

# EPR-Spektroskopische Charakterisierung lokaler nanoskopischer Heterogenitäten beim thermischen Kollaps thermoresponsiver dendronisierter Polymere\*\*

Matthias J. N. Junk, Wen Li, A. Dieter Schlüter, Gerhard Wegner, Hans W. Spiess, Afang Zhang\* und Dariush Hinderberger\*

Thermoresponsive Polymere sind von großem Interesse für mögliche Anwendungen in der Aktorik, im Wirkstofftransport und für Oberflächenmodifizierungen.<sup>[1]</sup> Seit der Entdeckung durch Wu und Mitarbeiter,<sup>[2]</sup> dass einzelne PNIPAAm-Ketten (Poly(*N*-Isopropylacrylamid)) nahe der unteren kritischen Lösungstemperatur (LCST) einen Knäuel-Globulus-Übergang eingehen können, befassten sich viele Arbeiten mit der Aufklärung des Kollapsmechanismus, der zur Bildung der stabilen Mesoglobuli führt.<sup>[1,3]</sup> Trotz aller Bemühungen konnten die Prozesse, die auf molekularer Ebene dazu führen, dass thermoresponsive Polymere bei einer bestimmten Temperatur zu dehydratisieren beginnen, dann kollabieren und sich zu Mesokugeln anordnen, bisher nicht aufgeklärt werden. Zur gezielten Entwicklung neuer Materialien ist aber das molekulare Verständnis dieser Prozesse von grundlegender Bedeutung.

In Studien an dendronisierten Polymeren<sup>[4]</sup> konnten wir kürzlich zeigen, dass Oligoethylenglycol(OEG)-Systeme einen schnellen, scharfen und vollständig reversiblen Phasenübergang eingehen.<sup>[5]</sup> Die OEG-Polymere tragen terminale Ethoxygruppen und sind wasserlöslich, und ihre LCST liegt im physiologisch interessanten Bereich zwischen 30 und 36 °C. Sie befinden sich damit im LCST-Bereich von Poly(ethylenoxid)- und langkettigen Ethylenoxid-Oligomeren, für die der Einfluss hydrophober Endgruppen auf die LCST sowohl experimentell als auch theoretisch ausführlich untersucht wurde.<sup>[6]</sup> In Anbetracht ihres außergewöhnlichen Ver-

haltens erschienen uns diese Polymere als ideal geeignet, um ein tieferes Verständnis der molekularen Prozesse beim Übergang zu Globuli zu erlangen. Es sind zudem vielversprechende Trägermaterialien für eine gezielte Wirkstoffabgabe, da ihre Fähigkeit zur Einlagerung von Gastmolekülen über die Thermoresponsivität gesteuert werden kann.<sup>[7]</sup>

Es gibt Hinweise, dass solche thermischen Übergänge über die Bildung von Strukturinhomogenitäten im Nanometerbereich ablaufen, allerdings sind diese Phänomene wenig verstanden. Tatsächlich hat man diese Frage als eine der wichtigsten Herausforderungen im Bereich der makromolekularen Chemie der kommenden Jahre identifiziert.<sup>[8]</sup> Das Hauptziel unserer Arbeit ist es, ein besseres Verständnis der Bildung, Struktur und Lebensdauer dieser lokalen Inhomogenitäten zu erhalten. Darüber hinaus untersuchen wir den Effekt der chemischen Struktur auf die physikalischen Vorgänge und den Einfluss der lokalen Heterogenitäten auf die angestrebte Funktion (z. B. Wirkstofftransport).

Das außergewöhnliche Verhalten dieser Polymere resultiert daraus, dass sich die Systeme in einem Zustand fernab vom makroskopischen Gleichgewicht befinden. Diese Situation kann als ein Beispiel eines „molekular kontrollierten Nichtgleichgewichts“ betrachtet werden. Die Natur nutzt viele solcher makromolekularen Prozesse fernab vom Gleichgewicht, z. B. in der DNA-Replikation, um hohe Spezifitäten in der „verrauschten“ Umgebung einer Zelle zu erreichen. Studien ähnlicher Konzepte in synthetischen Polymeren sind jedoch noch immer selten.<sup>[9,10]</sup>

Magnetresonanstechniken als intrinsisch lokale Methoden sind bestens dazu geeignet, strukturelle Inhomogenitäten in funktionellen Makromolekülen<sup>[11]</sup> und dynamische Heterogenitäten in Polymerschmelzen in der Umgebung des Glasübergangs zu untersuchen.<sup>[12]</sup> Für die Erforschung biologischer und synthetischer Makromoleküle haben sich hierbei vorwiegend NMR- und Puls-EPR-Methoden etabliert.<sup>[10–15]</sup> Eine besonders einfache Technik, um die molekulare Umgebung von Systemen beim thermischen Übergang zu untersuchen, ist die Continuous-Wave(CW)-EPR-Spektroskopie mit Nitroxidradikalen als paramagnetischen Tracermolekülen („Spinsonden“). Spinsonden sprechen auf die lokale Viskosität an, die zu Änderungen in der Rotationskorrelationszeit führt, sowie auf Effekte durch die lokale Polarität/Hydrophilie.<sup>[11c,14,15]</sup> Die Polarität beeinflusst die elektronische Struktur des Radikals und verändert damit spektrale Parameter, speziell den *g*-Faktor und die <sup>14</sup>N-Hyperfeinkopplungskonstante. Das amphiphile Radikal 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-1-oxyl (TEMPO) ist besonders dazu

[\*] M. J. N. Junk,<sup>[+]</sup> Prof. Dr. G. Wegner, Prof. Dr. H. W. Spiess, Dr. D. Hinderberger

Max-Planck-Institut für Polymerforschung  
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)  
Fax: (+49) 6131-379-100

E-Mail: dariush.hinderberger@mpip-mainz.mpg.de

Dr. W. Li,<sup>[+]</sup> Prof. Dr. A. D. Schlüter, Prof. Dr. A. Zhang<sup>[#]</sup>

Institut für Polymere, Department of Materials, ETH Zürich  
Wolfgang-Pauli-Straße 10, HCI G525, 8093 Zürich (Schweiz)  
Fax: (+41) 44-6331390

E-Mail: azhang@shu.edu.cn

[#] Department of Polymer Materials, Shanghai University  
Chengzhong Street 20, Shanghai 201800 (China)

[\*] Diese Autoren haben gleichermaßen zu dieser Arbeit beigetragen.

[\*\*] Wir danken Christian Bauer und Susan Pinnells für technische Unterstützung. M.J.N.J. dankt dem Fonds der chemischen Industrie (FCI) und der Graduate School of Excellence „Materials Science in Mainz“ (MAINZ) für finanzielle Förderung.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201001469> zu finden.

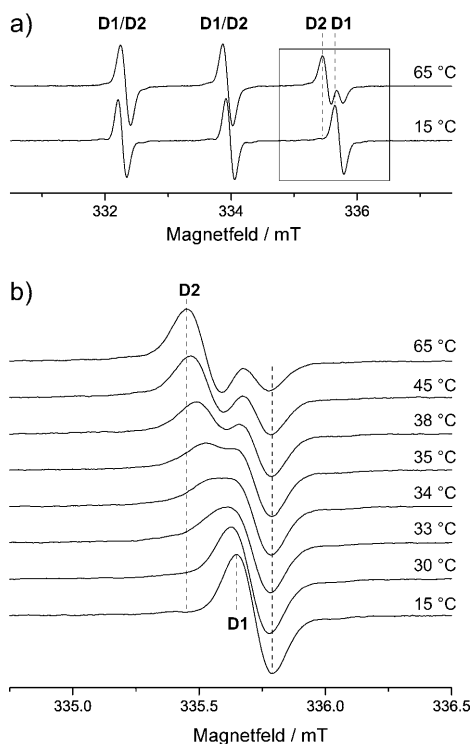
geeignet, um Informationen aus sowohl hydrophoben als auch hydrophilen Regionen zu erhalten. In jüngster Zeit wurde TEMPO genutzt, um in thermoresponsiven PNiPAAm-Hydrogelen strukturelle Nanoinhomogenitäten aufzudecken, die sich beim thermisch induzierten makroskopischen Kollaps bildeten und über einen Zeitraum von mindestens zwei Stunden statisch waren.<sup>[15]</sup> Basierend auf diesen Ergebnissen sowie auf Vorabuntersuchungen mit TEMPO und dem hydrophileren Radikal TEMPOL (siehe Hintergrundinformationen) wurde TEMPO als Spinsonde der Wahl identifiziert. Wässrige Lösungen von TEMPO in dendronisierten Polymeren wurden durch CW-EPR-Spektroskopie vermessen. Auf diese Weise konnten Erkenntnisse über die mit dem thermischen Übergang assoziierten molekularen Prozesse gewonnen werden.

In Abbildung 1a sind repräsentative CW-EPR-Spektren von TEMPO in einer wässrigen Lösung von 10 Gew.-% PG1(ET) (Schema 1) ober- und unterhalb der kritischen Temperatur ( $T_c$ ) von 33 °C dargestellt. Während der Tieffeld- und der mittlere Peak nahezu unbeeinflusst bleiben, ändert sich die Hochfeldlinie, die am empfindlichsten auf strukturelle und dynamische Effekte anspricht, beträchtlich. In Abbildung 1b ist die Hochfeldlinie im Detail für unterschiedliche Temperaturen dargestellt. Die klar zu erkennende Auf-

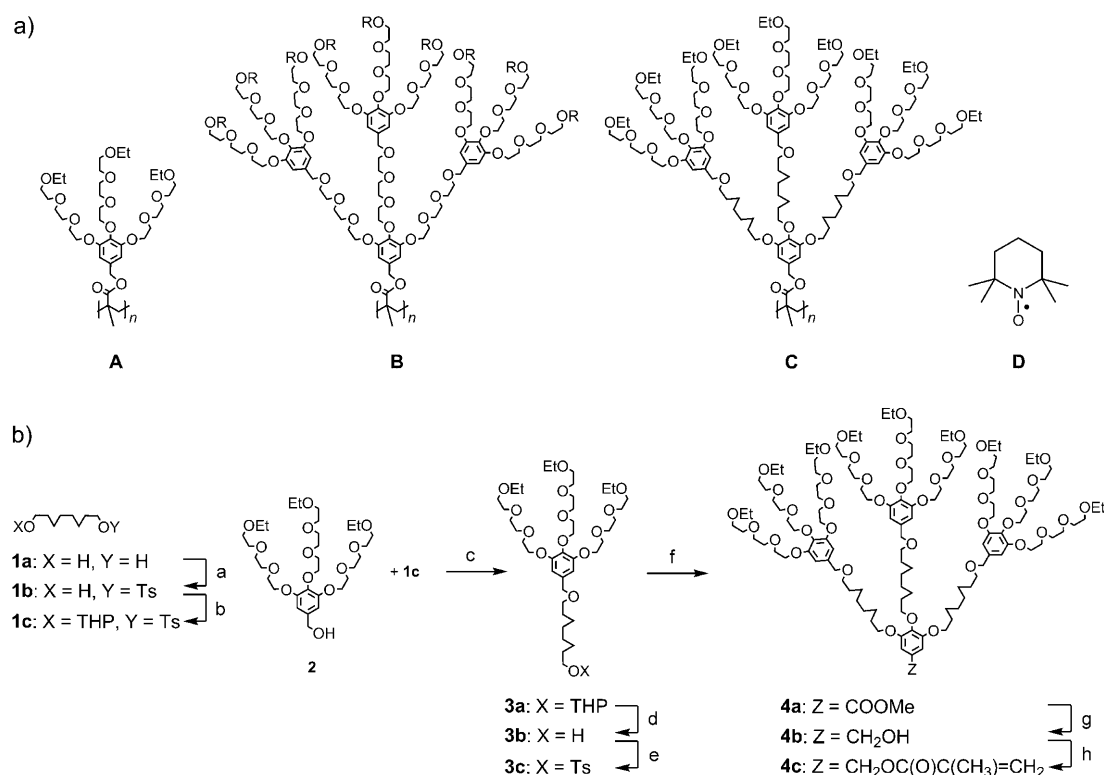
spaltung der Linie bei höheren Temperaturen ist auf das Vorhandensein von zwei Nitroxid-Spezies **D1** und **D2** zurückzuführen, die sich in lokalen Umgebungen unterschiedlicher Polarität befinden und signifikant verschiedene isotrope Hyperfeinkopplungskonstanten  $a_{iso}$  (sowie  $g$ -Werte  $g_{iso}$ ) aufweisen.

Zunächst wurde überprüft, ob die kritischen Temperaturen  $T_c$  der Trübungsmessungen und der EPR-Spektroskopie übereinstimmen. Bei den hier betrachteten Polymeren handelt es sich um Polymethacrylate mit Seitenketten aus Triethylenoxid-Dendronen erster (PG1(ET); **A**), zweiter (PG2(ET); **B**) und dritter Generation (PG3(ET); **B**). Außerdem wurde ein dendronisiertes Polymethacrylat zweiter Generation untersucht, bei dem der Triethylenoxiddkern durch eine hydrophobe Octaneinheit ersetzt war (PG2(ET-alkyl); **C**, Schema 1). Die Trübungsmessungen spiegeln einen Phasentrennungsprozess scheinbar klassischer Natur wider, in dem sich Tröpfchen einer konzentrierten Polymerlösung von der verdünnten Polymerlösung trennen (binodale Entmischung). Die Tröpfchen der konzentrierten Phase konnten ebenfalls mittels Lichtmikroskopie abgebildet werden.<sup>[5a]</sup> Die  $T_c$ -Werte der EPR-Messung wurden durch Auftragung des spektralen Anteils von Nitroxid-Spezies **D1** als Funktion der Temperatur bestimmt.  $T_c$  ist definiert als diejenige Temperatur, bei der der zuvor nahezu konstante spektrale Anteil der Nitroxid-Spezies **D1** stark abfällt (Abbildung S3 in den Hintergrundinformationen). In der Tat wurden für PG1(ET) ( $T_c = 32$  °C; Turbidität: 33 °C), PG2(ET) ( $T_c = 34$  °C; 36 °C), PG3(ET) ( $T_c = 34$  °C; 34 °C) und PG2(ETalkyl) ( $T_c = 30$  °C; 31 °C) fast identische kritische Temperaturen ermittelt, unabhängig davon, ob sie durch Trübungsmessungen oder EPR-Messungen bestimmt wurden. Die leicht niedrigeren EPR-Werte sind durch die höheren Konzentrationen der Polymerlösungen zu erklären. Die mittels Trübungsmessungen bestimmte makroskopische Phasentrennung entsteht dadurch, dass Wasser mit steigender Temperatur ein zunehmend schlechteres Lösungsmittel für Oxyethylensegmente wird. Dennoch ist die Gelphase, die sich im Gleichgewicht mit der verdünnten Phase befindet, zunächst noch immer hochgradig hydratisiert. Das Ziel unserer im Folgenden vorgestellten Studie war es, die Eigenschaften der Gelphase aus dem Blickwinkel der Gastmoleküle, also der Spinsonden, zu analysieren.

Die spektralen Parameter für Komponente **D1** stimmen mit denen von TEMPO in reinem Wasser ( $a_{D1} = 48.3$  MHz) überein, d.h., diese Spinsonde befindet sich in einer stark hydratisierten, hydrophilen Umgebung. Die beobachtete Abnahme von  $a_{iso}$  um 3.7 MHz für Spezies **D2** (bei 65 °C) (Abbildung 1b) weist auf eine sehr viel hydrophobere und weniger hydratisierte Umgebung für diese zweite Spinsondenart hin (diese lokalen Bedingungen sind vergleichbar mit denen von Chloroform oder *tert*-Butanol).<sup>[16]</sup> Bei Temperaturen unterhalb  $T_c$  wird nur die spektrale Komponente **D1** in hydrophiler Umgebung beobachtet, da alle dendritischen Einheiten mit Wasser gequollen sind. Oberhalb der kritischen Temperatur von 33 °C nimmt der Anteil der spektralen Komponente **D2** in hydrophober Umgebung mit steigender Temperatur zu. Die Dehydratisierung der dendritischen



**Abbildung 1.** a) CW-EPR-Spektren (X-Band, Mikrowellenfrequenz 9.3 GHz) von 0.2 mM TEMPO in einer wässrigen Lösung von 10 Gew.-% PG1(ET) bei 15 °C und 65 °C. b) Ausschnitt der Hochfeldlinie ( $m_1 = -1$ ; in (a) durch das Rechteck markiert) bei unterschiedlichen Temperaturen. Der mit **D2** bezeichnete Anteil am Hochfeldpeak bei 335.4 mT stammt von TEMPO-Molekülen in einer hydrophoben Umgebung, der mit **D1** bezeichnete Anteil bei 335.65 mT stammt von TEMPO-Molekülen in einer hydrophilen Umgebung. Die gestrichelten Linien an den äußeren Extrema des Peaks dienen zur Orientierung.



**Scheme 1.** a) Thermoresponsive dendronisierte Polymere PG1(ET) (**A**), PG2(ET) (**B**, R = Et), PG3(ET) (**B**, R = {H(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O)<sub>4</sub>}<sub>3</sub>Ph) und PG2(ETalkyl) (**C**) und die Spinsonde TEMPO (**D**). b) Synthese des PG2(ETalkyl)-Monomers: a) NaOH, TsCl, THF, H<sub>2</sub>O, 0–25 °C, 3 h (56%); b) DHP, PPTS, –5–25 °C, 4.5 h (86%); c) KI, [15]Krone-5, NaH, THF, RT, 12 h (96%); d) PTSA, MeOH, RT, 2 h (90%); e) TsCl, TEA, DMAP, DCM, –5–25 °C, 3 h (89%); f) Methylgallat, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KI, DMF, 80 °C, 24 h (83%); g) LAH, THF, –5–25 °C, 2.5 h (95%); h) MAC, DMAP, TEA, DCM, –5–25 °C, 3 h (84%). DHP = 3,4-Dihydro-2H-pyran; PPTS = Pyridiniumtoluolsulfonat; PTSA = *p*-Toluolsulfonsäure; LAH = Lithiumaluminiumhydrid; MAC = Methacrylsäurechlorid; DMAP = *N,N*-Dimethylaminopyridin; TEA = Triethylamin.

Einheiten führt daher zu einer lokalen Phasentrennung, bei der hydrophobe Kavitäten gebildet werden.

Auffälligerweise ändert sich die Peakposition der spektralen Komponente **D2** mit der Temperatur und erreicht ihre endgültige Position erst bei Temperaturen deutlich oberhalb  $T_c$ . Dies weist auf einen dynamischen Austausch von Spinsonden zwischen hydrophilen und hydrophoben Bereichen hin. Dieser Austausch führt zu einer mittleren Hyperfeinkopplungskonstante, die ein effektives, gewichtetes Mittel zwischen den beiden Extrema der hydrophilen und der (statischen) hydrophoben Bereiche (bei 65 °C) darstellt. Daher sind die Inhomogenitäten, die sich während der Phasentrennung bilden, nicht statisch, sondern dynamisch und wirken sich stark auf die Form der EPR-Spektren aus.

Der dynamische Austausch der Spinsonden kann von zwei Effekten herrühren: Zum einen können sich die Spinsonden zwischen den kollabierten und hydratisierten Regionen innerhalb der Polymeraggregate bewegen, oder die Aggregate können selbst fluktuieren. Letzteres kann als ein schnelles Öffnen und Schließen von hydrophoben Kavitäten oder als ein schnelles Quellen und Kollabieren von Regionen in der Umgebung der Spinsonde aufgefasst werden. Die Größe der Inhomogenitäten kann durch die Translationsbewegung von TEMPO in der Polymermatrix abgeschätzt werden, die durch  $\langle x^2 \rangle = 6D_T \tau_T$  ermittelt werden kann. Bei 34 °C beträgt die maximale Diffusionstranslation der Spinsonden  $\langle x^2 \rangle^{1/2} \leq$

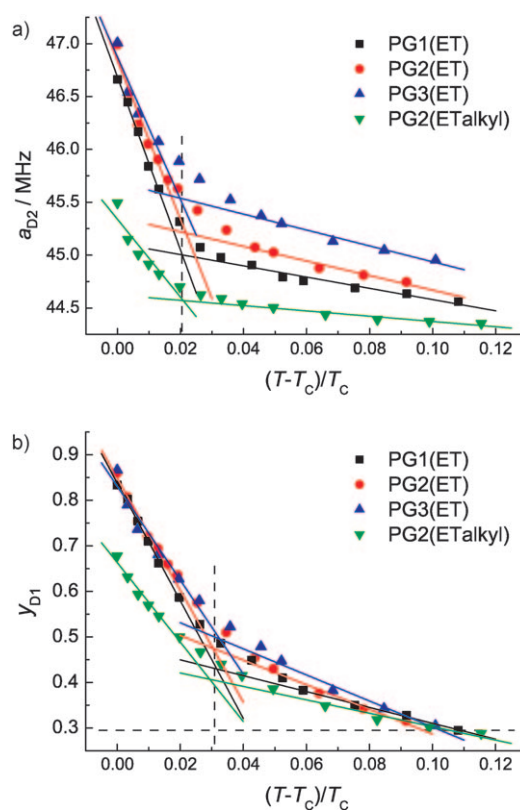
5.1 nm, wobei die Diffusion durch Polymerfluktuationen unterstützt wird (Einzelheiten in den Hintergrundinformationen).<sup>[17,18]</sup> Daraus kann man schließen, dass leicht oberhalb von  $T_c$  die wenigen bis dahin gebildeten hydrophoben Bereiche immer noch klein sind, d.h. in der Größenordnung einiger nm. Die Bewegung der Spinsonde und/oder lokale Fluktuationen des Polymers bewirken einen dynamischen Austausch der Sondenmoleküle zwischen den hydrophoben und hydrophilen Regionen auf der EPR-Zeitskala. Hydrophile Regionen sind immer noch zahlreich vorhanden (der Anteil der Spezies **D1** beträgt immer noch über 60%, siehe Abbildung 2b). Somit liefern die Spinsonden überwiegend Informationen über die Grenzfläche zwischen diesen zwei fundamental unterschiedlichen Regionen. Man beachte, dass wenige lokale dynamische Heterogenitäten ausreichen, um einen (in Trübungsmessungen) makroskopisch erkennbaren Übergang der Probe zu bewirken. Bemerkenswerterweise ist die aus beiden Methoden abgeleitete Temperatur dieses Übergangs gleich, obwohl sie um mehr als zwei Größenordnungen unterschiedliche Längenskalen charakterisieren. Das weist darauf hin, dass die kleinen, EPR-spektroskopisch detektierten, hydrophoben Bereiche als Vernetzungsregionen gedeutet werden können, die die Anordnung der dendronisierten Makromoleküle über mehrere Größenordnungen beeinflussen. Der scharfe makroskopische Übergang kann daher als Beginn eines komplexen Dehydrationsprozesses

gedeutet werden, der auf der molekularen Ebene sehr breit und keineswegs scharf verläuft. Wir weisen darauf hin, dass schon früher die Bildung von Oligoethylenoxid-Clustern in Abhängigkeit von der Temperatur und der Konzentration untersucht wurde. Die Ursache der Clusterbildung wurde der ansteigenden Hydrophobie der Oxyethylensegmente mit steigender Temperatur zugeschrieben.<sup>[19]</sup>

Mit steigender Temperatur erhöht sich nicht nur der Anteil der hydrophoben Bereiche, sondern auch ihre Größe, sodass ein Austausch zwischen hydrophilen und hydrophoben Regionen unwahrscheinlicher wird. Die Spinsonden liefern nun Informationen über das Innere der hydrophoben (und der verbleibenden hydrophilen) Regionen und nur noch in untergeordnetem Maße über ihre Grenzfläche. Durch das größere Volumen der Heterogenitäten nehmen auch die Polymerfluktuationen ab, da beide Effekte miteinander gekoppelt sind. Bei hohen Temperaturen wird daher ein Endzustand mit auf der EPR-Zeitskala statischen hydrophoben und hydrophilen Regionen erreicht.

Um die mit dem thermisch induzierten Übergang verbundene Aggregation und den Kollaps zu quantifizieren, wurden die effektive Hyperfeinkopplungskonstante von TEMPO in hydrophoben Regionen ( $a_{D2}$ ) und der Anteil von TEMPO in hydrophilen Bereichen ( $y_{D1}$ ) in Abhängigkeit von der Temperatur bestimmt. Die beiden Parameter wurden durch Anpassung spektraler Simulationen an die EPR-Spektren ermittelt (siehe Experimentelles und die Hintergrundinformationen).<sup>[20]</sup> Durch Auftragung dieser Parameter gegen die reduzierte Temperatur  $(T-T_c)/T_c$  kann überprüft werden, ob der Kollaps von einem wohldefinierten Phasenübergang herrührt. Wie aus Abbildung 2 ersichtlich, folgen beide Parameter nicht einer Geraden, wie man es für einen einfachen Phasenübergang erwarten würde, sondern zeigen starke Abweichungen von einer Linearität.<sup>[21]</sup> Abbildung 2a verdeutlicht, dass statische, nicht vom Austausch betroffene Hyperfeinkopplungen  $a_{D2}$  erst ca. 30°C oberhalb der kritischen Temperatur erreicht werden. In diesem weiten Temperaturbereich findet eine komplexe Dehydratisierung statt, die nicht als ein klassischer Phasenübergang beschrieben werden kann, der auf einem einzigen Kollapsprozess basiert. Wie durch die unterschiedlichen Geraden verdeutlicht, können allen Polymeren mindestens zwei Dehydratisierungsprozesse zugeordnet werden. Der erste Prozess findet bei Temperaturen nur leicht oberhalb der kritischen Temperatur statt ( $(T-T_c)/T_c < 0.02$ ), der zweite Prozess in einem Temperaturbereich weit oberhalb  $T_c$ . Extrapolationen der beiden Geraden schneiden sich bei  $(T-T_c)/T_c = 0.02$  (ca. 7°C oberhalb  $T_c$ ) für alle Polymere. Dies weist darauf hin, dass die beteiligten Kollapsprozesse in allen Fällen äquivalent sind. Weiterhin deuten diese Resultate darauf hin, dass in diesem schmalen Temperaturbereich ein Großteil der Dehydratisierung stattfindet, da  $a_{D2}$  in diesem Intervall schon auf Werte abfällt, die nahe am finalen statischen Wert liegen. Ein weiterer Anstieg der Temperatur führt nur noch zu kleineren Änderungen von  $a_{D2}$  aufgrund der Verdrängung verbliebener kleiner Wassermengen aus den kollabierten Polymerbereichen.

Die Messpunkte der Polymere mit keinem (PG1(ET)) oder einem hydrophoben Dendrimerkern (PG2(ETalkyl))



**Abbildung 2.** a) Auftragung der Hyperfeinkopplungskonstante der hydrophoben spektralen Komponente  $a_{D2}$  gegen die reduzierte Temperatur  $T_r = (T-T_c)/T_c$  für 0.2 mM TEMPO in einer 10 Gew.-% wässrigen Lösung von vier dendronisierten Polymeren, die sich in der Dendrogeneration (PG1(ET), PG2(ET) und PG3(ET)) und in der Struktur des Dendrimerkerns (PG2(ETalkyl)) unterscheiden. b) Veränderung des Anteils von TEMPO in hydrophiler Umgebung ( $y_{D1}$ ) mit steigender Temperatur in den zuvor genannten Polymerlösungen. Die zwei linearen Angleiche der Datenpunkte nahe und fernab der kritischen Temperatur weisen auf mindestens zwei verschiedene Dehydratisierungsprozesse hin. Daher kann der temperaturinduzierte Kollaps der untersuchten Polymere nicht als thermodynamischer Phasenübergang beschrieben werden. Die für alle Polymere einheitliche reduzierte Temperatur, bei der sich die zwei Geraden schneiden, ist durch eine gestrichelte Linie verdeutlicht.

lassen sich gut mit linearen Angleichen für zwei Prozesse beschreiben. Polymere mit einem hydrophilen Dendrimerkern (PG2(ET) und PG3(ET)) zeigen hingegen signifikante Abweichungen von linearen Angleichen für zwei Prozesse. In diesen Fällen kann der Kollaps nur näherungsweise bzw. unvollständig mit zwei wohldefinierten Prozessen beschrieben werden. Weiterhin lässt sich schließen, dass der erste Prozess dann besonders effektiv ist, wenn die Dehydratisierung durch einen hydrophoben Kern unterstützt wird, wie im Falle von PG2(ETalkyl). Die Effektivität verschlechtert sich, wenn der Kern Oxyethylengruppen enthält, die Wasser binden können.

Der Anteil von TEMPO in hydrophilen Regionen ( $y_{D1}$ ) zeigt das qualitativ gleiche temperaturabhängige Verhalten (Abbildung 2b). Der Schnittpunkt beider Geraden ist für alle Polymere bei der gleichen Temperatur angesiedelt. Weiterhin lässt sich in Abbildung 2b die gleiche Abhängigkeit der Dehydratisierung von der chemischen Struktur der dendriti-



schen Seitenketten finden, wie wir sie für Abbildung 2a beschrieben haben. Dennoch weisen die Graphen einen großen Unterschied auf. Bei hohen Temperaturen ist  $y_{D1}$  nur abhängig vom Volumenanteil des kollabierten Polymers und nähert sich daher dem Wert 0.3 für alle Polymerlösungen. Demgegenüber unterscheiden sich die (statischen) isotropen Hyperfeinkopplungen von TEMPO in hydrophoben Bereichen  $a_{D2}$  in Abhängigkeit von der Struktur des dendronisierten Polymers. PG2(ETalkyl) mit einem hydrophoben Kern bietet die hydrophobste Umgebung, gefolgt von PG1(ET) ohne Kern und PG2(ET) mit einem hydrophilen Ethylenoxid-Kern. Die am wenigsten hydrophobe Umgebung wird bei PG3(ET) gefunden, das einen ausgedehnten hydrophilen Kern aufweist. Die Unterschiede können dadurch erklärt werden, dass die hydrophilen Kerne mehr Restwasser speichern können. Dies steigert die effektive Hydrophilie der Umgebung der eingeschlossenen Spinsonde.

Die Daten in Abbildung 2 stützen darüber hinaus das Bild von wenigen hydrophoben Stellen, die einen makroskopisch beobachtbaren Übergang zu einem Gel auslösen. Dieses Gel ist immer noch stark hydratisiert und außerdem stark heterogen bezüglich der lokalen Wasserkonzentration in den unterschiedlichen Regionen. Der erste Kollapsprozess kann mit dem zahlenmäßigen Anwachsen von kleinen, unkorrelierten hydrophoben Regionen gedeutet werden. Dieser Prozess dominiert, bis die Zahl hydrophober Regionen eine Konzentration und/oder einen Volumenanteil erreicht, der etwa dem der verbleibenden hydrophilen Regionen entspricht (daher der Knick bei  $y_{D1} \approx 0.5$ ). Hier erreicht der Zuwachs an hydrophoben Bereichen einen Grenzwert, der als Perkolationsschwellenwert interpretiert werden kann. Wenn die Anteile von D1 und D2 gleich werden, steigt die Wahrscheinlichkeit, dass zwei hydrophobe Bereiche (die bis zu diesem Punkt größtenteils unkorreliert waren) direkte Nachbarn werden. Daher verliert die Rolle der Grenzflächen an diesem Punkt an Relevanz.<sup>[22]</sup>

Zusammenfassend konnte der Kollapsübergang von thermoresponsiven dendronisierten Polymeren mit verschiedenen Dendrimerkernen auf molekularer Ebene durch CW-EPR-Spektroskopie charakterisiert werden. Bei einem Anstieg der Temperatur über  $T_c$  leiten dynamische strukturelle Inhomogenitäten von wenigen Nanometern Größe die Aggregation der gesamten Polymerprobe ein. In diesem Temperaturbereich findet ein schneller Austausch der Spinsonden zwischen großen hydrophilen und kleinen hydrophoben Regionen statt. Während makroskopische Trübungsmessungen einen scharfen Phasenübergang suggerieren, zeigt diese Studie, dass die Dehydratisierung des Polymers über einen Temperaturbereich von mindestens 30°C verläuft. Dieser kann, anders als für einen thermodynamischen Phasenübergang erwartet, nicht mit einem einzelnen Dehydratisierungsprozess erklärt werden. Die Dehydratisierung sollte eher als ein molekular kontrollierter Nichtgleichgewichtszustand betrachtet werden, der in zwei Schritten abläuft. Hierbei nimmt die Größe der lokalen Heterogenitäten zu, und die Polymerfluktuationen nehmen ab. Bei etwa 7°C oberhalb  $T_c$  ist der Großteil der Dehydratisierung abgeschlossen, und die Perkolation des Anteils und des Volumens von hydrophoben Regionen ist erreicht. Eine weitere Temperaturerhöhung

führt nur zu einer zusätzlichen Verdrängung von Restwasser aus dem kollabierten System. Während die Aggregations-temperatur vorwiegend von der äußeren Hülle des Dendrons beeinflusst wird, ist die Dehydratisierungseffizienz eng verknüpft mit der Hydrophobie des Kerns.

Eingegangen am 11. März 2010,  
veränderte Fassung am 13. April 2010  
Online veröffentlicht am 2. Juli 2010

**Stichwörter:** EPR-Spektroskopie · Nanostrukturen · Nichtgleichgewichtsprozesse · Phasenübergänge · Polymere

- [1] a) H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, *17*, 163–249; b) C. de Las Heras Alarcón, S. Pennadam, C. Alexander, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 276–285; c) R. Yerushalmi, A. Scherz, M. E. van der Boom, H.-B. Kraatz, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4480–4487; d) Z. Jia, H. Chen, X. Zhu, D. Yan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8144–8145; e) A. Kumar, A. Srivastava, I. Y. Galaev, B. Mattiasson, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 1205–1237; f) H. Chen, Z. Jia, D. Yan, X. Zhu, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 1637–1645.
- [2] a) C. Wu, S. Q. Zhou, *Macromolecules* **1995**, *28*, 5388–5390; b) C. Wu, S. Q. Zhou, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8381–8387; c) C. Wu, S. Q. Zhou, *Phys. Rev. Lett.* **1996**, *77*, 3053–3055; d) X. Wang, X. Qiu, C. Wu, *Macromolecules* **1998**, *31*, 2972–2976.
- [3] Beispiele: a) K. Van Durme, S. Verbrugghe, F. E. Du Prez, B. Van Mele, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1054–1061; b) S. Luo, J. Xu, Z. Zhu, C. Wu, S. Liu, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 9132–9138; c) Y. Ono, T. Shikata, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10030–10031; d) H. Cheng, L. Shen, C. Wu, *Macromolecules* **2006**, *39*, 2325–2329; e) K. Van Durme, G. Van Assche, V. Aseyev, J. Raula, H. Tenhu, B. Van Mele, *Macromolecules* **2007**, *40*, 3765–3772; f) Y. Ono, T. Shikata, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 1511–1513; g) M. Keerl, V. Smirnovas, R. Winter, W. Richtering, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 344–347; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 338–341; h) M. Keerl, J. S. Pedersen, W. Richtering, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3093–3097.
- [4] a) A. D. Schlüter, J. P. Rabe, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 860–880; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 864–883; b) A. Zhang, L. Shu, Z. Bo, A. D. Schlüter, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 328–339; c) A. D. Schlüter, *Top. Curr. Chem.* **2005**, *245*, 151–191; d) H. Frauenrath, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 325–384; siehe auch: e) B. M. Rosen, C. J. Wilson, D. A. Wilson, M. Peterca, M. R. Imam, V. Percec, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6275–6540.
- [5] a) W. Li, A. Zhang, K. Feldman, P. Walde, A. D. Schlüter, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3659–3667; b) W. Li, A. Zhang, A. D. Schlüter, *Chem. Commun.* **2008**, 5523–5525; c) W. Li, D. Wu, A. D. Schlüter, A. Zhang, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 6630–6640.
- [6] E. E. Dormidontova, *Macromolecules* **2004**, *37*, 7747–7761.
- [7] B. Helms, J. M. J. Frechet, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1125–1148.
- [8] C. K. Ober, S. Z. D. Cheng, P. T. Hammond, M. Muthukumar, E. Reichmanis, K. L. Wooley, T. P. Lodge, *Macromolecules* **2009**, *42*, 465–471.
- [9] a) F. Cady, H. Qian, *Phys. Biol.* **2009**, *6*, 036011; b) D. Brutlag, A. Kornberg, *J. Biol. Chem.* **1972**, *247*, 241–248.
- [10] G. P. Drobny, J. R. Long, T. Karlsson, W. Shaw, J. Popham, N. Oyler, P. Bower, J. Stringer, D. Gregory, M. Mehta, P. S. Stayton, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2003**, *54*, 531–571.
- [11] a) K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess, *Multidimensional Solid-State NMR and Polymers*, Academic Press, London, **1994**; b) K. Saalwächter, *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **2007**, *51*, 1–

- 35; c) S. Schlick, *Advanced ESR Methods in Polymer Research*, Wiley-Interscience, Hoboken, **2006**.
- [12] a) K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess, *Phys. Rev. Lett.* **1991**, *66*, 3020–3023; b) A. Heuer, M. Wilhelm, H. Zimmermann, H. W. Spiess, *Phys. Rev. Lett.* **1995**, *75*, 2851–2854; c) U. Tracht, M. Wilhelm, A. Heuer, H. Feng, K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess, *Phys. Rev. Lett.* **1998**, *81*, 2727–2730.
- [13] a) M. R. Hansen, T. Schnitzler, W. Pisula, R. Graf, K. Müllen, H. W. Spiess, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4691–4695; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4621–4624; b) S. Ruthstein, A. M. Raitsimring, R. Bitton, V. Frydman, A. Godt, D. Goldfarb, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 148–160; c) D. Hinderberger, H. W. Spiess, G. Jeschke, *Appl. Magn. Reson.* **2010**, *37*, 657–683; d) C. Dockter, A. Volkov, C. Bauer, Y. Polyhach, Z. Joly-Lopez, G. Jeschke, H. Paulsen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2009**, *106*, 18485–18490.
- [14] a) D. Hinderberger, O. Schmelz, M. Rehahn, G. Jeschke, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 4716–4721; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4616–4621; b) R. Owenius, M. Engstrom, M. Lindgren, M. Huber, *J. Phys. Chem. A* **2001**, *105*, 10967–10977.
- [15] M. J. N. Junk, U. Jonas, D. Hinderberger, *Small* **2008**, *4*, 1485–1493.
- [16] B. R. Knauer, J. J. Napier, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4395–4400.
- [17] A. L. Kovarskii, A. M. Wasserman, A. L. Buchachenko, *J. Magn. Reson.* **1972**, *7*, 225–237.
- [18] N. M. Atherton, *Principles of Electron Spin Resonance*, Ellis Horwood, New York, **1993**.
- [19] N. Derkaoui, S. Said, Y. Grohens, R. Olier, M. Privat, *J. Colloid Interface Sci.* **2007**, *305*, 330–338.
- [20] S. Stoll, A. Schweiger, *J. Magn. Reson.* **2006**, *178*, 42–55.
- [21] P. M. Chaikin, T. C. Lubensky, *Principles of Condensed Matter Physics*, Cambridge University Press, Cambridge, **1995**.
- [22] Man beachte, dass bei der gewählten Polymerkonzentration ca. 30% der Spinsonden selbst bei hohen Temperaturen in hydrophilen Regionen verbleiben. Daher erscheint der vermutete Perkulationspunkt bei  $y_{DI} \approx 0.5$ , wenn  $(0.5/0.7 \approx 0.7)$  70% aller Spinsonden, die am Phasenübergang beteiligt sind, in hydrophoben Bereichen eingeschlossen sind.