

Polyphosphoester: eine neue Plattform für abbaubare Polymere

Tobias Steinbach und Frederik R. Wurm*

Abbaubare Polymere · Phosphor · Polyester ·
Polymersynthese · Polyphosphoester

Polyphosphoester (PPEs) spielen eine wichtige Rolle in der Natur. Sie strukturieren und bestimmen das Leben in Form von Desoxy- und Ribonukleinsäure (DNA und RNA) und speichern chemische Energie in Organismen als Pyrophosphate. In der Polymerchemie hingegen dominieren nicht-abbaubare Polyolefine und schwer abbaubare Polycarbonsäureester (PCEs), die heute in großem Maßstab industriell hergestellt werden. Neuere Arbeiten haben das Potenzial der PPEs für Anwendungen jenseits klassischer Flammenschutzadditive aufgezeigt und ein schlüssiges Konzept vorgestellt, um diese Biopolymerklasse in modernen Anwendungen einzusetzen, die sich die Biokompatibilität und Abbaubarkeit sowie die Möglichkeit zunutze machen, die Polymereigenschaften an individuelle Bedürfnisse anzupassen.

1. Einleitung

„Why Nature Chose Phosphates“ ist der Titel eines bekannten, 1987 publizierten Beitrags von Westheimer,^[1] in dem die besonderen Eigenschaften der Phosphoestergruppe zusammengefasst und mit anderen Estern und Amiden verglichen werden. Die relative Stabilität der Pyrophosphate in Wasser macht sie zu idealen Molekülen für die Energiespeicherung im Vergleich zu Carbonsäureanhydriden. Die negative Ladung der Phosphateinheiten in DNA und RNA ermöglicht eine nötige Stabilität, während andere Polyester schnell hydrolysiert würden. Darüber hinaus sind geladene Phosphat- und Pyrophosphatgruppen wichtige Abgangsgruppen in Substitutions- und Eliminierungsreaktionen innerhalb des biochemischen Stoffwechsels. Interessanterweise findet man diese Vorteile in der klassischen organischen Chemie nur selten, weil Chemiker auf hochreaktive (und damit häufig toxische) Verbindungen angewiesen sind, um eine Reaktion zum gewünschten Produkt in einem Minimum an Zeit zu führen.

Lebewesen sind auf Phosphor als einen essentiellen Mineralstoff für die Aufrechterhaltung des Lebens angewiesen. Kein anderes Element kann Phosphor ersetzen, weil die genetische Information aller lebender Organismen in Poly-

phospaten gespeichert ist. Außerdem gibt es keinen Ersatz für Adenosintriphosphat, welches die chemische Energie bereitstellt, die lebende Zellen für ihren Stoffwechsel, zur Signalweiterleitung, für den innerzellulären Transport und die DNA/RNA-Synthese benötigen. Des Weiteren sind Phosphatsalze und die entsprechenden Säuren ein wesentlicher Bestandteil der biologischen Puffersysteme. Insgesamt macht dieses vielseitige Anwendungsspektrum Phosphor und seine Verbindungen essentiell für alle bekannten Formen des Lebens.

Inspiriert von Biopolymeren imitieren Wissenschaftler deren Struktur und Eigenschaften mittels synthetischer Analoga (Abbildung 1). Naturkautschuk ist für diesen Prozess ein bekanntes Beispiel: Die Knappheit von natürlichem, aus dem Gummibaum gewonnenem Kautschuk während der Weltkriege hat zur Entwicklung von synthetischen Alternativen geführt und so die Chemie der Polyolefine mitbegündet. Polyester, insbesondere natürlich vorkommende Polyhydroxyalkanoate (PHAs), haben die synthetischen Analoga wesentlich ergänzt. Polyamide (z.B. Nylon) teilen die polaren Amid-Bindungen mit den natürlich vorkommenden Proteinen, und viel Forschungsaufwand wird derzeit betrieben, um die Sequenzkontrolle und beeindruckenden mechanischen Eigenschaften der Polypeptide der Spinnenseide zu imitieren.

Synthetische (Hauptketten-)Polyphosphoester (PPEs) sind interessante Strukturen, um biomimetische Bausteine für biokompatible und bioabbaubare Polymere zu realisieren, weil das Polymerrückgrat enzymatisch gespalten und somit unter physiologischen Bedingungen abgebaut werden kann. Die strukturelle Ähnlichkeit mit den Nukleinsäuren war der Anstoß für grundlegende Studien von Penczek und Mitarbeitern in den 1970er Jahren.^[2] Darüber hinaus macht der hydrolytische Abbau des Polymerrückgrats, mit oder ohne

[*] Dr. T. Steinbach, Dr. F. R. Wurm
Max-Planck-Institut für Polymerforschung
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: wurm@mpip-mainz.mpg.de

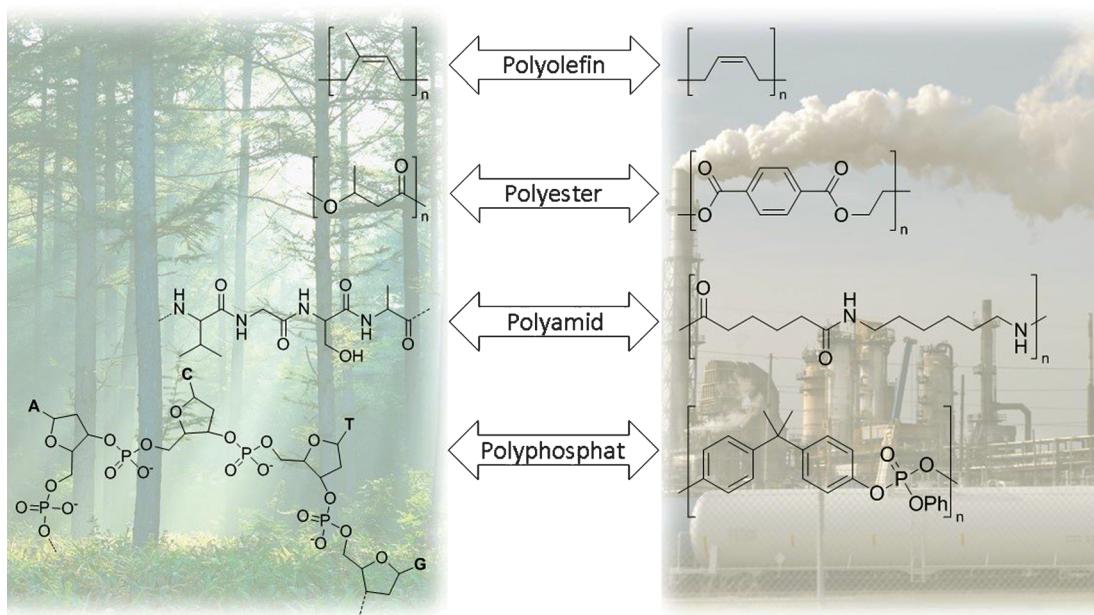


Abbildung 1. Vergleich der Strukturmotive natürlich vorkommender Polymere (links) mit industriell produzierten synthetischen Polymeren anhand prominenter Beispiele (rechts).

Hilfe eines speziellen Enzyms (z.B. der alkalischen Phosphatase), PPEs für die Materialwissenschaften interessant.

Die mechanischen und chemischen Eigenschaften der PPEs können durch Veränderung der Haupt- oder Seitenkette mühelos maßgeschneidert werden, sodass sowohl amorphe, wasserlösliche Materialien, als auch steife kristalline Kunststoffe erhalten werden können. Die Pentavalenz des zentralen Phosphors ermöglicht eine modulare Synthese mit hoher Dichte an funktionellen Gruppen, weil dieser nur durch zwei Esterbindungen am Aufbau der Polymerhauptkette beteiligt ist und somit jede Phosphateinheit eine zusätzliche Seitenkette tragen kann. Die Variation der Seitenkette eröffnet weitere Möglichkeiten, um nicht nur Polyphosphate zu erzeugen, sondern macht auch Polyphosphonate oder -phosphoamide zugänglich (Abbildung 2). Diese Modularität ist entscheidend für die Entwicklung von neuen multifunktionalen Polymeren und macht PPEs komplementär zu bereits etablierten Materialien.

Das Interesse an phosphorhaltigen Polymeren besteht seit der Entdeckung ihrer flammhemmenden Eigenschaften in den 1950er Jahren. Aufgrund der kosten- und energieintensiven Ausgangsmaterialien, die in der Regel aus Phosphatgestein gewonnen werden, ist die Forschung allerdings seit den 1960er Jahren zurückgegangen. Darüber hinaus wurden meist nur begrenzte Molekulargewichte erhalten, und die synthetisierten Materialien zeigten schlechte mechanische Eigenschaften. Andererseits besitzen PPEs eine hohe thermische Stabilität und außergewöhnliche Hafteigenschaften auf Gläsern, Metallen und Zementen. Insbesondere Polyphosphate, die biologisch abbaubaren und biokompatiblen Analoga der natürlichen Biopolymere DNA und RNA, erwiesen sich als interessante Systeme, für wasserlösliche und stimuliresponsive Materialien, um beispielsweise die Lösungseigenschaften durch Änderung der Temperatur, der Ionenstärke oder des pH-Wertes für eine bestimmte Anwendung einzustellen. Diese Eigenschaften machen PPE



Tobias Steinbach studierte Polymerwissenschaften an der University of Massachusetts in Amherst (USA) bei Prof. Alejandro L. Briseno und an der École Polytechnique Fédérale de Lausanne (Schweiz) bei Prof. Harm-Anton Klok sowie Chemie an der Universität Mainz, wo er 2011 sein Diplom erhielt. Im Februar 2015 schloss er seine Promotion über die Herstellung neuer Polyphosphoester für Bioapplikationen in der Gruppe von Dr. Frederik Wurm ab. Seine Arbeit wurde durch ein Stipendium des Max Planck Graduate Center gefördert.



Frederik Wurm studierte Chemie an der Universität Mainz. Nach seiner Promotion bei Prof. Holger Frey über hyperverzweigte makromolekulare Architekturen absolvierte er ab 2009 als Feodor-Lynen-Stipendiat ein Postdoktorat an der ETH Lausanne bei Prof. Harm-Anton Klok, um an neuen Biokonjugationsstrategien zu forschen. Seit 2012 ist er Mitglied der Junior Faculty des Max Planck Graduate Center und Gruppenleiter am MPI für Polymerforschung in der Abteilung von Prof. Katharina Landfester. Seine Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung von Nanotherapeutika, das Design biomimetischer, phosphorhaltiger Materialien, metallocenhaltige Polymere und die Anwendung anionischer Polymerisationstechniken.

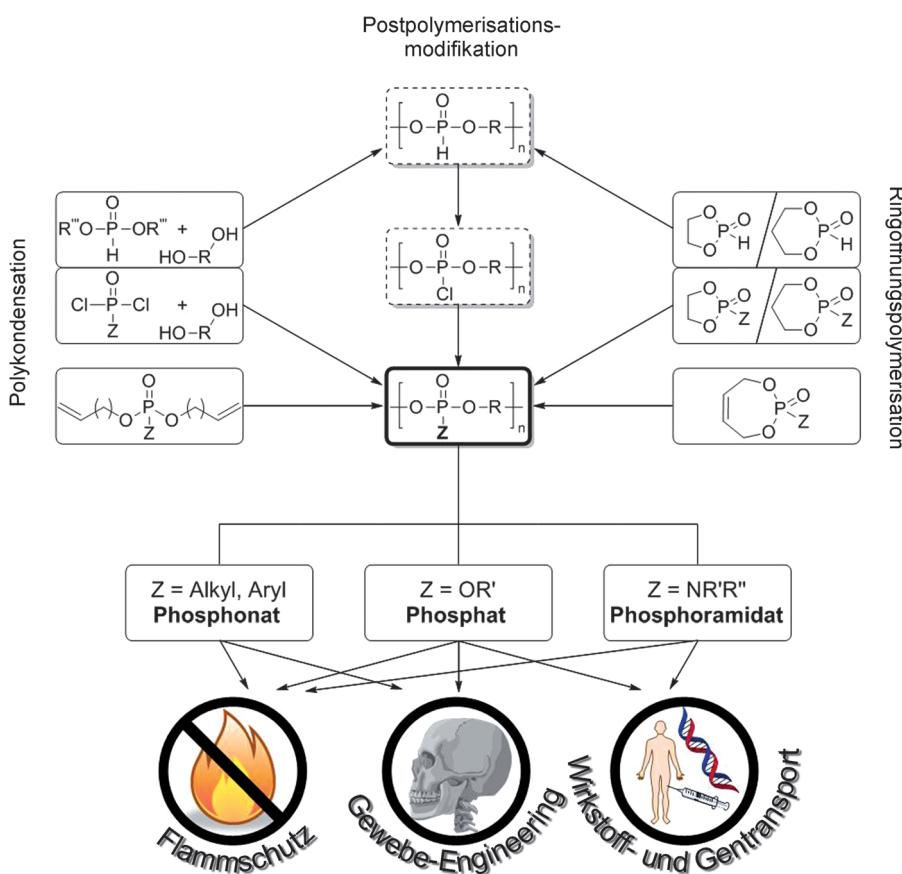


Abbildung 2. Synthesewege zur Herstellung von PPEs und deren Hauptanwendungsgebiete.

wahrscheinlich zu den vielversprechendsten Polymeren im Bereich der Biomedizin.

In diesem Kurzaufsatze geben wir einen Überblick der aktuellsten Fortschritte in der PPE-Chemie und stellen moderne Syntheseverfahren vor, welche die Variation der Haupt- und Seitenkette erlauben. Der Kurzaufsatze ist in drei Abschnitte unterteilt: Der erste Teil vergleicht die unterschiedlichen Synthesewege für PPEs mit einem Fokus auf neueren Techniken. Im zweiten Abschnitt werden das Abbauberhalten und die potentielle Toxizität von Homo- und Copolymeren der PPEs bzw. deren Abbauprodukten diskutiert, die für jede Bioanwendung in Betracht gezogen werden müssen. Der dritte Teil fasst moderne PPE-basierte Wirkstofftransportsysteme zusammen, gefolgt von einer Diskussion über polymere Nanopartikel als Wirkstoffträger. Am Ende werden schließlich noch Systeme auf Basis von PPE-Blockcopolymern und Proteinen diskutiert.

2. Synthesestrategien für die PPE-Plattform

Effiziente und kontrollierte Polymerisationsmethoden sind die Voraussetzung, um Polymereigenschaften gezielt einzustellen und die Materialien für verschiedenste Anwendungen zu gewinnen. Dies reicht von inertnen und hydrophoben Materialien bis hin zu bioaktiven und wasserlöslichen Polymeren und verschiedenen Polymerarchitekturen (linear,

(hyper)verzweigt oder vernetzt). Diese Anforderungen können durch Polykondensation, Polyaddition, ionische, enzymatische und Metathesepolymerisation realisiert werden, die bereits bei der Herstellung von PCEs, Polyamiden, Polyethern, Polyolefinen und anderen synthetischen Polymeren verwendet werden.

Polykondensation. PPEs werden bis heute hauptsächlich über Polykondensationsreaktionen synthetisiert. Polykondensationen gehören zur Klasse der Stufenwachstumspolymerisationen, die das Entfernen eines flüchtigen Nebenprodukts (beispielsweise Wasser, Alkohol oder Chlorwasserstoff) durch azeotrope Destillation oder Vakuum erfordern, um das Reaktionsgleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben. Das erste Polyphosphat wurde von Arvin 1934 durch Umsetzung von Phosphoroxychlorid mit Bisphenol A und Phenol erhalten.^[3] Im Anschluss an diese Experimente konnte Cass eine Bibliothek von Polyphosphaten synthetisieren und beobachtete deren flammhemmenden Eigenschaften zum ersten Mal (Abbildung 3).^[4] Jedoch hatten die

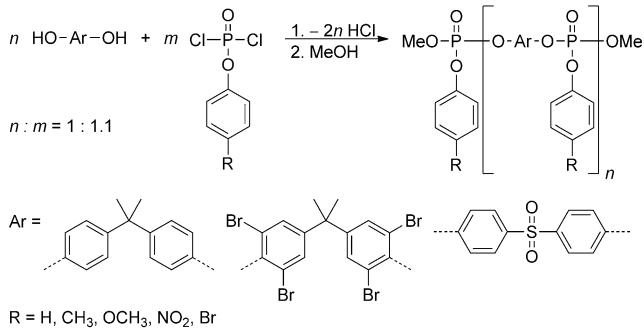


Abbildung 3. Synthese von Polyphosphaten durch Polykondensation von Bisphenolen mit Phosphodichloriden.^[5]

hohen Kosten und die niedrigen Molekulargewichte der erhaltenen PPEs verhindert, dass sie mit halogenierten aromatischen Flammeschutzmitteln konkurrieren konnten, bis die Gesetzgebung in den letzten Jahren nichthalogenierte Alternativen gefordert hat.

Polykondensationsreaktionen werden unter verschiedenen Bedingungen durchgeführt: Beispielsweise in der Schmelze, unter Lewis-Säure-Katalyse, durch Hochtemperatur-Lösungspolymerisation oder wässrige Grenzflächenpolykondensation mit einem Phasentransferkatalysator. Durch Phasentransferreaktionen wurden bereits Polymere mit hohen Molekulargewichten (über 40000 g mol⁻¹) und relativ komplexen Strukturen erzeugt, z.B. durch die Einführung

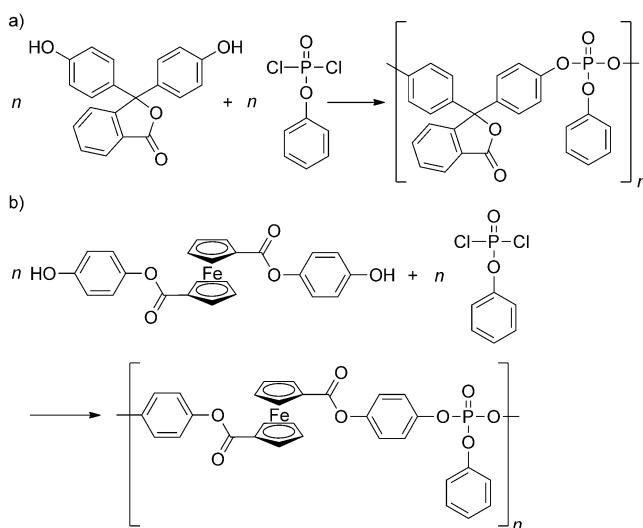


Abbildung 4. Synthese eines a) Phenolphthalein-haltigen und b) eines Ferrocen-haltigen Polyphosphats durch Polykondensation. Beide Polymere haben flammhemmende Eigenschaften.^[6b,c]

von Phenolphthalein oder Ferrocen in das Polymergerüst, um die Hitzebeständigkeit zu erhöhen und die Verkohlung im Brandfall zu beschleunigen (Abbildung 4).^[6]

Drastische Reaktionsbedingungen (Temperaturen bis 300 °C, Vakuum, Bildung saurer Nebenprodukte) sind oft notwendig, um hochmolekulare Polymere durch Polykondensationsreaktionen zu erhalten, was die Einführung von funktionellen Gruppen begrenzt. Andere, milder Verfahren können jedoch noch nicht mit der industriellen Polykondensation konkurrieren, weil viele Ausgangsmaterialien für die klassischen Verfahren kommerziell erhältlich sind und die Einführung von (inerten) aromatischen oder aliphatischen Diolen in das Polymerrückgrat unkompliziert ist.

Polyaddition. Auch Polyadditionen gehören zu den Stufenwachstumspolymerisationen, jedoch entfällt die Entfernung eines flüchtigen Nebenprodukts, um das Reaktionsgleichgewicht zu verschieben. PPEs werden durch Reaktion von Bisexpoxidien mit Phosphodichloriden unter Verwendung eines quartären Oniumsalz-Katalysators hergestellt. Man erhält Polymere mit Molekulargewichten zwischen 10000 und 25000 g mol⁻¹. Außerdem wurde die Polyaddition von Bisoxetanen mit Phosphodichloriden berichtet.^[7]

Kettenwachstumspolymerisation. Kettenwachstumspolymerisationen erlauben die Synthese von wohldefinierten PPEs, sowohl in Bezug auf ihre Molekulargewichtsverteilung als auch ihrer Mikrostruktur. Durch die anspruchsvolle und energieintensive Monomersynthese ist diese Technik jedoch mehrheitlich nur von akademischem Interesse. Besonders die Ringöffnungs-

lymerisation (ROP) ermöglicht die definierte Einführung von funktionellen Gruppen in α - oder ω -Position über funktionelle Initiatoren oder Abbruchreagentien. Darüber hinaus können durch einen sogenannten „lebenden“ Polymerisationsmechanismus, bei dem der Monomerumsatz nicht durch die Reaktanten oder Nebenreaktionen limitiert ist, hochmolekulare ($M_w > 30000 \text{ g mol}^{-1}$) Polymere mit niedrigen Polydispersitäten ($\text{PDI} < 1.2$) erzeugt werden.

Die Entwicklung der ROP für die Herstellung von PPEs ist eng mit den Fortschritten der PCE-Synthese verbunden. Das prominenteste Beispiel für eine Kettenwachstumsreaktion ist die ROP von Lactonen und Dilactonen, wie z.B. ϵ -Caprolacton oder Lactid. In Anlehnung an diese Systeme können auch verschiedene fünf- und sechsgliedrige cyclische Phosphoester polymerisiert werden, wie durch Penczek und Mitarbeiter in den 1970er Jahren intensiv untersucht wurde. Die Herstellung der cyclischen Monomere folgt der Synthese von cyclischen Alkylphosphiten nach Lucas und Mitarbeitern aus dem Jahre 1950.^[8] Die anschließende Oxidation mit Sauerstoff erzeugt die entsprechenden cyclischen Phosphate, die sogenannten Dioxaphospholanoxide (Abbildung 5).^[9]

Durch ihre hohe Ringspannung (15–30 kJ mol⁻¹) sind die fünfgliedrigen cyclischen Phosphate ideale Monomere für die ROP. Für die Polymerisation von sechsgliedrigen Ringen wurde hingegen berichtet, dass nur niedermolekulare Polymere und Oligomere gebildet werden konnten, was auf eine geringere Ringspannung zurückgeführt wird. Die ROP von fünf- und sechsgliedrigen cyclischen Monomeren kann durch kationische, anionische und Insertionsmechanismen erreicht werden. Kationische Initiatoren (z.B. protische Säuren, Lewis-Säuren oder Alkylierungsmittel) wurden in den Anfängen der PPE-Chemie verwendet, wobei hauptsächlich Oligomere erhalten wurden.^[2a,20] Ähnliche Berichte findet man

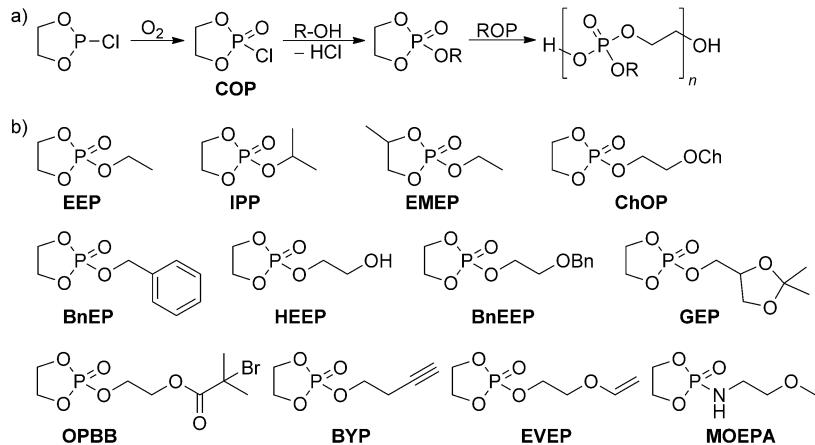


Abbildung 5. a) Syntheseroute der Dioxaphospholanoxid-Monomere über COP (2-Chlor-1,3,2-dioxaphospholanoxid) und die entsprechende Ringöffnungspolymerisation. b) Auswahl von Dioxaphospholanoxid-Monomeren: EEP (Ethylethylenphosphat), IPP (Isopropoxyethylenphosphat),^[10] EMEP (2-Ethoxy-4-methyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan),^[11] ChOP (2-Cholesteryl-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan),^[12] BP (2-Benzyl-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan),^[13] HEEP (Hydroxyethoxyethylenphosphat),^[14] BnEEP (Benzyl-geschütztes HEEP),^[15] GEP (Glycidylethylenphosphat),^[16] OPBB (2-Oxo-1,3,2-dioxaphosphoroyl-oxyethyl-2'-brom-isobutyrat),^[12] BYP (2-(But-3-in-1-yloxy)-2-oxo-1,3,2-dioxaphospholan),^[17] EVEP (2-Ethylenglycolvinylether-1,3,2-dioxaphospholanoxid)^[18] und MOEPA (N-Methoxyethylphospholanamid).^[19]

für PCEs, sodass die kationische Polymerisation heute als unattraktiv für die ROP von cyclischen Estern betrachtet wird.^[21] Auch eine anionische Ringöffnung, beispielsweise mit Natrium, Lithiumaluminiumhydrid oder Ammoniak als Nukleophil, ergibt nur schlecht definierte PPEs. Die Verwendung von Triisobutylaluminium, Grignard-Reagentien oder Butyllithium hingegen führt zu Polymeren mit Molekulargewichten bis zu $100\,000 \text{ g mol}^{-1}$, sowohl für PCEs als auch für PPEs.^[22] Andere Basen (z.B. Triethylamin, Kaliumbenzoat) initiieren die Polymerisation bei erhöhten Temperaturen, werden aber heute kaum genutzt.^[23]

Die anionische oder kationische Polymerisation stellt mehrere Herausforderungen: So müssen beispielsweise funktionelle Gruppen in den Monomeren geschützt werden, um eine Reaktion mit dem aktiven Kettenende zu vermeiden. Außerdem kann eine unerwünschte Deprotonierung des Monomers (mit starken Basen) die Polymerisation beenden. Ferner ist die Verwendung von metallischen Initiatoren (z.B. die oben erwähnten Aluminiumalkylate) oft ungeeignet, falls Biokompatibilität und Resorbierbarkeit der Materialien vorgesehen ist.

Metalcarboxylate zählen zu den wirksamsten Katalysatoren für ROPs, die nach einem Insertionsmechanismus verlaufen. Der wahrscheinlich bekannteste Katalysator ist Zinn(II)-2-ethylhexanoat, $\text{Sn}(\text{Oct})_2$, der einzige von der FDA zugelassene metallhaltige Katalysator für Biopolymere. Der Mechanismus der Polymerisation wurde von Kowalski, Kricheldorf und Penczek für die Polymerisation von Lactid genau beschrieben,^[24] ein ähnlicher Verlauf wird für die ROP cyclischer Phosphoester angenommen.^[25] Die so hergestellten PPEs weisen eine enge Molekulargewichtsverteilung und ein einstellbares Molekulargewicht bis ca. $15\,000 \text{ g mol}^{-1}$ auf. $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ wird auch häufig zur Polymerisation funktioneller Phosphate bzw. bei der Verwendung empfindlicher Initiatoren genutzt.^[26]

Eine aktuelle Herausforderung der Polymerwissenschaften, und insbesondere für die Polyestersynthese, ist die Vermeidung toxischer Katalysatoren, wie beispielsweise Schwermetallverbindungen. Auch hier sind erste Erfolge bei der Synthese von PCEs berichtet worden, die dann in folgenden Jahren für die Phosphatpolymerisation adaptiert wurden. 4-Aminopyridinderivate, wie z.B. DMAP (4-Dimethylaminopyridin) und PPY (4-Pyrrolidinopyridin), eignen sich sehr gut für die Polymerisation von Lactid.^[27] Die Polymerisationsgeschwindigkeit und Stereoselektivität der Katalysatoren wurde anfänglich durch die Zugabe von Thioharnstoffderivaten variiert und somit bifunktionelle Organokatalysatoren erzeugt. In aktuellen Arbeiten sind diese meist durch Amidine (z.B. DBU = 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en) und Guanidine (z.B. TBD, MTBD) als Einzelkatalysatoren abgelöst worden.^[28] Diese Organobasen, auch „Superbasen“ genannt, wurden zuerst von Iwasaki und Mitarbeitern für die Herstellung von PPEs verwendet.^[29] Die Gruppe um Clément verwendete für die PPE-Synthese eine Mischung aus einem Thioharnstoffderivat und DBU, wodurch weniger Umesterungen der Polyphosphatkette beobachtet wurden, analog zu der berichteten Polymerisation von Lactid.^[30] PPEs mit Molekulargewichten bis etwa $100\,000 \text{ g mol}^{-1}$ ($\text{PDI} < 1.10$) und komplexe Polymerarchitekturen sind auf diesem

Wege zugänglich, jedoch darf dabei die Entfernung der Organokatalysatoren aus den erhaltenen Polymeren nicht unterschätzt werden.^[17, 31]

Enzymatische Polymerisation. Die enzymatische Polymerisation von cyclischen Estern und Carbonaten konnte mit verschiedenen Lipasen realisiert werden. Potenziell toxische metallhaltige Katalysatoren und Organobasen, die aus den Polyester entfern werden müssen, können damit vermieden werden. Lactone mit Ringgrößen zwischen 4 und 17 Einheiten konnten durch Lipasen polymerisiert werden, wodurch Polyester mit Molekulargewichten von bis zu $50\,000 \text{ g mol}^{-1}$ erhalten wurden.^[32a] In Anlehnung an die PCE-Synthesen berichten Wen und Zhuo über die Oligomerisierung eines cyclischen Phosphats mit einem Lipasekatalysator.^[32b] Allerdings konnten selbst bei erhöhten Temperaturen (100°C) keine hohen Molekulargewichte ($M_w \sim 1700 \text{ g mol}^{-1}$) erhalten werden. Die Polydispersität des Oligomers wurde nicht bestimmt, jedoch kann man erwarten, dass durch die langen Reaktionszeiten ($> 120 \text{ h}$) und erhöhten Temperaturen breite Molekulargewichtsverteilung resultieren, weil dadurch Umesterungsreaktionen begünstigt werden. Da die erreichbaren Molekulargewichte der enzymatischen Polymerisation von PPEs begrenzt scheinen, gibt es bis heute keine weiteren Studien, jedoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass andere Enzyme höhermolekulare Polymere erzeugen könnten.

Polymerisation mittels Olefinmetathese. Funktionelle PPEs mit hohen Molekulargewichten können über die Olefinmetathesepolymerisation ausgehend von leicht verfügbaren und handhabbaren Monomeren hergestellt werden. Die Kombination der hohen Toleranz gegenüber funktioneller Gruppen moderner Metathese-Katalysatoren (**G1**: Grubbs-Katalysator der ersten Generation;^[33] **G2**: Grubbs-Katalysators der zweiten Generation;^[34] **G3**: Grubbs-Katalysator der dritten Generation;^[35] **H-G 2**: Hoveyda-Grubbs-Katalysator der zweiten Generation)^[36] mit den Vorteilen sowohl der Stufenwachstums- (z.B. schnelle Monomersynthese) als auch der Kettenwachstumspolymerisation (z.B. funktionelle Endgruppen, Blockcopolymere) ermöglicht die Herstellung einer Reihe von Polymeren mit maßgeschneiderten Eigenschaften.

Die acyclische Dien-Metathese (ADMET) ist eine Polykondensation, wohingegen die Ringöffnungsmethesepolymerisation (ROMP) eine Kettenwachstumspolymerisation darstellt, welche beide durch entsprechende Metallcarbene katalysiert und initiiert werden. ADMET-Monomere besitzen typischerweise zwei endständige Doppelbindungen, die während des Stufenwachstums unter Abspaltung von Ethylen, dem Kondensationsprodukt, polymerisieren. ROMP-Monomere sind in der Regel gespannte, ungesättigte Ringsysteme. Beide Techniken wurden für die Synthese von hochmolekularen Modellverbindungen eingesetzt, um z.B. die Auswirkungen von präzise platzierten, polaren Gruppen innerhalb einer Polyethylenkette auf die Kristallisation zu untersuchen. Kürzlich konnten zum Beispiel Mecking und Mitarbeiter zeigen, dass die Anzahl der Estergruppen pro 1000 Methylenenheiten von aliphatischen PCEs, die über ADMET hergestellt wurden, einen starken Einfluss auf die Schmelztemperatur des Polymers besitzt, weil die Estergruppen die Kristallisation stören.^[37] Um sich weiter dem Polyethylen und seinen thermischen Eigenschaften anzunä-

hern, entwickelte dieselbe Gruppe eine elegante Synthese „ulralangkettiger“ PCEs über ein Metatheseverfahren.^[38]

Analog zur ersten Synthese von PCEs mittels ADMET-Polymerisation von Wagener und Mitarbeitern aus dem Jahr 1991^[42] können phosphorhaltige Monomere durch einfache Veresterung eines Phosphorsäure- oder Phosphonsäurederivats mit einem ω -ungesättigten Alkohol erhalten werden. Die Polymerisation wird von Grubbs-Katalysatoren vermittelt und erfolgt bei moderaten Temperaturen und reduziertem Druck (Abbildung 6). Auf diese Weise konnten Polyphosphate und Polyphosphonate über ADMET-Polykondensation hergestellt werden. Die Modularität der eingesetzten Monomere ermöglicht das Einstellen der Materialeigenschaften, z.B. der Hydrophobie. Ein funktionelles hydrophobes

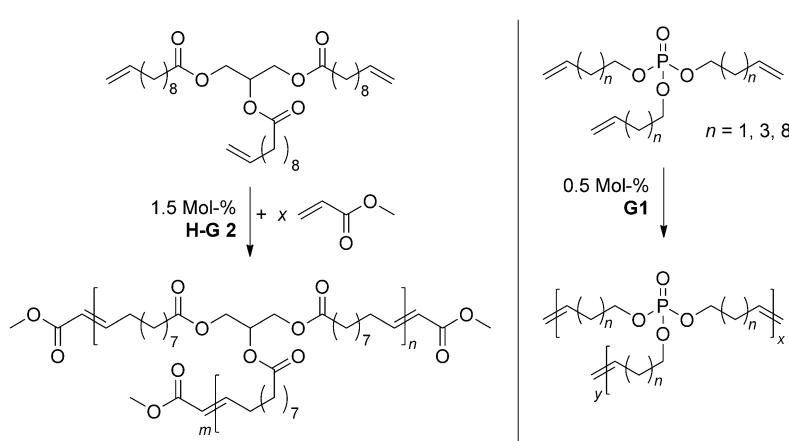


Abbildung 7. ATMET-Polymerisation eines trifunktionellen, ungesättigten Monomers zur Herstellung hyperverzweigter PCEs (links) und PPEs (rechts).^[44, 45]

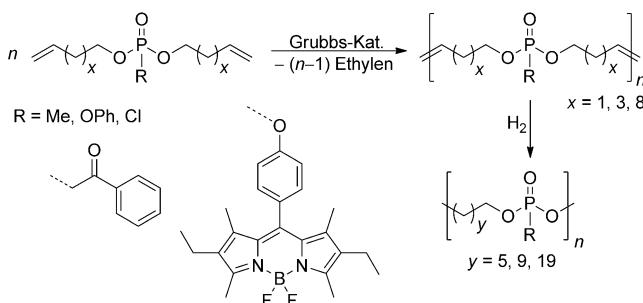


Abbildung 6. Durch ADMET-Polymerisation erhaltene, lineare ungesättigte PPEs ergeben gesättigte PPEs nach Hydrierung. Mit BODIPY-Farbstoff markierte Polyphosphate,^[39] reaktive Poly(chlorophosphate)^[40] und Polyphosphonate, z.B. für den Einsatz in einer polymervermittelten HWE-Olefinierung,^[41] sind von funktionalen Monomeren aus zugänglich.

ADMET-Monomer wurde in unserer Gruppe für die polymervermittelte Horner-Wadsworth-Emmons(HWE)-Reaktion entwickelt: Die Verwendung von reaktiven Polyphosphonaten erleichtert die Aufreinigung des Reaktionsgemisches, weil das Polymer während der HWE-Reaktion in das entsprechende Polyphosphat (als Nebenprodukt) umgewandelt wird. Dieses lässt sich leicht durch Fällung aus der Mischung entfernen, und das gewünschte Produkt der HWE-Reaktion bleibt im Überstand zurück.^[41] Ferner wurden mittels Miniemulsion polymere Nanopartikel aus hydrophoben PPEs hergestellt, die eine starke Bindungsaffinität zu Modell-Knochengewebe aufwiesen, was zur potenziellen Freisetzung von Wirkstoffen am Knochen genutzt werden kann.^[43] Die Zellaufnahme von solchen nanopartikulären Arzneistoffträgern kann unter Verwendung eines BODIPY-modifizierten Phosphatmonomers durch Fluoreszenzmikroskopie verfolgt werden.^[39]

Die acyclische Trien-Metathese (ATMET) erfordert Monomere mit drei olefinischen Gruppen und produziert ungesättigte, hyperverzweigte Polymere. Auch hier wurden zunächst PCEs hergestellt. Triglyceride werden als trifunk-

tionelle Monomere und Acrylsäuremethylester als Abbruchreagentien verwendet, um die Funktionalität in der Peripherie einzustellen (Abbildung 7).^[44] Die Pentavalenz des Phosphors bietet dagegen die Möglichkeit, direkt drei Funktionalitäten durch die Veresterung von Phosphoroxychlorid mit ω -ungesättigten Alkoholen herzustellen. Hyperverzweigte, ungesättigte PPEs von diesen Phosphotriestern wurden für das Abfangen von Singulett-Sauerstoff in optischen Prozessen verwendet. Diese Polymere fungieren als Matrix für die Triplett-Triplett-Anniliations-Photonenaufkonversion, die somit unter Umgebungsbedingungen ablaufen kann.^[45] Ferner wurden hyperverzweigte PPEs auch als Flamschutzadditive untersucht und mit herkömmlichen Polyphosphat-basierenden Flamschutzmitteln (beispielsweise BDP) verglichen.^[46]

Die ROMP dient zur Herstellung von Polyolefinen aus gespannten cyclischen Monomeren, wie z.B. Norbornen oder Cyclooctenderivaten.^[47] Für die Herstellung von PCEs aus gespannten, ungesättigten Lactonen (z.B. eines ϵ -Caprolactonderivats) wurde jedoch gefunden, dass der Grubbs-Katalysator die Polymerisation nicht initiiert.^[48] Umsatz zu hohen Molekulargewichten wurde nur unter Verwendung eines Schrock-Katalysators beobachtet. Makrocyclische Olefin-Monomere mit praktisch vernachlässigbarer Ringspannung können jedoch mittels der ROMP zu hohen Molekulargewichten polymerisiert werden.^[49] Diese Polymerisation wird als ED-ROMP, d.h. Entropie-getriebene Polymerisation bezeichnet.^[50]

Im Gegensatz zu PCEs können PPEs ausgehend von gespannten Ringsystemen hergestellt werden, die durch Veresterung einer Phosphor- oder Phosphonsäure mit einem ungesättigten Diol (beispielsweise *cis*-2-Buten-1,4-diol) zugänglich sind. Da die Ringspannung der 7-gliedrigen ROMP-Monomere relativ gering ist, beobachtet man im Vergleich zu anderen Systemen längere Reaktionszeiten und niedrigere Molekulargewichte für die entsprechenden Homopolymere.^[43b, 51] Die 7-gliedrigen phosphorhaltigen ROMP-Monomere (Abbildung 8) ergeben Polymer mit Molekulargewichten von etwa 5000 g mol^{-1} und werden durch G3 initiiert. Das Molekulargewicht (bis 50000 g mol^{-1}) sowie die Kristallinität

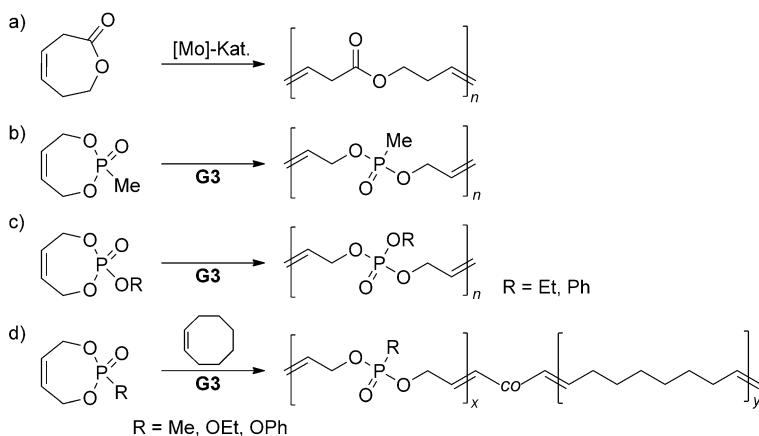


Abbildung 8. Ringöffnungsmetathese-(Co)polymerisation (ROMP) von a) einem ungesättigten ϵ -Caprolacton (6,7-Dihydro-2(3H)-oxepinon) initiiert durch einen Schrock-Katalysator,^[48] b) 2-Methyl-4,7-dihydro-1,3,2-dioxaphosphepinoxid und c) 2-Ethoxy- bzw. 2-Phenoxy-4,7-dihydro-1,3,2-dioxaphosphepinoxid.^[43b, 51] d) Copolymerisation mit *cis*-Cycloocten ergibt abbaubare, hochmolekulare Polymere.

können durch Copolymerisation mit *cis*-Cycloocten erhöht werden. Die thermischen Eigenschaften wurden durch das Monomer-Beschickungsverhältnis eingestellt, wodurch die ROMP von PPEs eine vielseitige Technik darstellt, um sowohl abbaubare hydrophile als auch hydrophobe PPE herzustellen.

3. Abbaubarkeit und Toxizität

Aliphatische PCEs haben wegen ihrer vorteilhaften mechanischen Eigenschaften und ihrer potentiellen (biologischen) Abbaubarkeit ein großes Interesse der Wissenschaft und Industrie auf sich gezogen. Zum Beispiel haben Polymere wie Polymilchsäure (PLA), Polyglykolsäure (PGA) und Polycaprolacton (PCL) bedeutende Anwendungen als kompostierbare Alltagsgegenstände (z.B. Beutel und Becher) oder bioresorbierbare chirurgische Fäden gefunden. Ein langsamer biologischer bzw. hydrolytischer Abbau dieser Materialien, bedingt durch die inhärent hohe Kristallinität und Hydrophobie, ist jedoch bei einigen Anwendungen unerwünscht. Darüber hinaus ist die Einführung zusätzlicher Funktionalitäten in PCEs herausfordernd, weil die Postmodifikation von Polyester generell schwierig ist und funktionale Monomere nicht leicht zugänglich sind. Die Copolymerisation mit Phosphaten kann diese Probleme überwinden, weil die so erhaltenen Materialien die Eigenschaften der Homopolymere vereinen und so die Materialeigenschaften an die individuellen Anforderungen angepasst werden können. Die Arbeitsgruppe Leong hat den Abbau solcher PPE-PCE-Copolymeren mit den entsprechenden PCE-Homopolymeren bei neutralem pH verglichen und einen beschleunigten Abbau der Copolymeren beobachtet, welcher auf eine geringe Kristallinität und eine erhöhte Hydrophilie dieser Strukturen zurückgeführt werden kann.^[52]

Der beschleunigte Abbau von PPE-PCE-Copolymeren ist eine bedeutende Eigenschaft, weil die eingeführten Phosphoesterbindungen sowohl spontan durch Hydrolyse, als auch

durch enzymatischen Abbau gespalten werden können. Beide Abbauprozesse sind pH-abhängig, wie in detaillierten Untersuchungen von Penczek, Wang, Iwasaki und Yan gezeigt werden konnte.^[53] Penczek konnte nachweisen, dass die Seitenkette vorzugsweise unter sauren Bedingungen abgespalten wird, während die Haupt- und Seitenketten gleichermaßen mit ähnlichen Reaktionsgeschwindigkeit in basischem Milieu angegriffen werden. Außerdem können abhängig vom pH-Wert zwei Mechanismen der Hydrolyse unterschieden werden, weil die sterisch weniger gehinderte Seitenkette, verglichen mit dem Polymerrückgrat, anfälliger für einen nukleophilen Angriff (von z.B. Wasser) unter sauren Bedingungen ist. Hingegen wird unter basischen Bedingungen die Hydrolyse durch einen nukleophilen Angriff auf das Phosphatzentrum vermittelt, wobei entweder die Seitenketten abgetrennt oder die Hauptkette gespalten werden kann. In jedem Fall wird jedoch ein wesentlich schnellerer Abbau unter basischen als unter sauren Bedingungen beobachtet.^[53a]

Die Abbaugeschwindigkeit kann durch Veränderung der chemischen Struktur der Hauptkette und Seitenketten eingestellt werden. Leong und Mao konnten beispielsweise einen beschleunigten hydrolytischen Abbau eines Polyphosphats mit Aminogruppen in der Seitenkette zeigen.^[54] Ähnliche Beobachtungen wurden von Wooley und Mitarbeitern berichtet, die die pH-abhängige Hydrolyse eines Polyphosphoamidats mit ^{31}P -NMR-Spektroskopie untersuchten. Die Hydrolyse dieser Strukturen ist bei niedrigen pH-Werten beschleunigt und ermöglicht das Design einer säurespaltbaren Phosphoamidatbindung zu einem Therapeutikum, welches im sauren Milieu des Tumorgewebes oder während der endosomalen Zellaufnahme freigesetzt werden könnte.^[19]

Die Abbauprodukte und deren mögliche Zytotoxizität ist ein entscheidender Parameter für jedes Material im biomedizinischen Bereich.^[53b] PCEs, beispielsweise PLA und PGA, werden als biokompatible und biologisch abbaubare Materialien beschrieben, aber ihre Abbauprodukte zeigten toxische Effekte bei hohen Konzentrationen (die jedoch kaum in tatsächlichen Anwendungen auftreten dürften).^[55] Die meisten wasserlöslichen PPEs werden mittels der AROP aus den entsprechenden Dioxaphospholanoiden hergestellt, wodurch Ethylenglykol die verbrückende Einheit des Polyester darstellt. Die Freisetzung von Ethylenglykol beim Abbau dieser Strukturen wurde von Yan und Mitarbeitern in einer detaillierten NMR-Studie untersucht.^[56] Darüber hinaus zeigten die entstehenden Abbauprodukte in Konzentrationen bis zu 10 mg mL^{-1} keine toxischen Wirkungen auf die behandelten Zelllinien. Jedoch muss die Toxizität polymerer Strukturen vor jeder Anwendung zusätzlich in höheren Lebensformen untersucht werden, da toxische Effekte häufig erst durch die Störung des komplexen Stoffwechsels der Säugetiere auftreten, welcher in Zellexperimenten nicht simuliert werden kann.

Eine detaillierte Studie über den Einfluss von PPE-Nanopartikeln auf die Zytotoxizität, die Immuntoxizität und das Fouling (die mikrobiologische Besiedlung von Oberflächen)

wurde von Wooley veröffentlicht.^[57] Die Änderung der Oberflächeneigenschaften hatte einen bemerkenswerten Einfluss auf die Zytokinproduktion von Makrophagen der Maus. Mizellen und PPE-Nanopartikel aus PPE-Blockcopolymeren mit unterschiedlicher Oberflächenladung (nicht-ionische, anionische, kationische und zwitterionisch) wurden hergestellt und als potentielle Transfektionsvektoren für Therapeutika und Nukleinsäuren untersucht. Die zytotoxische Wirkung war signifikant geringer verglichen mit einigen kommerziellen Systemen (z.B. Lipofectamine, PEI) und konnte durch Vernetzung der Mizellen weiter verringert werden. Vor allem die zwitterionischen Mizellen und Partikel zeigten sowohl eine vernachlässigbare Zytotoxizität als auch eine begrenzte Adsorption von Zytokinen und haben deshalb ein geringes immunotoxisches Profil.

PPEs sind vielversprechende Materialien für biomedizinische Anwendungen aufgrund ihrer geringen Toxizität und ihrer potenziellen biologischen Abbaubarkeit. Deshalb wurden Copolymeren mit anderen etablierten biokompatiblen Polymere hergestellt, um die Selbstassemblierung und das Abbauberhalten dieser neuen phosphorhaltigen Materialien zu untersuchen. Ein thermoresponsives Blockcopolymer aus PEG und PPE wurde von Wang beschrieben, welches aufgrund des Auftretens eines Phosphat-Polyanions, das den Abbau weiter beschleunigt, eine geringe Toxizität in vitro und ein autokatalytisches Abbauberhalten bei neutralem pH zeigte.^[53b] Dieses autokatalytische Abbauberhalten wurde mittels GPC untersucht, die eine Abnahme des Molekulargewichts von 7% nach zwei Monaten und mehr als 60% nach 8 Monaten anzeigen. Der Abbau dieser Strukturen kann durch enzymatische Katalyse beschleunigt werden. Ein vollständig biologisch abbaubares Triblock-Copolymer (PPE-PCL-PPE) wurde von Wang und Mitarbeitern hergestellt, das Mizellen aus einer hydrophilen PPE-„Schale“ und einem hydrophoben PCL-„Kern“ bildet und somit ein hydrophobes Therapeutikum transportieren kann.^[53d] Die mikellaren Strukturen werden unter enzymatischer Katalyse, insbesondere durch Lipasen und Phosphodiesterase I (ein cytosomales Enzym vieler Säugetierzellen), abgebaut und ermöglichen damit die intrazelluläre Wirkstofffreisetzung. Deshalb sind PPEs vielversprechende Materialien für eine Vielzahl von Anwendungen, so könnten diese biologisch abbaubaren und biokompatiblen Polymere z.B. bei der Geweberegeneration und der zellspezifischen Wirkstofffreigabe Verwendung finden.

4. Ausgewählte PPE-basierte Anwendungen

Polyphosphate und Polyphosphonate sind für ihre flammhemmenden Eigenschaften bekannt und werden als Additive verwendet, um die Entflammbarkeit von Kunststoffen zu senken oder die Feuerwiderstandskraft in Form von intumeszierenden Beschichtungen zu erhöhen. PPEs können deshalb toxische und potentiell karzinogene, halogenierte, polycyclische Aromaten als Flammenschutzadditiv ersetzen. Die Verwendung von PPEs als Flammenschutzmittel wurde bereits an anderer Stelle ausführlich diskutiert.^[58]

PPEs wurden auch für Anwendungen jenseits des Flammeschutzes vorgeschlagen. Die hohe Biokompatibilität in vivo, die kontrollierte Abbaubarkeit und die geringe Zytotoxizität in vitro wurden von verschiedenen Gruppen für eine Vielzahl von unterschiedlichen PPEs bewiesen.^[59] Mehrere Beispiele aus dem Feld der Biomedizin, insbesondere die Entwicklung von nanopartikulären Transportsystemen für Therapeutika und die Gentransfektion, wurden publiziert und bereits diskutiert.^[54,60] Einige PPEs weisen ein thermoresponsives Verhalten in wässrigen Lösungen auf, die sogenannte untere kritische Lösungstemperatur (LCST), was für biomedizinische Anwendungen vorteilhaft sein kann.^[11,29,53b,61] Die gezielte Anpassung der Hydrophobie und Polyvalenz durch die einführbare Esterseitengruppe bzw. durch Variation des PPE-Rückgrats ermöglicht die VerkapSELUNG von verschiedenen Therapeutika (z.B. niedermolekulare Wirkstoffe, Proteine, DNA und Plasmide). Paclimer, ein Copolymer aus PLA und Ethylphosphat (Abbildung 9), ist

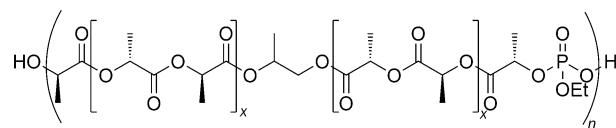


Abbildung 9. Molekular Struktur des Copolymers Poly(ethylphosphat-co-lactid), wie es in Paclimer als Wirkstoffträgersystem für Paclitaxel Verwendung findet.^[60e]

eines der prominentesten PPE-basierten Wirkstoffträgersystem. Mikropartikel mit einem Durchmesser von etwa 50 µm wurden mit 10 Gew.-% Paclitaxel (PTX), einem starken Mitoseinhibitor, beladen, um in einer Phase-I-Studie Krebskrankungen zu behandeln.^[62] Allerdings erreichte dieses System nie die Marktreife, weil der Hersteller, Guilford Pharmaceuticals, weitere klinische Forschungen einstellte.

In der Tat wurde bereits 1953 eine Polyphosphat-basierte Formulierung für Estradiol durch Kondensation des weiblichen Hormons mit Phosphoroxychlorid entwickelt und unter dem Handelsnamen Estradurin 1958 auf den Markt gebracht. Diese Formulierung gibt das Steroid über mehrere Tage ab, wobei der Serumspiegel konstant gehalten wird. Neue Methoden der Wirkstofffreisetzung haben dieses System jedoch ersetzt.^[63]

Ein neuartiges Wirkstofftransportsystem wurde auf Basis hydrophober Polyphosphate und Polyphosphonate entwickelt, welche über die ADMET-Polykondensation synthetisiert worden sind.^[43] Ein zielgerichteter Transport an Modellknochengewebe wurde dabei durch Erhöhung der Hydrophobie des Polyesters erreicht, weil durch eine geeignete Wahl des ADMET-Monomers (Abbildung 10) das Polymerrückgrat leicht eingestellt werden kann. Die erhaltenen Nanopartikel wurden mit PTX beladen und auf verschiedene Krebszelllinien gegeben, um die Wirkstofffreisetzung zu zeigen. Dieses System könnte Anwendung in der lokalen Behandlung von Knochenkrebs finden. Iwasaki entwickelte ebenfalls ein Polymer zur Adressierung von Knochengewebe unter Verwendung der organokatalytischen ROP durch Copolymerisation der Monomere EEP und BP. Eine anschlie-

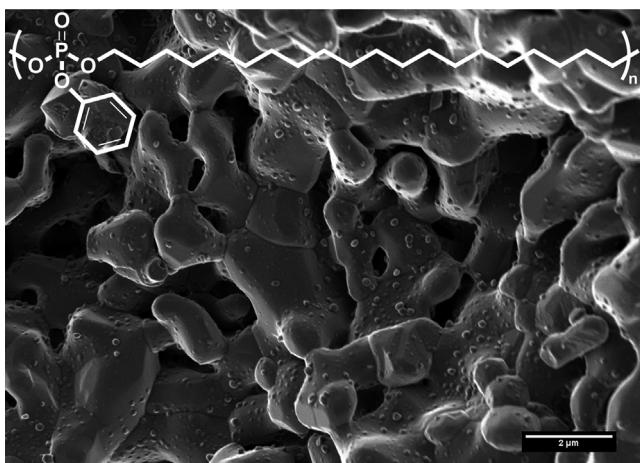


Abbildung 10. Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme (Maßstab 2 μm) einer Adhäsionsstudie von hydrophoben PPE-Nanopartikeln (gesättigtes C20-Polymerrückgrat) an Modellknochengewebe.^[43a]

βende Hydrierung ergab amphiphile PPE-Ionomere mit einer starken Affinität zu Calciummineralien.^[64]

Des Weiteren wurden PTX-beladene, multifunktionale Nanopartikel von Wooley und Mitarbeitern entwickelt,^[65]

bestehend aus einem Blockcopolymer aus Polyethylenoxid und Polybutinylethylenphosphat, an welches eine PTX-Prodrug durch Klick-Reaktion kovalent an den Kern der PPE-Mizelle gebunden werden konnte. Diese Strategie führte zu einer beeindruckenden Beladungskapazität von 65 Gew.-% PTX und einer daraus resultierenden wirksamen Effektivität gegen mehrere Krebszelllinien.

PPE-PCE-Copolymere wurden auch für theranostische Anwendungen vorgeschlagen.^[66] Unter diesen sind besonders die von Wooley und Mitarbeiter entwickelten mizellaren Systeme von großem Interesse.^[31a] Vier verschiedene Mizellen mit unterschiedlichen Oberflächenladungen wurden durch Postmodifikation eines Blockcopolymers mit nicht-ionischen, anionischen, kationischen und zwitterionischen Thiolen durch photoinitierte, radikalische Thiol-In-Chemie synthetisiert (Abbildung 11). Das Blockcopolymer bestand aus einem hydrophoben Poly-2-ethylbutylethylenphosphat-Block und einem Alkin-funktionalisierten Polybutinylethylenphosphat-Block, welche aus den entsprechenden Phospholanen über eine sequentielle organokatalytische ROP hergestellt wurden.

Verschiedene PPE-PCE-Copolymere wurden von Wang und Mitarbeitern synthetisiert und als potentielle Plattformen auf ihre Wirkstofffreisetzung hin untersucht. Biologisch ab-

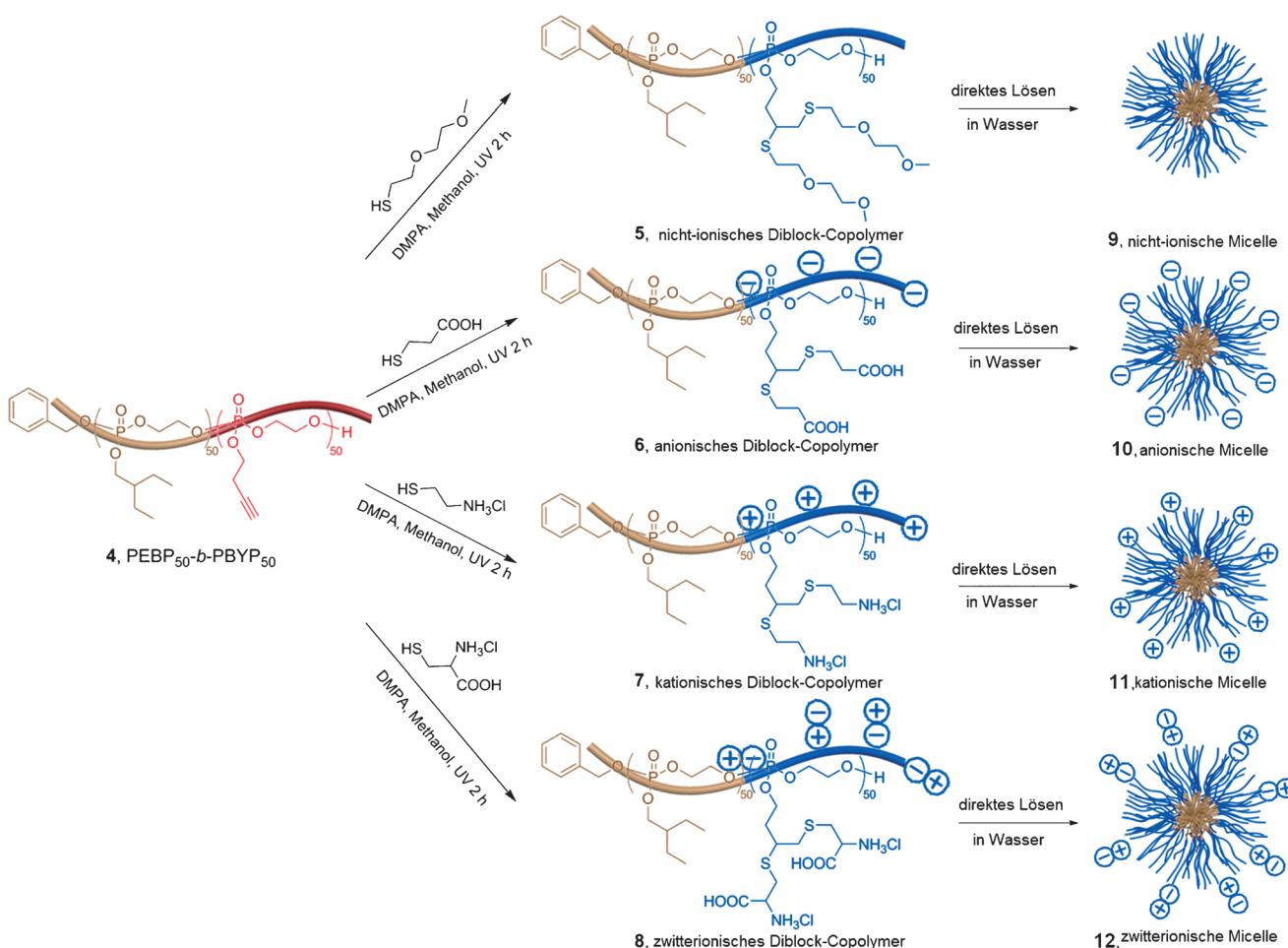


Abbildung 11. Funktionalisierung eines Polyphosphat-Blockcopolymers mit vier verschiedenen Thiolen (geladen und ungeladen) zur Herstellung von Amphiphilen, die sich im wässrigen zu Mizellen assemblieren.^[31a]

baubare Vesikel aus PCL-*b*-PEEP wurden mit der Dünnfilm-Hydratisierungsmethode erzeugt und mit Doxorubicin (DOX), einem potentiellen Zytostatikum, beladen. Es konnte gezeigt werden, dass dieses System die Zellproliferation menschlicher Lungenkrebszellen effizient inhibiert.^[67] Ferner assemblieren sternförmige P(CL-*co*-PPE)-Blockcopolymere zu Mizellen, welche eine hydrophobe Fracht, z.B. DOX, abhängig vom pH-Wert freisetzen können, und damit eine gezielte Freisetzung während der Endozytose ermöglichen.^[68] Um den Gradienten des pH-Wertes zwischen dem Inneren und dem Äußeren einer Tumorzelle auszunutzen, haben Wang und Mitarbeiter doppelt pH-sensitive Nanopartikel entwickelt, die ihre Oberflächenladung umkehren sobald sie Tumorgewebe (pH 6.8) ausgesetzt sind, um die Zellaufnahme zu erleichtern. Nach Internalisierung sinkt der pH-Wert im Endosom (pH 5.0) und vermittelt die Freisetzung von DOX, das kovalent an das PPE-Rückgrat gebunden ist.^[69]

Vernetzte Hydrogele wurden ausgehend von Triblockcopolymeren aus PEEP, welches die beiden äußeren Blöcke bildet, und Polypropylenoxid bzw. Polyethylenoxid als Mittelblock hergestellt.^[70] Die Aggregation und Gelbildung wird durch die thermoresponsiven PEEP-Blöcke vermittelt. Die anschließende Vernetzung über ein Diacrylat des Triblockcopolymers und die Beladung mit DOX ergab Nanogele von einstellbarem Vernetzungsgrad, die das Therapeutikum in vitro freisetzen und die Zellproliferation effizienter inhibieren konnten als das reine Medikament. Wang und Mitarbeiter untersuchten außerdem Triblockcopolymere, die eine reversible Redox-Vernetzung labiler Disulfidbrücken innerhalb vorgeformter mikellarer Hüllen erlauben und dadurch eine Fracht vor den äußeren Bedingungen effizient schützen können.^[71]

Neben der Behandlung von Tumoren wurden PPEs außerdem als potenzielle Plattformen für die Freisetzung einer Vielzahl von biologischen Wirkstoffen, wie z.B. Antibiotika eingesetzt. Ein Nanopartikel bestehend aus einem Triblock-Copolymer (PEG-*b*-PCL-*b*-PPE) wurde verwendet, um ein Antibiotikum im vernetzten PPE-Kern zu halten und durch die PCL-Zwischenschicht zu schützen, welche in Gegenwart von Bakterien abgebaut werden kann. Die PEG-Hülle vermittelt die Löslichkeit des Nanoträgers im wässrigen Milieu.^[72]

Proteine und andere therapeutische Biomoleküle wurden erfolgreich unter Verwendung von Polyphosphaten transportiert, so z.B. Rinderserumalbumin (BSA), mit dem ein Hydrogel beladen wurde, welches aus Acrylsäure und α,ω -Diacrylat-modifiziertem PEEP durch radikalische Vernetzungspolymerisation hergestellt wurde. Der Abbau der PEEP-Segmente in wässrigen Medien setzte anschließend das Protein frei.^[73]

PPE-basierte Systeme wurden zudem auch für die Gentransfektion entwickelt. Die Transfektion von Plasmid-DNA oder „small interfering“ RNA (siRNA) in eine Zielzelle hat sich als eine elegante und wirksame Strategie zur Behandlung schwerer Erkrankungen behauptet, weil dadurch der Metabolismus der Zelle modifiziert werden kann, bei gleichzeitiger Minimierung der Nebenwirkungen.^[74] Kationisch geladene Polymere komplexieren dabei negativ geladene Nukleinsäuren und schützen in diesem Zusammenhang die genetische

Fracht vor dem Abbau und erleichtern die zelluläre Aufnahme des nicht-viralen Vektors durch ein intelligentes, molekulares Design. Jedoch sind die meisten kationischen Polymere nicht abbaubar (z.B. Polyethylenimin, PEI) und sehr zytotoxisch.^[75]

Neue Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass die langfristige Freisetzung von DNA unter physiologischen Bedingungen mit einem kationischen Polyelektrolyten (Poly-2-aminoethylmethylethylenphosphat, PPEEA) zu einer erfolgreichen Genstummschaltung führt,^[76] wenn z.B. siRNA in HEK293-Zellen mittels positiv geladener Nanopartikel aus einem Tri-block-Copolymer ($m\text{PEG}_{45}\text{-}b\text{-PCL}_{100}\text{-}b\text{-PPEEA}_{12}$) transfektiert wird.^[77] Die Verwendung von PPEs für die Gentransfektion wurde in den letzten zwei Jahrzehnten untersucht, und die ersten Fortschritte wurden bereits an anderer Stelle diskutiert.^[60c,e,g]

5. Zusammenfassung und Ausblick

Polyphosphoester sind eine vielfältige, schnell wachsende Materialklasse, deren potenzielles und tatsächliches Anwendungsbedarf sich kontinuierlich vergrößert, während neuartige Synthesetechniken erforscht und innovative Materialien mit einstellbaren Eigenschaften synthetisiert werden. Motiviert durch die Vielfalt der Phosphorchemie sowie auch durch die sich entwickelnden multidisziplinären Felder der Anwendungsmöglichkeiten, ist die Entwicklung von neuartigen Polymeren und Polymerarchitekturen von wachsendem Interesse. Im Unterschied zu anderen biokompatiblen (z.B. PEG) und biologisch abbaubaren Polymeren (z.B. PLA) können Funktionalitäten unter Verwendung einer Reihe von modularen Synthesewegen eingeführt werden. Darüber hinaus ist die präzise Synthese multifunktionaler PPEs für anspruchsvolle biomedizinische Anwendungen durchführbar. Obwohl PPEs bis dato kaum beachtliche kommerzielle Anwendung in den Materialwissenschaften oder der Biomedizin gefunden haben, glauben wir, dass die Entwicklungen und Erfolge, die in den letzten Jahren erzielt wurden, zu erheblichen Verbesserungen in diesen Bereichen führen werden.

Die Herstellung von PPEs ist über eine Vielzahl verschiedener Techniken möglich, abhängig von den Monomeren und den Eigenschaften des gewünschten Polymers. Jüngste Fortschritte in der kontrollierten Polymerisation, z.B. der organokatalytischen ROP und der Ruthenium-katalysierten Metathesepolymerisation, zeigen, dass PPEs leicht zugänglich sind. Es konnte gezeigt werden, dass effiziente Postpolymerisationsmodifikationen, z.B. durch Klick-Chemie, angewendet werden können, um bioabbaubare Polymere für eine Vielzahl von Anwendungen im Bereich der Biomedizin zu erhalten. Künftige In-vivo-Studien sind jedoch notwendig, um zu beurteilen, ob sich die vielversprechenden Ergebnisse der In-vitro-Experimente vieler Publikationen erhärten lassen.

Allerdings kann derzeit nicht erwartet werden, dass PPEs Massenkunststoffe ersetzen und dadurch als Alltagsgegenstände prominent in Erscheinung treten, aber dafür werden PPEs wahrscheinlich in kleineren Märkten Verwendung finden, z.B. für therapeutische Trägersysteme. Die großtechni-

sche Herstellung von PPEs ist nicht nur energieintensiv, sondern konsumiert auch eine begrenzte natürliche Ressource, namentlich Phosphatgestein. Diese Einschränkungen verhindern, dass PPEs für zukünftige Generationen eine nachhaltige Alternative darstellen könnten. Die Polymerchemie konnte diese Herausforderung bisher nicht meistern, und die Entwicklung neuartiger kontrollierter Polymerisationsverfahren offerierte ebenfalls keine Lösung. Erste interessante Ansätze wurden unter Verwendung der Enzymkatalyse erzielt, jedoch mit noch relativ unbefriedigenden Ergebnissen. Unserer Meinung nach sind PPEs, die analog zur DNA mittels Polymerase-Enzymen direkt aus Phosphatsalzen zugänglich sind, der nächste Schritt in der PPE-Chemie. Auf diese Weise können Polymerchemiker von den beeindruckenden Fortschritten in der synthetischen Biologie profitieren und dazu beitragen, die naturwissenschaftlichen Disziplinen weiter zusammenzuführen.

F.R.W. dankt dem Max Planck Graduate Center (MPGC) für Unterstützung. T.S. ist Stipendiat des Max Planck Graduate Centers (MPGC). Die Autoren danken Prof. Dr. Katharina Landfester (MPIP Mainz) für ihre Unterstützung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6098–6108
Angew. Chem. **2015**, *127*, 6196–6207

- [1] F. Westheimer, *Science* **1987**, *235*, 1173–1178.
- [2] a) G. Lapienis, S. Penczek, *Macromolecules* **1977**, *10*, 1301–1306; b) P. Klosinski, S. Penczek, *Macromolecules* **1983**, *16*, 316–320; c) S. Penczek, J. B. Pretula, K. Kaluzynski, G. Lapienis, *Isr. J. Chem.* **2012**, *52*, 306–319.
- [3] J. Arvin, „Resinous compositions“ U.S. Patent 2,058,394, **1936**.
- [4] W. E. Cass, „Organophosphorus resinous compositions“ U.S. Patent 2,616,873, **1952**.
- [5] a) K. S. Annakutty, K. Kishore, *Polymer* **1988**, *29*, 756–761; b) K. Kishore, K. S. Annakutty, I. M. Mallick, *Polymer* **1988**, *29*, 762–764.
- [6] a) M. Richards, B. I. Dahiyat, D. M. Arm, S. Lin, K. W. Leong, *J. Polym. Sci. Part A* **1991**, *29*, 1157–1165; b) K. Kishore, P. Kannan, *J. Polym. Sci. Part A* **1990**, *28*, 3481–3486; c) K. Kishore, P. Kannan, K. Iyanar, *J. Polym. Sci. Part A* **1991**, *29*, 1039–1044.
- [7] a) S. Penczek, K. Kaluzynski, J. Pretula, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *105*, 246–254; b) P. Klosinski, S. Penczek, *Makromol. Chem. Rapid Commun.* **1988**, *9*, 159–164; c) A. Nyk, P. Klosinski, S. Penczek, *Makromol. Chem.* **1991**, *192*, 833–846; d) Z. Liu, L. Wang, C. Bao, X. Li, L. Cao, K. Dai, L. Zhu, *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 2389–2395.
- [8] H. J. Lucas, F. W. Mitchell, C. N. Scully, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 5491–5497.
- [9] R. S. Edmundson, *Chem. Ind.* **1962**, 1828–1829.
- [10] Y. Iwasaki, K. Akiyoshi, *Macromolecules* **2004**, *37*, 7637–7642.
- [11] T. Steinbach, R. Schröder, S. Ritz, F. R. Wurm, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 4469–4479.
- [12] Y. Iwasaki, K. Akiyoshi, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 1433–1438.
- [13] Y. Iwasaki, T. Kawakita, S. Yusa, *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1054–1055.
- [14] J. Liu, W. Huang, Y. Zhou, D. Yan, *Macromolecules* **2009**, *42*, 4394–4399.
- [15] L. Müller, T. Steinbach, F. Wurm, eingereicht.
- [16] W.-J. Song, J.-Z. Du, N.-J. Liu, S. Dou, J. Cheng, J. Wang, *Macromolecules* **2008**, *41*, 6935–6941.
- [17] S. Zhang, A. Li, J. Zou, L. Y. Lin, K. L. Wooley, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 328–333.
- [18] Y. H. Lim, G. S. Heo, Y. H. Rezenom, S. Pollack, J. E. Raymond, M. Elsabahy, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2014**, *47*, 4634–4644.
- [19] S. Zhang, H. Wang, Y. Shen, F. Zhang, K. Seetho, J. Zou, J.-S. A. Taylor, A. P. Dove, K. L. Wooley, *Macromolecules* **2013**, *46*, 5141–5149.
- [20] G. Lapienis, S. Penczek, *Macromolecules* **1974**, *7*, 166–174.
- [21] H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, C. Jürgens, D. Wolter, *Macromol. Symp.* **1996**, *103*, 85–102.
- [22] J. Libiszowski, K. Kaluzynski, S. Penczek, *J. Polym. Sci. Part A* **1978**, *16*, 1275–1283.
- [23] H. Yasuda, M. Sumitani, K. Lee, T. Araki, A. Nakamura, *Macromolecules* **1982**, *15*, 1231–1237.
- [24] a) A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 567–572; b) A. Kowalski, A. Duda, S. Penczek, *Macromolecules* **2000**, *33*, 689–695; c) S. Penczek, A. Duda, A. Kowalski, J. Libiszowski, K. Majerska, T. Biela, *Macromol. Symp.* **2000**, *157*, 61–70; d) H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, A. Stricker, *Macromolecules* **2000**, *33*, 702–709.
- [25] C.-S. Xiao, Y.-C. Wang, J.-Z. Du, X.-S. Chen, J. Wang, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6825–6831.
- [26] a) Y.-C. Wang, Y.-Y. Yuan, F. Wang, J. Wang, *J. Polym. Sci. Part A* **2011**, *49*, 487–494; b) L.-Y. Tang, Y.-C. Wang, Y. Li, J.-Z. Du, J. Wang, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 1095–1099.
- [27] F. Nederberg, E. F. Connor, M. Möller, T. Glauser, J. L. Hedrick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2712–2715; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2784–2787.
- [28] a) A. P. Dove, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13798–13799; b) R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, D. A. Long, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4556–4557; c) N. E. Kamber, W. Jeong, R. M. Waymouth, R. C. Pratt, B. G. G. Lohmeijer, J. L. Hedrick, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813–5840.
- [29] Y. Iwasaki, E. Yamaguchi, *Macromolecules* **2010**, *43*, 2664–2666.
- [30] B. Clément, B. Grignard, L. Koole, C. Jérôme, P. Lecomte, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4476–4486.
- [31] a) S. Zhang, J. Zou, F. Zhang, M. Elsabahy, S. E. Felder, J. Zhu, D. J. Pochan, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 18467–18474; b) Y.-Y. Yuan, J.-Z. Du, J. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 570–572.
- [32] a) S. Kobayashi, H. Uyama, S. Kimura, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3793–3818; b) J. Wen, R.-X. Zhuo, *Macromol. Rapid Commun.* **1998**, *19*, 641–642.
- [33] P. Schwab, M. B. France, J. W. Ziller, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2039–2041; *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 2179–2181.
- [34] M. Scholl, S. Ding, C. W. Lee, R. H. Grubbs, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953–956.
- [35] a) J. A. Love, J. P. Morgan, T. M. Trnka, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4035–4037; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 4207–4209; b) T.-L. Choi, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1743–1746; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1785–1788.
- [36] S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168–8179.
- [37] P. Ortmann, S. Mecking, *Macromolecules* **2013**, *46*, 7213–7218.
- [38] F. Stempfle, P. Ortmann, S. Mecking, *Macromol. Rapid Commun.* **2013**, *34*, 47–50.
- [39] F. Marsico, A. Turshatov, K. Weber, F. R. Wurm, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3844–3847.
- [40] M. Steinmann, J. Markwart, F. R. Wurm, *Macromolecules* **2014**, *47*, 8506–8513.
- [41] T. Steinbach, C. Wahnen, F. R. Wurm, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 1192–1202.
- [42] C. G. Bauch, K. B. Wagener, J. M. Boncella, *Makromol. Chem. Rapid Comm.* **1991**, *12*, 413–417.

- [43] a) E. M. Alexandrino, S. Ritz, F. Marsico, G. Baier, V. Mailander, K. Landfester, F. R. Wurm, *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 1298–1306; b) T. Steinbach, E. M. Alexandrino, C. Wahlen, K. Landfester, F. R. Wurm, *Macromolecules* **2014**, *47*, 4884–4893.
- [44] P. A. Fokou, M. A. R. Meier, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1620–1625.
- [45] F. Marsico, A. Turshatov, R. Peköz, Y. Avlasevich, M. Wagner, K. Weber, D. Donadio, K. Landfester, S. Baluschev, F. R. Wurm, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11057–11064.
- [46] K. Täuber, F. Marsico, F. R. Wurm, B. Schartel, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 7042–7053.
- [47] C. W. Bielawski, R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2903–2906; *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3025–3028.
- [48] X. Lou, C. Detrembleur, P. Lecomte, R. Jérôme, *E-Polym.* **2002**, *2*, 505.
- [49] P. Hodge, S. D. Kamau, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2412–2414; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 2514–2516.
- [50] Z. Xue, M. F. Mayer, *Soft Matter* **2009**, *5*, 4600–4611.
- [51] T. Steinbach, E. M. Alexandrino, F. R. Wurm, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 3800–3806.
- [52] J. Wen, G. J. A. Kim, K. W. Leong, *J. Controlled Release* **2003**, *92*, 39–48.
- [53] a) J. Baran, S. Penczek, *Macromolecules* **1995**, *28*, 5167–5176; b) Y.-C. Wang, L.-Y. Tang, Y. Li, J. Wang, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 66–73; c) Y. Iwasaki, C. Nakagawa, M. Ohtomi, K. Ishihara, K. Akiyoshi, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 1110–1115; d) Y.-C. Wang, L.-Y. Tang, T.-M. Sun, C.-H. Li, M.-H. Xiong, J. Wang, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 388–395; e) J.-Z. Du, D.-P. Chen, Y.-C. Wang, C.-S. Xiao, Y.-J. Lu, J. Wang, G.-Z. Zhang, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 1898–1903.
- [54] J. Wang, H.-Q. Mao, K. W. Leong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9480–9481.
- [55] A. A. Ignatius, L. E. Claes, *Biomaterials* **1996**, *17*, 831–839.
- [56] J. Liu, W. Huang, Y. Pang, X. Zhu, Y. Zhou, D. Yan, *Biomacromolecules* **2010**, *11*, 1564–1570.
- [57] M. Elsabahy, S. Zhang, F. Zhang, Z. J. Deng, Y. H. Lim, H. Wang, P. Parsamian, P. T. Hammond, K. L. Wooley, *Sci. Rep.* **2013**, *3*, 3313.
- [58] a) E. D. Weil, R. B. Fearing, F. Jaffe in *Phosphorus Chemistry*, Bd. 171, American Chemical Society, Washington, DC, **1981**, S. 355–358; b) E. D. Weil, S. V. Levchik, M. Ravey, W. M. Zhu, *Phosphorus Sulfur* **1999**, *146*, 17–20; c) S. Y. Lu, I. Hamerton, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 1661–1712.
- [59] J. Wang, P. C. Zhang, H. Q. Mao, K. W. Leong, *Gene Ther.* **2002**, *9*, 1254–1261.
- [60] a) S.-W. Huang, J. Wang, P.-C. Zhang, H.-Q. Mao, R.-X. Zhuo, K. W. Leong, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 306–311; b) J. Wen, H.-Q. Mao, W. Li, K. Y. Lin, K. W. Leong, *J. Pharm. Sci.* **2004**, *93*, 2142–2157; c) H. Q. Mao, K. W. Leong in *Adv. Genet.*, Bd. 53 (Hrsg.: M.-C. H. Leaf Huang, W. Ernst), Academic Press, **2005**, S. 275–306; d) X. Xu, H. Yu, S. Gao, H.-Q. Mao, K. W. Leong, S. Wang, *Biomaterials* **2002**, *23*, 3765–3772; e) Z. Zhao, J. Wang, H.-Q. Mao, K. W. Leong, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2003**, *55*, 483–499; f) Y.-C. Wang, Y.-Y. Yuan, J.-Z. Du, X.-Z. Yang, J. Wang, *Macromol. Biosci.* **2009**, *9*, 1154–1164; g) S.-W. Huang, R.-X. Zhuo, *Phosphorus Sulfur* **2008**, *183*, 340–348.
- [61] Y. Iwasaki, C. Wachiralarphthaithoon, K. Akiyoshi, *Macromolecules* **2007**, *40*, 8136–8138.
- [62] D. K. Armstrong, G. F. Fleming, M. Markman, H. H. Bailey, *Gynecol. Oncol.* **2006**, *103*, 391–396.
- [63] E. Diczfalusi, *Endocrinology* **1954**, *54*, 471–477.
- [64] R. Ikeuchi, Y. Iwasaki, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2013**, *101A*, 318–325.
- [65] S. Zhang, J. Zou, M. Elsabahy, A. Karwa, A. Li, D. A. Moore, R. B. Dorshow, K. L. Wooley, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2122–2126.
- [66] T. P. Gustafson, Y. H. Lim, J. A. Flores, G. S. Heo, F. Zhang, S. Zhang, S. Samarajeewa, J. E. Raymond, K. L. Wooley, *Langmuir* **2014**, *30*, 631–641.
- [67] F. Wang, Y.-C. Wang, L.-F. Yan, J. Wang, *Polymer* **2009**, *50*, 5048–5054.
- [68] N.-V. Cuong, M.-F. Hsieh, Y.-T. Chen, I. Liau, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.* **2011**, *22*, 1409–1426.
- [69] J.-Z. Du, X.-J. Du, C.-Q. Mao, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 17560–17563.
- [70] a) Y.-C. Wang, H. Xia, X.-Z. Yang, J. Wang, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 6168–6179; b) J. Wu, X.-Q. Liu, Y.-C. Wang, J. Wang, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 7856–7863.
- [71] Y.-C. Wang, Y. Li, T.-M. Sun, M.-H. Xiong, J. Wu, Y.-Y. Yang, J. Wang, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1201–1206.
- [72] M.-H. Xiong, Y. Bao, X.-Z. Yang, Y.-C. Wang, B. Sun, J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4355–4362.
- [73] J. He, M. Zhang, P. Ni, *Soft Matter* **2012**, *8*, 6033–6038.
- [74] A. Z. Fire, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6966–6984; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7094–7113.
- [75] a) S. M. Moghimi, P. Symonds, J. C. Murray, A. C. Hunter, G. Debska, A. Szewczyk, *Mol. Ther.* **2005**, *11*, 990–995; b) A. C. Hunter, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2006**, *58*, 1523–1531.
- [76] Z.-Z. Lu, J. Wu, T.-M. Sun, J. Ji, L.-F. Yan, J. Wang, *Biomaterials* **2008**, *29*, 733–741.
- [77] T.-M. Sun, J.-Z. Du, L.-F. Yan, H.-Q. Mao, J. Wang, *Biomaterials* **2008**, *29*, 4348–4355.

Eingegangen am 7. Januar 2015