

Thermoreversible Polymere

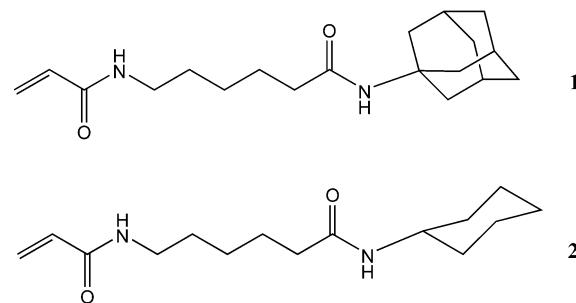
Einfluss von Cyclodextrinen auf die Synthese und das thermoreversible Lösungsverhalten von *N*-Isopropylacrylamid-Copolymeren mit Adamantylresten in den Seitenketten

Helmut Ritter,* Oleg Sadowski und Elmar Tepper

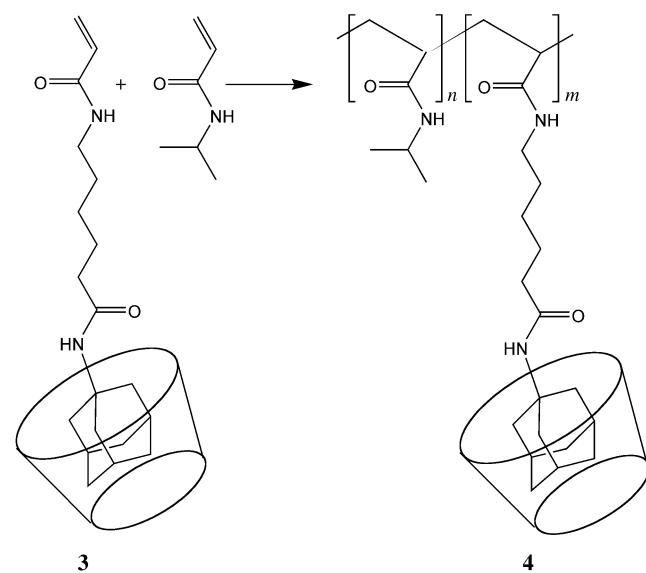
Die Thermoreversibilität ist eine Eigenschaft von in Wasser oder anderen Lösungsmitteln gelösten Polymeren, die ein inverses Phasenverhalten aufweisen. Thermoreversible Polymere sind bei niedriger Temperatur löslich und fallen beim Erhitzen spontan aus; ein bekanntes Beispiel ist Poly(*N*-isopropylacrylamid).^[1] Der Temperaturintervall, in dem die Phasenseparation aus Wasser erfolgt, ist bei diesem Polymer schmäler als 1 K, sodass ein scharfer Übergang durch Trübungsmessungen gut bestimmt werden kann. Die Temperatur dieses Übergangs (die untere kritische Entmischungstemperatur, LCST) liegt bei einer reinen wässrigen Lösung nahezu unabhängig von der Konzentration und vom Molekulargewicht des Polymers bei 34 °C.^[2] Abhängig ist die LCST dagegen von der Lösungsmittelzusammensetzung,^[3] der Art und Menge an Salzen oder Detergentien^[4] sowie der Struktur der Polymere, die durch Einbau von Comonomeren^[5] variiert werden kann. LCST-Eigenschaften eröffnen vielseitige Möglichkeiten zur Anwendung von Polymeren, z. B. als thermisch isolierbare Träger von biologisch aktiven Reagentien^[6] oder als temperatursensitive analytische Systeme für komplexe Stoffklassen.

Hier werden erstmalig die Einflüsse von polymergebundenen Adamantyl- und Cyclohexyl-Komponenten auf die LCST der entsprechenden *N*-Isopropylacrylamid-Copolymere behandelt. Im Vordergrund steht dabei der supramolekulare Effekt von Cyclodextrinen (CDs) im Komplex mit den Adamantylseitengruppen. Supramolekulare Effekte wie Wirt-Gast-Wechselwirkungen sind bei Polymeren vielfach untersucht worden.^[7] Bislang existierte aber kein Beispiel für eine effektive Steuerung der LCST thermoreversibler Polymere durch nichtkovalente Wechselwirkungen mit CD in Wasser.

Zunächst wurde das Acrylamidmonomer **1** synthetisiert,^[8] das über einen kurzen Spacer eine Adamantylgruppe enthält, und zu Vergleichszwecken ein zweites Monomer **2** mit einer Cyclohexylgruppe.^[9] Vinylmonomere werden industriell meist radikalisch in Substanz, teilweise auch in Lösung oder in wässriger Emulsion polymerisiert. In der typischen Emul-



sionspolymerisation sind aber nur solche Monomere verwendbar, die noch eine gewisse Wasserlöslichkeit aufweisen und außerdem flüssig sind. Um diese Einschränkungen zu überwinden, untersuchen wir seit einigen Jahren das Polymerisationsverhalten von Monomeren, die sich vorab als Gast in CD-Wirte einschließen lassen.^[10] Dementsprechend wurden die Polymerisationen in einer wässrigen Lösung von *N*-Isopropylacrylamid (NIPAAm) und dem mit 2,6-Dimethyl-β-CD (Me₂-β-CD)^[11] komplexierten Monomer **1** ausgeführt. Das nahezu wasserunlösliche **1** bildet nach Zugabe einer äquimolaren Menge Me₂-β-CD spontan einen wasserlöslichen Komplex **3**, der mit einem Redoxinitiatorssystem in Wasser emulgatorfrei polymerisierbar ist (Schema 1).^[12]



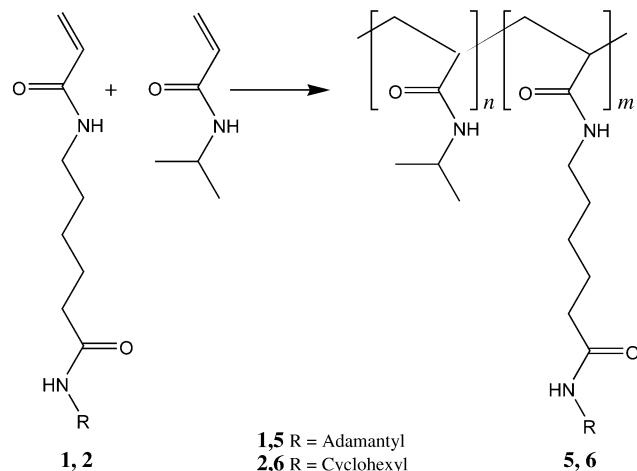
Schema 1. Radikalische Copolymerisation des Komplexes **3** mit NIPAAm; $n/m = 20:1$.

Das wässrige Reaktionsgemisch wurde nach der Polymerisation zwei Tage dialysiert und anschließend gefriergetrocknet. Das nach diesem Verfahren erhaltene Adamantyl-derivatisierte Copolymer **4** enthielt laut Gelpermeationschromatographie (GPC)^[13] den ursprünglich zugesetzten Anteil an β-CD, was die hohe Affinität von **4** zu β-CD signalisiert. Die Adamantylseitengruppen in **4** müssen demzufolge während der Dialyse einen stabilen Komplex mit Cyclodextrin bilden, andernfalls wären die freien Cyclodextrine durch die Poren des Dialyseschlauchs diffundiert. Unter den Bedingungen der GPC (Verwendung von DMF als Eluens) fädeln die Cyclodextrine ab und eluieren entsprechend ihrer Molmasse nach dem Polymer.

[*] Prof. Dr. H. Ritter

Institut für Organische Chemie und
Makromolekulare Chemie II
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-811-5840
E-mail: h.ritter@uni-duesseldorf.de
Dr. O. Sadowski, Dipl.-Chem. E. Tepper
Institut für Organische Chemie
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Duesbergweg 10–14, 55099 Mainz (Deutschland)

Um das LCST-Verhalten von **4** in Abhängigkeit von der CD-Menge genau untersuchen zu können, wurde die radikalische Copolymerisation von **1** mit NIPAAm im Verhältnis 1:20 in DMF ohne Zusatz von CD ausgeführt (Schema 2).^[14]



Schema 2. Radikalische Copolymerisation von **1** und **2** mit NIPAAm in DMF ohne Wirkungskomponente; $n/m = 20:1$.

Zu Vergleichszwecken wurden nach der gleichen Methode das Copolymer **6** aus dem Cyclohexylmonomer **2** und NIPAAM (Verhältnis 1:20) sowie ein NIPAAM-Homopolymer (**7**) hergestellt.

Messungen der optischen Trübung^[15] zeigten für wässrige Lösungen von **5** keinen LCST-Übergang bis 95°C. Lösungen von **6** weisen dagegen eine LCST von 31°C auf, nahe dem Wert der Lösung von **7** (Tabelle 1). Dass die LCST von **6** um

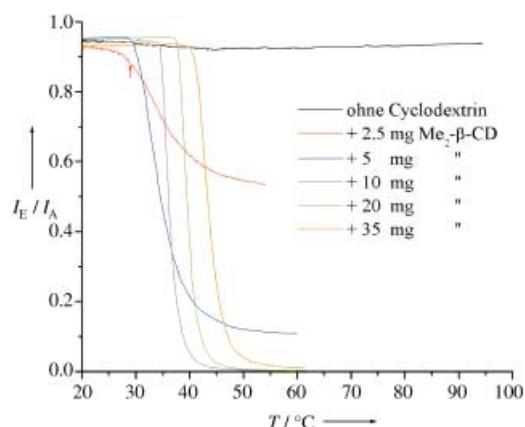


Abbildung 1. Einfluss der $\text{Me}_2\text{-}\beta\text{-CD}$ -Menge auf die optische Trübung einer Lösung von 5 (7.5 mg in 3 mL Wasser) zur Bestimmung der LCST; I_f/I_0 = Transmission (670 nm).

Verschiebung der LCST zu höheren Temperaturen erfolgt (d.h. ab 20 mg CD-Zusatz). Ein ähnlicher Effekt zeigt sich auch bei Zusätzen von nativem β -Cyclodextrin zu einer Lösung von **5**. Dagegen beeinflussen Zusätze von D-Glucose zu einer Lösung von **5** den LCST nicht. Ebenso bewirken Zusätze von $\text{Me}_2\beta\text{-CD}$ zu einer Lösung des reinen Homopolymers **7** keine Änderung der LCST. Diese Beobachtung ist in Einklang mit Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen,^[16] nach denen physikalische Mischungen von CD und Poly-NIPAAm keine signifikanten Änderungen der LCST bewirken. Allerdings zeigte sich auch bei Poly-NIPAAm eine Abhängigkeit der LCST von β -Cyclodextrinen, wenn diese vorab bei der Polymerisation aufgefädelt wurden. Anders als bei **5** (LCST-Abnahme) führten die auf der Hauptkette von Poly-NIPAAm aufgefädelten Cyclodextrine allerdings zu einem Anstieg der LCST.^[16] In unserem Fall unterstützen die Adamantylgruppen aufgrund ihres stabilen Einschlusses durch Cyclodextrinringe die intermolekulare Assoziationsfähigkeit der Polymerknäuel soweit, dass die LCST drastisch sinkt. Das Cyclohexyl-derivatisierte Copolymer **6** hat dagegen nur eine schwach ausgeprägte Tendenz zur Bildung von stabilen CD-Einschlusskomplexen.^[17]

Zur Untersuchung der Stabilität der polymergebundenen Adamantylgruppen im Komplex mit Cyclodextrinwirten wurde eine wässrige Lösung von **5** mit einer Menge an $\text{Me}_2\beta\text{-CD}$ (10 mg) versetzt, die gerade eine maximale Trübung beim LCST-Übergang hervorruft. Anschließend wurde die Lösung mit zunehmenden Anteilen an niedermolekularem Kalium-1-adamantylcarboxylat (**8**) versetzt, das mit den polymergebundenen Adamantylgruppen konkurrieren sollte (Abbildung 2). Gemäß Abbildung 3 wurde der erwartete Effekt anhand der zurückgehenden Trübungsintensität sehr gut sichtbar. Bei einer doppeltäquimolaren Menge **8** (4 mg) wird CD nahezu vollständig vom Polymer verdrängt.

Anhand von Adamantyl-derivatisiertem *N*-Isopropyl-acrylamid-Copolymer konnte demonstriert werden, wie das LCST-Verhalten durch nichtkovalente Wechselwirkungen mit Cyclodextrinen beeinflussbar ist. Die Polymere sind ein gutes Beispiel für ein analytisches System, dessen Funktion

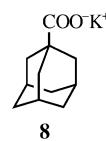


Tabelle 1: Eigenschaften der synthetisierten Copolymeren

Polymer	LCST [°C]	<i>n/m</i>	M_n [g mol ⁻¹] ^[a]	M_w/M_n ^[a]
5	> 95	1:20	17 400	2.90
6	31	1:20	16 100	3.58
7	35	—	71 000	6.18

[a] Lit. [13].

4K niedriger liegt als die von **7**, ist auf den in der Literatur beschriebenen hydrophoben Effekt^[2] zurückzuführen, demzufolge ein steigender Anteil an hydrophoben Seitengruppen eine Abnahme der LCST bewirkt. Der Effekt beruht im Wesentlichen auf der temperaturabhängigen Stabilität von Clathrat-Käfigen aus Wassermolekülen, die sich um die hydrophoben Komponenten bilden und für die Wasserlöslichkeit ausschlaggebend sind. Die eher kugelförmigen hydrophoben Adamantylgruppen in **5** erschweren dagegen offenbar die Polymer-Polymer-Wechselwirkung, sodass die Phasenseparation bis 95°C völlig ausbleibt, obwohl der hydrophobe Anteil dem von **6** gleichen müsste.

Durch Zusatz von $\text{Me}_2\text{-}\beta\text{-CD}^{[8]}$ zur Lösung von **5** ließ sich die LCST drastisch auf Werte um 40°C senken. In Abbildung 1 ist eine Auftragung von Trübungskurven für unterschiedliche $\text{Me}_2\text{-}\beta\text{-CD}$ -Konzentrationen gezeigt. Deutlich zu erkennen ist der Einfluss der Konzentration von $\text{Me}_2\text{-}\beta\text{-CD}$ auf den Trübungsgrad bis zu dem Wert, von dem ab eine

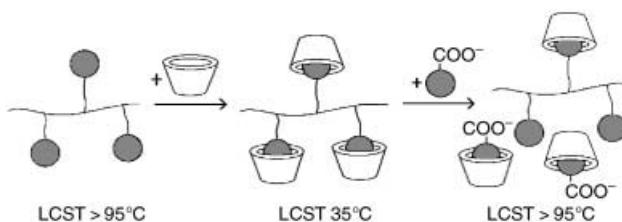


Abbildung 2. Wechselwirkung von 5 mit CD und 8.

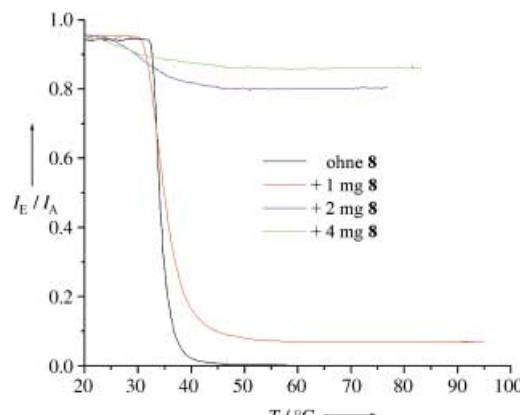


Abbildung 3. Temperaturabhängige Trübung von 5 im Komplex mit $\text{Me}_2\beta\text{-CD}$ (7.5 mg Polymer, 10 mg CD in 3 mL Wasser) bei unterschiedlichen Konzentrationen von 8.

auf supramolekularer Erkennung beruht. Das neue Adamantyl-derivatisierte Copolymer **5** ist demnach eine Polymersonde, die empfindlich auf die Anwesenheit von β -Cyclodextrinen reagiert. Darüber hinaus eignen sich diese Polymere prinzipiell auch als Fällungsmittel für methylierte Cyclodextrine, die anschließend durch einfaches Erwärmen wieder freigesetzt werden können.

Eingegangen am 20. Dezember 2002 [Z50814]

Stichwörter: Cyclodextrine · Supramolekulare Erkennung · Thermoreversible Polymere · Wirt-Gast-Chemie

- [1] H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163.
- [2] M. Heskins, J. E. Guilett, *J. Macromol. Sci. Chem.* **1969**, *2*, 1441.
- [3] F. M. Winnik, H. Ringsdorf, J. Venzmer, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2415.
- [4] X. J. Wu, R. H. Pelton, K. C. Tam, D. R. Woods, A. E. Hamielec, *J. Polym. Sci. Part A* **1993**, *31*, 957.
- [5] F. Seker, A. B. Ellis, *J. Polym. Sci. Part A* **1998**, *36*, 2095.
- [6] M. Bayhan, A. Tuncel, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *67*, 1127.
- [7] a) M. Born, H. Ritter, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1991**, *12*, 471; b) A. Harada, J. L. M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325; c) M. Weickemeier, G. Wenz, J. Huff, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 1117; d) C. Amiel, B. Sebille, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.* **1996**, *25*, 61.
- [8] Synthese von **1**: 6-N-Acrylamidoheксансäure wurde nach Lit. [18] hergestellt. Zu einer Lösung von 1.85 g (0.01 mol) 6-N-Acrylamidoheксансäure in 50 mL THF wurden 1.39 mL (0.01 mol) $(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ gegeben und auf 0°C abgekühlt. Anschließend wurden unter Rühren 0.96 mL (0.01 mol) Ethylchlorformiat und nach 40 min 1.51 g (0.01 mol) Aminoadamantan

zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 h bei 0°C und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde mit 50 mL Diethylether verdünnt und über Nacht bei 4°C aufbewahrt. Das auskristallisierte Rohprodukt wurde abgesaugt und durch Säulenchromatographie gereinigt (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}$ 95:5). Ausbeute 47%. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.30$ (br. s (überlagert), 1 H, N11-H), 6.26 (dd, 1 H, C2-H), 6.10 (dd, $J = 9.8$, 2.4 Hz, 1 H, C1-H_a), 5.56 (dd, $J = 17.0$ Hz, 1 H, C1-H_b), 5.25 (m, 1 H, N4-H), 3.30 (pseudo-q, 2 H, C5-H_a), 2.06 (t, $J = 7.3$ Hz, 2 H, C9-H_a), 2.04 (m, 3 H, C14-H), 1.98 (m, 6 H, C13-H_a), 1.64 (m, 6 H, C15-H_a), 1.16–1.60 ppm (br. m, C6–8-H_a); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.23$, 165.70, 131.12, 126.09, 51.90, 41.68, 36.36, 37.25, 29.43, 28.85, 26.13, 24.50 ppm. m/z : 316.2 [M^+]; Elementaranalyse (%) ber. für $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 72.12, H 8.92; gef. C 71.96, H 9.12.

[9] Synthese von **2**: Analog wie in Lit. [8] beschrieben, statt Aminoadamantan wurde Aminocyclohexan verwendet. Ausbeute 53%. $^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta = 6.26$ (dd, 1 H, C2-H), 6.10 (dd, $J = 16.0$, 2.9 Hz, 1 H, C1-H_a), 6.05 (br. m (überlagert), N4-H), 5.61 (dd, $J = 9.8$ Hz, 1 H, C1-H_b), 5.46 (br. d, $J = 7.3$ Hz, 1 H, N11-H), 3.84–3.63 (br. m, 1 H, C12-H), 3.34 (pseudo-q, 2 H, C5-H_a), 2.12 (t, $J = 6.8$ Hz, 2 H, C9-H_a), 2.00–0.97 (br. m, 16 H, C6,7,8-CH_a, C13,14,15-CH_a), 1.40–1.10 ppm (m, 8 H, 4 CH_a); $^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta = 172.08$, 165.72, 131.06, 126.06, 48.23, 39.17, 36.53, 33.18, 28.95, 26.22, 25.52, 25.02, 24.88 ppm. m/z : 266.2 [M^+]; Elementaranalyse (%) ber. für $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$: C 67.63, H 9.84; gef. C 67.47, H 9.95.

[10] a) J. Storsberg, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2000**, *21*, 236–241; b) S. Bernhardt, P. Glöckner, A. Theis, H. Ritter, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1647–1649.

[11] Angewendet wurde technisches $\text{Me}_2\beta\text{-CD}$ mit einem mittleren Methylierungsgrad von 1.8.

[12] Polymerisation von **4**: 80 mg **1** und 350 mg $\text{Me}_2\beta\text{-CD}$ wurden in 12 mL Phosphatpuffer gelöst und mit 600 mg NIPAAm versetzt. Unter Stickstoff wurden 5.2 mg Kaliumperoxodisulfat und 4 mg Natriumdisulfid zugegeben und bei 40°C 4 h gerührt, bis der Monomergehalt durch GPC nicht mehr nachweisbar war. Anschließend wurde die wässrige Lösung 48 h im 8000D-Dialyseschläuch gegen Wasser dialysiert. Die wässrige Lösung wurde durch Membranfilter (0.45 μm) filtriert und gefrierge-trocknet.

[13] Die GPC-Messungen wurden in DMF/0.1% LiCl auf HEMA-Säulen der Fa. PSS ausgeführt (3 \times 30 cm, 0.8 cm Durchmesser, 1 \times 40, 1 \times 100, 1 \times 3000 Å). Die Detektion erfolgte UV-spektroskopisch bei 275 nm und durch Differentialrefraktometrie. Zur Auswertung wurde ein Programm der Fa. PSS verwendet.

[14] Polymerisation von **5** und **6**: Zur Copolymerisation wurde in 6 mL DMF bei 60°C 16 h unter Stickstoff gerührt. Als Radikal-initiator wurden jeweils 2.3 mg AIBN zugesetzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 50 mL Wasser verdünnt und im 8000D-Dialyseschläuch 24 h dialysiert. Die wässrigen Lösungen wurden durch Membranfilter (0.45 μm) filtriert und gefrierge-trocknet.

[15] Die Trübungsmessungen wurden mit einer Selbstbauapparatur ausgeführt. Ein Autosamplerfläschchen (4 mL) befand sich in einem durch ein Peltier-Element thermostatisierten Aluminium-heizblock, und der Trübungsgrad wurde durch einen leistungs-geregelten Halbleiterlaser mit der Wellenlänge 670 nm und einer Siliciumphotodiode bei einer Heizgeschwindigkeit von 1 K min^{-1} gemessen und mit einem Computer ausgewertet.

[16] S. J. Han, M. K. Yoo, Y. K. Sung, Y. M. Lee, C. S. Cho, *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 403–407.

[17] M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1875–1917.

[18] H. Yamada, *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 443–461.