

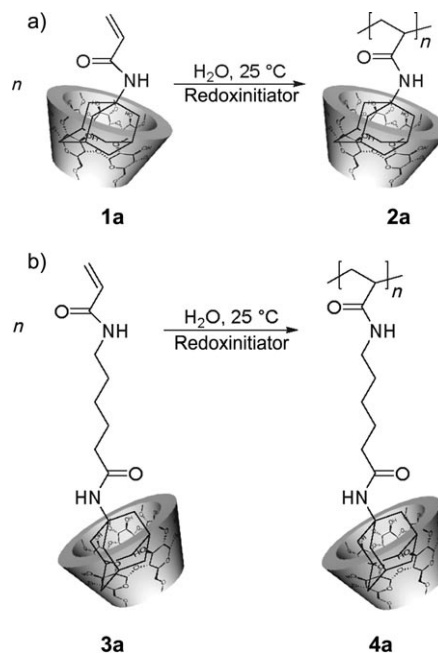
Komplexe aus Adamantylgruppen tragenden Polymeren und Cyclodextrinen: Wirt-Gast-Wechselwirkungen und Einfluss von Spacern auf die Wasserlöslichkeit

Oliver Kretschmann, Christopher Steffens und Helmut Ritter*

Polymer-Einschlussverbindungen (PEVs) mit Cyclodextrinen (CDs) zeigen eine große strukturelle Vielfalt^[1–4] und sind für vielfältige Anwendungen, z.B. die kontrollierte Wirkstoff-Freisetzung^[5] oder die Herstellung von Stimuli-responsiven Hydrogelen,^[6,7] von Interesse.

Wir konnten zeigen, dass die LCST (untere kritische Entmischungstemperatur) von adamantylhaltigen Copolymeren auf Basis von NIPAAm (*N*-Isopropylacrylamid) durch die Komplexierung der Adamantylgruppen mit Cyclodextrinen beeinflusst werden kann.^[8,9] Kürzlich berichteten wir über die Synthese einer PEV aus Me- β -CD (statistisch methyliertem β -CD) und einem Polymethacrylamid, die in wässriger Lösung wegen eines Dissoziations/Komplexierungs-Prozesses einen reversiblen Phasenübergang zeigt (Pseudo-LCST-Verhalten).^[10] Dieses System war jedoch hinsichtlich seiner chemischen Stabilität und der eingesetzten komplexbildenden Seitengruppe nicht optimiert. Wir berichten hier über das Pseudo-LCST-Verhalten von PEVs auf Basis von Poly(adamantylacrylamiden) und Me- β -CD. Die neu synthetisierten Polyacrylamide sind deutlich hydrolysestabiler als die bereits bekannten Systeme. Zudem sind Adamantylgruppen hervorragende Gäste für den Einschluss in die Kavität von β -CD. Anhand dieses optimierten Systems werden wir den Einfluss von Spacer-Gruppen und der Konzentration auf den Phasenübergang zeigen.

Es ist bekannt, dass in Me- β -CD eingeschlossene hydrophobe Monomere in Wasser radikalisch durch Zugabe von wasserlöslichen Azo- oder Redoxinitiatoren polymerisiert werden können.^[11] In den meisten Fällen fädelt das Me- β -CD während der Polymerisation von den wachsenden Makroradikalen ab, wodurch es zum Ausfallen der unkomplexierten hydrophoben Polymerketten kommt. Im Unterschied zu diesem Mechanismus führt eine radikalische Polymerisation der Me- β -CD-Komplexe von 1-Adamantylacrylamid (**1a**) und 6-Acrylamidohexansäure-1-adamantylamid (**3a**) zur Bildung der wasserlöslichen Polymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** bzw. **4a** (Schema 1). Die Polymerisation wurde in Wasser bei 25 °C unter Verwendung von 1 Mol-% des Redoxinitiatorsystems $K_2S_2O_8/Na_2S_2O_5$ durchgeführt.



Schema 1. Radikalkettenpolymerisation der Monomer/Me- β -CD-Komplexe **1a** (a) und **3a** (b) in Wasser bei 25 °C unter Verwendung des Redoxinitiatorsystems $K_2S_2O_8/Na_2S_2O_5$.

Die Molekulargewichte der gereinigten und von Me- β -CD befreiten Polymere **2** und **4** wurden durch MALDI-TOF-Massenspektrometrie bestimmt (Abbildung 1). Interessanterweise haben die erhaltenen Polymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** und **4a** in Wasser thermosensitive Eigenschaften, die stark vom Abstand zwischen den komplexierten Adamantylgruppen und der Polymerhauptkette abhängen.

Abbildung 2 zeigt die Transparenz einer wässrigen Lösung von **2a** in Abhängigkeit von der Temperatur. Die dargestellte Messung wurde bei einer Konzentration von 100 g L^{-1} und einer Heiz-/Kühlgeschwindigkeit von 1 K min^{-1} durchgeführt. Man erkennt, dass sich die Transparenz der Lösung während des Aufheizens in einem Temperaturintervall von 1 bis 2 °C um die bei 44,6 °C liegende Trübungstemperatur von nahezu 100 auf 0 % verringert. Die Ursache für diesen Effekt ist die Dissoziation des Polymer/Me- β -CD-Komplexes und das dadurch bedingte Ausfallen des hydrophoben unkomplexierten Polymers. Die Me- β -CD-Moleküle verbleiben hierbei in der Wasserphase. Während des Abkühlens (Messzeit 80 min) steigt die Transparenz nicht wieder an; erst durch mehrtägiges Rühren bei ca. 5 °C kommt es zu einem vollständigen Aufklaren der Lösung, was auf eine

[*] Dr. O. Kretschmann, Dipl.-Ing. C. Steffens, Prof. Dr. H. Ritter
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Lehrstuhl für präparative Polymerchemie
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-811-5840
E-Mail: h.ritter@uni-duesseldorf.de

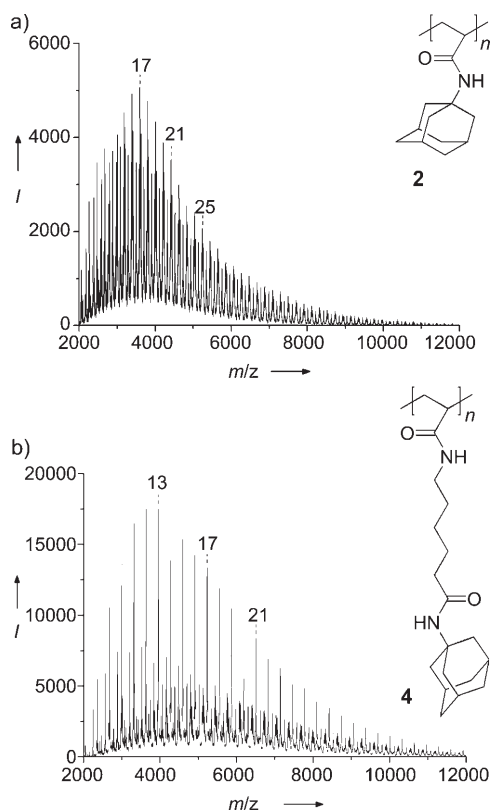


Abbildung 1. MALDI-TOF-Massenspektren der Me- β -CD-freien Polymere **2** (a) und **4** (b).

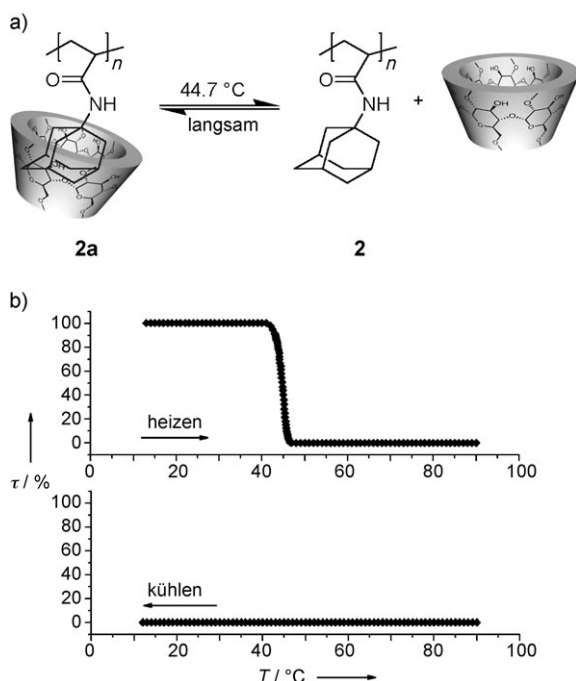


Abbildung 2. a) Langsame Komplexierung von **2** durch Me- β -CD. b) Transparenz τ in Abhängigkeit von der Temperatur T einer wässrigen Lösung des Polymer/Me- β -CD-Komplexes **2a** bei einer Heiz-/Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹. [**2a**] = 100 g L⁻¹ (13.35 g L⁻¹ Polymer, 86.65 g L⁻¹ Me- β -CD).

Rekonstitution des Polymer/Me- β -CD-Komplexes schließen lässt. Offensichtlich verläuft die Komplexierung von **2** durch Me- β -CD sehr langsam. Durch eine Erhöhung der Konzentration ist es möglich, die zur erneuten Komplexierung benötigte Zeit zu verkürzen (z. B. 24 h für eine 150 g L⁻¹ wässrige Lösung von **2a**).

Der Einbau flexibler Spacer-Einheiten zwischen Polymerhauptkette und Adamantylgruppen ändert die thermosensitiven Eigenschaften des supramolekularen Komplexes deutlich. Abbildung 3 zeigt die Trübungsmessung einer

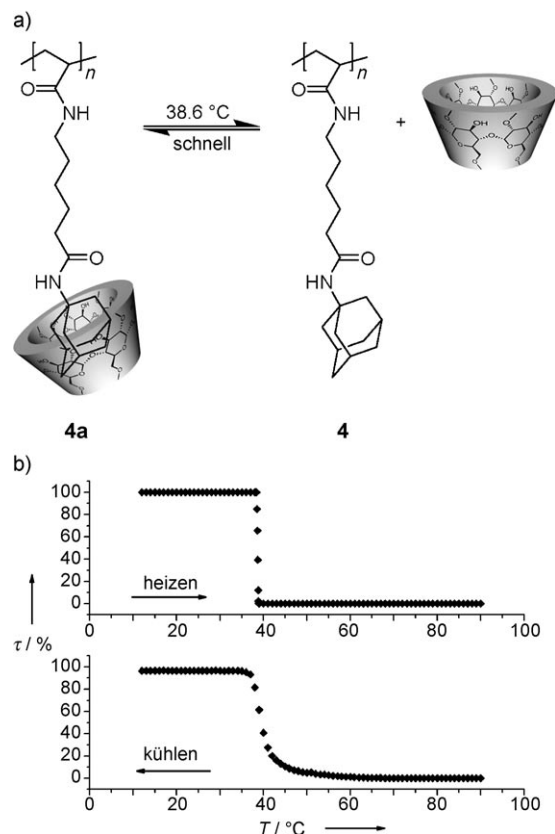


Abbildung 3. a) Schnelle Komplexierung von **4** durch Me- β -CD. b) Transparenz τ in Abhängigkeit von der Temperatur T einer wässrigen Lösung des Polymer/Me- β -CD-Komplexes **4a** bei einer Heiz-/Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹. [**4a**] = 100 g L⁻¹ (13.75 g L⁻¹ Polymer, 86.25 g L⁻¹ Me- β -CD).

wässrigen Lösung des Polymer/Me- β -CD-Komplexes **4a** bei einer Konzentration von 100 g L⁻¹. Die aus der Erwärmungsphase ermittelte Trübungstemperatur von **4a** beträgt 38.6 °C und liegt damit um etwa 6 °C niedriger als die von **2a** (Abbildung 2). Bei **4a** steigt die Transparenz jedoch während des Abkühlens im Bereich der zuvor ermittelten Trübungstemperatur von 0 auf wieder nahezu 100 % an. Offensichtlich erfolgt die Komplexbildung zwischen dem Spacer-Einheiten tragenden Polymer **4** und Me- β -CD deutlich schneller als im Fall von **2**, bei dem die Adamantylgruppen direkt an die Hauptkette gebunden sind. Dieses Resultat korreliert mit dem Grad der Beweglichkeit der polymergebundenen Adamantylseitengruppen.

Anders als die Polymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** und **4a** sind die Monomer/Me- β -CD-Komplexe **1a** und **3a** in einem Temperaturbereich zwischen 10 und 90°C stabil. Die Triebkraft für die Dissoziation der Polymer/Me- β -CD-Komplexe liegt in einer Entropiezunahme, die aus der stark erhöhten Beweglichkeit von dissoziierten Me- β -CD-Molekülen resultiert. Wegen der bereits relativ hohen Beweglichkeit der Monomer/Me- β -CD-Komplexe kommt es in diesem Fall bei einer Dissoziation zu keiner signifikanten Veränderung der Freiheitsgrade. Eine Zugabe von Kaliumadamantancarboxylat zu wässrigen Lösungen von **2a** oder **4a** führt direkt zu einem irreversiblen Ausfällen der Polymere, da die Komplexbildung zwischen Adamantancarboxylat und Me- β -CD im untersuchten Temperaturbereich thermodynamisch begünstigt ist.

In den Abbildungen 4 und 5 ist der Einfluss der Komplexkonzentration auf die Trübungstemperatur dargestellt. So führt eine schrittweise Erhöhung der Konzentration der Po-

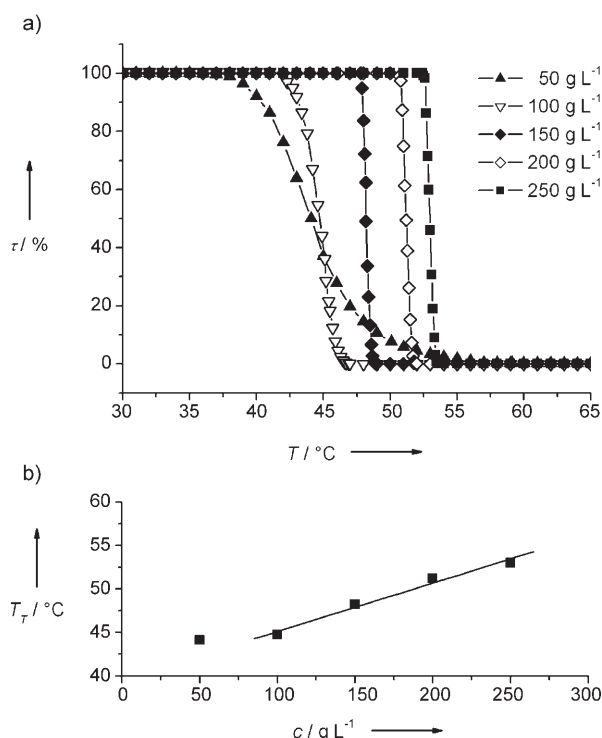


Abbildung 4. a) Transparenz τ in Abhängigkeit von der Temperatur T unterschiedlich konzentrierter wässriger Lösungen von **2a** bei einer Heiz-/Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹; b) Auftragung der Trübungstemperaturen gegen die Konzentration von **2a** in Wasser.

lymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** und **4a** von 50 auf 250 g L⁻¹ in beiden Fällen zu einem linearen Anstieg der Trübungstemperaturen (Abbildungen 4b und 5b). Dieses Ergebnis entspricht den Erwartungen, da ein Dissoziationsvorgang in höher konzentrierten Lösungen mehr Energie benötigt, was im Fall der untersuchten Polymer/Me- β -CD-Komplexe in direktem Zusammenhang mit den entsprechenden Trübungstemperaturen steht.

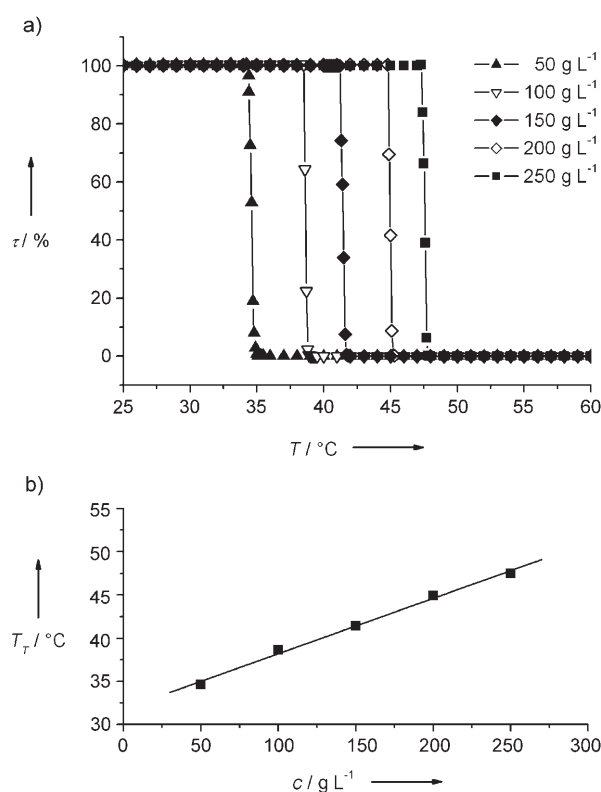


Abbildung 5. a) Transparenz τ in Abhängigkeit von der Temperatur T unterschiedlich konzentrierter wässriger Lösungen von **4a** bei einer Heiz-/Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹; b) Auftragung der Trübungstemperaturen gegen die Konzentration von **4a** in Wasser.

Unterschiede im Phasenübergangverhalten von **2a** und **4a** werden bei einer genauen Analyse der Heizdurchgänge von niedrig konzentrierten wässrigen Lösungen offensichtlich. Der Phasenübergang einer wässrigen Lösung von **2a** mit einer Konzentration von 50 g L⁻¹ läuft innerhalb von 15 min in einem Temperaturintervall von 40 bis 55°C ab (Abbildung 4a), wohingegen die Transparenz einer wässrigen Lösung von **4a** der gleichen Konzentration innerhalb etwa 1 min bei etwa 35°C von 100 auf 0% abnimmt (Abbildung 5a). Bei Konzentrationen oberhalb von 100 g L⁻¹ sind dagegen ähnliche Phasenübergangsintervalle zu beobachten.

Der Polymer/Me- β -CD-Komplex **4a** ist wegen der Anbindung der Adamantylgruppen an die Polymerhauptkette über Alkyl-Spacer deutlich hydrophober als **2a**. Zudem kann eine intermolekulare Wechselwirkung der hydrophoben Seitenketten von **4a** leicht zur Bildung von Aggregaten während des Dissoziationsvorgangs führen. Solche Aggregate sind schlechter löslich als isoliert vorliegende Polymerknäuel, was dazu führt, dass das gesamte Polymermaterial einschließlich kürzerer Polymerketten schnell ausfällt.

Bei **2a** ist eine Aggregatbildung wegen der direkten Anbindung der komplexierten Adamantylgruppen an die Polymerhauptkette schwieriger. Da **2a** weniger hydrophob als **4a** ist, fällt es besonders im Fall kürzerer Polymerketten langsamer aus, woraus die beobachtete langsamere Abnahme der Transparenz in verdünnten wässrigen Lösungen von **2a** resultiert.

Unsere Befunde zeigen, dass die thermosensitiven Eigenschaften der Polymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** und **4a** stark von der Länge der Adamantylgruppen tragenden Seitenketten und der Konzentration in wässriger Lösung abhängen. Eine Veränderung dieser Parameter ermöglicht die Synthese von maßgeschneiderten Systemen, bei denen der Dissoziations/Komplexierungs-Vorgang innerhalb eines gewünschten Temperaturbereichs steuerbar ist. Gegenwärtig untersuchen wir die Eignung solcher Systeme als supramolekulare Bausteine in z.B. temperatursensitiven Hydrogelen oder optischen Temperatursensoren.

Experimentelles

Materialien: 1-Adamantylamin, 6-Aminohexansäure, Acrylsäurechlorid, Triethylamin, Chlorameisensäureethylester (Monomersynthese, Aldrich), statistisch methyliertes β -Cyclodextrin (Me- β -CD, pharmazeutische Reinheit, Wacker AG), Natriumdisulfit (J. T. Baker) und Kaliumperoxodisulfat (Acros) wurden wie erhalten eingesetzt. THF wurde vor Verwendung nach einem Standardverfahren getrocknet und destilliert. Wasser wurde vor Verwendung destilliert.

Messungen: MALDI-TOF-Massenspektren wurden mit einem Bruker-Ultraflex-TOF-Massenspektrometer aufgenommen. Die Trübungsmessungen wurden mit einem TP1-Trübungsphotometer in einem Temperaturbereich von 10 bis 90 °C durchgeführt. Die Transparenz der Proben wurde unter ständigem Rühren mit einem spannungsregulierten Halbleiterlaser ($\lambda = 670$ nm) von TEPPER-Analytik und einer Silicium-Photodiode bei einer Wellenlänge von 500 nm sowie einer Heiz- und Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹ gemessen. Alle Trübungstemperaturen wurden durch Ermittlung der Temperatur bestimmt, bei der die Transparenz der Lösung noch 50 % ihres Ausgangswertes betrug.

Die Synthese der Monomere **1** und **3** wurde bereits zuvor beschrieben.^[9]

Synthese der Polymer/Me- β -CD-Komplexe **2a** und **4a**: Eine Lösung von Me- β -CD (40 Gew.-%) in destilliertem Wasser wurde mit den adamantylhaltigen Monomeren versetzt. Zur Komplexierung von Monomer **1** wurde 1 Äquivalent Me- β -CD benötigt, bei **3** waren für die Komplexierung 1.5 Äquivalente Me- β -CD erforderlich. Die Lösung wurde so lange gerührt, bis durch das völlige Aufklaren eine quantitative Komplexierung angezeigt wurde. Im Anschluss wurde die Lösung durch dreimaliges Einfrieren und Evakuieren entgast und unter Argon bei 25 °C mit 1 Mol-% des Redoxinitiatorsystems K₂S₂O₈/Na₂S₂O₅ versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei Raumtempe-

ratur gerührt, was in nahezu quantitativen Umsätzen der Monomere resultierte (Kontrolle durch HPLC).

Für die MALDI-TOF-Analysen wurden die Lösungen mit einer kleinen Menge Trifluoressigsäure behandelt, was eine direkte Ausfällung des Polymermaterials ergab. Der Niederschlag wurde abfiltriert und mehrmals mit heißem Wasser gewaschen.

Für die Trübungsmessungen wurde die wässrige Lösung von Polymer und Me- β -CD ohne weitere Reinigung gefriergetrocknet und wieder in Wasser gelöst.

Eingegangen am 13. September 2006

Online veröffentlicht am 1. März 2007

Stichwörter: Cyclodextrine · LCST · Supramolekulare Chemie · Wirt-Gast-Systeme

- [1] S. A. Nepogodiev, J. F. Stoddart, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1959–1976.
- [2] A. Harada, *Acc. Chem. Res.* **2001**, 34, 456–464.
- [3] A. Harada, *Springer Ser. Mater. Sci.* **2004**, 78, 26–40.
- [4] G. Wenz, B.-H. Han, A. Müller, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 782–817.
- [5] T. Ooya, N. Yui, *J. Controlled Release* **1999**, 58, 251.
- [6] a) I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromolecules* **2005**, 38, 5223–5227; b) I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 238–241.
- [7] a) K. M. Huh, H. Tomita, W. K. Lee, T. Ooya, N. Yui, *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, 23, 179–182; b) H. S. Choi, K. Yamamoto, T. Ooya, N. Yui, *ChemPhysChem* **2005**, 6, 1081–1086.
- [8] O. Kretschmann, S. W. Choi, M. Miyauchi, I. Tomatsu, A. Harada, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2006**, 118, 4468–4472; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4361–4365.
- [9] a) E. Tepper, O. Sadowski, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2003**, 115, 3279–3281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3171–3173; b) Berichtigung: E. Tepper, O. Sadowski, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 6253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6099.
- [10] S. Schmitz, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5803–5806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5658–5661.
- [11] a) C. Alupe, V. Alupe, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, 24, 527–531; b) A. Theis, H. Ritter, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, 204, 1297–1304; c) S. W. Choi, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 716–719; d) H. Cinar, O. Kretschmann, H. Ritter, *Macromolecules* **2005**, 38, 5078–5082; e) O. Kretschmann, H. Ritter, *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, 207, 987–992; f) C. Steffens, S. W. Choi, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 542–547.