit dem hydrodynamischen Durchmesser  $d$  des Partikels (ermittelt durch DLS) und der Dichte  $\rho$  des Polymers sowie der Ladung pro Gramm Polymer  $q$  wie in Gl. 14 gezeigt.

$$q_{\text{part}} = \frac{q \pi d^3 \rho}{6} \quad \text{Gl. 14}$$

Die Messungen wurden von Frau Elke Muth durchgeführt.

#### 4.1.11. Fluoreszenzspektroskopie

Mittels der Fluoreszenzspektroskopie wurde die Konzentration und Freisetzung von Fluoreszenzfarbstoffen untersucht. Aufgrund der Empfindlichkeit im Nanomolaren Bereich eignet sich die Fluoreszenzspektroskopie besonders im Spuren- und Ultraspurenbereich. Fluoreszenz bezeichnet die spontane Emission von Licht aus einem elektronisch angeregten Zustand. Dieser wird durch die Absorption von Licht erreicht, wobei ein Elektron aus dem elektronischen Grundzustand in einen elektronisch angeregten Zustand mit ähnlicher Aufenthaltswahrscheinlichkeit nach dem *Franck-Condon*-Prinzip angeregt wird. Da der Übergang schneller als die Schwingung von Atomkernen erfolgt, ändert sich der Kern-Kern-Abstand nicht (*Born-Oppenheimer* Näherung). Das emittierte Licht erfolgt aus dem Schwingungsgrundzustand des elektronisch angeregten Zustands in den elektronischen Grundzustand auf unterschiedliche Schwingungsniveaus. Zuvor wurde Energie von angeregten Schwingungszuständen als Wärme an die Umgebung abgegeben. Hieraus resultiert der sogenannte *Stokes-Shift*, wodurch das emittierte Licht langwelliger als das absorbierte Licht ist. In einem Fluoreszenzspektrometer wird daher die Farbstofflösung durch möglichst monochromatisches Licht bei einer Wellenlänge angeregt und in 90°-Anordnung die Intensität und Wellenlänge des emittierten Lichtes gemessen. In dieser Arbeit wurde ein Tecan Infinite M1000 Wellplattenleser als Fluoreszenzspektrometer verwendet.

#### 4.1.12. Sonstige verwendete Geräte

Für die Herstellung von Miniemulsionen wurden in dieser Arbeit ein Branson 450W Verstärker und eine 1/2" Spitze verwendet. Dialyseschläuche aus regenerierter Cellulose wurden von der Firma Carl Roth (Molekulargewichtsgrenze 14.000 g·mol<sup>-1</sup>) verwendet und vor ihrem Einsatz eine halbe Stunde in deionisiertem Wasser eingeweicht. Für durchflusszytometrische Messungen wurde ein CyFlow ML von Partec verwendet. Für CLSM-Messungen kam ein Leica LSM SP 5 STED zum Einsatz, das aus einem inversen Fluoreszenz Mikroskop DMI6000 CS und einer Multi-Laser-Kombination mit fünf verschiedenen Detektoren im Bereich von 400-800 nm bestand. Als Objektiv wurde ein HCX PL Apo CS 63x/1,4-0,6 Öl-Objektiv verwendet. Zellzählungen wurden mit einer Neubauer-Kammer von Hirschmann, EM Techcolor durchgeführt.

## 4.2. Verwendete Chemikalien und Materialien

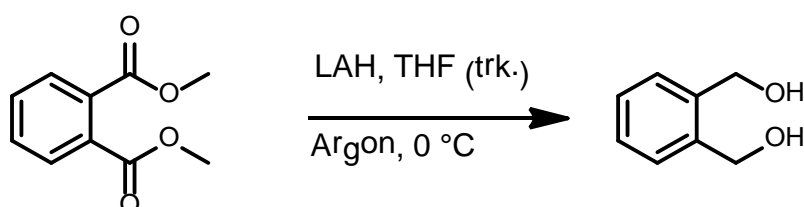
Name	Firma	Reinheit
1-Bromo-3-Propanol	Acros Organics	98%
2,2' Azobis(2-Methylbutyronitril) (V59)	Wako Chemicals	98%
<i>Umkristallisiert aus Methanol</i>		
2,2-Bis(brommethyl)1,3-propandiol	Acros Organics	98%
2,4-Toloul-Diisocyanat	VWR	98%
<i>Destilliert über CaH<sub>2</sub></i>		
2,5-Dimethylhexandiol	Alfa Aesar	99%
<i>Umkristallisiert aus Cyclohexan</i>		
2-Bromo-isobuttersäurebromid	Sigma Aldrich	98%
2-Hydroxyethylmethacrylat	Sigma Aldrich	99%
Über basischem AlOx gesäult		
4 M HCl in Dioxan	Alfa Aesar	k.a.
6-Aminocaprinsäure	Sigma Aldrich	97%
9-Chloromethyl Anthracen	Riedel-de-Haen	97%
Abraxane®	Celgene	
Acetylsäure	Sigma Aldrich	95%
Acrylnitril	Sigma Aldrich	99%
<i>Destilliert</i>		
Alexa Fluor® 488	Invitrogen	k.A.
Ascrobinsäure	Sigma Aldrich	99%
Boc-Anhydrid	Sigma Aldrich	98%
Boc-Glycin	VWR	98%
Boc-Isoleucin	Sigma Aldrich	98%
Calcium Hydrid	Riedel-de-Haen	95%
Cetyltrimethylammonium Chlorid	Acros Organics	98%
CuBr	Sigma Aldrich	99,99%
CuBr <sub>2</sub>	Sigma Aldrich	99,99%
Dicyclohexylcarbodiimid	Sigma Aldrich	98%
Dimethylphthalat	Sigma Aldrich	96%

Hexadekan	VWR	99%
Hexandiol	Sigma Aldrich	98%
Iodoform	VWR	98%
Isophorondiisocyanat	VWR	98%
<i>Destilliert über CaH<sub>2</sub></i>		
Kalium <i>tert</i> -Butylat	VWR	99%
Kaliumperoxodisulfat	VWR	99%
Lithiumaluminiumhydrid	Acros Organics	95%
Me <sub>6</sub> TREN	Sigma Aldrich	98%
Methylmethacrylat	Sigma Aldrich	99%
<i>Destilliert</i>		
N-(2,6-diisopropylphenyl)-perylen-3,4-dicarbonacidimid (PMI)	BASF	k.A.
Na-Cl-Lösung	Fresenius Kabi	k.A.
Natrium Azid	Servay	98%
Natrium Dodecyl Sulfat	Carl Roth	99%
Natriumdithionit	Sigma Aldrich	98%
Ninhydrin	Alfa Aesar	98%
<i>o</i> -Benzoldimethanol	Langchem Inc.	98%
Paclitaxel Hospira	Hospira	k.A.
Pentamethylenethylentriamin	Sigma Aldrich	99%
Pinakol	Sigma Aldrich	Wasserfrei, 99%
Propargylcyanoacrylat	Henkel KGaA	k.A.
<i>p</i> -Toluol-Sulfonsäure <i>umkristallisiert aus Toluol</i>	Alfa Aesar	98%
Rhodamin B	Sigma Aldrich	90%
Styrol	Sigma Aldrich	99%
<i>Destilliert über CaH<sub>2</sub></i>		
Sulforhodamin SR101	Sigma Aldrich	90%
Terephtalaldehyd	Sigma Aldrich	96%
<i>Tert</i> -Butanol	Acros Organics	99,5%
Tween® 20, 60, 80	Sigma Aldrich	98%
Zinn(II)-Ethylhexanoat	Sigma Aldrich	98%

Alle verwendeten anorganischen Salze wurden, sofern nicht oben aufgelistet, in der Reinheit „pro Analysae“ von verschiedenen Firmen bezogen. Die verwendeten Lösungsmitteln wurden von verschiedenen Firmen in einer Reinheit von mind. 99% bezogen. Eine Ausnahme stellen die verwendeten trockenen Lösungsmittel dar: Diese wurden ausnahmslos von der Firma Acros Organics mit einem Wassergehalt <50 ppm bezogen.

### 4.3. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.1.

#### 4.3.1. Synthese von Phtalylalkohol<sup>132</sup>



In einem ausgeheizten Stickstoffkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurden unter Argonatmosphäre 10 g Lithiumaluminiumhydrid (LAH) (2,0 Äq., 263 mmol) in trockenem THF suspendiert und mittels eines Eisbades auf 0 °C gekühlt. Über den Tropftrichter wurden 25,4 g Dimethylphthalat (1,0 Äq., 131 mmol) gelöst in 40 mL trockenem THF über 30 min zugetropft. Nach 1 h Rühren wurde die Suspension über 4 h refluxiert und nach Abkühlen auf 0 °C im Eisbad durch Zutropfen von 20 mL 10 Gew% Natronlauge überschüssiges LAH vernichtet. Anschließend wurde erneut für 1 h refluxiert und nach Abkühlen der Lösung filtriert. Das Filtrat wurde über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck durch einen Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein weißer Feststoff erhalten.

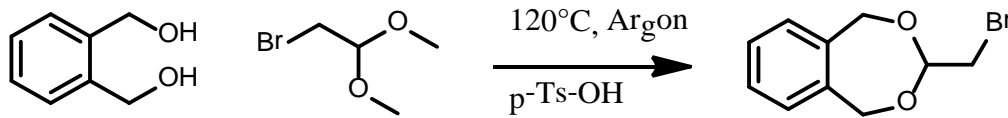
Ausbeute: 12,6 g (91,1 mmol, 69%)

$R_f$  (Et<sub>2</sub>O): 0,4

$\delta$  [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7,40 (m, 2H), 7,24 (m, 2H), 5,09 (s, 2H), 4,55 (s, 4H).

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 139,4; 126,8; 126,6; 60,4.

#### 4.3.2. Synthese von 5,6-Benzo-2-(Bromomethyl)-1,3-Dioxepan<sup>132</sup>



99,79 g Phthalylalkohol (1,0 Äq., 722,3 mmol) und 122,08 g Bromdimethyl Acetaldehyd (1,0 Äq., 722,3 mmol) wurden unter Argon in einem ausgeheizten Stickstoffkolben mit aufgesetzter Claisenbrücke gemischt. Es wurden 0,8 g *p*-Toluolsulfonsäure (0,006 Äq., 4,6 mmol) zugegeben und die Mischung wurde im Ölbad unter Argonatmosphäre auf 120 °C erhitzt. Das aufgefangene Methanol wurde abgetrennt und die Ölbadtemperatur auf 140 °C erhöht. Durch Anlegen von Vakuum wurden alle flüchtigen Bestandteile abdestilliert. Nach dem Abkühlen wurde der gelbe Feststoff in 600 mL Chloroform gelöst und mit je 300 mL ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck durch einen Rotationsverdampfer abdestilliert. Der erhaltene Feststoff wurde in 1 L Cyclohexan umkristallisiert.

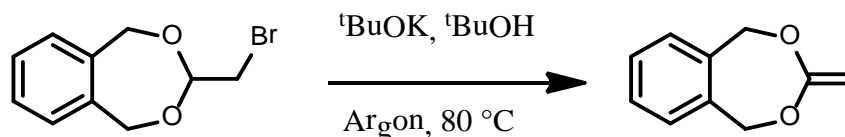
Ausbeute: 133,6 g (549 mmol, 76%)

$R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}/\text{Hexan}$  1:3): 0,36

$\delta$ [ppm]  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.16-7.27 (m, 4H); 5.14 (t, 1H,  $^3J = 5.2$  Hz); 4.94 (d, 4H,  $^3J = 1.9$  Hz); 3.47 (d, 2H,  $^3J = 5.2$  Hz).

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 138.5; 127.8; 127.5; 105.9; 71.8; 31.5.

#### 4.3.3. Synthese von 5,6-Benzo-2-methylen-1,3-dioxepan (BMDO)<sup>132</sup>



132,6 g 5,6-Benzo-2-(Bromomethyl)-1,3-Dioxepan (1,0 Äq., 545,5 mmol) wurden in einem ausgeheizten Stickstoffkolben mit aufgesetztem Rückflusskühler unter Argonatmosphäre in 1 L *tert*-Butanol gelöst. Es wurden 61,82 g Kalium-*tert*-Butoxid (1,01 Äq., 551 mmol) hinzugegeben und die Lösung auf 80 °C im Ölbad für 14 h erhitzt. Nach Abkühlen wurde zu der nunmehr gelben Lösung 1 L Diethylether zugegeben und die Lösung wurde über Celite filtriert. Das Lösungsmittel wurde bei vermindertem Druck durch einen Rotationsverdampfer abdestilliert. Das gelbliche Öl wurde bei einem Druck von 0,1 mbar bei 65 °C Ölbadtemperatur destilliert und ergab einen weißen Feststoff, der bei ca. 43 °C schmolz.

Ausbeute: 72,1 g (441 mmol, 81%)

$R_f$  (Et<sub>2</sub>O/Hexan 1:3): 0,4

$\delta$ [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7.27-7.10 (m, 4H); 5.08 (s, 4H), 3.73 (s, 2H).

$\delta$ [ppm] <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 164.3; 135.9; 127.5; 126.1; 72.1; 69.6.

#### 4.3.4. Synthese von PBMDO-Nanopartikeln

In einem Schraubdeckelglas wurden 1 g BMDO in 1 g Toluol gelöst und 50 mg Azoinitiator V59, 125 mg Hexadekan und 0,5 mg PMI zugegeben. In einem weiteren Schraubdeckelglas mit Septum und Magnetrührstab wurden 12 g Tensidlösung eingewogen und unter heftigem Rühren die organische Phase eingetragen. Nach 1 h Präemulgieren wurde die Lösung mit Ultraschall (½" Spitze, 90% Amplitude) für 120 s behandelt und während dessen mit einem Eisbad gekühlt. Die erhaltene Miniemulsion wurde durch Einleiten von Argon für 15 min entgast und anschließend im Ölbad auf 72 °C für 12 h erhitzt. Nach der Polymerisation wurde Toluol bei 72 °C innerhalb von 10 h verdampft. Die erhaltenen Dispersionen wurden 1 d gegen

deionisiertes Wasser dialysiert, wobei das Wasser zweimal gewechselt wurde. Für die weitere Analytik wurde eine ausreichende Menge an Dispersion gefriergetrocknet und zur weiteren Analyse mit GPC, NMR- und IR-Spektroskopie untersucht. Für die Analyse mittels DLS wurde die Probe mit deionisiertem Wasser verdünnt.

#### **4.3.5. Synthese von PBMDO-Nanopartikeln durch Single-Electron-Transfer-Polymerisation in Miniemulsion**

In einem 30 mL Schraubdeckelglas wurden als disperse Phase 2 g BMDO (16,5 mmol) in 1 mL Toluol gelöst. Es wurden 125 mg Hexadekan und 33 mg Iodoform (0,08 mmol) zugegeben. In einem weiteren 30 mL Schraubdeckelglas mit Septum wurden in 12,0 g einer Tensidlösung (s. Tabelle 2) 60 mg Natriumdithionit (0,34 mmol) und 200 Mg Natriumhydrogencarbonat gelöst. Die disperse Phase wurde unter starkem Rühren in die Tensidlösung eingetragen und für 1 h bei höchster Drehzahl gerührt. Anschließend wurde die Lösung 120 s mit Ultraschall bei 0 °C behandelt ( $\frac{1}{2}$ " Spitze, 90% Amplitude). Die Lösung wurde 15 min durch Einleiten von Argon entgast und anschließend in ein Wasserbad bei 40 °C über Nacht gerührt. Zur Aufreinigung wurde wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben verfahren.

#### **4.3.6. Synthese von PBMDO-Copolymer-Nanopartikeln**

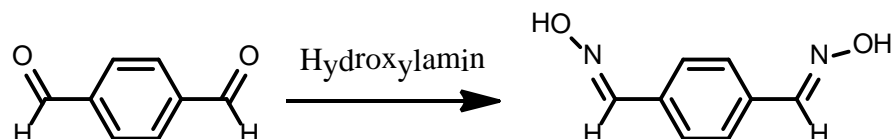
In einem 30 mL Schraubdeckelglas wurden BMDO und ein bestimmter Anteil an Comonomer (Styrol oder MMA, s. Tabelle 3 und Tabelle 5) mit einer Gesamtmasse von 1 g eingewogen und 125 mg Hexadekan, 0,5 mg Perylenmonoimid (PMI) und 50 mg des Azoinitiators V59 gelöst. In einem zweiten Schraubdeckelglas mit magnetischem Rührstab und Septum wurden 12 g Tensidlösung (s. Tabelle 3 und Tabelle 5) eingewogen und unter höchster Drehzahl gerührt, woraufhin die organische Phase eingerührt und für 1 h präemulgiert wurde. Im weiteren Verlauf wurde so verfahren, wie in Kapitel 4.3.4 geschildert.

#### **4.3.7. Synthese von Paclitaxel-PBMDO Nanopartikeln**

Die Synthese wurde wie in Kapitel 4.3.4 beschrieben ausgeführt, wobei in der dispersen Phase zusätzlich 2 Gew% Paclitaxel gelöst wurden.

#### 4.4. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.2

##### 4.4.1. Synthese von Dimethylbenzyloxim (DBO)<sup>355</sup>



25 g Terephthalaldehyd (1,0 Äq., 186,4 mmol) wurden in 350 mL eines Wasser/Ethanol Gemisches (1:2) suspendiert und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. 30,76 g einer 50 gew%igen Hydroxylaminlösung (2,5 Äq., 466,0 mmol) wurden mittels einer Spritze langsam zugetropft, woraufhin sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach 4 h Rühren wurden 40 mL ges. NaOH-Lösung zugegeben, woraufhin sich der entstandene Niederschlag auflöste und sich eine gelbe, klare Lösung bildete. Ethanol wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert und die verbleibende Wasserphase mit zweimal je 250 mL Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde ein weißer Feststoff isoliert, der im Ölpumpenvakuum über Nacht getrocknet wurde.

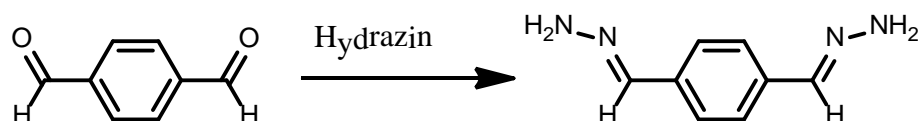
Ausbeute: 26,9 g (164 mmol, 88%)

$\delta$ [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 11,35 (s, 2H), 8,14 (s, 2H), 7,61 (s, 4H).

$\delta$ [ppm] <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 147,8; 133,8; 126,7.

FT-IR ( $\nu$  in cm<sup>-1</sup>): 3161, 3059, 2876, 2759, 1623, 1456, 1323, 1295, 980, 856.

##### 4.4.2. Synthese von Dimethylbenzylhydrazon (DBH)



In einen Zweihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurden 20,56 g Hydrazin-Monohydrat (2,2 Äq., 410,1 mmol) in 100 mL Ethanol vorgelegt und auf 0 °C im

Eisbad gekühlt. 25 g Terephthaldialdehyd (1,0 Äq., 186,4 mmol) wurden in 300 mL THF gelöst und durch den Tropftrichter langsam über 1 h zugetropft. Es bildete sich ein gelber Niederschlag, der nach 2 h Rühren abfiltriert und mit je 100 mL Wasser und THF gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 29,7 g (183,2 mmol, 98,2%)

$\delta$ [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): 7,66 (s, 2H), 7,41 (s, 4H), 6,77 (s, 4H)

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): 135,5; 125,3.

FT-IR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3413, 2951, 1675, 1534, 1247, 1139, 938, 829.

#### 4.4.3. Synthese von Polyurethanen mit DBO und DBH

Es wurden entweder 3 g Toluoldiisocyanat (1,0 Äq.; 17,2 mmol) oder 3,83 g Isophorondiisocyanat (IPDI, 1,0 Äq., 17,2 mmol) in einem ausgeheiztem Stickstoffkolben unter Argon in 50 mL trockenem DMF (< 50ppm Wassergehalt) gelöst und 25  $\mu\text{g}$  Katalysator (DABCO oder DBTL) hinzugefügt. Weiterhin wurden entweder 2,82 g DBO (1,0 Äq., 17,2 mmol) oder 2,78 g DBH (1,0 Äq., 17,2 mmol) zugegeben und die Lösung im Ölbad auf verschiedene Temperaturen erhitzt (s. Tabelle 7, Kapitel 3.1.2). Nach 15 h wurde die Mischung auf Raumtemperatur abgekühlt und in 300 mL Methanol ausgefällt und im Ölpumpenvakuum getrocknet. Anschließend wurden die Polymere mittels GPC analysiert.

#### 4.4.4. Untersuchung der Säureabbaubarkeit der erhaltenen Polymere

3 g Polymer JMS-54b wurde in 20 mL DMF gelöst und mittels langsamer Zugabe von 40 mL Methanol fraktioniert gefällt. Das erhaltene Polymer besaß ein Molekulargewicht von  $11.300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  und je 300 mg wurden in 10 mL DMF gelöst und 0,5 mL einer 0,5 N Säurelösung zugegeben. Nach bestimmten Zeitabständen wurden 1 mL Probe entnommen und in Methanol/Salzwasser/Wasser (0,33/0,33/0,33; v/v/v) ausgefällt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff mittels GPC analysiert.

#### 4.4.5. Herstellung von Polyurethannanokapseln auf Basis von DBO und DBH

Die Synthese wurde von Frau Dr. Grit Baier durchgeführt. Es wurden drei Lösungen hergestellt. Die Lösung I enthielt die disperse Phase. Es wurden 0,1 g DBO oder

DBH und 30 mg NaCl in 1,3 g DMSO gelöst. Lösung II enthielt 7,5 g Cyclohexan und 100 mg Tensid P(E/B-bco-EO). Lösung III enthielt 5 g Cyclohexan, 30 mg Tensid P(E/B-bco-EO) und 0,2 g IPDI. Die drei Lösungen wurden getrennt voneinander hergestellt. Die beiden Ölphasen wurden ins Ultraschallbad gestellt, um das Tensid zu lösen. Die Ölphase I wurde zur Wasserphase gegeben und 1 h bei 1000 rpm gerührt. Anschließend wurden die vereinigten Lösungen mit einer  $1/2''$ - Spitze 3 min bei einer Pulsdauer von 20 s und einer Pause von 10 s bei einer Amplitude von 70% mit Ultraschall behandelt. Danach wurde die Ölphase II bei 60 °C über einen Zeitraum von ca. 5 min langsam zugetropft und anschließend bei 60 °C für insgesamt 6 h polymerisiert. Danach erfolgte die Redispergierung der Dispersion in eine wässrige Phase. Dabei wurden 5 g der Dispersion in 16 g SDS-Lösung (0.6%) redispergiert. Die Ansätze wurden über 72 h offen gerührt, um das Cyclohexan zu verdampfen. Die vollständige Entfernung des Cyclohexans wurde gravimetrisch überprüft. Anschließend wurde die Probe im Ultraschallbad für 10 min bei 25 kHz behandelt.

Nach erfolgreicher Redispergierung wurde die Probe in vier Teile aufgeteilt, und es wurde mittels verschiedener Säuren (siehe Tabelle 3) versucht, die Kapsel zu zerstören. Dafür wurden die vier Proben mit den Säuren versetzt und für zwei Tage gerührt. Danach erfolgte die erneute Messung des hydrodynamischen Radius.

### 4.5. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.1.3

#### 4.5.1. Synthese von TALPU

3 g TDI (1,0 Äq., 17,2 mmol) wurden in 100 mL trockenem DMF (<50 ppm Wassergehalt) in einem ausgeheizten Stickstoffkolben unter Argon gelöst. 100 µL DBTL wurden zusammen mit 2,519 g 2,5-Dimethylhexandiol (1,0 Äq., 17,2 mmol) hinzugefügt und die Lösung wurden auf 80 °C im Ölbad für 48 h erhitzt. Nach Abkühlen wurde die Lösung in 600 mL 1:1:1 (v/v/v) Wasser/ges. NaCl-Lsg./Methanol ausgefällt, abfiltriert, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Anschließend wurde das Polymer erneut in THF gelöst und in der fünffachen Menge (bezogen auf das Volumen von THF) Diethylether gefällt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und getrocknet, bevor er weiter analysiert wurde.

#### 4.5.2. Abbaustudien mit Säure

0,3 g Polymer wurden in 5 mL DMF gelöst und 5 mL einer 4M HCl in Dioxan-Lösung hinzugefügt. Nach bestimmten Zeitabständen wurden Proben gezogen (0,5 mL), in flüssigem Stickstoff eingefroren und anschließend gefriergetrocknet. Die Rückstände wurden der Analytik zugeführt.

#### 4.5.3. Synthese von TALPU-Nanopartikeln

Die Synthese der TALPU-Nanopartikel wurde mit Hilfe der Lösungsmittelverdampfung/ Miniemulsionsmethode durchgeführt. Hierbei wurden 100 mg TALPU und 2 mg Ninhydrin in 5 g Chloroform gelöst und in 15 g einer wässrigen 0,4 Gew%igen Cetyltrimethylammoniumchlorid-Lösung bei höchstmöglicher Rührgeschwindigkeit eingerührt. Nach 1 h Präemulgierung wurde die Lösung 3 min mit Ultraschall unter Eiskühlung behandelt (30 s Puls, 15 s Pause, ½“ Spitze, 90% Amplitude). Anschließend wurde die Miniemulsion im Ölbad auf 60 °C in einem offenen Rundkolben das Chloroform abgedampft. Verdampftes Wasser wurde ersetzt. Die wässrige Miniemulsion wurde 48 h gegen entionisiertes Wasser dialysiert, wobei täglich zweimal das Dialysewasser gewechselt wurde. Die Proben wurden anschließend durch DLS und REM untersucht. Da die Proben im REM schnell beschädigt wurden, wurden sie mit einer 2,3 nm Schicht Platin bedampft.

DLS:  $d = 25 \text{ nm} \pm 5 \text{ nm}$

#### 4.5.4. Synthese von TALPU-Nanokapseln

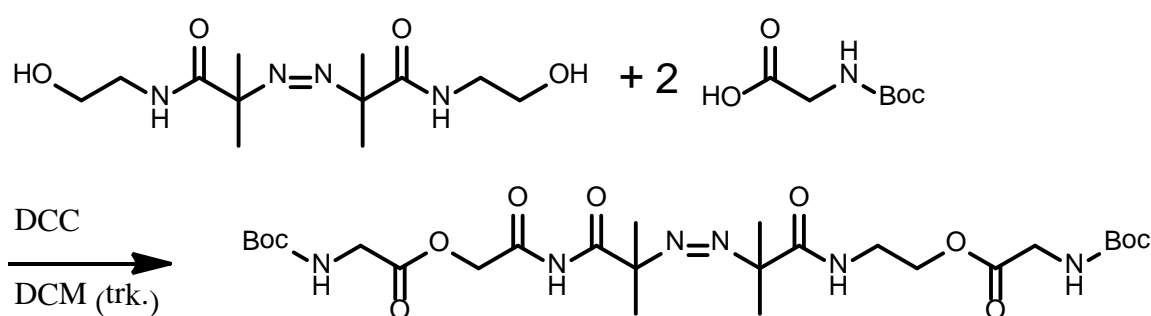
Die Synthese wurde von Dr. Grit Baier durchgeführt. 100 mg DHD wurden in 300 mg DMF gelöst und mit 1 mL entionisiertem Wasser, 30 mg Natriumchlorid, 1 mg Sulforhodamin SR101 und 50 mg Triphenylsulfoniumtriflat versetzt. Es wurden zwei weitere Lösungen für die kontinuierliche Phase hergestellt. In Lösung I waren 130 mg P(E/B-co-EO) in 7,5 g Cyclohexan gelöst und in Lösung II wurden 30 mg P(E/B-bco-EO) und 200 mg TDI in 5 g Cyclohexan gelöst. Die wässrige Phase wurde in Lösung I dispergiert und nach 1 h Präemulgierens bei höchster Drehzahl in einem 30 mL Schraubdeckelglas für 180 s mit Ultraschall unter Eiskühlung behandelt (20 s Puls, 10 s Pause, 90% Amplitude). Lösung II wurde tropfenweise über eine

Zeitspanne von 5 min hinzugegeben bei einer Temperatur von 60 °C. Die Polymerisation wurde über 12 h bei 60 °C durchgeführt. Nach Abkühlen wurden die Nanokapseln durch wiederholte Zentrifugation und Redispersion in Cyclohexan aufgereinigt. Anschließend wurde 1 g der Dispersion in einer wässrigen 0,3 gew%igen SDS Lösung redispersiert, in dem unter starkem Rühren bei 25 °C innerhalb von 24 h Cyclohexan abgedampft wurde.

#### 4.5.5. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.2 und 3.3.1

#### 4.5.6. Synthese von aminfunktionalisierten Azoinitiatoren

##### 4.5.6.1. Synthese von Azo-Gly-Boc



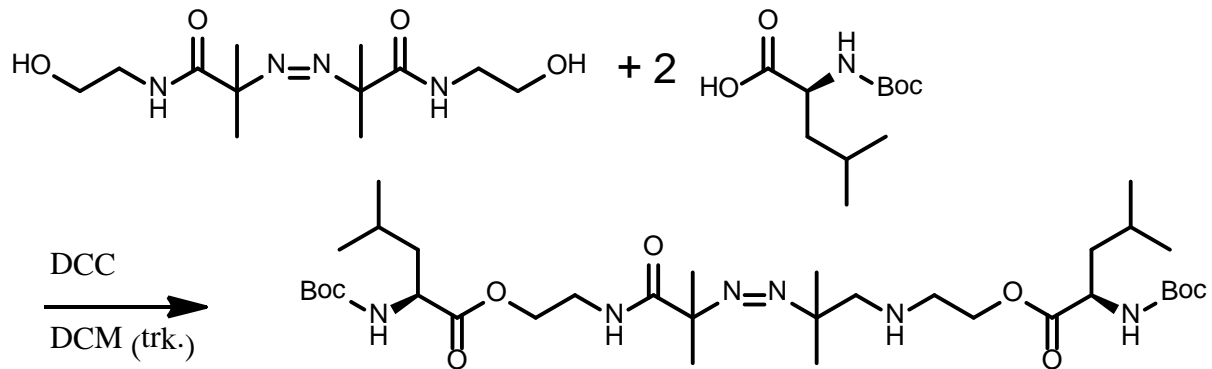
In einem ausgeheizten Stickstoffkolben wurden unter Argonatmosphäre in 5,0 g VA-086 (1,0 Äq., 17,3 mmol), 122 mg Dimethylaminopyridin (DMAP) (0,1 Äq., 1,73 mmol) und 6,4 g Boc-Glycin (2,1 Äq., 36,55 mmol) in trockenem Dichlormethan (<50 ppm Wassergehalt) suspendiert. Die Suspension wurde 30 min gerührt und anschließend auf 0 °C im Eisbad gekühlt, bevor 10,71 g DCC (3,0 Äq., 51,9 mmol) zugegeben wurden. Die Suspension wurde über Nacht gerührt und währenddessen auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Filtration wurde das Filtrat mit je 50 mL ges. Natriumcarbonatlösung und entionisiertem Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer mit vermindertem Druck abdestilliert und ein weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 7,36 g (12,5 mmol, 72%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,08 (m, 2H), 5,11 (m, 2H), 4,27 (t, 4H,  $^3J=5$  Hz), 3,85 (d, 4H,  $^3J=5$  Hz); 3,60 (q, 4H,  $^3J=7$  Hz), 1,40 (s, 18H), 1,33 (s, 12H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174,3; 170,6; 156,0; 80,3; 75,; 64,1; 42,6; 38,9; 28,5; 23,2.

#### 4.5.6.2. Synthese von Azo-Leu-Boc



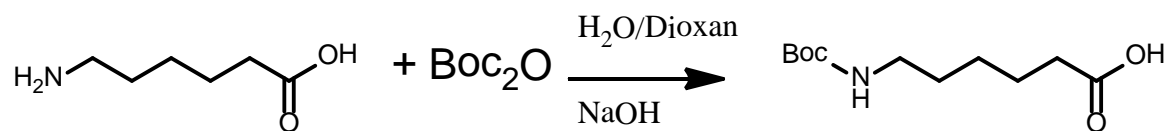
In einem ausgeheizten Stickstoffkolben wurde unter Argon 7,5 g VA-086 (1,0 Äq., 26,0 mmol), 317 mg DMAP (0,1 Äq., 2,6 mmol) und 12,63 g Boc-geschütztes Isoleucin (2,1 Äq., 54,6 mmol) in 200 mL trockenem DCM (<50 ppm Wassergehalt) suspendiert. Nach 30 min Rühren wurde die Suspension auf 0 °C im Eisbad abgekühlt und 11,81 g DCC (2,2 Äq. 57,2 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Filtration wurde das Filtrat mit je 50 mL ges. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer mit vermindertem Druck abdestilliert und ein weißer Feststoff isoliert.

Ausbeute: 12,23 g (15,2 mmol, 66%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,21 (m, 2H), 4,95 (d, 2H), 4,29 (m, 2H), 3,62 (m, 4H), 1,97-1,49 (m, 8H), 1,39 (s, 18H), 1,26 (s, 12 H), 0,89 (d, 12H,  $^3J=5$  Hz).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 174,3; 173,7; 155,7; 149,9; 80,1; 74,9; 64,0; 52,5; 61,6; 39,2; 38,9; 34,2; 28,5; 25,0; 23,2; 23,0; 22,0.

#### 4.5.6.3. Synthese von 6-Boc-Aminocapronsäure<sup>356</sup>



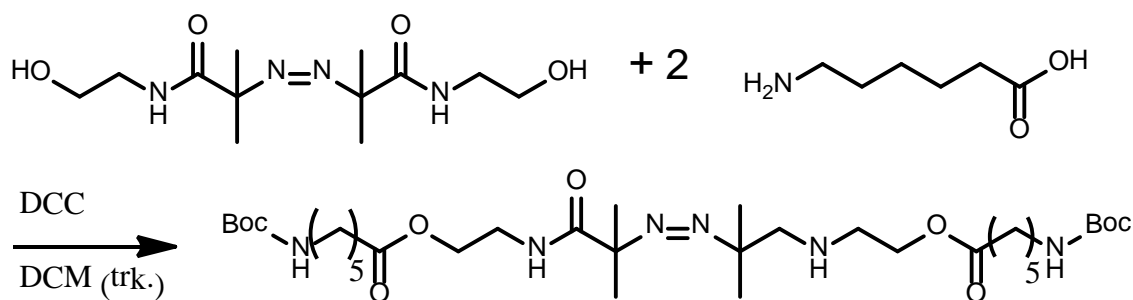
In einem Rundkolben wurde 6,98 g 6-Aminohexansäure (1,0 Äq., 53,2 mmol) in 50 mL NaOH ( $c = 1 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) gelöst und auf  $0^\circ\text{C}$  im Eisbad gekühlt. Es wurden 180 mL einer 1:2 Mischung aus Wasser/Dioxan sowie 15,7 g  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1,35 Äq., 72,0 mmol) zugegeben und über Nacht gerührt, wobei auf Raumtemperatur aufgetaut wurde. Dioxan wurde bei vermindertem Druck am Rotationsverdampfer abdestilliert und die wässrige Lösung mit verdünnter Salzsäure auf pH 6 gebracht, woraufhin sich eine ölige Emulsion bildete, welche zweimal mit je 200 mL Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Phasen wurde mit 100 mL Wasser gewaschen und anschließend über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurden ein farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 12,3 g (53,0 mmol, 98%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 10,7 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,08 (m, 2H), 2,3 (t, 2H,  $^3J=6 \text{ Hz}$ ), 1,58 (quint. 2H,  $^3J=6 \text{ Hz}$ ), 1,39 (s, 9H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 178,6; 158,4; 78,9; 67,0; 40,3; 33,9; 28,4; 24,3.

#### 4.5.6.4. Synthese von Azo-Boc-6ACSE



In einem ausgeheizten Stickstoffkolben wurden unter Argon 7,5 g VA-086 (1,0 Äq., 26,0 mmol), 317 mg DMAP (0,1 Äq., 2,6 mmol) und 12,63 g Boc-geschütztes

Isoleucin (2,1 Äq., 54,6 mmol) in 200 mL trockenem DCM (<50 ppm Wassergehalt) suspendiert. Nach 30 min Rühren wurde die Suspension auf 0 °C im Eisbad abgekühlt und 11,81 g DCC (2,2 Äq. 57,2 mmol) zugegeben. Die Suspension wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Filtration wurde das Filtrat mit je 50 mL ges. Natriumcarbonatlösung und Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer mit vermindertem Druck abdestilliert und ein gelbes Öl isoliert.

Ausbeute: 9,0 g (13,0 mmol, 50%)

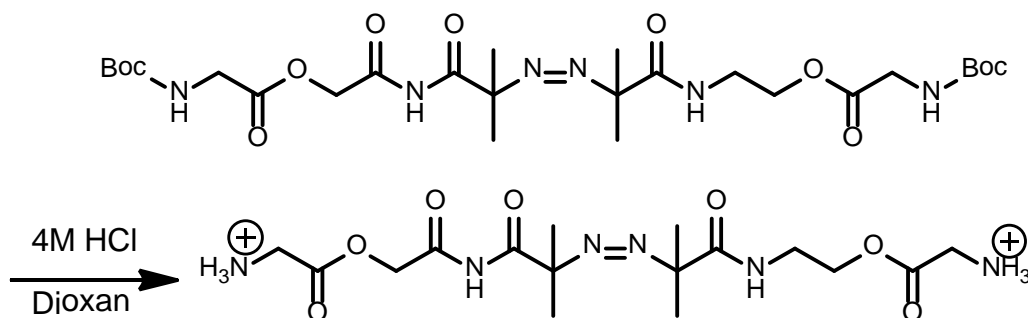
$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,15 (m, 2H), 4,12 (t, 4H,  $^3J=5$  Hz), 3,53 (t, 4H,  $^3J=5$  Hz), 2,21 (t, 4H,  $^3J=5$  Hz), 1,95 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,37 (s, 18H), 1,24 (s, 12H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 173,8; 155,9; 78,9; 74,7; 62,4; 60,3; 55,7; 40,3; 38,7; 33,9; 28,4; 24,6; 20,9; 14,1.

#### 4.5.6.5. Allgemeine Vorschrift zur sauren Abspaltung der Boc-Schutzgruppe.

In einem ausgeheizten Stickstoffkolben werden unter Argon die zu entschützende Aminoverbindung mit ca. 20 mL trockener Salzsäurelösung in Dioxan ( $c = 4 \text{ Mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) pro 5 g Verbindung vermischt und bei Raumtemperatur 3 h gerührt. Dabei war eine Gasentwicklung zu beobachten. Der dabei entstehende Feststoff wurde abfiltriert und mit ca. 150 mL Diethylether gewaschen und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

#### 4.5.6.6. Synthese von Azo-Gly-N+



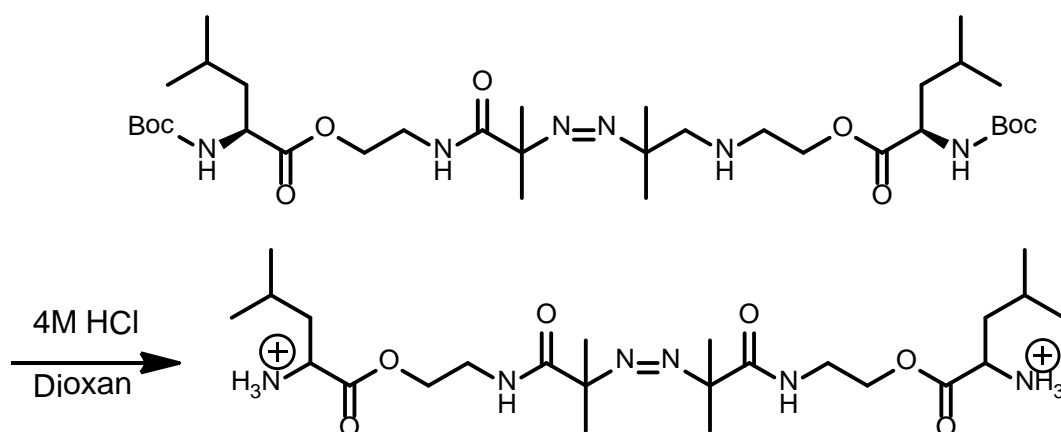
Synthese gemäß Vorschrift Kapitel 4.5.6.5.

Ausbeute: 5,6 g (12,0 mmol, 96%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,61 (s, 6H); 8,03 (t, 2H,  $^3J=5$  Hz); 4,19 (t, 4H,  $^3J=5$  Hz); 3,75 (q, 4H,  $^3J=7,4$  Hz); 3,40 (q, 4H,  $^3J=5$  Hz), 1,26 (s, 12H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 173,0; 167,3; 74,5; 66,8; 37,7; 22,9.

#### 4.5.6.7. Synthese von Azo-Leu-N+



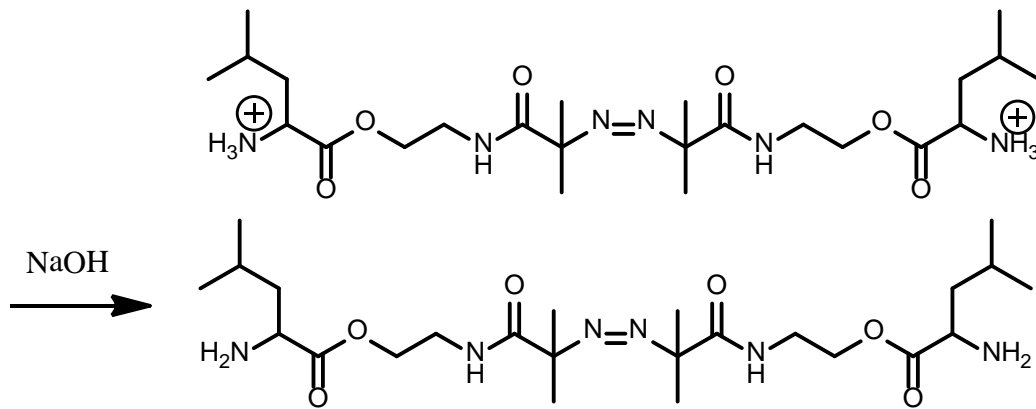
Synthese gemäß Vorschrift Kapitel 4.5.6.5.

Ausbeute : 7,66 g (13,0 mmol, 96%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 8,73 (s, 6H); 8,07 (t, 2H,  $^3J=6$  Hz); 4,23 (m, 4H); 3,56 (m, 4H); 1,76 (m, 2H); 1,65 (m, 4H); 1,29 (s, 12H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 173,0; 169,6; 74,3; 66,4; 64,1; 50,6; 37,7; 23,7; 22,9; 22,1.

#### 4.5.6.8. Synthese von Azo-Leu



In einem Rundkolben wurden 7,4 g Azo-Leu-N<sup>+</sup> (12,6 mmol) in wässriger 2 gew%iger Natronlauge gelöst, für 5 min gerührt und anschließend mit 100 mL Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde zweimal mit je 100 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert und es wurde eine gelbliche, ölige Flüssigkeit erhalten, die über Nacht fest wurde.

Ausbeute: 5,8 g (11,7 mmol, 90%)

$\delta$  [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 7,1 (s, 2H); 4,19 (m, 4H); 4,02 (m, 4H); 3,55 (s, 4H); 3,38 (m, 2H); 1,63 (m, 2H); 1,37 (m, 4H); 1,27 (s, 12H); 0,83 (m, 12H).

$\delta$  [ppm] <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 176,7; 174,1; 74,8; 63,5; 60,6; 52,6; 44,2; 39,0; 24,8; 23,1; 21,9; 14,3.

#### 4.5.6.9. Synthese eines Polyurethan-Makroazoinitiators

Das Polyurethanprepolymer wurde in 10 mL trockenem THF gelöst und mittels Zugabe von Dibutylamin und anschließender Rücktitration nach 1 h das Molekulargewicht und der NCO-Gehalt bestimmt.

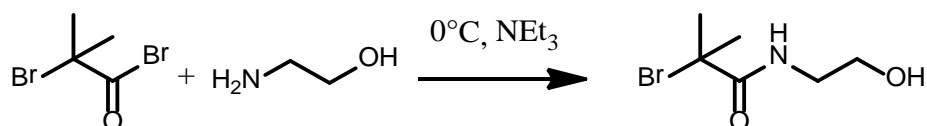
Molekulargewicht: 3316 g·mol<sup>-1</sup>

Für die Synthese des Makroazoinitiators wurden 2,34 g Polyurethanprepolymer (1,0 Äq. 0,7 mmol) in 10 mL trockenem DMF gelöst und 363 mg Azo-Leu (1,0 Äq., 0,7 mmol) zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 40 °C im Ölbad erhitzt und gerührt. Bereits nach 40 min war eine Gelierung der Lösung zu beobachten, so dass weitere 10 mL trockenes DMF zugefügt wurden.

Ausbeute: 2,5 g

### 4.5.7. Synthese von hydroxyfunktionalisierten ATRP-Initiatoren

#### 4.5.7.1. Synthese von 2-Bromo-N-(2-hydroxyethyl)-2-methylpropanamid



In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurden unter Stickstoffatmosphäre 8,4 g Ethanolamin (1,02 Äq., 137,0 mmol) und 10 mL über  $\text{CaH}_2$  getrocknetes Triethylamin in Tetrahydrofuran gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Über den Tropftrichter wurden 30,0 g 2-Bromoisobuttersäurebromid (1,0 Äq., 130,5 mmol) im Verlauf einer halben Stunde zugetropft, wobei sich ein weißer Niederschlag bildete. Nach Rühren und Auftauen über Nacht wurde der Feststoff abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Der farblose, ölige Rückstand wurde mit 150 mL DCM aufgenommen und mit zweimal je 100 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und am Rotationsverdampfer durch Abdestillieren des Lösungsmittels ein farbloses Öl erhalten. Dieses wurde säulenchromatographisch mit Ethylacetat als Eluent aufgereinigt

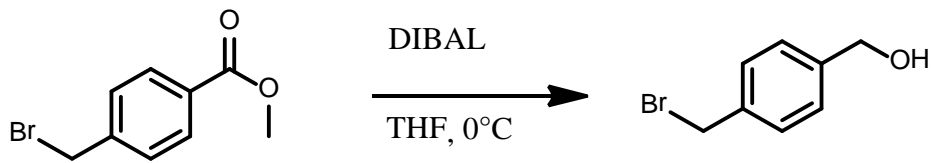
Ausbeute: 16,45 g (80,8 mmol, 60%).

$R_f$  (EtOAc): 0,7

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,01 (s, 2H); 3,76 (t, 2H,  $^3J=6$  Hz); 3,40 (q, 4H,  $^3J=6$  Hz).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 171,5; 67,9; 42,9.

#### 4.5.7.2. *Synthese von p-Bromomethylbenzylalkohol*<sup>357</sup>



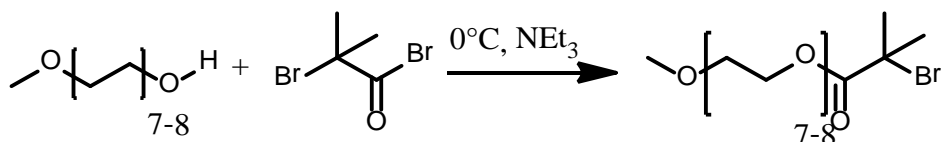
In einem ausgeheizten Dreihalskolben mit Tropftrichter und Absaugstück wurden unter Argon 190 mL Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) Lösung in Toluol (2,5 Äq., 227 mmol) eingefüllt, mit 100 mL trockenem Toluol (<50 ppm Wassergehalt) verdünnt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. 20,0 g 4-Bromomethylbenzoesäuremethylester (1,0 Äq., 87,3 mmol) wurden im Tropftrichter in 100 mL trockenem Toluol (<50 ppm Wassergehalt) gelöst und über 30 min zugetropft. Nach 4 h Rühren bei 0 °C wurde überschüssiges DIBAL mit einer Methanol/Toluol 1:1-Mischung vernichtet. Es wurden 20 mL einer HCl-Lösung ( $c = 2 \text{ Mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) zugefügt und die Wasserphase mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert.

Ausbeute: 14,0 g (69,8 mmol, 80%)

$\delta$ [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 7,39-7,30 (m, 4H); 4,66 (s, 2H); 4,48 (s, 2H)

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 141,4; 137,3; 129,5; 127,5; 65,1; 33,5.

#### 4.5.7.3. *Synthese von PEG-350-ATRP Initiator*



In einem ausgeheizten Zweihalsstickstoffkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurden 3,4 g über Calciumhydrid getrocknetes Triethylamin und 10,0 g über Calciumhydrid getrocknetes MeOPEG 350 (1,0 Äq., 28,6 mmol) in 50 mL trockenem THF (<50 ppm Wassergehalt) gelöst. 7,3 g (1,11 Äq., 32 mmol) 2-

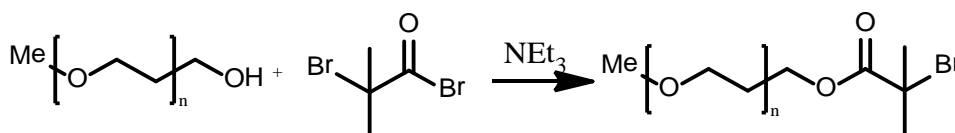
Bromoisobuttersäurebromid wurden in 10 mL trockenem THF gelöst und in den Tropftrichter gefüllt. Die Lösung wurde auf 0 °C im Eisbad gekühlt und die 2-Bromoisobuttersäurebromid-Lösung wurde langsam zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Die Lösung wurde von gebildetem Ammoniumsalz abfiltriert, in Wasser gelöst und mit 200 mL Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösungsmittel mit Hilfe eines Rotationsverdampfers bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde ein zähflüssiges, klares, farbloses Öl isoliert.

Ausbeute: 7,1 g (14,2 mmol, 49%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,29 (m, 2H); 3,71 (m, 2H), 3,64 (m, 14H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (s, 3H); 1,91 (s, 6H)

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 171,8; 77,6; 77,2; 76,5; 76,8; 72,13; 70,9; 70,7; 70,7; 68,9; 65,3; 59,2; 55,9; 33,8; 31,0; 30,9; 29,4.

#### 4.5.7.4. Synthese von PEG-2000-ATRP-Initiator



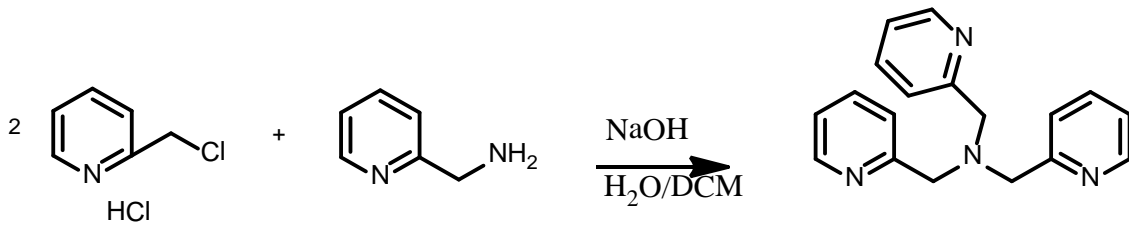
In einem ausgeheizten Zweihalsstickstoffkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurden 2,0 g über Calciumhydrid getrocknetes Triethylamin (2,0 Äq., 20 mmol) und 20,0 g MeOPEG 2000 (1,0 Äq., 10,0 mmol) in 100 mL trockenem THF (<50 ppm Wassergehalt) gelöst. 4,6 g (2,0 Äq., 32 mmol) 2-Bromoisobuttersäurebromid wurden in 10 mL trockenem THF gelöst und in den Tropftrichter gefüllt. Die Lösung wurde auf 0 °C im Eisbad gekühlt und die 2-Bromoisobuttersäurebromid-Lösung wurde langsam zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Nach Beendigung wurde von dem gebildeten Triethylammoniumsalz abfiltriert, die Lösung auf 10 mL im Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck eingeeengt und das Polymer in n-Hexan ausgefällt.

Ausbeute: 18,5 g (8,3 mmol, 83%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4,24 (m, 2H); 3,51 (m, 253 H), 1,91 (s, 6H)

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): 171,0; 69,7; 58,0; 30,2.

#### 4.5.8. Synthese von Tris-[(2-pyridyl)methyl]amin (TPMA)<sup>336</sup>



In einem Rundkolben wurden 10,0 g 2-Picolyl-Chlorid-Hydrochlorid (2,0 Äq, 61,0 mmol) in 30 mL entionisiertem Wasser gelöst und auf 0 °C im Eisbad gekühlt. Es wurden 26,5 mL Natronlauge ( $c = 5,3 \text{ Mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 2,0 Äq., 61 mmol) hinzugeben und 2-Aminomethylpyridin in 60 mL DCM gelöst und zugegeben. Die Lösung wurde über 48 h gerührt, dabei aufgetaut und der pH-Wert ständig kontrolliert und mit Natronlauge ( $c = 5,3 \text{ Mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) so geregelt, dass er nicht über  $\text{pH} = 9,5$  lag. Die Lösung färbte sich rot. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit 4%iger Natronlauge gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde ein bräunlicher Feststoff erhalten, der mit kochendem Diethylether extrahiert wurde. Die Lauge wurde eine Woche bei -18 °C aufbewahrt, woraufhin das farblose Produkt kristallisierte.

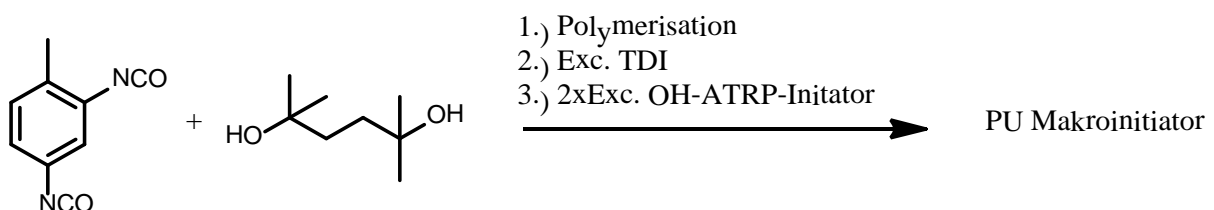
Ausbeute: 5,31 g (18,3 mmol, 30%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,50 (m, 3H); 7,53-7,64 (m, 6H); 7,1 (m, 3H); 3,85 (s, 6H).

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 159,6; 149,3; 136,6; 123,1; 122,2; 60,4.

FD-MS ( $m/z$ ) : 289 ( $\text{M}^+$ )

#### 4.5.9. Synthesevorschrift für die Herstellung von Polyurethan-ATRP-Makroinitiatoren



5 g Toluoldiisocyanat (1,0 Äq., 28,7 mmol) wurden in 100 mL trockenem DMF (<50 ppm Wassergehalt) in einem ausgeheizten Stickstoffkolben gelöst. Es wurden 300 µL DBTL oder 500 mg DABCO hinzugefügt sowie 4,189 g 2,5-Dimethylhexandiol zugegeben. Unter Argon wurden die Lösung auf 80 °C im Ölbad für 48 h erhitzt. Nach Abkühlen wurden unter Argon 0,5 g TDI (2,8 mmol) zugegeben und die Lösung erneut für 24 h auf 80 °C erhitzt. Nach erneutem Abkühlen wurden 1,5 g 2-Bromo-N-(2-hydroxyethyl)-2-methylpropanamid (7,1 mmol) hinzugefügt und für weitere 48 h bei 80 °C gerührt. Das Polymer wurde durch Einleiten der Reaktionslösung in 600 mL einer 1:1:1 Wasser/konz. NaCl-Lsg./Methanol-Mischung ausgefällt und abfiltriert. Nach Waschen mit Wasser und Trocknen wurde das Polymer in THF gelöst und erneut in Diethylether ausgefällt. Nach Trocknung wurde das Polymer mittels GPC analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 aufgelistet.

#### 4.5.10. Synthesevorschrift für die Durchführung einer ATRP unter Verwendung von ATRP-PU-Makroinitiatoren

In einem ausgeheizten Schlenkrohr wurden 0,45 g PU-Makroinitiator ( $3,3 \cdot 10^{-5}$  mol), 6,3 µL PMDETA ( $3,3 \cdot 10^{-5}$  mol) und 1 mg  $[\text{Cu}(\text{PMDETA})]\text{Br}_2$  ( $4,5 \cdot 10^{-6}$  mol) in 4 mL DMF gelöst und entweder 2,0 g MMA oder 2,6 HEMA (jeweils 0,02 mol) hinzugefügt. Die Lösung wurde dreimal mit flüssigem Stickstoff eingefroren/entgast und aufgetaut. Der Schlenkrohrkolben wurde in eine mit Argon gefüllte Glovebox eingeschleust (Wasser- und Sauerstoffgehalt <10 ppm) und 4,3 mg CuBr ( $3,3 \cdot 10^{-5}$  mol) zugefügt. Der Ansatz wurde im Ölbad auf 80 °C erhitzt und für 8 h gerührt. Nach Abkühlen des Ansatzes wurde das Polymer in 50 mL Methanol ausgefällt, getrocknet und analysiert. Die Ergebnisse der GPC-Analysen sind in Tabelle 13 gezeigt, ein Beispiel für die Analyse mittels NMR-Spektroskopie zeigt Abbildung 54.

#### 4.5.11. Synthesevorschrift für die Durchführung einer AGET-ATRP in inverser Miniemulsion

150 mg Makro-ATRP-Initiator wurden in 1,6 mL DMF oder NMP gelöst und 2,6 mg TPMA (0,024 mmol) und CuBr<sub>2</sub> (0,024 mmol) zusammen mit 2,1 g HEMA oder 0,82 g Acrylonitril oder 1,55 g MMA (15,4 mmol) hinzugegeben. Diese Lösung wurde in eine zweite Lösung, die aus 0,45 g P(E/B-bco-EO) und 30 g Isooctan oder Cyclohexan bestand, eingerührt. Durch Behandlung mit Ultraschall unter Eiskühlung (½" Spitze, 2 min, 90% Amplitude) wurde die Miniemulsion hergestellt und in einen

Schlenkkolben transferiert. Die Miniemulsion wurde durch Einleiten von Argon über 15 min entgast und es wurden 283  $\mu\text{L}$  einer 0,03 molarer wässriger Ascorbinsäurelösung zugegeben. Die Polymerisation wurde bei unterschiedlichen Zeiten und Temperaturen durchgeführt, ehe sie durch das Einleiten von Luft abgebrochen wurde. Die Zeiten und Temperaturen sind zusammen mit den erhaltenen Ergebnissen in Tabelle 14 aufgelistet.

## 4.6. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.2 Click-Polymerisationen in inverser Miniemulsion

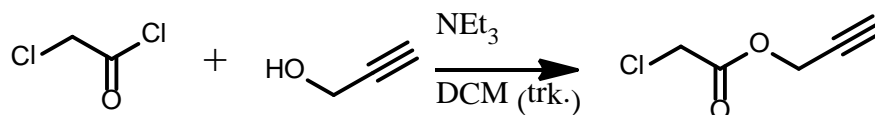
### 4.6.1. Synthese von Monomeren, Komplexen und Liganden

#### 4.6.1.1. Synthese von $[\text{Cu}(\text{PMDETA})]\text{Br}_2$ <sup>358</sup>

2,05 g  $\text{CuBr}_2$  (1,02 Äq., 9,18 mmol) wurden in einem Rundkolben in 200 mL Methanol gelöst und es wurden 1,55 g PMDETA (1,0 Äq., 8,94 mmol), gelöst in 10 mL Methanol) langsam unter Rühren zugetropft. Die Lösung wurde für 30 min gerührt, durch eine Glasfritte D4 filtriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde ein grüner Feststoff erhalten, der mit 10 mL kaltem Toluol gewaschen wurde und anschließend im Ölpumpenvakuum getrocknet wurde.

Ausbeute: 3,41 g (8,5 mmol) 93%

#### 4.6.1.2. *Synthese von 2-Chloroessigsäurepropargylester*



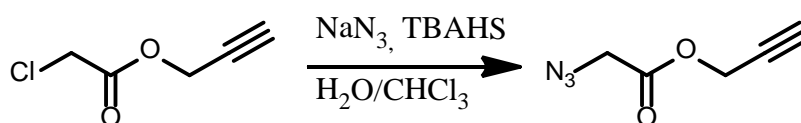
In einem ausgeheizten Zweihalsstickstoffkolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurde 10 g Propargylalkohol (1,0 Äq. 178,4 mmol) in 150 mL trockenem Dichlormethan (<50 ppm Wassergehalt) vorgelegt und die Lösung auf 0 °C im Eisbad gekühlt. 20,15 g Chloracetylchlorid (1,0 Äq., 178,4 mmol) wurden mit 50 mL trockenem DCM verdünnt und über den Tropftrichter über 30 min zugetropft. Die Lösung wurde über Nacht gerührt und anschließend mit je zweimal 100 mL 4%iger NaOH-Lösung und 100 mL Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und DCM am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Es wurde eine farblose, klare Flüssigkeit erhalten.

Ausbeute: 21,1 g (160 mmol, 90%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,71 (d, 2H,  $^4J = 2,5$  Hz); 4,06 (s, 2H); 2,5 (t, 1H,  $^4J = 2,5\text{Hz}$ )

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 166,7; 53,5; 40,6.

#### 4.6.1.3. *Synthese von 2-Azidoessigsäurepropargylester.*



10,5 g (1,0 Äq., 79,2 mmol) wurden in 50 mL Chloroform gelöst und 10,0 g (2,0 Äq., 160 mmol) Natriumazid sowie 1,0 g Tributylammoniumhydrogensulfat gelöst in 50 mL Wasser zugegeben. Lösung wurde bei 25 °C für 24 h gerührt, abgekühlt und filtriert. Nach Separation der Phasen wurde zweimal mit 50 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. DCM wurde anschließend im Rotationsverdampfer bei 35 °C und vermindertem Druck abdestilliert, um eine Polymerisation zu vermeiden. Es wurde ein gelbliches Öl erhalten.

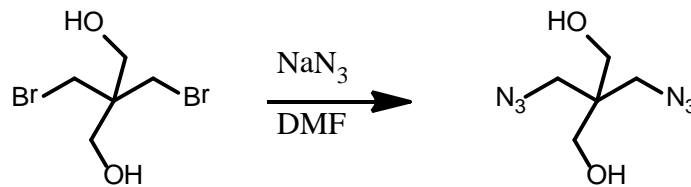
Ausbeute: 9,9 g (71,1 mmol, 90%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,71 (d, 2H,  $^4J = 2,4$  Hz); 3,90 (s, 2H); 2,5 (t, 1H,  $^4J = 2,4$  Hz)

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 167,6; 53,0; 50,1.

FD-MS [ $m/z$ ]: 140 ( $\text{M}^+$ )

#### 4.6.1.4. Synthese von 2,2-Bis(azidomethyl)-1,3-propandiol (BAP)



In einem Rundkolben wurden 15,0 g 2,2-Bis(Bromomethyl)-1,3-propandiol (1,0 Äq., 57,3 mmol) eingewogen und in 200 mL DMF gelöst. Es wurden 15,0 g Natriumazid (4,0 Äq., 230,0 mmol) in der Lösung dispergiert und die Mischung für 48 h bei 120 °C im Ölbad gerührt. Nach Abkühlung wurde die Lösung filtriert und DMF wurde bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Das gelbe Öl und weißer Feststoff wurden in 200 mL Ethylacetat aufgenommen und mit je 150 mL ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein klares, farbloses Öl erhalten, das nach 7 d Trocknung am Ölpumpenvakuum kristallisierte.

Ausbeute: 10,1 g (55,5 mmol, 95%)

$T_m$ : 28 °C

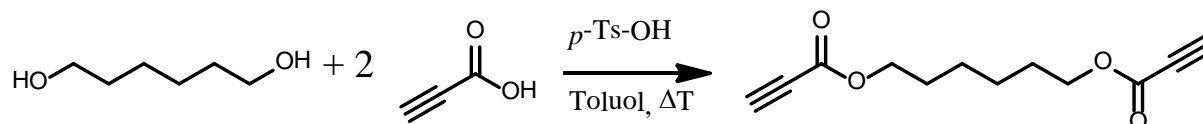
$R_f$  (EtOAc): 0.58

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 4,74 (t, 2H,  $^3J = 4,9$  Hz), 3,28 (m, 8H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ): 59,8; 51,1; 45,5.

IR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3392, 2942, 2111, 1450, 1043.

## 4.6.1.5. Synthese von Hexandioldipropiolat



In einem ausgeheizten Stickstoffkolben mit aufgesetztem Wasserabscheider und darauf montiertem Rückflusskühler wurden 11,8 g Hexandiol (1,0 Äq., 0,1 mol.), 28 g Acetylenensäure (4,0 Äq., 0,4 mol) und 1,0 g *para*-Toluolsulfonsäure (0,05 Äq., 5 mmol) in 300 mL trockenem Toluol (<50 ppm Wassergehalt) gelöst. Die Lösung wurde bei 120 °C im Ölbad für 120 h refluxiert und gebildetes Wasser und überschüssige Acetylenensäure separiert. Nach Abkühlung wurde die organische Phase mit 300 mL gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 300 mL Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelbliches, klares Öl erhalten, das nach Trocknung am Ölpumpenvakuum in langen Nadeln kristallisierte.

Ausbeute: 19,5 g (0,087 mmol, 87%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 4,15 (t, 4 H,  $^3J = 6,0$  Hz); 2,87 (s, 2H); 1,86 (m, 4H); 1,37 (m, 4H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 152,9; 74,9; 74,8; 66,3; 28,3; 25,6.

IR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 2945, 2114, 1702, 1249.

$R_f$  ( $\text{Et}_2\text{O}$ ): 0.76

ESI-MS ( $m/z$ ): 245  $[\text{M}+\text{Na}]^+$



114 mg 1,7-Octadiin (1,0 Äq., 1,07 mmol) enthielt. Ansätze, die 300 mg oder 100 mg BAP enthielten, wurden auf dem gleichen Weg mit einem äquimolaren Verhältnis an Diin präpariert. Die Lösung wurden 1 h präemulgiert und anschließend unter Eiskühlung mit Ultraschall behandelt (½“ Spitze, 90% Amplitude, 2 min). Die erhaltene Miniemulsion wurde in ein Schlenkrohr transferiert und mittels Einleiten von Argon für 15 min entgast. Anschließend wurden 50 µL Zinn(II)ethylhexanoat zugegeben und die Mischung bei vorgegebener Temperatur und Reaktionszeit gerührt. Die Reaktion wurde abgebrochen, indem der Ansatz Luft ausgesetzt wurde. Die Proben wurden durch wiederholte Zentrifugation (15 min; 4000 U·min<sup>-1</sup>) und Redispergierung in Cyclohexan von überschüssigem Tensid befreit. Zur Redispergierung in wässrigem Medium wurden 2 mL gereinigte Kapseldispersion in 10 mL 0,3 gew%iger SDS Lösung über 24 h auf höchster Stufe in einem offenen Gefäß gerührt. Die so redispergierten Proben wurden mehrere Tage gegen entionisiertes Wasser dialysiert. Die Ergebnisse sowie verwendete Mengen und Reaktionszeiten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

#### **4.6.2.2. Kupferfreie Synthese von Nanokapseln mittels Click-Chemie**

200 mg BAP (1,0 Äq., 1,07 mmol) wurden zusammen mit 1 mg SR101 in 1 g 0,9%iger NaCl-Lösung gelöst. Diese Lösung wurde in eine zweite Lösung eingerührt, die 12 g Cyclohexan oder Isooctan, 120 mg P(E/B-bco-EO) und 239 mg Hexandioldipropiolat (1,0 Äq., 1,07 mmol) enthielt. Ansätze, die 300 mg oder 100 mg BAP enthielten, wurden auf dem gleichen Weg mit einem äquimolaren Verhältnis an Diin präpariert. Die Lösung wurden 1 h präemulgiert und anschließend unter Eiskühlung mit Ultraschall behandelt (½“ Spitze, 90% Amplitude, 2 min). Die Miniemulsion wurde für eine gegebene Zeit und Temperatur in einem Schraubdeckelglas in einem Ölbad gerührt. Zur Redispergierung und Aufreinigung wurde wie in Kapitel 4.6.2.1 beschrieben verfahren. Die Ergebnisse sowie verwendete Mengen und Reaktionszeiten sind in Tabelle 15 aufgeführt.

### 4.6.3. Synthese von Polytriazolen in Lösung

#### 4.6.3.1. Kupferkatalysierte Synthese von Polytriazolen

300 mg BAP (1,0 Äq., 1,61 mmol) und 171 mg 1,7-Octadiin oder 202 mg 1,4-Diethinylbenzol (je 1 Äq., 1,61 mmol) wurden in 10 mL DMF gelöst und 10 mg  $[\text{Cu}(\text{PMDETA})]\text{Br}_2$  (0.025 mmol) hinzugegeben. Die Lösung wurde durch Einleiten von Argon für 15 min entgast und anschließend durch Zugabe von 10 cm eines Kupferdrahtes (0,15 mm Durchmesser, 99,9% Kupfergehalt), der um einen Magnetrührstab gewickelt war, gestartet. Die Lösung wurde auf 60 °C im Ölbad erhitzt, woraufhin die grüne Farbe des Kupferkomplexes innerhalb von 30 min verschwand. Nach 24 h wurde das Polymer in 50 mL Methanol ausgefällt und im Ölpumpenvakuum getrocknet.

#### 4.6.3.2. Kupferfreie Synthese von Polytriazolen

300 mg BAP (1,0 Äq., 1,61 mmol) und 357 mg Hexandioldipropiolat (1,0 Äq., 1,61 mmol) wurden in 10 mL DMF gelöst und die Lösung wurde 24 h auf 50 °C im Ölbad erhitzt. Das Polymer wurde nach Abkühlen der Lösung in 50 mL Methanol ausgefällt und für die weitere Analyse im Ölpumpenvakuum getrocknet.

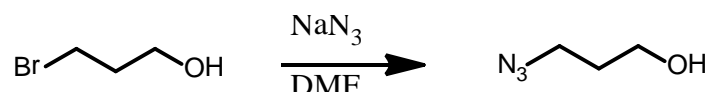
### 4.6.4. Bestimmung der Leckage von Polytriazolanokapseln

Zur Bestimmung der Durchlässigkeit der Polymerhülle von Polytriazolkapseln wurden die Nanokapseln nach der Synthese nicht aufgereinigt, sondern direkt wie in Kapitel 4.6.2.1 redispersiert. Zum Vergleich wurden die gleichen Nanokapseln auch ohne SR101 synthetisiert. Die Nanokapseln wurden durch Zentrifugation sedimentiert und der Überstand in einem Fluoreszenzspektrometer vermessen, in dem die Fluoreszenz bei 605 nm (Anregungswellenlänge 550 nm) bestimmt wurde. Die freigesetzte Menge an SR101 wurde als Differenz zwischen der ermittelten Intensität und einer Referenzprobe, die die Gesamtmenge an SR101 und leere Polytriazolanokapseln enthielt, vermessen.

## 4.7. Synthesevorschriften zu Kapitel 3.3.3 Oberflächenfunktionalisierung mittels Click-Chemie

### 4.7.1. Synthese von reaktiven Farbstoffen

#### 4.7.1.1. Synthese von 1-Azido-3-propanol<sup>359</sup>

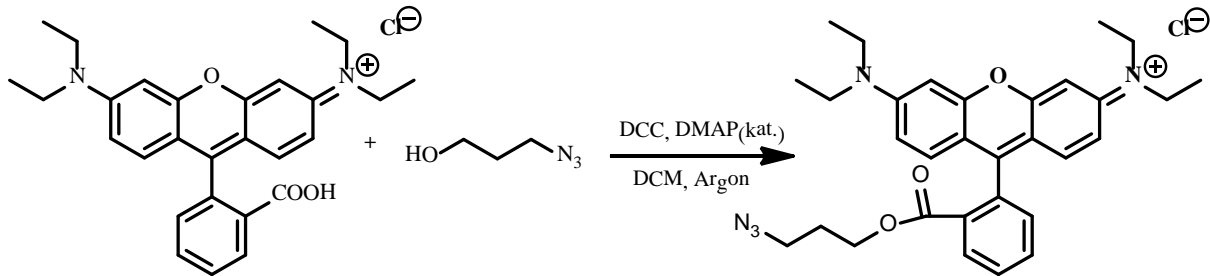


In einem Rundkolben wurden in 100 mL DMF 25,0 g 1-Bromo-3-Propanol gelöst (1,0 Äq., 180 mmol) und 23,4 g Natriumazid (2,0 Äq., 353 mmol) hinzugefügt. Die Mischung wurde über 24 h auf 50 °C im Ölbad erwärmt. Der gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert und DMF wurde im Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Die verbleibende Flüssigkeit wurde in 250 mL Ethylacetat aufgenommen und mit je 200 mL ges. NaCl-Lösung und Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein klares, farbloses Öl erhalten.

Ausbeute: 10,1 g (100 mmol, 56%)

$\delta$  [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 3,70 (m, 2H); 3,41 (t, 2H, <sup>3</sup>J= 3,4 Hz); 1,79 (m, 2H).

$\delta$  [ppm] <sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 60,0, 48,6, 31,6.

4.7.1.2. *Synthese von 1-Azido-3-Propyl-Rhodaminester (N<sub>3</sub>-Rh)*

Für die Synthese dieser Substanz wurde eine abgewandelte, literaturbekannte Synthese verwendet.<sup>359</sup> Vor allem die Charakterisierung dieses Farbstoffes ist in der Literatur jedoch bisher nicht beschrieben worden.

5,3 g Rhodamin B (1,0 Äq., 11 mmol) wurden in 100 mL trockenem Dichlormethan (<50 ppm Wassergehalt) in einem ausgeheizten Stickstoffkolben gelöst. 1,2 g 1-Azido-3-Propanol (1,1 Äq., 12 mmol) und 12 mg DMAP (0,01 Äq., 0,1 mmol) wurden hinzugefügt und die Lösung auf 0 °C im Eisbad gekühlt. 4,12 g Dicyclohexylcarbodiimid (1,8 Äq., 20 mmol) wurden zugegeben und die Lösung wurde für 12 h gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Der gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert und die Lösung wurde mit zweimal 200 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung und 200 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein violetter Feststoff erhalten, der säulenchromatographisch mit einer Mischung aus DCM/Methanol (9:1) als Laufmittel weiter aufgereinigt wurde.

Ausbeute: 4,6 g (8,7 mmol, 79%)

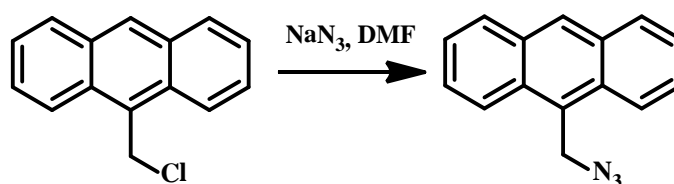
$R_f$  (DCM/MeOH): 0,36

$\delta$  [ppm] <sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8,25 (1H, dd, <sup>4</sup>J= 1,37 Hz, <sup>3</sup>J= 7,8 Hz); 7,82-7,69 (m, 4H); 7,28 (dd, 1H, <sup>4</sup>J=1,3 Hz, <sup>3</sup>J= 7,5 Hz); 7,04 (d, 2H, <sup>3</sup>J= 9,0 Hz); 6,88 (dd, 2H, <sup>4</sup>J= 2,4 Hz, <sup>3</sup>J= 9,2 Hz); 6,78 (d, 2H, <sup>3</sup>J= 2,4 Hz); 4,08 (m, 2H); 3,61 (q, 8H, <sup>3</sup>J= 7,1 Hz); 3,17 (t, 2H, <sup>3</sup>J= 6,7 Hz), 1,71 (m, 2H); 1,29 (t, 12H, <sup>3</sup>J= 7,1 Hz).

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 165,1; 158,8; 157,9; 155,8; 133,7; 133,4; 131,5; 131,4; 130,7; 130,5; 129,9; 114,5; 113,7; 96,6; 76,8; 63,9; 62,7; 48,9; 48,2; 46,3; 29,4; 28,1; 12,8.

ESI-MS [ $m/z$ ]: 526 ( $\text{M}^+$ ), 527 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ).

#### 4.7.1.3. Synthese von 9-(Azidomethylen)-Anthracen ( $\text{N}_3$ -Anth)<sup>360</sup>



Die literaturbekannte Synthese wurde leicht modifiziert. 2,26 g 9-(Chloromethyl)-Anthracen (1,0 Äq., 10 mmol) wurden in 50 mL DMF gelöst und 1,95 g Natriumazid (3,0 Äq., 30 mmol) wurden zugegeben. Die Mischung wurde über 24 h auf 50 °C im Ölbad erwärmt. Der gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert und DMF wurde im Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Der zurückgebliebene gelbe Feststoff wurde mit 100 mL Chloroform ausgenommen und mit zweimal je 150 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer abdestilliert. Es wurde ein gelber Feststoff erhalten, der in Ethanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 1,5 g (6,4 mmol, 64%)

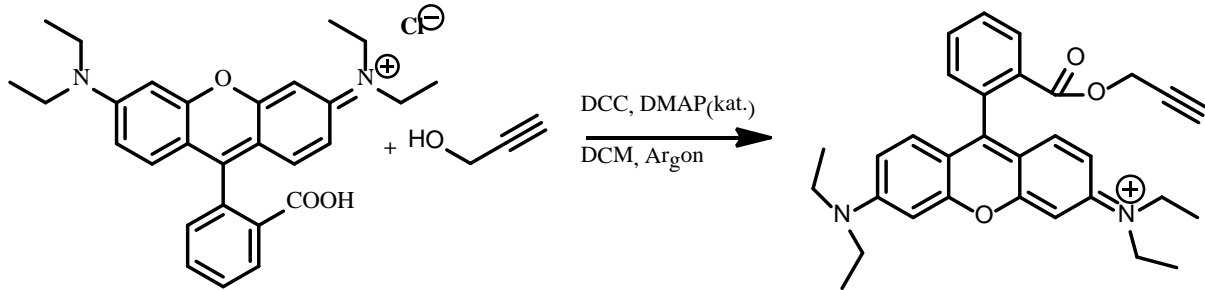
$R_f$  (PE/ EtOAc): 0,69

$\delta$ [ppm]  $^1\text{H}$ -NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,49 (s, 1H); 8,28 (dd, 2H,  $^3J= 9,0$  Hz); 8,03 (d, 2H,  $^3J= 9,0$  Hz); 7,58 (m, 2H); 7,50 (m, 2H); 5,31 (s, 2H).

$\delta$ [ppm]  $^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 131,6; 130,9; 129,5; 129,2; 127,1; 125,9; 125,4; 123,7; 46,6.

IR ( $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$ ): 3446, 2096, 2055, 1228, 858, 738.

FD-MS [ $m/z$ ]: 233.3 ( $\text{M}^+$ ), 234.4 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ )

4.7.1.4. *Synthese von Rhodamin Propargylester*

2,0 g Rhodamin B (1,0 Äq., 4,51 mmol) wurden in 100 mL trockenem Dichlormethan (<50 ppm Wassergehalt) in einem ausgeheizten Stickstoffkolben gelöst. 303 mg Propargylalkohol (1,2 Äq., 5,41 mmol) und 10 mg DMAP (0,05 Äq., 0,025 mmol) wurden hinzugefügt und die Lösung auf 0 °C im Eisbad gekühlt. 1,4 g Dicyclohexylcarbodiimid (1,3 Äq., 6,77 mmol) wurden zugegeben, und die Lösung wurde für 12 h gerührt und dabei auf Raumtemperatur aufgetaut. Der gebildete weiße Niederschlag wurde abfiltriert und die Lösung wurde mit zweimal 200 mL gesättigter Natriumcarbonatlösung und 200 mL entionisiertem Wasser gewaschen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und die Lösung bei vermindertem Druck im Rotationsverdampfer auf 10 mL eingengt. Der Farbstoff wurde in 50 mL Diethylether ausgefällt.

Ausbeute: 720 mg (1,5 mmol, 33%)

$\delta$  [ppm]  $^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 8,29 (dd;  $J = 7,8; 1,1$  Hz; 1H); 7,31 (dd;  $J = 7,5; 1,1$  Hz; 1H); 7,03 (d;  $J = 9,1$  Hz; 2H); 6,87 – 6,79 (m; 4H); 4,62 (dd;  $J = 16,5; 2,5$  Hz; 4H); 3,60 (dd;  $J = 14,2; 7,1$  Hz; 8H); 2,24 (m; 1H); 1,29 (t;  $J = 7,0$  Hz; 12H).

$\delta$  [ppm]  $^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): 164,4; 158,3; 157,9; 157,4; 155,7; 133,9; 133,3; 131,6; 131,2; 130,6; 130,4; 129,3; 114,3; 113,6; 96,6; 96,1; 75,7; 73,6; 54,9; 53,0; 49,0; 46,2; 46,0; 33,9; 25,8; 25,1; 12,7.

### 4.7.2. Synthese von PBCA- und P(BCA-co-PCA) Nanokapseln

Die Synthesen wurden von Frau Dr. Grit Baier durchgeführt. Die verwendeten Mengen an BCA und PCA sind in Tabelle 19 aufgeführt. Die kontinuierliche Phase bestand aus 7,6 g Miglyol 812 N und 152 g Span® 80 und 228 mg Tween®80. Die wässrige Phase bestand aus PBS-Pufferlösung. Die Phasen wurden unter Rühren gemischt und 30 min unter Eiskühlung gerührt und anschließend 60 s mit Ultraschall behandelt (5 s Puls, 10 s Pause, 50% Amplitude, inverser Schallbecher). Zu der erhaltenen Miniemulsion wurde tropfenweise eine Lösung der Cyanacrylatmonomere (Gesamtmenge 0,94 mmol) in 1,2 mL Chloroform gegeben. Die Miniemulsion wurde weitere 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Nanokapseln wurden durch Zentrifugation und anschließendem Waschen in Ethanol gereinigt.

### 4.7.3. Synthese von Azid-funktionalisierten PU-Nanokapseln

Die Synthesen wurden von Frau Dr. Grit Baier durchgeführt. 100 mg oder 200 mg BAP wurden mit 30 mg NaCl in 1,3 mL Wasser gelöst. Diese Mischung wurde in eine Lösung bestehend aus 7,5 g Cyclohexan und 100 mg P(E/B-bco-EO) eingerührt und 3 min mit Ultraschall unter Eiskühlung ( $\frac{1}{2}$ “-Spitze, 20 s Puls, 10 s Pause, 90%Amplitude) nach 1 h Präemulgieren behandelt. Zu der erhaltenen Miniemulsion wurde eine Lösung bestehend aus 5 g Cyclohexan und 30 mg P(E/B-bco-EO) sowie 100 mg über 5 min zugetropft. Die Miniemulsion wurde über Nacht bei 60 °C gerührt. Anschließend an die Synthese wurden die Nanokapseln wiederholt zentrifugiert und in Cyclohexan redispergiert, um überschüssiges Tensid zu entfernen.

2,0 g dieser Dispersion wurden entweder in 10,0 g 0,3 gew%iger SDS Lösung oder 0,3 gew%iger Lutensol AT50 Lösung für 24 h redispergiert. Diese Lösung wurden 20 min in einem Ultraschallbad (50% Amplitude) behandelt und anschließend 24 h gegen entionisiertes Wasser dialysiert.

### 4.7.4. Oberflächenfunktionalisierung von P(BCA-co-PCA)-Nanokapseln

Die Nanokapseldispersionen wurden in einer 0,6 gew%igen Tween® 80 Ethanollösung redispergiert, in der zusätzlich 0,0235 mmol N<sub>3</sub>-Farbstoff (12,5 mg N<sub>3</sub>-Rh. oder 5,5 mg N<sub>3</sub>-Anth) und 1,5 mg [Cu(PMDETA)]Br<sub>2</sub> gelöst waren. Diese Dispersionen wurden in einem Schlenkrohr durch Einleiten von Argon für 15 min

entgast und die Reaktion durch Zugabe von 100  $\mu\text{L}$  Ascorbinsäurelösung ( $c = 0,03 \text{ mol/L}$ ) gestartet. Die Dispersionen wurden für 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Im Fall der  $\text{N}_3$ -Anth funktionalisierten Nanokapseln wurden die Dispersionen durch viermalige Zentrifugation/Redispersion in Ethanol aufgereinigt und so überschüssiger Farbstoff entfernt. Der Erfolg wurde durch Vermessen des Überstandes im Fluoreszenzspektrometer kontrolliert. Diese Aufreinigungsprozedur unterblieb im Fall der  $\text{N}_3$ -Anth-funktionalisierten Nanokapseldispersionen.

#### **4.7.5. Oberflächenfunktionalisierung von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln mit Acetylsäure**

100  $\mu\text{L}$  Acetylsäure wurden zu 5,0 g einer Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapsel Dispersion in SDS-Lösung gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 48 h gerührt. Nach der Reaktion wurden die Dispersionen für 2 d gegen entionisiertes Wasser dialysiert.

#### **4.7.6. Oberflächenfunktionalisierung von Azid-funktionalisierten Polyurethan-Nanokapseln mit Alexa Fluor 488**

Die in Lutensol AT 50 redispergierte Kapseldispersionen wurden mit 1,4 mg  $[\text{Cu}(\text{PMDETA})]\text{Br}_2$  und 1 mg Farbstoff versetzt und in einem Schlenkrohr durch Einleiten von Argon über 15 min entgast. Die Reaktion wurde durch Zugabe von 100  $\mu\text{L}$  Ascorbinsäurelösung ( $c = 0,03 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) gestartet und für 48 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Dispersionen wurden durch viermalige Zentrifugation/Redispersion in Ethanol aufgereinigt und so überschüssiger Farbstoff entfernt. Der Erfolg wurde durch Vermessen des Überstandes im Fluoreszenzspektrometer kontrolliert.

### 5. Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation zeigte die Anwendung von funktionellen Monomeren um Nanokapseln und Nanopartikeln, die mit der Miniemulsionstechnik hergestellt wurden, eine Vielzahl von Eigenschaften zu verleihen. Hierbei wurden zum einen die Vorteile der Miniemulsionstechnik genutzt, die vor allem eine sehr große Bandbreite von Methoden und Monomeren erlaubt. Zum anderen wurden durch das Design der Monomere neue Polymere mit speziellen Eigenschaften synthetisiert.

Zum einen wurden abbaubare Polymere synthetisiert, die für Freisetzungs- und Sensorapplikationen verwendet werden konnten. Hierzu wurde durch die Verwendung von Dioxepanen die einfache Synthese von abbaubaren Polyester- und Copolyester-Nanopartikeln ermöglicht. Es wurde umfassend untersucht, wie das Copolymerisationsverhalten dieses Monomers mit Styrol und MMA ausfällt und ob die so erhaltenen Nanopartikel für eine biomedizinische Anwendung geeignet wären. Hierzu wurden Zelleexperimente mit HeLa-Zellen durchgeführt, die eine sehr gute Biokompatibilität und keinerlei Toxizität bei Verwendung von Tween®-Tensiden und eine hervorragende und schnelle Aufnahme der Nanopartikel in die Zellen zeigten. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass diese Partikel einen hydrophoben Wirkstoff, Paclitaxel, in eine Zelle schleusen können und ihn dort freisetzen.

Durch die Verwendung tertiärer Dirole konnten funktionale Polyurethane hergestellt werden, die eine einzigartige Abbaubarkeit durch die Zugabe von Säuren oder durch thermische Behandlung aufwiesen. Diese bisher in der Literatur unbekannte Klasse von Polyurethanen kann als Sensormaterial und für Opferschichten verwendet werden. Neben der Ausarbeitung der Synthesebedingungen dieser Polyurethane wurden ebenfalls die Synthese von Nanopartikeln durch Lösungsmittelverdampfung in Miniemulsion und Nanokapseln an der Grenzfläche in inverser Miniemulsion gezeigt, die tertiäre Carbamatgruppen enthielten. Durch die Verkapselung eines Photosäuregenerator gelang die azide Spaltung der Nanokapseln durch Bestrahlung mit Licht, so dass die Menge an verwendeter Säure sehr gering ausfiel. Die Freisetzungsstudien wurden mit Fluoreszenzfarbstoffen durchgeführt, die eine maximale Sensivität garantierten.

Weiterhin wurde die Strukturbildung von Hybridblockcopolymeren in Nanopartikeln und Nanokapseln untersucht. Es wurden hierzu neuartige, aminfunktionalisierte Azoinitiatoren hergestellt, die zu Polyurethan-Makroazoinitiatoren weiterreagiert wurden. Diese zeigten zwar eine Copolymerisation mit Vinylmonomeren, jedoch war die Zusammensetzung der Copolymere nicht einheitlich. Daher wurde im Folgenden auf kontrollierte radikalische Polymerisationstechniken ausgewichen und auf Basis der tertiären Carbamate Polyurethan-ATRP-Makroinitiatoren hergestellt. Diese wurden sowohl in Lösung wie auch in inverser Miniemulsion dazu verwendet, Blockterpolymere herzustellen. Besonders für die inverse Miniemulsion wurden Methoden entwickelt, um diese Klasse von Blockcopolymeren zu erhalten. Es wurden durch unterschiedliche Miniemulsionstechniken Nanopartikel und Nanokapseln hergestellt, die allesamt eine Mikrophasenseparation zeigten, wodurch Kern-Schale-Strukturen erhalten wurden. Diese wurden mittels Elektronenmikroskopie untersucht und nachgewiesen. Die so erhaltenen Nanopartikel und Kapseln können als orthogonal-stimuli-responsive Materialien Anwendung finden, um durch die Verwendung zweier unterschiedlicher Faktoren Morphologieänderungen oder Freisetzungen zu induzieren. Hierfür wurde mit der Entwicklung der geeigneten Syntheserouten und responsiver Polyurethane der Weg bereitet.

Die *Huisgen*-Zykloaddition von Aziden und terminalen Alkinen wurde dazu ausgenutzt, um durch die Verwendung von Dialkinen und Diaziden an der Grenzfläche von Topfen in inverser Miniemulsion eine Polymerisation durchzuführen. Hierzu wurden ein wasserlösliches Diazid und öllösliche Dialkine eingesetzt. Es wurden sehr hohe Polymerisationsgrade bei sehr milden Temperaturen durch den Einsatz eines grenzflächenaktiven Kupferkatalysators erreicht. Die hergestellten Nanokapseln wurden durch Einbettung in EPON-Harz und anschließender Sektionierung durch ein Ultramikrotom im TEM charakterisiert und die Strukturen bestätigt. Die Dispersionen und Polymere, die erhalten wurden, erwiesen sich als sehr stabil. Des Weiteren konnte durch die Herstellung eines neuartigen Dipropiolatesters ein System beschrieben werden, das eine Polymerisation mit Diaziden an der Grenzfläche bei Raumtemperatur eingeht. Die Reaktionsbedingungen sind somit hervorragend geeignet, sehr empfindliche Substanzen, wie z.B. Enzyme, zu verkapseln, da die Clickreaktion beinahe alle funktionellen Gruppen toleriert.

Da die Reaktion substratunabhängig verläuft, steht mit der beschriebenen Polymerisationsmethode ein modulares System zur Verfügung, um in Zukunft aus funktionellen Monomeren Polymere mit den gewünschten Eigenschaften herzustellen. Besonders interessant ist hier die Verwendung von bifunktionellen Aziden, die auf Molekülen biologischer Herkunft wie z.B. Disacchariden beruhen. Diese können durch die Verwendung von Enzymen gespalten werden und ermöglichen so den Abbau von hergestellten Polymernanokapseln.

Weiterhin wurde die kupferkatalysierte 1,3-Dipolare Zykladdition von terminalen Alkinen und Aziden (Clickreaktion) dazu ausgenutzt, um Nanokapseln an der Oberfläche zu funktionalisieren. Hierzu wurden Azid- und Alkin funktionalisierte Monomere verwendet, die in inverser Miniemulsion an der Grenzfläche polymerisiert wurden. Somit wurden polymere Nanokapseln erhalten, die in Ihrer Repetiereinheit Azid- oder Alkineinheiten enthielten. Die an der Oberfläche liegenden Funktionalitäten wurden dazu verwendet, um verschiedene Farbstoffe an der Oberfläche anzubinden. Die Vorteile dieser neu entwickelten Methode liegt zum einen in der Vielseitigkeit der verwendbaren Substanzen und zum anderen in den milden und einfachen Synthesebedingungen. Im Gegensatz zu eingekapselten Farbstoffen ermöglichen Farbstoffe an der Oberfläche einer Nanokapsel oder eines Nanopartikels eine Interaktion mit seiner Umgebung. Als Konsequenz ist diese Methode hervorragend dazu geeignet, polymere Nanopartikel und -kapseln zu Sensoren weiterzuentwickeln. Die kovalente Anbindung und der Umsatz der von Alkinfunktionen an der Oberfläche wurde mittels eines fluorogenen Click-Farbstoffes (9-Azidomethylen-Anthracen) untersucht und durch Messung der Fluoreszenzverstärkung konnte eine Aussage über die umgesetzten Alkinfunktionen getroffen werden.

Azidfunktionen konnten mit einem neuartigen kupferfreien System adressiert werden. Hierbei wurde durch den Umsatz mit Acetylsäure eine sehr einfache Funktionalisierung der Polyurethan-Nanokapseloberfläche mit Carboxylgruppen bei Raumtemperatur ohne den Einsatz von Katalysatoren oder einer inerten Atmosphäre erreicht. Die erfolgreiche Anbindung konnte mit Partikelladungsmessungen sowie Bestimmung des Zetapotentials verifiziert werden. Diese Methode ist bedeutend einfacher und schonender als die bisher verwendete Carboxymethylierung von Amingruppen, die experimentell bedeutend aufwändiger ist. Weiterhin erlaubt der

Einsatz von Acetylsäureester eine große Breite von einsetzbaren Strukturen, die ohne den Einsatz von Katalysatoren angebunden werden können.

## 6. Danksagung

Meiner Betreuerin, Frau Professor ..., danke ich ganz herzlich für die Freiheit der Themenstellung, die Möglichkeit, in Ihrem Arbeitskreis meine Promotion anzufertigen und die vielen Ratschläge und Diskussionen sowie die Möglichkeit, in den USA einen Forschungsaufenthalt absolvieren zu dürfen.

Herrn Professor ... an der Universität Mainz danke ich sehr herzlich für die Erstellung des Zweitgutachtens.

Der Stiftung der Deutschen Wirtschaft danke ich für die finanzielle und ideelle Förderung meiner Promotion, die mir große Freiräume und viele Kontakte eröffnet hat.

Besonders danken möchte ich meinen Kollegen und Freunden, die die Zeit am Institut mit mir verbracht haben, und durch die es eine sehr schöne Zeit wurde: Da sind zum einen meine Bürokollegen ..., ..., ... und ... zu nennen, mit Euch hat unser Büro eine wahnsinnig gute Stimmung gehabt und ich habe viel von Euch gelernt. Später kamen ... und ... dazu und haben die Traditionen des Büros fortgesetzt. Vielen Dank für diesen tollen Zusammenhalt!

Ebenso ganz herzlichen Dank an meine am Institut gewonnenen Freunde ... und ..., die mir wahnsinnig viel geholfen haben mit vielen Ratschlägen und die schönen Stunden bei Wein, Schnitzeln und anderen Delikatessen. Dir, liebe ..., vielen Dank für die tolle Zusammenarbeit in fast allen Projekten, Dein Auge für das richtige Vorgehen und die Korrektur der Arbeit. Dir, ..., vielen Dank für die vielen kleinen Projekte, die wir nebenbei so gemacht haben: Grillen und Grillbau, Grafikbearbeitungen, etc. und Dein Gespür, wo man das bekommt, was man braucht und die Hilfe während der Bewerbungsphase! Wir hatten echt viel Spaß!

Ein besonderer Dank gilt meinem Laborkollegen und Mitbewohner ... der ein toller Kollege und Freund in allen Zeiten am Institut und daheim war! Vielen Dank für Deine Hilfe und Toleranz, ...!

Auch den anderen Freunden ..., ..., ..., ..., ..., ... und ... danke ich ganz herzlich für Eure Begleitung am Institut und gemeinsame Stunden. Dir, ..., vielen Dank für die tolle Zusammenarbeit und Deine Wahnsinnsarbeit mit BMDO-Nanopartikeln in Zellen! Dir ... ganz vielen Dank für die vielen Tipps und Ratschläge, die vielen Gespräche und so manchen Tee am Institut und die vielen Wanderungen mit Dir und ...!

Meinen Kollegen aus der Abteilung danke ich ganz herzlich für die tolle Zusammenarbeit und den super Zusammenhalt in der Abteilung.

Ein sehr großer Dank gilt den Mädels aus der Polymeranalytik für die Analyse der vielen Proben! Besonders danke ich ..., ... und ... auch für die immerwährende Hilfsbereitschaft und die netten Gespräche. ..., ..., ..., ..., ..., ..., ... danke ich für die Hilfe und Durchführung zahlreicher Analysen!

Den Kollegen des Arbeitskreises Percec an der UPenn danke ich ganz herzlich für eine tolle Zeit in Philadelphia.

Meinen Nachbarn ... und ... danke ich für die vielen guten Essen und Einladungen! Ich hoffe, Euer Plan geht in Erfüllung!

Der größte Dank gilt meiner Familie und meiner Freundin .... Ohne Eure Unterstützung wäre es nie was mit der Promotion und dem Studium geworden! Besonders danken möchte ich hierbei natürlich Julia, die alles hautnah miterlebt hat und mich so toll unterstützt hat, vielen Dank für alles! Das gilt auch für ... und ..., die alles für mich getan haben. Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern, meinem Vater, der ein tolles Vorbild ist und meiner Mutter, die mich immer unterstützt hat!

---

## 7. Literatur

1. F. E. Wagner, S. Haslbeck, L. Stievano, S. Calogero, Q. A. Pankhurst and K. P. Martinek, *Nature*, 2000, **407**, 691-692.
2. G. E. Moore, *Electronics*, 1965, **38**.
3. A. Marmur, *Langmuir*, 2004, **20**, 3517-3519.
4. W. Barthlott and C. Neinhuis, *Planta*, 1997, **202**, 1-8.
5. H. Ghiradella, D. Aneshansley, T. Eisner, R. E. Silberglied and H. E. Hinton, *Science*, 1972, **178**, 1214-1217.
6. B. Persson, *J. Chem. Phys.*, 2003, **118**, 7614.
7. A. K. Geim, S. V. Dubonos, I. V. Grigorieva, K. S. Novoselov, A. A. Zhukov and S. Y. Shapoval, *Nat Mater*, 2003, **2**, 461-463.
8. B. Derk, *Toxicology*, 2010, **269**, 120-127.
9. S. M. Hussain, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, R. C. Murdock, K. O. Yu, D. M. Mattie, J. J. Schlager and M. Terrones, *Advanced Materials*, 2009, **21**, 1549-1559.
10. L. Locascio and S. Tinkle, National Nanotechnology Initiative Workshop, 2009.
11. M. Faulstich, H. Forth, C. Callies, O. Hohmeyer, K. Holm-Müller, M. Niekisch and M. Schreurs, *Vorsorgegutachten für Nanomaterialien*, 2011.
12. A. F. W. Stöber, E. Bohn, *Journal of Colloid and Interface Science*, 1968, **26**, 62-69.
13. I. M. Kolthoff and W. J. Dale, *Journal of the American Chemical Society*, 1945, **67**, 1672-1674.
14. C. C. Price and C. E. Adams, *Journal of the American Chemical Society*, 1945, **67**, 1674-1680.
15. M. S. El-Aasser, C. D. Lack, Y. T. Choi, T. I. Min, J. W. Vanderhoff and F. M. Fowkes, *Colloids and Surfaces*, 1984, **12**, 79-97.
16. G. Binnig, H. Rohrer, C. Gerber and E. Weibel, *Physical Review Letters*, 1982, **49**, 57.
17. K. Matyjaszewski and J. Xia, *Chemical Reviews*, 2001, **101**, 2921-2990.
18. C. Barner-Kowollik, T. P. Davis, J. P. A. Heuts, M. H. Stenzel, P. Vana and M. Whittaker, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2003, **41**, 365-375.
19. W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *Progress in Polymer Science*, 2007, **32**, 93-146.
20. C. R. Becer, R. Hoogenboom and U. S. Schubert, *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, **48**, 4900-4908.
21. K. Landfester, *Angewandte Chemie International Edition*, 2009, **48**, 4488-4507.
22. W. J. Bailey, Z. Ni and S. R. Wu, *Macromolecules*, 1982, **15**, 711-714.
23. A. Koenig, U. Ziener, A. Schaz and K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2007, **208**, 155-163.
24. N. Grabe, Y. Zhang and S. Agarwal, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2011, **212**, 1327-1334.
25. A. Walther, M. Hoffmann and A. H. E. Müller, *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, **47**, 711-714.
26. L. Leclerc and et al., *Journal of Physics: Conference Series*, 2011, **304**, 012055.
27. B. Tieke, *Makromolekulare Chemie*, VCH, Weinheim, 1997 S.86-90.
28. T. P. Hoar and J. H. Schulmann, *Nature*, 1943, **152**, 102-103.
29. K. Landfester, *Macromolecular Symposia*, 2000, **150**, 171-178.
30. K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks and M. Antonietti, *Macromolecules*, 1999, **32**, 5222-5228.
31. F. J. Schork, Y. Luo, W. Smulders, J. P. Russum, A. Butté and K. Fontenot, in *Polymer Particles*, ed. M. Okubo, Springer Berlin / Heidelberg, 2005, vol. 175, pp. 129-255.
32. C. Weiss and K. Landfester, in *Hybrid Latex Particles*, eds. A. M. van Herk and K. Landfester, Springer Berlin / Heidelberg, 2011, vol. 233, pp. 185-236.
33. K. Landfester, A. Musyanovych and V. Mailänder, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2010, **48**, 493-515.

34. J. Ugelstad, M. S. El-Aasser and J. W. Vanderhoff, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, 1973, **11**, 503-513.
35. B. A. Pethica and A. V. Few, *Discussions of the Faraday Society*, 1954, **18**, 258-267.
36. M. Bradley and F. Grieser, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2002, **251**, 78-84.
37. N. Bechthold, F. Tiarks, M. Willert, K. Landfester and M. Antonietti, *Macromolecular Symposia*, 2000, **151**, 549-555.
38. X. Q. Wu and F. J. Schork, *Journal of Applied Polymer Science*, 2001, **81**, 1691-1699.
39. S. Wang and F. J. Schork, *Journal of Applied Polymer Science*, 1994, **54**, 2157-2164.
40. B. Derjaguin and L. Landau, *Acta Physico Chemica URSS*, 1941, 1125-1141.
41. E. J. Verwey and J. T. G. Overbeek, *Theory of the stability of lyophobic colloids*, Elsevier, Amsterdam, 1948.
42. P. H. Elworthy and A. T. Florence, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 1969, **21**, 79S-90S.
43. W. C. Griffin, *J. Soc. Cosmet. Chem*, 1949, **1**, 311-326
  
44. P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley VCH, Weinheim, 2001 S. 910-11.
45. W. Ostwald, *Z. Phys. Chem*, 1897, **22**, 289
  
46. W. Ostwald, *Z. Phys. Chem.*, 1900, **34**, 495.
47. W. Ostwald, *Z. Phys. Chem*, 1900, **35**, 33.
48. M. S. El-Aasser, C. D. Lack, Y. T. Choi, T. I. Min, J. W. Vanderhoff and F. M. Fowkes, *Colloids and Surfaces*, 1984, **12**, 79-97.
49. C. S. Chern and T. J. Chen, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1998, **138**, 65-74.
50. K. Landfester, M. Willert and M. Antonietti, *Macromolecules*, 2000, **33**, 2370-2376.
51. C. J. Samer and F. J. Schork, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 1999, **38**, 1801-1807.
52. R. P. Taleyarkhan, C. D. West, J. S. Cho, R. T. Lahey, R. I. Nigmatulin and R. C. Block, *Science*, 2002, **295**, 1868-1873.
53. K. Landfester, N. Bechthold, S. Förster and M. Antonietti, *Macromolecular Rapid Communications*, 1999, **20**, 81-84.
54. S. Lelu, C. Novat, C. Graillat, A. Guyot and E. Bourgeat-Lami, *Polymer International*, 2003, **52**, 542-547.
55. G. H. Al-Ghamdi, E. D. Sudol, V. L. Dimonie and M. S. El-Aasser, *Journal of Applied Polymer Science*, 2006, **101**, 3479-3486.
56. B. Erdem, R. A. Hunsicker, G. W. Simmons, E. D. Sudol, V. L. Dimonie and M. S. El-Aasser, *Langmuir*, 2001, **17**, 2664-2669.
57. B. Erdem, E. D. Sudol, V. L. Dimonie and M. S. El-Aasser, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2000, **38**, 4431-4440.
58. B. Erdem, E. D. Sudol, V. L. Dimonie and M. S. El-Aasser, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2000, **38**, 4419-4430.
59. B. Erdem, E. D. Sudol, V. L. Dimonie and M. S. El-Aasser, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2000, **38**, 4441-4450.
60. D. Hoffmann, K. Landfester and M. Antonietti, *Magnetohydrodynamics*, 2001, **37**, 217.
61. L. P. Ramírez and K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2003, **204**, 22-31.
62. W. Zheng, F. Gao and H. Gu, *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 2005, **288**, 403-410.
63. Z. Qian, Z. Zhang and Y. Chen, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, **327**, 354-361.
64. J. K. Oh, D. J. Siegwart and K. Matyjaszewski, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 3326-3331.
65. M. Urban, A. Musyanovych and K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2009, **210**, 961-970.
66. J. K. Oh, D. J. Siegwart, H.-i. Lee, G. Sherwood, L. Peteanu, J. O. Hollinger, K. Kataoka and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2007, **129**, 5939-5945.

67. T. Kietzke, D. Neher, M. Kumke, O. Ghazy, U. Ziener and K. Landfester, *Small*, 2007, **3**, 1041-1048.
68. T. Kietzke, D. Neher, M. Kumke, R. Montenegro, K. Landfester and U. Scherf, *Macromolecules*, 2004, **37**, 4882-4890.
69. T. Kietzke, D. Neher, K. Landfester, R. Montenegro, R. Guntner and U. Scherf, *Nat Mater*, 2003, **2**, 408-412.
70. D. Crespy and K. Landfester, *Macromolecules*, 2005, **38**, 6882-6887.
71. S. Cauvin and F. Ganachaud, *Macromolecular Symposia*, 2004, **215**, 179-190.
72. S. Cauvin, F. Ganachaud, M. Moreau and P. He´mery, *Chem. Commun.*, 2005, 2713-2715.
73. C. K. Weiss, U. Ziener and K. Landfester, *Macromolecules*, 2007, **40**, 928-938.
74. A. Musyanovych, V. Mailänder and K. Landfester, *Biomacromolecules*, 2005, **6**, 1824-1828.
75. E. M. Aschenbrenner, C. K. Weiss and K. Landfester, *Chemistry – A European Journal*, 2009, **15**, 2434-2444.
76. D. P. C. de Barros, L. P. Fonseca, J. M. S. Cabral, C. K. Weiss and K. Landfester, *Biotechnology Journal*, 2009, **4**, 674-683.
77. S. Zhang, Q. Yu, Z. Chen, Y. Li and Y. You, *Materials Letters*, 2007, **61**, 4839-4842.
78. R. Rossmann, C. K. Weiss, J. Geserick, N. Hüsing, U. Hörmann, U. Kaiser and K. Landfester, *Chemistry of Materials*, 2008, **20**, 5768-5780.
79. S. Hariharan, V. Bhardwaj, I. Bala, J. Sitterberg, U. Bakowsky and M. Ravi Kumar, *Pharmaceutical Research*, 2006, **23**, 184-195.
80. D. Quintanar-Guerrero, E. Allémann, E. Doelker and H. Fessi, *Pharmaceutical Research*, 1998, **15**, 1056-1062.
81. C. X. Song, V. Labhasetwar, H. Murphy, X. Qu, W. R. Humphrey, R. J. Shebuski and R. J. Levy, *Journal of Controlled Release*, 1997, **43**, 197-212.
82. U. Paiphansiri, P. Tangboriboonrat and K. Landfester, *Macromolecular Bioscience*, 2006, **6**, 33-40.
83. U. Paiphansiri, P. Tangboriboonrat and K. Landfester, *Macromolecular Symposia*, 2007, **251**, 54-62.
84. F. Tiarks, K. Landfester and M. Antonietti, *Langmuir*, 2001, **17**, 908-918.
85. K.-F. Ni, G.-R. Shan and Z.-X. Weng, *Macromolecules*, 2006, **39**, 2529-2535.
86. C. Scott, D. Wu, C.-C. Ho and C. C. Co, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**, 4160-4161.
87. D. Wu, C. Scott, C.-C. Ho and C. C. Co, *Macromolecules*, 2006, **39**, 5848-5853.
88. F. Chouinard, F. W. K. Kan, J.-C. Leroux, C. Foucher and V. Lenaerts, *International Journal of Pharmaceutics*, 1991, **72**, 211-217.
89. L. Torini, J. F. Argillier and N. Zydowicz, *Macromolecules*, 2005, **38**, 3225-3236.
90. H. Johnsen and R. B. Schmid, *Journal of Microencapsulation*, 2007, **24**, 731-742.
91. U. Paiphansiri, J. Dausend, A. Musyanovych, V. Mailänder and K. Landfester, *Macromolecular Bioscience*, 2009, **9**, 575-584.
92. N. Jagielski, S. Sharma, V. Hombach, V. Mailänder, V. Rasche and K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2007, **208**, 2229-2241.
93. E.-M. Rosenbauer, K. Landfester and A. Musyanovych, *Langmuir*, 2009, **25**, 12084-12091.
94. D. Crespy, M. Stark, C. Hoffmann-Richter, U. Ziener and K. Landfester, *Macromolecules*, 2007, **40**, 3122-3135.
95. H. Schlaad, H. Kukula, J. Rudloff and I. Below, *Macromolecules*, 2001, **34**, 4302-4304.
96. S. Theisinger, K. Schoeller, B. Osborn, M. Sarkar and K. Landfester, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2009, **210**, 411-420.
97. M. Volz, U. Ziener, U. Salz, J. Zimmermann and K. Landfester, *Colloid & Polymer Science*, 2007, **285**, 687-692.
98. S. Sant, M. Thommes and P. Hildgen, *Langmuir*, 2007, **24**, 280-287.
99. S. Sant, V. Nadeau and P. Hildgen, *Journal of Controlled Release*, 2005, **107**, 203-214.
100. C. Déjugnat and G. B. Sukhorukov, *Langmuir*, 2004, **20**, 7265-7269.

101. M. Volz, P. Walther, U. Ziener and K. Landfester, *Macromolecular Materials and Engineering*, 2007, **292**, 1237-1244.
102. E.-M. Rosenbauer, M. Wagner, A. Musyanovych and K. Landfester, *Macromolecules*, 2010, **43**, 5083-5093.
103. D. Klinger and K. Landfester, *Soft Matter*, 2011, **7**, 1426-1440.
104. W. H. Carothers, G. L. Dorough and F. J. v. Natta, *Journal of the American Chemical Society*, 1932, **54**, 761-772.
105. W. H. Carothers and F. J. v. Natta, *Journal of the American Chemical Society*, 1933, **55**, 4714-4719.
106. E. Becker and D. Braun, eds., *Kunststoff Handbuch*, Carl Hanser Verlag, München, Wien, 1992.
107. P. Bier, R. Binsack, H. Vernaleken and D. Rempel, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1977, **65**, 1-21.
108. H. G. Elias, *Makromoleküle*, Hüthig und Weps Verlag, Basel, Heidelberg, 1975.
109. F. J. v. Natta, J. W. Hill and W. H. Carothers, *Journal of the American Chemical Society*, 1934, **56**, 455-457.
110. T. Ouhadi, C. Stevens and P. Teyssié, *Die Makromolekulare Chemie*, 1975, **1**, 191-201.
111. P. Dubois, R. Jerome and P. Teyssie, *Polymer Bulletin*, 1989, **22**, 475-482.
112. I. Barakat, P. Dubois, R. Jerome and P. Teyssie, *Macromolecules*, 1991, **24**, 6542-6545.
113. M. Ruppert, K. Landfester and U. Ziener, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2010, **48**, 4929-4937.
114. S. W. Shalaby, ed., *Biomedical Polymers*, Hanser, New York, 1994.
115. J. E. Bergsma, W. C. de Bruijn, F. R. Rozema, R. R. M. Bos and G. Boering, *Biomaterials*, 1995, **16**, 25-31.
116. F. A. Barber, *Orthopedic Special Edition*, 1998, **4**, 1111-1117.
117. H. R. Kricheldorf and M. Sumbél, *European Polymer Journal*, 1989, **25**, 585-591.
118. A. L. Becker, A. P. R. Johnston and F. Caruso, *Small*, 2010, **6**, n/a-n/a.
119. B. G. De Geest, N. N. Sanders, G. B. Sukhorukov, J. Demeester and S. C. De Smedt, *Chemical Society Reviews*, 2007, **36**, 636-649.
120. D. E. Owens Iii and N. A. Peppas, *International Journal of Pharmaceutics*, 2006, **307**, 93-102.
121. H. Soo Choi, W. Liu, P. Misra, E. Tanaka, J. P. Zimmer, B. Itty Ipe, M. G. Bawendi and J. V. Frangioni, *Nat Biotech*, 2007, **25**, 1165-1170.
122. R. Cammack, *Biochemistry Journal*, 1969, **115**, 55-64.
123. D. V. Bazile, C. Ropert, P. Huve, T. Verrecchia, M. Mariard, A. Frydman, M. Veillard and G. Spenlehauer, *Biomaterials*, 1992, **13**, 1093-1102.
124. G. G. Pitt, M. M. Gratzl, G. L. Kimmel, J. Surles and A. Sohindler, *Biomaterials*, 1981, **2**, 215-220.
125. R. Bodmeier and J. W. McGinity, *Pharmaceutical Research*, 1987, **4**, 465-471.
126. Z. Lu, J. Bei and S. Wang, *Journal of Controlled Release*, 1999, **61**, 107-112.
127. H. Fessi, F. Puisieux, J. P. Devissaguet, N. Ammoury and S. Benita, *International Journal of Pharmaceutics*, 1989, **55**, R1-R4.
128. M. Barrère and K. Landfester, *Polymer*, 2003, **44**, 2833-2841.
129. S. Agarwal, L. Ren, T. Kissel and N. Bege, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2010, **211**, 905-915.
130. L. Ren and S. Agarwal, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2007, **208**, 245-253.
131. L. Ren, C. Speyerer and S. Agarwal, *Macromolecules*, 2007, **40**, 7834-7841.
132. H. Wickel and S. Agarwal, *Macromolecules*, 2003, **36**, 6152-6159.
133. H. Wickel, S. Agarwal and A. Greiner, *Macromolecules*, 2003, **36**, 2397-2403.
134. J.-Y. Yuan, C.-Y. Pan and B. Z. Tang, *Macromolecules*, 2000, **34**, 211-214.
135. S. Borkar, A. Sen and J. R. Shallenberger, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 1225-1232.
136. X. L. Huang and J. J. Dannenberg, *The Journal of Organic Chemistry*, 1991, **56**, 5421-5424.

137. J.-F. o. Lutz, J. Andrieu, S. ÅœzgÅ¼n, C. Rudolph and S. Agarwal, *Macromolecules*, 2007, **40**, 8540-8543.
138. D. J. Siegwart, S. A. Bencherif, A. Srinivasan, J. O. Hollinger and K. Matyjaszewski, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 2008, **87A**, 345-358.
139. , 728981, 1937.
140. O. Bayer, *Angewandte Chemie*, 1947, **59**, 257-272.
141. G. Oertel, *Polyurethane*, Carl Hanser Verlag, München - Wien, 1993.
142. C. E. Fernández, M. Bermúdez, R. M. Versteegen, E. W. Meijer, G. J. Vancso and S. Muñoz-Guerra, *European Polymer Journal*, 2010, **46**, 2089-2098.
143. R. M. Versteegen, R. P. Sijbesma and E. W. Meijer, *Angewandte Chemie International Edition*, 1999, **38**, 2917-2919.
144. S. M. Aharoni, *n-Nylons, Their Synthesis, Structure and Properties*, Wiley, Chichester, 1997.
145. J. W. Baker and J. B. Holdsworth, *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, 1947, 713-726.
146. L. Thiele, *Acta Polymerica*, 1979, **30**, 323-342.
147. L. Zhou, L. Yu, M. Ding, J. Li, H. Tan, Z. Wang and Q. Fu, *Macromolecules*, 2011, **44**, 857-864.
148. S. E. Paramonov, E. M. Bachelder, T. T. Beaudette, S. M. Standley, C. C. Lee, J. Dashe and J. M. J. Fréchet, *Bioconjugate Chemistry*, 2008, **19**, 911-919.
149. D. Dieterich, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie*, 1981, **98**, 133-165.
150. S. A. Vitale and J. L. Katz, *Langmuir*, 2003, **19**, 4105-4110.
151. F. Ganachaud and J. L. Katz, *ChemPhysChem*, 2005, **6**, 209-216.
152. Houben-Weyl, *Methoden der organischen Chemie*, p.1659, 20th edn., Thieme, Stuttgart, New York, 1987.
153. S.-H. Son, H.-J. Lee and J.-H. Kim, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 1998, **133**, 295-301.
154. F. Tiarks, K. Landfester and M. Antonietti, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2001, **39**, 2520-2524.
155. K. Hong and S. Park, *Reactive and Functional Polymers*, 1999, **42**, 193-200.
156. R. P. Lattimer, M. J. Polce and C. Wesdemiotis, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 1998, **48**, 1-15.
157. C. Rotival, E. Renacco, C. Arfi, A. Pauli and J. Pastor, *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 1994, **41**, 1519-1527.
158. Y. Zhang, T. Xia, H. Huang and H. Chen, *Journal of Analytical and Applied Pyrolysis*, 2009, **84**, 89-94.
159. E. Dyer and G. E. Newborn, *Journal of the American Chemical Society*, 1958, **80**, 5495-5498.
160. E. Dyer and R. E. Read, *The Journal of Organic Chemistry*, 1961, **26**, 4388-4394.
161. E. Dyer and G. C. Wright, *Journal of the American Chemical Society*, 1959, **81**, 2138-2143.
162. J. A. Erickson and S. D. Kahn, *Journal of the American Chemical Society*, 1994, **116**, 6271.
163. C. D. Hurd and F. H. Blunck, *Journal of the American Chemical Society*, 1938, **60**, 2419.
164. H. Zipse, *Journal of the American Chemical Society*, 1997, **119**.
165. D. Mecerreyes, B. Atthoff, K. A. Boduch, M. Trollsås and J. L. Hedrick, *Macromolecules*, 1999, **32**, 5175-5182.
166. B. Luan, B.-Q. Zhang and C.-Y. Pan, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 549-560.
167. A. Ueda and S. Nagai, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 1984, **22**, 1783-1787.
168. A. Ueda and S. Nagai, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition*, 1984, **22**, 1611-1621.
169. H. Inoue, A. Ueda and S. Nagai, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1988, **26**, 1077-1092.
170. C. I. Simionescu, V. Harabagiu, E. Comianita, V. Hamciuc, D. Giurgiu and B. C. Simionescu, *European Polymer Journal*, 1990, **26**, 565-569.

171. V. Harabagiu, V. Hamciuc, D. Giurgiu, B. C. Simionescu and C. I. Simionescu, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1990, **11**, 433-437.
172. C. I. Simionescu, E. Comanita, V. Harabagiu and B. C. Simionescu, *European Polymer Journal*, 1987, **23**, 921-922.
173. M. K. Mishra, *Macromolecules*, 1996, **29**, 5228-5230.
174. M. Cvetkovska, M. Lazarevic, S. Koseva, B. Baysal, E. E. Hamurcu and N. Uyanik, *Journal of Applied Polymer Science*, 1997, **65**, 2173-2181.
175. G. N. Mahesh, A. Sivaraman, K. Tharanikkarasu and G. Radhakrishnan, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1997, **35**, 1237-1244.
176. A. Hassner and V. Alexanian, *Tetrahedron Letters*, 1978, **19**, 4475-4478.
177. D. Li, K. Sha, Y. Li, X. Liu, W. Wang, S. Wang, Y. Xu, P. Ai, M. Wu and J. Wang, *Polymer Bulletin*, 2006, **56**, 111-117.
178. K. Sha, D. Li, Y. Li, P. Ai, X. Liu, W. Wang, Y. Xu, S. Wang, M. Wu, B. Zhang and J. Wang, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 3393-3399.
179. F. F. Wolf, N. Friedemann and H. Frey, *Macromolecules*, 2009, **42**, 5622-5628.
180. Y. Higaki, H. Otsuka, T. Endo and A. Takahara, *Macromolecules*, 2003, **36**, 1494-1499.
181. H. Verma and K. Tharanikkarasu, *Polymer International*, 2008, **57**, 226-232.
182. H. Verma and T. Kannan, *Journal of Macromolecular Science, Part A*, 2010, **47**, 407-415.
183. M. Szwarc, *Nature*, 1956, **178**, 1168.
184. H. Fischer, *J. Polym. Sci.; Part A: Polym. Chem.*, 1999, **37**, 1885.
185. K. Matyjaszewski, *ACS Symp. Ser.*, 2000, **760**, 207.
186. W. Jakubowski, B. Kirci-Denizli, R. R. Gil and K. Matyjaszewski, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2008, **209**, 32-39.
187. K. C. Matyjaszewski, S.; Gaynor, S. G.; Wei, M.; Woodworth, B.E., *Macromolecules*, 1997, **30**, 7348.
188. K. Matyjaszewski, Xia, J., *Chem. Rev.*, 2001, **101**, 2921-2990.
189. M. Kato, Kamigaito, M.; Sawamoto, M.; Higashimura, T., *Macromolecules*, 1995, **28**, 1721.
190. T. Ando, Kamigaito, M.; Sawamoto, M., *Macromolecules*, 1997, **30**, 4507.
191. H. Uegaki, Kotani, Y.; Kamigaito, M.; Sawamoto, M., *Macromolecules*, 1998, **31**, 6756.
192. P. Lecomte, Drapier, I.; Dubois, P.; Teyssie, P.; Jérôme, R., *Macromolecules*, 1997, **30**, 7631.
193. J. S. Wang, Matyjaszewski, K., *J. Am. Chem. Soc.*, 1995, **117**, 5614.
194. S. Matyjaszewski; K., P., *Polym. Int.*, 1994, **35**, 1.
195. A. Goto, Fukuda, T., *Macromol. Rapid Commun.*, 1999, **20**, 633.
196. K. Matyjaszewski, Paik, J.-P.; Zhou, P.; Diamanti, S. J., *Macromolecules*, 2001, **34**, 5125.
197. K. Matyjaszewski, Shipp, D. A.; Wang, J.-L.; Grimaud, T.; Patten, T.E.; , *Macromolecules*, 1998, **31**, 6836.
198. K. Matyjaszewski, Xia, J., *Polym. Prep.*, 1999, **40**, 442.
199. K. Matyjaszewski, Davis, T. D. , *Handbook of Radical Polymerization*, Wiley Interscience, Hoboken 2002.
200. F. Simal, Demonceau, A.; Noels, A. F.;, *Angew. Chem. I.E.*, 1999, **38**, 538.
201. K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, H. Dong, J. Huang, W. Jakubowski, Y. Kwak, R. Nicolay, W. Tang and J. A. Yoon, *Macromolecules*, 2007, **40**, 7795-7806.
202. V. Percec, A. V. Popov, E. Ramirez-Castillo, M. Monteiro, B. Barboiu, O. Weichold, A. D. Asandei and C. M. Mitchell, *Journal of the American Chemical Society*, 2002, **124**, 4940-4941.
203. G. Lligadas, B. M. Rosen, M. J. Monteiro and V. Percec, *Macromolecules*, 2008, **41**, 8360-8364.
204. J.-S. Wang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1995, **28**, 7572-7573.
205. J. Gromada and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2001, **34**, 7664-7671.
206. M. Li and K. Matyjaszewski, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2003, **41**, 3606-3614.
207. W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2005, **38**, 4139-4146.

208. K. Min, H. Gao and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**, 3825-3830.
209. F. Stoffelbach, B. Belardi, J. M. R. C. A. Santos, L. Tessier, K. Matyjaszewski and B. Charleux, *Macromolecules*, 2007, **40**, 8813-8816.
210. A. C. C. Esteves, L. Bombalski, T. Trindade, K. Matyjaszewski and A. Barros-Timmons, *Small*, 2007, **3**, 1230-1236.
211. W. Li, K. Min, K. Matyjaszewski, F. o. Stoffelbach and B. Charleux, *Macromolecules*, 2008, **41**, 6387-6392.
212. W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 4482-4486.
213. W. Jakubowski, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 39-45.
214. K. Matyjaszewski, H. Dong, W. Jakubowski, J. Pietrasik and A. Kusumo, *Langmuir*, 2007, **23**, 4528-4531.
215. H. Dong, W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2007, **40**, 2974-2977.
216. J. Pietrasik, H. Dong and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6384-6390.
217. W. Huang, J.-B. Kim, M. L. Bruening and G. L. Baker, *Macromolecules*, 2002, **35**, 1175-1179.
218. K. L. Robinson, M. A. Khan, M. V. de Paz Banez, X. S. Wang and S. P. Armes, *Macromolecules*, 2001, **34**, 3155-3158.
219. X. S. Wang, S. F. Lascelles, R. A. Jackson and S. P. Armes, *Chemical communications*, 1999, 1817-1818.
220. M. Li and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2003, **36**, 6028-6035.
221. M. Li, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2004, **37**, 2106-2112.
222. M. Li, N. M. Jahed, K. Min and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2004, **37**, 2434-2441.
223. K. Min, M. Li and K. Matyjaszewski, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2005, **43**, 3616-3622.
224. K. Min, J. Kwon Oh and K. Matyjaszewski, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2007, **45**, 1413-1423.
225. K. Min, W. Jakubowski and K. Matyjaszewski, *Macromolecular Rapid Communications*, 2006, **27**, 594-598.
226. R. W. Simms and M. F. Cunningham, *Macromolecules*, 2007, **40**, 860-866.
227. J. K. Oh, F. Perineau and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 8003-8010.
228. J. K. Oh, C. Tang, H. Gao, N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 5578-5584.
229. H. Eslami and S. Zhu, *Polymer*, 2005, **46**, 5484-5493.
230. H. Eslami and S. Zhu, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 1914-1925.
231. Y. Kagawa, M. Kawasaki, P. B. Zetterlund, H. Minami and M. Okubo, *Macromolecular Rapid Communications*, 2007, **28**, 2354-2360.
232. S. G. Gaynor, J. Qiu and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1998, **31**, 5951-5954.
233. R. W. Simms and M. F. Cunningham, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2006, **44**, 1628-1634.
234. H. C. Kolb, M. G. Finn and K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie*, 2001, **113**, 2056-2075.
235. B. Trost, *Science*, 1991, **254**, 1471-1477.
236. R. T. A. Mayadunne, E. Rizzardo, J. Chiefari, J. Krstina, G. Moad, A. Postma and S. H. Thang, *Macromolecules*, 2000, **33**, 243-245.
237. M. K. Georges, R. P. N. Veregin, P. M. Kazmaier and G. K. Hamer, *Macromolecules*, 1993, **26**, 2987-2988.
238. D. A. Ossipov and J. Hilborn, *Macromolecules*, 2006, **39**, 1709-1718.
239. R. Huisgen, G. Szeimies and L. Mobius, *Chemische Berichte*, 1967, **100**, 2494-2507.
240. H. Durmaz, A. Dag, O. Altintas, T. Erdogan, G. Hizal and U. Tunca, *Macromolecules*, 2007, **40**, 191-198.

- 
241. T.-D. Kim, J. Luo, Y. Tian, J.-W. Ka, N. M. Tucker, M. Haller, J.-W. Kang and A. K. Y. Jen, *Macromolecules*, 2006, **39**, 1676-1680.
242. C. E. Hoyle, T. Y. Lee and T. Roper, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2004, **42**, 5301-5338.
243. Z. P. Demko and K. B. Sharpless, *The Journal of Organic Chemistry*, 2001, **66**, 7945-7950.
244. A. J. Inglis and C. Barner-Kowollik, *Macromolecular Rapid Communications*, 2010, **31**, 1247-1266.
245. P. Scheiner, J. H. Schomaker, S. Deming, W. J. Libbey and G. P. Nowack, *Journal of the American Chemical Society*, 1965, **87**, 306-311.
246. J. V. Staros, H. Bayley, D. N. Standring and J. R. Knowles, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1978, **80**, 568-572.
247. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky, B. S. Sumerlin and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 6451-6457.
248. C.-T. Zhang, X. Zhang and F.-L. Qing, *Tetrahedron Letters*, 2008, **49**, 3927-3930.
249. D. V. Partyka, J. B. Updegraff, M. Zeller, A. D. Hunter and T. G. Gray, *Organometallics*, 2006, **26**, 183-186.
250. C. Chowdhury, S. B. Mandal and B. Achari, *Tetrahedron Letters*, 2005, **46**, 8531-8534.
251. L. Zhang, X. Chen, P. Xue, H. H. Y. Sun, I. D. Williams, K. B. Sharpless, V. V. Fokin and G. Jia, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**, 15998-15999.
252. V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin and K. B. Sharpless, *Angewandte Chemie International Edition*, 2002, **41**, 2596-2599.
253. V. D. Bock, H. Hiemstra and J. H. van Maarseveen, *European Journal of Organic Chemistry*, 2006, **2006**, 51-68.
254. V. O. Rodionov, V. V. Fokin and M. G. Finn, *Angewandte Chemie*, 2005, **117**, 2250-2255.
255. G. Molteni and A. Ponti, *Chemistry – A European Journal*, 2003, **9**, 2770-2774.
256. F. Himo, T. Lovell, R. Hilgraf, V. V. Rostovtsev, L. Noodleman, K. B. Sharpless and V. V. Fokin, *Journal of the American Chemical Society*, 2004, **127**, 210-216.
257. P. L. Golas, N. V. Tsarevsky and K. Matyjaszewski, *Macromolecular Rapid Communications*, 2008, **29**, 1167-1171.
258. J.-F. Lutz, H. G. Börner and K. Weichenhan, *Macromolecular Rapid Communications*, 2005, **26**, 514-518.
259. G. Mantovani, V. Ladmiral, L. Tao and D. M. Haddleton, *Chemical communications*, 2005, 2089-2091.
260. H. Gao, G. Louche, B. S. Sumerlin, N. Jahed, P. Golas and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2005, **38**, 8979-8982.
261. V. Ladmiral, G. Mantovani, G. J. Clarkson, S. Cauet, J. L. Irwin and D. M. Haddleton, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 4823-4830.
262. K. Wang, L. Liang, S. Lin and X. He, *European Polymer Journal*, 2008, **44**, 3370-3376.
263. B. A. Laurent and S. M. Grayson, *Journal of the American Chemical Society*, 2006, **128**, 4238-4239.
264. J. A. Opsteen and J. C. M. van Hest, *Chemical communications*, 2005, 57-59.
265. S. O. Kyeremateng, E. Amado, A. Blume and J. Kressler, *Macromolecular Rapid Communications*, 2008, **29**, 1140-1146.
266. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4960-4965.
267. H. Gao and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2007, **129**, 6633-6639.
268. A. Carlmark, C. Hawker, A. Hult and M. Malkoch, *Chemical Society Reviews*, 2009, **38**, 352-362.
269. M. Malkoch, R. J. Thibault, E. Drockenmuller, M. Messerschmidt, B. Voit, T. P. Russell and C. J. Hawker, *Journal of the American Chemical Society*, 2005, **127**, 14942-14949.
270. J. W. Lee, J. H. Kim, B.-K. Kim, J. H. Kim, W. S. Shin and S.-H. Jin, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 9193-9200.
-

271. D. E. Lonsdale and M. J. Monteiro, *Chemical communications*, 2010, **46**, 7945-7947.
272. Z. Jia, C. A. Bell and M. J. Monteiro, *Chemical communications*, 2011, **47**, 4165-4167.
273. J.-F. Lutz, *Angewandte Chemie International Edition*, 2008, **47**, 2182-2184.
274. Z. Li, T. S. Seo and J. Ju, *Tetrahedron Letters*, 2004, **45**, 3143-3146.
275. M. F. Debets, S. S. van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest and F. L. van Delft, *Chemical communications*, 2010, **46**, 97-99.
276. J. A. Codelli, J. M. Baskin, N. J. Agard and C. R. Bertozzi, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 11486-11493.
277. X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert and G.-J. Boons, *Angewandte Chemie*, 2008, **120**, 2285-2287.
278. A. Qin, J. W. Y. Lam, L. Tang, C. K. W. Jim, H. Zhao, J. Sun and B. Z. Tang, *Macromolecules*, 2009, **42**, 1421-1424.
279. W. H. Binder, L. Petraru, T. Roth, P. W. Groh, V. Pálfi, S. Keki and B. Ivan, *Advanced Functional Materials*, 2007, **17**, 1317-1326.
280. A. Qin, C. K. W. Jim, W. Lu, J. W. Y. Lam, M. Häussler, Y. Dong, H. H. Y. Sung, I. D. Williams, G. K. L. Wong and B. Z. Tang, *Macromolecules*, 2007, **40**, 2308-2317.
281. V. Aucagne and D. A. Leigh, *Organic Letters*, 2006, **8**, 4505-4507.
282. R. B. Merrifield, in *Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology*, John Wiley & Sons, Inc., 2006, pp. 221-296.
283. D. J. V. C. van Steenis, O. R. P. David, G. P. F. van Strijdonck, J. H. van Maarseveen and J. N. H. Reek, *Chemical communications*, 2005, 4333-4335.
284. D. D. Díaz, S. Punna, P. Holzer, A. K. McPherson, K. B. Sharpless, V. V. Fokin and M. G. Finn, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2004, **42**, 4392-4403.
285. D. I. Rozkiewicz, D. Jańczewski, W. Verboom, B. J. Ravoo and D. N. Reinhoudt, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 5292-5296.
286. H. Nandivada, H.-Y. Chen, L. Bondarenko and J. Lahann, *Angewandte Chemie International Edition*, 2006, **45**, 3360-3363.
287. D. A. Long, K. Unal, R. C. Pratt, M. Malkoch and J. Frommer, *Advanced Materials*, 2007, **19**, 4471-4473.
288. W. H. Binder and R. Sachsenhofer, *Macromolecular Rapid Communications*, 2008, **29**, 952-981.
289. A. Henriksson, G. Friedbacher and H. Hoffmann, *Langmuir*, 2011, **27**, 7345-7348.
290. W. Limapichat and A. Basu, *Journal of Colloid and Interface Science*, 2008, **318**, 140-144.
291. J. P. Collman, N. K. Devaraj and C. E. D. Chidsey, *Langmuir*, 2004, **20**, 1051-1053.
292. B. G. De Geest, W. Van Camp, F. E. Du Prez, S. C. De Smedt, J. Demeester and W. E. Hennink, *Chemical communications*, 2008, 190-192.
293. G. K. Such, E. Tjipto, A. Postma, A. P. R. Johnston and F. Caruso, *Nano Letters*, 2007, **7**, 1706-1710.
294. A. R. Bogdan, B. P. Mason, K. T. Sylvester and D. T. McQuade, *Angewandte Chemie International Edition*, 2007, **46**, 1698-1701.
295. C. E. Evans and P. A. Lovell, *Chemical communications*, 2009, 2305-2307.
296. F. Xie, K. Sivakumar, Q. Zeng, M. A. Bruckman, B. Hodges and Q. Wang, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 2906-2914.
297. P. Rungta, Y. P. Bandera, V. Tsyalkovsky and S. H. Foulger, *Soft Matter*, 2010, **6**, 6083-6095.
298. R.-J. Müller, I. Kleeberg and W.-D. Deckwer, *Journal of Biotechnology*, 2001, **86**, 87-95.
299. T. Verrecchia, P. Huve, D. Bazile, M. Veillard, G. Spenlehauer and P. Couvreur, *Journal of Biomedical Materials Research*, 1993, **27**, 1019-1028.
300. S. Agarwal, *J. Polym. Res.*, 2006, **13**, 403-412.
301. K. Landfester and M. Antonietti, *Macromolecular Rapid Communications*, 2000, **21**, 820-824.
302. A. N. Ghebremeskel, C. Vemavarapu and M. Lodaya, *International Journal of Pharmaceutics*, 2007, **328**, 119-129.
303. G. Lligadas, J. S. Ladislaw, T. Guliasvili and V. Percec, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2008, **46**, 278-288.

- 
304. R. Q. Frazer, R. T. Byron, P. B. Osborne and K. P. West, 2005, **15**, 629-639.
305. D. Massiot, F. Fayon, M. Capron, I. King, S. Le Calvé, B. Alonso, J.-O. Durand, B. Bujoli, Z. Gan and G. Hoatson, *Magnetic Resonance in Chemistry*, 2002, **40**, 70-76.
306. D. I. R. Herbert, *NMR Spectroscopy of Polymers*, 1st Edition edn., Chapman & Hall, London - Glasgow - New York - Tokyo - Melbourne - Madras, 1993.
307. S. Lorenz, C. P. Hauser, B. Autenrieth, C. K. Weiss, K. Landfester and V. Mailänder, *Macromolecular Bioscience*, 2010, **10**, 1034-1042.
308. M. R. Lorenz, M.-V. Kohnle, M. Dass, P. Walther, A. Höcherl, U. Ziener, K. Landfester and V. Mailänder, *Macromolecular Bioscience*, 2008, **8**, 711-727.
309. M. Lundqvist, J. Stigler, T. Cedervall, T. Berggård, M. B. Flanagan, I. Lynch, G. Elia and K. Dawson, *ACS Nano*, 2011, DOI: 10.1021/nn202458g.
310. M. T. Huizing, V. H. S. Misser, R. C. Pieters, W. W. t. B. Huinink, C. H. N. Veenhof, J. B. Vermorken, H. M. Pinedo and J. H. Beijnen, *Cancer Investigation*, 1995, **13**, 381-404.
311. S. Venkatraman and F. Boey, *Journal of Controlled Release*, 2007, **120**, 149-160.
312. S.-S. Feng and S. Chien, *Chemical Engineering Science*, 2003, **58**, 4087-4114.
313. J. Liebmans, J. A. Cook and J. B. Mitchell, *The Lancet*, 1993, **342**, 1428.
314. Q. Fu, J. Sun, W. Zhang, X. Sui, Z. Yan and Z. He, *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*, 2009, **4**, 262-272.
315. K. Paál, J. Müller and L. Hegedűs, *European Journal of Biochemistry*, 2001, **268**, 2187-2191.
316. A. S. Zahr and M. V. Pishko, *Biomacromolecules*, 2007, **8**, 2004-2010.
317. D. Fuchs and R. Johnson, *Cancer Treat. Rep.*, 1978, **62**, 1219-1222.
318. R. C. Troy and M. P. Stevens, *Journal of Polymer Science: Polymer Letters Edition*, 1984, **22**, 113-118.
319. T. W. Campbell, V. S. Foldi and R. G. Parrish, *Journal of Applied Polymer Science*, 1959, **2**, 81-85.
320. E. C. Buruiana, M. Olaru and B. C. Simionescu, *Journal of Applied Polymer Science*, 2004, **94**, 2324-2332.
321. J. M. J. Fréchet, F. Bouchard, E. Eichler, F. M. Houlihan, T. Iizawa, B. Kryczka and C. G. Willson, *Polymer Journal*, 1987, **19**, 31-49.
322. J. V. Crivello and J. H. W. Lam, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 1996, **34**, 3231-3253.
323. J. M. J. Fréchet, F. Bouchard, E. Eichler, F. M. Houlihan, T. Iizawa, B. Kryczka and C. G. Willson, *Polymer Journal*, 1987, **19**, 31-49.
324. J. M. J. Fréchet, F. Bouchard, F. M. Houlihan, E. Eichler, B. Kryczka and C. G. Willson, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1986, **7**, 121-126.
325. J. M. J. Fréchet, F. M. Houlihan, F. Bouchard, B. Kryczka and C. G. Wilson, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, 1985, 1514-1516.
326. V. Van Speybroeck, Y. Martelé, M. Waroquier and E. Schacht, *Journal of the American Chemical Society*, 2001, **123**, 10650-10657.
327. Y. Martelé, V. V. Speybroeck, M. Waroquier and E. Schacht, *e-Polymers*, 2002, **Article No. 49**.
328. E. Kaiser, R. L. Colescott, C. D. Bossinger and P. I. Cook, *Analytical Biochemistry*, 1970, **34**, 595-598.
329. V. K. Sarin, S. B. H. Kent, J. P. Tam and R. B. Merrifield, *Analytical Biochemistry*, 1981, **117**, 147-157.
330. K.-D. Vorlop, A. Muscat and J. Beyersdorf, *Biotechnology Techniques*, 1992, **6**, 483-488.
331. J. V. Crivello, *Polymer Engineering & Science*, 1983, **23**, 953-956.
332. S. G. Gaynor and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 1997, **30**, 4241-4243.
333. R. H. Staff, P. Rupper, I. Lieberwirth, K. Landfester and D. Crespy, *Soft Matter*, 2011, DOI: **10.1039/C1SM05988B**.
334. W. Tang, Y. Kwak, W. Braunecker, N. V. Tsarevsky, M. L. Coote and K. Matyjaszewski, *Journal of the American Chemical Society*, 2008, **130**, 10702-10713.
-

335. N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker and K. Matyjaszewski, *Journal of Organometallic Chemistry*, 2007, **692**, 3212-3222.
336. Z. Tyeklar, R. R. Jacobson, N. Wei, N. N. Murthy, J. Zubieta and K. D. Karlin, *Journal of the American Chemical Society*, 1993, **115**, 2677-2689.
337. N. V. Tsarevsky, T. Pintauer and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2004, **37**, 9768-9778.
338. G. Baier, A. Musyanovych, M. Dass, S. Theisinger and K. Landfester, *Biomacromolecules*, 2010, **11**, 960-968.
339. F. Zeng, Y. Shen, S. Zhu and R. Pelton, *Macromolecules*, 2000, **33**, 1628-1635.
340. W. Tang and K. Matyjaszewski, *Macromolecules*, 2006, **39**, 4953-4959.
341. K. Friedemann, *Diplomarbeit*, Universität Ulm, 2009.
342. W. H. Heath, F. Palmieri, J. R. Adams, B. K. Long, J. Chute, T. W. Holcombe, S. Zieren, M. J. Truitt, J. L. White and C. G. Willson, *Macromolecules*, 2008, **41**, 719-726.
343. M. J. Snare, F. E. Treloar, K. P. Ghiggino and P. J. Thistlethwaite, *Journal of Photochemistry*, 1982, **18**, 335-346.
344. F. L. Arbeloa, P. R. Ojeda and I. L. Arbeloa, *Journal of Luminescence*, **44**, 105-112.
345. A. Musyanovych and K. Landfester, eds. G. Auernhammer, H.-J. Butt and D. Vollmer, Springer Berlin / Heidelberg, 2008, vol. 134, pp. 120-127.
346. E. F. Donnelly and D. C. Pepper, *Die Makromolekulare Chemie, Rapid Communications*, 1981, **2**, 439-442.
347. S. W. Hell and J. Wichmann, *Opt. Lett.*, 1994, **19**, 780-782.
348. T. A. Klar and S. W. Hell, *Opt. Lett.*, 1999, **24**, 954-956.
349. Baret, McGill University, Montreal, 2011, vol. abgerufen 20.09.2011 (modifiziert).
350. A. R. West, *Grundlagen der Festkörperchemie*, Wiley VCH Verlag GmbH, Weinheim, 1992.
351. M. Hesse, H. Meier and B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 2005.
352. G. W. Ehrenstein, G. Riedel and P. Trawiel, *Praxis der thermischen Analyse von Kunststoffen*, Carl Hanser Verlag, München, 2003.
353. K. B. Böckenhoff and W. F. Fischer, *Fresenius' Journal of Analytical Chemistry*, 2001, **371**, 670-674.
354. R. H. Müller, W. Mehnert and B.-R. Paulke, *Zetapotential und Partikelladung in der Laborpraxis*, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 1996.
355. B. H. Kim, E. J. Jeong, G. T. Hwang and N. Venkatesan, *Synthesis*, 2001, 2191-2202.
356. J. Wang, M. Uttamchandani, J. Li, M. Hu and S. Q. Yao, *Chemical communications*, 2006, 3783-3785.
357. S. Vassiliou, M. Xeilari, A. Yiotakis, J. Grembecka, M. Pawełczak, P. Kafarski and A. Mucha, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2007, **15**, 3187-3200.
358. D. E. Lonsdale, C. A. Bell and M. J. Monteiro, *Macromolecules*, 2010, **43**, 3331-3339.
359. A. S. Goldmann, C. Schödel, A. Walther, J. Yuan, K. Loos and A. H. E. Müller, *Macromolecular Rapid Communications*, 2010, **31**, 1608-1615.
360. K.-C. Chang, I.-H. Su, A. Senthilvelan and W.-S. Chung, *Organic Letters*, 2007, **9**, 3363-3366.

---

## 8. Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

Ac	Acetat
AGET	Engl. Activators Generated by Electron Transfer
Amu	Engl. Atomic mass unit
AN	Acrylonitril
Anth.	Anthracen
ATRP	Engl. Atom Transfer Radical Polymerization
BCA	Butylcyanoacrylat
BMDO	5,6-Benzo-2-methylen-1,3-dioxepan
CH	Cyclohexan
Chr.	Christus
CLSM	Engl. Confocal Laser Scanning Microscope
CTMA-Cl	Cetyltrimethylammoniumchlorid
D	Tag(e)
d	Duplett
DABCO	Diazabicyclooctan
DADMAC	Diallyldimethylammoniumchlorid
DBTL	Engl. Dibutyltindilaturate
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DHD	2,5-Dimethylhexandiol
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMAP	Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNA	Engl. Desoxiribonucleic acid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DOSY	Engl. Diffusion ordered Spectroscopy

DSC	Engl. Differential Scanning Calorimetry
Engl.	Englisch
Et	Ethyl
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
Exc.	Engl. Excess
FACS	Engl. Fluorescent assisted Cell Sorting
FDA	Engl. Food and Drug Administration
FT	Fourier Transformation
g	Gramm
Ges.	Gesättigt
Gew%	Gewichtsprozent
Gl.	Gleichung
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde(n)
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
Hz	Hertz
Insges.	Insgesamt
IO	Isooctan
IPDI	Isophorondiisocyanat
IR	Infrarot
Jh.	Jahrhundert
Kmk	Kritische Mizellkonzentration
L	Liter
LAH	Lithiumaluminiumhydrid
LASER	Engl. Light amplification by stimulated emission of radiation
Lsg.	Lösung
MALDI	Engl. Matrix assisted Laser Desorption Ionisation
Me	Methyl
MeOH	Methanol
MHz	Megahertz
Min.	Minute(n)

---

MMA	Methylmethacrylat
mmol	Millimol
$M_n$	Molekulargewicht Zahlenmittel
$M_n$	Zahlenmittel des Molekulargewichtes
MS	Massenspektroskopie
$M_w$	Molekulargewicht Gewichtsmittel
$M_w$	Gewichtsmittel des Molekulargewichtes
n.	Nach
nm	Nanometer
PBCA	Poly(Butylcyanacrylat)
PBS	Engl. Phosphate Buffered Saline
PBT	Polybutylenterephthalat
PCA	Propargylcyanoacrylat
PCD	Engl. Particle Charge Detection
PCL	Poly- $\epsilon$ -Caprolacton
PE	Petrolether
PET	Polyethylenterephthalat
PGPR	Polyglycerin-Polyricinoleat
PMDETA	Pentamethylendiethylentriamin
PMI	Perylenmonoimid
PMI	Perylenmonoimid
PMMA	Poly(methylmethacrylat)
ppm	Engl. Parts per million
PSG	Photosäuregenerator
PU	Polyurethan
REM	Rasterelektronenmikroskop
$R_f$	Retentionsfaktor
Rh.	Rhodamin
s.o.	Siehe oben
Sek.	Sekunde
SET	Engl. Single Electron Transfer
STA	Standardabweichung
t	Triplet
TALPU	Engl. Thermal and acid labile Polyurethane

TDI	Toluol-2,4-Diisocyanat
TEM	Transelectronenmikroskop
T <sub>g</sub>	Glasübergangstemperatur
TGA	Thermogravimetrische Analyse
THF	Tetrahydrofuran
T <sub>m</sub>	Schmelzpunkt
TOF	Engl. Time of Flight
TPMA	Tris[(2-pyridyl-)methyl]amin
TREN	Triaminoethylenamin
Trk.	Trocken
u.a.	Unter anderem
ü.N.	Über Nacht
u.v.m.	Und verschiedene(s) mehr
U/min	Umdrehungen pro Minute
v	Volumen
<sup>x</sup> J	Kopplungskonstante über x Bindungen im <sup>1</sup> H-NMR
z	Ladung
z.B.	Zum Beispiel
z.T.	Zum Teil
δ	chemische Verschiebung (NMR)
ν	Wellenzahl (IR)

## 8.2 Lebenslauf

Gelöscht aus Datenschutzgründen



---

## 8.3 Veröffentlichungen und Konferenzbeiträge

### Veröffentlichungen

- 1.) "Synthesis of polyester nanoparticles in miniemulsion obtained by radical ring-opening of BMDO and their potential as biodegradable drug carriers", Joerg Max Siebert, Daniela Baumann, Anke Zeller, Volker Mailänder and Katharina Landfester, *Macromolecular Bioscience* **2011**, Manuskript akzeptiert zur Veröffentlichung.
- 2.) "Thermal and acid labile polyurethanes as a new class of responsive polymers for sensing, release and self healing applications", Joerg Max Siebert, Grit Baier and Katharina Landfester, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, **2011**, Manuskript akzeptiert zur Veröffentlichung, veröffentlicht im Internet als "Early View", DOI: 10.1002/pola.24983
- 3.) "Nanocapsules obtained by interfacial "click" polymerization in inverse miniemulsion", Joerg Max Siebert, Grit Baier and Katharina Landfester. *Journal of the American Chemical Society*, 2011, *eingereicht*.
- 4.) "Active Targeting of hydroxyethylstarch nanocapsules coupled with a folic acid conjugate into different cell lines", Grit Baier, Daniela Baumann, Joerg Max Siebert, Volker Maitländer, Katharina Landfester and Anna Musyanovych, *einzureichen*
- 5.) "Using click chemistry to functionalize the surface of nanocapsules", Grit Baier, Joerg Max Siebert, Anna Musyanovych and Katharina Landfester, *einzureichen*.
- 6.) "Phase separation of Polyurethane Terpolymers in confined space", Joerg Max Siebert, Roland Staff, Daniel Crespy and Katharina Landfester, *in Vorbereitung*.

### Posterbeiträge

- 1.) Sudden Release from nanocapsules by smart switches, Hendrik Frank, Annika Hamberger, Daniel Klinger, Eva Rosenbauer, Rüdiger Sauer, Max Siebert, Katharina Landfester, *Frontiers of Polymer Science*, **2008**, Mainz

2.) Thermal and Acid labile Polyurethanes as intelligent building blocks for colloids, Joerg Max Siebert, Grit Baier, Katharina Landfester, *11<sup>th</sup> annual IUPAC and UNESCO conference on functional polymer materials*, **2011**, Stellenbosch.

---

## Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde in der Zeit vom 01.07.2008 bis 30.09.2011 im Arbeitskreis Physikalische Chemie der Polymere des Max-Planck-Instituts für Polymerforschung in Mainz erstellt. Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe. Alle Stellen, die dem Wortlaut oder dem Sinn gemäß anderen Arbeiten entnommen wurden, sind durch Angabe der Quellen kenntlich gemacht.

Mainz, den 04.11.2011

---

Jörg Max Georg Erich Siebert