

Pseudo-LCST-Verhalten von Polymethacrylamiden durch supramolekulare Wechselwirkungen mit Cyclodextrin

Sarah Schmitz und Helmut Ritter*

Hydrophile Polymere mit einem so genannten LCST-Verhalten sind in einem bestimmten Temperaturbereich löslich, zeigen jedoch Phasentrennung oder Volumenänderung oberhalb eines bestimmten Temperaturwertes (untere kritische Entmischungstemperatur, LCST).^[1] Dasselbe Phänomen kann auch durch Änderung anderer Parameter wie des pH-Wertes,^[2] des elektrischen Feldes oder der Ionenstärke^[3] hervorgerufen werden. Poly(*N*-isopropylacrylamid) hat in wässriger Lösung eine LCST von 34 °C; dementsprechend ist dieses Polymer bei einer Temperatur unterhalb von 34 °C wasserlöslich, fällt jedoch bei Überschreiten dieser kritischen Entmischungstemperatur aus.^[4] Der LCST-Wert kann beispielsweise durch Einbau von Comonomeren oder chemische Modifizierung des Acrylamidpolymers selbst beeinflusst werden. Leicht vernetzte LCST-Polymere können als Hydrogele eingesetzt werden und finden Anwendung im medizinischen und biochemischen Bereich zur kontrollierten Wirkstoff-Freisetzung^[5] oder als Material für Bioreaktoren.^[6] Es wurden bereits zahlreiche Untersuchungen zum LCST-Verhalten von Polymeren durchgeführt, eine eindeutige Erklärung für diesen Effekt gibt es allerdings noch nicht; generell wird er durch die Bildung starker Wasserstoffbrücken zwischen Wassermolekülen und den hydrophilen Gruppen des Polymers bei niedrigen Temperaturen erklärt.^[7] Mit steigender Temperatur nehmen die intramolekularen Wechselwirkungen zwischen hydrophoben Kettenelementen des Polymers zu. Das Erreichen der LCST bewirkt eine Aggregation des Polymers, wodurch sich die Wasserlöslichkeit schlagartig verringert. Wir berichten hier von einem entsprechenden Löslichkeitseffekt, der auf der reversiblen Komplexbildung eines Polymers mit β -Cyclodextrin beruht und der unseres Wissens bis dato nicht beschrieben wurde. Die Komplexbildung hydrophober Polymere mit Cyclodextrinen (CDs) ist zwar bekannt,^[8] ein charakteristisches LCST-Verhalten wurde allerdings bisher nicht beobachtet.

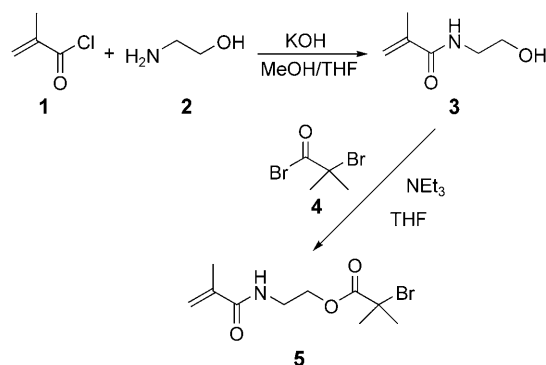
Die Herstellung eines zur Komplexbildung mit β -CD geeigneten, hydrophoben Polymers erfolgte über die Synthese und radikalische Polymerisation des Monomers **5** gemäß

[*] Dipl.-Chem. S. Schmitz, Prof. Dr. H. Ritter
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie II
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-8115-840
E-mail: h.ritter@uni-duesseldorf.de



Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://www.angewandte.de> zu finden oder können beim Autor angefordert werden.

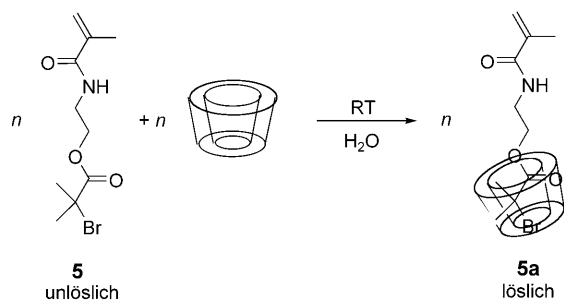
Schema 1. Zunächst wurde das Zwischenprodukt **3** durch Umsetzen von **1** mit **2** (Schema 1) gewonnen.^[9] Durch Veresterung von **3** mit **4** wurde das Methacrylamidmonomer **5** erhalten. Dieses enthält sowohl eine zur Komplexierung mit



Schema 1. Synthese des Monomers **5**.

CD geeignete, sterisch anspruchsvolle Gruppe als auch ein Bromatom, das die Möglichkeit zur späteren Modifizierung des Polymers durch radikalische Polymerisation mittels Atomtransfer (ATRP) bietet.^[10]

Das wasserunlösliche Monomer **5** wurde in β -CD eingeschlossen, was zum wasserlöslichen Komplex **5a** führte (Schema 2). Wurde ein Verhältnis $[\text{CD}]/[\text{5}] < 1.5:1$ gewählt,



Schema 2. Komplexbildung des Monomers **5** mit β -CD bei Raumtemperatur in Wasser.

so wurde zwar das Monomer komplexiert, anschließend fiel jedoch das Polymer bei der Polymerisation aus. Bei größeren Verhältnissen blieb das Polymer dagegen dank ausreichender Komplexierung gelöst.

Mithilfe der Methode nach Job,^[11,12] die von Blanda et al. auf die NMR-Spektroskopie übertragen wurde,^[13] kann die bevorzugte Stöchiometrie des Monomer- β -CD-Komplexes bestimmt werden. Im hier untersuchten System ist Monomer **5** das Gastmolekül und β -CD der Wirt. Weitere Informationen zur verwendeten Methode finden sich in den Hintergrundinformationen. Es wurde eine Kurve mit einem Maximum bei ca. 0.4 erhalten (Abbildung 1a), daher wird eine Komplexstöchiometrie von $5/\beta\text{-CD} = 1.5:1$ angenommen. Dies bedeutet, dass zeitweise zwei Monomermoleküle durch ein β -CD-Molekül komplexiert vorliegen müssen. Die zunehmende chemische Verschiebung des NMR-Signals der

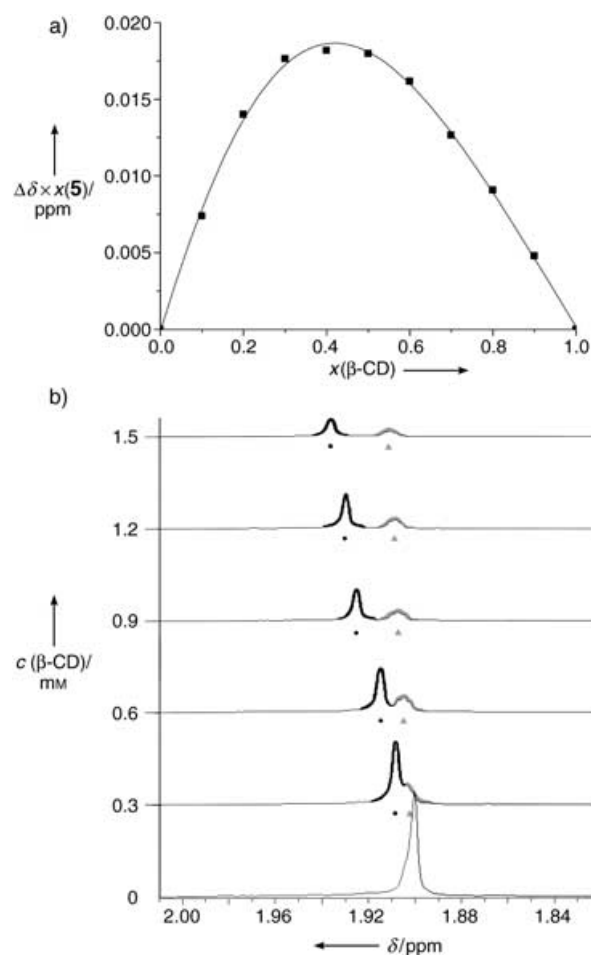


Abbildung 1. a) Job-Diagramm des Monomers **5**: chemische Verschiebung der sechs Protonen der Methylgruppen ($-\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$); x = Molbruch; $\Delta\delta$ = Änderung der chemischen Verschiebung. b) Gestaffeltes Diagramm der NMR-Spektren: chemische Verschiebung δ der sechs Protonen der $-\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$ -Einheit (●) und von drei Protonen der $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$ -Einheit (▲) des Monomers **5** bei steigendem Gehalt an β -CD (500 MHz, D_2O).

Methylprotonen mit steigendem Gehalt an β -CD ist in Abbildung 1b gezeigt. Ein 2D-ROESY-NMR-Spektrum zeigt Wechselwirkungen zwischen β -CD und Monomer **5**: Aus Abbildung 2 ist ersichtlich, dass die Protonen der zwei Methylgruppen ($-\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$) bei $\delta = 1.9$ ppm direkt mit den Protonen von β -CD bei $\delta = 3.3\text{--}3.9$ ppm wechselwirken. Wir können daher annehmen, dass β -CD vorzugsweise die $-\text{CBr}(\text{CH}_3)_2$ -Einheit von **5** einschließt (siehe Hintergrundinformationen).

Die freie radikalische Polymerisation des komplexierten Monomers (**5a**) wurde bei Raumtemperatur in der Gegenwart eines Redoxinitiators gemäß Schema 3 durchgeführt. Die durchschnittlichen Molmassen \bar{M} der Polymere wurden MALDI-TOF-massenspektrometrisch bestimmt und befinden sich im Bereich von 4300 (**7**) bis 5400 (**6**) g mol^{-1} , je nachdem wie viel Initiator zugegeben wurde (Tabelle 1). Die Differenzen der Signale der Hauptserie im Spektrum (Abbildung 3) entsprechen wie erwartet der Molmasse einer Monomereinheit von 278 g mol^{-1} .

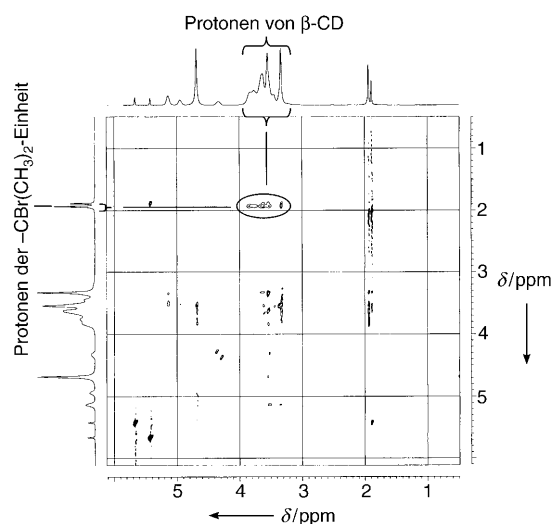
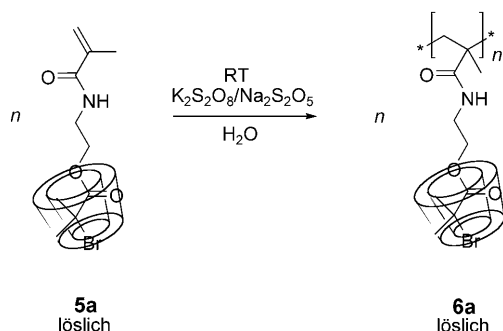


Abbildung 2. 2D-ROESY-NMR-Spektrum der Monomer- β -CD-Lösung (**5a**).



Schema 3. Freie radikalische Polymerisation des Monomer- β -CD-Komplexes (**5a**) zu dem komplexierten wasserlöslichen Polymer **6a**.

Tabelle 1: Pseudo-LCST-Verhalten der Polymere.

Polymer	Initiator [Mol-%]	\bar{M} [g mol ⁻¹] ^[a]	Trübungspunkt [°C] ^[b]	Klarpunkt [°C] ^[c]
6	2.5	5400	54	50
7	5	4300	68	61

[a] Bestimmt durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie. [b] Bestimmt durch Trübungsmessungen während des Aufheizens. [c] Bestimmt durch Trübungsmessungen während des Abkühlens.

Bei Erhitzen der klaren wässrigen Lösung der komplexierten Polymere (**6a**; Synthese des Polymers **6**: siehe *Experimentelles*) auf über 70 °C trübte sich die Lösung schlagartig. Überraschenderweise wurde die Lösung während der anschließenden Abkühlung wieder vollständig transparent. Um die Löslichkeit in Abhängigkeit von der Temperatur zu bestimmen, wurden Trübungsmessungen durchgeführt: Der Polymerkomplex (**6a**) weist einen definierten Trübungspunkt bei 54 °C für den Aufwärmprozess (Abbildung 4a) und einen Klarpunkt bei ca. 50 °C für den Kühlprozess (Abbildung 4b) auf. Diese Temperaturen sind abhängig von \bar{M} des β -CD-freien Polymers. Die entsprechenden Werte sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Schema 4 zeigt die reversible Komplexie-

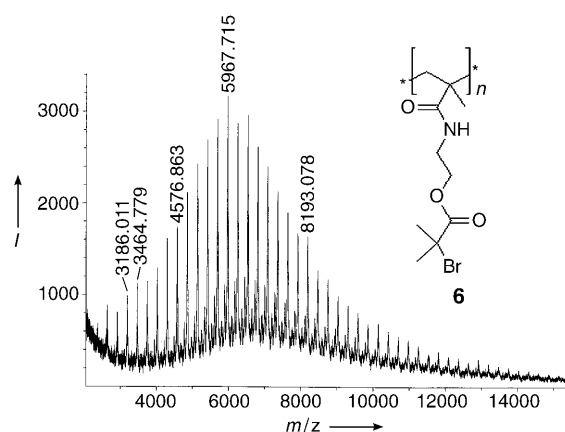
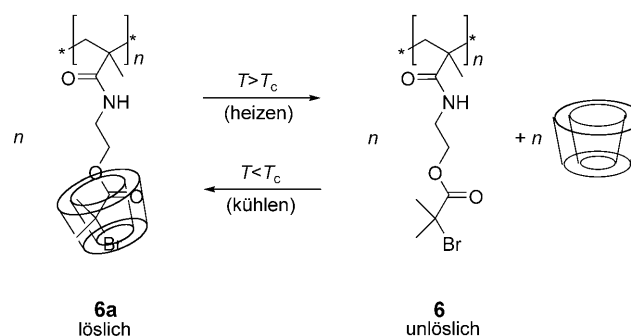


Abbildung 3. MALDI-TOF-Massenspektrum des Polymers **6**.



Schema 4. Temperaturabhängiges reversibles Abfädeln von CD von der sterisch anspruchsvollen Seitengruppe des Polymers **6** während des Aufwärmprozesses.

nung des Polymers **6** in Wasser. Im Unterschied zum komplexierten Polymer bleibt das komplexierte Monomer in einem Temperaturbereich von 10–85 °C durchgehend wasserlöslich, d. h., der Monomerkomplex **5a** ist im gesamten Temperaturbereich ausreichend stabil, um das Monomer in Lösung zu halten.

In Abbildung 4 ist die Lichtdurchlässigkeit einer Lösung von **6a** in Abhängigkeit von der Temperatur dargestellt. Die Abnahme der Durchlässigkeit vom Wert des komplexierten Polymers auf 0 % erfolgt während der Aufwärmung innerhalb eines Temperaturintervalls von ca. 5 °C. Während der folgenden Abkühlung löst sich das Polymer durch neuerliche Komplexbildung wieder. Im Unterschied zum Polymer- β -CD-System ist das freie Polymer über den gesamten Temperaturbereich nicht in Wasser löslich. Dieses interessante Löslichkeitsverhalten des Polymer- β -CD-Systems kann mit den klassischen LCST-Effekten verglichen werden. Im hier vorgestellten Fall beruht das Pseudo-LCST-Verhalten auf der Bildung und Spaltung nichtkovalenter Bindungen zwischen CD und Polymer. Eine kompetitive Hemmung oder Kontrolle des LCST-Verhaltens gelingt durch Zugabe niedermolekularer Gastmoleküle wie Kalium-1-Adamantylcarboxylat. Solche Moleküle werden bevorzugt von CD komplexiert und verursachen ein vorzeitiges Ausfallen des Polymers. Analoge Effekte werden in „normalen“ LCST-Systemen nicht beobachtet.

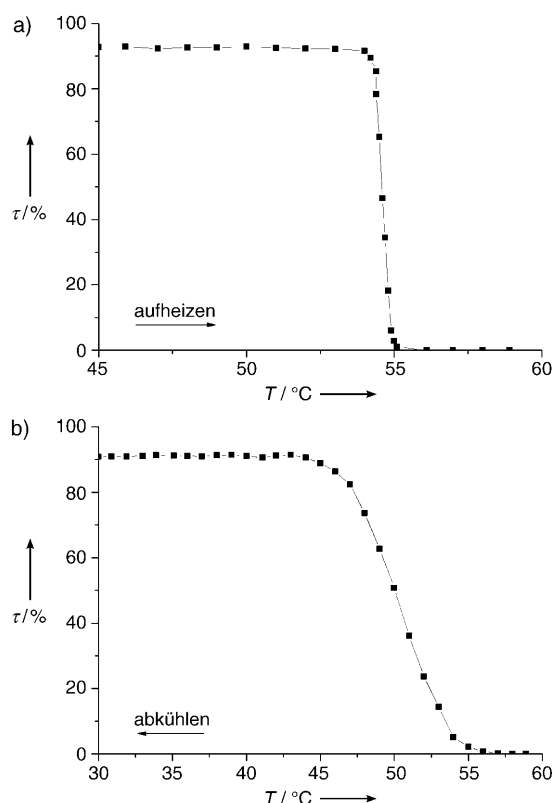


Abbildung 4. Lichtdurchlässigkeit τ einer Lösung von komplexiertem Polymer (**6a**), aufgetragen gegen die Temperatur T während der a) Aufheizung und b) Abkühlung.

Um die postulierte Dissoziation des Polymer-CD-Komplexes bei Temperaturen oberhalb des Trübungspunktes zu belegen, wurde der absolute Gehalt an β -CD in der Lösung vor der Polymerisation und nach Abfiltrieren des ausgefallenen Polymers ^1H -NMR-spektroskopisch bestimmt. Hierfür wurde die Monomer- β -CD-Lösung mit DMSO als internem Standard versetzt. Nach der Polymerisation wurde die Lösung erhitzt und das ausgefallene Polymer abfiltriert. Die Integration der NMR-Signale von β -CD ergab zu jeder Zeit den gleichen Wert relativ zum DMSO-Signal. Das abfiltrierte Polymer war nahezu CD-frei. Diese Ergebnisse sind im Einklang mit dem oben beschriebenen „Pseudo-LCST“-Effekt, der durch die reversible Komplexbildung verursacht wird.

Das Komplexsystem aus β -CD und Methacrylamidpolymer (**5**) bereichert das Gebiet thermosensitiver Systeme auf der Basis nichtkovalenter Wirt-Gast-Wechselwirkungen. Der nichtkovalent gebundene β -CD-Ring hält das unlösliche, hydrophobe Polymer bei niedrigen Temperaturen in wässriger Lösung und setzt es bei einer bestimmten kritischen Temperatur frei. Dieser reversible Prozess führt zum Ausfallen des Polymers bei hohen Temperaturen. Damit kann der Begriff des LCST-Verhaltens auf einen neuen Typus thermosensitiver Systeme ausgeweitet werden. Zurzeit finden detaillierte Untersuchungen zur temperaturabhängigen Bildung von Aggregaten und zu Viskositätsänderungen statt, womit die Tauglichkeit von Polymer- β -CD-Lösungen als neuartige Hydrogele überprüft werden soll.

Experimentelles

Apparaturen und Methoden siehe Hintergrundinformationen.

3 wurde nach C. R. Bertozzi et al.^[9] synthetisiert.

5: 10.12 mL (81.9 mmol) **4** wurden binnen 20 min tropfenweise zu einer kalten Lösung von 8.8 g (68.2 mmol) **3** und 14.1 mL (100.8 mmol) Triethylamin in 180 mL THF gegeben. Die Lösung wurde 4 h bei 0 °C und dann 42 h bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Salz wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene gelbe Öl säulenchromatographisch (Kieselgel, Ethylacetat/Petrolether 1:1) gereinigt ($R_f = 0.4$). Ausb.: 85%; Elementaranalyse, NMR- und IR-Daten siehe Hintergrundinformationen.

5a: 1 g des Monomers **5** (3.6 mmol) wurde unter Rühren zu einer 40-proz. (w/w) β -CD-Lösung (7.2 g β -CD in 10.8 mL zweifach destilliertem Wasser) gegeben. Das molare Verhältnis von **5** zu β -CD betrug dabei 1:1.5.

6: Eine 40-proz. (w/w) β -CD-Lösung wurde unter Rühren mit 1 g (3.6 mmol) des Monomers **5** versetzt. Nach Spülen der Lösung mit Argon für 20 min wurden 24.3 mg Kaliumperoxodisulfat und 17.1 mg Natriumdisulfid (2.5 Mol-%) zugegeben. Die Polymerisation erfolgte bei Raumtemperatur innerhalb von 12 h. Das Polymer wurde anschließend durch Ausfällen der ursprünglichen Lösung in eine niedrig konzentrierte Natriumchloridlösung gereinigt. Das ausgefallene Polymer wurde getrocknet, in Methanol gelöst und durch weitere Fällungsprozesse von β -CD befreit; NMR- und IR-Daten siehe Hintergrundinformationen.

Eingegangen am 21. April 2005

Online veröffentlicht am 29. Juli 2005

Stichwörter: Cyclodextrine · LCST · Polymere · Wirt-Gast-Systeme

- [1] P. R. Washington, O. Steinbock, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7933–7934.
- [2] J. Zhang, N. A. Peppas, *Macromolecules* **2000**, *33*, 102–107.
- [3] H.-C. Chin, Y.-F. Lin, S.-H. Hung, *Macromolecules* **2002**, *35*, 5235–5242.
- [4] E. Tepper, O. Sadowski, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3279–3281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3171–3173.
- [5] J. H. Han, J. M. Krochta, M. J. Kurth, Y.-L. Hsieh, *J. Agric. Food Chem.* **2000**, *48*, 5278–5282.
- [6] J. Heo, K. J. Thomas, G. Seong, R. M. Crooks, *Anal. Chem.* **2003**, *75*, 22–26.
- [7] H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, S. W. Kim, *Macromolecules* **1993**, *26*, 2496–2500.
- [8] H. Ritter, M. Tabatabai, „Cyclodextrin in Polymer Synthesis“ in *Encyclopaedia of Polymer Science and Technology*, Wiley-Interscience, New York, **2004**, online veröffentlicht.
- [9] J. Song, E. Saiz, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1236–1243.
- [10] K. Matyjaszewski, T. P. Davis in *Handbook of Radical Polymerization*, Wiley-Interscience, New York, **2002**.
- [11] P. Job, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1925**, *180*, 928–930.
- [12] K. A. Connors, *Binding Constants, The Measurement of Molecular Complex Stability*, Wiley, New York, **1987**.
- [13] M. T. Blanda, J. H. Horner, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4626–4636.