

**Synthese und Charakterisierung
kernvernetzter, polymerer
Nanopartikel zur Anwendung in der Biomedizin**

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

Technische Universität Dortmund
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie
Arbeitsgruppe Polymere Hybridsysteme

vorgelegt von
Anne-Larissa Kampmann
aus Schwerte

Dortmund, 2017

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Oktober 2013 bis Januar 2017 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Ralf Weberskirch an der Fakultät Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund erstellt.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

A.-L. Kampmann, M. Luksin, I. Pretzer, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2016**, *15*, 1704-1711.

A.-L. Kampmann, T. Grabe, C. Jaworski, R. Weberskirch, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 99752-99763.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg C. Tiller

Eingereicht am 16.01.2017

Danksagung

Herrn *Prof. Dr. Ralf Weberskirch* danke ich für das interessante Forschungsthema, den hilfreichen Diskussionen und Anregungen und der jederzeit gewährten Forschungsfreiheit.

Herrn *Prof. Dr. Jörg Tiller* möchte ich herzlich für die freundliche Übernahme des Koreferates danken.

Zudem möchte ich den Mitgliedern des Arbeitskreises, *Hanne Petersen, David Pelzer, Patrick Bolduan* und *Omar Sallouh* für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre, sowie die gute Zusammenarbeit danken. Zusätzlich danke ich ganz herzlich *Omar Sallouh* für die Bereitstellung des in der Arbeit eingesetzten Peptids.

Ein besonderer Dank gilt *Dr. Andrea Ernst*, ohne die ich die Promotion nicht überstanden hätte. Durch ihre ausgeglichene, ruhige und besonnene Art hat sie mich aus so manchem Motivationstief und Aggressionshoch befreit.

Natürlich geht auch ein großer Dank an die Miterfinder des „KamPreSa“-Platzes. *Irene Pretzer* und *Henning Sand*, ich danke euch für die tolle Zeit, nicht nur im Labor und Büro, sondern auch in Kiel, Halle, Essen und Marl!

Und wir warten immer noch auf Sir Linus und den Wein... ☺

Weiter möchte ich den Mitarbeitern der Fakultät Chemie und chemische Biologie, *Katja Weber, Silvia Lessing, Andreas Hammer, Andrea Bockelmann, Dr. Ljuba Iovkova, Dr. Alexandra Behler* und *Heidi Auer*, für ihre stete Hilfsbereitschaft danken. Genau wie den fleißigen Helfern, *Monika Meuris, Iris Henkel, Dr. Wolf Hiller, Dr. Patrick Degen, Hannes Raschke, Marvin Heil* und *Anna Dantas*, die mir bei der Lösung der vielen analytischen Problemstellungen geholfen haben. Zudem möchte ich den Mitarbeitern der Arbeitskreise von Prof. Tiller und Prof. Rehage für die Nutzung etlicher Geräte und das mir entgegengebrachte Vertrauen bedanken.

Ein besonderer Dank gilt zudem *Britta Glowacki* und *Herrn Prof. Klaus Jurkschat* für die Kooperationsbereitschaft und die tolle Zusammenarbeit.

In diesem Zuge danke ich auch *Herrn Prof. Ralf Schirrmacher* und seinem Arbeitskreis für die Durchführung der Markierungsexperimente und die tollen PET-Aufnahmen.

Natürlich darf die Frau nicht vergessen werden, die mich bis zur Promotion gebracht hat. Ein großer Dank geht an *Dr. Nadine Engelhardt*, die eine wunderbare Betreuerin während meiner Bachelor- und Masterzeit war.

Ebenso danke ich allen meinen Praktikanten, Bacheloranten und Masteranten, die ich während meiner Promotion betreuen durfte. Ohne eure Hilfe wäre ich nicht so schnell vorangekommen. Ein ganz großer Dank an *Michael Luksin, Irene Pretzer, Sascha Wilhelm, Simon Kotnig, Tobias Grabe, Carolin Jaworski, Laura Nowak, Carina Seitz, Andre Kemna, Kim Schlippkötter* und *Max Wieseahn*.

Natürlich danke ich auch meinen Korrekturleserinnen *Andrea, Irene* und *Hanne* dafür, dass sie sich die Zeit genommen haben und mit vielen hilfreichen Anmerkungen und Tipps zur Verbesserung der vorliegenden Arbeit beigetragen haben.

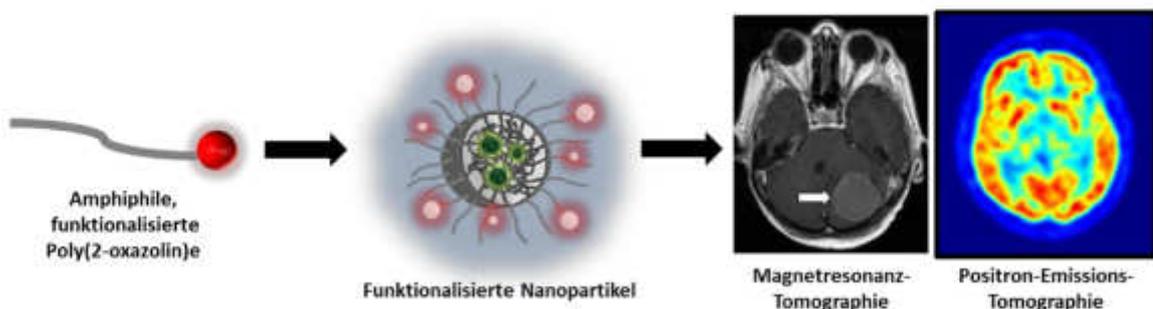
Meiner Familie danke ich für ihre Unterstützung und Hilfe während des Studiums und der Promotion. *Kathi, Benni, Tobi, Bonnie, Lisa, Omi und Opa*, ihr macht die verrückteste Familie zu der Besten der Welt.

Ein großer Dank gilt außerdem meinen langjährigen Freunden, für die Abwechslung und die regelmäßigen „Kernplosionen“ außerhalb des Labors. *Elena Tschirbs, Siobhan Loftus, Fabian Wißing* und *Lukas Winkler*, danke für eure Freundschaft und die verrückten, lustigen und teils turbulenten Zeiten der vergangenen Jahre. Ohne euch wäre ich nicht die, die ich heute bin!

Kurzfassung

Im Kontext der Entwicklung einer patientenspezifischen Therapie durch begleitende Echtzeit-Diagnostik wird häufig der Einsatz von multifunktionalen Nanopartikeln beschrieben. Allein durch ihre Größe besitzen sie eine erhöhte Blutzirkulationszeit und sind in der Lage verschiedene Barrieren im Körper zu überwinden. Dabei sind gerade Nanopartikel im Größenbereich von 20 – 100 nm von großem Interesse, da sie sich passiv im Tumorgewebe über den EPR-Effekt (engl. *enhanced permeability and retention* = „erhöhte Permeabilität und Retention“) anreichern können. Weiter kann ein gezieltes Binden an bestimmte Tumor-Typen durch geeignete Moleküle erreicht werden. Zusätzlich können bildgebende Moleküle genutzt werden, um eine Echtzeitanalyse eines Wirkstoffes zu ermöglichen.

Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit eine reproduzierbare Nanopartikelsynthese auf Basis der Mikroemulsionspolymerisation entwickelt. Als Amphiphile und Makromonomere wurden funktionalisierte Poly(2-oxazolin)e verwendet, welche nachweislich eine hohe Bioverträglichkeit aufweisen. Das System der Poly(2-oxazolin)e ermöglicht durch die Auswahl an geeigneten Initiatoren, Terminierungsreagenzien und Monomeren unterschiedliche funktionelle Gruppen in das Polymersystem einzuführen. So konnten im Rahmen dieser Arbeit polymere Nanopartikel mit einer Größe zwischen 20 – 75 nm kontrolliert dargestellt werden, womit sie im idealen Bereich für die passive Zellaufnahme über den EPR-Effekt liegen. Über nanopartikelanaloge Reaktionen konnten diese auf der Oberfläche mit bioaktiven Molekülen, wie Folsäure, einem Peptid oder einem Fluoreszenzfarbstoff, erfolgreich modifiziert werden. Dies macht sie weiter interessant für das aktive Adressieren von Tumor-Zellen und der Visualisierung mittels Fluoreszenz. Zudem wurden Makromoleküle auf Poly(2-oxazolin)-Basis für den potentiellen Einsatz als Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie (MRT) und als Radiopharmaka-Vorläufer in der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) erfolgreich synthetisiert. Die makromolekularen Kontrastmittel zeigten eine hohe Wirksamkeit in der Kontrastverbesserung. Ferner wurden die makromolekularen Radiopharmaka mit hohen radiochemischen Ausbeuten radioaktiv markiert und mit guten Ergebnissen *in vivo* untersucht.

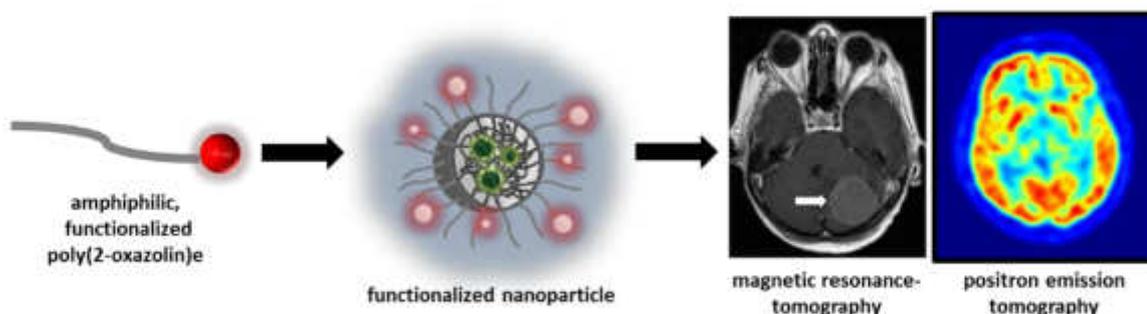


Abstract

In the context of developing a patient-customized therapy with real-time diagnosis, multifunctional nanoparticles have received great interest. They provide advantages for several biomedical applications due to their size and versatility in which their structures can be functionalized. Particularly, nanoparticle in the range of 20 - 100 nm shows the tendency to accumulate in tumor issues owing to the EPR effect (enhanced permeability and retention). Furthermore, the modification with moieties for active targeting of biological receptors and the incorporation of imaging molecules show great promise in the treatment, prevention and diagnosis of diseases.

Therefore a novel synthesis of biocompatible, polymeric nanoparticles based on microemulsion polymerization was developed. Amphiphilic, functionalized poly(2-oxazoline)s were used as surfactants as well as macromonomers. This polymersystem was favored, because of its biocompatibility and the high modulation of chemical functionalities by the initiator, the termination agent and the monomer.

According to the passive targeting of tumor cells *via* the EPR effect, stable nanoparticles based on poly(2-oxazoline)s in the range of 20 - 75 nm were synthesized under controlled reaction conditions in the novel microemulsion approach. As proof of concept for designing nanoparticles for the active targeting, the surface of these nanoparticles was modified with bioactive compounds (folic acid, peptide, fluorescein). Furthermore, contrast agents for the potential application in the magnetic resonance tomography (MRT) and radiotracer precursors for the positron emission tomography (PET) were prepared by a bottom-up approach using poly(2-oxazoline)s. The macromolecular agents showed high efficacy to improve the contrast. Moreover, the radiotracer precursors, which were immobilized on macro structures, were applied in radioactive isotopic exchange reaction with high radiochemical yields. First *in vivo* experiments showed good results.



Inhaltsverzeichnis

1.	Motivation	1
2.	Einleitung: Nanopartikel	2
2.1	Methoden zur Nanopartikel-Synthese.....	4
2.1.1	Dispersionen aus vorgeformten Polymeren	4
2.1.2	Polymerisationen von Monomeren	8
2.2	Anforderungen an polymere Nanopartikel in der Biomedizin	11
2.3	Verwendetes Polymersystem	14
2.3.1	Die kationische Polymerisation von 2-Oxazolinen.....	14
2.3.2	2-Oxazolin-Monomere	16
2.3.3	Endgruppenfunktionalisierung	18
3.	Aufgabenstellung und Zielsetzung	20
4.	Nanopartikelsynthese mit Hilfe der Mikroemulsion	22
4.1	Ergebnisse und Diskussion – Mikroemulsion I.....	23
4.1.1	Synthese von Alkin-funktionalisierten amphiphilen Poly(2-oxazolin)en	23
4.1.2	Nanopartikelsynthese mittels der Mikroemulsionspolymerisation und amphiphiler, Alkin-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)-Makro-monomere	26
4.1.3	Zusammenfassung	34
4.2	Ergebnisse und Diskussion – Mikroemulsion II	35
4.2.1	Synthese von Acrylat-funktionalisierten amphiphilen Poly(2-oxazolin)en ...	35
4.2.2	Nanopartikelsynthese mittels der Mikroemulsionspolymerisation und amphiphiler, Acrylat-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)-Makro-monomere	40
4.2.3	Nanopartikelfunktionalisierung mit biorelevanten Molekülen.....	42
4.2.4	Zusammenfassung	55
5.	Synthese funktionalisierter Nanopartikel für die Magnetresonanztomographie (MRT).....	56
5.1	Einleitung: Molekulare Bildgebung.....	56
5.2	Einführung in die Magnetresonanztomographie	57
5.3	Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von Poly(2-oxazolin)-DO3A[Gd]- basierten Kontrastmitteln	63
5.3.1	Darstellung des Chelat-Liganden DO3A(<i>t</i> Bu) ₃	63
5.3.2	Darstellung von DO3A[Gd]-basierten Homopolymeren	64
5.3.3	Darstellung eines DO3A[Gd]-Blockcopolymers	73

5.3.4	Darstellung eines DO3A[Gd]-basierten polymeren Nanopartikels.....	78
5.3.5	Zusammenfassung	86
6.	Synthese funktionalisierter Nanopartikel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	87
6.1	Einführung in die Positronen-Emissions-Tomographie.....	87
6.2	Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von SiFA-Poly(2-oxazolin)-basierte Radiopharmaka	94
6.2.1	Darstellung eines SiFA-Homopolymers.....	94
6.2.2	Darstellung von SiFA-funktionalisierten Nanopartikeln auf Basis von amphiphilen Alkin-Blockcopolymeren	97
6.2.3	Darstellung von SiFA-funktionalisierten Nanopartikeln auf Basis von amphiphilen Acrylat-Blockcopolymeren	108
6.2.4	Darstellung von SiFA-kernfunktionalisierten Nanopartikeln	117
6.2.5	Zusammenfassung	121
7.	Darstellung von Nanopartikel-Multimeren.....	122
7.1	Anisotrope Partikel	122
7.2	Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von Nanopartikel-Multimeren über Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplexe	125
7.2.1	Synthese des Terpyridin-Motivs	126
7.2.2	Polymersynthese und Charakterisierung	127
7.2.3	Nanopartikelsynthese und Charakterisierung	129
7.2.4	Funktionalisierung der Nanopartikel mit dem Terpyridin-Motivs.....	130
7.2.5	Komplexierung der Nanopartikel.....	133
7.2.6	Zusammenfassung	138
8.	Zusammenfassung und Ausblick.....	139
9.	Experimenteller Teil	149
9.1	Allgemeine Arbeitstechniken und Geräte	149
9.2	Präparative Vorschriften	152
9.2.1	Aufreinigung von kommerziell erhältlichen Substanzen.....	152
9.2.2	Synthesvorschriften der Monomere	153
9.2.3	Synthesvorschrift der Chelat-Liganden	157
9.2.4	Synthesvorschriften der Blockcopolymeren	159
9.2.5	Allgemeine Vorschrift der Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsionspolymerisation mit dem Azo-Initiator AIBN	170
9.2.6	Allgemeine Vorschrift der Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsionspolymerisation mit dem UV-Initiator 2-Propanthiol	170
9.2.7	Synthesvorschrift zur Staudinger-Reaktion von P5.....	171

9.2.8 Allgemeine Synthesevorschriften der Entschützungen	171
9.2.9 Allgemeine Synthesevorschrift zur Gadolinium(III)-Komplexierung der Polymere P8b, P8d, P10 und des Nanopartikels NP15	172
9.2.10 Allgemeine Synthesevorschrift der nanopartikelanalogen tpy-Kopplung an den Nanopartikeln NP28-32	172
9.2.11 Allgemeine Synthesevorschrift der Eisen(II)-Komplexierung der Nanopartikel NP28tpy-32tpy	173
10. Literaturverzeichnis	174
11. Anhang	184
11.1 Abkürzungs- und Symbolverzeichnis	184
11.2 Abbildungsverzeichnis	186
11.3 Schemataverzeichnis	192
11.4 Tabellenverzeichnis	194
11.5 NMR-Spektren.....	196
11.5.1 Monomer-Spektren	196
11.5.2 Chelat-Spektren.....	199
11.5.3 Polymer-Spektren.....	201
11.6 Eidesstattliche Versicherung	214

1. Motivation

Die Erkennung, Behandlung und Heilung von Krebs, (neuro)degenerativen und Stoffwechselerkrankungen liegen im Fokus von verschiedensten Forschungsfeldern und gelten nicht nur für die Chemie, sondern für alle Naturwissenschaftsbereiche, als große Herausforderungen.

Die Visualisierung von Krankheitsherden und deren selektive Unterscheidung vom gesunden Gewebe durch geeignete Diagnostika sind heutzutage nur zwei der Forschungsfelder mit denen sich die Naturwissenschaftler eingehend beschäftigen. Zudem sind die Aufklärung von Wirkmechanismen und die Optimierung der bestehenden Methoden weitere Hauptaufgaben der heutigen Wissenschaft. Ein großes Ziel für die Zukunft ist die patientenspezifische Therapie durch begleitende Echtzeit-Diagnostik, welche die heutigen diagnostischen und therapeutischen Standards revolutionieren würde.^[1]

In der vorliegenden Arbeit wird die Synthese und Untersuchung von (multi)funktionalen Nanopartikeln basierend auf Poly(2-oxazolin)en für den biomedizinischen Bereich beschrieben und erläutert.

Nach Implementierung einer reproduzierbaren Nanopartikelsynthese auf Basis eines biokompatiblen Polymersystems und deren Funktionalisierung mit biorelevanten Molekülen, lag der weitere Fokus auf der Darstellung von Nanopartikeln für die Diagnostik. Dabei sollte die Immobilisierung eines Kontrastmittels für die Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. eines Radiopharmaka-Vorläufers für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) auf makromolekulare Strukturen erfolgen.

Zunächst werden in der Einleitung die Besonderheiten der unterschiedlichen Nanopartikel-Typen und deren physikalischen Eigenschaften beschrieben. Zudem werden die Anforderungen dieser Systeme für den Einsatz in der Biomedizin erläutert. Des Weiteren werden die Grundlagen des gewählten Polymersystems beschrieben.

2. Einleitung: Nanopartikel

Nanopartikel können als Objekte in einem Größenbereich von 1–100 nm definiert werden.^[2] Aufgrund ihrer unterschiedlichen Eigenschaften im Vergleich zu Atomen, Molekülen und Feststoffen ist das Interesse an ihnen in den letzten Jahren enorm gestiegen. Angesichts ihres großen Oberflächen-zu-Volumen-Verhältnisses resultieren einzigartige physikalische Eigenschaften, wie verändertes optisches Verhalten und spezifisches Leitvermögen. Diese Eigenschaften macht sie unter anderem interessant für den Elektroniksektor.^[3] In diesem Bereich finden vor allem anorganische Nanopartikel auf Basis von Gold^[4], Palladium^[5], Silicium^[6] und Eisenoxid^[7] Verwendung. Ein ebenso interessantes Gebiet stellt der Einsatz von Nanopartikeln in der Biomedizin dar. Der gezielte Transport von Wirkstoffen und Diagnostika kann durch nanopartikuläre Trägersysteme ermöglicht werden. Auch hier finden anorganische Partikel Verwendung, wobei im Weiteren lediglich auf organische Nanopartikel eingegangen wird. In Abbildung 1 sind die typischen Vertreter der organischen Nanopartikel-Systeme dargestellt. Neben Dendrimeren^[8] und Mizellen^[9], gehören auch Liposome^[10] bzw. Polymersome^[11] zu möglichen Trägersystemen für den Wirkstofftransport und finden auch Anwendung in der Diagnostik.

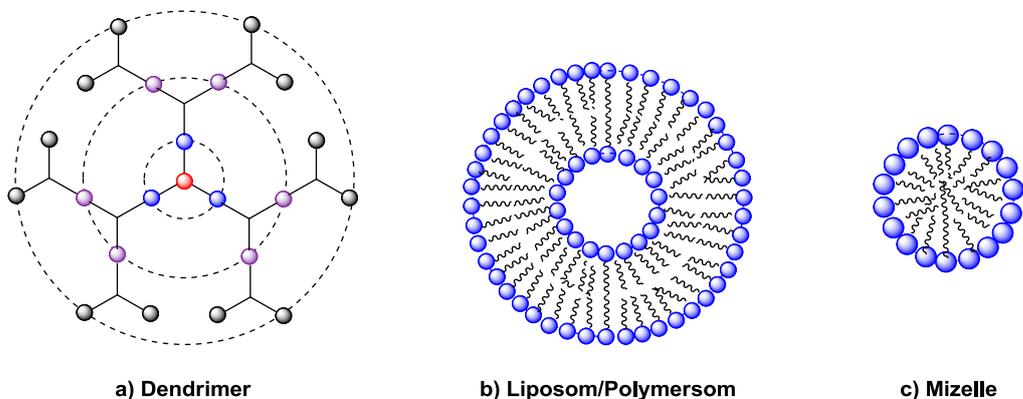


Abbildung 1: Schematische Abbildungen der Strukturen von organischen Nanopartikeln, a) Dendrimer mit dem Kern (rot), 1. Generation (blau), 2. Generation (violett), 3. Generation (schwarz); b) Liposom/Polymersom mit hydrophiler Kopfgruppe (blau) und hydrophoben Schwanz (schwarz); c) Mizelle mit hydrophiler Kopfgruppe (blau) und hydrophoben Schwanz (schwarz).

Dendrimere sind mit einer Größe von 1–10 nm die kleinsten Vertreter der polymeren Nanopartikel. Über einen multifunktionalen Kern (rot) wird durch eine repetitive Synthese ein hochverzweigtes Makromolekül mit definierter Größe und Anzahl funktioneller Gruppen / Generation aufgebaut.^[12] Liposome bestehen aus Phospholipiden, welche Doppelmembranen aufbauen und somit Wasser einschließen können. Diese geschlossenen Vesikel können durch Ausbildung von mehreren Schichten Größen von einigen Nanometern bis hin zu wenigen Mikrometern aufweisen.

Im Gegensatz dazu bestehen die Doppelschichten der Polymersome aus Di-/Triblockcopolymeren. Dies ermöglicht im Vergleich zu Liposomen den Einbau von funktionellen Gruppen.^[13] Mizellen hingegen sind sphärische Anordnungen amphiphiler Blockcopolymerer, welche sich oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) bilden.^[14]

Polymere Nanopartikel eröffnen durch ihre hohe Flexibilität die einfache Modifikation auf molekularer Ebene. Durch Veränderung der entsprechenden Monomer- bzw. Polymereinheit können nicht nur aktive, funktionelle Gruppen in ein Nanosystem eingeführt werden, sondern auch verschiedene Architekturen aufgebaut und unterschiedliche übergeordnete Strukturen ermöglicht werden. In den letzten Jahren rückte die Darstellung und Entwicklung von multifunktionalen Nanomaterialien mit definierter chemischer Zusammensetzung für den Einsatz in der Biomedizin nicht nur in den Fokus der akademischen Forschung, sondern auch der industriellen Anwendung. In Tabelle 1 sind einige Beispiele kommerzieller Anwendungen von organischen Nanopartikeln im Bereich der Medizin aufgelistet. Dabei werden Liposome von einigen Firmen als Wirkstofftransport-Systeme zur Solubilisierung von hydrophoben Arzneimitteln in der Behandlung von Krebs und Pilzinfektionen, aber auch als Trägersystem für Impfstoffe gegen Influenza und Hepatitis A, eingesetzt. Die Firma Starpharma^[15] fokussiert sich hingegen bei der Behandlung von Krebs auf den Einsatz von Dendrimeren als Trägersysteme für den gezielten Wirkstofftransport.

Tabelle 1: Beispiele von kommerziellen Anwendungen von Nanopartikeln.^[16]

Nanopartikel-Komponente	Anwendung	Indikation	Firma
Liposome	Wirkstofftransport	Krebs	Liplasoma Pharma (Lyngby, Dänemark) Schering-Plough Corp. (Kenilworth, NJ, USA)
	Wirkstofftransport	Impfstoff für Influenza, Hepatitis A	Berna Biotech AG (Basel, Schweiz)
	Wirkstofftransport	Pilzinfektion	Enzon (Bridgewater, NJ, USA)
Dendrimere	Therapeutikum	HIV, Krebs, Entzündungen	Starpharma (Melbourne, Australien)

Vor allem die Möglichkeit polymere Nanomaterialien kontrolliert aufzubauen und zu funktionalisieren, ermöglicht neue Ansätze in der Therapie und Diagnostik. Aus diesem Grund werden zunächst einige Strategien zur Nanopartikeldarstellung beschrieben. Im darauffolgenden Abschnitt werden dann die Anforderungen für Nanomaterialien für den Einsatz in der Biomedizin erläutert.

2.1 Methoden zur Nanopartikel-Synthese

In der Vergangenheit hat das Themengebiet der Nanopartikel und deren Darstellung das Interesse vieler Forschungsgruppen geweckt. Über die letzten Jahrzehnte wurden verschiedene Darstellungsmethoden hin zu organischen Nanopartikeln entwickelt. Es werden im Allgemeinen zwei Strategien unterschieden: Dispersionen bestehend aus vorgeformten Polymeren (1) und die direkte Polymerisation von Monomeren (2). Bei beiden können unterschiedliche Prozesse und Methoden zur Einstellung von Größe, Form und chemischen Eigenschaften heran gezogen werden. Zu den klassischen Methoden der Nanopartikeldarstellung über vorgeformte Polymere gehören unter Anderem das Aussalzen, die Nanoausfällung und das Dialyseverfahren. Weiter wird in diesem Kapitel auch die Kern-/Schalervernetzung von amphiphilen Polymeren betrachtet. Die Emulsionsverfahren (Mini-, Mikro-, Makro-Emulsion) sowie die Grenzflächenpolymerisation gehören zu der Darstellungsmethode über die direkte Polymerisation von Monomeren.^[17] Die Wahl der Darstellungsmethode bezieht sich auf das verwendete Polymersystem und die gewünschte Größe, sowie die spätere Anwendung. Im Folgenden wird auf einige der oben genannten Darstellungsmethoden eingegangen.

2.1.1 Dispersionen aus vorgeformten Polymeren

In diesem Kapitel werden die Darstellungsmethoden über vorgeformte Polymere beschrieben und erläutert. Dazu zählen unter Anderem der Aussalzungsprozess, die Nanoausfällung und die Kern-/Schalervernetzung.

Aussalzen

Anfang der 1990er Jahre veröffentlichte *Bindschädler et al.* eine Nanopartikelsynthese über einen modifizierten Emulsionsansatz, welcher als Schlüsselprinzip einen Aussalzungsprozess beinhaltet.^[18] Ein großer Vorteil dieser Methode ist, dass auf große Mengen organisches Lösungsmittel und auf die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen verzichtet werden kann. In einem typischen Darstellungsprozess wird das vorgeformte Polymer in einem Gemisch aus Wasser und einem sich in Wasser löslichen Lösungsmittel (meist Aceton) dispergiert. Durch anschließende Zugabe von einer hochkonzentrierten wässrigen Salz-Lösung, meist bestehend aus Magnesium- oder Calciumchlorid, wird die Löslichkeit des organischen Lösungsmittels in der wässrigen Phase herabgesetzt. Dadurch ist das organische Lösungsmittel nicht mehr in Wasser löslich und eine Dispersion entsteht. Das Polymer ist im Organischen besser löslich, wodurch es in die organischen Tröpfchen gedrängt wird. Durch Verdünnen der

Mischung mit einem Überschuss an Wasser kommt es zur Ausfällung des Polymers. Durch die rapide Konzentrationsänderung wird das organische Lösungsmittel wieder in Wasser löslich. Die Wanderung des organischen Lösungsmittels in die wässrige Phase bewirkt den Ausfällungsprozess des Polymers als Nanopartikel. Neben Aceton, werden auch Ethanol oder Tetrahydrofuran (THF) als organische Lösungsmittel genutzt.^[19] Die verwendeten Polymere basieren meist auf Polylactiden oder Polyacrylaten. Durch diese Methode können Partikel im Größenbereich 100 – 250 nm hergestellt werden.^[20]

Poly(2-oxazolin)-basierte Nanopartikel, dargestellt über das Aussalz-Verfahren, sind nicht in der Literatur bekannt. *Giiner et al.* verwendeten den Aussalzungsprozess lediglich zur Darstellung von Poly(2-ethyl-2-oxazolin)-Faser. Die Löslichkeit des hydrophilen Homopolymers wurde jeweils durch die Zugabe von Natriumacetat- und Natriumthiocyanat-Lösungen in Wasser so herabgesetzt, dass sich Fasern mit einem Durchschnittsdurchmesser von $2.7 \pm 0.5 \mu\text{m}$ ausbildeten.^[21]

Nanoausfällung

Das Prinzip der Nanoausfällung basiert auf der Grenzflächendeposition eines Polymers nach Verdrängung eines semipolaren Lösungsmittels, welches in einem unpolaren Lösungsmittel vorliegt.^[22] Bei der Fällung kommt es durch intensives Vermischen aus drei Komponenten zu einer Übersättigung im Reaktionsraum. Dieser besteht aus dem Polymer, einem selektivem Lösungsmittel, in welchem das Polymer löslich ist, und einem nicht-selektivem. Zur Induzierung dieses Stoff-übergangs von einer Phase in die andere muss eine thermodynamische Triebkraft aufgeprägt werden, hier die übersättigte Lösung an Polymer. Nach Erreichen der Übersättigung werden mit Hilfe homogener und heterogener Keimbildung nanokristalline Partikel erzeugt. Nach Bildung der Primärpartikel beginnt ein diffusionskontrolliertes Partikelwachstum. Eine Nanoausfällung wird somit durch drei Mikroprozesse bestimmt: Keimbildung (1), Partikelwachstum (2) und Reifung der gebildeten Nanopartikel (3). Meist werden als organische Lösungsmittel, die in Wasser löslich sind, wie Aceton oder Ethanol gewählt.^[23] Zudem sollten diese leicht verdampfen, um die Übersättigung zu erzeugen. Bei dem nicht-selektive Lösungsmittel handelt es sich meist um ein Gemisch aus Wasser mit einem Tensid. In Nanoausfällungen kommen unterschiedliche Polymere zum Einsatz, vor allem biodegradierbare Polymersysteme, wie Polyester.^[24] Durch diesen Prozess können Nanopartikel mit einer engen Verteilung in einem Größenbereich von 60 – 600 nm dargestellt werden.^[25]

Kempe et al. synthetisierten 200 – 800 nm große Poly(2-oxazolin)-Partikel über die Nanoausfällung. Dabei verwendeten sie Copolymere bestehend aus dem hydrophilen 2-Ethyl-2-oxazolin (EOx) und dem hydrophoben 2-Decyl-10-en-2-oxazolin (DOx), welche endständig mit einem Fluoreszenzfarbstoff funktionalisiert wurden. Als

organisches Lösungsmittel wurde *N,N*-Dimethylacetamid gewählt, welches im nicht-selektiven Wasser löslich ist. Weiter konnte die Biokompatibilität der dargestellten Partikel in Zell-Experimenten gezeigt werden.^[26]

Kern- und Schalevernetzungen von amphiphilen Polymeren

Eine weitere Möglichkeit der Darstellung von stabilen Nanopartikeln sind die Kern- oder Schale-Vernetzung von amphiphilen Blockcopolymeren. In Abbildung 2 sind die beiden Arten der Vernetzungen schematisch dargestellt. Mizellare Strukturen können über kovalente Bindungen im hydrophoben (Kern, rot) oder hydrophilen Bereich (Schale, blau) mittels funktioneller Gruppen bzw. geeigneten Vernetzer-Moleküle stabilisiert werden.

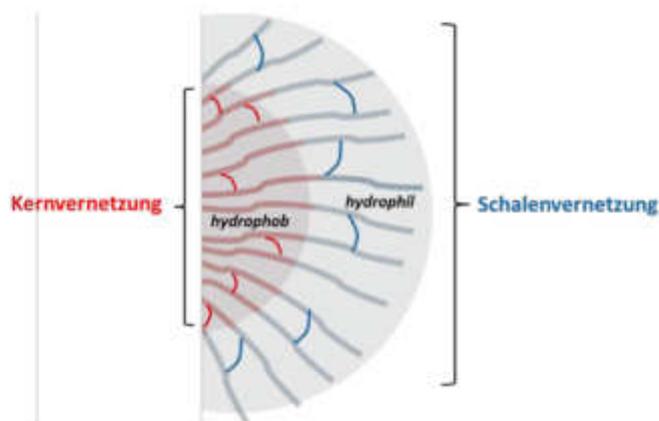
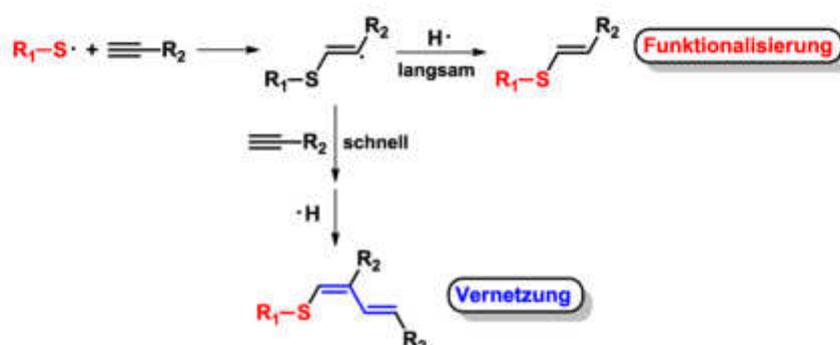


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kern- bzw. Schalevernetzung von amphiphilen Blockcopolymeren.

In der Literatur finden sich viele Beispiele, in welchen amphiphile Blockcopolymeren über unterschiedliche Gruppen vernetzt und so für die Anwendungen in der Biomedizin stabilisiert wurden. Neben Ausbildung von Disulfiden^[27], Reaktionen von polymeren Amingruppen mit Isocyanatvernetzern^[28] oder aktivierten Carboxylaten^[29,30], wurden auch Stabilisierungen mittels der Klick-Chemie^[31] und photo-induzierten Vernetzungen^[32] beschrieben.

Im Folgenden soll speziell auf die Vernetzung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en eingegangen werden.^[33] In 2006 beschrieben *Huang et al.* die UV-induzierte Kernvernetzung eines Diblockpolymer mit Doppelbindungen in der Seitenkette. Es wurde gezeigt, dass die Morphologie der dargestellten Partikel in Wasser und Aceton reversibel von sphärisch in stabförmig umgewandelt werden kann.^[34] *Zschoche et al.* pfropfte an amphiphile Poly(NiPAAm)-Strukturen Poly(2-ethylloxazolin)^[35] und Poly(2-carboxyethyl-2-oxazolin)^[36] auf. Die Kernvernetzung wurde durch Elektronenbestrahlung durchgeführt. Die Partikel zeigten thermo-responsives Verhalten, welches untersucht wurde. *Schlaad und ten Brummelhuis* entwickelten eine weitere Variante der

Kernvernetzung. Sie stellten ein amphiphiles Poly(2-oxazolin) her, in dessen hydrophoben Teil Alkin-Funktionalitäten eingebaut wurden. In Wasser bildeten diese amphiphilen Poly(2-oxazoline) Mizellen, die durch Zugabe unterschiedlicher Thiol-Derivate mittels UV-Strahlung im Kern vernetzt werden konnten. Durch die UV-Bestrahlung wird ein Thiolradikal generiert, welches mit einer Alkin-Gruppe radikalisch unter Ausbildung eines Vinylradikals reagiert. Diese reaktive Zwischenstufe greift schnell weitere Dreifachbindungen an und führt so zu einer Vernetzung des Mizellkerns. Der Abbruch der Reaktion mit Wasserstoffradikalen verläuft nur sehr langsam. Ein möglicher Mechanismus ist in Schema 8 dargestellt. *Schlaad* und *ten Brummelhuis* untersuchten durch den Einsatz verschieden derivatisierter Thiole das Einbringen unterschiedlicher Funktionalitäten in den Mizellkern. Es gelang ihnen unter anderem Carboxylat- und Amingruppen einzuführen und deren Einfluss auf Änderung der Temperatur, des pH-Wertes und der Ionenstärke zu untersuchen.^[37]



Schema 1: Möglicher Mechanismus der Thiol-Funktionalisierung und Vernetzung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en.

Über den gleichen Vernetzungsmechanismus beschrieben *Engelhardt et al.* die Synthese von polymeren Nanopartikeln im Größenbereich von 15 nm. Dabei lag neben der Optimierung der einzusetzenden Thiolmenge auch die anschließende Oberflächenfunktionalisierung im Fokus. Über den statistischen Einbau des 2-Pentynyl-2-oxazolins mit dem 2-Heptyl-2-oxazolin im hydrophoben Teil des Polymers, wurden vernetzbare, amphiphile Blockcopolymere aufgebaut. Über das Terminationsreagenz konnte eine primäre Amingruppe generiert werden, die nach der Kernvernetzung über nukleophile Substitutionen mit verschiedenen UV-aktiven Molekülen umgesetzt wurde.^[38]

2.1.2 Polymerisationen von Monomeren

In diesem Kapitel wird auf die Nanopartikeldarstellung über die direkte Polymerisation von Monomeren eingegangen. Hierbei wird zunächst kurz auf die Grenzflächenpolymerisation eingegangen, anschließend werden die Emulsionspolymerisationen eingehend betrachtet.

Grenzflächenpolymerisation

Bei der Grenzflächenpolymerisation handelt es sich um eine fest etablierte Nanopartikelherstellung. Dabei wird eine Stufenpolymerisation von zwei reaktiven Monomeren ausgelöst, welche in zwei nicht miteinander mischbaren Phasen gelöst sind.^[39] Die eigentliche Polymerisation findet somit nur an der Grenzfläche der beiden Phasen statt. Dabei kann durch Wahl der Polymerisationsart die Gestalt und Form der Nanopartikel eingestellt werden.^[40] Hohle Nanopartikel können über Polyadditionen oder auch Polykondensationen dargestellt werden.^[41] Nanokapseln, welche einen ölhaltigen Kern besitzen, werden über eine Grenzflächenpolymerisation in einem Wasser/Öl-System erhalten.^[42] Dabei kann die Bildung von Nanokapseln durch Zugabe von Acteon oder Acetonitril zur wässrigen Phase unterstützt werden. Die erhaltenen Nanosysteme besitzen eine Größe von 20 – 350 nm.^[43] Es sind keine Grenzflächenpolymerisationen mit dem hier verwendeten Poly(2-oxazolin)-System bekannt.

Emulsionspolymerisation

Im Allgemeinen versteht man unter einer Emulsion ein feinverteiltes Gemisch aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. Dabei unterscheidet man zwischen Makro-, Mini- und Mikroemulsionen. Eine Flüssigkeit bildet in der anderen kleine Tröpfchen aus. Die Tröpfchen-bildende Phase nennt man disperse Phase und die Phase in der die Tröpfchen schwimmen wird kontinuierliche Phase genannt (Abbildung 3)

a) Makroemulsion

Ein typisches Beispiel einer Makroemulsion ($> 1 \mu\text{m}$) sind Öl-Tröpfchen in Wasser. Generell sind Emulsionen thermodynamisch instabil, da die disperse Phase bestrebt ist zusammen zu fließen. Diesen Vorgang nennt man Koaleszenz. Eine weitere Destabilisierung kann das System über die Ostwald-Reifung erfahren. Hier wird der Konzentrationsunterschied verschieden großer Tropfen ausgeglichen, indem ein Materiestrom von den kleinen zu den großen Tröpfchen fließt.

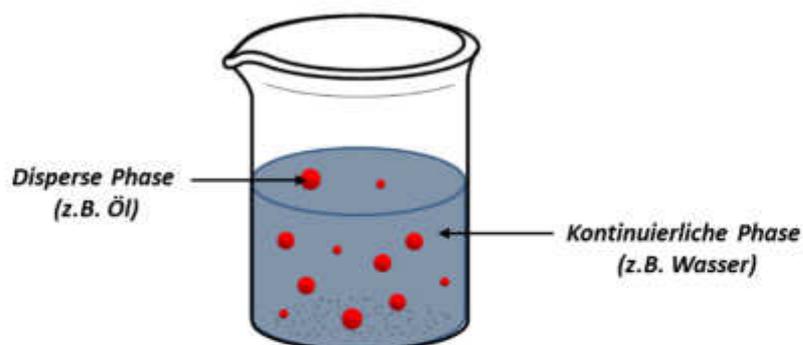


Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Emulsion mit der kontinuierlichen Phase (blau) und der dispersen Phase (rot).

b) Miniemulsion

Bildet die disperse Phase Tröpfchengrößen von 50 nm bis hin 1 μm handelt es sich um eine Miniemulsion.^[44] Gegen die Ostwald-Reifung werden diese durch die Zugabe von einer hydrophoben Substanz (z.B. langkettige Alkane) stabilisiert, welche nicht in der kontinuierlichen Phase löslich ist. Weiter wird eine geringe Menge an Tensiden hinzugegeben. Diese soll die Diffusion der Tröpfchen einschränken, was dazu führt, dass Miniemulsionen für einige Tage stabil sind.

Landfester et al. beschäftigen sich seit Jahren eingehend mit der Darstellung von polymeren Nanopartikeln^[45] und Nanokapseln^[46] über die Miniemulsionspolymerisation. Dabei werden meist wasserunlösliche Monomertröpfchen radikalisch in Wasser polymerisiert. Durch Zugabe von niedermolekularen Tensiden, wie zum Beispiel Natriumlaurylsulfat (engl. *sodium dodecyl sulfat*, SDS), und einem langkettigen Kohlenwasserstoff wird das System stabilisiert. Unter anderem untersuchte die Gruppe Einflüsse der Homogenisierung mittels Ultraschall-Behandlung, sowie das Tensid-zu-Monomer-Verhältnis.^[47] Es wurde beobachtet, dass mit ausreichender Sonifizierung eine bessere Dispersität des Systems erreicht werden konnte. Zudem konnte gezeigt werden, dass mit steigendem Tensid-Anteil kleinere Partikel erhalten werden. Auch der Einsatz von modifizierten Makroinitiatoren und -monomeren für den Aufbau von multifunktionalen Nanokapseln über die Miniemulsionspolymerisation für biomedizinische Anwendungen wurde untersucht.^[48]

Matyjaszewski et al. beschäftigten sich ebenfalls mit der Darstellung funktionaler Nanokapseln über die Miniemulsionspolymerisation. Amphiphile Blockcopolymere wurden mit einer Azid-Endgruppe funktionalisiert und in eine Miniemulsion eingebracht. Diese dienten als Tenside für die Stabilisierung des Systems und zeitgleich als Makroinitiator für die ATRP (engl.: *Atomic Transfer Radical Polymerization*) durch eine Halogenid-Endgruppe. Über das Azid konnten anschließend weitere

nanopartikelanaloge Reaktionen auf der Oberfläche der 140 – 195 nm großen Nanopartikel durchgeführt werden.^[49]

Amato et al. zeigten eine weitere Methode der Oberflächenmodifizierung. Über eine UV-induzierte Photopolymerisation von Thiolen und Alkenen in einer Miniemulsion stellten sie Nanopartikel im Größenbereich von 100 nm her. Durch die Variation der Menge an Thiol- bzw. Alken-Komponente konnte eine Thiol- bzw. Alken-funktionalisierte Schale erhalten werden. Diese Oberfläche konnte in entsprechenden nanopartikelanalogen Reaktionen weiter mit verschiedenen Farbstoffen umgesetzt werden.^[50]

c) Mikroemulsion

Eine weitere Strategie im Bereich der Emulsionspolymerisationen ist die Mikroemulsion. Diese beschreiben Dispersionen, bestehend aus einem Gemisch aus hydrophober Flüssigkeit und einem Tensid in Wasser. Die Grenzflächenspannung ist aufgrund der hohen Tensidkonzentration fast gleich null. Hierdurch entsteht ein thermodynamisch stabiles System, welches Tröpfchen von 1 – 100 nm ausbildet.^[44] Somit ist durch die Mikroemulsionspräparation die komplette Monomer-Oberfläche mit dem eingesetzten Tensid bedeckt. Dies ist einer der Gründe warum diese Technik so attraktiv für die Stabilisierung von übergeordneten Strukturen geworden ist. 1977 veröffentlichten *Riess* und *Nervo* die ersten Versuche der Kombination von Polymeren und dem Mikroemulsionsansatzes.^[51] 1985 beschrieben *Candau*, *Leong*, *Fitch* die Kinetik des Polymerisationsprozesses von mit Monomeren geschwollenen Mizellen über ein Model. Die Polymerisation wird hierbei radikalisch in der wässrigen Phase gestartet und die Monomere werden von der unpolymerisierten Mizelle durch das Wasser in den wachsenden Partikel transportiert. Dieses Verfahren führt zu Partikeln im Größenbereich von 1 – 100 nm und leeren Mizellen. In den darauffolgenden Jahren wurde weiter intensiv geforscht und der (Konzentrations)einfluss von unterschiedlichen Tensiden^[52], Initiatoren^[53] und Monomeren^[54] auf die Partikelsynthese untersucht.^[55] Neben der radikalischen Polymerisation wurden auch kontrolliert radikalische Polymerisationsarten, wie die NMP^[56] (engl.: *Nitroxide-mediated Polymerization*, ATRP^[57] und die RAFT^[58] (engl.: *Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer*), in der Darstellung von Nanopartikeln über den Mikroemulsionsprozess eingesetzt. In der Mikroemulsion können allgemein Oberflächen-funktionalisierte Partikel durch die Copolymerisation von zwei hydrophoben Monomeren dargestellt werden. Dabei sollte eines dieser Monomere weniger hydrophob sein und sich an der Grenzfläche orientieren.^[59] *Antonietti et al.* stellten durch den Einsatz von Lecithin als Tensid biokompatible Latex-Partikel auf Basis von Styrol und *m*-Diisopropenylbenzol

her. Durch Oberflächen-aktive Proteine konnten sie die 10 – 20 nm großen Partikel auf der Schale funktionalisieren (ein Protein pro Partikel).^[60]

Nachteil bei dieser Methode ist der vorhandene Restanteil an Tensid in der Nanopartikelprobe, welcher vor weiterer Anwendung, z.B. im Medizinbereich, über Ultrazentrifugation, Ultrafiltration oder Dialyse entfernt werden muss. Daneben wurden Untersuchungen angestrebt gewünschte Funktionalitäten über entsprechende amphiphile, bifunktionale Blockcopolymeren ein zu bringen. Diese dienen somit als Makromonomere bzw. Makroinitiatoren im Mikroemulsionsprozess und werden kovalent am Partikel gebunden. Damit ist keine weitere Aufreinigung notwendig.^[61]

Die bisher bekannten Systeme, in welchem Blockcopolymeren als Makromonomere eingesetzt wurden, wurden von *Pişkin et al.* veröffentlicht. Sie setzten Poly(*N*-acetylenimin)en mit polymerisierbaren Zimtalkohol-Endgruppen^[62] und Maleinsäure-terminierten Poly(*N*-acetylenimin)en^[63] als Co-Makromonomere neben dem eigentlichen Tensid (SDS) in einer Mikroemulsion ein und erhielten Acrylat-basierte Nanopartikel im Größenbereich von 40 – 100 nm.

Mitte der 1990er beschrieb *Kobayashi et al.* den Einsatz von vinyl-modifizierten Poly(2-oxazolin)en als Makromonomere in der Darstellung von monodispersen polymeren Partikeln im Mikrometer-Bereich auf Basis von Styrol^[64] bzw. Acrylaten^[65]. Zur Herstellung der polymeren Partikel wurde die Dispersionspolymerisation verwendet, wobei das Makromonomer zusätzlich als Stabilisator in einer wässrigen Alkohollösung diente. Weiter wurde der Einfluss der Makromonomerkonzentration von 1-5 Gew.-% auf die resultierende Partikelgröße untersucht. Es zeigte sich eine Abnahme des Durchmessers mit steigendem Poly(2-oxazolin)-Gehalt und eine gleichzeitige Verbesserung der Monodispersität.

Somit gibt es bis jetzt keine bekannte Nanopartikelsynthese, welches Poly(2-oxazolin)en als Makromonomere in einer Mikroemulsion einsetzt.

2.2 Anforderungen an polymere Nanopartikel in der Biomedizin

1975 löste *Ringsdorf* mit seiner Forschung auf dem Gebiet der Polymer-basierten Wirkstoff-Konjugate großes Interesse bei Chemikern und Pharmazeuten aus, Makromoleküle in der Biomedizin einzusetzen. Er zeigte damit entgegen der damaligen Skepsis, dass pharmakologisch aktive, makromolekulare Strukturen Vorteile im Bezug auf Löslichkeit, Toxizität und Bioverteilung im Körper besitzen.^[66] Auch Jahre später zeigt sich, dass nicht nur Polymer-Wirkstoffkonjugate, sondern auch makromolekulare Komponenten im Nanometerbereich in der Biomedizin als Grundgerüst für diagnostische und therapeutische Zwecke verwendet werden können. Aufgrund ihrer

Größe sind gerade Nanopartikel attraktiv für den Einsatz in biomedizinischen Anwendungen geworden, da diese in der Lage sind, viele Körperbarrieren zu durchqueren. Gleichzeitig müssen Nanosysteme Anforderungen auf zellulärer Ebene überwinden und somit verschiedene Voraussetzungen erfüllen.

Ein Beispiel für einen idealen Nano-Träger für biomedizinische Anwendung ist in Abbildung 4 dargestellt. Im besten Fall soll sich der nanopartikuläre Träger gezielt in der kranken Zelle anreichern, um dort selektiv den Wirkstoff abzugeben. Dies kann durch sogenannte „*Targeting*“-Moleküle, welche sich auf der Oberfläche des Partikels befinden, realisiert werden. Weiter ist eine hohe Beladung eines Wirkstoffes in den hydrophoben Kern des Partikels notwendig, wobei für viele Anwendungen eine konstante Freisetzungskinetik wünschenswert ist. Zusätzlich soll die Lokalisation des Nanopartikels detektierbar sein. Aus diesem Grund ist ein bildgebendes Molekül („*Imaging*“) im Kern oder auf der Schale des Partikels unerlässlich.^[67]

Verschiedene Faktoren müssen bei dem Aufbau multifunktionaler Nanopartikel für die Anwendung als Wirkstofftransportsysteme oder diagnostische Kontrastmittel beachtet werden. Neben der Biokompatibilität, sind auch die Biodegradierbarkeit und die Bioverteilung des Nanosystems von großer Bedeutung.

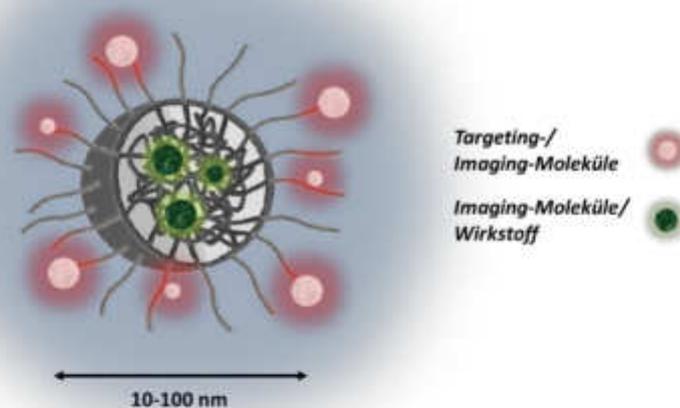


Abbildung 4: Schematische Darstellung eines idealen multifunktionalen Nanopartikels, Schalefunktionalitäten (rot) und Kernfunktionalitäten (grün).

Die genannten Faktoren sind wiederum von der Größe, der Morphologie, der Oberflächenladung, der Stabilität und der Art der Verabreichung des Nanopartikels abhängig. Bei einer intravenösen Verabreichung umgeht man die äußerste Barriere, nämlich die der Haut und auch den Magen. Dennoch müssen die Nanopartikel bis zur Zellaufnahme bzw. bis zum Erreichen des Wirkungsortes weitere Barrieren überwinden. Hierzu zählt vor allem die Verhinderung der Opsonisierung. Dies bezeichnet den

Mechanismus der Erkennung und Entfernung von Fremdstoffen im Körper durch das Immunsystem. Aber auch das Ausscheiden über die Niere (MWCO-Größe von ≈ 10 nm), über die Milz (Fenestrations-Poren < 500 nm) und über die Leber sollte vermieden werden. Ein wichtiger Aspekt ist die sogenannte Tarnkappeneigenschaft („*stealth*“-Eigenschaft) solcher Nanosysteme. Diese verhindert die Adsorption von Plasmaproteinen und die Erkennung durch das mononukleär-phagozytierende System (MPS). Das MPS ist Teil des Immunsystems und erkennt fremdartige Stoffe im Körper, um sie dann aus dem Körper zu entfernen.^[68] Ein erfolgreicher Ansatz, die Erkennung des Immunsystems zu vermeiden, ist das dichte Umhüllen des Nanosystems mit flexiblen, neutralen, hydrophilen Polymerketten. Eine Beschichtung mit unterschiedlich langen PEG-Ketten zeigte zum Beispiel einen starken Einfluss auf die Blutzirkulationszeit und die Beseitigung der Nanopartikel aus dem Körper.^[69] Die Oberflächenladung der Partikel beeinflusst dabei stark die Toxizität und die Bioverteilung. Eine zu hohe positive Ladung bewirkt eine schnelle Entfernung durch das MPS, was eine Verstopfung der Blutgefäße zur Folge haben kann. Dennoch ist eine leicht positive Ladung der Oberfläche nützlich bei der Zellaufnahme über den EPR-Effekt (engl. *enhanced permeability and retention* = „erhöhte Permeabilität und Retention“). Die Einstellung der Oberflächenladung für die ideale Zellaufnahme stellt eine große Herausforderung dar.^[70] Auch die Größe und Form der Nanopartikel hat einen Einfluss darauf, ob die Opsonisierung eingeleitet wird, eine Ausscheidung über die Niere erfolgt oder ob eine Zellaufnahme stattfindet. Sind die Partikel kleiner als 10 nm, erfolgt oft eine schnelle Ausscheidung über die Niere. Zwischen 10 – 200 nm liegt die optimale Größe, um über den EPR-Effekt in die Zelle aufgenommen zu werden. Auch beschädigte Zellwände, wie es bei Tumorzellen der Fall ist, besitzen maximal 200 nm große Poren.^[71] Bei größeren Partikeln (> 200 nm) steigt wiederum die Toxizität an, da hieraus eine Verstopfung der Blutgefäße resultieren kann. Neben der Größe, spielt auch die Morphologie der Partikel eine Rolle bei der Zellaufnahme. Die sphärische Form ist die meist genutzte bzw. synthetisierte Form polymerer Nanopartikel, weil diese im Vergleich zu zylindrischen Formen eine bessere Aufnahme zeigen.^[72] Ein weiterer wichtiger Aspekt ist die Stabilität von polymeren Nanopartikeln. Nanopartikel aus Aggregaten, welche lediglich über entropische oder elektrostatische Wechselwirkungen stabilisiert werden, können ihre Strukturen *in vivo* durch äußere Einflüsse, wie pH-Wert- und Temperatur-Änderungen, oder Verdünnungseffekte verlieren. Mizellen zum Beispiel liegen unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) als einzelne Polymerketten vor.^[73] Die Unterschreitung der CMC kann durch die Verdünnung im Blut ausgelöst werden.^[74] Aus diesem Grund ist eine Stabilisierung der eingesetzten Nanomaterialien sinnvoll und meist notwendig. In dem Kapitel 2.1 wurden einige gängige Synthesen zur Nanopartikelstabilisierung beschrieben und erläutert.

2.3 Verwendetes Polymersystem

In dieser Arbeit wurde das Polymersystem basierend auf 2-Oxazolinen verwendet. Dieses bietet vor allem für den Einsatz in der Biomedizin zahlreiche Vorteile. Poly(2-oxazolin)e gelten im Allgemeinen als nicht-toxisch und biokompatibel. Gerade die hydrophilen Poly(2-oxazolin)e weisen geringe Interaktionen mit dem menschlichen Serumproteinen auf. Somit werden sie als Alternative^[75] zum Polyethylenglycol (PEG) gesehen, welches zurzeit in der Medizin und Kosmetik das meist eingesetzte Polymersystem ist.^[76] Weiter weisen Poly(2-oxazolin)e strukturelle Ähnlichkeit zu Polypeptiden auf (Abbildung 5) und werden daher zu den sogenannten Pseudopeptide gezählt.^[77]

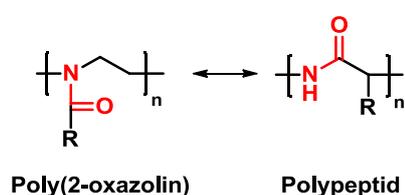


Abbildung 5: Strukturausschnitte eines Poly(2-oxazolin)s (links) und eines Polypeptids (rechts).

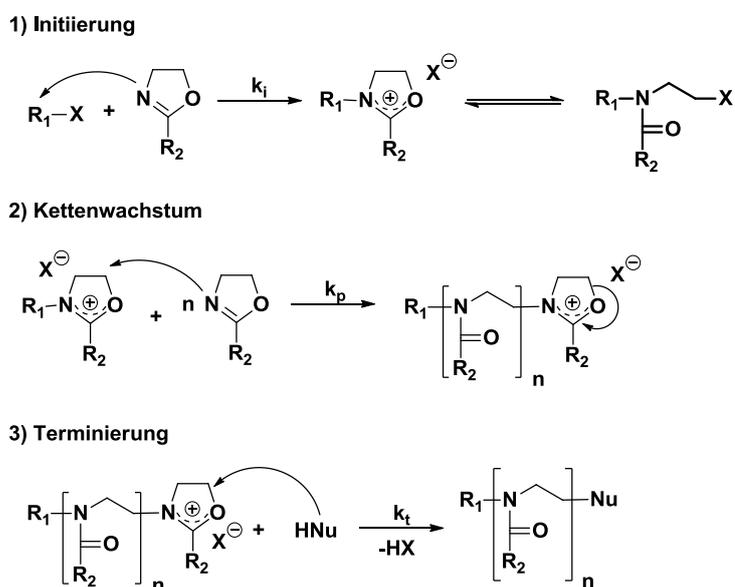
Weitere Vorteile sind die zahlreichen Modifikations-Möglichkeiten des Polymersystems, welche damit den großen Nachteil des PEG-Systems ausgleicht.^[78] Im Gegensatz zu PEG können viele Modifikationen am Monomer, dem Terminierungsreagenz und dem Initiator erfolgen, wodurch eine Menge von Funktionalitäten in das Polymer eingebracht werden können.^[79] Ein weiterer Vorteil ist der lebende Charakter dieser Polymerisation. Hierdurch kann der Polymerisationsgrad eingestellt und eine definierte Polymerstruktur mit niedriger Polydispersität aufgebaut werden.^[80] Jedoch zeigt das System den großen Nachteil, dass die Polymere nicht bioabbaubar sind.^[81]

In den folgenden Abschnitten wird zunächst der Mechanismus der kationischen Ring-öffnenden Polymerisation der 2-Oxazoline beschrieben und weiter auf die Möglichkeiten der Funktionalisierung über das Monomer, den Initiator und das Terminierungsreagenz eingegangen.

2.3.1 Die kationische Polymerisation von 2-Oxazolinen

Die Polymerisation von 2-Oxazolinen gehört zu der Klasse der lebenden Polymerisationsarten, die 1956 von *Szwarc* definiert wurde.^[82] Mitte der 1960er wurde die Poly(2-oxazolin)-Synthese von vier Forschungsgruppen unabhängig voneinander beschrieben.^[83] Die Polymerisation läuft nach dem kationischen ringöffnenden Mechanismus ab. In Schema 2 wird die Polymerisation mechanistisch betrachtet. Diese

verläuft über eine ionisch-zyklische Zwischenstufe und wird in drei Schritte gegliedert: Initiierung, Kettenwachstum und Terminierung.



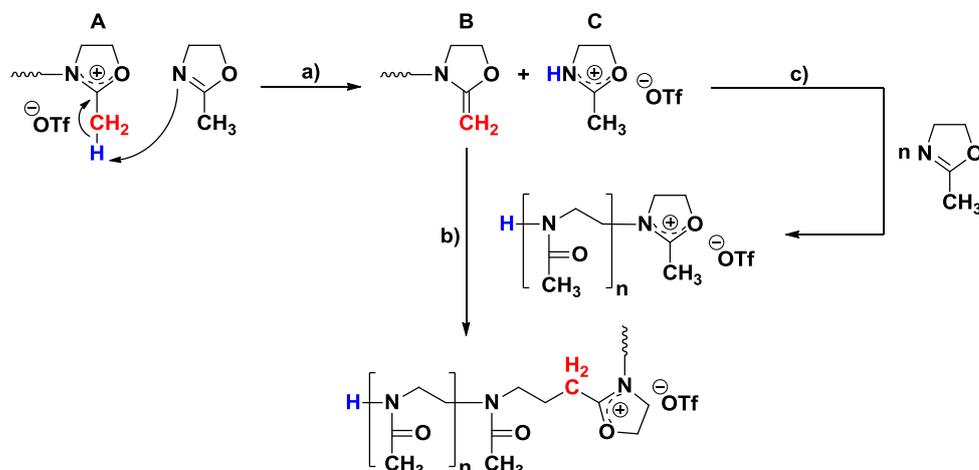
Schema 2: Mechanismus der kationischen Polymerisation von 2-Oxazolinen.

Gestartet wird die Polymerisation durch den nukleophilen Angriff des Stickstoffatoms eines 2-Oxazolins auf das elektrophile Zentrum des Initiators. Als Initiatoren können starke Brønsted-Säuren (z.B. H_2SO_4), Lewis-Säuren (AlCl_3 , BF_3), Sulfonsäureester (MeOTs, MeOTf) oder Benzylhalogenide dienen. Es bildet sich eine kationische, zyklische Spezies, die mit einer offenkettigen, ladungsneutralen Spezies im thermodynamischen Gleichgewicht liegt. Bei einem idealen Verlauf dieser Polymerisationsart wird vorausgesetzt, dass $k_i \gg k_p$ ist. Dies bedeutet, dass die Initiierung schnell und vollständig verläuft. Somit kann von einem gleichmäßigen Kettenwachstum ausgegangen werden. Auf diese Weise lassen sich Polymere mit definierter Molmasse, Zusammensetzung und enger Molmassenverteilung herstellen.^[84]

Im nächsten Schritt erfolgt das Kettenwachstum durch wiederholte Anlagerung weiterer Monomereinheiten. Nach Verbrauch aller Monomermoleküle bleibt das Makrokation aktiv, somit kann durch Zugabe neuer Monomere die Polymerkette weiter wachsen. Dies wird dazu genutzt Blockcopolymere mit Monomerblöcken aufzubauen, welche unterschiedliche chemische Eigenschaften besitzen können. Die Isomerisierung der Iminoethergruppe zur energetisch günstigeren Amidgruppe trägt wesentlich zur guten Polymerisierbarkeit der Monomere bei. Die Terminierung des Systems wird durch die gezielte Zugabe eines Nukleophils (z.B. Piperidin, Piperazin, Wasser) erreicht.

Trotz des ideal-vorausgesetzten Mechanismus, entdeckten 1975 *Litt et al.* mögliche Neben- und Abbruchreaktionen.^[85] Besonders beim Aufbau von längeren Ketten und bei hohen Temperaturen werden Nebenreaktionen der Oxazolinpolymerisation

beschrieben. In Schema 3 sind die Folgen von möglichen Übertragungsreaktionen aufgeführt.



Schema 3: Übertragungsreaktion bei der Polymerisation von 2-Oxazolinen: a) Umwandlung eines Kettenendes (A) in eine Enamin-Ether-Endgruppe (B) und eine neue wachsende Spezies (C), b) Reaktion der Enamin-Ether-Spezies (B) mit einer aktiven Polymerkette zu hochmolekularen verzweigten Polymeren, c) Entstehung niedermolekularer Ketten.

Dabei wird ein Proton von einem lebenden Polymerkettenende unter Ausbildung einer Enamingruppe auf eine Monomereinheit transferiert (A). Diese Enaminfunktion kann mit dem lebenden Kettenende eines zweiten Polymers reagieren (B), wodurch sich verzweigte Makromoleküle bilden können. Das entstandene Oxazolinium kann nun als Initiator reagieren und somit eine neue Kette starten (C).^[86]

2.3.2 2-Oxazolin-Monomere

2-Oxazoline (Dihydrooxazole) sind fünfgliedrige Heterozyklen mit einem Sauerstoff- und Stickstoffatom in 1,3-Stellung zueinander. In Abbildung 6 ist die allgemeine Strukturformel dargestellt. Über die Alkyl-Kettenlänge in Position 2 kann die Eigenschaft des entsprechenden Homopolymers generiert werden. Handelt es sich beim Rest R um eine Methyl- bzw. Ethylgruppe, ist das Homopolymer gut wasserlöslich. Die Wasserlöslichkeit nimmt jedoch mit länger werdender Alkylkette stetig ab.^[87]

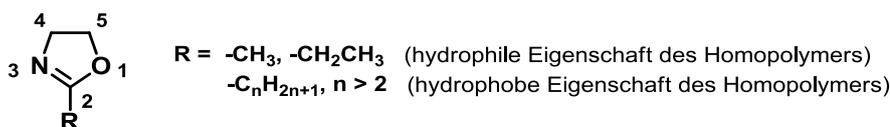


Abbildung 6: Allgemeine Strukturformel eines 2-Oxazolins und die Löslichkeitseigenschaften des Homopolymers in Abhängigkeit der Monomer-Seitenkette.

Durch den sequentiellen Aufbau von Monomereinheiten unterschiedlicher Alkylkettenlänge können amphiphile Polymere dargestellt werden. Zudem können auch funktionelle Gruppen über den Rest R in ein Polymer eingebracht werden. Hierfür gibt es vielfältige Darstellungsmöglichkeiten, um 2-Oxazolinene zu erhalten.^[88] In Abbildung 7 sind drei gängige Möglichkeiten dargestellt. Unter a) ist die Darstellung eines 2-Oxazolinrings über eine einstufige Reaktion von Nitrilen mit Ethanolamin gezeigt, wobei Cadmium(II)acetat als Katalysator eingesetzt wird. Auch kann über die Lithiierung des kommerziell erhältlichen 2-Methyl-2-oxazolins und anschließender Umsetzung mit einem Halogenderivat ein funktionelles 2-Oxazolin hergestellt werden (b). Ein weiterer Zugang zu einem funktionalisierten 2-Oxazolin ergibt sich über die Dehydrohalogenierung von *N*-(2-Haloethyl)amiden unter Zuhilfenahme einer starken Base (c).

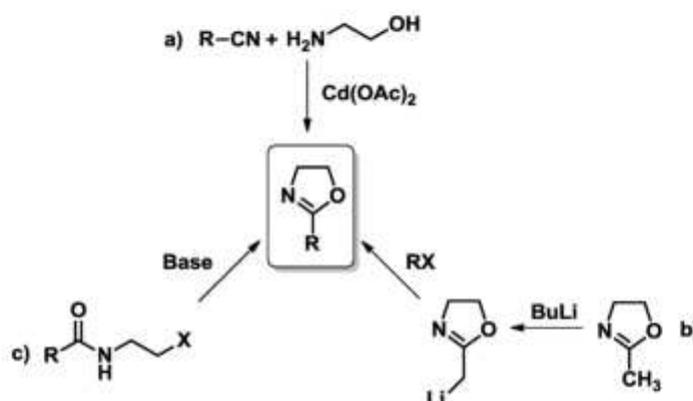


Abbildung 7: Allgemeiner Zugang zu 2-Oxazolinen, a) Cadmium(II)acetat-katalysierte Reaktion zwischen Nitrilen und Ethanolamin, b) Lithiierung von MOx mit anschließender Umsetzung mit einem Halogenderivat, c) Dehydrohalogenierung von *N*-(2-Haloethyl)amiden.

Über diese Strategien konnten eine Vielzahl an 2-Oxazolinderivaten mit unterschiedlichen Funktionalitäten hergestellt werden. In Abbildung 8 sind einige Beispiele dargestellt.

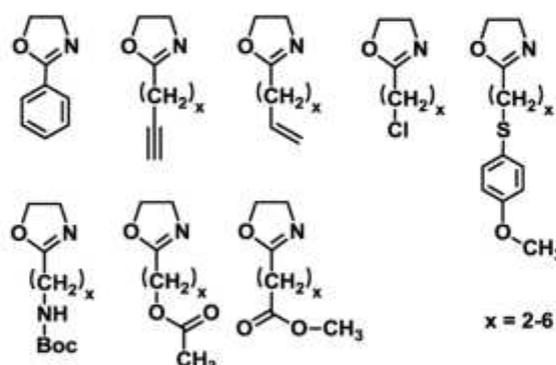


Abbildung 8: Eine Auswahl an funktionalisierten 2-Oxazolinderivaten für die Polymerisation.^[89]

Unter anderem können aromatische Systeme, sowie (endständige) Doppel- und Dreifachbindungen über entsprechende Monomere in das Polymer eingebracht werden. Zudem werden Amine, Alkohole und Thiole in geschützter Form einpolymerisiert und anschließend polymeranalog entschützt.

Weitere Möglichkeiten, Funktionalitäten in ein Polymer einzubringen, ergeben sich durch die Derivatisierung des Initiators bzw. des Terminationsreagenzes.

2.3.3 Endgruppenfunktionalisierung

Durch den Einsatz von funktionalisierten Initiatoren bzw. Terminierungsreagenzen können funktionelle Gruppen endständig ins Polymer eingebracht werden. Dabei bietet der Einsatz von funktionalisierten Initiatoren den Vorteil, dass von einer hohen Funktionalisierungsdichte ausgegangen werden kann.

Initiatoren

Bei der Initiierung der kationischen Polymerisation von 2-Oxazolinen handelt es formal um eine S_N2 -Reaktion. Aus diesem Grund muss der Initiator eine gute Abgangsgruppe besitzen, welche als stabiles Gegenion während der Polymerisation vorhanden bleibt. Es konnte gezeigt werden, dass neben Benzylhalogeniden, Triflate besonders geeignet erscheinen.^[90] Gerade das Triflat-Ion ist durch seine Resonanzstrukturen äußerst stabil und die Reaktion läuft schon bei Raumtemperatur quantitativ ab. Dadurch ergibt sich eine große Vielfalt an möglichen Initiatoren. In Abbildung 9 ist zum einen das oft verwendete Methyltriflat (a) und ein funktionalisierter Initiator auf Triflat-Basis dargestellt (b). Auch das simultane Starten von zwei Polymerketten kann durch die Wahl eines geeigneten Initiators erfolgen (c).

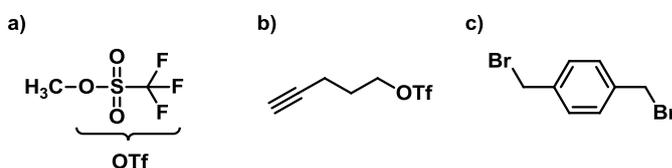
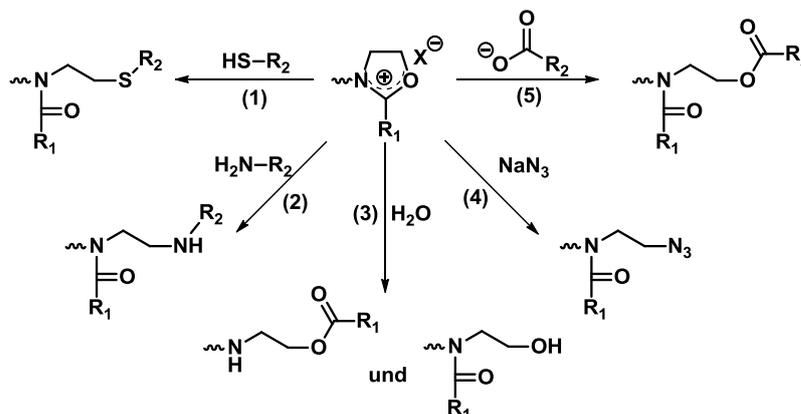


Abbildung 9: Beispiele für mögliche (funktionalisierte) Initiatoren, a) Methyltriflat, b) Pent-4-ynyl-triflat^[91], c) α, α' -Dibromo-p-xylyl^[92].

Terminierungsreagenzen

Die Polymerisation von 2-Oxazolinen kann aufgrund ihres lebenden kationischen Mechanismus gezielt durch starke nukleophile Reagenzien beendet werden. In Schema 4 ist eine Auswahl von verschiedenen Nukleophilen dargestellt. Dabei können nicht nur

Thiole (1), Amine (2), Natriumazid (4) und deprotonierte Carbonsäuren (5) zur Terminierung verwendet werden, auch Spuren von Wasser (3) führen zum Abbruch der Polymerisation. Aus diesem Grund ist eine wasserfreie Durchführung wichtig für eine erfolgreiche Polymerisation. Um eine Funktionalisierung über die Termination zu erreichen, muss der Rest R_2 entsprechend modifiziert werden oder im Falle der Azidengruppe (4) kann direkt eine funktionelle Gruppe erhalten.



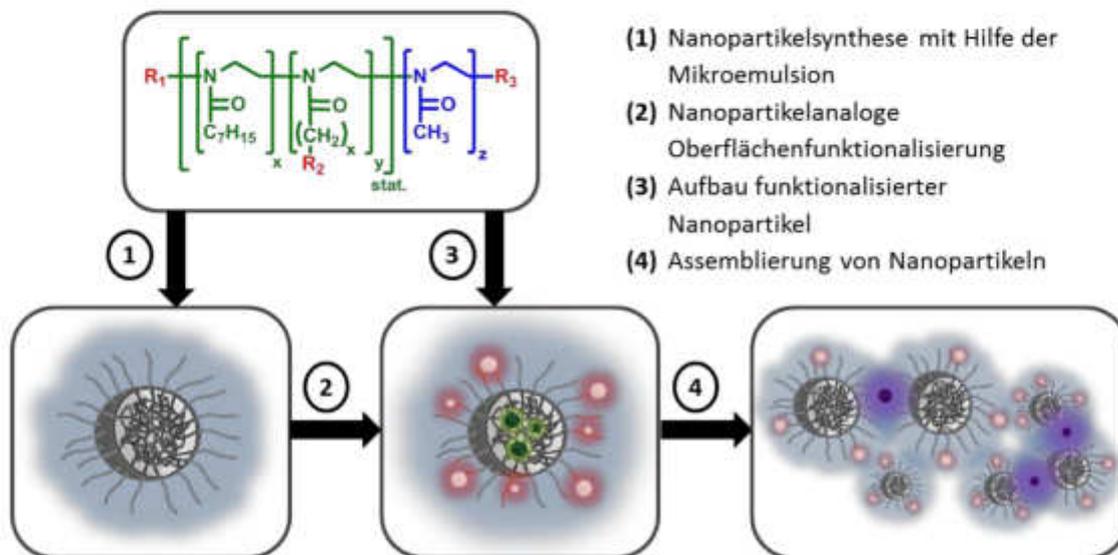
Schema 4: Eine Auswahl an Terminationsreaktionen von Poly-(2-oxazolin)en über (1) Thiole, (2) Amine^[93], (3) Wasser^[94], (4) Natriumazid^[95] und (5) deprotonierte Carbonsäuren^[96].

Eine Endgruppenfunktionalisierung über einen geeigneten Initiator hat den Vorteil, dass die funktionelle Gruppe zu 100% an der Polymerkette vorhanden ist, wohingegen bei einer Terminierungsreaktion nicht von einer 100%igen Funktionalisierung ausgegangen werden kann. *Nuyken et al.*^[93] testeten unterschiedliche Nucleophile auf ihre Terminationseigenschaft und analysierten die Kinetik der Terminierungen über ¹H-NMR-Spektroskopie. Dabei wurde gezeigt, dass ein höherer pK_S -Wert des Nucleophils eine schnellere Terminierung erreicht.

3. Aufgabenstellung und Zielsetzung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen polymere Nanopartikel auf Basis von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en für biomedizinische Anwendungen dargestellt und charakterisiert werden. Die Arbeit gliedert sich in vier Teile, wie in Schema 5 zu sehen ist.

Ausgehend von amphiphilen, funktionellen Poly(2-oxazolin)en:



Schema 5: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung und Zielsetzung, 1) Nanopartikelsynthese mit Hilfe der Mikroemulsion, 2) Nanopartikelanaloge Oberflächenfunktionalisierung, 3) Aufbau funktionalisierter Nanopartikel über modifizierte amphiphile Blockcopolymere für die PET bzw. MRT-Diagnostik, 4) erste Untersuchungen zur Assemblierung von Nanopartikeln über Metall-Ligandwechselwirkungen.

Im Kapitel 4 der Arbeit sollen Nanopartikel mit Hilfe der Mikroemulsion und amphiphilen Poly(2-oxazolin)en-Makromonomeren hergestellt und charakterisiert werden. Ziel ist es mithilfe der Makromonomere ein Verfahren zu entwickeln, welches ein großes Problem der Mikroemulsion, nämlich hohe Tensidkonzentrationen, löst. Zudem sollte die Größe der entstehenden Nanopartikel in Abhängigkeit verschiedener Reaktionsparameter, wie Zusammensetzung des polymeren Amphiphils, Homogenisierung, Polymerisationszeit und die eingesetzte Monomerkonzentration genauer untersucht werden. Darüber hinaus befasst sich dieses Kapitel mit verschiedenen Möglichkeiten der Oberflächenfunktionalisierung der hergestellten Nanopartikel. Im Vordergrund stehen biologisch-relevante Moleküle, wie ein RGD-funktionalisiertes Peptid und Folsäure, die für ein aktives Targeting von Bedeutung sind. Zudem soll der Fluoreszenzfarbstoff FITC als bildgebendes Molekül im Bereich der Diagnostik auf die Partikeloberfläche gebracht werden.

Daran schließt sich im Kapitel 5 und 6 die Synthesen von DO3A- bzw. SiFA-modifizierter Polymernizellen und Nanopartikel auf der Basis amphiphiler Poly(2-oxazolin)e an. Diese können eine mögliche Anwendung in der Magnetresonanztomographie (MRT) bzw. Positronen-Emissions-Tomographie (PET) finden.

Im letzten Ergebniskapitel 7 sollte dann untersucht werden, wie sich polymere Nanopartikel über kontrollierte Metall-Ligand Wechselwirkungen zu größeren Aggregaten assemblieren lassen.

4. Nanopartikelsynthese mit Hilfe der Mikroemulsion

Heutzutage werden die meisten industriellen Polymerisationen in dispergierten Systemen durchgeführt. Polymerdispersionen und Polymere, die in Dispersion hergestellt wurden, kommen in verschiedenen Bereichen, wie Kosmetika, Farben, Klebstoffe, Mikroelektronik und der Medizin, zum Einsatz. In der Forschung sind die Miniemulsions- und Mikroemulsionspolymerisation von großer Bedeutung, da über diese Partikel im Bereich von 10 – 100 nm produziert werden können. Im Kapitel 2.1 wurde auf die beiden Techniken im Zusammenhang mit amphiphilen Polymeren als Makromonomer bzw. Initiatoren eingegangen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Nanopartikelsynthese mit Hilfe der Mikroemulsion durchgeführt.

Zielsetzung

Ziel dieses Kapitels war die reproduzierbare Darstellung von polymeren Nanopartikeln im Bereich von 20 – 100 nm mittels der Mikroemulsionspolymerisation und amphiphiler Poly(2-oxazolin)-Makromonomere. Diese Partikel sollten neben biokompatiblen Eigenschaften, auch die Möglichkeit einer nanopartikelanalogen Oberflächenfunktionalisierung besitzen. Daher sollten auch Modifikationen mit biorelevanten Molekülen über Kopplungsreaktionen durchgeführt werden, um die mögliche Anwendung dieser Partikel in der Biomedizin zu zeigen.

Es wurde zunächst das bekannte Alkin-basierte System von *Engelhardt et. al.* auf die Mikroemulsionspolymerisation (**Mikroemulsion I**) übertragen. Weiter wurde die Größe der entstehenden Nanopartikel in Abhängigkeit der Zusammensetzung des polymeren Amphiphils, Sonifikations- und Polymerisationszeit und der eingesetzten Monomer- sowie Polymerkonzentration untersucht. Im Weiteren wurde das verwendete Polymersystem weiter entwickelt und so optimiert, dass eine bessere Kompatibilität der funktionellen Gruppen der polymeren Amphiphile und des eingesetzten Monomers (1,6-Hexandioldimethacrylat) gewährleistet wurde. Dies sollte durch den Austausch der Alkin-Funktionalität durch Acrylatgruppen erreicht werden (**Mikroemulsion II**). Zudem sollten drei unterschiedlich große Nanopartikel mit Hilfe des zweiten Mikroemulsionsansatzes und Amin-endfunktionalisierten Polymeren dargestellt werden und anschließend auf der Oberfläche mit bioaktiven Molekülen modifiziert werden.

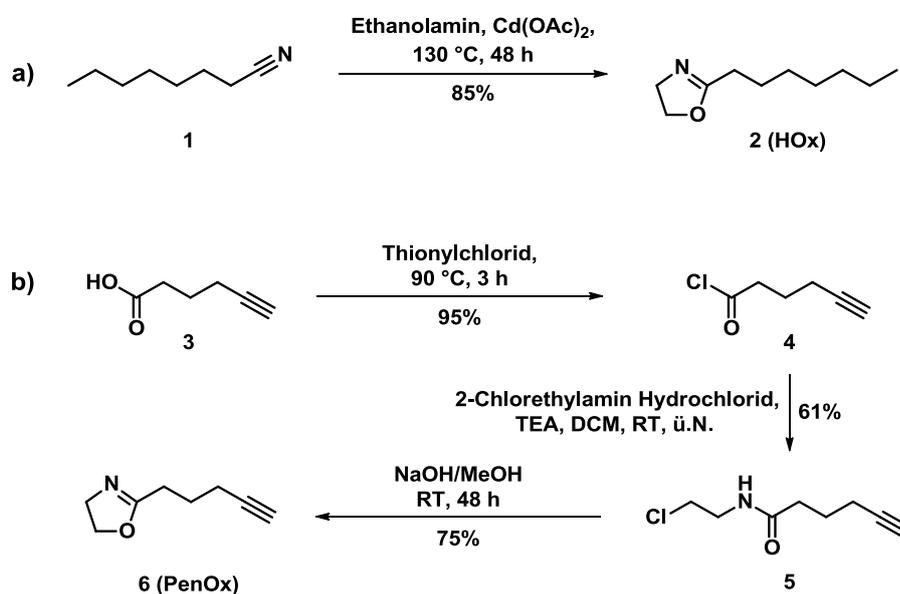
4.1 Ergebnisse und Diskussion – Mikroemulsion I

4.1.1 Synthese von Alkin-funktionalisierten amphiphilen Poly(2-oxazolin)en

In diesem Abschnitt wurden zunächst zwei amphiphile, Alkin-basierte Poly(2-oxazolin)e mit unterschiedlicher Zusammensetzung synthetisiert und charakterisiert. Diese wurden im Anschluss zur Nanopartikelsynthese in der Mikroemulsionspolymerisation als amphiphile Makromonomere eingesetzt. Hierbei wurde der Einfluss der Polymer- und Monomerkonzentration, der Reaktionszeit und der Homogenisierungsdauer auf die Partikelgröße untersucht.

Monomersynthesen und Charakterisierung

Um die nötigen Polymere über die kationische Polymerisation aufzubauen, mussten zunächst die Monomere 2-Heptyl-2-oxazolin (**HOx**) und 2-Pent-4-ynyl-2-oxazolin (**PenOx**) dargestellt werden. In Schema 6 sind die beiden Strukturen der gewünschten Monomere aufgezeigt.



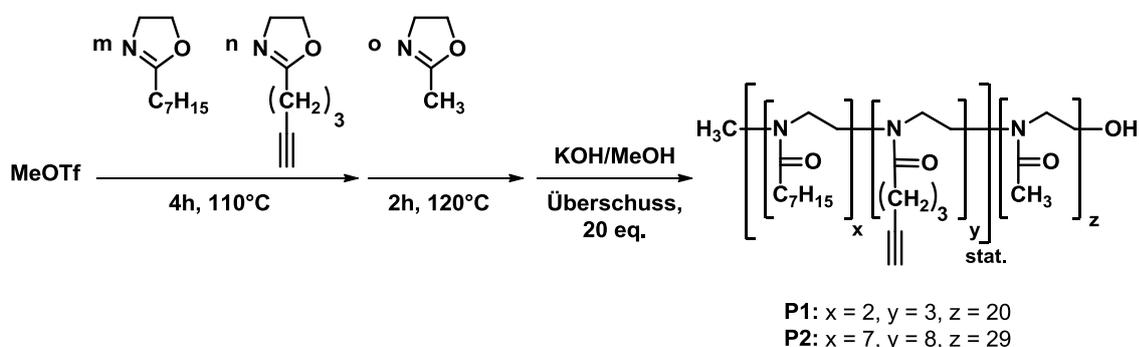
Schema 6: Darstellung der hydrophoben Monomere a) 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) und b) 2-Pent-4-ynyl-2-oxazolin (PenOx).

Das hydrophobe Monomer **2 (HOx)** wurde über eine einstufige Reaktion ausgehend von *n*-Heptylcyanid mit Ethanolamin nach *Witte und Seelinger*^[97] mit einer Ausbeute von 44 % und das **PenOx** über drei Stufen nach *Luxenhofer*^[98] mit einer Gesamtausbeute von 85 % dargestellt. Für Letzteres wurde ausgegangen von

5-Hexinsäure (3), welche mittels Thionylchlorid chloriert wurde. Das entstehende Säurechlorid **4** reagierte anschließend mit 2-Chloroethylamin Hydrochlorid zum entsprechenden Amid **5**. Im letzten Schritt wurde unter basischen Bedingungen der Ring zum 2-Oxazolin **6** geschlossen. Um sicherzustellen, dass die dargestellten Monomere wasserfrei vorliegen, wurden beide Monomere über CaH_2 getrocknet und über Molsieb gelagert. Das für den hydrophilen Teil des Polymers benötigten 2-Methyl-2-oxazolin (**MOx**) ist kommerziell erhältlich. Eine Aufreinigung fand ebenfalls über die Destillation über CaH_2 und anschließende Lagerung über Molsieb statt.

Polymersynthesen und Charakterisierung

Ausgehend von den erhaltenen Monomeren wurden die beiden Polymere **P1** und **P2** durch die in Schema 7 dargestellte Polymerisation synthetisiert. Über den Einsatz von doppelt so vielen Äquivalenten an den hydrophoben Monomeren **HOx** und **PenOx** und 1,5 Mal mehr **MOx** bei der Polymerisation von **P2** zu **P1** sollten zwei Polymere mit unterschiedlicher Zusammensetzung hergestellt werden. Zuerst wurde der hydrophobe Block aufgebaut. Dabei wurden **HOx** und **PenOx** zusammen in Acetonitril mit trockenem Methyltriflat initiiert. Nach Verbrauch der hydrophoben Monomere wurde der hydrophile Block durch Zugabe von **MOx** synthetisiert. Die Polymere wurden dann mit einer basischen Methanollösung terminiert. Hierdurch wurde eine Hydroxyl-Endgruppe am hydrophilen Teil des Polymers erhalten.



Schema 7: Allgemeine Polymerisation der amphiphilen Blockcopolymere **P1** und **P2**.

Die Polymere wurden mittels Dialyse gegen Wasser aufgereinigt (MWCO=1000). Dabei wurden die Polymere für mindestens 24 h in Wasser gerührt. Nach Gefriertrocknung folgten eine Fällung der Polymere in kaltem Diethylether und eine Trocknung am Hochvakuum. Somit konnte **P1** in einer Ausbeute von 63 % und **P2** in einer Ausbeute von 33 % erhalten werden. Anschließend wurden beide Polymere $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch auf ihre Zusammensetzung untersucht. In Abbildung 10(A) ist beispielhaft das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von **P1** mit Zuordnung der Signale dargestellt. Über das Referenzsignal des Initiators bei einer chemischen Verschiebung von

3.01/2.98 ppm kann die Zusammensetzung und somit die Umsetzung der drei Blöcke ermittelt werden. Unter (B) und (C) sind die entsprechenden GPC-Chromatogramme der Polymere **P1** und **P2** zusätzlich gezeigt.

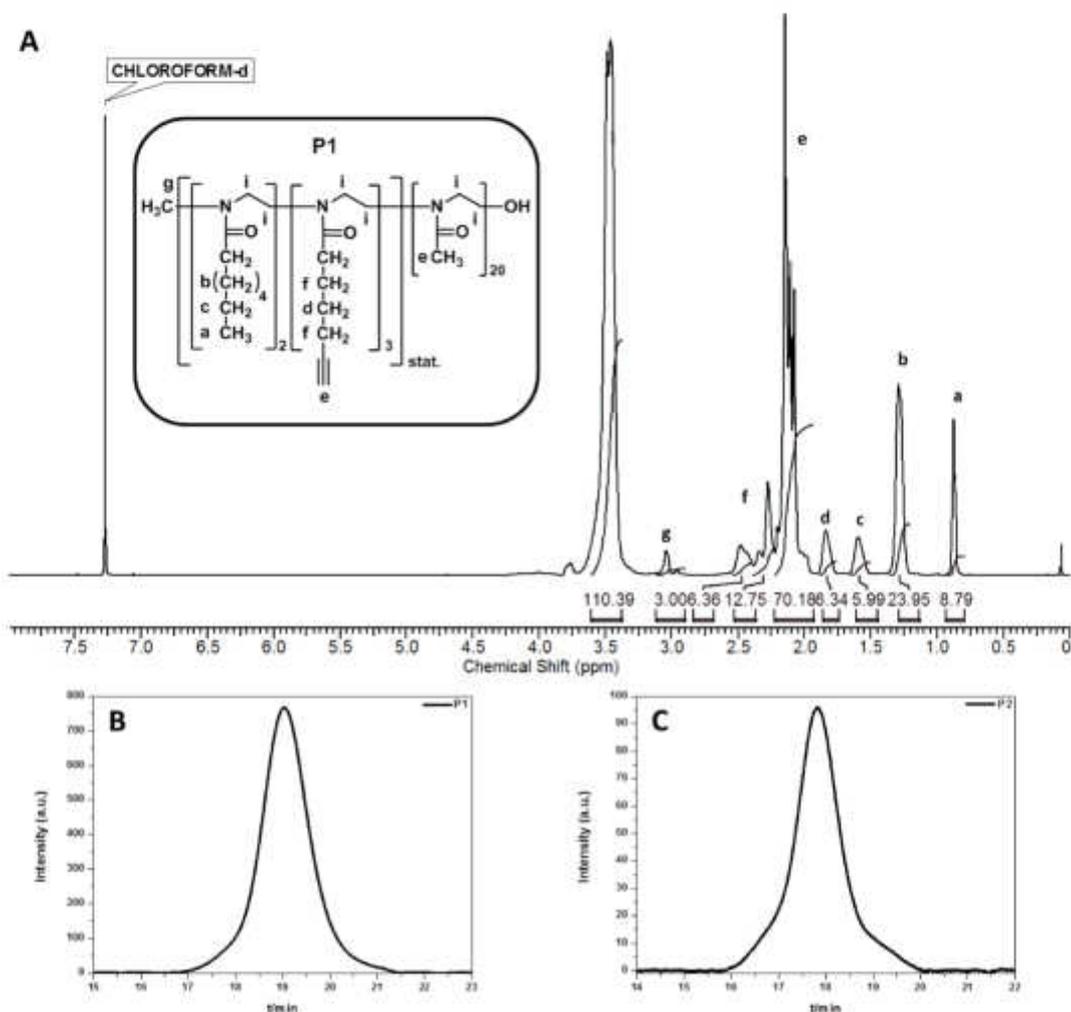


Abbildung 10: A) ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) von **P1** mit Zuordnung der Signale, B) GPC-Chromatogramm von **P1**, C) GPC-Chromatogramm von **P2**, jeweils gemessen in DMF+5 g/L LiBr (PMMA-Standards).

In Tabelle 2 sind die berechneten Blocklängen angegeben, hierbei sind die jeweils eingesetzten Äquivalente in Klammern beigefügt. Es zeigte sich, dass die theoretischen Werte gut erreicht werden konnten. Weiter gab die Analyse über die GPC-Analytik Aufschluss über die Dispersität der beiden Polymere. Mit einem Dispersitätsindex D von 1.19 für **P1** und 1.09 für **P2** weisen beide Polymere enge Molmassenverteilungen auf. Zudem zeigte die Bestimmung des hydrodynamischen Durchmessers über die DLS-Methode für die jeweiligen Polymere von ca. 9 nm für **P1** und 23 nm für **P2** auf. Beide liegen im Literatur-bekanntem Bereich. Der massive Größenunterschied von über 10 nm resultiert aus dem dreimal so großen hydrophoben Block von **P2** und stimmt somit gut mit der Literatur überein.^{[99],[100]}

Tabelle 2: Analytische Daten der Polymere **P1** und **P2**.

#	HOx ^a	PenOx ^a	MOx ^a	M _n ^a / g·mol ⁻¹	M _n ^b / g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h ^c /nm
P1	2(4)	3(4)	20(20)	2530	3300	1.19	8.8 ± 0.4
P2	7(8)	8(8)	29(30)	4780	6930	1.09	22.4 ± 3.7

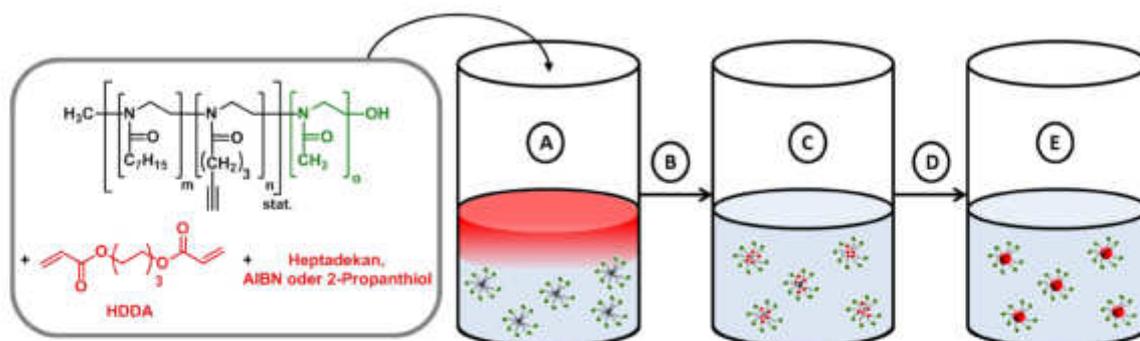
a) Blockcopolymerzusammensetzung und Molmasse wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, die theoretisch eingesetzten Äquivalente sind in Klammern angegeben; b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex Đ wurden über GPC-Analyse bestimmt (PMMA Standards, DMF+5 g/L LiBr; c) Der hydrodynamische Durchmesser (d_h) wurde über DLS Messungen einer 1 mM Polymerlösung in Wasser bestimmt.

4.1.2 Nanopartikelsynthese mittels der Mikroemulsionspolymerisation und amphiphiler, Alkin-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)-Makromomere

In der hier beschriebenen Mikroemulsionspolymerisation zur Darstellung der Nanopartikel werden die hergestellten amphiphilen Blockcopolymere **P1** und **P2** sowohl als Amphiphile als auch als Makromomere eingesetzt. Durch Einlagerung eines hydrophoben Monomers (1,6-Hexandioldiacrylat, HDDA) in den Kern, soll neben der Quellung der Mizelle, ein vernetzter Kern entstehen. Hierbei fungiert die Alkingruppe des hydrophoben Blocks ebenfalls als funktionelle Gruppe für die Kernvernetzung und ermöglicht so eine kovalente Bindung des Polyacrylats im Kern zum umhüllenden Polymer.

Im Vordergrund stand eine reproduzierbare Methode zu entwickeln, die eine einfache Variation der Partikelgröße ermöglicht. Hierfür wurden zunächst zwei verschiedene Initiatorsysteme betrachtet. Anlehnend an *Engelhardt et al.*^[38] sollte die Mikroemulsionspolymerisation über den Photoinitiator 2-Propanthiol gestartet werden, analog wurde dieselbe Partikelsynthese mit dem Azoinitiator Azobis(isobutylnitril) (AIBN) durchgeführt. Beide Systeme sollten im Anschluss auf ihre Durchführbarkeit und Reproduzierbarkeit verglichen werden.

In Schema 8 ist der Mikroemulsionsprozess schematisch dargestellt. Zuerst wird das amphiphile Poly(2-oxazolin) mit einer Konzentration von c = 1 mmol/L in Wasser vorgelöst. Damit wurde eine Konzentration oberhalb der CMC gewählt (A). Zu dieser Mizell-Lösung wurden unterschiedliche Mengen an HDDA, 5 Gew.-% Heptadekan und 0,06 eq. 2-Propanthiol bzw. 0,1 Gew.-% AIBN gegeben. Anschließend wurde die Mikroemulsion für 30 Minuten mit Argon entgast und eine Minute mittels Ultraschall behandelt (B). Somit wird eine homogene Einlagerung des hydrophoben Vernetzermomomers HDDA im Mizellkern gewährt (C).^[47,101]



Schema 8: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC, B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung, C) Einlagerung des Diacrylats HDDDA in den Mizellkern, D) Start der Vernetzungsreaktion durch UV-Bestrahlung für 2,5 h mit 2-Propanthiol bzw. Erhitzen auf 65 °C über Nacht mit AIBN als Initiator, E) Erhalten der Nanopartikel.

Durch Starten der Initiatoren entweder durch UV-Bestrahlung im Fall des Photoinitiators 2-Propanthiol oder durch Erhitzen der Reaktionslösung auf 65 °C zur Aktivierung des AIBNs, wird die Kernvernetzung der Nanopartikel eingeleitet (D).

Die Validierung des besser geeigneten Initiatorsystems wurde lediglich mit **P1** durchgeführt. In Tabelle 3 sind die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser der jeweilig erhaltenen Partikel zusammengefasst.

Tabelle 3: Hydrodynamische Durchmesser d_h , ermittelt über DLS-Messungen (Malvern Zetasizer) nach erfolgter Mikroemulsionspolymerisation in Wasser (a) und Methanol (b) mit $c = 1 \text{ mg/mL}$.

#	HDDA / Gew.-%	Azo-Initiator (AIBN)		UV-Initiator (2-Propanthiol)	
		d_h^a /nm	d_h^b /nm	d_h^a /nm	d_h^b /nm
1	50	26.4 ± 5.2 (0.24 ± 0.01)	29.8 ± 2.4 (0.26 ± 0.01)	27.2 ± 1.8 (0.30 ± 0.03)	26.2 ± 5.2 (0.65 ± 0.01)
2	100	27.0 ± 4.2 (0.27 ± 0.01)	30.0 ± 1.4 (0.27 ± 0.02)	27.2 ± 2.2 (0.34 ± 0.05)	n.d.
3	200	40.0 ± 1.4 (0.21 ± 0.01)	36.4 ± 3.4 (0.20 ± 0.01)	35.6 ± 1.4 (0.19 ± 0.01)	39.0 ± 6.3 (0.55 ± 0.09)
4	400	36.6 ± 4.8 (0.20 ± 0.01)	43.0 ± 2.6 (0.19 ± 0.01)	44.4 ± 2.6 (0.19 ± 0.01)	44.2 ± 4.4 (0.47 ± 0.06)

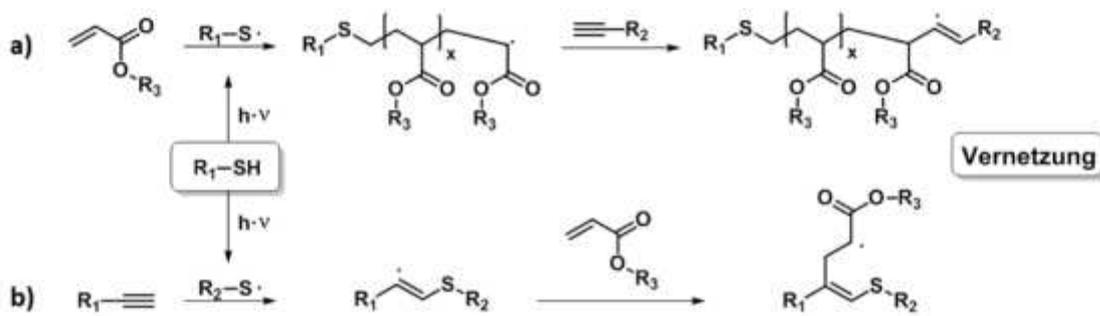
(*) Mikroemulsionsbedingungen: 1 mM Polymerlösung **P1**, 0.1 Gew.-% Initiator, 5 Gew.-% Heptadecan. PDIs der jeweiligen DLS-Messungen sind in Klammern angegeben.

Für jedes Initiator-System wurden vier verschiedene Gewichtsanteile HDDDA (50, 100, 200, 400 Gew.-%) verwendet. Die erhaltenen Nanopartikel wurden anschließend mittels dynamischer Lichtstreuung in Wasser als selektives und in Methanol als nicht-selektives Lösungsmittel vermessen. Dabei verdeutlichen die Messungen in Wasser die ausgezeichnete Wasserlöslichkeit der Partikel, welche auch nach der Einlagerung des hydrophoben Vernetzers vorhanden bleibt. Dies weist auf die vollständige Umhüllung der Nanopartikel mit dem synthetisierten Polymer **P1** hin. Dies ist ein Merkmal der

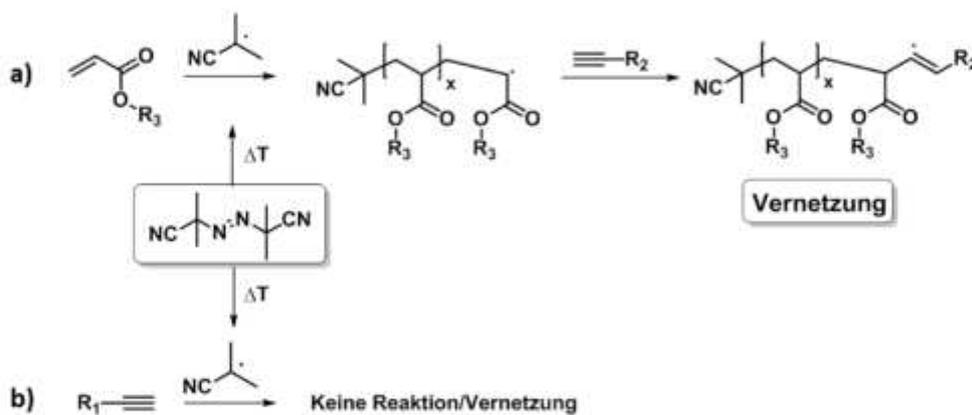
Mikroemulsion. Die DLS Messungen in Methanol zeigen hingegen die Stabilität und die erfolgreiche Kernvernetzung der Partikel.^[38]

Betrachtet man nun die Ergebnisse im Detail, kann festgestellt werden, dass die Partikelgröße mit zunehmendem HDDA-Anteil von 27 auf 40 nm steigt. Diese Relation ist bezeichnend für ein Mikroemulsionssystem und wird außerdem auch im Zusammenhang der Wirkstoffeinlagerung beschrieben.^[102] Die Vergrößerung der Partikel mit ansteigendem HDDA-Anteil kann damit erklärt werden, dass mit zunehmender HDDA-Menge der Mizellkern stärker quillt. Dennoch zeigen die Messungen kein lineares Verhalten, so dass ab 200 Gew.-% die Partikelgröße um die 40 nm stagniert. Dies weist auf eine Limitierung der Größe durch die Einlagerung einer hydrophoben Substanz hin, ähnlich zu den limitierten Beladungskapazitäten von Mizellen in der Wirkstoffeinlagerung.^[103] Der Einfluss der Vernetzerkonzentration HDDA auf die Nanopartikelgröße wird im Folgenden detaillierter betrachtet.

1) UV-Initiator



2) Azo-Initiator



Schema 9: Mögliche Reaktionsmechanismen der Vernetzung von der Acrylat- (1a) und der Alkinfunktionalität (1b) über UV-Initiation mittels Thiolen und der Acrylat- (2a) und der Alkinfunktionalität (2b) über den Azo-Initiator AIBN.

Interessanterweise liefern die beiden Initiator-Systeme ähnliche Ergebnisse. Es zeigen sich keine großen Unterschiede in der Partikelgröße, weder in Wasser noch in

Methanol. Die möglichen Reaktionen sind in Schema 9 dargestellt. Unter (1) ist der Mechanismus ausgehend über die UV-Initiierung gezeigt. Ein Thiolderivat kann unter UV-Bestrahlung aktiviert werden und sowohl die Polymerisation von Acrylaten^[104] (a) und Alkinen^[105] (b) starten. Die dann entstehenden Radikale sind in der Lage sowohl Homopolymere aufzubauen als auch Copolymerisationen mit der jeweils anderen Funktionalität einzugehen. Am Ende wird eine kovalente Verbindung zwischen der Alkingruppe des eingesetzten Polymers und der Acrylatfunktion des eingelagerten Vernetzers HDDA herbeigeführt.

Im Fall des Azoinitiators AIBN erfolgt die Aktivierung über Temperaturerhöhung (ΔT). Dabei zerfällt das Molekül in zwei Isobutyronitril-Radikale und molekularer Stickstoff entweicht. Unter dem Punkt (2a) ist die Initiierung des Acrylats gezeigt, was wiederum eine Alkinfunktion einpolymerisieren kann.^[106] Anders der Fall (2b), hier gibt es keine bekannte Literatur zu. Dennoch zeigt der Blick in die Literatur, dass bei (kontrolliert) radikalischen Polymerisationen Alkinfunktionalitäten geschützt vorliegen und erst anschließend polymeranalog entschützt werden.^[107] Dies bedeutet, dass die Kernvernetzung schnell über die Polymerisation des Acrylats gestartet wird und die Einpolymerisation der Alkingruppen des Polymers langsam erfolgt. Dadurch entsteht eine kovalente Bindung zwischen dem eingelagerten Diacrylat und dem Polymer und somit kann ein stabiler wasserlöslicher Nanopartikel aufgebaut werden.

Aufgrund der einfachen Handhabbarkeit des AIBN-Systems und der hohen Sauerstoffempfindlichkeit des Thiol-Systems wurden im Folgenden weiterführende Parameterstudien der Mikroemulsionspolymerisation nur auf Basis der AIBN-Initiierung untersucht.

Neben der Variation der HDDA-Menge wurde nun auch der Polymerisationsgrad betrachtet. Zudem zeigte die Literatur, dass auch die Sonifizierungsdauer einen großen Einfluss nicht nur auf die Homogenität, sondern auch auf die Partikelgröße hat.^[101] Zudem sollte die Polymerisationsdauer betrachtet werden.

Einfluss der Vernetzerkonzentration HDDA auf die Partikelgröße

Wie schon im ersten Experiment (Tabelle 3) gezeigt worden ist, hat die Menge des eingesetzten Diacrylats HDDA einen wesentlichen Einfluss auf die resultierende Partikelgröße. Basierend auf dem AIBN-Initiationssystem wurde ein breiteres Spektrum von Polymer **P1** zu Vernetzer HDDA untersucht (0-1600 Gew.-%). Die Polymerkonzentration wurde bei $c = 1$ mmol/L, die Sonifizierungsdauer bei $t = 1$ min und die Polymerisationsdauer bei 65 °C über Nacht konstant gehalten.

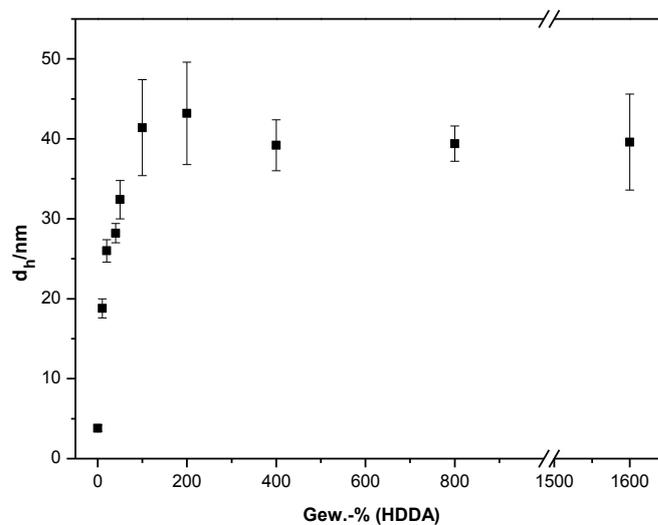


Abbildung 11: Einfluss der Vernetzerkonzentration HDDA auf die Partikelgröße ausgehend von **P1** ($c = 1$ mmol/L, Ultraschallbehandlung: $t = 1$ min, Reaktionsbedingungen: $T = 65$ °C, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d_h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung ($c = 1$ mg/mL) bestimmt).

In Abbildung 11 sind die über die DLS gemessenen hydrodynamischen Durchmesser gegen die Gewichtsanteile an HDDA aufgetragen. Von 0 bis 200 Gew.-% steigt der Durchmesser der Partikel stetig an bis diese eine Größe von ungefähr 40 nm erreichen. Mit der Stagnation der Partikelgröße ab 200 Gew.-% wird die limitierte Aufnahmekapazität der Mizellen bestätigt. Weiter kann beobachtet werden, dass sich bei der Aufreinigung der Partikel über die Zentrifugation mehr unlöslicher Feststoff absetzt je mehr HDDA eingesetzt wird. Es scheint, dass es sich hierbei um durchpolymerisiertes Diacrylat handelt, das wasserunlöslich ist und deshalb ausfällt. Dies stimmt mit der „Antonietti-Wu“-Auftragung überein. Diese geht detailliert auf die Korrelation zwischen der Partikelgröße und der eingesetzten Monomer-Menge ein.^[52,108]

Einfluss der Polymerkonzentration auf die Partikelgröße

Im Folgenden sollte nun der Einfluss der Polymerkonzentration auf die Partikelgröße untersucht werden. Ein großer Vorteil von höher einsetzbaren Konzentrationen ist die größere Menge an Partikeln, die produziert werden kann. Hierfür wurden Polymerlösungen ausgehend von **P1** mit $c = 1, 5, 10$ mmol/L hergestellt und einem Vernetzeranteil von 200 Gew.-% gewählt. Dieser, sowie die Sonifizierungsdauer von $t = 1$ min und die Polymerisationsdauer von 65 °C über Nacht wurden konstant gehalten.

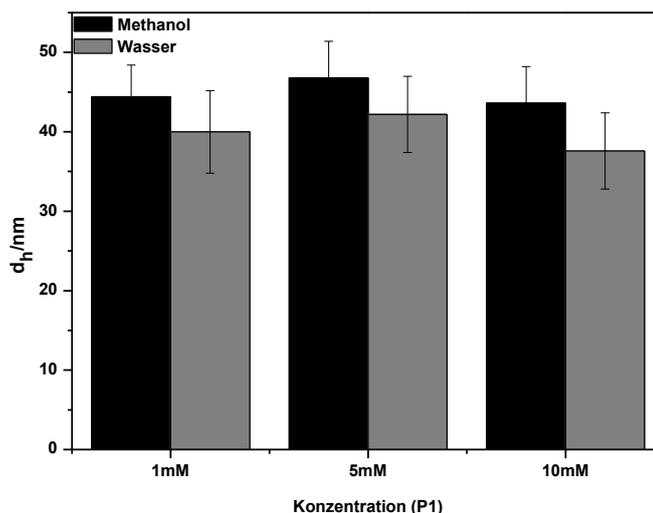


Abbildung 12: Einfluss der Polymerkonzentration **P1** auf die Partikelgröße (HDDA-Menge: 200 Gew.-%, Ultraschallbehandlung: $t = 1$ min, Reaktionsbedingungen: $T = 65$ °C, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d_h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung ($c = 1$ mg/mL) bestimmt).

In Abbildung 12 sind die Partikelgrößen in Wasser und Methanol in Abhängigkeit der Polymerkonzentration dargestellt. Es zeigte sich, dass der Partikeldurchmesser unabhängig von der eingesetzten Menge an Polymer ist und jeweils bei 1, 5 und 10 mmol/L eine Partikelgröße von um die 40 nm erreicht werden konnte.

Einfluss der Ultraschalldauer auf die Partikelgröße

Weiter wurde der Einfluss der Sonifizierungsdauer auf die Partikelgröße untersucht. In diesem Versuchsansatz wurden jeweils Polymerlösungen von **P1** und **P2** mit $c = 1$ mmol/L und einem Vernetzeranteil von 100 Gew.-% verwendet. Die Reaktionsbedingungen blieben mit 65 °C über Nacht auch konstant. Die Sonifizierungsdauer variierte von 10 s bis hin zu 30 min. In Abbildung 13 ist die Sonifizierungszeit gegen die Partikelgröße in Methanol aufgetragen. Auch hier ist eine anfängliche Vergrößerung des Durchmessers mit längerer Ultraschallbehandlung zu beobachten, bis die Größe der Partikel ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht weiter ansteigt. Bei **P1** wird das Größenmaximum bei 3 min mit rund 35 nm und bei **P2** bei 5 min mit ca. 70 nm erreicht. Die Mizellgröße von **P1** liegt bei nur $8,8 \pm 0,4$ nm und ist damit dreimal so klein wie von **P2** mit $22,4 \pm 3,7$ nm. Aus diesem Grund ist die maximale Einlagerung von HDDA in **P1** eher erreicht. Weiter wurden auch nur halb so große Nanopartikel erhalten.^[109]

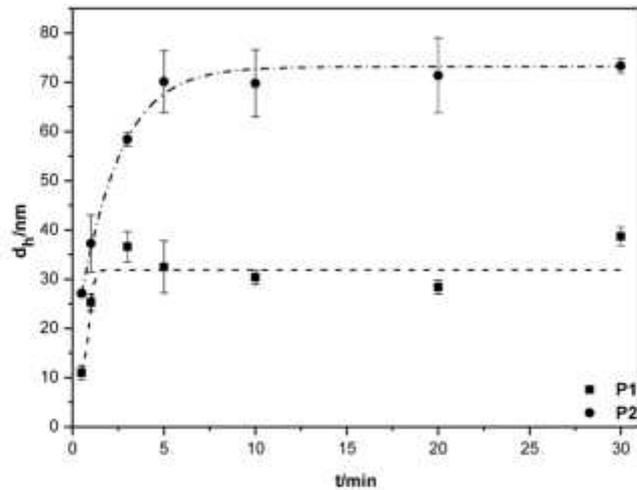
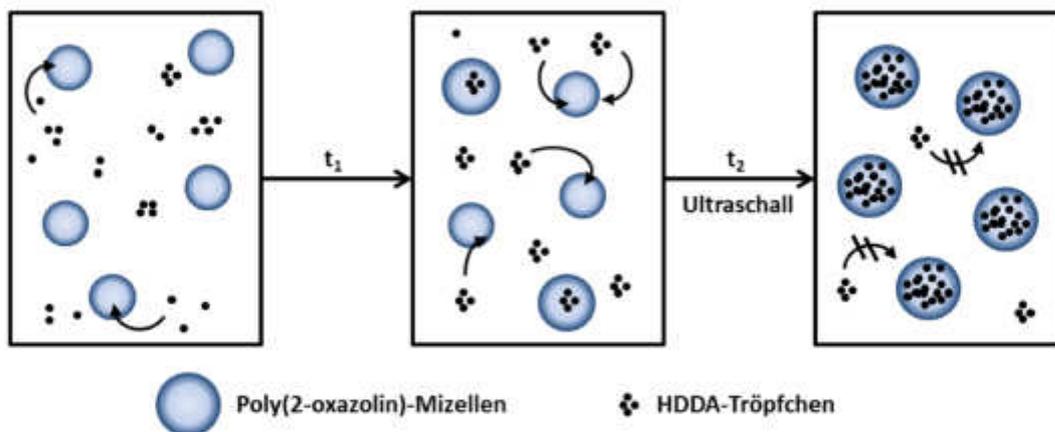


Abbildung 13: Einfluss der Ultraschalldauer auf die Partikelgröße (c (P1/P2) = 1 mmol/L, HDDA-Menge: 100 Gew.-%, Reaktionsbedingungen: $T = 65\text{ }^{\circ}\text{C}$, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d_h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung ($c = 1\text{ mg/mL}$) bestimmt).

Veranschaulichen lässt sich der Effekt der begrenzten Mizellgröße in Abhängigkeit der eingesetzten Polymere und der Ultraschallbehandlung anhand von Schema 10. Zu Anfang der Nanopartikelsynthese liegen die amphiphilen Poly(2-oxazolin)e als Mizellen und der Vernetzer HDDA als kleine Tröpfchen in Wasser vor. HDDA diffundiert in einer bestimmten Zeit t_1 in das Mizellinnere. Wird das System Ultraschall ausgesetzt, wird das dynamische Gleichgewicht der Mizelle gestört^[73], so dass das Diacrylat schneller in den Mizellkern gelangt, bis die Mizelle maximal beladen und gesättigt ist. Ein weiterer wichtiger Effekt der Ultraschallbehandlung ist die Homogenisierung der Partikel.



Schema 10: Schematische Darstellung der HDDA Einlagerung in die Polymermizellen durch die Ultraschalldauer.

Die Homogenität der Partikel konnte weiter über TEM Messungen gezeigt werden. In Abbildung 14 sind die synthetisierten Nanopartikel aus **PI** nach 30, 60, 300 s dargestellt. Die Bilder zeigen weiter die sphärische Morphologie der Nanopartikel.

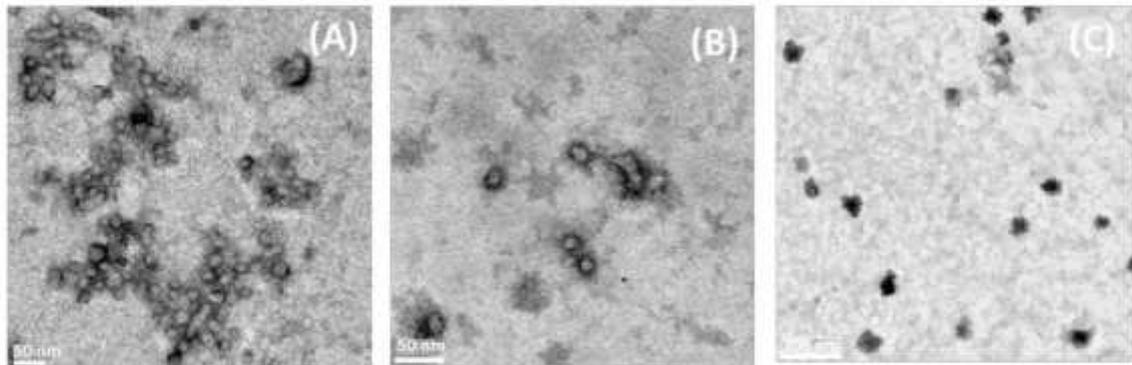


Abbildung 14: TEM-Aufnahmen der Nanopartikel ausgehend von **PI** ($c = 1 \text{ mmol/L}$) und 100 Gew.-% HDDA nach 0,5 Min. (A), 1 Min. (B) und 5 Min. (C) Ultraschalldauer und $65 \text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht (Probenpräparation und Aufnahmen wurden von Frau M. Meuris, AK J. Tiller, Fakultät BCI, durchgeführt).

Einfluss der Polymerisationsdauer auf die Partikelgröße

Als nächstes folgte die Untersuchung des Einflusses der Polymerisationsdauer auf die Mikroemulsionspolymerisation. Hierfür wurde eine Polymerkonzentration von $c = 0,1 \text{ mmol/L}$ (**PI**) und ein HDDA-Anteil an 100 Gew.-% gewählt. Die Sonifizierungsdauer betrug 1 min. Die Reaktionen wurden jeweils bei $65 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Der hydrodynamische Durchmesser wurde anschließend in Methanol ($c = 1 \text{ mg/mL}$) gemessen. Es wurden Polymerisationszeiten von 10 min bis 24 h gewählt.

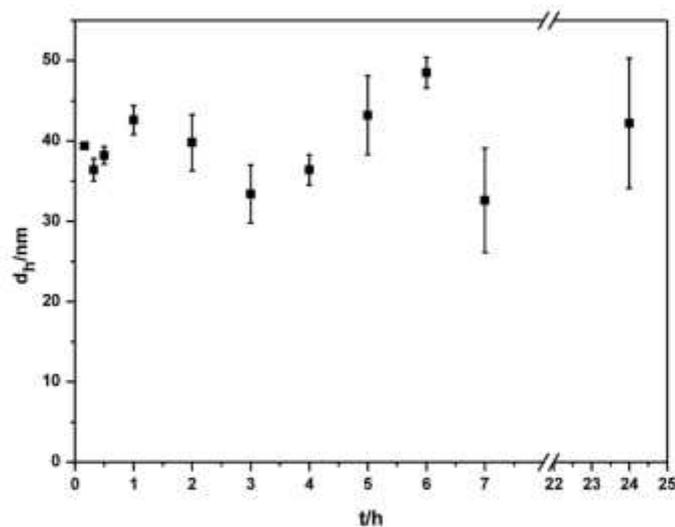


Abbildung 15: Einfluss der Polymerisationsdauer auf die Partikelgröße (c (**PI**) = 1 mmol/L , HDDA-Menge: 100 Gew.-%, Reaktionsbedingungen: $T = 65 \text{ }^\circ\text{C}$, hydrodynamische Durchmesser d_h wird über DLS einer methanolischen Nanopartikel-Lösung ($c = 1 \text{ mg/mL}$) gemessen).

Wie in Abbildung 15 zu sehen, haben unterschiedliche Polymerisationszeiten keinen signifikanten Einfluss auf die Partikelgröße. Es zeigte sich, dass schon nach 10 min stabile Nanopartikel um die erwarteten 40 nm entstehen, aber auch nach 24 h konnten Partikel im Bereich von 30 – 50 nm erhalten werden.

Langzeitstabilität der Partikel

Um die Langzeitstabilität der synthetisierten Partikel zu beweisen, wurde der Partikel, ausgehend von **PI** mit 100 Gew.-% HDDA und einer Sonifizierungsdauer von 30 min (65 °C, über Nacht), nochmals nach 150 Tagen mittels der DLS vermessen. Wie in Abbildung 16 zu sehen ist, bleibt der synthetisierte Nanopartikel auch nach fünf Monaten stabil in Lösung, was eine kovalente Verbindung vom Polymer zum Kernvernetzer HDDA unterstützt.

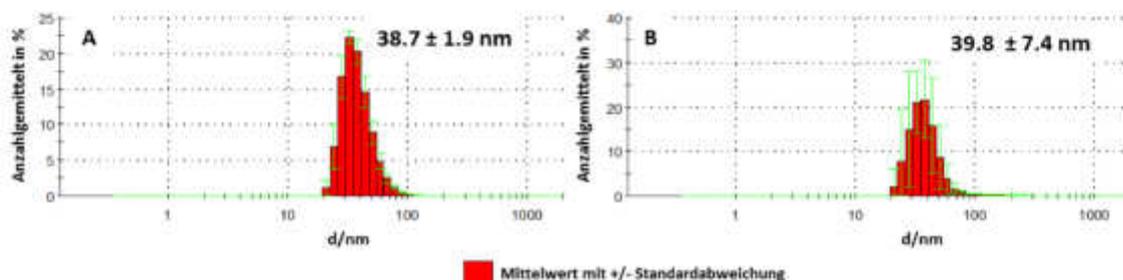


Abbildung 16: DLS-Kurven von einem synthetisierten Nanopartikel nach 0 (A) und 150 (B) Tagen mit $c = 1 \text{ mg/mL}$ in Methanol (Reaktionsbedingungen: 1 mmol/L **PI**, 100 Gew.-% HDDA, 30 min Sonifizierungszeit, 65°C über Nacht).

4.1.3 Zusammenfassung

In diesem Abschnitt wurden zum ersten Mal Nanopartikel mit Hilfe der Mikroemulsion und Poly(2-oxazolin)-Makromonomeren erfolgreich dargestellt. Zudem wurde der Einfluss einiger Parameter auf die Nanopartikelgröße untersucht. Dabei hatten der HDDA-Anteil und der Polymerisationsgrad der verwendeten Polymeramphiphile den größten Einfluss auf die resultierende Nanopartikelgröße. Weiter kann die Größe der Partikel über die Ultraschalldauer beeinflusst werden, wobei dieser Prozess auch starken Einfluss auf die Homogenität des Systems nimmt. Die Art des Initiators, die Polymerkonzentration und die Polymerisationszeit hingegen haben keinen signifikanten Einfluss auf die Partikelgröße. Somit können größere Mengen an Nanopartikeln einfach und unkompliziert über die AIBN Initiierung dargestellt werden.

Im Folgenden soll nun das hier dargestellte Mikroemulsionssystem unter Verwendung von amphiphilen, Alkin-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)en optimiert werden. Dazu sollte im kernbildenden Block die Alkin-Funktionalität durch eine Acrylatfunktion ersetzt werden.

4.2 Ergebnisse und Diskussion – Mikroemulsion II

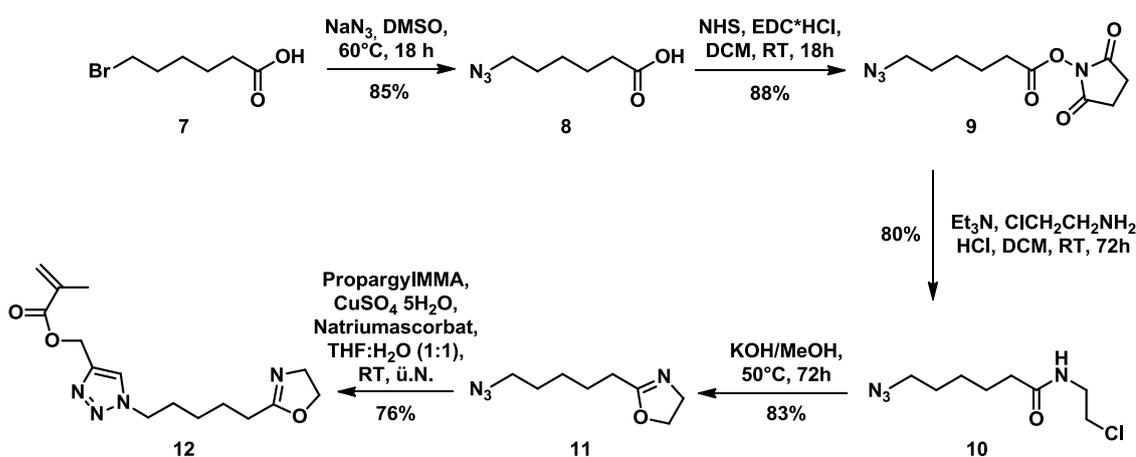
4.2.1 Synthese von Acrylat-funktionalisierten amphiphilen Poly(2-oxazolin)en

In diesem Abschnitt soll die eingangs betrachtete Mikroemulsion I basierend auf Alkin-funktionalisierten, amphiphilen Poly(2-oxazolin)en für das AIBN-Initiationssystem angepasst und optimiert werden. Dabei sollte zunächst eine Acrylatfunktionalität an die Stelle des Alkins in die polymeren Amphiphile eingebaut werden. Dies sollte über die Synthese eines neuen Acrylat-funktionalisierten 2-Oxazolinmonomers erfolgen. Anschließend sollte das Monomer in der Polymerisation von 2-Oxazolinen evaluiert werden, bevor die Polymere in der Mikroemulsion eingesetzt werden. Hierbei wurden die gewonnenen Erfahrungen über den Einfluss der Vernetzerkonzentration gezielt genutzt, um drei unterschiedlich große Nanopartikel zu erhalten.

Monomersynthese und Charakterisierung

Die im hydrophoben Block einpolymerisierte Alkinfunktion sollte durch ein Acrylat-modifiziertes Monomer ersetzt werden, um eine bessere Kompatibilität und Umsetzung des polymeren Amphiphils mit dem eingesetzten Diacrylats (HDDMA) in der Mikroemulsionspolymerisation zu gewährleisten.

In Schema 11 ist das Reaktionsschema zur Darstellung des neuen Monomers 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (12) dargestellt.



Schema 11: Reaktionsschema zur Darstellung von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (12).

Ausgehend von 6-Bromhexansäure (**7**) wird in einer Substitutionsreaktion das Brom durch ein Azid ersetzt. Anschließend wird die Carbonylfunktion der erhaltene 6-Azidohexansäure **8** mittels EDC-HCl und NHS zum Aktivester **9** umgesetzt. Die aktivierte Carbonsäure wurde im nächsten Schritt in das entsprechende Amid **10** überführt. Zum Erhalten des Oxazolinrings **11** wurde unter basischen Bedingungen der Ring geschlossen und 2-(5-Azidopentyl)-2-oxazolin erhalten.^[110] Das gewünschte Produkt **12** wurde über eine Kupfer-katalysierte-Alkin-Azid-Cycloaddition (CuAAC)^[111] von **11** mit Propargylmethacrylat synthetisiert.

Die Strukturformel von **12** wurde sowohl über ¹H- und ¹³C-NMR spektroskopisch, als auch über ESI/MS aufgeklärt. In Abbildung 17 ist das ¹H-NMR-Spektrum vom Monomer **12** abgebildet. Zu erkennen sind die zwei charakteristischen Signale des Oxazolinrings *e* und *f* bei einer chemischen Verschiebung von 3.70 und 4.18 ppm. Weiter sind die Signale *i* und *j* (5.55/6.10 ppm) der Vinylgruppe des Acrylats zu zuordnen. Eine kovalente Verbindung zwischen dem 2-Oxazolin und der Acrylatfunktion bestätigt das Signal *k* bei 7.58 ppm, welches das Proton des Triazolrings kennzeichnet.

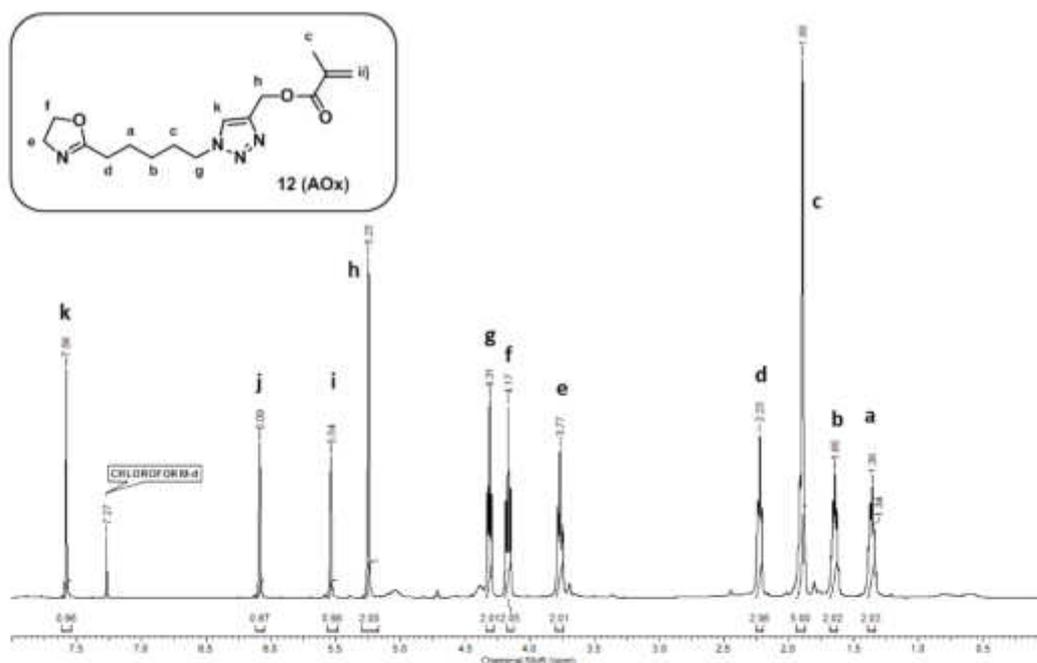


Abbildung 17: ¹H-NMR-Spektrum von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat]-oxazolin (**12**).

Eine vollständige Umsetzung des Azids konnte qualitativ mit Hilfe der FT-IR Spektroskopie gezeigt werden. In Abbildung 18 sind die beiden IR-Spektren für **11** und **12** dargestellt. Im oberen Spektrum ist deutlich die N₃-Schwingungsbande des Azids bei 2090 cm⁻¹ zu sehen, die im Produktspektrum (unten) komplett verschwindet. Zudem erscheint neben der C=O-Schwingung bei 1665 cm⁻¹ des 2-Oxazolins im unteren

Spektrum zusätzlich eine Esterschwingungsbande bei 1715 cm^{-1} , welche der Acrylatgruppe zugeordnet werden kann.

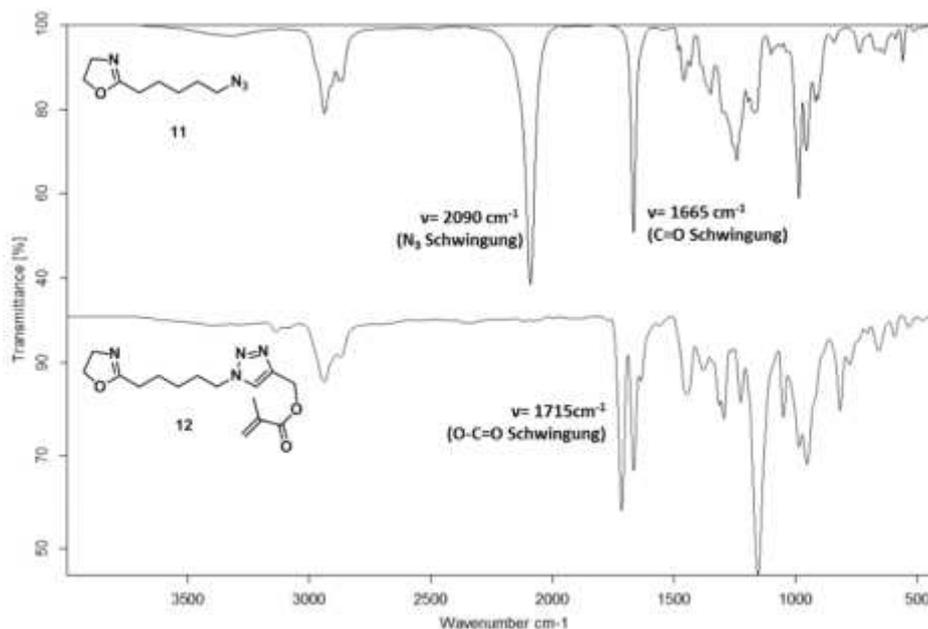
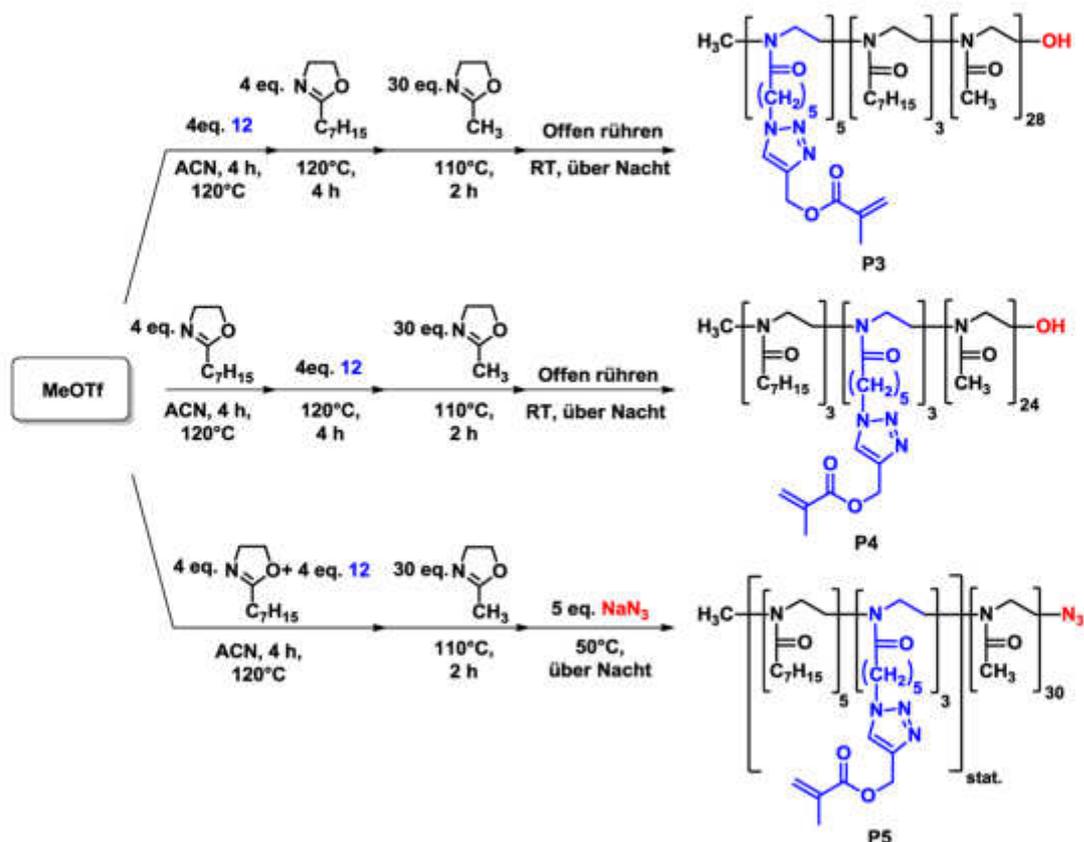


Abbildung 18: FT-IR-Spektren vom 2-(5-Azidopentyl)-2-oxazolin (**11**, oben) und von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (**12**, unten).

Im nächsten Abschnitt soll nun das neue Monomer 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (**12**) in der Herstellung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en eingesetzt werden.

Polymersynthesen und Charakterisierung

Das neue Acrylat-funktionalisierte Monomer **12** wurde anschließend in der Synthese von drei Polymeren mit unterschiedlicher Zusammensetzung des hydrophoben Teils eingesetzt. In Schema 12 ist das Reaktionsschema zu den Polymersynthesen der Polymere **P3-P5** dargestellt. Bei **P3** handelt es sich um ein Triblockcopolymer. Hier sollte das Monomer **12** zunächst den ersten Block bilden, als zweite hydrophobe Komponente wurde wieder **HOx** eingesetzt. Zum Aufbau der Amphiphilie wurde sequentiell **MOx** einpolymerisiert. Das Polymer **P4** unterscheidet sich lediglich in der Reihenfolge der Monomere im hydrophoben Teil, hier wurde erst **HOx**, gefolgt von Monomer **12** und anschließend **MOx** polymerisiert. Bei **P5** handelt es sich um ein Blockcopolymer, dessen hydrophober Block sich statistisch aus **HOx** und Monomer **5** zusammensetzt. Initiiert wurden die Polymere **P3-P5** mit Methyltriflat und die Termination fand bei den Polymeren **P3** und **P4** über Luftsauerstoff statt. Eine Terminierung über eine basische Methanollösung bei $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ über Nacht war nicht möglich, da unter diesen Bedingungen die Acrylatgruppe abgespalten wurde.^[112]



Schema 12: Darstellung der Polymere **P3** (kern-nah), **P4** (schale-nah) und **P5** (statistisch), 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat]-oxazolin (**12**) ist blau und die hydrophile Endgruppe rot markiert.

Zur Termination von **P5** wurde ein leichter Überschuss an Natriumazid (5 eq.) bei 50 °C über Nacht verwendet.^[95] Hierdurch konnte eine Azid-Endgruppe generiert werden, die zur weiteren Modifikation des Polymers zur Verfügung stand (vgl. Kapitel 4.2.3). In Tabelle 4 sind die analytischen Daten der erhaltenen Polymere dargestellt.

Tabelle 4: Analytische Daten der Polymere **P3-P5**.

Polymer	HOx ^a	12 ^a	MOx ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h ^c /nm
P3	5(4)	3(4)	28(30)	4180	6710	1.31	28.6 ± 3.1 (0.09±0.02)
P4	3(4)	3(4)	24(30)	3500	6734	1.29	9.2 ± 3.7 (0.44±0.02)
P5	5(4)	3(4)	30(30)	4377	8478	1.13	19.0 ± 4.8 (0.21±0.01)

a) Blockcopolymerzusammensetzung und Molmasse wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, die theoretisch eingesetzten Äquivalente sind in Klammern angegeben; b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex Đ wurden über GPC-Analyse bestimmt (PMMA Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr; c) Der hydrodynamische Durchmesser (d_h) wurde über DLS Messungen einer 1 mM Polymerlösung in Wasser bestimmt.

Beispielhaft ist in Abbildung 19 das ¹H-NMR-Spektrum von **P5** dargestellt und die entsprechende Zuordnung der einzelnen Signale beschrieben. Es zeigte sich, dass die Acrylatfunktion nach den Bedingungen der Polymerisation von 2-Oxazolin in Takt

bleibt. Die Signale *j* und *k* weisen auf das Vorliegen der Vinylgruppe hin und das Signal *l* bei einer chemischen Verschiebung von 7.85 ppm bestätigt die kovalente Bindung zum Polymer über den Triazolring. Über die Referenzierung des Initiatorsignals *f* bei 2.95/3.05 ppm mit drei Protonen, ergab sich für **P5** eine Polymerzusammensetzung von vier Einheiten Monomer **12**, fünf Einheiten **HOx** und einem hydrophilen Teil bestehend aus 30 Methyl-Einheiten.

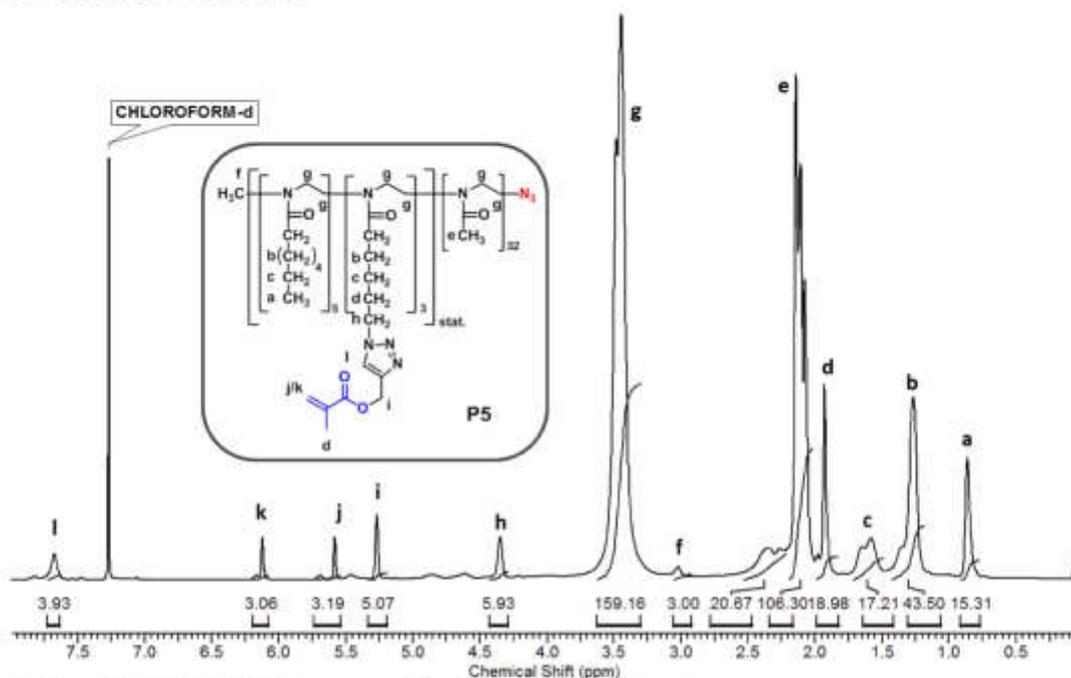


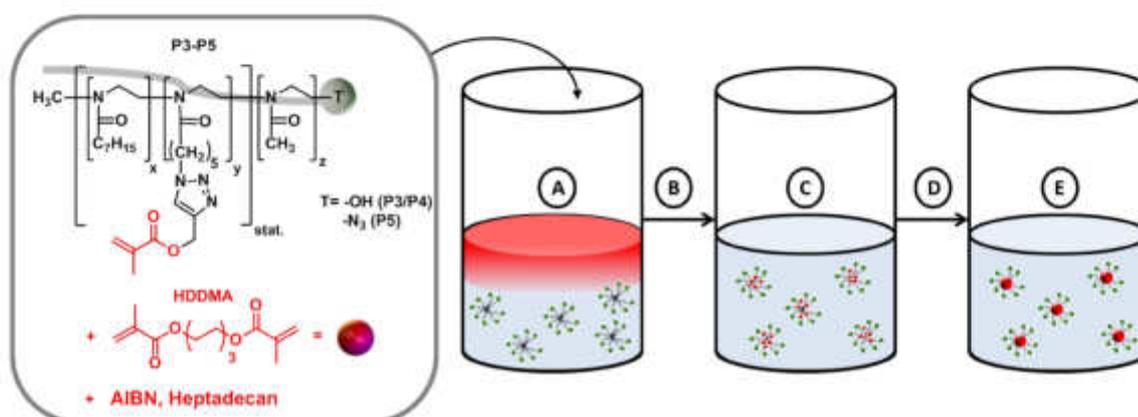
Abbildung 19: ^1H -NMR-Spektrum von **P5** mit zugehöriger Zuordnung.

Auch die Polymerzusammensetzungen von **P3** und **P4** liegen nahe an den theoretisch eingesetzten Mengen. Zusätzlich wiesen die jeweiligen Polymere **P3-P5** mit Dispersitäten D von 1.31, 1.29 und 1.13 enge Molmassenverteilungen auf. Betrachtet man dazu die gemessenen hydrodynamischen Durchmesser der 1 mM Polymerlösungen in Wasser fällt auf, dass **P4** (9.2 ± 3.7 nm) die kleinsten und **P3** (28.6 ± 3.1 nm) die größten Mizellen bei ähnlicher Polymerzusammensetzungen ausbilden. Dies weist darauf hin, dass das Monomer **12** einen erheblichen Einfluss auf die Mizellbildung in Wasser ausübt. Eine genauere Betrachtung des Monomers **12** zeigt, dass der Triazolring die Polarität der hydrophoben Kette erhöht. 1,2,3-Triazole sind stabile Heterozyklen, die in der Lage sind Wasserstoffbrückenbindungen einzugehen und Dipol-Dipol-Wechselwirkungen auszubilden.^[113] Hier ist der Grund für die unterschiedlichen Mizellgrößen zu sehen.

Hiermit konnte der erfolgreiche Einsatz von Monomer **12** in der CROP gezeigt werden. Über ^1H -NMR-Spektroskopie wurde bestätigt, dass die Vinylgruppe des Acrylats nach der kationischen Polymerisation erhalten bleibt. Zudem konnte gezeigt werden, dass der Triazolring der Seitenkette einen Einfluss auf die Mizellbildung ausübt. Im Folgenden sollten die Polymere **P3-P5** in der Mikroemulsion eingesetzt und untersucht werden.

4.2.2 Nanopartikelsynthese mittels der Mikroemulsionspolymerisation und amphiphiler, Acrylat-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)-Makromomere

Die in Kapitel 4.1.2 beschriebene Mikroemulsionspolymerisation wurde in diesem Abschnitt nun auf die acrylat-funktionalisierten Polymere **P3-P5** zur Darstellung polymerer Nanopartikel angewendet. In Schema 13 ist die Durchführung der Mikroemulsion schematisch dargestellt. Im Gegensatz zu den alkin-funktionalisierten Polymeren wurden hier die Polymere **P3-P5** eingesetzt, zudem wurde das Methacrylat des Vernetzers (HDDMA) verwendet, um eine bessere Kompatibilität der beiden Acrylate zu erhalten.



Schema 13: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P3-P5** in der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC, $c = 1 \text{ mmol/L}$, B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), C) Einlagerung des Diacrylats HDDMA (0-100 Gew.-%) in den Mizellkern, D) Start der Vernetzungsreaktion durch Erhitzen auf $65 \text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht mit 0.1 Gew.-% AIBN und 5 Gew.-% Heptadecan, E) Erhalten der Nanopartikel **NP1-NP9**.

Zur Synthese von unterschiedlich großen polymeren Nanopartikeln wurden Diacrylat-Mengen von 0, 50, 100 Gew.-% gewählt. Hiermit sollten Durchmesser im Bereich von 20-75 nm erzielt werden. Weiter wurde die optimierte Sonifizierungszeit von 5 min aus Kapitel 4.1.2 übernommen. In Tabelle 5 sind die hydrodynamischen Durchmesser der jeweiligen polymeren Nanopartikel **NP1-NP9** gemessen in Wasser (a) und Methanol (b) dargestellt. Die erhaltenen PDIs der DLS Messungen sind in Klammern angegeben. Sowohl die Messungen in Wasser als auch Methanol zeigten jeweils ähnliche Größen der Partikel. Auch die erwartete Vergrößerung der Partikel mit ansteigendem HDDMA Anteil war in allen drei Fällen zu beobachten. Doch zeigten sich Unterschiede bei der Betrachtung der verschiedenen Nanopartikel basierend auf den jeweiligen Polymeren **P3-P5**.

Tabelle 5: Hydrodynamische Durchmesser d_h von **NP1-NP9** in Wasser (a) und Methanol (b).

#	Polymer	HDDMA/ Gew.-%*	d_h/nm^a	d_h/nm^b
NP1	P3	0	22.33 ± 2.47 (0.26±0.02)	21.98 ± 2.94 (0.27±0.01)
NP2	P3	50	28.72 ± 7.11 (0.20±0.01)	29.08 ± 6.18 (0.19±0.01)
NP3	P3	100	74.84 ± 1.56 (0.16±0.02)	75.85 ± 2.17 (0.14±0.02)
NP4	P4	0	11.44 ± 1.58 (0.41±0.09)	10.82 ± 1.33 (0.27±0.01)
NP5	P4	50	35.80 ± 5.62 (0.30±0.03)	30.44 ± 2.54 (0.27±0.01)
NP6	P4	100	43.31 ± 5.29 (0.42±0.06)	28.56 ± 2.46 (0.24±0.01)
NP7	P5	0	25.63 ± 1.20 (0.46±0.01)	20.80 ± 6.88 (0.37±0.01)
NP8	P5	50	47.04 ± 6.84 (0.24±0.02)	41.48 ± 2.34 (0.16±0.01)
NP9	P5	100	72.64 ± 6.05 (0.56±0.12)	67.99 ± 6.57 (0.17±0.02)

*Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, PDIs der jeweiligen DLS-Messungen sind in Klammern angegeben.

Die Nanopartikel **NP1-NP3** wurden ausgehend vom Polymer **P3** aufgebaut, welches einen Mizelldurchmesser von 28.6 ± 3.1 nm besitzt. Ohne Zugabe von HDDMA verkleinert sich die Größe zunächst. Ohne den Zusatz des Vernetzers handelt es sich hier um eine klassische Kernvernetzung mit Volumenschrumpf und nicht um eine Mikroemulsion, bei welcher eher Volumenzunahmen beschrieben werden.^[114] Die beobachtete Verkleinerung des Durchmessers ist auf die Einschränkung des Freiheitsgrades von Monomer **12** zurückzuführen.

Bei einer HDDMA Zugabe von 50 Gew.-% wächst der Durchmesser wieder auf die ursprüngliche Mizellgröße. Die Verdoppelung der HDDMA Menge auf 100 Gew.-% führt zu einer Größe von 74.84 ± 1.56 nm in Wasser und liegt somit im erwarteten Bereich.

Bei dem Einsatz von **P4** in der Mikroemulsionspolymerisation ist ohne Zugabe von HDDMA der beschriebene Volumenschrumpf, wie bei dem Nanopartikel **NP1**, nicht zu beobachten. Hier trat keine signifikante Änderung des Durchmessers durch die Kernvernetzung ein. Bei einer Zugabe von 50 Gew.-% an HDDMA wächst die Mizellgröße auf ungefähr 30 nm. Eine Vergrößerung auf ca. 35 - 50 nm war bei weiterer HDDMA Zugabe (100 Gew.-%) zu beobachten. Diese geringe Vergrößerung im Vergleich mit **P3**, ist auf den relativ kleinen Mizelldurchmesser von **P4** zurückzuführen. Wie schon in Abschnitt über den Einfluss der Sonifizierungsdauer gezeigt wurde, hat die Mizellgröße bzw. der Polymerisationsgrad des verwendeten Polymers einen Einfluss auf die resultierende Nanopartikelgröße.

Die Darstellung der **NP7-NP9** unter Verwendung von **P5** weist eine fast lineare Korrelation zur eingesetzten HDDMA Menge auf. Auch hier war bei der Kernvernetzung ohne HDDMA eine leichte Vergrößerung des Nanopartikel-Durchmessers zum Mizelldurchmesser von **P5** zu beobachten. Die Zugabe von 50 Gew.-% führte zu 47.04 ± 6.84 nm großen und 100 Gew.-% zu 72.64 ± 6.05 nm großen Partikeln in Wasser. Diese Ergebnisse deckten sich mit denen, welche über das Alkin-funktionalisierte Polymersystem erhalten wurde.

In der Literatur sind keine vergleichbaren Systeme bekannt, in welchen die polymerisierbare Einheit unterschiedlich in das Blockcopolymer eingebaut wurde. Doch konnten *Xu et al.* zeigen, dass unterschiedlich lange Alkylketten von Tensiden zu unterschiedlichen Partikelgrößen nach der Mikroemulsion führen. Je größer die Alkylkette, desto größer der Partikeldurchmesser.^[115] Zudem zeigten *Sharma et al.*, dass bei einer Mischung aus Tensiden mit unterschiedlich langen Alkylketten bei der Mizellbildung keine einheitlichen Monoschichten ausgebildet werden. Hieraus resultierten unterschiedliche Mizellgrößen.^[116] In dem dargestellten System besitzt das Monomer **12** durch den Triazol-Ring und der Acrylat-Gruppe einen höheren sterischen Anspruch und beeinflusst scheinbar, aufgrund der unterschiedlichen Lage in den Polymeren **P3-P5**, nicht nur die Mizellbildung, sondern auch die Nanopartikelsynthese.

4.2.3 Nanopartikelfunktionalisierung mit biorelevanten Molekülen

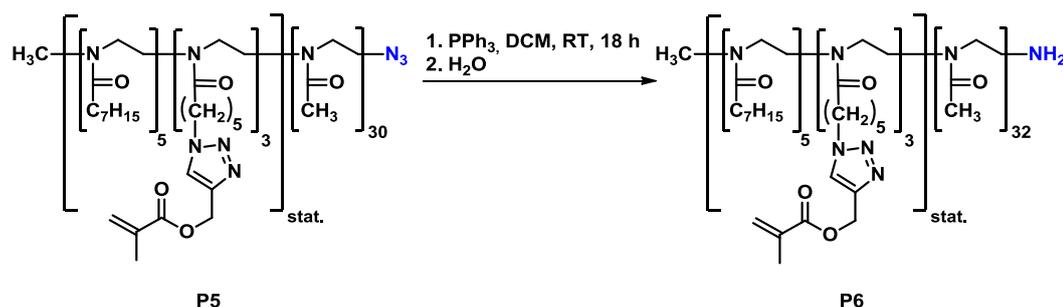
In diesem Kapitel geht es um die Funktionalisierung der über die Mikroemulsion hergestellten Nanopartikeln. Das gewählte Poly(2-oxazolin)-System eignet sich aufgrund der vielfältigen Modifizierungsmöglichkeiten^[88,89,117] und „Steath“-Eigenschaften^[118] hervorragend für Applikationen in der Therapie und Diagnostik (vgl. Kapitel 2.3). Es gibt verschiedene Möglichkeiten funktionelle Moleküle kovalent an einen Nanopartikel zu binden. Um die Schale eines synthetisierten Nanopartikels zu funktionalisieren, kann eine nanopartikelanaloge Oberflächenmodifikation durchgeführt werden.

Der folgende Abschnitt behandelt zunächst die Reduktion der Azid-Endgruppe des Polymers **P5** in ein primäres Amin. Anschließend werden über die Mikroemulsion polymere Nanopartikel mit Amin-Endgruppen synthetisiert. Diese werden dann über 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydrochlorid (EDC·HCl) bzw. N,N,N',N'-Bis(tetramethylen)fluoroformamidiniumhexafluorophosphat (BTFFH) vermittelte Amidbildungen (Folsäure bzw. RDG-Peptidsequenz), sowie über eine Additionsreaktion (FITC) auf der Oberfläche funktionalisiert. Die Charakterisierung der Partikel findet über DLS- und UV/vis-Messungen statt.

Endgruppenmodifikation am Polymer

Um eine Oberflächenfunktionalisierung durchzuführen, muss eine geeignete funktionelle Endgruppe gewählt werden, welche eine einfache Modifizierung der Schale ermöglicht. Primäre Amine erlauben eine Vielzahl an nukleophilen Substitutionsreaktionen oder die Bildung von Amiden unter Verwendung aktivierter Carbonsäuren.^[119]

Die Einführung einer primären Amingruppe am Ende des hydrophilen Blocks sollte genau dies ermöglichen. Der anfängliche Ansatz über die Terminierung mit Ethylendiamin (EDA) nach *Fik et. al.*^[120] führte zu keinem positivem Ergebnis. Es schien als würde das EDA unter den Terminierungsbedingungen eine Michael Addition mit der Acrylatendgruppe eingehen. Nach der Polymerisation wurde ein unlöslicher, klebriger Feststoff erhalten, was auf ein vernetztes Polymer bzw. eine gelartige Struktur hinwies. Aus diesem Grund wurde ein Umweg über die Azid Terminierung^[95] und anschließende Reduktion zum Amin über die *Staudinger*-Reaktion^[121] gewählt. In Schema 14 ist die Umwandlung des Polymers **P5** (Azid-Endgruppe) zum Polymer **P6** (Amin-Endgruppe) mittels Triphenylphosphan und anschließender wässriger Aufarbeitung dargestellt. Triebkraft dieser Reaktion ist die Freisetzung von elementarem Stickstoff. Das durch die Zugabe von Wasser ausfallende Triphenylphosphanoxid ist wasserunlöslich und wird über mehrfache Zentrifugation vom Produkt abgetrennt. Das Polymer **P6** wird über Gefriertrocknung aus der wässrigen Phase gewonnen. Der erhaltene Feststoff wird anschließend in Chloroform aufgenommen, in kaltem Diethylether gefällt und am Hochvakuum getrocknet.



Schema 14: *Staudinger*-Reaktion von **P5** zur Reduktion der Azidgruppe zum primären Amin (**P6**).

Die Umsetzung des Azids zum primären Amin konnte qualitativ mit Hilfe der FT-IR-Spektroskopie verfolgt werden. In Abbildung 20 ist deutlich das Verschwinden der Azidbande bei $\nu = 2112 \text{ cm}^{-1}$ zu sehen. Weiter ist erkennbar, dass weder die Acrylatfunktion noch das Polymer an sich während der *Staudinger* Reaktion reagiert. Die Ester-Schwingungsbande des Acrylat bei $\nu = 1720 \text{ cm}^{-1}$ und die Amid-I-Bande des Polymerrückgrats bei $\nu = 1629 \text{ cm}^{-1}$ waren nach der Reaktion vorhanden.

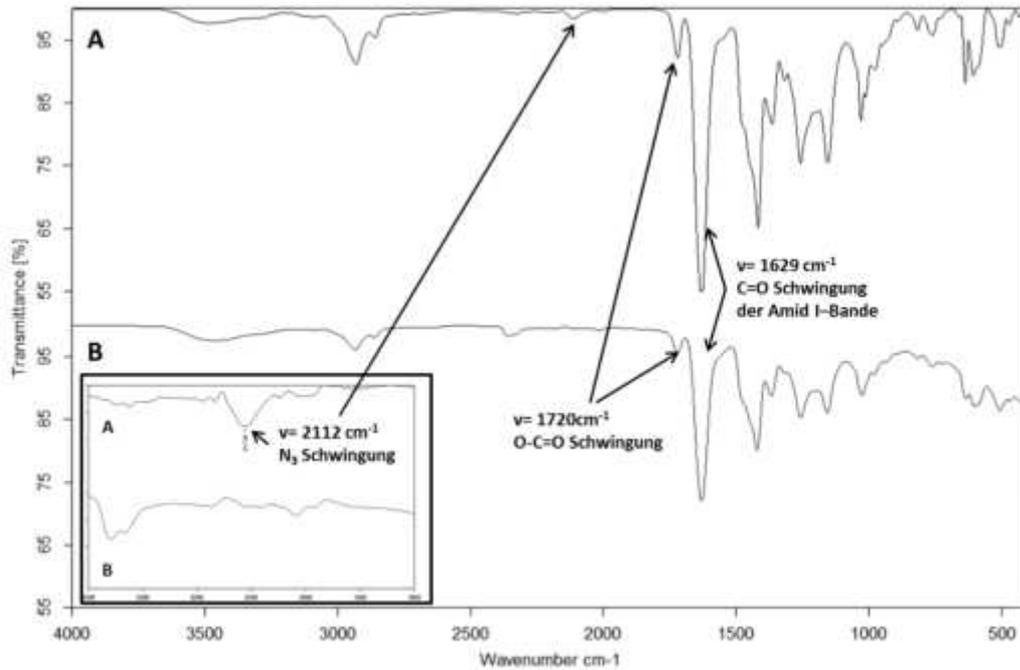


Abbildung 20: FT-IR-Spektren vom Polymer **P5** vor (A) und vom Polymer **P6** nach der *Staudinger* Reaktion (B).

Die Bildung des primären Amins konnte zudem qualitativ über den Ninhydrin-Test^[122] belegt werden. Hierfür musste das Polymer **P6** zunächst deprotoniert werden. Zu dem gelösten Polymer **P6** in Chloroform wurde eine Spatelspitze K_2CO_3 gegeben und für 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde der Feststoff abfiltriert und das organische Lösungsmittel entfernt. Es zeigte sich, dass eine Deprotonierung des Polymers **P6** notwendig ist, da protonierte Amine keine Reaktion mit Ninhydrin zeigen. In Abbildung 21 sind die UV/vis-Spektren des Polymers **P5** mit der Azid-Endgruppe und des Polymers **P6** vor und nach der Deprotonierung mit K_2CO_3 gezeigt.

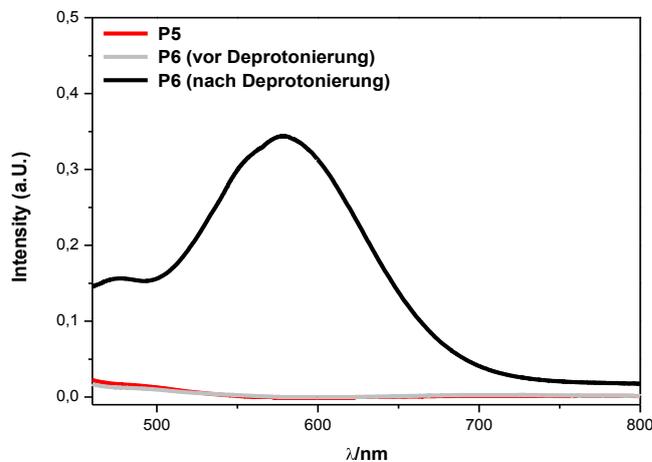
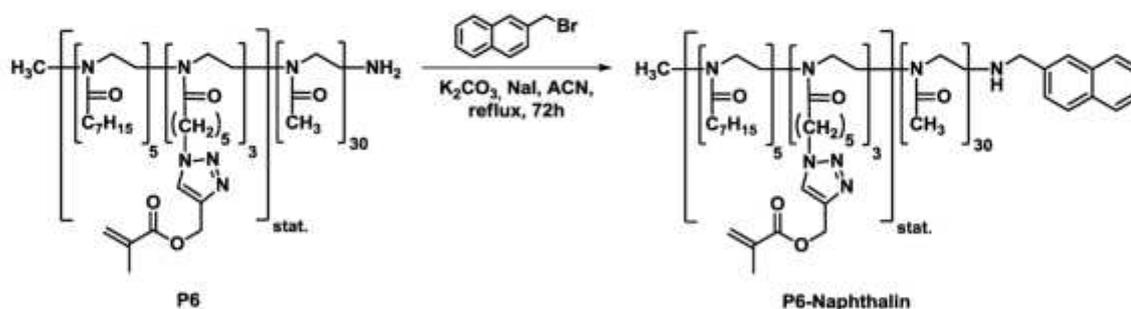


Abbildung 21: UV/vis-Spektren des Ninhydrin-Test und Nachweis des entstehenden *Ruhemann's* Purpur von **P5** (rot), **P6**-vor der Deprotonierung (grau) und **P6**-nach der Deprotonierung (schwarz).

Weder das Polymer **P5** noch **P6** vor der Deprotonierung zeigen das zu erwartende Absorptionsmaximum bei 577 nm. Nach der Deprotonierung der Amin Endgruppe von **P6** verfärbt sich die gelbe Ninhydrinlösung blau (*Ruhemann's Purpur*^[123]) und zeigt das erwartete Absorptionsmaximum bei 577 nm. Zudem wurde eine Quantifizierung der Aminendgruppe angestrebt. Dafür wurde das Polymer **P6** in einer nukleophilen Substitution mit 2-Brommethyl-naphthalin umgesetzt und anschließend mittels ¹H-NMR-Spektroskopie auf die Umsetzungseffizienz untersucht.



Schema 15: Reaktionsschema zur Aminquantifizierung am Polymer **P6** über die Umsetzung in einer nukleophilen Reaktion mit 2-Brommethyl-naphthalin.

Nach Engelhardt *et. al.*^[38] sollte nach 72 h ein vollständiger Umsatz der vorhandenen Amingruppen vorliegen. In Schema 15 ist die durchgeführte Reaktion dargestellt. Nach 72 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Polymer **P6-Naphthalin** über Filtration zur Entfernung der Salze und Fällung in kalten Diethylether aufgereinigt. Nach Trocknung am Hochvakuum wurde das in Abbildung 22 dargestellte ¹H-NMR-Spektrum aufgenommen. In rot sind die wichtigen Signal markiert.

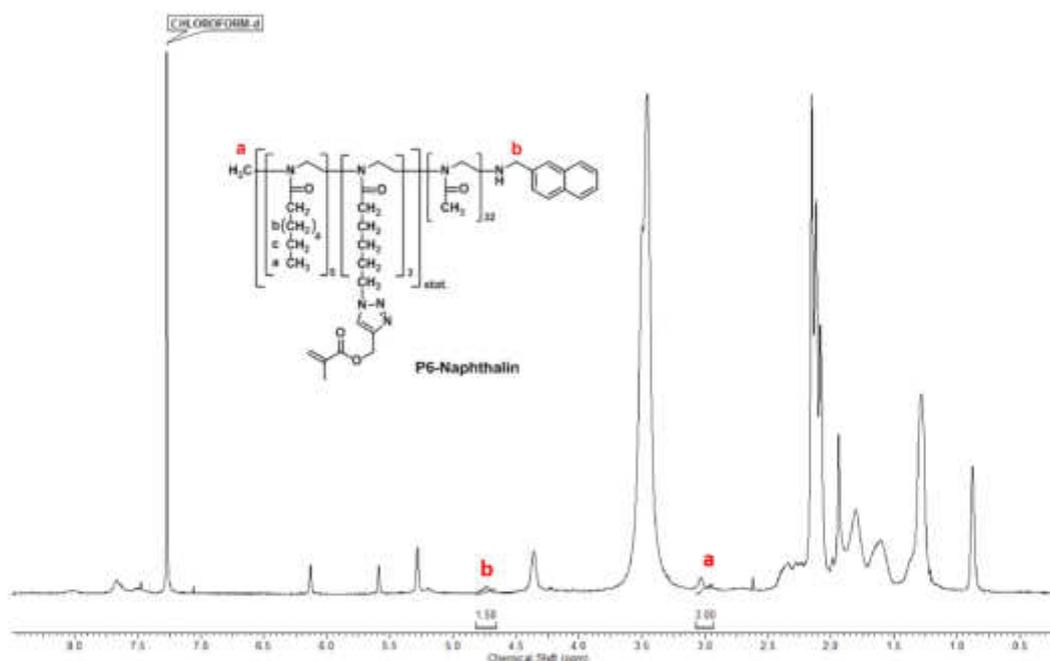


Abbildung 22: ¹H-NMR Spektrum (CDCl₃) vom Polymer **P6-Naphthalin**.

Zur Referenzierung des Polymers diene das Signal des Initiators (a), welches in Verhältnis zu der Methylengruppe des Naphthalins (b) gesetzt wurde. Dies ergab eine Umsetzung des 2-Brommethyl-naphthalins mit der primären Amin-Endgruppe des Polymers **P6** von ca. 79 %.

Nanopartikelsynthese und Charakterisierung

Nun sollten aus dem Amin-modifizierten Polymer **P6** drei Nanopartikel unterschiedlicher Größe hergestellt werden. In Anlehnung an Kapitel 4.2.2 wurden 0, 50 und 100 Gew.-% HDDMA gewählt, um Partikel im Bereich von 20 – 75 nm herzustellen. Auch die dort beschriebene Darstellungsmethode der Mikroemulsion wurde angewandt. In Tabelle 6 sind die hydrodynamischen Durchmesser d_h der synthetisierten Partikel **NP10-12** gemessen in Wasser und Methanol zusammen gefasst. Es wurden ähnliche Größen wie bei der Verwendung von **P5** erhalten. Die Partikelgrößen stiegen mit steigendem HDDMA-Anteil an, so dass Nanopartikel im Größenbereich von 20 – 70 nm erhalten werden konnten. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Endgruppenmodifikation von **P5** zum Polymer **P6** keinen Einfluss auf die Nanopartikelbildung ausübt. Somit konnten polymere Partikel mit primären Aminen auf der Oberfläche dargestellt werden.

Tabelle 6: Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel **NP10-NP12** gemessen in Wasser (a) und Methanol (b).

#	Polymer	HDDMA/ Gew.-%*	d_h /nm ^a	d_h /nm ^b
NP10	P6	0	26.15 ± 3.07 (0.22±0.01)	18.66 ± 3.57 (0.22±0.01)
NP11	P6	50	42.16 ± 5.43 (0.56±0.07)	37.80 ± 1.91 (0.19±0.01)
NP12	P6	100	70.25 ± 16.60 (0.41±0.01)	69.38 ± 2.66 (0.13±0.01)

*Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, PDIs der jeweiligen DLS-Messungen sind in Klammern angegeben.

Weiter konnte über TEM-Aufnahmen die sphärische Morphologie der Nanopartikel **NP10-12** bestätigt werden. In Abbildung 23 sind die Partikel mit 0 Gew.-% (a), 50 Gew.-% (b) und 100 Gew.-% dargestellt. Zusätzlich sind unter (d) die DLS-Kurven der einzelnen Nanopartikel **NP10-12** aufgeführt. Zudem zeigte eine genauere Betrachtung der TEM-Aufnahmen, einen unterschiedlichen Massenkontrast der jeweiligen Nanopartikel **NP10-12**. Dies weist auf verschiedene Dichten der Partikel hin. Der Nanopartikel **NP10** wurde lediglich im Kern vernetzt, hier wurde keine Einlagerung des Vernetzer-Monomers HDDMA vorgenommen.

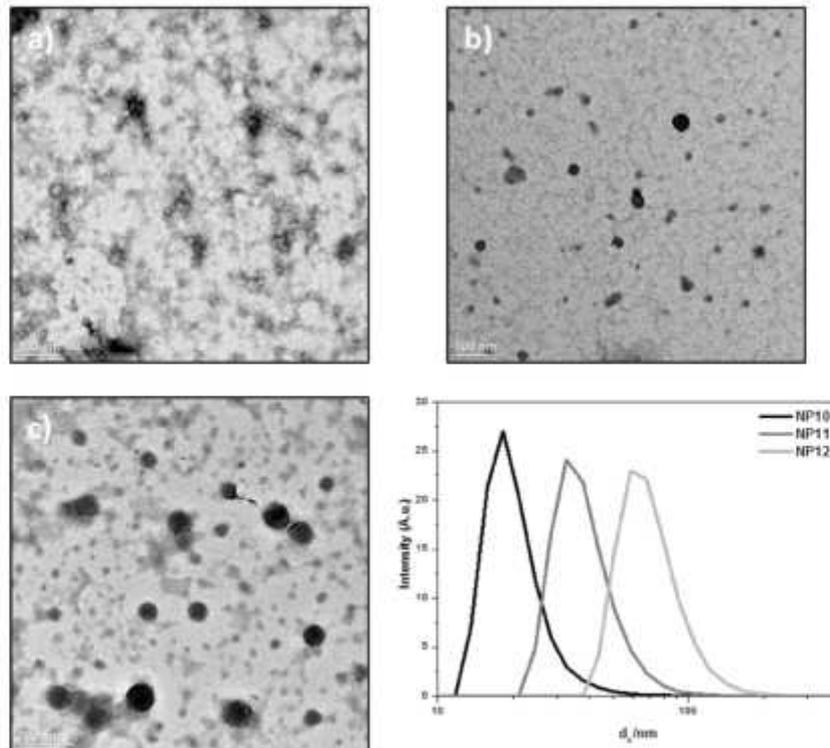


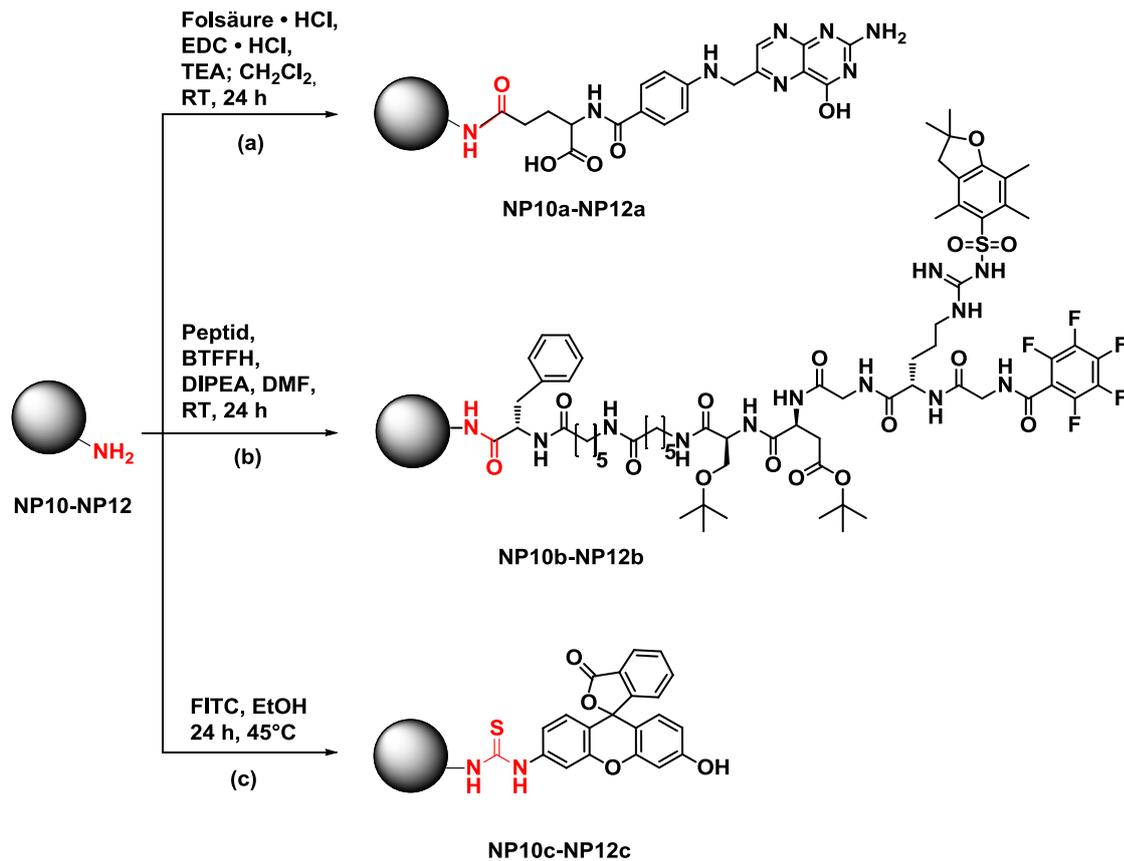
Abbildung 23: TEM Aufnahmen von **NP10** (a), **NP11** (b) und **NP12** (c) mit $c = 0,01$ mg/mL in Wasser (Probenpräparation und Aufnahmen wurden von Frau M. Meuris, AK J. Tiller, Fakultät BCI, durchgeführt), DLS Kurven der **NP7-NP9** mit $c = 1$ mg/mL in Wasser gemessen mit der DLS (Malvern, Zetasizer SZ).

Daher weist die TEM-Aufnahme (a) auch den geringsten Massenkontrast auf, was mit der geringen Vernetzungsdichte korreliert. Im Gegensatz dazu besitzen **NP11** und **NP12** einen dichten, hochvernetzten Kern durch das eingelagerte HDDMA.

Oberflächenfunktionalisierung der Nanopartikel NP10-NP12

Im nächsten Schritt wurden die hergestellten Nanopartikel **NP10-12** jeweils über die Aminfunktionalität mit drei unterschiedlichen, biorelevanten Molekülen modifiziert. In Schema 16 ist eine Übersicht der durchgeführten Oberflächenmodifikationen der Nanopartikel **NP10-12** schematisch dargestellt.

Dabei sollten zunächst zwei unterschiedliche Targeting-Moleküle auf der Oberfläche kovalent gebunden und untersucht werden. Diese Moleküle erhöhen die Selektivität von Diagnostika bzw. Therapeutika Tumorzellen zu adressieren, wodurch unerwünschte Nebenreaktionen mit gesunden Zellen vermieden werden können. Folsäure (**FA**) und eine RGD-beinhaltende Peptidsequenz (**GRGDS6Ahx6AhxF**) stellen typische Vertreter von Targeting-Molekülen dar.



Schema 16: Übersichtsschema der Oberflächenfunktionalisierungen der Nanopartikel **NP10-12** über die Amin-Endgruppe mit Folsäure (a), FITC (b) und Peptid (c).

Dabei wird Folsäure fürs Zellwachstum benötigt und bindet an die auf der Oberfläche befindlichen Folatrezeptoren mit einer hohen Affinität.^[124] Gerade diese sind auf der Oberfläche von menschlichen Epithel-Krebszellen überexprimiert und werden dagegen seltener auf gesunden Zellenoberflächen gefunden.^[125] Es konnte gezeigt werden, dass Folsäure-Konjugate eine bis zu 45-fach höhere Aufnahme in kanzerogene Zellen zeigten als ihre unfunktionalisierten Analoga.^[126]

Die Tripeptidsequenz aus Arginin-Glycin-Asparaginsäure (**RGD**) bindet spezifisch mit den auf der Zelle befindlichen $\alpha_v\beta_3$ -Integrinen, welche entscheidend sind für die Zelladhäsion, weshalb es in der Forschung oft als Targetingmotiv benutzt wird.^[127] Zudem hat diese Sequenz den Vorteil gegenüber enzymatischer Degradierung stabil zu sein.^[128]

Weiter sollte der Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinisothiocyanat (**FITC**) als bildgebendes Molekül auf die Oberfläche gebracht werden. Das Markieren von Polymeren^[129], Dendrimeren^[130] und Nanopartikeln^[131] mit **FITC** ist eine gängige Methode um die modifizierten Makromoleküle in Zellexperimenten zu beobachten und zu verfolgen.

a) Folsäure-Funktionalisierung

Die Nanopartikel-Modifizierung über die kommerziell erhältliche Folsäure sollte über das Kopplungsreagenz EDC·HCl stattfinden. Vorangegangene Arbeiten des Arbeitskreises *Weberskirch*^[132] zeigten hiermit eine bessere Kopplungseffizienz als mit dem Kopplungsreagenz BTTFH. Zudem hat EDC·HCl im Gegensatz zu *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) den Vorteil, dass das bei der Reaktion entstehende Harnstoffderivat aufgrund seiner besseren Wasserlöslichkeit leichter aus der Reaktionslösung entfernt werden kann. Die Reaktion wurde unter Zugabe der Base Triethylamin (TEA) für 24 h bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Aufreinigung der funktionalisierten Nanopartikel **NP10a-12a** erfolgte anschließend über Dialyse gegen eine 0,1 M NaHCO₃-Lösung (MWCO = 5000) für 48 h. Die nach Gefriertrocknung erhaltenen Rückstände wurden in Chloroform gelöst und in kaltem Diethylether gefällt. Der Feststoff wurde abzentrifugiert und am Hochvakuum getrocknet. Die Konzentration der auf der Oberfläche gekoppelten Folsäure-Moleküle erfolgte über UV/vis-Spektroskopie und die Partikelgrößen wurden mittels DLS Messungen bestimmt. In Tabelle 7 sind die erhaltenen analytischen Daten zusammengefasst.

 Tabelle 7: Analytische Daten der Folsäure-Modifizierung von **NP10a-12a**.

#	HDDMA/ Gew.-% ^a	d_h^b /nm	PDI ^b	c^c / 10^{-4} mol·L ⁻¹	Modifizierungs- effizienz / Gew.-% [*]
NP10a	0	21.38 ± 7.62	0.47±0.01	1,74 ± 0.85	7.70 ± 3.77
NP11a	50	39.56 ± 5.35	0.48±0.09	1,97 ± 1.05	8.70 ± 4.62
NP12a	100	60.64 ± 7.85	0.48±0.17	2,00 ± 0.64	8.82 ± 2.81

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadecan, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Methanol bei RT und der zugehörige PDI-Wert (es wurde eine Dreifachbestimmung durchgeführt), c) Konzentration der Folsäure-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{max}=363$ nm) einer 1 mg/mL 0,1 M NaOH-Lösung.

Die Partikel wiesen Größen von jeweils 21.38 ± 7.62 , 39.56 ± 5.35 und 60.64 ± 7.85 nm für **NP10a-12a** auf. Es zeigte sich keine signifikante Änderung der Partikelgröße nach der Modifizierung der Partikeloberfläche. Der Einfluss der Folsäure-Moleküle auf die Größe der Partikel sollte gering sein und sich deshalb kaum auswirken. Über den Extinktionskoeffizienten von $\epsilon_{363nm} = 1800$ L/mol·cm^[132] wurde die Konzentration der gekoppelten Folsäure-Moleküle bestimmt. Hierfür wurden unterschiedliche Konzentrationen an Nanopartikellösungen in einer wässrigen 0,1 M NaOH-Lösung mittels UV/vis-Spektroskopie vermessen.

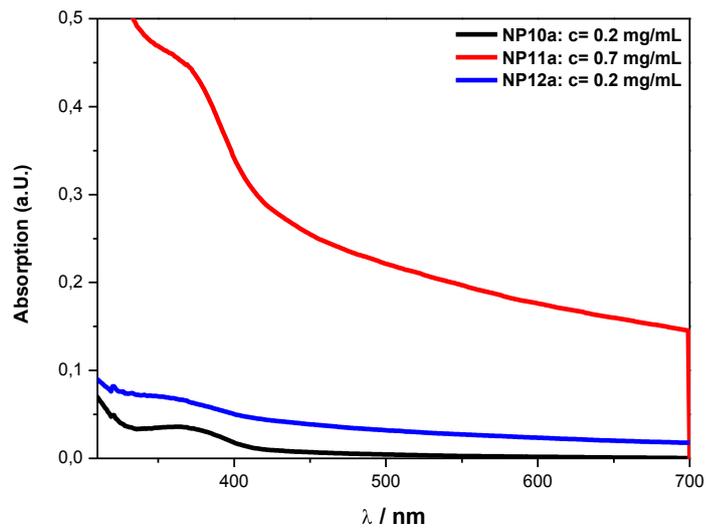


Abbildung 24: UV/vis-Spektren der Folsäure-funktionalisierten Nanopartikel **NP10a** (schwarz), **NP11a** (rot) und **NP12a** (blau).

In Abbildung 24 sind die UV/vis-Spektren einer Konzentrationsbestimmung der jeweiligen Nanopartikel-Proben **NP10a-12a** mit den entsprechenden Konzentrationen angegeben. Normiert auf eine 1 mg/mL Nanopartikel-Lösung ergaben sich Konzentrationen von ca. $2,0 \cdot 10^{-4}$ mol/L Folsäure auf den Oberflächen der entsprechenden modifizierten Nanopartikeln **NP10a-12a**. Eine auf das Gewicht der Folsäure bezogene Modifizierungseffizienz ergaben $7,70 \pm 3,77 \%$, $8,70 \pm 4,62 \%$ und $8,82 \pm 2,81 \%$ für die zugehörigen Nanopartikel **NP10a-12a**.

In den vorangegangenen Arbeiten von *Engelhardt* wurde eine Folsäure Konzentration von $9,2 \cdot 10^{-6}$ mol/L erzielt, was einer Kopplungseffizienz von 10 % der Nanopartikel entspricht. Dies stimmt mit den hier ermittelten Werten überein. Auch aktuelle Forschungen von *Weberskirch et al.* bezüglich der Folsäure-Funktionalisierung von Silica-Nanopartikeln mit einer Größe von ca. 60 nm zeigten mit $1,0 \cdot 10^{-4}$ mol/L einen vergleichbaren Wert.^[133]

2003 zeigten *Pan et al.* eine Beladung von Folsäure auf ihren schale-vernetzten Acrylat-basierten Nanopartikeln von 66 %. Hier erfolgte die Funktionalisierung jedoch über Seitengruppen des hydrophilen Blocks, womit der hohe Modifizierungsgrad erklärt werden kann.^[134] Weiter zeigten Arbeiten von *Rossin* und Mitarbeitern lediglich eine 1%ige Modifizierung der vorhandenen COOH-Gruppen ihrer 20 nm großen Schale-vernetzten Nanopartikel mit einem PEG-modifizierten Folatmolekül. Eine höhere Funktionalisierungszahl war aufgrund weiterer Kopplungen von bioaktiven Substanzen hier nicht erwünscht und wurde deshalb durch die Reaktionsführung vermieden.^[135]

b) RGD-Funktionalisierung

Die Modifizierung der Nanopartikel **NP10-12** mit der Peptidsequenz **GRGDS6Ahx6AhxF** erfolgte über eine BTFFH vermittelte Amidbildung. Diese lieferte in vorherigen Arbeiten^[132] gute Ergebnisse. Das hier verwendete Peptid **GRGDS6Ahx6AhxF** wurde von *O. Sallouh* bereitgestellt. Zur Reaktion wurden zwei Äquivalente Diisopropylethylamin (DIPEA) gegeben und die Reaktion in DMF für 24 h gerührt. Nachdem das organische Lösungsmittel entfernt wurde, fand die weitere Aufarbeitung durch Dialyse gegen Wasser für 48 h statt (MWCO = 5000). Anschließend wurden die Proben gefriergetrocknet und die entstandenen Rückstände in Chloroform aufgenommen und in kaltem Diethylether gefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde am Hochvakuum getrocknet. Die Größen der modifizierten Nanopartikel **NP10b-12b** wurden mittels DLS in Methanol bestimmt (Dreifachbestimmung). Die Konzentration an gekoppeltem Peptid wurde mittels UV/vis-Spektroskopie mit dem Extinktionskoeffizienten $\epsilon_{254\text{nm}} = 3300 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ über das *Lambert-Beer'sche* Gesetz berechnet. Dabei erfolgte die Messung von unterschiedlichen Nanopartikel-Konzentrationen in wässriger Lösung. In Tabelle 8 sind die erhaltenen analytischen Daten der Peptid-Funktionalisierung **NP10b-12b** zusammengefasst.

 Tabelle 8: Analytische Daten der Peptid-Modifizierung von den Nanopartikeln **NP10b-12b**.

#	HDDMA/ Gew.-% ^a	d_h^b /nm	PDI ^b	c^c / $10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Modifizierungs- effizienz / Gew.-% [*]
NP10b	0	28.86 ± 6.32	0.42 ± 0.02	0.11 ± 0.02	20.02 ± 9.36
NP11b	50	41.29 ± 2.23	0.45 ± 0.01	0.18 ± 0.04	18.20 ± 2.55
NP12b	100	68.20 ± 7.66	0.24 ± 0.01	0.13 ± 0.05	23.00 ± 0.25

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadecan, 0.1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Methanol bei RT und der zugehörige PDI-Wert, c) Konzentration der Peptid-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{\text{max}}=254 \text{ nm}$) einer 1 mg/mL einer wässrigen Lösung.

Auch hier konnte keine signifikante Änderung der Partikelgröße nach der Funktionalisierung mit dem Peptid **GRGDS6Ahx6AhxF** beobachtet werden. Weiter zeigte sich hier, analog zur Folsäure-Funktionalisierung, eine etwa gleich hohe Konzentration an gekoppeltem Peptid auf den jeweiligen Nanopartikeln **NP10b-12b** mit $0.11, 0.18$ und $0.13 \cdot 10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ (normiert auf eine 1 mg/mL NP-Lösung).

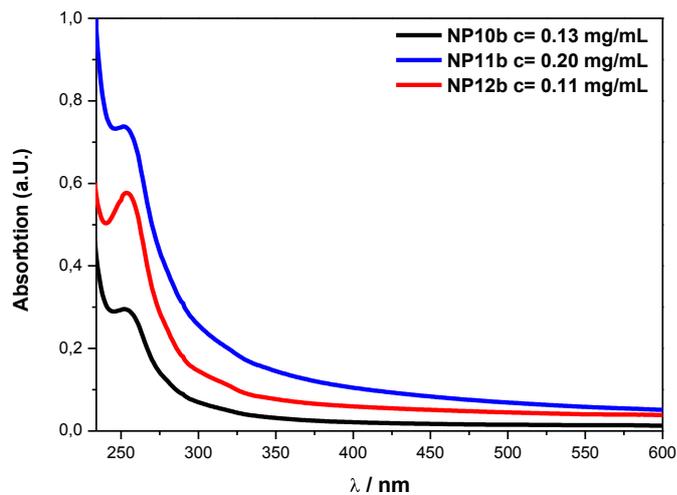


Abbildung 25: UV/vis-Spektren der RGD-funktionalisierten Nanopartikel **NP10b** (schwarz), **NP11b** (blau) und **NP12b** (rot).

In Abbildung 25 sind beispielhaft drei UV/vis-Messungen mit den entsprechenden Konzentration der Nanopartikel **NP10b-12b** dargestellt. Die ermittelten Konzentrationen wiesen aber einen 10-mal kleineren Wert auf im Vergleich zu den **FA**-modifizierten Nanopartikeln. Die geringeren Konzentrationen sind auf die sterisch anspruchsvolle Struktur des Peptids im Gegensatz zum **FA**-Molekül zurückzuführen.

In den Arbeiten von *N. Engelhardt* wurde bei der Funktionalisierung mit der gleichen Peptidsequenz eine ähnliche Kopplungskonzentration von $0.34 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ erhalten.^[132] Vergleicht man diese Peptid-Funktionalisierung mit weiteren Beispielen aus der Literatur, dann zeigte die Gruppe um *Yao* eine Oberflächenfunktionalisierung ihrer Maleimid-modifizierten PEG-PLA-Nanopartikel (100 nm) mit dem zyklischen Peptid c(RGDyC) über eine Michael Reaktion von $0.08 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.^[136] Der Verzicht eines Kopplungsreagenzes, wie BTFFH, und der Einsatz eines zyklischen und damit weniger flexibleren Peptids können Gründe für die Abweichung zu den in dieser Arbeit erzielten Ergebnissen sein. Die Kopplungseffizienz eines sterisch anspruchsvolleren, linearen Peptids (K237-HTMYHHYQHHL) an Aldehyd-funktionalisierte PEG-PLA Nanopartikel (150 nm) zeigten wiederum einen stärker abweichenden Wert von $0.02 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$.^[137]

c) **FITC-Funktionalisierung**

Die Modifizierung der Nanopartikel **NP10-NP12** mit dem Fluoreszenzfarbstoff **FITC** erfolgte über eine Additionsreaktion zwischen dem endständigen Amin auf der Oberfläche des Partikels und der Isothiocyanatgruppe am Fluoreszenzfarbstoff unter Ausbildung einer Thioharnstoffgruppe. Die Reaktion fand bei 45 °C unter Lichtausschluss für 24 h statt. Zur Entfernung von nicht gekoppeltem Farbstoff wurden die Nanopartikel **NP10c-12c** mehrfach in kaltem Diethylether gefällt bis die Etherphase kein **FITC** mehr aufwies. Die Nanopartikel **NP10c-12c** wurden abschließend im Hochvakuum getrocknet. Die hydrodynamischen Durchmesser der funktionalisierten Nanopartikel **NP10c-12c** wurden mittels DLS bestimmt. Weiter wurden die Kopplungskonzentrationen über UV/vis-Spektroskopie mit dem Extinktionskoeffizienten $\epsilon_{495\text{nm}} = 3400 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ über das *Lambert-Beer'sche* Gesetz berechnet. Die Modifizierungseffizienz wurde über die Konzentration auf das Gewicht des Nanopartikels bezogen. In Tabelle 9 sind die erhaltenen analytischen Daten (Dreifachbestimmung) zusammengefasst, dabei wurden die Daten auf eine 1 mg/mL Nanopartikel normiert.

Tabelle 9: Analytische Daten der FITC-Modifizierung von den Nanopartikeln **NP10c-12c**.

#	HDDMA/ Gew.-% ^a	d_h^b /nm	PDI ^b	c^c / $10^{-4} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$	Modifizierungs- effizienz / Gew.-% [*]
NP10c	0	24.67 ± 7.62	0.42±0.02	1.25 ± 0.03	4.85 ± 0.10
NP11c	50	38.68 ± 2.48	0.45±0.01	1.16 ± 0.12	4.52 ± 0.48
NP12c	100	59.42 ± 3.32	0.24±0.01	1.04 ± 0.22	4.06 ± 0.84

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0.1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Methanol bei RT und der zugehörige PDI-Wert, c) Konzentration der FITC-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{\text{max}} = 495 \text{ nm}$) einer 1 mg/mL 0,1 M NaHCO_3 -Lösung.

Die Größen der funktionalisierten Nanopartikel **NP10c-12c** weichen von den eingesetzten Nanopartikeln **NP10-12** kaum ab. In Abbildung 26 sind unter (A) die Spektren der Nanopartikel **NP10c-12c** einer UV/vis-Messung mit unterschiedlichen Konzentrationen in einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung gezeigt, zudem wurden die entsprechenden Nanopartikellösungen unter UV-Licht aufgenommen (B). Dies gibt einen optischen Beleg der Fluoreszenzmarkierung an.

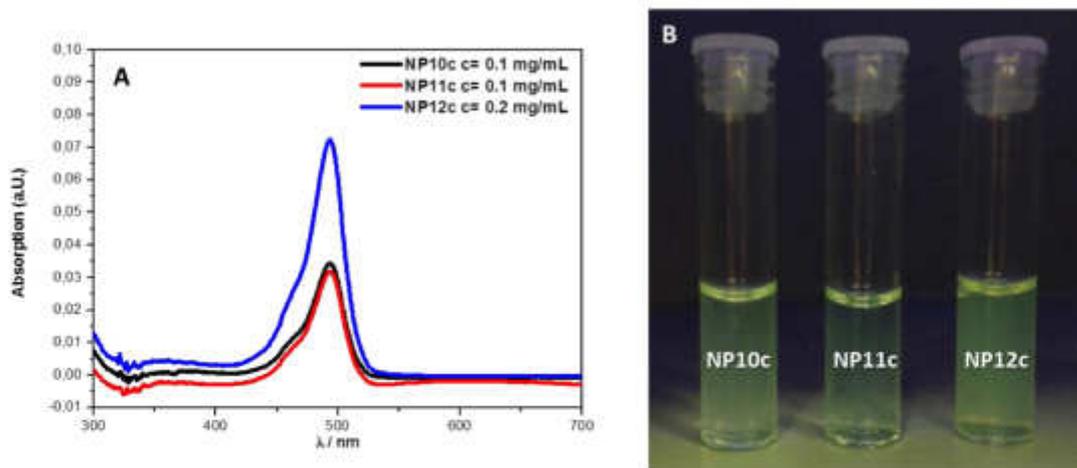


Abbildung 26: UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP10c-12c** (A) und der optische Beleg der Fluoreszenzmarkierung unter UV-Licht (B).

Zudem konnte eine kovalente Anbindung des **FITC**-Moleküls an die Partikeloberfläche bewiesen werden. Das beispielhaft gezeigte FT-IR-Spektrum von **NP11c** in Abbildung 27 zeigte die charakteristische C=S-Bindungsschwingung der Thioharnstoffgruppe bei $\nu = 1187 \text{ cm}^{-1}$, was eine kovalente Anbindung an den Nanopartikel belegt.

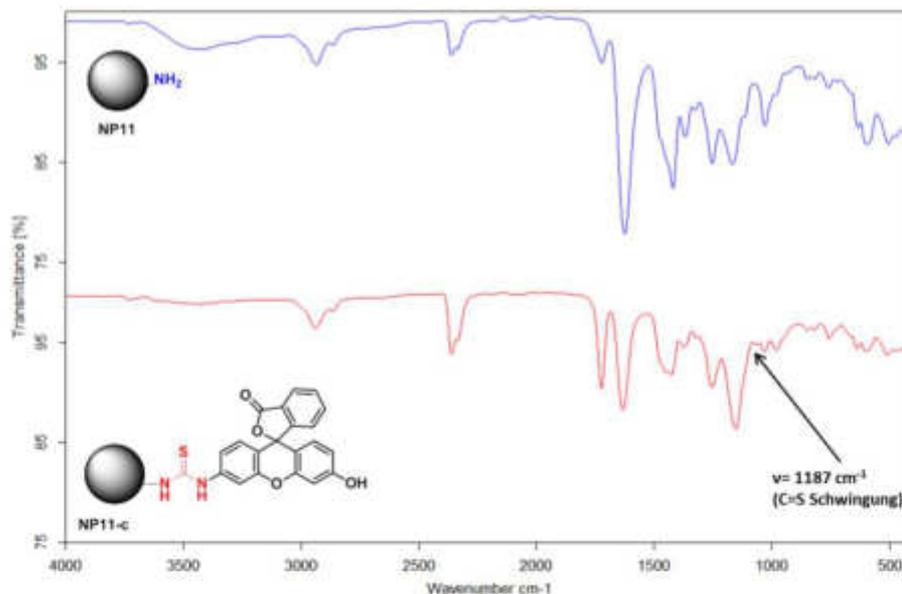


Abbildung 27: FT-IR-Spektren des unfunktionalisierten **NP11** (oben, blau) und des FITC-funktionalisierten **NP11c** (unten, rot).

Die ermittelten **FITC**-Konzentrationen auf der Oberfläche wiesen Werte zwischen $1,04$ bis $1,25 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ auf, was einer Modifizierungseffizienz von um die 4-5 Gew.-% entspricht. Aus den Arbeiten von *N. Engelhardt* geht eine **FITC** Konzentration von $0,98 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ hervor.^[132] Auch in den Arbeiten von *G. Bissadi* bei der FITC-Funktionalisierung von Amin-funktionalisierten Silica-Nanopartikeln wurde eine

Kopplungskonzentration von $6.32 \cdot 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ erzielt.^[133] Beide Ergebnisse zeigen Werte im ähnlichen Bereich. *O'Reilly* und Mitarbeiter stellten einen 40 nm großen Alkin-funktionalisierten Schale-vernetzten polymeren Nanopartikel auf Acrylatbasis her. Diesen ließen sie mit einem Azid-funktionalisierten FITC-Molekül über die CuAAC reagieren und erhielten eine FITC Konzentration von $2.5 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$ und einen Modifizierungsgrad von 25 % bezogen auf die Alkingruppen des Nanopartikels.^[138] Die geringere FITC Konzentration kann durch den Einsatz des Kupferkatalysators erklärt werden, der *in situ* regeneriert werden muss um eine nächste Kopplung zu katalysieren, anders als im Fall der hier angewendeten Additionsreaktion.

4.2.4 Zusammenfassung

Hiermit konnte die erfolgreiche Synthese eines neuen Acrylat-funktionalisierten 2-Oxazolins **12** und dessen Einsatz in der CROP gezeigt werden. Zudem konnte die erfolgreiche Anwendung der dargestellten Acrylat-funktionalisierten Polymere in der Mikroemulsion gezeigt werden. Weiter konnten bifunktionale Amphiphile mit einer endständigen Aminogruppe dargestellt und in der Mikroemulsion eingesetzt werden. Diese konnten anschließend auf der Oberfläche mit bioaktiven Molekülen modifiziert werden. Diese Oberflächenfunktionalisierung wurde auf unterschiedlichen Wegen erreicht. Die Anbindung von Fölsäure unter Ausbildung einer Amidbindung und Verwendung von Kopplungsreagenzien (EDC·HCl und BTFFH) zeigte im Vergleich mit der Literatur gute und vergleichbare Ergebnisse. Die Modifizierung der Partikeloberfläche mit FITC über eine Additionsreaktion lieferte bessere Ergebnisse im Vergleich zu Literaturergebnissen. Dies weist darauf hin, dass Reaktionen ohne Katalysatoren bzw. Kopplungsreagenzien bevorzugt werden sollten, wenn höhere Funktionalisierungsgrade angestrebt werden.

5. Synthese funktionalisierter Nanopartikel für die Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine weitere Möglichkeit zur Darstellung von modifizierten Nanopartikeln ist das Einbringen von funktionellen Gruppen bzw. Molekülen in das amphiphile Polymer, welches dann als Makromonomer in der Mikroemulsion eingesetzt werden kann. Dabei hat gerade das Poly(2-oxazolin)-System den Vorteil, dass funktionelle Gruppen über den Initiator und das Monomer, aber auch über ein geeignetes Terminierungsreagenz in das amphiphile Blockcopolymer eingebracht werden können.

Zielsetzung

In diesem Kapitel soll ein neues Kontrastmittel-System auf Basis von Poly(2-oxazolin)en und dem, in der Magnetresonanztomographie (MRT) häufig als Kontrastmittel verwendete, Ligand **DO3A(*t*Bu)₃**, dargestellt werden. Der Ligand soll, aufgrund der vorhandenen sekundären Amingruppe, als Terminierungsreagenz in der Polymerisation von 2-Oxazolinen eingesetzt werden. Hierüber sollen unterschiedliche Strukturen, vom Homopolymer bis hin zum Nanopartikel, mit dem Chelatliganden funktionalisiert werden. Die erhaltenen makromolekularen Strukturen sollen anschließend mit paramagnetischen Gadolinium(III)ionen komplexiert und in ihrer Wirkung auf die Kontrastverbesserung mittels Relaxationsmessungen und MR-Aufnahmen untersucht werden.

5.1 Einleitung: Molekulare Bildgebung

Nicht-invasive bildgebende Methoden, wie die Magnetresonanztomographie (MRT), die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), die Computer-Tomographie (CT) oder die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), spielen eine bedeutende Rolle in der heutigen Diagnostik von Krankheiten. Auch die Beobachtung und Verfolgung eines Krankheitsverlaufes stellt eine wichtige Anwendung der medizinischen Diagnostik dar.^[139,140]

Dabei stellen MRT und PET die kostenintensivsten Vertreter dar, besitzen aber eine unbeschränkte Eindringtiefe in das Gewebe. Daneben haben das MR- und CT-Verfahren eine hohe räumliche Auflösung. Ein großer Nachteil der MRT-Methode ist die relativ niedrige Sensitivität und der hohe Zeitaufwand der Untersuchung. Im Gegensatz dazu besitzt die PET-Methode eine sehr hohe Sensitivität und kann in Ganzkörperscans eingesetzt werden. Weiter ist das PET-Verfahren eine quantitative Methode, was für die Beobachtung biologischer Prozesse genutzt werden kann.^[141] In

Tabelle 10 ist eine Übersicht der heutigen üblich verwendeten bildgebenden Systeme aufgeführt.

Tabelle 10: Übersicht der hochauflösenden, Kleintier bildgebenden Systeme^[142]

Technik	Auflösung	Tiefe	Dauer	Bildgebende Komponente	Ziel*	Kosten [‡]
MRT	10-100 µm	Kein Limit	min-h	Gd, Dy, Eisenoxid-NP	A, P, M	\$\$\$
CT	50 µm	Kein Limit	min	Iod	A, P	\$\$
Ultraschall	50 µm	mm	min	Mikroblasen	A, P	\$\$
PET	1-2 mm	Kein Limit	min	¹⁸ F, ¹¹ C, ¹⁵ O	P, M	\$\$\$
SPECT	1-2 mm	Kein Limit	min	^{99m} Tc, ¹¹¹ In-Chelate	P, M	\$\$

*Primäre Bereiche der bildgebenden Verfahren: A, anatomisch; M, molekular; P, physiologisch; ‡ Kosten des Systems: \$\$ 100-300,000 US-\$, \$\$\$: > 300,000 US-\$.

In den nächsten Abschnitten soll nun ausführlicher auf das MRT-Verfahren eingegangen werden. Hierfür wird eine kurze Einleitung des Messverfahrens, das Prinzip der Methode und der heutige Stand der Forschung bezüglich des in dieser Arbeit thematisierten Moleküls gegeben.

5.2 Einführung in die Magnetresonanztomographie

Die Magnetresonanztomographie (MRT) hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einer der wichtigsten diagnostischen Techniken in der heutigen Medizin entwickelt. Dabei handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, welches Struktur und Funktion von Organen und Gewebe durch die unterschiedliche Verteilung von Wassermolekülen im Körper mehrdimensional visualisiert. Diese Technik basiert auf den physikalischen Grundlagen der Kernspinresonanz (engl.: *Nuclear Magnetic Resonance* (NMR)). Der Kontrast des Bildes hängt von der charakteristischen Relaxation der in Gewebe, Proteinen und Lipiden befindlichen Protonen des Wassers ab.^[143] In Abbildung 28 ist beispielhaft eine medizinische MRT-Aufnahme eines menschlichen Knies dargestellt. Durch den unterschiedlichen Kontrast sind die verschiedenen Regionen, wie z.B. der Knochen vom Muskelgewebe deutlich zu unterscheiden.^[144,145]



Abbildung 28: Beispielhafte medizinische Magnetresonanzaufnahme eines menschlichen Knies.^[146]

Für die Entdeckung der Magnetresonanz erhielten *Edward M. Purcell* und *Felix Bloch* 1952 den Nobelpreis für Physik. Anfang der 1970er-Jahre erkannte *Paul C. Lauterbur* die MRT als bildgebendes Verfahren und veröffentlichte 1973 die Theorie zu dieser Technik.^[147] Aber erst 2003, erhielten *Lauterbur* und der britische Physiker *Sir Peter Mansfield* für ihre Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet den Nobelpreis für Medizin und Physiologie.

Prinzip und Messverfahren der Magnetresonanztomographie

Grundlage für den Bildkontrast sind die unterschiedlichen Relaxationszeiten verschiedener Gewebearten und der unterschiedliche Gehalt an Wasser bzw. den Wasserstoffatomen in den Körperregionen. Auf Grundlage des physikalischen Hintergrunds der Magnetresonanz sind der Kernspin \mathbf{I} der Wasserstoffkerne von $\frac{1}{2}$ und deren magnetische Kernspinquantenzahl m_I mit den zwei Orientierungen $+\frac{1}{2}$ und $-\frac{1}{2}$ zu betrachten. Diese Energiezustände liegen entartet vor. Erst durch die Anwesenheit eines äußeren Magnetfeldes entsteht eine Energiedifferenz zwischen den beiden Zuständen. Wird ein solcher Wasserstoff-Kern nun in ein statistisches magnetisches Feld \vec{B}_0 gebracht, richten sich das magnetische Dipolmoment $\vec{\mu}$ parallel dazu aus, um die Energie zu verringern. Auf alle Atomkerne wirkt nun ein Drehmoment, das die Richtung des magnetischen Moments in die Richtung des Feldes \vec{B}_0 auszurichten versucht. Aufgrund der Drehimpulserhaltung dreht sich der Kern um die Richtung des angelegten Magnetfeldes. Diese Präzessionsbewegung bzw. Drehimpulsorientierung des Kerns erfolgt mit der Larmorfrequenz ω_0 . Diese ist in Gleichung (1) dargestellt:

$$\omega_0 = \gamma \cdot \vec{B}_0 \quad (1)$$

Die Larmorfrequenz ω_0 hängt von der Stärke des äußeren Magnetfeldes \vec{B}_0 und dem gyromagnetischen Verhältnisses γ des betrachteten Kerns ab. Im Falle von Wasserstoffatomen ist $\gamma = 42,58$ MHz bei 1 Tesla. Durch Anlegen und Variation der Frequenz eines elektromagnetischen Wechselfeldes senkrecht zum Hauptmagnetfeld

können die Wasserstoff-Kerne Energie aus diesem Feld aufnehmen. Hierdurch verändert sich die Stromstärke des Wechselfeldes, welche gemessen werden kann. Der Vorgang der Kerne nach der Auslenkung bzw. Anregung wieder in ihren Gleichgewichtszustand zurück zu streben, nennt man Relaxation. Diese beruhen auf verschiedenen Relaxationsmechanismen und wird durch die Relaxationszeiten T_1 und T_2 beschrieben. In dieser Arbeit wird lediglich auf die longitudinale Relaxation charakterisierende Relaxationszeit T_1 eingegangen. Diese bestimmt die Zeit, welche die Kerne nach dem Anregungsvorgang benötigen, um annähernd wieder an ihren Gleichgewichtszustand zurück zu kehren. In Abbildung 29 ist die Rückkehr zum Grundzustand nach einer Auslenkung in z-Richtung (180° Puls) graphisch dargestellt.^[144]

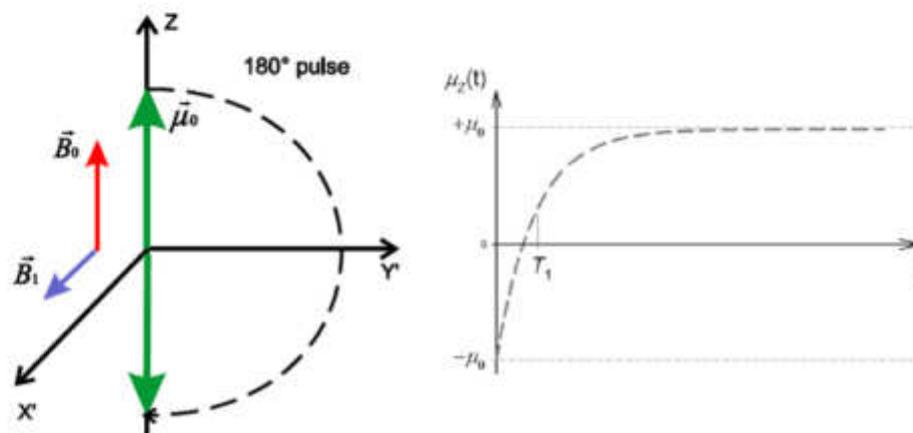


Abbildung 29: Graphische Darstellung der Rückkehr zum Grundzustand von μ_z nach einem 180° Puls.^[148]

Die Kerne orientieren sich anschließend wieder in dem statistischen Magnetfeld \vec{B}_0 . Diese Ausrichtung erfolgt exponentiell und kann mit folgender Gleichung (2) beschrieben werden.

$$\mu_z(t) = \mu_0 [1 - 2e^{-t/T_1}] \quad (2)$$

Wobei μ_0 die Stärke der Magnetisierung in Richtung des Magnetfeldes \vec{B}_0 im Gleichgewichtszustand angibt. Für reines Wasser ist T_1 eines Protons ~ 4 s.^[149] Der Kontrast in den MRT-Bildern hängt somit von der T_1 -Relaxationszeit ab und ist eine wichtige zu betrachtende Größe im Bereich der bildgebenden Diagnostik.

Zwar können Wunden und Verletzungen auf diese Weise deutlich erkannt werden, doch führt der geringe strukturelle Unterschied zwischen gesundem und erkranktem Gewebe meist zu einem unzureichenden Kontrast in den Aufnahmen. Dies erschwert besonders die Lokalisierung von Tumorgewebe. Der Einsatz von geeigneten Kontrastmitteln kann die Relaxation der umliegenden Wasserprotonen in den verschiedenen Gewebearten beeinflussen und damit zu einer besseren Auflösung des Kontrastes führen.^[150]

Einsatz von Kontrastmitteln in der Magnetresonanztomographie

Anfang der 1980er gaben die Wissenschaftler um *Weinmann* und *Gries* den Startschuss für die Erforschung der auf paramagnetischen Metallionen-Komplexen basierten MRT Kontrastmittel.^[151,152] Ihre ersten Berichte beschäftigten sich mit der Synthese und Charakterisierung eines Gadolinium(III)ions komplexiert mit dem Liganden Diethylentriaminpentaessigsäure (Gd-DTPA, Gadopentetat-Dimeglumin®), welches 1984 als erstes Kontrastmittel in der Kernspintomographie eingesetzt wurde.^[152]

Dabei verkürzen die Kontrastmittel die Relaxationszeiten T_1 und T_2 . Je nach Art des Kontrastmittels werden die Relaxationszeiten bzw. die Relaxationsrate $1/T_i$ ($i = 1, 2$) unterschiedlich stark beeinflusst. Dies führt zu einer Einteilung der Kontrastmittel in zwei Gruppen. Die sogenannten positiven Kontrastmittel basieren meist auf Gd(III)-, Mn(II)-, Fe(III)- oder Dy(III)-Metallkomplexe und verkürzen vornehmlich die T_1 -Relaxationszeit und führen zu einer Aufhellung des entsprechenden Bereichs. Ein entsprechendes Beispiel ist in Abbildung 30 dargestellt. Es zeigt eine MRT-Aufnahme eines Gehirns vor (links) und nach (rechts) der Injektion eines Gadolinium-basierten Kontrastmittels. Der Tumor, welcher mit einem Pfeil markiert ist, erscheint heller auf dem rechten Bild. Die zweite Gruppe umfasst die negativen Kontrastmittel, welche die T_2 -Relaxationszeit stärker beeinflussen. Zu diesen zählen unter anderem Eisenoxid-Nanopartikel. Hierdurch erscheint der untersuchte Bereich dunkler in der MRT-Aufnahme. Nach Schätzungen werden in etwa 50 % aller MRT-Messungen Kontrastmittel verwendet.^[153]

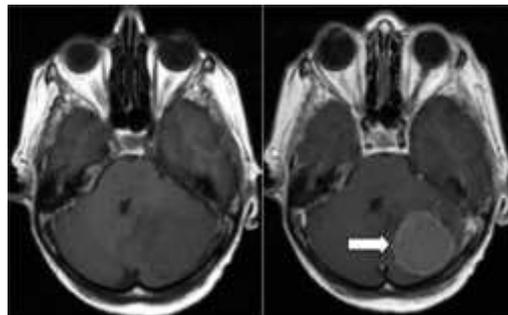


Abbildung 30: T_1 -gewichteten Spin-Echo-Bild vom Gehirn vor (links) und nach (rechts) Injektion des Gadolinium-basierten Kontrastmittels.^[154]

Gadolinium(III)-basierte Kontrastmittel in der Magnetresonanztomographie

In dieser Arbeit wurde sich auf die Verwendung von Gadolinium(III)-basierten Kontrastmittel fokussiert. In 2006 waren Gadolinium-Chelate die meistgenutzten unspezifischen Kontrastmittel, von denen insgesamt sieben für den klinischen Einsatz auf dem internationalen Markt zugelassen waren.^[153] Aus diesem Grund wird im

Folgenden lediglich genauer auf das System der Gadolinium(III)-Komplexe eingegangen.

Metallionen mit einem oder mehr ungepaarten Elektronen sind paramagnetisch und besitzen daher ein permanentes magnetisches Moment. Gadolinium(III) besitzt sieben ungepaarte Elektronen in den f-Orbitalen. Dies führt zu einem großen magnetischen Moment von 7.94 BM.^[145] Ungebundene Gadolinium(III)-Ionen sind sehr toxisch.^[155] Liegt das Metall aber komplexiert vor, vervielfacht sich der LD₅₀-Wert um das 100-fache.^[156] Die meisten untersuchten Komplexbildner des Gadolinium(III) basieren auf Poly(aminocarboxylaten), welche acht Koordinationssphären besetzen. Dabei bleibt eine Koordinationsstelle frei für ein Wassermolekül, welches so von dem Kontrastmittel beeinflusst wird. Dieser Einfluss des Kontrastmittels auf die Relaxationseigenschaften des Protonenkerns der Wassermoleküle ist für die Kontraständerung verantwortlich. Dies ist anders als bei dem Einsatz von Röntgen-Kontrastmitteln oder Radionukliden, wo der beobachtete Effekt proportional zu der eingesetzten Konzentration ist. Sobald Wasser in viel höherer Konzentration vorliegt als das MRT-Kontrastmittel, muss dieses katalytisch wirken, um einen Effekt zu erzielen.

Die Fähigkeit des Kontrastmittels die Relaxationsrate $1/T_1$ der Wasserprotonen zu verändern bzw. zu beeinflussen, wird quantitativ über die Relaxivität r_1 beschrieben. Es gibt die Änderung der Relaxationsrate in Abhängigkeit der Kontrastmittelkonzentration an. Die Beeinflussung der Wasserprotonen-Relaxation durch das Gadolinium(III)ion entsteht durch eine dipolare, magnetische Interaktion zwischen dem elektronischen magnetischen Moment des paramagnetischen Atoms und dem kleineren magnetischen Moments der umgebenen Wassermoleküle. Aus diesem Grund ist eine (oder mehrere) austauschbare Koordinationsstelle für das Wasser wesentlich. In Abbildung 31 ist die Wechselwirkung eines Gd-DOTA-Komplexes mit den umgebenen Wassermolekülen dargestellt.^[157]

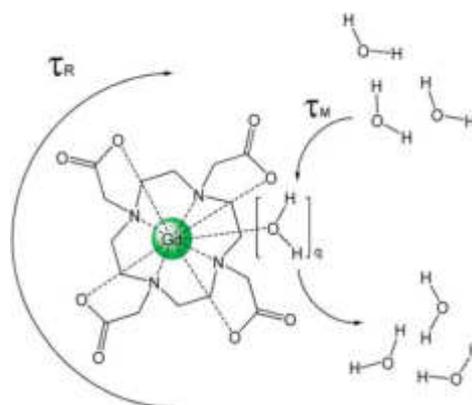


Abbildung 31: Darstellung der Wirkungsweise eines Gd-DOTA-Komplexes in Gegenwart von Wasser.^[158]

Ein weiterer wichtiger Aspekt ist der Austausch der Wassermoleküle in der ersten Koordinationssphäre des Gadolinium(III)-Komplexes. Dieser muss schnell ablaufen damit eine hohe Relaxivität r_1 erhalten wird. Substrate mit höherer Relaxivität ergeben auch bei geringerer Konzentration an MRT-Kontrastmitteln einen besseren Kontrast. Zwei Ansätze können genutzt werden, um eine Erhöhung der Relaxivität r_1 zu bewirken. Zum einen kann die Anzahl an Gadolinium(III)ionen pro Molekül erhöht werden oder die molekularen Parameter, welche die Relaxivität r_1 beeinflussen, müssen optimiert werden. Dabei ist die Relaxivität r_1 abhängig von der Molekularbewegung des Molekül, welche wiederum abhängig von der Größe und Steifigkeit des Moleküls ist. Je langsamer sich das Molekül durch das Wasser bewegt, desto höher ist die Relaxivität r_1 .^[159] Die in den Kliniken eingesetzten niedermolekularen Gadolinium-basierten Kontrastmittel, wie das von *Bayer Schering Pharma* vermarktete MRT-Kontrastmittel Gd-DO3A-butrol (Gadovist®), haben meist einen kleinen r_1 -Wert im Bereich von $3\text{-}5\text{ mM}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$. Um die Relaxivität r_1 von niedermolekularen Komplexen zu erhöhen, geht man dahin über, die Komplexe kovalent an makromolekulare Komponenten zu binden.^[160] Hierbei spielen sowohl Kern-Schale-Hybridnanopartikel^[161], Liposome^[162], Proteine^[163], Dendrimere^[164], Polymere^[165], polymere Nanopartikel^[166], Fullerene^[167], Nanotubes^[168] sowie anorganische Nanopartikel^[169] eine wesentliche Rolle in der heutigen Forschung. Makromoleküle besitzen eine langsame „Tumelrate“ (engl. *tumbling rate*) wodurch eine erhöhte Rotationskorrelationszeit resultiert. Diese hat wiederum einen Einfluss auf die Relaxivität r_1 .

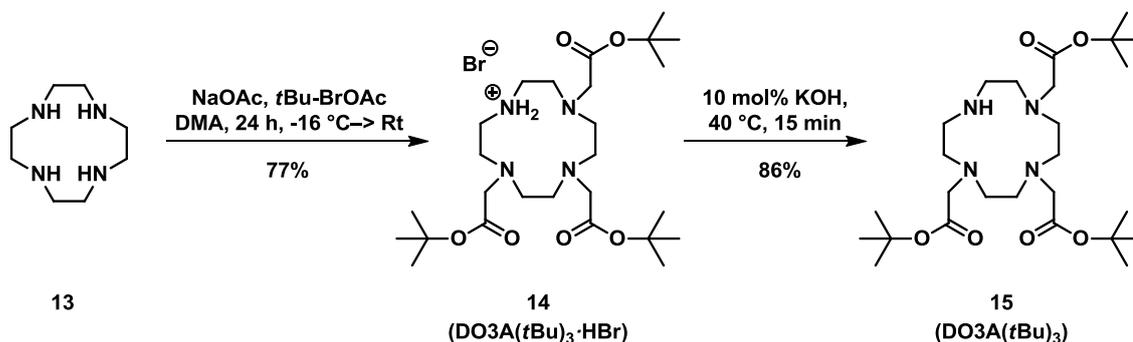
Weiter haben makromolekulare Substanzen den Vorteil, dass die Blut-Zirkulationszeit im Körper erhöht wird. Diese ist unter Anderem stark abhängig von der Größe, Struktur und Architektur der Trägermaterialien. Bisher konnten zum Teil über die kovalente Bindung an Makromoleküle 3-10-fach höhere r_1 -Werte erzielt werden.^[170]

5.3 Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von Poly(2-oxazolin)-DO3A[Gd]-basierten Kontrastmitteln

In diesem Abschnitt geht es um den Einsatz des Poly(aminocarboxylaten)-Komplexbildners, Tri-*tert*-butyl-2,2',2''-(1,4,7,10-tetraazacyclododecan-1,4,7-triyl)triacetat **DO3A(*t*Bu)₃**, als Terminationsreagenz in der Polymerisation von 2-Oxazolinen. Die Synthese des Chelatliganden und dessen Einbringung in ein Homo- und Blockcopolymer, sowie in ein Nanopartikel-System basierend auf Poly(2-oxazolin)en sollen im Folgenden betrachtet werden.

5.3.1 Darstellung des Chelat-Liganden DO3A(*t*Bu)₃

In dieser Arbeit wurde der Chelat-Ligand 1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7-triessigsäure (**DO3A**) für die Komplexierung des Gadolinium(III)ions verwendet. Aufgrund des freien sekundären Stickstoffatoms, wurde dieser Ligand als Terminierungsreagenz in der Polymerisation von 2-Oxazolin gewählt. In Schema 17 ist die Reaktion ausgehend von Cyclen (**13**) nach Jagadish *et al.*^[171] über zwei Stufen mit einer Gesamtausbeute von 66 % gezeigt.



Schema 17: Reaktionsschema zur Darstellung des Terminierungsreagenz DO3A(*t*Bu)₃.

Im ersten Reaktionsschritt wurde der Heterozyklus **13** mit Natriumacetat und *tert*-Butylbromacetat umgesetzt. Die Stickstoffatome am Cyclen werden mittels Natriumacetat deprotoniert und greifen nukleophil am β -ständigen Kohlenstoffatom des *tert*-Butylbromacetats an, wodurch das Bromion abgespalten wird. Dabei sollte eine Tetraalkylierung des Cyclens vermieden werden. Aus diesem Grund wurde neben den eingesetzten 3.3 Äquivalenten des Acetats, das Cyclen mit Natriumacetat in Dimethylamin (DMA) bei -16 °C gerührt und zu dieser Lösung wurde langsam das in DMA vorgelöste *tert*-Butylbromacetat getropft.

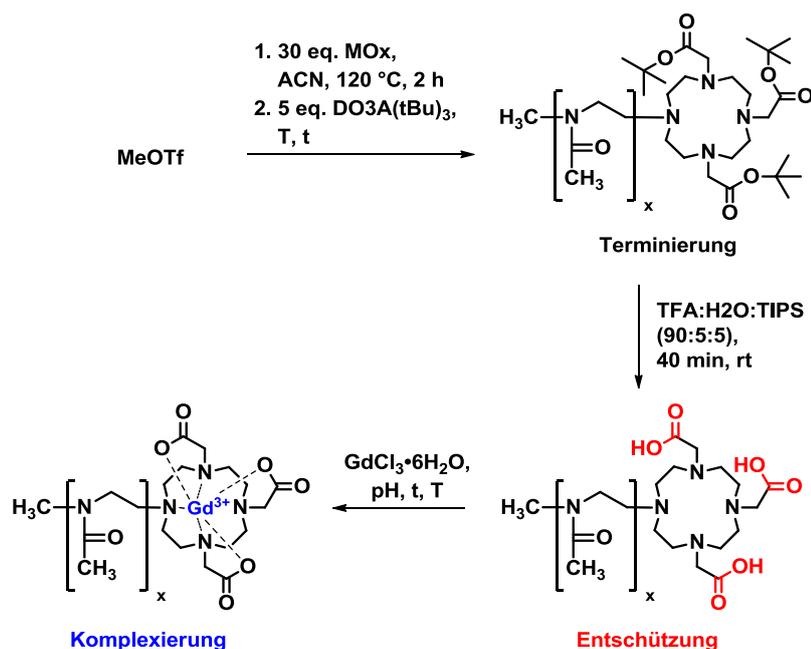
Nach 24 h Rühren und Aufwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser abgebrochen und mittels KHCO₃ neutralisiert. Dichlormethan

wurde zur Extraktion des Produktes verwendet. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde zur weiteren Aufreinigung zu der erhaltenen Flüssigkeit Diethylether gegeben. Das Produkt **14** fiel als weißer Feststoff aus. Nach Filtration wurde **14** am Hochvakuum getrocknet und in einer Ausbeute von 77 % erhalten.

Um den Chelat-Liganden für die Terminierung in der Polymerisation von 2-Oxazolin einsetzen zu können, musste anschließend, das als Salz vorliegende, **DO3A(tBu)₃·HBr** durch die Zugabe von einer 10%igen wässrigen KOH-Lösung entsalzt werden. Hierfür wurde der Ligand **14** in Wasser suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Nach dem vollständigen Lösen des Edukts wurde eine basische KOH-Lösung hinzugegeben und das Reaktionsgemisch auf 40 °C abgekühlt. Nach 15 Minuten Rühren bei dieser Temperatur wurde die Reaktion abgebrochen. Das Produkt **DO3A(tBu)₃** wurde durch Extraktion mittels Cyclohexan aus der wässrigen Phase gewonnen. Diese wurde anschließend mit Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels wurde das Produkt **15** am Hochvakuum getrocknet und als weißlicher Feststoff mit einer Ausbeute von 86 % erhalten.

5.3.2 Darstellung von DO3A[Gd]-basierten Homopolymeren

Im folgenden Abschnitt wurde zunächst der Einsatz des Liganden **DO3A(tBu)₃** als Terminationsreagenz in der Homopolymerisation von 2-Methyl-2-oxazolin (MOx) und Methyltriflat als Initiator eingesetzt. Die Reaktionsbedingungen der Terminierung, Entschützung des Chelat-Liganden und die Komplexierung mit Gadolinium(III) wurden untersucht und optimiert.

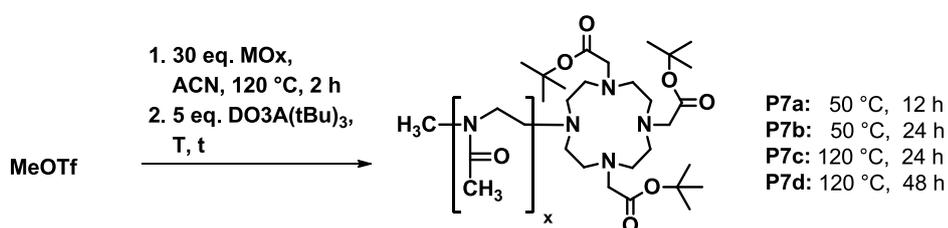


Schema 18: Allgemeines Reaktionsschema der Darstellung des DO3A[Gd]-Homopolymers.

In Schema 18 ist das allgemeine Reaktionsschema der Darstellung eines hydrophilen Poly(2-methyloxazolin)-DO3A[Gd] über drei Stufen gezeigt. Im ersten Schritt wurde über den Initiator Methyltriflat das hydrophile Monomer **MOx** bei 120 °C für 2 h polymerisiert. Zur Termination wurde ein leichter Überschuss (5 eq.) an dem synthetisierten Liganden **DO3A(tBu)₃** verwendet. Höhere Äquivalente an Terminationsreagenz wären unrentabel. Dabei wurden sowohl die Reaktionstemperatur, als auch die Reaktionszeit variiert, um den Terminationsgrad zu optimieren. Weiter folgte im zweiten Schritt die Entschützungen der Carbonsäuren des Liganden **15** unter Verwendung eines Gemisches aus TFA:H₂O:TIPS in einem Verhältnis von 95:5:5. Um eine Abspaltung der Seitenketten zu verhindern, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur durchgeführt und die Reaktionszeit betrug lediglich 40 Minuten. Im darauffolgenden Schritt sollte das paramagnetische Gadolinium(III)ion über den entschützten Liganden **DO3A** gebunden werden. Hierfür wurde das kommerziell erhältliche Salz GdCl₃·6 H₂O eingesetzt. Weiter wurden die Reaktionstemperatur sowie die Reaktionszeit variiert, um eine hohe Komplexierungseffizienz zu erhalten.

Optimierung der Terminierung mit DO3A(tBu)₃ am Homopolymer

Zuerst sollte anhand der Polymerisation eines hydrophilen Homopolymers, basierend auf **MOx**, die Terminierung mit dem Liganden **DO3A(tBu)₃** getestet und untersucht werden. Hierzu wurde die Polymerisation von 30 Äquivalenten **MOx** in Acetonitril mit dem Initiator MeOTf gestartet und 2 h bei 120 °C gerührt. Zum Beenden der Polymerisation wurden fünf Äquivalente des geschützten Liganden **DO3A(tBu)₃** hinzugegeben und bei unterschiedlichen Temperaturen (50 bzw. 120 °C) und Reaktionszeiten (12, 24 oder 48 h) reagieren gelassen. In Schema 19 sind die Polymere **P7a-d** mit den verschiedenen Reaktionsbedingungen angegeben.



Schema 19: Reaktionen der Terminierungsexperimente von **P7a** (50 °C, 12 h), **P7b** (50 °C, 24 h), **P7c** (120 °C, 24 h) und **P7d** (120 °C, 48 h).

Der erste Terminierungsversuch orientierte sich an den Reaktionsbedingungen der Terminierung mit Piperazinderivaten.^[79,172] Nach 12 h bei 50 °C wurde die Terminierung abgebrochen und das Acetonitril unter verminderten Druck entfernt. Anschließend wurde das Roh-Polymer in Chloroform aufgenommen und in kaltem Diethylether gefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde abzentrifugiert. Dieser

Fällungsprozess wurde noch weitere viermal wiederholt. Da das Terminierungsreagenz **DO3A(*t*Bu)₃** eine gute Löslichkeit in Diethylether besitzt, konnte so der eingesetzte Überschuss, der nicht reagiert hat, entfernt werden. Über das ¹H-NMR-Spektrum wurden eine Umsetzung von 25 Methyl-Einheiten und ein geringer Terminierungsgrad von 28 % ermittelt. Um eine höhere Terminierung zu erreichen wurde die Reaktionszeit auf 24 h verdoppelt. Dies hatte eine Steigerung auf 45 % **DO3A(*t*Bu)₃** Gruppen pro Polymer **P7b** zur Folge. Eine anschließende Erhöhung der Reaktionstemperatur hatte keinen wesentlichen Einfluss auf den Terminierungsgrad (**P7c** mit 48 °C). Aus diesem Grund wurde die Reaktionszeit weiter auf 48 h erhöht, was zu einer **DO3A(*t*Bu)₃**-Modifizierung von 86 % führte. In Tabelle 11 sind die erhaltenen Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 11: Analytische Daten der Polymere **P7a-d** der Terminierungsexperimente.

#	t/h	T/°C	MO _x ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	Mod _{DO3A} ^a
P7a	12	50	25 (30)	2656 (3083)	28 %
P7b	24	50	29 (30)	2996 (3083)	45 %
P7c	24	120	21 (30)	2316 (3083)	47 %
P7d	48	120	28 (30)	2911 (3083)	86 %

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse mit den theoretischen Werten in Klammern; DO3A(*t*Bu)₃-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.44-1.47 ppm ≡ 27 Protonen.

Die Berechnungen der Terminierungseffizienzen bzw. der DO3A(*t*Bu)₃-Anteile pro Polymerkette **Mod_{DO3A}** wurden über die ¹H-NMR-Spektren der jeweiligen Polymere **P7a-d** berechnet. In Abbildung 32 sind die entsprechenden Ausschnitte der Spektren gezeigt. Die Terminierungseffizienz bzw. der Modifizierungsgrad an DO3A-Molekülen pro Polymerkette (**Mod_{DO3A}**) wurde über die in Gleichung 3 beschriebene Rechnung bestimmt.

$$Mod_{DO3A} = \frac{\int_{1.44}^{1.47} \text{Protonen}}{27 \text{ Protonen}} \cdot 100 \% \quad (3)$$

Dabei wird das Integral der *tert*-Butyl-Gruppe des geschützten Liganden **DO3A(*t*Bu)₃** bei 1.44-1.47 ppm in Verhältnis zum Initiatorsignal bei 2.9-3.0 ppm mit drei Protonen gesetzt. Die daraus erhaltene Anzahl an Protonen wird durch 27 Protonen dividiert, welche einer 100%igen Terminierung mit dem Liganden entspricht.

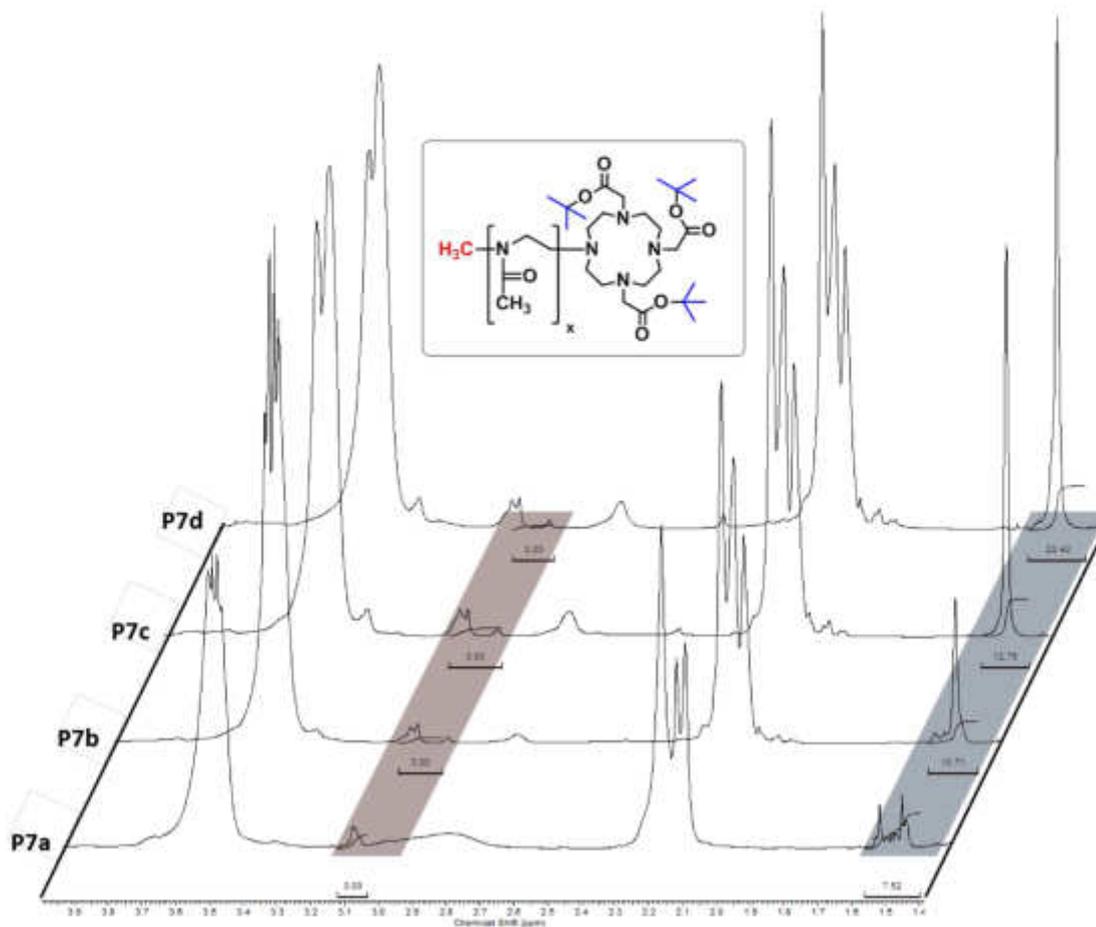


Abbildung 32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (in CDCl_3) der Terminierungsexperimente von P7a (50 °C, 12 h), P7b (50 °C, 24 h), P7c (120 °C, 24 h) und P7d (120 °C, 48 h), Initiatorsignal (rot), *tert*-Butylgruppe von DO3A(*t*Bu) $_3$ (blau).

Entschützung des Liganden DO3A(*t*Bu) $_3$ am Homopolymer

Der nächste Abschnitt behandelt die Entschützung des Chelat-Liganden DO3A(*t*Bu) $_3$ an den zwei Homopolymere **P7b** und **P7d**. In Abbildung 33 ist die Entschützungssreaktion zu den entsprechenden Polymeren **P8b** und **P8d** dargestellt.

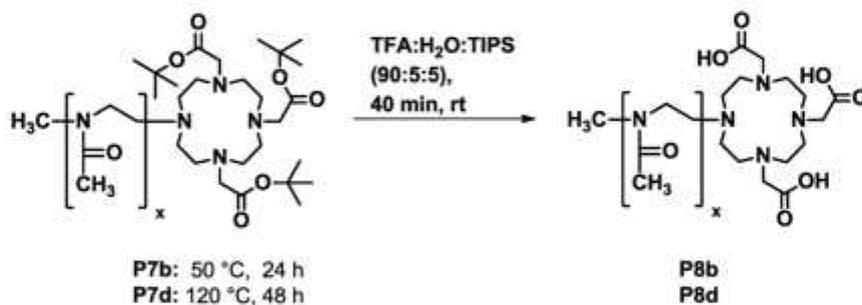


Abbildung 33: Entschützungssreaktion der Polymeren **P7b** und **P7d** zu den entsprechenden Polymeren **P8b** und **P8d**.

Nach Luxenhofer¹⁷³¹ wurde das Polymer in einem Gemisch aus TFA:H₂O:TIPS im Verhältnis von 90:5:5 für 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Die vollständige Entschützung der drei Carbonsäuren des endständigen Liganden konnte über ¹H-NMR-Spektroskopie (Abbildung 34) beobachtet werden. Unter (A) ist das Polymer **P7b** und unter (B) das Polymer **P7d** in blau dargestellt. Die jeweils in schwarz dargestellten Spektren zeigen wiederum die entsprechenden entschützten Polymere **P8b** und **P8d**. Das Verschwinden der *tert*-Butyl-Gruppen bei der chemischen Verschiebung von 1,44 ppm belegt die erfolgreiche Entschützung der Carbonsäuren der Liganden.

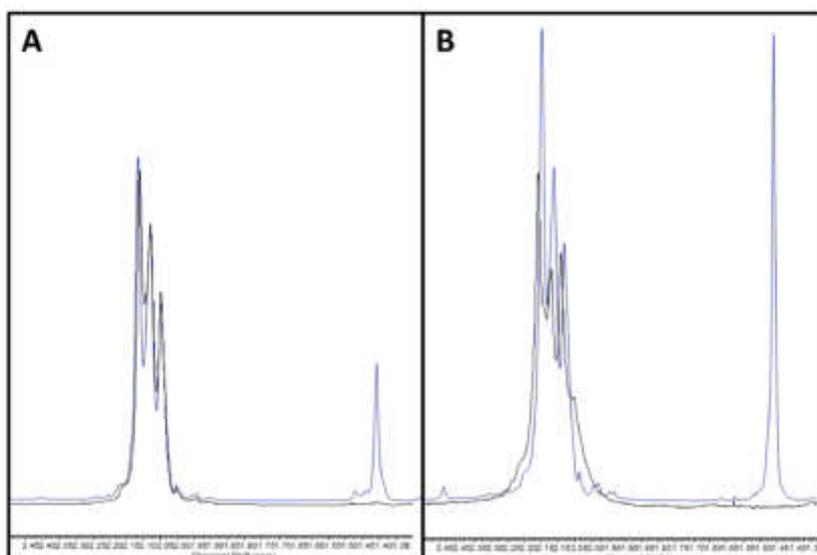


Abbildung 34: ¹H-NMR-Spektren von (A) dem geschützten Polymer **P7b** (blau) und des entschützten Polymers **P8b** (schwarz) und (B) dem geschützten Polymer **P7d** (blau) und des entschützten Polymers **P8d** (schwarz).

In Tabelle 12 sind die analytischen Daten der Polymere **P8b** und **P8d** nach der Entschützung zusammengefasst. Eine leichte Abnahme der MO_x-Einheiten war nach der TFA Behandlung zu beobachten. Aufgrund der stark sauren Bedingungen kann es zur Abspaltung der Methyl-Seitengruppen gekommen sein. Doch war die Abweichung vernachlässigbar gering. Weiter zeigte die Dispersität \bar{D} mit 1,08 und 1,10 für die jeweiligen Polymere **P8b** und **P8d** eine enge Molmassenverteilung.

Tabelle 12: Analytische Daten der Polymere P8b und P8d der Entschützungsreaktionen.

#	DO3A(<i>t</i> Bu) _{3mod} ^a	MO _x ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	\bar{D} ^b
P8b	45%	23 (29)	2113	3947	1,08
P8d	84%	25 (28)	2411	3568	1,10

a) Blockcopolymerzusammensetzung und Molmasse wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, die theoretisch eingesetzten Äquivalente sind in Klammern angegeben; DO3A(*t*Bu)₃-Modifizierungsgrad über Signal bei 1,43-1,47 ppm ≡ 27 Protonen b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex \bar{D} wurden über GPC-Analyse bestimmt (PMMA Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr).

bezogen auf die DO3A-Moleküle. Durch Erhöhung der Reaktionszeit auf 72 h konnte der Wert auf 40 % verdreifacht werden. Bessere Ergebnisse liefert dagegen die Erhöhung der Temperatur auf 50 °C mit einer Reaktionszeit von 24 h. Mit diesen Reaktionsbedingungen konnten 84 % der DO3A-Moleküle mit einem Gadolinium(III)ion beladen werden. Die optimierten Reaktionsbedingungen mit 50 °C für 24 h wurden auf das Polymer **P8d** übertragen. Hier konnte eine quantitative Umsetzung mit den vorhandenen DO3A-Molekülen erreicht werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 13 zusammengefasst.

Tabelle 13: Analytische Daten der Komplexierungsreaktionen 1-4 mit den Polymeren **P8b** und **P8d**.

#	ausgehend von	Mod _{DO3A} ^a	t/h	T/°C	[Gd]µg ^b	N _{Gd} ^c	Mod _{Gd} ^d
1	P8b	45%	24	RT	18	0.06	13 %
2	P8b	45%	72	RT	32	0.18	40 %
3	P8b	45%	24	50	59	0.38	84 %
4	P8d	86%	24	50	70	0.90	>99 %

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie, DO3A-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.43-1.47 ppm ≡ 27 Protonen der *tert*-Butylgruppe; b) Bestimmt über ICP-OES, Gadoliniumgehalt in 1mg Polymer; c) Bestimmt über Gleichung 2, Anzahl an Gadoliniumatome pro Polymer; d) Bestimmt über das Verhältnis an vorhandenen DO3A-Molekülen und Gadoliniumionen pro Polymerkette.

T₁-Relaxationsmessungen der Homopolymere

Im nächsten Abschnitt sollten die dargestellten komplexierten Homopolymere **P8b[Gd]** und **P8d[Gd]** auf ihren Einfluss auf die longitudinale Relaxationszeit T₁ untersucht werden. Diese bestimmt die Dauer bis die Probe nach einem Anregungsvorgang wieder hinreichend nah an ihrem Gleichgewichtszustand angekommen ist. Durch die Zugabe eines paramagnetischen Gadolinium(III)komplexes wird die Relaxationszeit T₁ der umgebenen Wassermoleküle erniedrigt, wodurch es bei der MRT zu einem besseren Kontrast kommt. Eine wichtige Größe stellt dabei die Relaxivität r₁ dar. Diese wird über die Steigung der Auftragung von 1/T₁ (longitudinale Relaxationsrate) gegen die Gadolinium(III)konzentration bestimmt und gibt einen charakteristischen Wert für die Qualität des jeweiligen Kontrastmittels an. Dabei ist dieser Wert stark abhängig von der verwendeten magnetischen Feldstärke. In Abbildung 36 sind die entsprechenden Auftragungen zur Bestimmung der Relaxivitäten r₁ von **P8b[Gd]** (A) und **P8d[Gd]** (B) gemessen in einer magnetischen Feldstärke von 9.4 T (400 MHz) dargestellt.

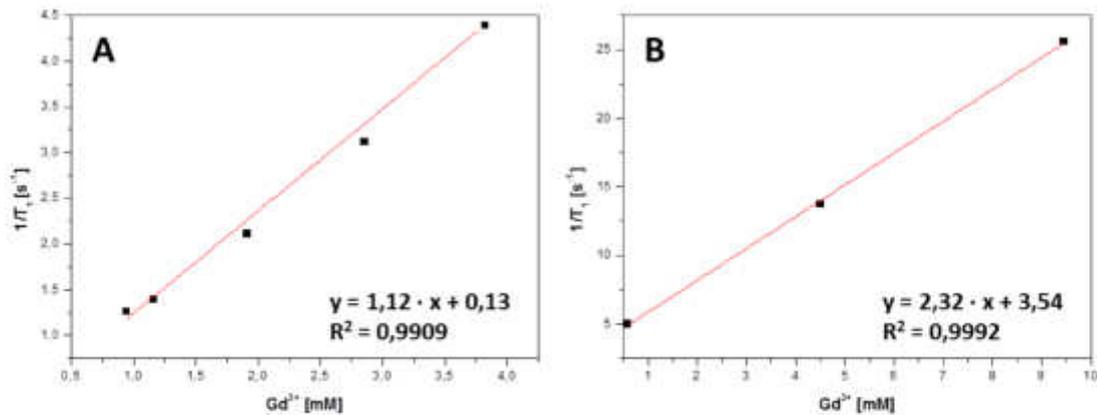


Abbildung 36: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadolinium(III)-Konzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) von den Homopolymeren **P8b[Gd]** (A) und **P8d[Gd]** (B).

Für das Homopolymer **P8b[Gd]** ergab sich ein r_1 -Wert von $1,12 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ und für **P8d[Gd]** ein etwa doppelt so hoher Wert von $2,32 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$. Der Unterschied der beiden Polymerproben resultiert aus der höheren Molmasse des Polymers **P8d** im Vergleich zu **P8b**. Die erhaltenen Relaxivitäten r_1 sind im Verhältnis zu der Magnetfeldstärke (9,4 T) höher als zu den niedermolekularen Analoga mit $4\text{-}6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei 1,5 T.^[156]

Zusätzlich wurde von dem Homopolymer **P8d[Gd]** eine sogenannte Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme (MR-Aufnahme) aufgenommen (Abbildung 37).

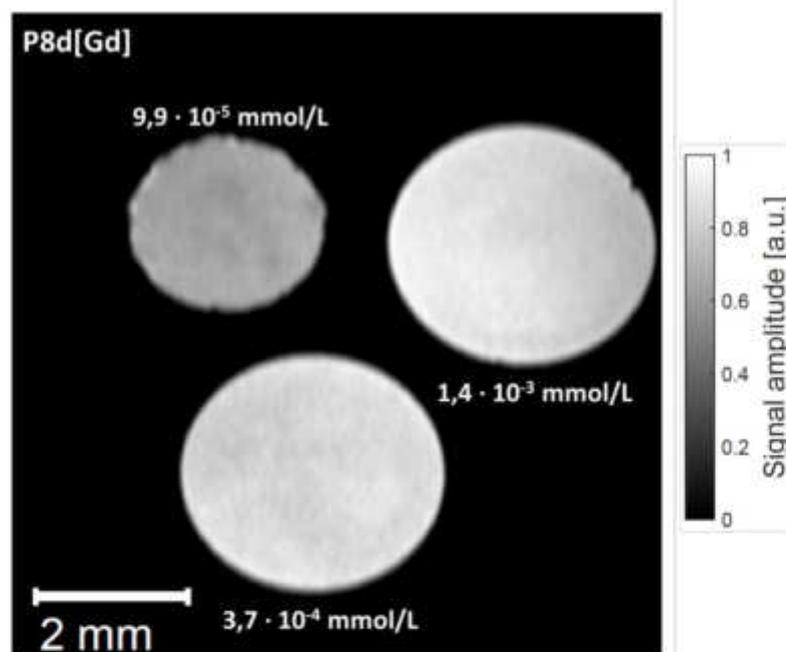


Abbildung 37: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Homopolymers **P8d[Gd]** in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft.

Diese dient zur Visualisierung der Leistungsfähigkeit von synthetisierten Kontrastmitteln in der MRT. Dabei werden unterschiedliche Konzentrationen des

makromolekularen Kontrastmittels gleichzeitig gegen Luft vermessen und eine schwarz-weiß-Kontrast-Aufnahme generiert. Wie zu erwarten wird mit steigender Konzentration der Kontrast zum Hintergrund heller.

Vergleicht man die erhaltenen Ergebnisse mit der Literatur, stimmen diese gut miteinander überein. 2008 beschrieben *Zarabi et al.* die Synthese eines linearen Polymers aus 90 mol% *N*-2-Hydroxypropylmethacrylamid (HPMA) und 10 mol% eines DOTA-modifizierten Monomers. Nach anschließender Komplexierung der Liganden konnte über ICP-OES ein Gadolinium-Gehalt von 0,4 mmol/g Polymer ermittelt werden, was 64 µg/mg Polymer entspricht und somit gut mit den erhaltenen Ergebnissen übereinstimmt. Die ermittelte Relaxivität des dargestellten HPMA-DOTA-Polymers betrug $19.6 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei 1.5 T.^[174]

Die Gruppe um *Soleimani* synthetisierte 2013 ein lineares Polymer auf Acrylat-PEG-Basis, an welches über eine Michael-Addition der Chelator DTPA geknüpft wurde. Nach der Komplexierung über $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ konnte über ICP-MS ein Gadolinium(III)-Gehalt von 58 µg/mg Polymer und eine Relaxivität r_1 von $11.5 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei 3 T ($15.7 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei 1,5 T) erhalten werden.^[175]

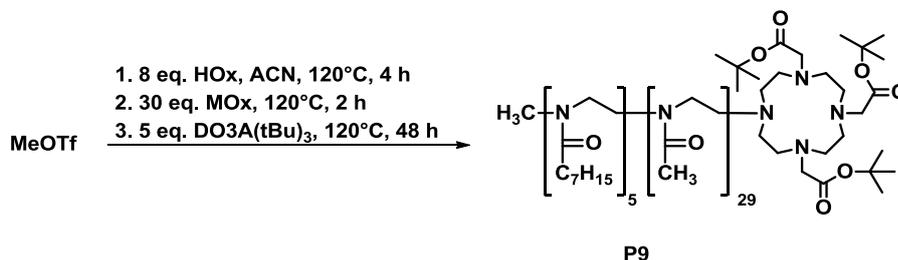
Allgemein zeigen Gadolinium(III)-basierte Kontrastmittel an linearen Polymeren meist niedrigere Relaxivitäten als z.B. an ihren Protein-Konjugation-Analoga. Es wird vermutet, dass es bei Proteinen an dem sehr hohen Molekulargewicht, der hohen Steifigkeit und der definierten Struktur liegt. Lineare Polymere hingegen weisen oft ähnlich schnelle Rotationsbewegungen auf wie ihre niedermolekularen Komplexe.^[176]

5.3.3 Darstellung eines DO3A[Gd]-Blockcopolymers

In diesem Abschnitt rückte die Darstellung des DO3A[Gd]-basierenden Kontrastmittels auf Basis eines amphiphilen Poly(2-oxazolin)s in den Fokus. Hierbei sollten die gewonnenen Erfahrungen des vorherigen Kapitels auf die Blockcopolymerisation von 2-Heptyl- (HOx) und 2-Methyl-2-oxazolin (MOx) übertragen werden. Zudem sollte der Einfluss auf die Relaxivität r_1 durch die Ausbildung von mizellaren Strukturen in Wasser untersucht werden.

Darstellung von Poly(heptyl-*b*-methyloxazolin)-DO3A

Hierfür wurde zunächst das in Schema 20 dargestellte amphiphile Polymer **P9** unter Verwendung von **HOx** (8 eq.) als Baustein für den hydrophoben Block und **MOx** (30 eq.) zum Aufbau des hydrophilen Teils über die kationische ringöffnende Polymerisation synthetisiert. Zur Termination wurden die optimierten Reaktionsbedingungen basierend auf der Homopolymer-Terminierung berücksichtigt. Fünf Äquivalente an **DO3A(*t*Bu)₃** wurden zur Termination des amphiphilen Polymers verwendet und bei 120 °C für 48 h reagieren gelassen.



Schema 20: Reaktionsschema der DO3A(*t*Bu)₃-Funktionalisierung über Termination des Blockcopolymers **P9**.

Es wurde ein Terminierungsgrad von 97 % an geschützten Chelatliganden **DO3A(*t*Bu)₃** über das ¹H-NMR-Spektrum von **P9** erhalten. Anschließend erfolgte die Abspaltung der *tert*-Butyl-Gruppen über das Reaktionsgemisch TFA:H₂O:TIPS (90:5:5). In Abbildung 38 sind die beiden ¹H-NMR-Spektren der Polymere **P9** (1) und **P10** (2) gegenübergestellt.

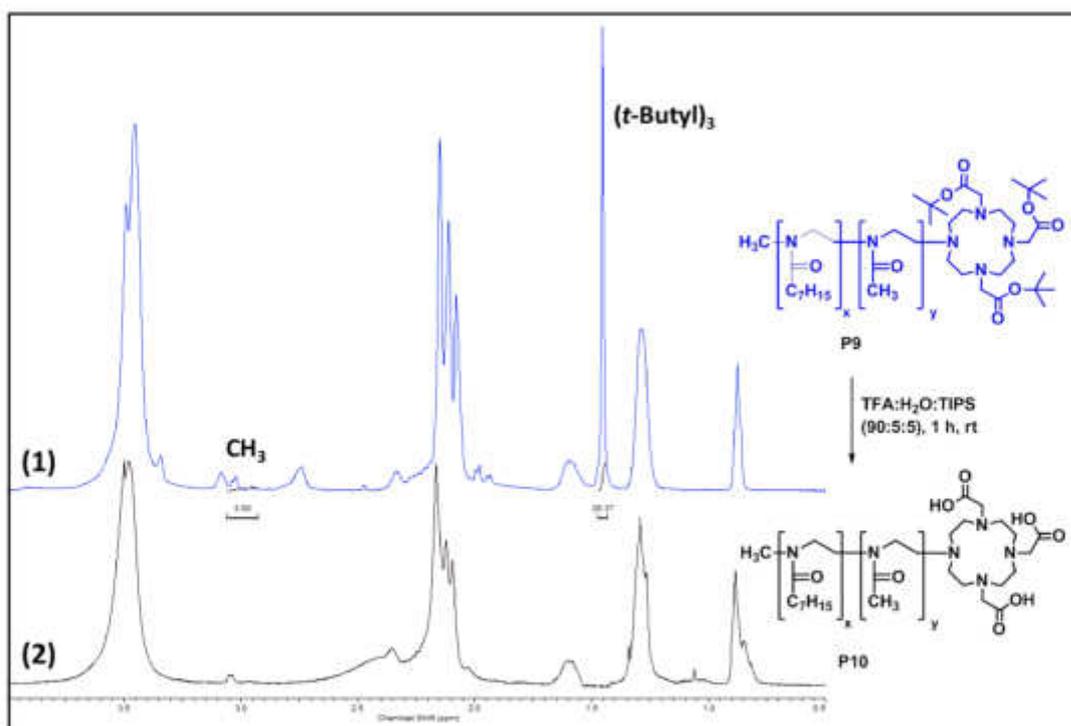


Abbildung 38: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (1) dem geschützten Blockcopolymer **P9** (blau) und (2) dem entschützten Blockcopolymer **P10** (schwarz).

Deutlich ist das Verschwinden des Signals der *tert*-Butylgruppe bei einer chemischen Verschiebung von ca. 1.44 ppm zu erkennen. Die analytischen Daten der beiden Polymere **P9** und **P10** sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Tabelle 14: Analytische Daten der Blockcopolymeren **P9** und **P10** vor und nach der Entschätzung.

#	HO _x ,MO _x ^a	Mod _{DO3A} ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h ^c /nm
P9	5(8),29(30)	97%	3843	4281	1.18	7.3 ± 0.6
P10	5(5),23(29)	0%	3150	3690	1.18	12.6 ± 0.7

a) Bestimmt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse, DO3A(*t*Bu)₃-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.43-1.47 ppm \equiv 27 Protonen; b) Molmasse und Dispersitätsindex \bar{D} wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr); c) Der hydrodynamische Durchmesser (d_h) wurde über DLS Messungen einer 1 mM Polymerlösung in Wasser bestimmt.

Von den theoretisch eingesetzten Monomeräquivalenten der acht Heptyl-Einheiten haben sich lediglich fünf einpolymerisiert. Der Umsatz des hydrophilen Monomers **MO_x** war hingegen fast quantitativ. Die Blockzusammensetzung der Polymere **P9** und **P10** veränderte sich nach der Entschätzung nur minimal. Auch die erhaltenen Dispersitäten \bar{D} zeigten für beide Polymere eine enge Molmassenverteilung. Der Mizelldurchmesser des Polymers **P9** von um die 7 nm stieg auf 12 nm nach der Entschätzung an. Die Abbildung 39 erläutert den möglichen Einfluss der geschützten Carbonsäuren auf den Durchmesser der Mizellen. Durch die hydrophoben Eigenschaften der *tert*-Butylgruppen orientiert sich dieser Teil vor der Entschätzung

zum Kern hin (links), wobei sich diese Orientierung nach der Entschüzung umkehrt (rechts).

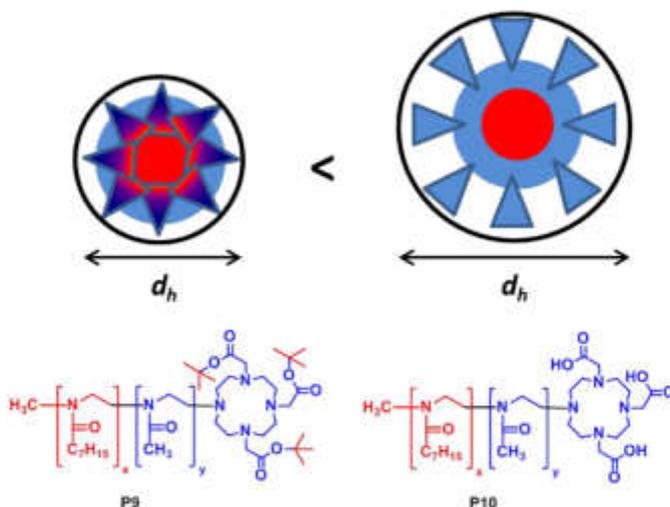
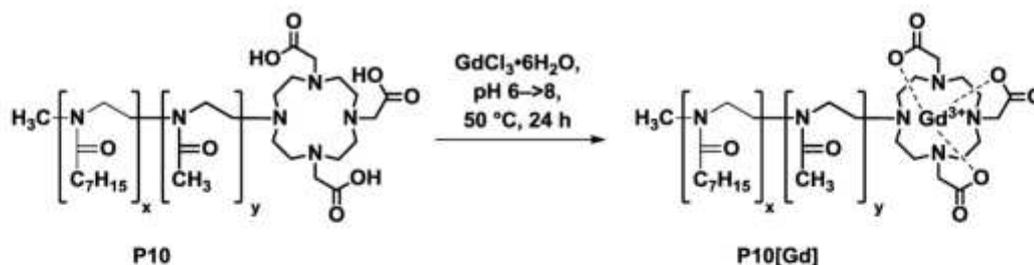


Abbildung 39: Bildliche Darstellung des Einflusses der geschützten Carbonsäuren auf den Mizelldurchmesser von den Polymeren **P9** und **P10**.

Komplexierung des Blockcopolymeres **P10**

Im folgenden Abschnitt sollte nun das erhaltene Blockcopolymer **P10**, nach der in Schema 21 dargestellten Reaktion, komplexiert werden. Auch hier wurden die aus Kapitel 5.3.2 erhaltenen Optimierungsbedingungen zur Komplexierung verwendet.



Schema 21: Komplexierungsreaktion des Blockcopolymeres **P10**.

Das Polymer **P10** wurde in leicht saurem Wasser (pH-Wert = 6) vorgelöst und 1,5 Äquivalente an $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ wurden hinzugegeben. Anschließend wurde der pH-Wert langsam auf 8 erhöht. Die Reaktion wurde auf $50\text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und für 24 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Entfernung der freien Gadolinium(III)ionen wurde das Polymer **P10[Gd]** für 48 h gegen Wasser dialysiert (MWCO = 1000). Anschließend wurde das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der Gadolinium(III)gehalt des Polymeres **P10[Gd]** konnte mit $26\text{ }\mu\text{g}/\text{mg}$ Polymer über ICP-OES bestimmt werden. Hierfür wurde eine bestimmte Menge (siehe Kapitel 9.1) an polymerer Probe in 10 mL

leicht saurem Milli-Q-Wasser gelöst. In Tabelle 15 sind die erhaltenen analytischen Daten zusammengefasst.

Tabelle 15: Analytische Daten der Komplexierungsreaktion des Polymers **P10-[Gd]**.

#	Mod _{DO3A} ^a	t/h	T/°C	[Gd]μg ^b	N _{Gd} ^c	Mod _{Gd} ^d	d _h ^c /nm
P10[Gd]	97%	24	50	26	0,70	65%	15.1 ± 1.6

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie, DO3A-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.44-1.47 ppm ≡ 27 Protonen der drei *tert*-Butylgruppen; b) Bestimmt über ICP-OES, Gadoliniumgehalt in 1 mg Polymerprobe; c) Bestimmt über Gleichung 2, Anzahl an Gadoliniumatome pro Polymer; d) Bestimmt über das Verhältnis an vorhandenen DO3A-Molekülen und Gadoliniumionen pro Polymerkette.

Die Messung des hydrodynamischen Durchmessers nach der Gadolinium(III)-Komplexierung des Blockcopolymers zeigte eine geringfügige Vergrößerung von 12 nm auf 15 nm, was mit der Abstoßung der geladenen Chelat-Liganden zusammenhängen kann. Über Gleichung (2) konnte eine Gadolinium(III)anzahl von 0,70 pro Polymerkette berechnet werden, was einer 65%igen Gadolinium(III)modifizierung der möglichen DO3A-Moleküle entspricht.

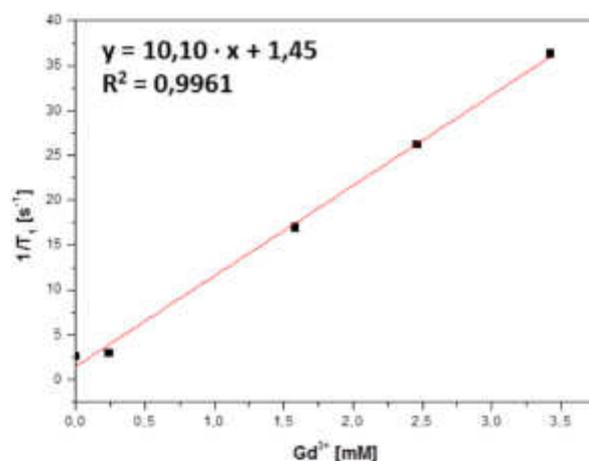


Abbildung 40: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadoliniumkonzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) des Blockcopolymers **P10-[Gd]**.

Anschließend wurde die Relaxivität r_1 über die Steigung der Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadolinium(III)konzentration bei 9,4 T bestimmt. In Abbildung 40 ist die Auftragung mit zugehöriger Geradengleichung dargestellt. Hieraus konnte ein r_1 -Wert von $10,1 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bestimmt werden. Die Verbesserung des r_1 -Wertes vom Homopolymer zum Blockcopolymer hängt mit der erhöhten Rotationszeit des Gadolinium(III)-Komplexes in der mizellaren Struktur zusammen. Ähnliche Werte in Bezug auf den Gadolinium(III)gehalt und der Relaxivität r_1 konnten in der Literatur gefunden werden. 2016 zeigten *Tong et al.*^[177] eine polymeranalog durchgeführte Endgruppenfunktionalisierung von amphiphilen PEG-*b*-P(AAm-*co*-AN) über eine Michael-Addition unter Verwendung von DOTA-NHS und einer endständigen Thiolgruppe am hydrophilen Block des Amphiphils. Im Weiteren führten sie die

Wirkstoffbeladung mit Doxorubicin und die Komplexierung des Makrozyklus DOTA in einem Schritt durch. Hiermit erhielten sie einen Wirkstoff-Einlagerungseffizienz von 4 Gew.-% und einen relativ geringen Gadolinium(III)gehalt von 2.8 µg/mg. Die in Wasser gebildeten Mizellen wiesen nach der Komplexierung eine Größe von 130 nm auf. Die ermittelte Relaxivität r_1 zeigte einen Wert von 25.88 mM⁻¹·s⁻¹ bei 3 T.

Die Gruppe um *Zhang* synthetisierten biodegradierbare Mizellen auf Basis von Poly(L-Glutaminsäure)-*b*-polymilchsäure (PG-*b*-PLA) mit dem Chelatliganden *p*-Aminobenzyl-diethylentriamin-penta(essigsäure) (DTPA), welcher mit Gadolinium(III)ionen komplexiert wurde. Die Mizellen wiesen sphärische Größen von 230 nm und einen relativ hohen Gadolinium(III)gehalt von 50 µg/mg auf. Hieraus resultierte eine Relaxivität r_1 von 7.90 mM⁻¹·s⁻¹ bei 4.7 T.^[178]

Kaida et al. wiederum synthetisierten einen polymeren, mizellaren Nanoträger auf Basis von Poly(ethylenglycol)-*b*-poly(glutaminsäure) (PEG-*b*-PG), wobei sie den komplexierten Chelatliganden Gd-DTPA über einen 1,2-Diaminocyclohexan-Platin(II)-Komplex an die Carboxylatfunktion der Glutaminsäure gebunden haben. Der Platin(II)-Komplex diente weiter als Therapeutikum. Die so hergestellten Mizellen formten sphärische Partikel mit der Größe von 30 nm und hatten einen Gadolinium(III)gehalt von 40 µg/mg Polymer. Hieraus konnte bei einer geringen Feldstärke von 0,59 T eine hohe Relaxivität r_1 von 80.7 mM⁻¹·s⁻¹ erreicht werden.^[179]

Diese Beispiele aus der Literatur zeigen ähnliche Ergebnisse zu den hier gewonnenen. Sowohl der Gehalt an eingebrachten Gadolinium(III)ionen liegt meist in einem gleichen Größenbereich, als auch die Relaxivitäten r_1 zeigen in Abhängigkeit der eingesetzten magnetischen Feldstärke eine vertretbare Korrelation. *Li et al.* untersuchten neben dem Einfluss der genauen Position des Kontrastmittels am Makromolekül, auch den Einfluss der eingesetzten Magnetfeldstärke auf die Relaxivität r_1 des Kontrastmittels basierend auf dem Chelatliganden DO3A-Gd. Sie zeigten, dass mit steigendem Magnetfeld die Relaxivität r_1 abnimmt. Zum Beispiel wies ein hochverzweigtes, kernvernetztes Nanogel (10 nm) auf Acrylatbasis mit einem Gadolinium(III)gehalt von ungefähr 17 µg/mg eine Relaxivität r_1 von 21.57 mM⁻¹·s⁻¹ bei 0.47 T, 15.63 mM⁻¹·s⁻¹ bei 1.41 T und 4.71 mM⁻¹·s⁻¹ bei 9.4 T auf.^[158]

Im Falle des Blockcopolymers **P10[Gd]** wurde ebenfalls eine Visualisierung der Leistungsfähigkeit über eine Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme vorgenommen (Abbildung 41). Auch hier ist eine Kontrastverbesserung mit steigender Gadoliniumkonzentration zu beobachten.

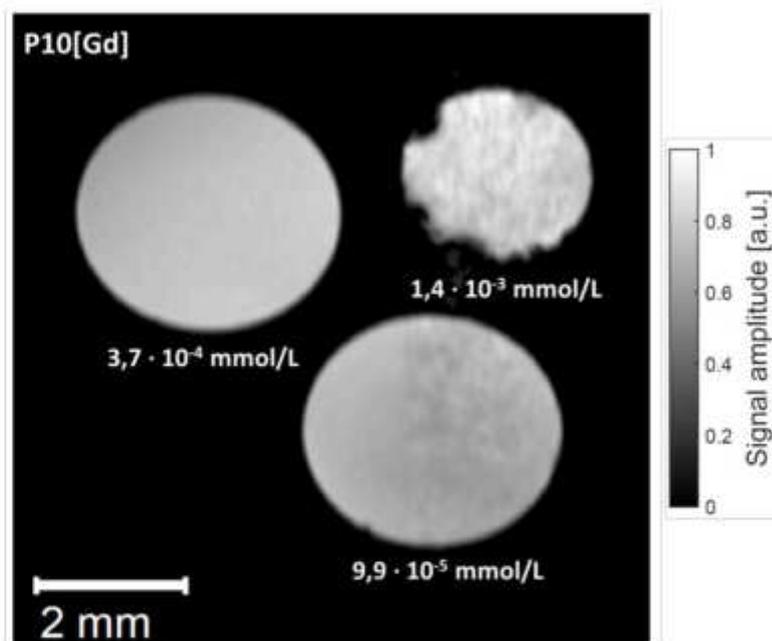
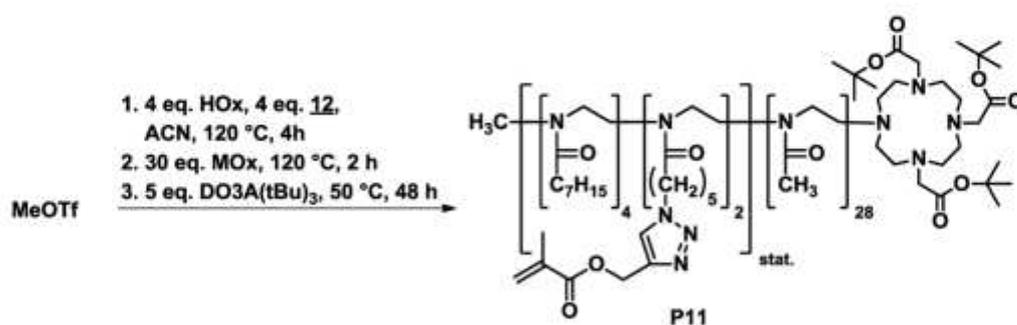


Abbildung 41: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Blockcopolymers **P10[Gd]** in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft.

5.3.4 Darstellung eines DO3A[Gd]-basierten polymeren Nanopartikels

In diesem Abschnitt sollte nun ein polymerer Nanopartikel auf Poly(2-oxazolin)-Basis über eine Kernvernetzung dargestellt werden. Hierfür sollte zunächst ein amphiphiles Polymer mit vernetzbarer Seitenkette synthetisiert werden. Hierfür wurde das, in Kapitel 4.2.1 dargestellte, neue Monomer **12** im hydrophoben Teil des Polymers **P11** eingebaut werden. In Schema 22 ist die Reaktionsgleichung der Polymerisation dargestellt. Die Monomere **12** und **HOx** wurden mit jeweils 4 Äquivalenten gleichzeitig über den Initiator MeOTf gestartet und somit statistisch eingebaut. Nach Verbrauch dieser Monomere nach 4 h, wurden 30 Äquivalente **MOx** sequentiell für den Aufbau des amphiphilen Polymers genutzt. Die Terminierung lief analog zu dem in Kapitel 5.3.2 optimierten Bedingungen ab. Lediglich die Reaktionstemperatur wurde auf 50 °C verringert, um mögliche Nebenreaktionen der funktionellen Seitenkette zu verhindern.



Schema 22: Reaktionsgleichung der Terminierungsreaktion des Polymers **P11** mit DO3A(*t*Bu)₃.

Das ^1H -NMR-Spektrum des Polymers **P11** zeigte eine quantitative Umsetzung des Monomers **HOx** und einen Einbau von zwei Einheiten des Monomers **12** in den hydrophoben Block. Auch die Umsetzung des hydrophilen Blocks war mit 28 von 30 **MOx**-Einheiten nahezu quantitativ. Weiter konnte über die ^1H -NMR-Spektroskopie ein Terminierungsgrad des Chelatliganden **DO3A(*t*Bu)₃** von 63 % bestimmt werden. Der moderate DO3A-Modifizierungsgrad kann auf die reduzierte Temperatur zurückgeführt werden. Im nächsten Schritt sollte nun die Carbonsäuren des Chelatliganden entschützt werden. Die angewandte Entschützungsreaktion über das Reaktionsgemisch TFA:H₂O:TIPS (90:5:5) bei Raumtemperatur für 40 Minuten wies zu harsche Bedingungen auf. Es konnte neben der Entschützung der Carbonsäuren, eine zusätzliche Abspaltung der Acrylatgruppe beobachtet werden. In Abbildung 42 sind die ^1H -NMR-Spektren vom Polymer **P11** vor der Entschützung (A) und **P11-TFA** nach der Entschützung (B) dargestellt. Zusätzlich ist neben der Vinylprotonen-Abnahme des Acrylat-Monomers **12** bei $\delta = 5.59$ bzw. 6.13 ppm, keine vollständige Entschützung des Chelatliganden erfolgt (blau markierte Region).

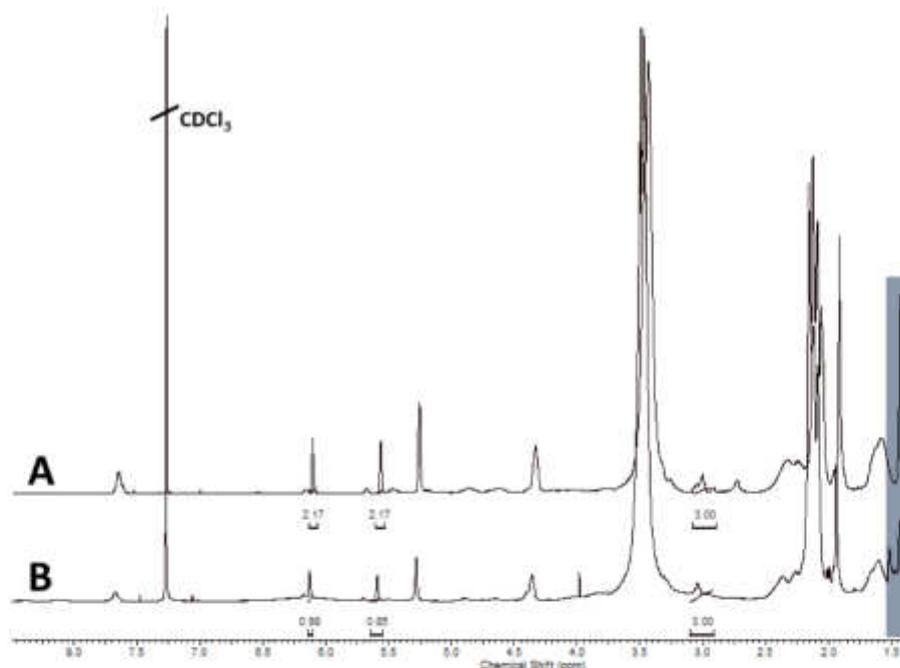
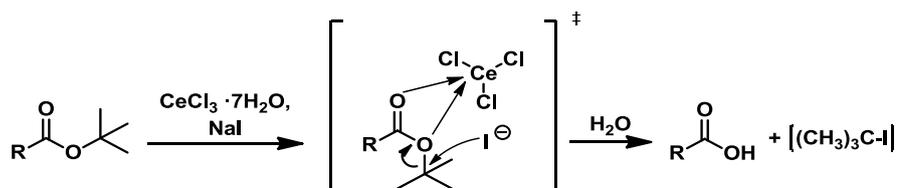


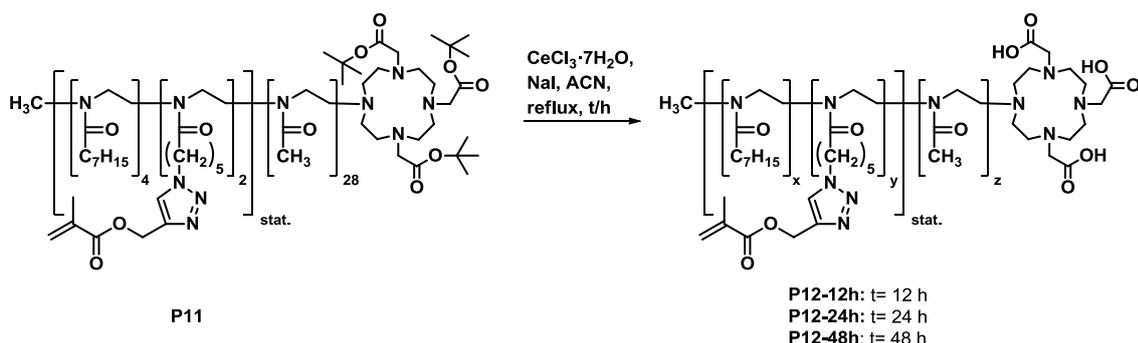
Abbildung 42: ^1H -NMR-Spektren von (A) **P11** und (B) **P11-TFA** nach dem Entschützungsversuch mit dem Gemisch aus TFA:H₂O:TIPS (90:5:5), mit blau ist die chemische Verschiebung der *tert*-Butyl-Gruppen markiert.

Daraufhin wurde die selektive Entschützungsstrategie von *tert*-Butylestern über das CeCl₃·7H₂O/NaI-System nach Marcantoni *et al.*^[180] verwendet. In Schema 23 ist der Mechanismus der Abspaltung über das Cer-System dargestellt.



Schema 23: Mechanismusvorschlag der selektiven Entschützung von *tert*-Butylestern mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ nach Marcantoni *et al*^[180].

Die freien Elektronenpaare der Sauerstoffatome koordinieren an das Cer-Metallzentrum. Hierdurch entsteht eine positive Teilladung am tertiären Kohlenstoffatom der *tert*-Butylgruppe, welches durch das Iodidion nukleophil angegriffen werden kann. Das 2-Iod-2-methylpropan verlässt als Abgangsgruppe das Molekül und durch wässrige Aufarbeitung wird die Carbonsäure generiert. Für die Entschützungreaktion wurde das Polymer **P11** in trockenem Acetonitril gelöst. Anschließend wurden die Salze Cerchlorid ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) und Natriumiodid (NaI) zu der Lösung gegeben und die Reaktion bei 120 °C refluxiert. Zur Validierung einer vollständigen Entschützung wurden unterschiedliche Reaktionszeiten von 12, 24, 48 h gewählt.



Schema 24: Entschützungreaktion des Polymers **P11** mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ nach 12 h (**P12-12h**), 24 h (**P12-24h**) und 48 h (**P12-48h**).

In Schema 24 ist die Entschützungreaktion der Polymere **P12-12h,-24h,-48h** dargestellt. Nach Abkühlen der Reaktionen wurde das organische Lösungsmittel entfernt. Zur Entfernung der Salze wurden die Polymere **P12-12h,-24h,-48h** jeweils für 48 h gegen Wasser dialysiert (MWCO = 1000). Anschließend wurden die Polymere **P12-12h, -24h, -48h** gefriergetrocknet, in Chloroform aufgenommen und in kaltem Diethylether gefällt. Nach Trocknen am Hochvakuum konnten die in Abbildung 43 dargestellten $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der jeweiligen Polymere erhalten werden. Zusätzlich wurde das Edukt **P11** mit 0 h in der Abbildung angegeben.

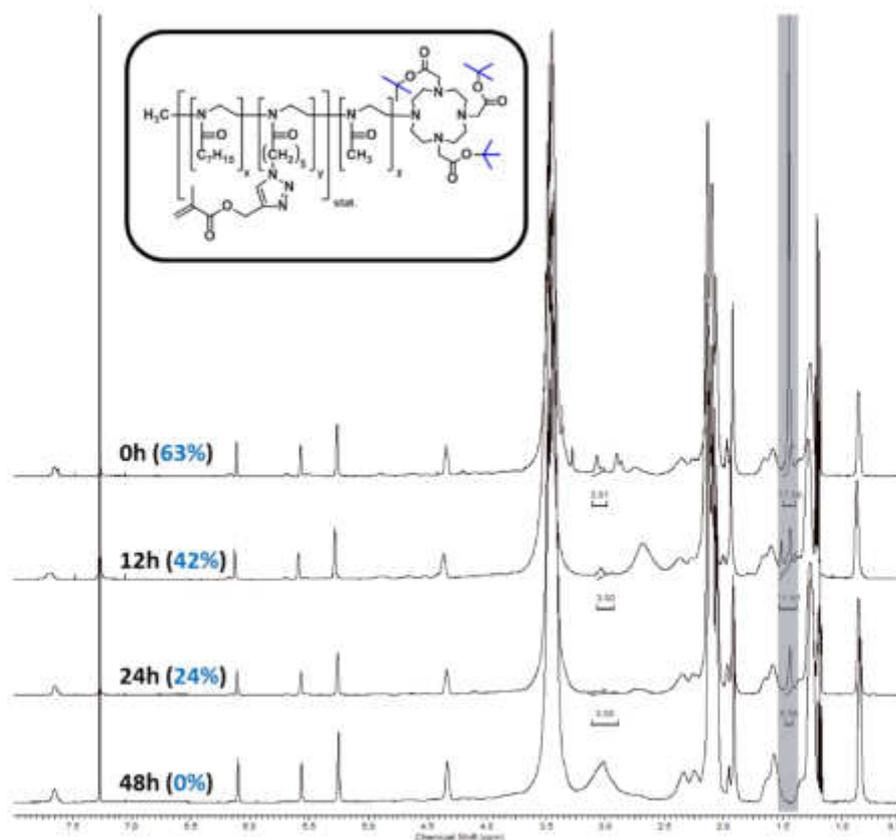


Abbildung 43: ^1H -NMR-Spektren der Entschützungsreaktionen des Triblockpolymers **P11** (0h) nach 12 (**P12-12h**), 24 (**P12-24h**) und 48 h (**P12-48h**), chemische Verschiebung der *tert*-Butylgruppe mit blau markiert.

Der Bereich der chemischen Verschiebung der *tert*-Butylgruppe bei ca. 1.44 ppm ist blau unterlegt. Anhand der Abbildung 43 ist die Abnahme des Signalintegrals mit steigender Reaktionszeit deutlich zu erkennen. Nach 12 h lagen noch 42 % aller Polymerketten geschützt vor und erst nach 48 h konnte eine vollständige Entschützung der Carbonsäuren beobachtet werden. Weiter wurden die Acrylatgruppen durch die Verwendung des Cerchlorid/Natriumiod-Systems nicht angegriffen und die Vinylgruppen blieben erhalten. In Tabelle 16 sind die Blockzusammensetzungen, sowie Molmassen bestimmt über ^1H -NMR-Spektroskopie und GPC der Polymere **P11** und **P12-48h** zusammengefasst. Die Dispersitäten \bar{D} wiesen mit 1.34 und 1.30 für die jeweiligen Polymere **P11** und **P12-48h** moderate Molmassenverteilung auf.

Tabelle 16: Analytische Daten der Polymere **P11** und **P12-48h**.

#	HOx ^a	12 ^a	MOx ^a	Mod _{DO3A} ^a	M_n^a /g·mol ⁻¹	M_n^b /g·mol ⁻¹	\bar{D}^b
P11	4(4)	2(4)	28(30)	63 %	4201	4357	1.34
P12-48h	4(4)	2(2)	37(28)	0 %	4798	4931	1.30

a) Bestimmt über ^1H -NMR-Spektroskopie; Polymerisationsgrad und Molmasse, DO3A(*t*Bu)₃-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.43-1.47 ppm \approx 27 Protonen; b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex \bar{D} wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr).

In Abbildung 44 sind die Mizelldurchmesser der Polymere **P11** und **P12-48h** gemessen in Wasser mit einer Konzentration von 1 mol/L dargestellt. Auch hier wurde eine Vergrößerung des Durchmessers nach der Entschützung der Carbonsäuren beobachtet (vgl. Abbildung 39).

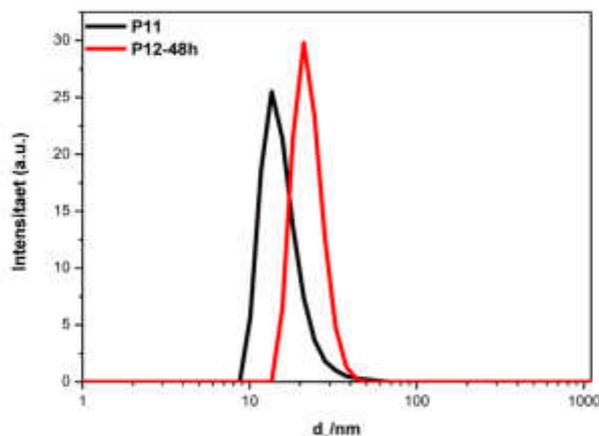


Abbildung 44: DLS Graphen der Polymere **P11** (schwarz) und **P12-48h** (rot) gemessen in Wasser ($c = 1 \text{ mol/L}$).

Nanopartikelsynthese über Kernvernetzung des Polymers **P12-48h**

Ausgehend vom vollständig entschützten Polymer **P12-48h** wurden über die eingebauten Acrylatgruppen ein kernvernetzter, polymerer Nanopartikel synthetisiert. Die Stabilisierung der mizellaren Struktur wurde über eine radikalische Polymerisation mittels AIBN im Kern durchgeführt. In Abbildung 45 sind die Reaktionsbedingungen der Kernvernetzung dargestellt.



Abbildung 45: Darstellung des DO3A-funktionalisierten Nanopartikels **NP15** über radikalische Kernvernetzung der Acrylat-Einheiten des Polymers **P12-48h**.

Dabei wurden 40 mg des Polymers **P12-48h** in 3 mL Wasser gelöst, was einer Polymerkonzentration von 3 mmol/L entspricht. Dann wurden 0.1 Gew.-% AIBN hinzugegeben und mithilfe von Argon eine Sauerstoff-freie Polymerlösung hergestellt. Anschließend wurde das System zur Homogenisierung für fünf Minuten im Ultraschallbad behandelt. Die Reaktion fand bei 65 °C über Nacht statt. Das Wasser wurde durch Gefriertrocknung entfernt und der erhaltene Feststoff in Chloroform

aufgenommen. Der gelöste Nanopartikel wurde dann in kaltem Diethylether ausgefällt und am Hochvakuum getrocknet. Die erfolgreiche Vernetzung wurde über DLS-Messungen des Nanopartikels in dem nicht-selektivem Lösungsmittel Methanol bestimmt. Mit einem Durchmesser von 15.23 ± 3.40 nm in Methanol zeigte der Partikel gegenüber der Messung in Wasser nur eine geringe Quellung ($d_h = 13.71 \pm 1.39$ nm in Wasser), was auf ein dichtes Netzwerk im Nanopartikelkern hinweist.

Komplexierung des Nanopartikels NP15

Im nächsten Schritt wurden die DO3A-Moleküle der Nanopartikel **NP15**, analog zu den Homopolymeren und dem Blockcopolymer, mit Gadolinium(III)ionen komplexiert. Bei dieser Umsetzung wurde eine längere Reaktionszeit von 72 h gewählt, um eine gute Komplexierungseffizienz der, durch die nanopartikuläre Struktur gehinderten, DO3A-Moleküle zu erreichen. In Abbildung 46 sind die Reaktionsbedingungen der Komplexierung schematisch dargestellt.

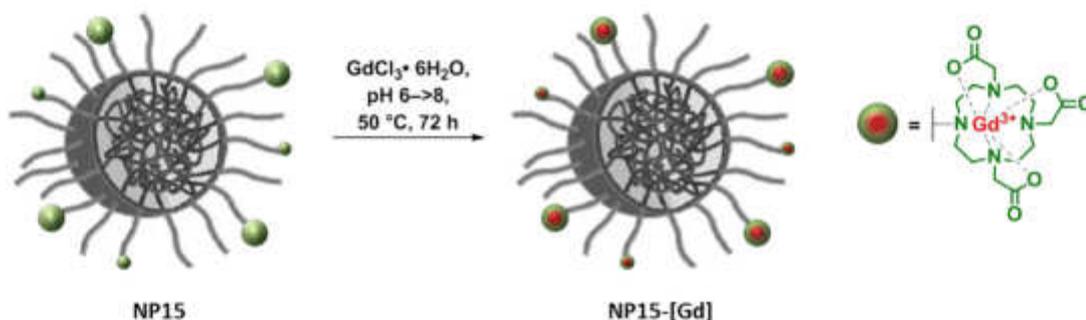


Abbildung 46: Komplexierung des Nanopartikels **NP15** mit $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ zum Nanopartikel **NP15-[Gd]**.

Der Nanopartikel **NP15** wurde in leicht saurem Wasser (pH-Wert = 6) vorgelöst. Es wurden 1,5 Äquivalente an $GdCl_3 \cdot 6H_2O$ hinzugegeben und der pH-Wert wurde langsam auf 8 erhöht. Die Reaktion wurde auf 50 °C erhitzt und für 72 h bei dieser Temperatur gerührt. Zur Entfernung der freien Gadolinium(III)ionen wurde der Nanopartikel **NP15-[Gd]** für 72 h gegen Wasser dialysiert (MWCO = 5000). Die Dialysezeit wurde erhöht, um möglichst eingelagerte Salze im Partikelinneren ebenfalls zu entfernen. Anschließend wurde das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der Gadolinium(III)gehalt des erhaltenen Nanopartikels **NP15-[Gd]** konnte mit $16 \mu\text{g}/\text{mg}$ Nanopartikel über ICP-OES bestimmt werden. Hierfür wurde eine bestimmte Menge (siehe Kapitel 9.1) an polymerer Probe in 10 mL leicht saurem Milli-Q-Wasser gelöst. In Tabelle 17 sind die erhaltenen analytischen Daten zusammengefasst. Mit der ermittelten Menge an Gadolinium(III)ionen von $16 \mu\text{g}/\text{mg}$ ließ sich berechnen, dass fast jede zweite Polymerkette des Nanopartikels **NP15[Gd]** ein Gadolinium(III)ion trägt.

Tabelle 17: Analytische Daten der Komplexierungsreaktionen des Nanopartikels **NP15[Gd]**.

#	Mod _{DO3A} ^a	t/h	T/°C	[Gd]μg ^b	N _{Gd} ^c	Mod _{Gd} ^d	d _h ^c /nm
NP15[Gd]	63 %	72	50	16	0,48	76 %	32,9 ± 7,8

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie, DO3A-Modifizierungsgrad über Signal bei 1.44-1.47 ppm ≡ 27 Protonen der *tert*-Butylgruppe; b) Bestimmt über ICP-OES, Gadoliniumgehalt in 1mg Polymer; c) Bestimmt über Gleichung 2, Anzahl an Gadoliniumatome pro Polymer; d) Bestimmt über das Verhältnis an vorhandenen DO3A-Molekülen und Gadoliniumionen pro Polymerkette.

Dies bedeutet, dass lediglich 76 % der vorhandenen DO3A-Moleküle ein Gadolinium(III)ion komplexieren. Zudem zeigte die Messung des hydrodynamischen Durchmessers in Wasser ($c = 1 \text{ mg/mL}$) einen sprunghaften Anstieg nach der Komplexierung auf $32,9 \pm 7,8 \text{ nm}$. In Abbildung 47 sind die DLS-Graphen des unkomplexierten Nanopartikels **NP15** (schwarz) und des komplexierten **NP15-[Gd]** (rot) gegenüber gestellt. Eine mögliche Erklärung für den enormen Anstieg kann in der Abstoßung der positiv geladenen Komplexe auf der Oberfläche des Partikels liegen. Der gleiche Effekt war auch schon bei der Komplexierung des Blockcopolymers **P10** zu **P10[Gd]** zu sehen. Hier erhöhte sich der Mizellradius um einige Nanometer. Der geringere Anstieg des Durchmessers der Mizellen, im Vergleich zu den Nanopartikeln **NP15[Gd]**, kann in der höheren Beweglichkeit der Polymerketten im unvernetzten Polymer **P10[Gd]** liegen. Durch die Kernvernetzung wird der dynamische Austausch einzelner Polymerketten unterbunden. Weiter zeigen die TEM-Aufnahmen in Abbildung 47B die sphärische Gestalt der synthetisierten polymeren Nanopartikel.

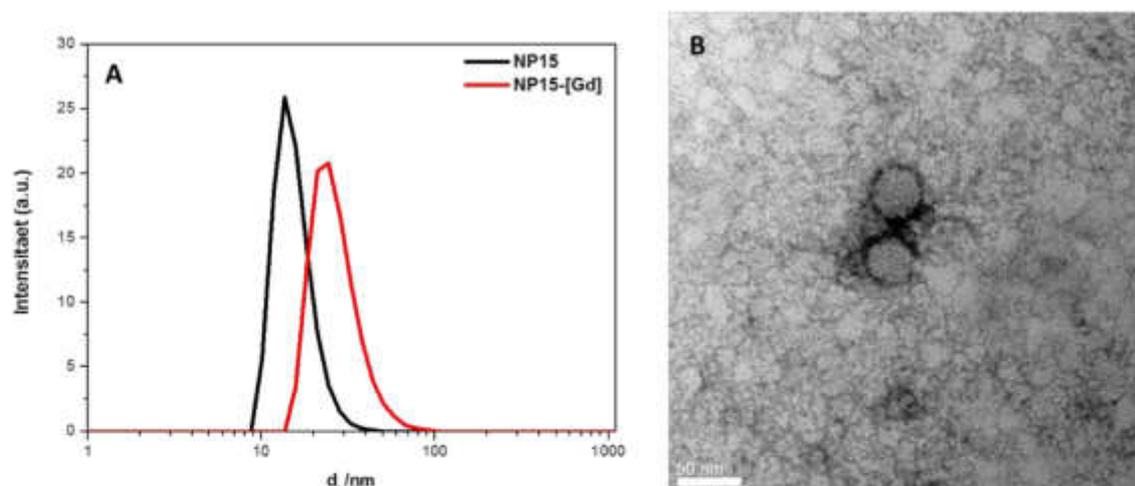


Abbildung 47: DLS Graphen der Nanopartikel **NP15** (schwarz) und **NP15[Gd]** (rot) gemessen in Wasser mit der Konzentration $c = 1 \text{ mg/mL}$ (A) und TEM-Aufnahmen des Nanopartikel **NP15[Gd]** mit einer Konzentration $c = 0,01 \text{ mg/mL}$ in Wasser, eingefärbt mit Uranylacetat, Maßstab: 50 nm (Probenpräparation und Aufnahmen wurden von Frau M. Meuris, AK J. Tiller, Fakultät BCI, durchgeführt).

Anschließend wurde die Relaxivität r_1 über die Steigung der Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadolinium(III)konzentration bei 9,4 T bestimmt. Die Auftragung ist in Abbildung 48 dargestellt und über die zugehörige Geradengleichung konnte ein r_1 -Wert von $6,77 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ ermittelt werden. Dieser Wert ist minimal geringer als der des Blockcopolymers **P9**.

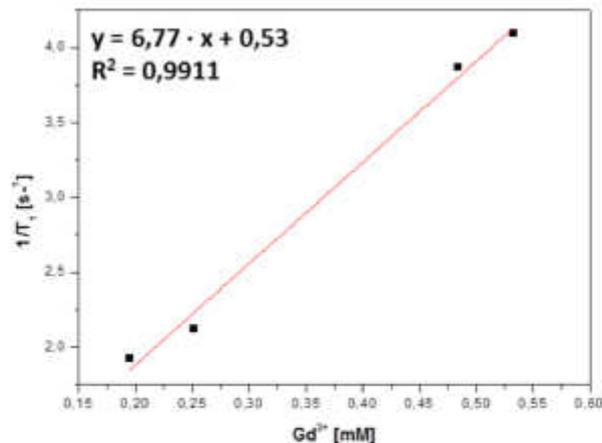


Abbildung 48: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadoliniumkonzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) des Nanopartikels NP15[Gd].

Aufgrund der eingeschränkten Beweglichkeit der Ketten im Nanopartikel war ein höherer r_1 -Wert zu erwarten. Aber dadurch, dass lediglich jede zweite Polymerkette ein Gadolinium(III)ion trägt, war die Konzentration hier der entscheidende Faktor, die zu einer etwas geringeren Relaxivität r_1 führt. Bei der Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme vom Nanopartikel NP15[Gd] konnten, aufgrund geringer Probenmenge, lediglich zwei verschiedene Gadolinium(III)konzentrationen vermessen werden. Die Aufnahme in Abbildung 49 zeigt, wie erwartet, eine Kontrastverbesserung mit steigender Gadolinium(III)konzentration.

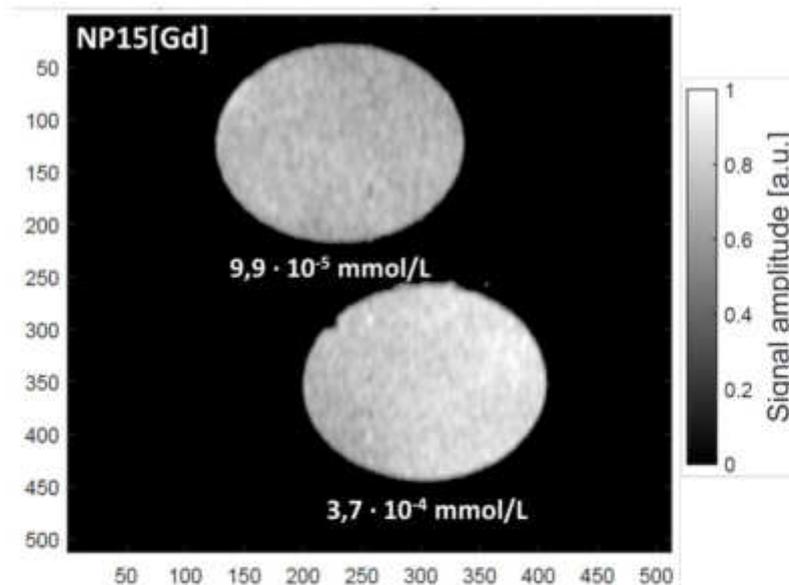


Abbildung 49: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Nanopartikels NP15[Gd] in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft.

In der Literatur finden sich viele Beispiele, in welchen die Untersuchung von polymeren Nanopartikeln mit Gadolinium(III)-Komplexen für die Anwendung als Kontrastmittel in der MRT beschrieben wird. Es zeigte sich, dass zum Teil ähnliche Werte erhalten

werden konnten. *Soleimani et al.* synthetisierten kovalent vernetzte Nanogele auf Basis der Copolymerisation von PEGmethacrylat und *N*-(2-Aminoethyl)methacrylamid Hydrochlorid. Als Vernetzer wurde Ethylglycoldimethacrylat eingesetzt. Über die erhaltenen Aminogruppen auf der Oberfläche des Nanogels wurde die Isothiocyanat-derivatisierte Chelat-Einheit DTPA mittels einer Additionsreaktion auf den Partikel immobilisiert und anschließend mit GdCl_3 bei pH 7 komplexiert. Die Menge an gebundenen Gadolinium(III)ionen wurde über ICP-MS bestimmt und betrug $60 \mu\text{g}/\text{mg}$ Nanogel. Das dargestellte Nanogel besaß eine Größe von 10 nm und erzielte eine Relaxivität r_1 von $17,5 \pm 0,4 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ bei 1,5 T.^[175]

Bandyopadhyay et al. synthetisierten Nanopartikel über amphiphile Poly(*n*-butylacrylat)-*b*-poly(arylsäure) (PnBA-*b*-PAA), welche zur weiteren Funktionalisierung Hydrazon-Gruppen auf der Schale besaßen. Zur Herstellung eines Kontrastmittels für die MRT wurde ein Hydrazin-derivatisierter DOTA-Gadolinium(III)-Komplex auf der Oberfläche der 80 nm großen polymeren Nanopartikel immobilisiert. Die Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadolinium(III)konzentration in einer magnetischen Feldstärke von 1,5 T ergab eine Relaxivität r_1 von um die $50 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.^[181]

5.3.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die ersten DO3A[Gd]-funktionalisierten Makromoleküle auf Poly(2-oxazolin)-Basis dargestellt und in ihrer Wirkung auf die Kontrastverbesserung mittels Relaxationsmessungen und MR-Aufnahmen untersucht. Vergleicht man die erhaltenen Relaxivitäten und die MR-Aufnahmen (Abbildung 50) des DO3A[Gd]-Homopolymers **P8d[Gd]**, der DO3A[Gd]-Mizelle **P10[Gd]** und des DO3A[Gd]-Nanopartikels **NP15[Gd]** miteinander, so lässt sich sagen, dass die Relaxivität r_1 mit steigendem Molekulargewicht, dem strukturellem Aufbau und der Konzentration an gebundenen Gadolinium(III)ionen korreliert. Weiter sind die Ergebnisse der synthetisierten Systeme mit der Literatur vergleichbar.^[150,159,176]



Abbildung 50: Vergleich der Phantom-Magnetresonanz-Aufnahmen des Homopolymers **P8d[Gd]** (A), des Blockcopolymers **P10[Gd]** (B) und des Nanopartikels **NP15[Gd]** (C) mit einer Konzentration von $c = 9,9 \cdot 10^{-5} \text{ mmol/L}$.

6. Synthese funktionalisierter Nanopartikel für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Wie im vorangegangenen Kapitel, wird hier die Verwendung von modifizierten amphiphilen Blockcopolymeren genutzt, um funktionalisierte Nanopartikel auf Basis von Poly(2-oxazolin)en aufzubauen. Im Gegensatz zu Kapitel 5 wurde der Einbau des funktionellen Moleküls über den Initiator gewählt. Diese Vorgehensweise besitzt den Vorteil, dass bei erfolgreicher Polymerisation eine 100%ige Modifizierung der Polymerketten vorliegt.

Zielsetzung

Ziel dieses Kapitels ist die Einführung eines Radiopharmaka-Vorläufer-Moleküls in makromolekulare Poly(2-oxazolin)-Strukturen. In dieser Arbeit wurde der Silicium-Fluor-Akzeptor, 4-(Brommethyl)phenyl)di-*tert*-butylfluorosilan (SiFA-Br), gewählt. Dieses Molekül wird in der akademischen Forschung im Bereich der Positron-Emissions-Tomographie (PET) als Radiopharmaka-Vorläufer verwendet und eignet sich, aufgrund seiner Benzylbromid-Gruppe, ideal als Initiator in der CROP. Die makromolekularen Radiopharmaka-Vorläufer wurden anschließend radioaktiv markiert und in *in vivo* Experimenten eingesetzt. Bislang sind keine SiFA-Poly(2-oxazolin)-Systeme bekannt, welche in der PET eingesetzt werden. Damit stellen die folgenden Ergebnisse die ersten Arbeiten auf diesem Gebiet dar.

In den nächsten Abschnitten soll nun ausführlicher auf das PET-Verfahren eingegangen werden. Hierfür wird eine kurze Einleitung des Messverfahrens, das Prinzip der Methode und der heutige Stand der Forschung bezüglich des in dieser Arbeit thematisierten Moleküls gegeben.

6.1 Einführung in die Positronen-Emissions-Tomographie

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) stellt, wie die Magnetresonanztomographie (MRT), in der Medizin ein bildgebendes Verfahren dar. Anders als in der MRT, welche paramagnetische Substanzen zur Kontrastverstärkung verwendet, benötigt die PET radioaktiv-markierte Moleküle, um eine Diagnose durchführen und eine bildliche Aufnahme erzeugen zu können. Diese Substanzen werden in der Nuklearmedizin Radiopharmaka oder Tracer genannt und ermöglichen die Visualisierung von physiologischen und biochemischen Prozessen im Körper.

Schon Anfang der 1950er Jahre lokalisierten *Brownell* und *Sweet* einen Hirntumor über einen Positronenemitter^[182], aber die Erfindung der PET wird den amerikanischen Physikern *Ter-Pogossian* und *Phelps* zugesprochen. 1975 veröffentlichten sie ihre Arbeiten auf dem Gebiet der Annihilation Detektion.^[183]

Das Prinzip bzw. die Funktionsweise der PET ist schematisch in Abbildung 51 dargestellt. Das in den Körper injizierte Radiopharmakon ist durch eine ausgeprägte Kerninstabilität mit Protonenüberschuss charakterisiert. Es zerfällt in einer bestimmten Halbwertszeit $t_{1/2}$, wodurch unter β^+ -Strahlung ein Proton des Isotops ein Positron e^+ emittiert. Dieses legt eine bestimmte Weglänge durch das umliegende Gewebe zurück, bis es auf ein Elektron e^- trifft. Es kommt zur Annihilation. Das Elektron e^- und das Positron e^+ bilden ein Positronium. Die Masse des Positroniums wird in Energie umgewandelt, welche unter Emission eines Photonenpaares zerfällt. Diese Photonen werden gleichzeitig in einem 180° Winkel mit einer Energie von $E = 511 \text{ keV}$ ausgestrahlt. Über einen Photo-Detektor, welcher ringförmig um den Patienten angeordnet ist, wird über die elektronische Verarbeitung der örtlichen und zeitlichen Anordnung der elektrischen Signale der Ursprungsort errechnet. Hierdurch wird abschließend ein Schnittbild generiert.

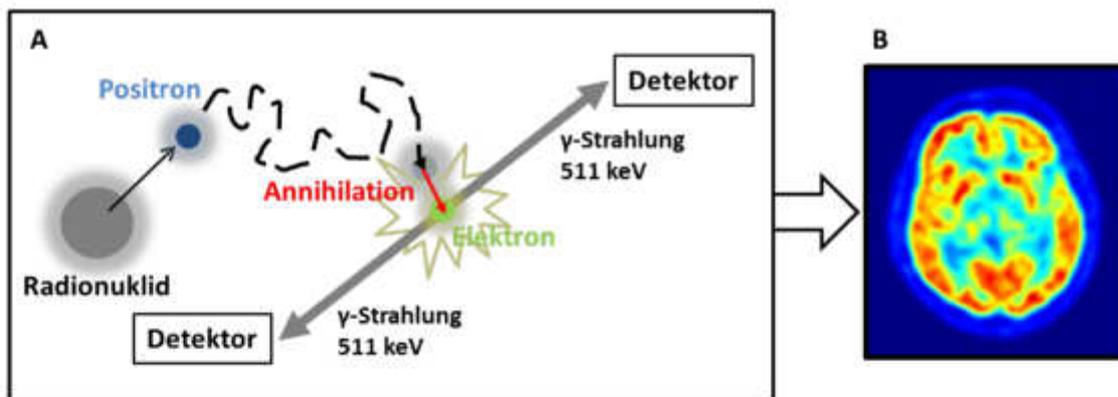


Abbildung 51: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (A) und Generierung eines Schnittbildes, (B) transaxiales Schnittbild eines menschlichen Gehirns (FDG-PET)^[184].

In diesem Fall stellt die PET-Aufnahme ein transaxiales Schnittbild eines menschlichen Gehirns dar. Dabei zeigen die roten Bereiche ein vermehrtes Vorhandensein des Tracers und die blau-grünen Regionen weisen eine geringere Anwesenheit auf. Die Abschwächung des Signals durch das umliegende Gewebe ist minimal und die Eindringtiefe beträgt bis zu 5 mm.^[139] Durch diese Art der Bildgebung ermöglicht die PET die Unterscheidung nicht nur von gut- und bösartigen Tumoren^[185], sondern dient auch als Hilfsmittel zur Perfusionsuntersuchung von koronaren Herzerkrankungen^[186] oder zur Lokalisierung von Rezeptoren im Gehirn^[187]. Eine Fehldiagnose ist bei Verwendung von unspezifischen Radiopharmaka möglich, daher wird oft eine

Kombination mit der Computer-Tomographie (CT)^[188] oder der Magnetresonanztomographie^[189] gewählt.

Radiopharmaka in der Positronen-Emissions-Tomographie

In der PET werden verschiedenste Substanzen und Nuklide eingesetzt. Dabei spielt die molekulare Struktur des Radiopharmakons eine entscheidende Rolle für die Pharmakokinetik im Organismus und die Stabilität des Radionuklids. Das heutzutage am häufigsten eingesetzte Radiopharmakon ist die 2-[¹⁸F]Fluor-2-desoxy-D-glukose (FDG). Über den Zuckermetabolismus wird FDG in kranke sowie in gesunde Zellen aufgenommen. Da FDG ebenfalls in der Lage ist die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden, wird es in den Bereichen der Kardiologie und Onkologie, als auch in der Neurologie eingesetzt. Das ¹⁸F-Isotop zerfällt mit einer Halbwertszeit $t_{1/2}$ von 109,7 min in ¹⁸O, im Falle der FDG führt dies zur Bildung von Glukose mit einem schweren Sauerstoffkern. Diese ist ungefährlich für den Organismus und wird wie „normale“ Glukose verstoffwechselt. Die Herstellung der benötigten Radionuklide für die entsprechenden Tracer findet in einem Zyklotron statt. Ein Zyklotron ist ein zyklischer Teilchenbeschleuniger, welcher Ionen auf Energien von 10-500 MeV beschleunigen kann. In Tabelle 18 sind einige Isotope, welche über das Zyklotron hergestellt werden können, mit ihren biologischen und physikalischen Halbwertszeiten zusammengefasst.

Tabelle 18: Eine Auswahl an Isotopen und ihre Herstellung übers Zyklotron.

Isotop	Zyklotron*	$t_{1/2, \text{biol.}}$ **	$t_{1/2, \text{phys.}}$ / min
¹³ N	NH ₃	Stunden	9,9
¹⁵ O	H ₂ O	Sekunden	2,1
¹¹ C	Acetat/Palmitat	Minuten	20,4
¹⁸ F	FDG	Stunden	109,7

* eingesetzte Substanz, welche im Zyklotron markiert wird, **bezieht sich auf die Halbwertszeit im Gewebe.

Das ¹⁸F-Isotop wird über ¹⁸O angereichertes Wasser hergestellt, das mit hochenergetischen Protonen beschossen wird. Der Positronen-Emitter ¹⁸F liegt anschließend in der wässrigen Phase als Anion vor, welches über einen Ionenaustauscher vom Wasser abgetrennt und dann vom Ionentauscher gewaschen werden muss. Ein gängiges Verfahren ist die Verwendung einer Lösung aus Acetonitril, Kryptofix[®]222 (4,7,13,16,21,24-Hexaoxa-1,10-diazabicyclohexakosan) und Kaliumkarbonat.^[139] 1978 synthetisierten *Ido et al.* das erste radiomarkierte FDG^[190], aber erst die Synthese des Radiopharmaka in großem Maßstab brachte Ende der 1980er den Durchbruch für die PET^[191].

Die Darstellung, die Markierung und die Optimierung der Aufreinigungsschritte von neuen, (Zell)-spezifischen Radiopharmaka stehen seit einiger Zeit im Fokus der

Forschung. Dabei sollen vor allem harsche Reaktionsbedingungen, inerte Arbeitstechniken und Synthesen über mehrere Stufen vermieden werden. Ein wichtiger Aspekt ist zudem die Entfernung der nicht umgesetzten ^{19}F -Atome. Die Trennung des gewünschten Produkts von möglichen Nebenprodukten verläuft in den meisten Fällen über chromatographische Aufreinigungsschritte. Diese sind nicht nur aufwendig, sondern auch zeitintensiv. Zusätzlich müssen die, als Radiopharmaka in der PET eingesetzten, Moleküle spezielle Anforderungen erfüllen. Denn sie müssen an biokompatiblen Molekülen gebunden sein, welche eine Austauschreaktion zum eigentlichem Radiopharmaka ermöglichen und während dieser Reaktion stabil und unverändert bleiben. In den folgenden Abschnitten wird auf die Entwicklungen der Darstellung von ^{18}F -markierten Tracern für die PET auf Basis von Bor und Silicium näher eingegangen.

[^{18}F]-markierte Radiopharmaka auf Bor-Basis

Die Arbeitsgruppe um den amerikanischen Chemiker *Perrin* veröffentlichte 2005 erste Synthesen von ^{18}F -markierten Arylfluorboraten und Alkylfluorsilicaten als mögliche bildgebende Moleküle für die PET. Im Rahmen dessen, beschrieben sie die erste ^{18}F -Markierungsreaktion in Wasser über eine Stufe. Sie markierten die Biotin-funktionalisierten Halbmetalle mit dem ^{18}F -Isotop durch eine Substitutionsreaktion. Dabei setzten sie KHF_2 mit wässriger ^{18}F -Lösung um und ließen diese mit den Bor- bzw. Silicium-Derivaten reagieren. Sie erreichten eine quantitative Fluorierung der eingesetzten Vorläufer-Moleküle, Boronylpinacolate bzw. Triethoxysilane. Es konnte gezeigt werden, dass diese eine hohe kinetische und thermodynamische Stabilität aufwiesen, wobei die Organoborate eine höhere Stabilität gegenüber den Organosilicaten besaßen.^[192]

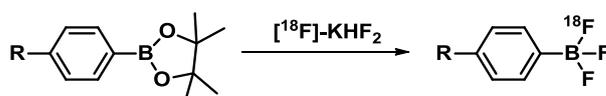


Abbildung 52: Allgemeiner Zugang von Radiopharmaka auf Bor-Basis über die Radiomarkierung von Boronsäureester-Konjugaten mit radioaktivem KHF_2 .

In Abbildung 52 ist der allgemeine Zugang von Radiopharmaka auf Bor-Basis über die Radiomarkierung von Boronsäureester-Konjugaten mittels nukleophilen ^{18}F -Ionen, welche generiert werden aus radioaktivem $[\text{ ^{18}F }] \text{KHF}_2$, dargestellt. In den darauffolgenden Jahren beschäftigte sich die Gruppe verstärkt mit der Synthese von weiteren potentiellen radiopharmazeutischen Vorläufer-Molekülen basierend auf Boronsäureestern zur Darstellung von bioaktiven ^{18}F -markierten Borfluoriden.^[193] Neben der Untersuchung von Myokardperfusionen mittels ^{18}F -Trifluorborat-Derivate

des Triphenylphosphoniums^[194], wurden auch lineare^[195] und cyclische Peptide^[196], sowie viele weitere Rezeptor-Ligand-Systeme^[197] mit 18-Fluor markiert und als potentielle Radiopharmaka erforscht.

[¹⁸F]-markierte Radiopharmaka auf Silizium-Basis

Neben Bor (730 kJ/mol) besitzt auch Silizium mit einer Bindungsenergie von > 570 kJ/mol eine hohe Bindungsaffinität zum Fluoratom.^[198] Schon 1985 zeigte *Rosenthal et al.* die Markierung von Chlorotrimethylsilan mit dem ¹⁸F-Isotop in wässrigem Acetonitril mit einer radiochemischen Ausbeute von 65 %, was die kinetische und thermodynamische Stabilität dieser Systeme bewies. Jedoch zeigte sich *in vivo* eine schnell einsetzende Hydrolyse.^[199] Weitere Untersuchungen über nukleophile Substitution von Silanolen an bioaktiven Molekülen folgten, sowie die Umsetzungen von Trialkyl-, Arylhydroxyl- oder Alkoxysilanen in saurem Medium zu den entsprechenden Triorganofluorsilanen.^[200] Durch den Einbau von sterisch anspruchsvollen Substituenten am Siliciumatom konnte die Hydrolyse verringert werden. *Hohne et al.* konnte dies über die Dichte-Funktional-Theorie untermauern.^[201] Eine interessante Variante zeigten 2006 *Schirmacher, Jurkschat* und *Wängler* mit der Markierung von Trialkylsilanen über eine Isotopen-Austausch-Reaktion.^[202] Dabei wird das ¹⁹Fluoratom am Silizium durch sein ¹⁸F-Isotop ausgetauscht. Für die Hydrolysebeständigkeit wird die Silicium-Fluor-Bindung, wie in Abbildung 53a gezeigt, über zwei *tert*-Butyl- und eine Phenyl-Gruppe stabilisiert. Dieses Grundgerüst wird als Silicium-Fluor-Akzeptor (SiFA) bezeichnet. Das ¹⁸F-Isotop wird bei der Reaktion *in situ* durch den Einsatz des derivatisierten Kronenether Kryptofix[®]222 (K₂₂₂) und [¹⁸F]Kaliumfluorid gebildet (Abbildung 53b). Mit dieser Methode konnten innerhalb von 10 Minuten und bei Raumtemperatur hohe radiochemische Ausbeuten erlangt werden.

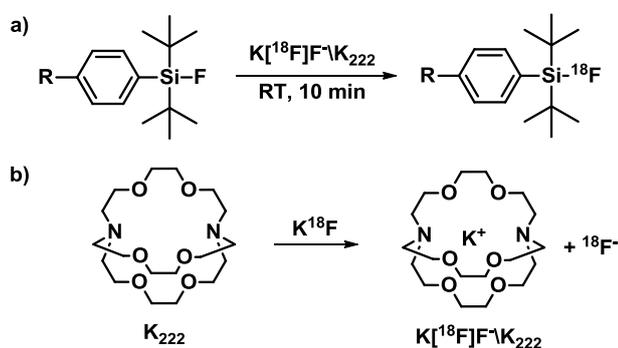


Abbildung 53: a) Markierung eines Fluoro-di-*tert*-butylphenylsilyl-Derivats (SiFA-R) über eine Isotopen-Austausch-Reaktion mittels K[¹⁸F]F\K₂₂₂ und b) Generierung des ¹⁸F-Isotops über Kryptofix[®]222.

Damit bewiesen *Schirmacher et al.* das die Isotopen-Austausch-Reaktion eine hohe Effektivität bei Raumtemperatur zeigt. Nachteilig an dieser Methode ist die

Verwendung eines Überschuss an dem Vorläufer-Molekül. Die Abtrennung des nicht-markierten Moleküls ist nicht möglich, wodurch eine geringe spezifische Aktivität erhalten wird. In Kooperation mit *Jurkschat et al.*, synthetisierten *Schirmacher et al.* verschiedene niedermolekulare SiFA-Moleküle^[203,204], sowie SiFA-modifizierte Peptide^[205] und Proteine^[206]. Bei den Markierungen der niedermolekularen SiFA-Moleküle konnten über die Isotopen-Austausch-Reaktion moderate bis gut radiochemische Ausbeuten von 40 – 95 % erhalten werden. Auch die Markierung der Peptidstruktur zeigte moderate Ausbeuten von 55 – 65 %, wobei die Markierung des Proteins lediglich eine radiochemische Ausbeute von 12 % bei einer verlängerten Reaktionszeit von 20 - 30 min zeigte. Weiter wurden die wasserlöslichen SiFA-Moleküle als Radiopharmaka *in vitro* und *in vivo* in der Detektion von Tumoren eingesetzt.^[207] Es wurde gezeigt, dass die hohe Lipophilie des SiFA-Gerüsts durch Anbindung an Peptide mit polar-auxiliären Aminosäuren ausgeglichen werden konnte und die SiFA-Peptid-Konjugate somit eine hohe Stabilität im Plasma aufwiesen.^[208]

Weitere ¹⁸F-markierte Systeme

Neben der Bor- und SiFA-Systeme von *Perrin* und *Schirmacher*, werden auch Aluminium-basierte Systeme verwendet. Die Aluminium-Fluor Wechselwirkung ist mit 670 kJ/mol eine der stärksten im Vergleich zu anderen Metallen.^[198] *McBride et al.* synthetisierten Biomoleküle modifiziert mit mehrzähligen Liganden, welche in der Lage sind den Aluminium-[18]Fluor-Komplex zu binden. Diese Komplexbildung verläuft im Allgemeinen schnell und effizient, ist aber instabil in *in vivo* Experimenten und bedarf somit weiterer Optimierung.^[209]

Schweifer et al. untersuchten die Synthese und ¹⁸F-Markierung von Fluoro-azomycin-2'-deoxy- β -D-ribofuranosiden (¹⁸F-FAZDR), welche als Biomarker für die Untersuchung von Sauerstoffunterversorgung eingesetzt werden. Sie betrachteten zudem mechanistische Transportprozesse der Radionuklid-Aufnahme. Sie erhielten eine radiochemische Ausbeute von 11 % über die Markierung in einem „GETRACERlabFX_{F-N} Synthesizer“, welcher [¹⁸F]-Tracer über nukleophile Substitution herstellt.^[210]

Yuan et al. fokussierten sich auf die Darstellung von ¹⁸F-markierten 2-(1-(3-Fluorophenyl)-2-oxo-5-(pyrimidin-2-yl)-1,2-dihydropyridin-3-yl)benzotrilen, welche für die Adressierung von entsprechenden Neurotransmitter-Rezeptoren des Zentralnervensystems verwendet werden. Sie erhielten eine radiochemische Ausbeute von 10 – 60 % über die nukleophile Substitutionsmethode. Zusätzlich zeigten die synthetisierten Radiopharmaka eine gute Aufnahme ins Gehirn mit einem standardisiertem Aufnahmewert (SUV) von $2,3 \pm 0,1$.^[211]

Radioaktiv-markierte Poly-2-oxazoline

Gärtner et al. synthetisierten 2007 ein radioaktiv-markiertes Poly(2-oxazolin) auf Basis 2-Methyl-2-oxazolin bzw. 2-Ethyl-2-oxazolin. Über die Terminierung mit einseitig Boc-geschütztem Piperazin konnten sie eine sekundäre Amin-Endgruppe in das Polymer einführen. Über diese brachten sie den derivatisierten Chelatliganden 2-(4-Isothiocyanatobenzyl)-N,N',N'',N'''-tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure (*p*-SCN-Bz-DOTA) unter Ausbildung eines Thioharnstoff-Derivats in das Polymer ein. Anschließend wurde ¹¹¹Indium(III)ionen über den DOTA-Liganden komplexiert und *in vivo* in der SPECT eingesetzt. Weiter wurde die Bioverteilung der hydrophilen Homopolymere untersucht. Es zeigte sich, dass die Polymere schnell aus dem Körper ausgeschieden wurden und keine vermehrte Akkumulation in den Organen stattfand.^[212]

6.2 Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von SiFA-Poly(2-oxazolin)-basierte Radiopharmaka

In dieser Arbeit sollten Markierungsvorläufer für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET), basierend auf dem SiFA-System nach *Schirrmacher, Jurkschat* und *Wängler*, dargestellt werden. Aus dem Arbeitskreis *Jurkschat* wurde ein SiFA-Derivat zur Verfügung gestellt, welches aufgrund seiner Molekülstruktur in der Lage ist die Polymerisation von 2-Oxazolinen als Initiator zu starten. Die Synthese von SiFA-funktionalisierten Homo- und Blockcopolymeren, sowie Nanopartikel, basierend auf Poly(2-oxazolin)en, sollten mit Hilfe dieses SiFA-Derivats untersucht werden und nach anschließender ^{18}F -Markierung in *in vivo* Experimenten eingesetzt werden.

6.2.1 Darstellung eines SiFA-Homopolymers

Über die Darstellung eines hydrophilen SiFA-Homopolymers sollte zunächst die Reaktivität des Silicium-Fluor-Akzeptors, **SiFA-Br**, als Initiator getestet werden. In Abbildung 54 ist das Reaktionsschema der Synthese von **SiFA-Br** nach *Iovkova et al.*^[204,213] über drei Stufen dargestellt. Der potentielle Initiator wurde im Arbeitskreis von *Frau Britta Glowacki* (AK *Jurkschat*) synthetisiert und zur Verfügung gestellt.

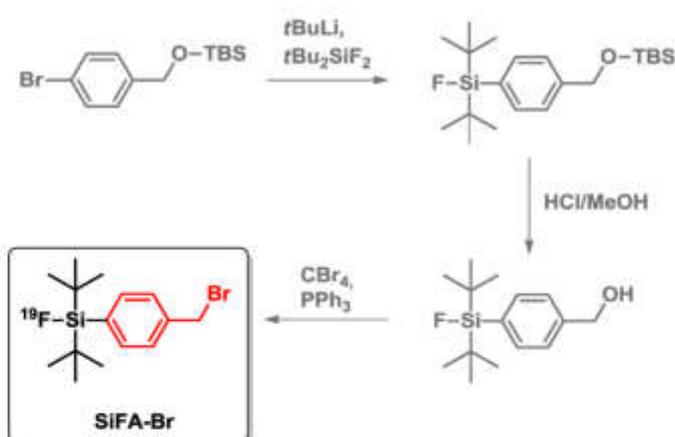
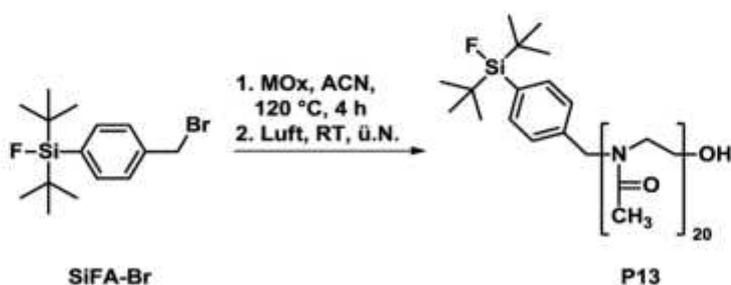


Abbildung 54: Darstellung des Initiators (4-(Brommethyl)phenyl)di-*tert*-butylfluorosilan **SiFA-Br**.

Ausgehend von (4-Bromobenzyl)oxy)-(tert-butyl)dimethylsilan wird die Di-*tert*-butylfluorosilan-Gruppe in das Molekül eingeführt. Anschließend wird der geschützte Alkohol mittels einer sauren Methanol-Lösung entschützt und über Tetrabrommethan und Triphenylphosphin in das korrespondierende Benzylbromid überführt. Aufgrund der Brombenzyl-Gruppe kann das **SiFA-Br** exzellent als Initiator in der Polymerisation von 2-Oxazolin eingesetzt werden.^[80] Die Verwendung des **SiFA-Br** als Initiator hat den großen Vorteil, dass jede Polymerkette nach der Polymerisation ein SiFA-Molekül

trägt. Zunächst sollte ein SiFA-funktionalisiertes Homopolymer auf Basis von 2-Methyl-2-oxazolin (MOx) synthetisiert und charakterisiert werden. Hierzu wurde der als Feststoff vorliegende Initiator 24 h am Hochvakuum getrocknet, bevor er in der Polymerisation eingesetzt wurde. Es wurden 20 Äquivalente an MOx in trockenem Acetonitril vorgelegt und anschließend die entsprechende Menge an SiFA-Br hinzugegeben. Die Reaktion wurde für 4 h auf 120 °C erhitzt. Nach Abkühlen des Polymerisationsgemisches wurde diese durch Rühren über Nacht mit dem in der Luft vorhandenen Feuchtigkeit terminiert. Über die gewählte Terminierung konnte so eine Hydroxyl-Endgruppe erhalten werden. In Schema 25 ist die Polymerisation des Homopolymers **P13** dargestellt.



Schema 25: Polymerisation des SiFA-funktionalisierten Homopolymers **P13**.

Die Aufarbeitung des Polymers **P13** fand über mehrfache Fällung in kaltem Diethylether statt. Der ausgefallene Feststoff wurde über Zentrifugation abgetrennt und am Hochvakuum getrocknet. In Abbildung 55 sind die ¹H-NMR-Spektren des eingesetzten Initiators **SiFA-Br** und des synthetisierten SiFA-funktionalisierten Homopolymers **P13** vergleichend gegenüber gestellt.

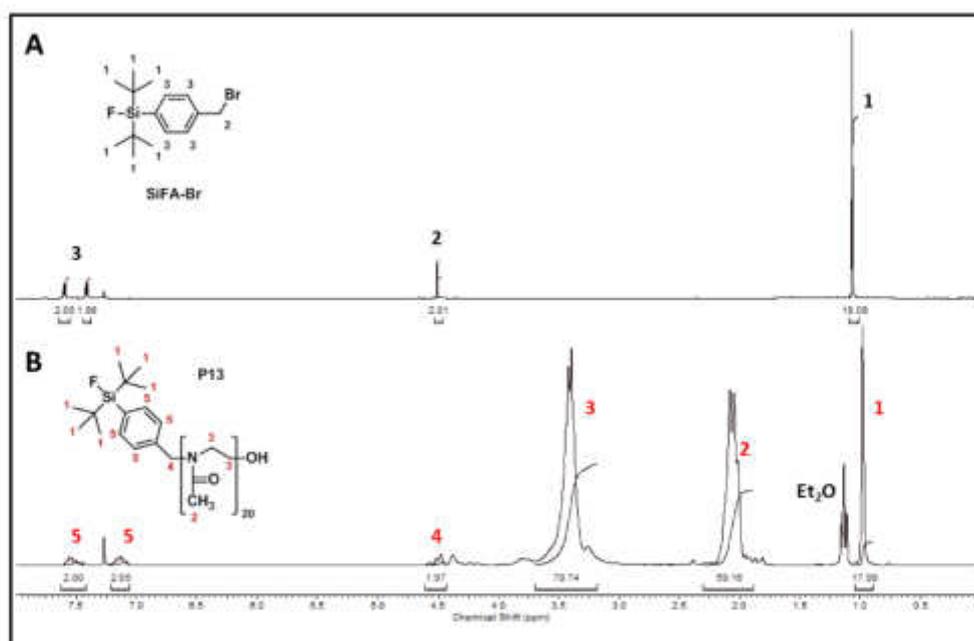


Abbildung 55: ¹H-NMR-Spektren des Initiators **SiFA-Br** (A) und des Homopolymers **P13** (B).

Über die vier aromatischen Protonen im Tieffeld bei 7.13-7.56 ppm und die 18 Protonen der *tert*-Butyl-Gruppe bei 0.98 ppm kann die kovalente Bindung des Initiators für die Referenzierung des Homopolymers **P13** verwendet werden. Dadurch ergab sich eine quantitative Umsetzung von 20 2-Methyl-2-oxazolin Einheiten und eine Molmasse von $M_n(^1\text{H-NMR}) = 1970 \text{ g/mol}$. Hiermit zeigte sich, dass das **SiFA-Br** unter den bekannten Polymerisationsbedingungen eingesetzt werden kann und gute Ergebnisse liefert. Weiter zeigten die ^{29}Si - und ^{19}F -NMR-Spektren die hohe Beständigkeit und Stabilität der Si-F-Bindung gegenüber den harschen Reaktionsbedingungen der Polymerisation (Abbildung 56).

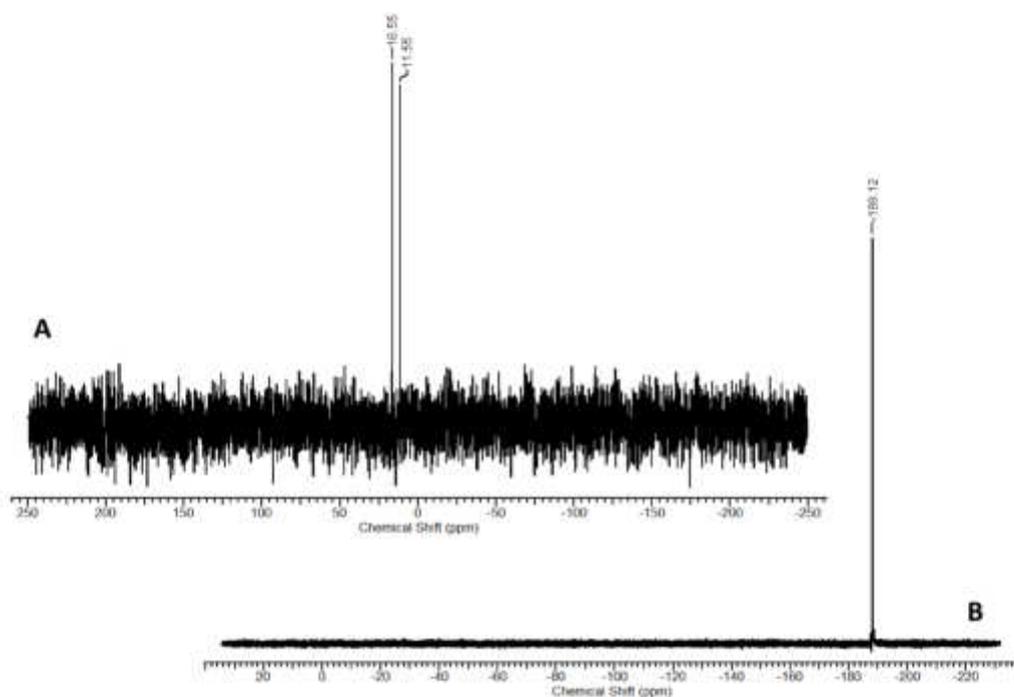


Abbildung 56: ^{29}Si -NMR- (A) und ^{19}F -NMR-Spektrum (B) des Homopolymers **P13**.

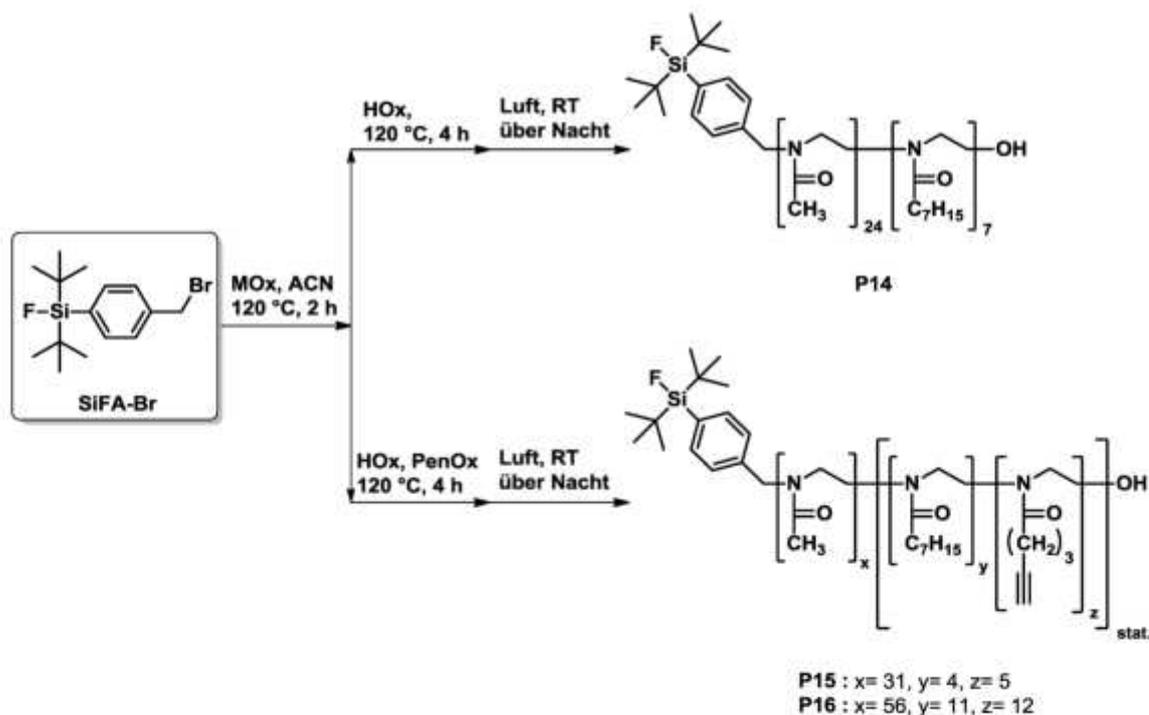
Basierend auf den Ergebnissen aus den Kapiteln 4.1.1 und 4.2.1 über die Darstellung von polymeren Nanopartikeln über die Mikroemulsionstechnik wurden SiFA-bifunktionalisierte, amphiphile Blockcopolymer mit einer Alkin- bzw. Acrylat-Gruppe im hydrophoben Kern synthetisiert und in der Mikroemulsionspolymerisation eingesetzt und untersucht.

6.2.2 Darstellung von SiFA-funktionalisierten Nanopartikeln auf Basis von amphiphilen Alkin-Blockcopolymeren

Im folgenden Abschnitt wird die Synthese SiFA-funktionalisierter Nanopartikel ausgehend von Alkin-funktionalisierten Poly(2-oxazolin)en beschrieben. Hierfür wurden zunächst drei unterschiedliche Polymere synthetisiert und charakterisiert. Anschließend wurden diese entweder in der Mikroemulsionspolymerisation eingesetzt oder mittels photo-chemischer Kernvernetzung stabilisiert.

Synthese der Alkin-basierten amphiphilen Blockcopolymeren

In Schema 26 sind die Synthesen der Polymere **P14-16**, initiiert mit dem Silicium-Fluor-Akzeptors **SiFA-Br**, dargestellt. Das Polymer **P14** stellt ein amphiphiles Blockcopolymer ohne weitere funktionelle Gruppe im hydrophoben Teil dar. Die Polymere **P15** und **P16** hingegen besitzen eine vernetzbare Alkin-Einheit im hydrophoben Block.



Schema 26: Darstellung der SiFA-funktionalisierten Polymere **P14-16** über den Einsatz von **SiFA-Br** als Initiator in der Polymerisation von 2-Oxazolinen.

Gestartet wurden die drei Polymerisationen mit 2-Methyl-2-oxazolin (MOx) mittels **SiFA-Br** in Acetonitril bei 120 °C für 2 h. Nach Verbrauch des hydrophilen Monomers **MOx**, wurde sequentiell der hydrophobe Block statistisch bestehend aus 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) und 2-Pentin-5-yl-2-oxazolin (PenOx) aufgebaut. Dabei unterscheiden sich die Polymere **P15** und **P16** durch die Wahl der eingesetzten Äquivalente. Bei der

Polymerisation von **P14** wurde lediglich **HOx** zum Aufbau des hydrophoben Blocks verwendet. Nach der Polymerisation der hydrophoben Monomere bei 120 °C für 4 h, wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt und über das Öffnen des Reaktionsgefäßes mittels der in der Luft vorhandenen Feuchtigkeit über Nacht terminiert. Hierdurch konnte eine Hydroxyl-Endgruppe generiert werden. In Tabelle 19 sind die analytischen Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere **P14-16** zusammengefasst.

Tabelle 19: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere **P14-P16**.

#	MOx ^a	HOx ^a	PenOx ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h /nm ^c
P14	24(22)	7(8)	-(-)	3479	4463	1.14	5,59±0,19
P15	31(30)	4(4)	5(4)	4278	5503	1.08	2,42±0,21
P16	56(60)	11(12)	12(12)	8540	6823	1.19	4,50±0,84

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse, b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex Đ wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr), c) hydrodynamischer Durchmesser wurde bestimmt über DLS-Messungen mit einer Konzentration von c = 1 mmol/L.

Über die ¹H-NMR-Spektroskopie konnte für die jeweiligen Polymere eine nahezu quantitative Umsetzung der einzelnen Blöcke erhalten werden. Dies weist auf die gute Polymerisationseigenschaft des **SiFA-Br** Moleküls als Initiator hin. Weiter zeigten die Dispersitäten mit 1.14, 1.08 und 1.19 für die entsprechenden Polymere **P14-16** eine enge Molmassenverteilung. Die hydrodynamischen Durchmesser sind mit 2.4-5.6 nm relativ klein im Vergleich mit den ermittelten Blockzusammensetzungen und der Literatur.^[99] Ein möglicher Grund hierfür kann der hydrophobe SiFA-Rest am hydrophilen Teil des Polymers sein. Dieser kann sich in den hydrophoben Kern, der sich in Wasser bildenden Mizelle, drehen und so den hydrodynamischen Durchmesser möglicherweise verkleinern.

Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsion mit **P14-16**

Im nächsten Schritt wurden die synthetisierten Polymere **P14-16** in der Mikroemulsionspolymerisation mit 1,6-Hexandioldimethacrylat (HDDMA) und Heptadekan eingesetzt. Als Initiator wurde der Azoinitiator AIBN gewählt. Bei der Mikroemulsionspolymerisation von Polymer **P14** sollte ein physikalisch vernetzter Nanopartikel aufgebaut werden, welcher eine hohe Quellung besitzt. Durch den Verzicht der Alkin-Funktion im hydrophoben Teil sollte keine kovalente Vernetzung zwischen dem eingesetzten Monomer **HDDMA** (50 Gew.-%) und dem Polymer entstehen, wodurch eine Stabilisierung des Partikels lediglich über Verschlaufungen (engl.: „entanglements“) entsteht. Mit den Polymeren **P15** und **P16** sollten hingegen polymere SiFA-funktionalisierte Nanopartikel unterschiedlicher Größe in Abhängigkeit der eingelagerten **HDDMA**-Menge hergestellt werden. In Abbildung 57 ist die

Mikroemulsionspolymerisation unter Verwendung der Polymere **P14-16**, **HDDMA** und Heptadekan schematisch dargestellt. Die Polymere **P14-16** wurden mit einer Konzentration von $c = 1 \text{ mmol/L}$ in Wasser vorgelöst. Nach Zugabe der entsprechenden Mengen an Vernetzermomomer **HDDMA**, Heptadekan und AIBN wurde aus dem Reaktionsgemisch der Sauerstoff durch Durchströmen von Argon (30 Minuten) entfernt. Die Homogenisierung des Systems wurde durch Ultraschallbehandlung der Reaktionslösung für 5 Minuten erhalten. Anschließend wurde die radikalische Vernetzungsreaktion durch Erhitzen auf $65 \text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht initiiert.

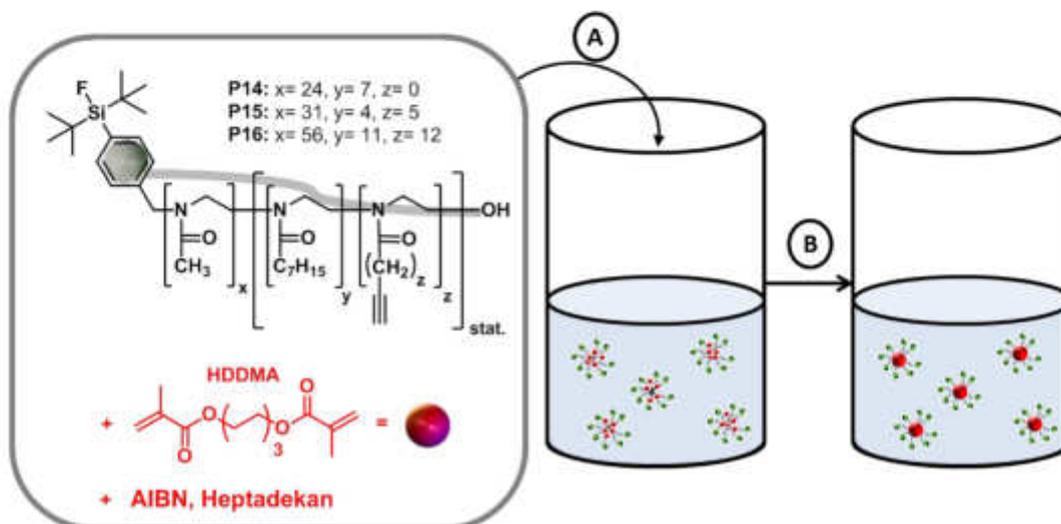


Abbildung 57: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P14-16** in der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymere in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1 \text{ mmol/L}$ und Zugabe von 0-200 Gew.-% HDDMA, 0,1 Gew.-% AIBN und 5 Gew.-% Heptadekan B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: $T=65 \text{ }^\circ\text{C}$, über Nacht.

Unter Verwendung der Alkin-modifizierten SiFA-Polymere **P15** und **P16** sollten durch den Einsatz von 50-200 Gew.-% HDDMA unterschiedlich große Nanopartikel synthetisiert werden. In Abbildung 58 sind die eingesetzten HDDMA-Anteile gegen die hydrodynamischen Durchmesser d_h der Nanopartikel ausgehend von **P15** und **P16** in Wasser (A) und in Methanol (B) aufgetragen. Der erwartete Anstieg der Größe mit ansteigendem HDDMA-Anteil war zu beobachten. Auch der Größenunterschied zwischen **P15** und **P16** erfüllte die Erwartungen. Es konnte gezeigt werden, dass die SiFA-funktionalisierten Nanopartikel in Wasser ausgehend von **P16** in etwa 20 – 40 nm größer sind als die Nanopartikel ausgehend von **P15** in Abhängigkeit des HDDMA-Anteils. Aufgrund des mehr als doppelt so großen hydrophoben Blocks des Polymers **P16** ist eine höhere Quellung mit der jeweils eingesetzten HDDMA-Menge möglich (vgl. Kapitel 4.2.2).

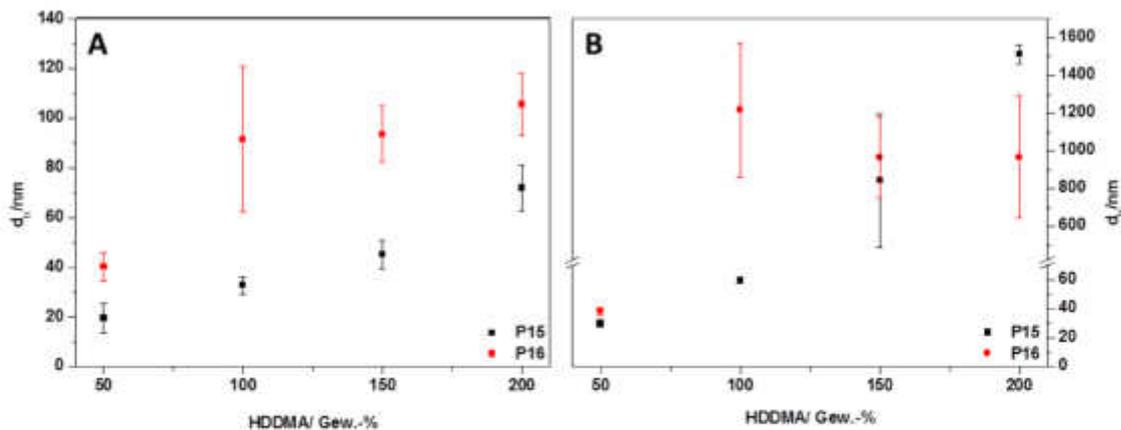


Abbildung 58: Auftragung der hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel unter Verwendung der Polymere **P15** (schwarz) und **P16** (rot) gegen den eingelagerten HDDMA-Anteil von 50, 100, 150, 200 Gew.-% gemessen in Wasser (A) und Methanol (B).

Ein anderes Verhalten zeigten die synthetisierten Nanopartikel in Methanol (Abbildung 58B). Die Messungen in dem nicht-selektivem Lösungsmittel belegten die erfolgreiche Stabilisierung und Vernetzung der polymeren Partikel.^[38] Aber die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser d_h der Methanol-Messungen zeigten starke Quelleffekte, was auf einen niedrig vernetzten Mizellkern hinweist. Diese Quelleffekte konnten bei den Nanopartikeln ausgehend von den Alkin-funktionalisierten Polymeren **P1** und **P2** nicht beobachtet werden. Dies lässt den Schluss zu, dass die SiFA-Gruppe einen Einfluss auf die Nanopartikelbildung ausübt. Eine mögliche These ist, dass die hydrophoben SiFA-Gruppen durch ihre Einkehr in den hydrophoben Kern eine enge Vernetzung der eingelagerten HDDMA-Moleküle mit den Alkin-Gruppen der Polymere verhindern. Wie in Kapitel 4.2.2 ausführlich beschrieben erfolgt die kovalente Vernetzung der Acrylat-Gruppe der HDDMA-Moleküle und der Alkin-Einheiten des Polymers recht langsam, wodurch die Reaktion durch vorhandene SiFA-Reste gestört und zusätzlich verlangsamt wird. Der gleiche Effekt war bei der Nanopartikelsynthese ausgehend vom Polymer **P14** zu beobachten. Hier wurde der Nanopartikel **NP16** erhalten, welcher in Wasser eine Größe von 33.7 ± 2.9 nm und in Methanol eine von 414.2 ± 8.8 nm besitzt. Wie eingangs erläutert, besitzt der Nanopartikel **NP16** einen physikalisch stabilisierten Kern. Aufgrund der stark abweichenden erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser in Wasser und Methanol für **NP16**, kann auch hier von einem nur schwach vernetzten Netzwerk im Mizell-Inneren ausgegangen werden. In Tabelle 20 sind die Größen von zwei Nanopartikel **NP16** und **NP17** zusammengefasst. Beide Nanopartikel wurden mit dem Zusatz von 50 Gew.-% HDDMA über die Mikroemulsionspolymerisation hergestellt. Beide Polymere besitzen ein ähnliches hydrophil-zu-hydrophob-Verhältnis $x/(y+z)$ von 3.42 bzw. 3.44. Doch der Nanopartikel **NP16** ausgehend von **P14** zeigt eine wesentlich höhere Quellung in Methanol als der Nanopartikel **NP17**, ausgehend von **P15**. Diese starke Vergrößerung des hydrodynamischen Durchmessers von **NP16** in Methanol belegt die physikalische

Kernvernetzung und bestätigt die Notwendigkeit der Alkin-Gruppe im hydrophoben Block des Polymers bei der Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsionspolymerisation.

Tabelle 20: Hydrodynamische Durchmesser der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP16** und **NP17**.

#	Polymer	$x/(y+z)$	HDDMA/ Gew.-% ^a	d_h^b /nm	d_h^c /nm
NP16	P14	3.42	50	33.7 ± 2.9	414.2 ± 8.8
NP17	P15	3.44	50	19.6 ± 5.9	30.0 ± 2.3

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0.1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Wasser (b) und Methanol (c) bei RT.

Zusätzlich wurden TEM-Aufnahmen aus den wässrigen Nanopartikel-Lösungen **NP16** und **NP17** untersucht und zur besseren Kontrastierung mit Phosphorwolframsäure angefärbt. Die Aufnahmen in Abbildung 59 belegen nicht nur die sphärische Morphologie der beiden Nanopartikeln **NP16** und **NP17**, sondern auch die Größen, erhalten über die dynamische Lichtstreuung. Zudem zeigen die Aufnahmen eine einheitliche Größenverteilung.

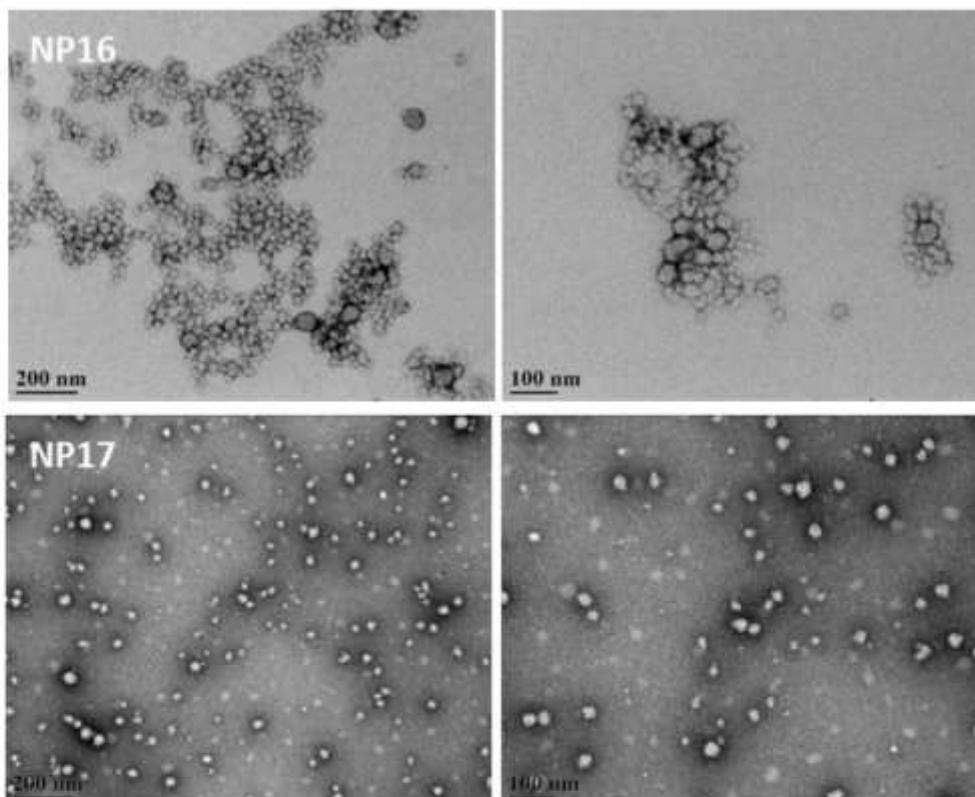
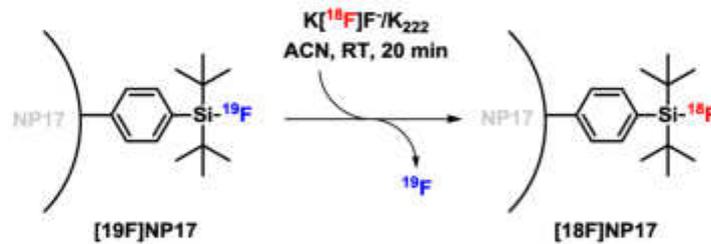


Abbildung 59: TEM- Aufnahmen der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP16** (oben) und **NP17** (unten), erhalten über Mikroemulsionspolymerisation mit jeweils 50 Gew.-% HDDMA, Konzentration $c = 1$ mg/mL in Wasser, angefärbt mit Phosphorwolframsäure (Probenpräparation und Aufnahmen wurden im AK Schirmmacher durchgeführt).

Tumor-Aufnahme-Experimente

Der Nanopartikel **NP17** wurde in der Einrichtung des medizinischen Isotopen-Zyklotrons der Universität von Alberta (Kanada) im Fachbereich der onkologischen Bildgebung über die Isotopen-Austausch-Reaktion mit ^{18}F -Isotop markiert. In Schema 27 ist die Markierungsreaktion über den Einsatz von Krytofix[®]222 in Acetonitril für 20 Minuten bei Raumtemperatur dargestellt.



Schema 27: ^{18}F -Markierung des SiFA-funktionalisierten Nanopartikels **NP17**.

Es wurde eine radiochemische Ausbeute von 43 % erhalten, welche das Verhältnis der in einem Stoff eingebundenen Menge zu der Anfangsmenge an Radioaktivität darstellt. Anschließend wurde der ^{18}F -markierte Nanopartikel **[18F]NP17** in der Aufnahme von mäuse-spezifischen Brustkrebs (EMT-6) untersucht. In Abbildung 60 sind die Zeit-Aktivitätskurven der Verteilung von **[18F]NP17** über 2 h in der Leber (A), in der Niere (B), im Blut (C) und im murinen Brustkrebs-Modell (EMT-6, D) dargestellt.

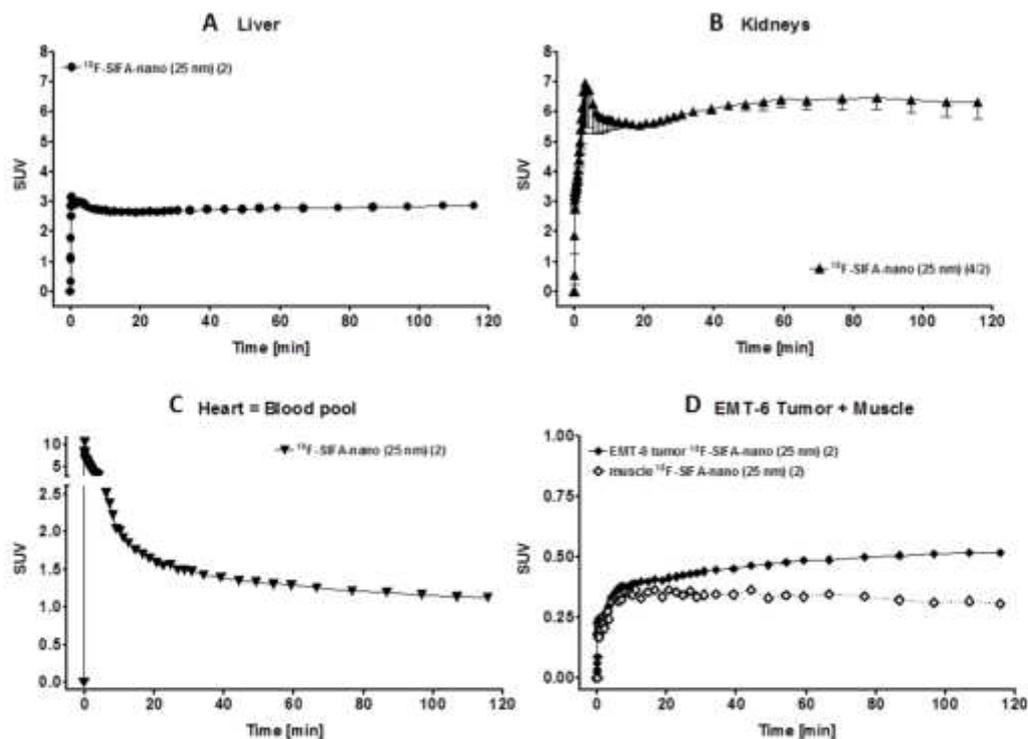


Abbildung 60: Zeit-Aktivitätskurven der Aufnahme/Verteilung von **[18F]NP17** in der Leber (A), der Niere (B), im Blut (C) und im Mäuse-Brustkrebs-Modell (EMT-6, D), Bioverteilung gemessen in zwei Mäusen.

In Zeit-Aktivitätskurven wird die Zeit gegen den standardisierten Aufnahme-Wert (SUV, engl.: *standardized uptake value*) aufgetragen. Der SUV quantifiziert die regionalen Radioaktivitätskonzentrationen im Gewebe und wird über folgende Gleichung (4) berechnet:

$$SUV = \frac{\text{Aktivitätskonzentration } [\frac{Bq}{mL}]}{\text{applizierte Aktivität [Bq]}} \cdot \text{Normierungswert} \quad (4)$$

Der Normierungswert setzt sich aus den physikalischen Geräte-Korrekturparametern, den patienten-spezifischen Größen, sowie der Eigenschaften des verwendeten Radionuklids zusammen.^[214]

Die Zeit-Aktivitätskurven zeigten, dass der Nanopartikel **[18F]NP17** sich hauptsächlich in der Leber und Niere anreichert. Wobei eine höhere Radioaktivität in der Niere gemessen wurde (SUV = 6). Nach 120 Minuten war keine Abnahme der Radioaktivität in den beiden Organen zu beobachten. Im Blut war zunächst eine starke Anreicherung zu verzeichnen (SUV_{t=0} = 10), welche aber nach ungefähr 30 Minuten auf einen Wert von SUV_{t=30} = 1 abfiel. Die Radioaktivität im Tumormodel nahm über die Zeit bis zu einem Wert von SUV = 0.5 zu, wohingegen die Radioaktivität in den Muskeln über 120 Minuten leicht ausgewaschen wurde. Die erhaltene Tumor-Aufnahme ist im Vergleich zur Literatur sehr gering. *Litau et al.* erhielten eine standardisierten Tumor-Aufnahme (SUV) in einen mäuse-spezifischen Tumor von knapp 7. Dabei verwendeten sie ein [¹⁸F]SiFA-modifiziertes, zyklisches Peptid, welches den Tumor adressierte und dort vermehrt angereichert werden konnte.^[207]

Im Weiteren sollte jedoch das passive Adressieren von Tumorgewebe über die Partikelgröße und deren Einfluss auf die Aufnahme über den EPR-Mechanismus betrachtet werden. Aus diesem Grund wurden die drei unterschiedlich große Nanopartikel **NP18-20** mit jeweils hydrodynamischen Durchmessern d_h von 30 – 70 nm in Wasser über die Mikroemulsionspolymerisation ausgehend von **P15** mit 100, 150 und 200 Gew.-% HDDMA synthetisiert. Anschließend wurde diese mit dem ¹⁸F-Isotop markiert. Dabei wurde die Reaktionsführung des Isotopen-Austausches leicht variiert. Die Reaktion wurde in Ethanol bei 65 °C für 30 Minuten durchgeführt. In Abbildung 61 ist die Reaktionsgleichung mit dem derivatisierten Kronenether Kryptofix[®]222 dargestellt.

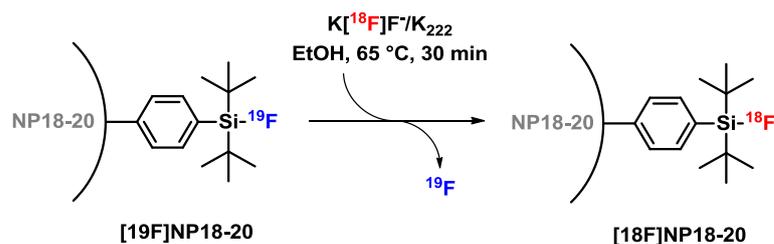


Abbildung 61: ¹⁸F-Markierung der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP18-20**.

Es konnten die ^{18}F -markierten Nanopartikel **[18F]NP18-20** mit einer durchschnittlichen Ausbeute von etwa 70 % gewonnen werden. Die radiochemische Ausbeuten der ^{18}F -Markierungen lagen um die 40 %. Diese Ergebnisse unterschieden sich damit nicht wesentlich von der ^{18}F -Markierung in Acetonitril bei Raumtemperatur. In Tabelle 21 sind die hydrodynamischen Durchmesser und radiochemischen Ausbeuten der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **[18F]NP18-20** ausgehend von Polymer **P15** dargestellt.

Tabelle 21: Hydrodynamischen Durchmesser und radiochemischen Ausbeuten der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP18-20** ausgehend von Polymer **P15**.

#	Polymer	HDDMA ^a / Gew.-%	d_h^b /nm	Radiochemische Ausbeute ^c / %
NP18	P15	100	32.81 ± 3.49	40.0
NP19	P15	150	45.12 ± 5.80	38.0
NP20	P15	200	71.90 ± 9.28	41.0

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0.1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Wasser bei RT, c) bestimmt mittels Radio-HPLC (durchgeführt in der Arbeitsgruppe Schirmacher).

Die Tumor-Aufnahme des ^{18}F -SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **[18F]NP18** wurde über eine Klein-Tier-PET aufgenommen. Die erhaltenen Aufnahmen sind in Abbildung 62 dargestellt. Die linke Abbildung zeigt die Tumor-Aufnahme 1 h nach der Injektion des ^{18}F -SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **[18F]NP18**. Mit dem weißen Pfeil ist die Lage des Tumors markiert, welcher nach 1 h einen durchschnittlichen SUV von 0.90 aufwies. Nach 4 h nach der Injektion erhöhte sich der SUV auf 1.23 (rechte Abbildung).

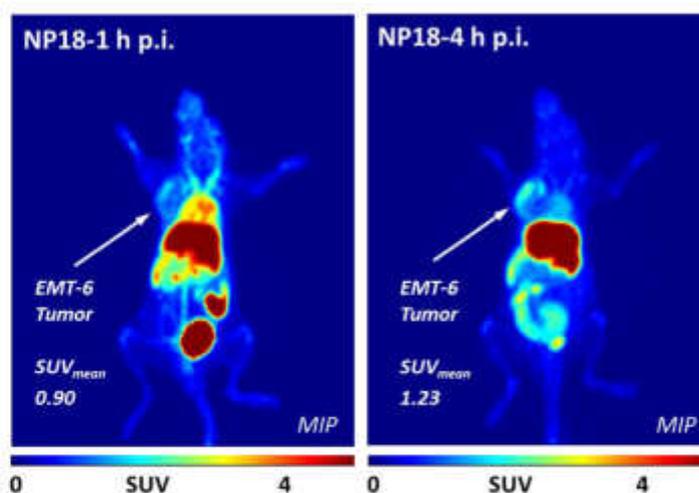


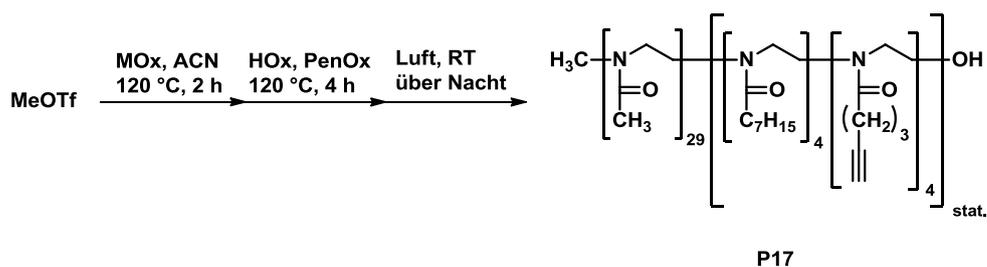
Abbildung 62: Klein-Tier-PET Aufnahmen des ^{18}F -SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **[18F]NP18** nach 1 h (links) und nach 4 h der Injektion, der Durchschnitts-SUV gefunden im Tumor-Gewebe ist mit einem weißen Pfeil markiert.

Im Vergleich mit der Tumor-Aufnahme von [18F]NP17 konnte durch die Vergrößerung des Durchmessers um 10 nm die Aufnahme in das Tumor-Gewebe 1 h nach der Injektion um 80 % erhöht werden. Die verbesserte Anreicherung des größeren Nanopartikels im Tumor-Gewebe veranschaulicht das passive Adressieren über die Größenvariation und die Aufnahme über den EPR-Effekt. Dieser ist unter anderem abhängig von der undichten Vaskulatur des Tumorgewebes und der Verweildauer der Nanopartikel im Blut.^[215] Nanopartikel mit einer Größe > 10 nm dringen im Allgemeinen nicht in gesundes Gewebe ein. Optimal ist eine Größe von 50 – 150 nm^[216], um über den EPR-Effekt in das kranke Gewebe aufgenommen zu werden. Zusätzlich ist eine optimale Größe abhängig von der Tumorart.^[217] Die meisten Nanopartikel zeigen eine moderate Tumoraufnahme-Effizienz von 1 - 15 % ID/g nach 4 - 72 h (ID = injizierte Dosis) nach der Injektion abhängig von Tumor- und Nanopartikelart.^[218] Wang *et al.* untersuchten die Akkumulation von unterschiedlich großen Goldnanokäfigen (30 und 50 nm) im EMT-6 Model *in vivo*. Sie konnten zeigen, dass der kleinere Nanopartikel sich vermehrt über den EPR-Effekt im mäuse-spezifischen Tumor anreichert.^[219] Auch unter Verwendung der polymeren Nanopartikeln auf Poly(2-oxazolin)-Basis zeigte der 30 nm große Partikel eine höhere Tumoraufnahme im Vergleich zu dem 20 nm großen. Aus zeitlichen Gründen konnte im Rahmen dieser Arbeit die Aufnahme der 50 und 70 nm großen Partikel nicht mehr betrachtet werden und sollten daher Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein.

Synthese von kleineren Nanopartikeln über photo-induzierte Thiol-Vernetzung

Eine weitere Überlegung war Nanopartikeln mit einer Größe kleiner als 10 nm zu synthetisieren und ihren Effekt auf die Tumor-Aufnahme zu untersuchen. Eine mögliche Variante Nanopartikel in diesem Größenbereich herzustellen, ist die photo-induzierte Alkin-Thiol-Kernvernetzung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en nach Engelhardt *et al.*^[38].

Zunächst erfolgte der Versuch das in Wasser vorgelöste Polymer **P15** über die Zugabe von 0.06 Äquivalenten 2-Propanthiol mittels UV-Bestrahlung (2.5 h, bei Raumtemperatur) im Kern zu vernetzen. Über diesen Ansatz konnten keine stabilen Nanopartikel in Methanol erhalten werden. Ein möglicher Grund dafür kann der sehr kleine Mizelldurchmesser des Polymers **P15** mit 2.42 ± 0.21 nm in Wasser sein. Dieser resultiert aus der SiFA-Funktionalität am hydrophilen Teil der Polymerkette. Um den Effekt der SiFA-Gruppe zu minimieren, wurde ein Alkin-basiertes, amphiphiles Poly(2-oxazolin) ohne SiFA-Funktionalität synthetisiert. In Schema 28 ist die Polymerisation von dem Polymer **P17**, ausgehend von Methyltriflat als Initiator, dargestellt.



Schema 28: Darstellung des Alkin-funktionalisierten Polymer **P17**.

Nach Verbrauch des Monomers **MOx** nach 2 h und 120 °C, wurden statistisch die hydrophoben Monomere **HOx** und **PenOx** bei 120 °C und 4 h polymerisiert. Nach Abkühlen der Polymerisationslösung wurde das Polymer über das Öffnen des Reaktionsgefäßes und Rühren über Nacht bei Raumtemperatur über die Luftfeuchtigkeit terminiert. In Tabelle 30 sind die analytischen Daten des Polymers **P17** zusammengefasst. Über die ¹H-NMR-Spektroskopie konnte eine fast quantitative Umsetzung der Blöcke von 29:4:4 für **MOx:HOx:PenOx** ermittelt werden.

Tabelle 22: Analytische Daten des SiFA-funktionalisierten Polymers **P17**.

#	MOx ^a	HOx ^a	PenOx ^a	M_n^a /g·mol ⁻¹	M_n^b /g·mol ⁻¹	\mathcal{D}^b	d_h /nm ^c
P20	29(30)	4(4)	4(4)	3724	5127	1.09	8.11±0.41

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse, b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex \mathcal{D} wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr), c) hydrodynamischer Durchmesser wurde bestimmt über DLS-Messungen mit einer Konzentration von $c = 1$ mmol/L.

Zudem weist die Dispersität D von 1.09 auf eine enge Molmassenverteilung hin. Auch der hydrodynamische Durchmesser von 8.11 ± 0.41 nm liegt im erwarteten Bereich. Anschließend wurde nach Optimierung der Mischungsverhältnisse, ein Verhältnis von 1:4 von **P15**:**P17** in 10 mL Wasser, mit einer gesamt Polymerkonzentration von $c = 1$ mmol/L, gemischt. In Abbildung 63 ist die Versuchsdurchführung schematisch dargestellt. Es wurden 0.06 Äquivalente 2-Propanthiol zugegeben und die Polymerlösung für 30 Minuten mittels Argon entgast. Die photo-induzierte Alkin-Thiol-Vernetzung wurde durch UV-Bestrahlung bei Raumtemperatur gestartet. Nach 2.5 h wurde die Reaktion abgebrochen und das Wasser durch Gefriertrocknung entfernt. Der erhaltene Rückstand wurde in Chloroform aufgenommen und in kaltem Diethylether gefällt. Der ausgefallene Feststoff wurde zentrifugiert und am Hochvakuum getrocknet.

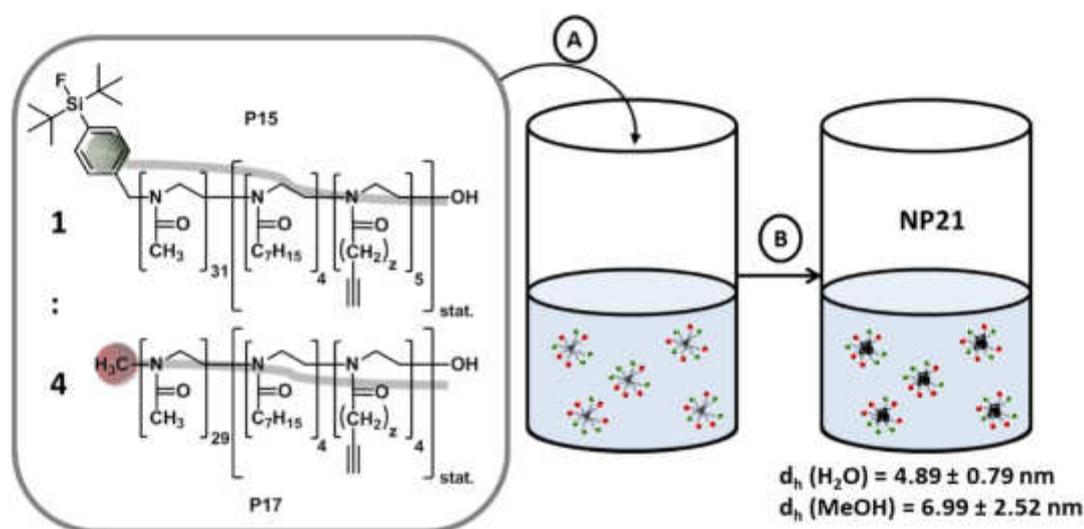


Abbildung 63: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P15** und **P17** in einem Verhältnis von 1:4 über Thiol-vermittelte Photo-Vernetzung. A) Mizellbildung der Blockcopolymere in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1$ mmol/L und Zugabe von 0.06 eq. 2-Propanthiol B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: 2.5 h, RT, UV-Licht.

Für den erhaltenen Nanopartikel **NP21** wurde mittels dynamischer Lichtstreuung in Wasser eine Größe von 4.89 ± 0.79 nm und in Methanol einen Durchmesser von 6.99 ± 2.52 nm erhalten. Dies belegte die erfolgreiche Stabilisierung der Polymere **P15** und **P17** über die photo-induzierte Thiol-Alkin-Kernvernetzung. Weiter konnte die Stabilität und die sphärische Morphologie der Partikel **NP21** über die in Abbildung 64 dargestellten TEM-Aufnahmen gezeigt werden. Die Aufnahmen wurden aus der Nanopartikel-Lösung mit einer Konzentration $c = 0,1$ mg/mL in Wasser erhalten. Für eine bessere Kontrastierung wurde die Probe mit Phosphorwolframsäure angefärbt. Die TEM-Aufnahmen zeigten zudem, eine monodisperse Verteilung der Nanopartikel **NP21**. Lediglich wenige größere Partikel (≈ 30 nm) sind auf der rechten Aufnahme zu erkennen.

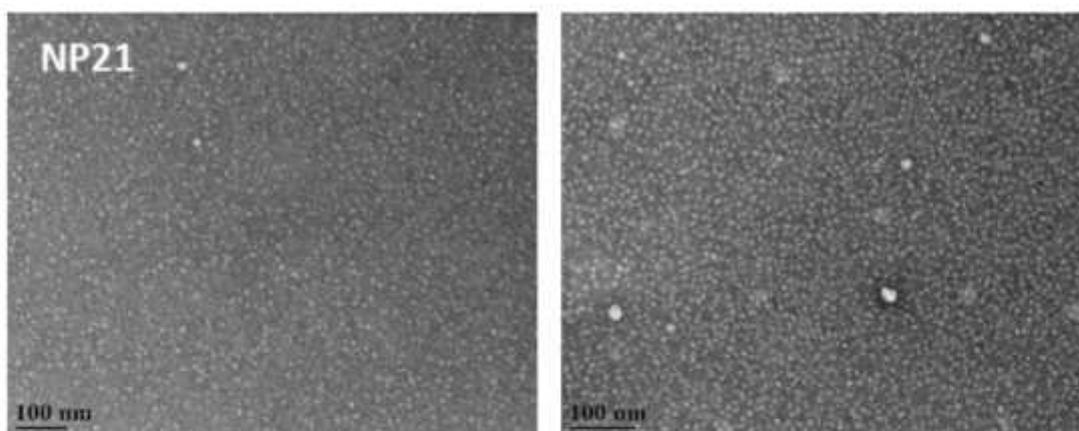


Abbildung 64: TEM-Aufnahmen der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP21** bestehend aus einem 1:4-Gemisch aus **P18:P20**, erhalten über photo-induzierte Thiol-Kernvernetzung, Konzentration $c = 0.1 \text{ mg/mL}$ in Wasser, angefärbt mit Phosphorwolframsäure (Probenpräparation und Aufnahmen wurden im AK Schirmmacher durchgeführt).

Eine ^{18}F -Markierung der SiFA-funktionalisierte Nanopartikel **NP21** konnte im Rahmen dieser Arbeit aufgrund von Resuspendierungsproblemen nicht vorgenommen werden.

Eine weitere Möglichkeit polymere Nanopartikel zu synthetisieren, ist die Mikroemulsionspolymerisation mit Acrylat-modifizierten SiFA-Poly(2-oxazolin). Im nächsten Abschnitt geht es um die Synthese von SiFA-funktionalisierten, amphiphilen Poly(2-oxazolin)en, welche eine Acrylat-Funktion im hydrophoben Block, als vernetzbare Einheit, besitzen.

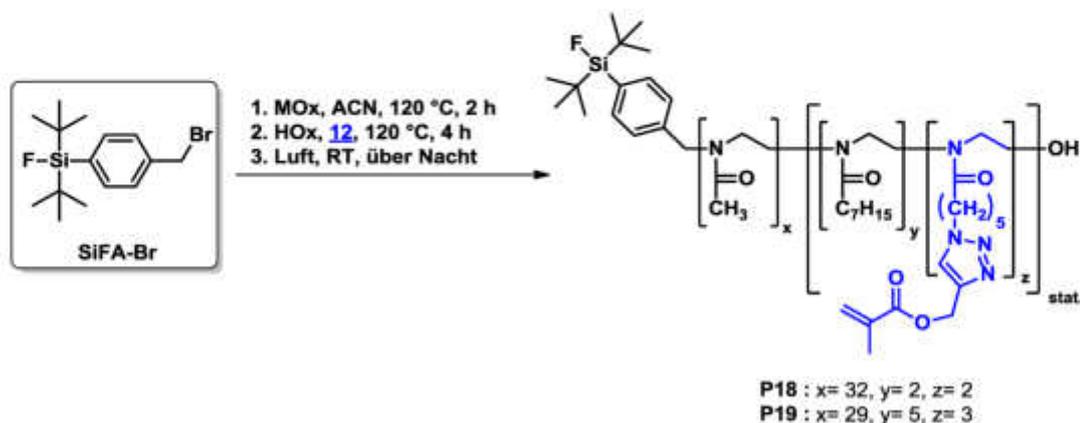
6.2.3 Darstellung von SiFA-funktionalisierten Nanopartikeln auf Basis von amphiphilen Acrylat-Blockcopolymeren

In diesem Abschnitt wird nun die Einführung der SiFA-Funktionalität über die Initiierung auf das Acrylat-basierte Poly(2-oxazolin)-system beschrieben. Hierfür wurden zunächst zwei Polymere mit unterschiedlicher Blockzusammensetzung synthetisiert und charakterisiert. Anschließend sollten diese in der Mikroemulsionspolymerisation eingesetzt werden. Weiter sollten jeweils ein bi- und trifunktioneller Nanopartikel dargestellt werden. Neben der SiFA-Funktionalität, soll Folsäure auf die Partikeloberfläche gebracht werden und Fluoresceinmetharylat im Kern kovalent ein polymerisiert werden. Somit erhält der Nanopartikel ein weiteres bildgebendes Molekül und ein Molekül, welches Tumorzellen gezielt adressieren kann.

Synthese der Acrylat-basierten amphiphilen Blockcopolymeren

In Schema 29 sind die Polymerisationen der Polymere **P18** und **P19**, initiiert mit dem Silicium-Fluor-Akzeptor-Derivat **SiFA-Br**, dargestellt. Zuerst wurde der hydrophile

Block aufgebaut, dafür wurde das Monomer **MOx** in Acetonitril für 2 h auf 120 °C erhitzt. Anschließend wurde der hydrophobe Teil sequentiell an das erste Monomer angeschlossen. Hierfür wurden die hydrophoben Monomere **12** und **HOx** statistisch bei 120 °C für 4 h polymerisiert. Nach Abkühlen der Polymerisationslösung wurden die Polymere über das Öffnen des Reaktionsgefäßes und Rühren über Nacht bei Raumtemperatur über terminiert, wodurch eine Hydroxyl-Endgruppe erhalten wurde.



Schema 29: Darstellung der SiFA-funktionalisierten Polymere **P18** und **P19** über den Einsatz von **SiFA-Br** als Initiator in der Polymerisation von 2-Oxazolinen.

In Tabelle 23 sind die analytischen Daten der Polymer **P18** und **P19** zusammengefasst. Über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie konnte die Umsetzung der Monomere bestimmt werden. Dabei zeigte sich, dass der Einbau des Acrylat-Monomers **12** nur moderat verlief. Auch die erhaltenen Dispersitäten \bar{D} von 1.35 und 1.33 für die entsprechenden Polymere **P18** und **P19** wiesen auf breitere Molmassenverteilungen hin, wobei der lebende Charakter der Polymerisation erhalten blieb. Die Verdopplung des hydrodynamischen Durchmessers von **P18** mit 5.71 ± 2.78 nm auf 11.14 ± 2.99 nm für das Polymer **P19** spiegeln die Vergrößerung des hydrophoben Blocks wider. Zudem scheint die SiFA-Gruppe keinen so großen Einfluss auf die Mizellbildung zu haben, wie bei den Polymeren **P14-16**. Ein möglicher Grund hierfür, kann die Polarität des Triazolrings des Acrylatmonomers **12** sein, welche den „Eindreh“-Effekt der SiFA-Gruppe in den Mizellkern mindert.

Tabelle 23: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere **P21** und **P22**.

#	MOx^a	HOx^a	$\mathbf{12}^a$	M_n^a /g·mol $^{-1}$	M_n^b /g·mol $^{-1}$	\bar{D}^b	d_h/nm^c
P18	32(30)	2(4)	2(4)	3942	4770	1.35	5.71 ± 2.78
P19	29(40)	5(6)	3(6)	4526	4323	1.33	11.14 ± 2.99

a) Bestimmt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse, b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex \bar{D} wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL $^{-1}$ LiBr), c) hydrodynamischer Durchmesser wurde bestimmt über DLS-Messungen mit einer Konzentration von $c = 1$ mmol/L.

Auch kann exemplarisch über das ^1H -NMR-Spektrum vom Polymer **P19** gezeigt werden, dass die Acrylat-Gruppe, unter der Verwendung von **SiFA-Br** als Initiator, erhalten bleibt.

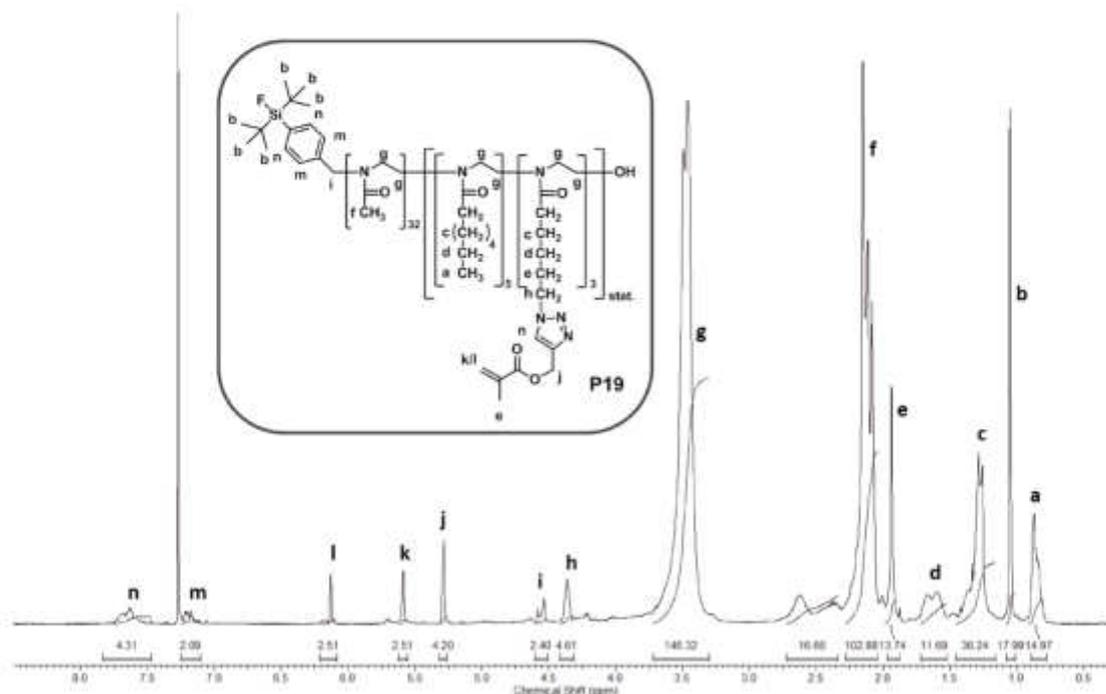


Abbildung 65: ^1H -NMR-Spektrum vom SiFA-Acrylat-Blockcopolymer **P19**.

In Abbildung 65 sind die Signale der einzelnen Protonen im Polymer **P19** zugeordnet. Über das Signal **b** bei einer chemischen Verschiebung von 1.05 ppm kann das ^1H -NMR-Spektrum referenziert werden und die jeweilige Zusammensetzung der Blöcke ermittelt werden.

Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsion mit **P18** und **P19**

Anschließend wurden die Polymer **P18** und **P19** in der Mikroemulsionspolymerisation mit jeweils 50, 100, 150, 200 Gew.-% HDDMA und 0.1 Gew.-% AIBN eingesetzt. Zusätzlich sollte die radikalische Kernvernetzung lediglich mit AIBN, ohne den Zusatz (0 Gew.-%), von HDDMA untersucht werden. In Abbildung 66 ist die Nanopartikelsynthese schematisch dargestellt. Das jeweilige Polymer wurde mit einer Konzentration von $c = 1 \text{ mmol/L}$ in Wasser gelöst und die entsprechende Menge an HDDMA, AIBN und Heptadekan wurde hinzugegeben. Durch die Reaktionsgemische wurde 30 Minuten Argon durchgeströmt und unter Ultraschallbehandlung (5 Minuten) homogenisiert. Die Polymerisation wurde anschließend durch Erhitzen auf $65 \text{ }^\circ\text{C}$ gestartet.

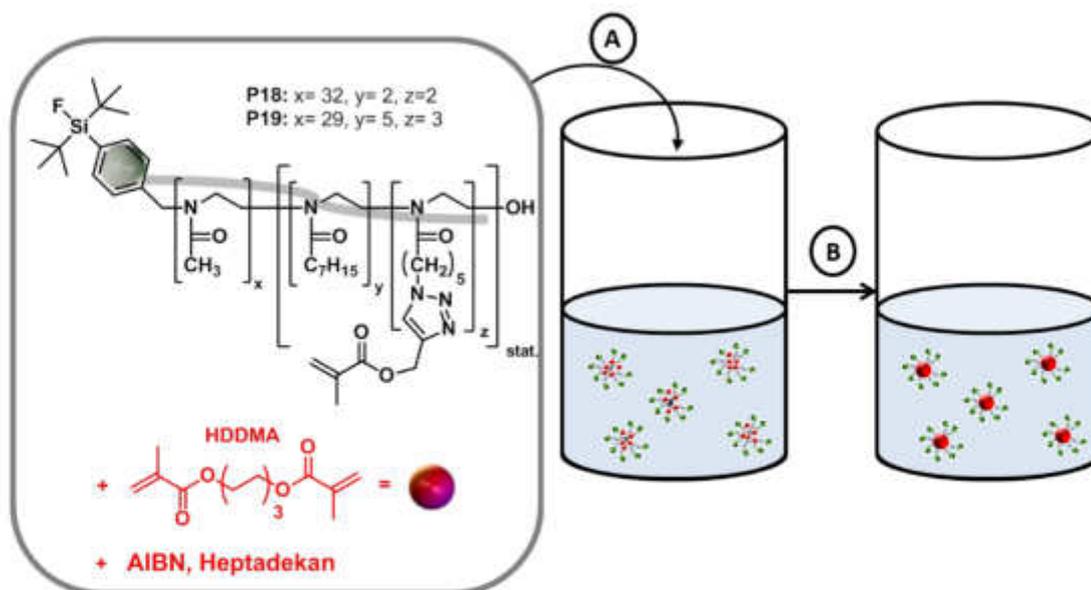


Abbildung 66: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P18** und **P19** über die Mikroemulsionspolymerisation. A) Mizellbildung der Blockcopolymere in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1$ mmol/L und Zugabe von 0, 50, 100, 150, 200 Gew.-% HDDMA, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 Gew.-% Heptadekan B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: 65 °C, über Nacht.

Die Proben wurden anschließend 2-mal 30 Minuten zentrifugiert und die wässrige Phase wurde jeweils ab dekantiert. Das Wasser wurde dann mittels Gefriertrocknung entfernt und der resultierende Feststoff in Chloroform aufgenommen und in kaltem Diethylether gefällt. Die ausgefallenen Nanopartikel wurden über Zentrifugation abgetrennt und am Hochvakuum getrocknet. Die erhaltenen Partikel ausgehend von den beiden Polymeren **P18** und **P19** wurden über dynamische Lichtstreuung in Wasser und Methanol mit einer Konzentration von $c = 1$ mg/mL vermessen. In Abbildung 67 sind die hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel aus dem Polymer **P18** (A), und aus dem Polymer **P19** (B), gemessen in Wasser (rot) und Methanol (schwarz) gegen die eingelagerte HDDMA-Menge aufgetragen.

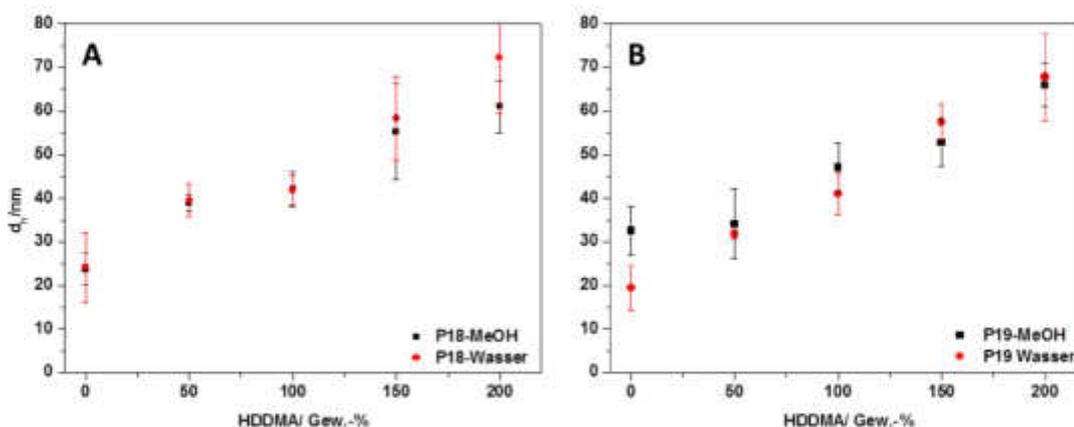
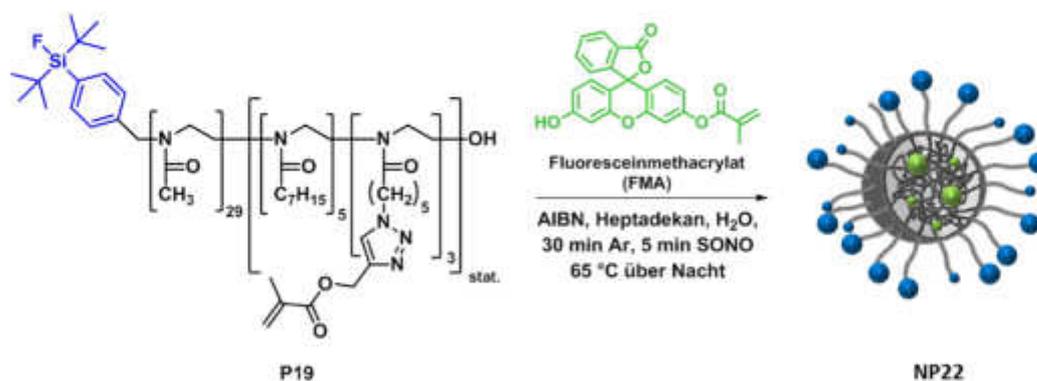


Abbildung 67: Auftragung der hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel (A) aus dem Polymer **P18**, gemessen in Wasser (rot) und Methanol (schwarz) und (B) aus dem Polymer **P19**, gemessen in Wasser (rot) und Methanol (schwarz) gegen den eingelagerten HDDMA-Anteil von 0, 50, 100, 150, 200 Gew.-%.

Beide Messreihen zeigten die erwartete Korrelation zwischen der Nanopartikelgröße und dem eingesetzten Vernetzer-Anteil an **HDDMA**. So konnten für beide Polymere **P18** und **P19** Nanopartikel in einem Größenbereich von 20 – 75 nm hergestellt werden. Es wurde nur ein geringer Unterschied zwischen der Verwendung der beiden Polymeren beobachtet werden, obwohl sich die Mizelldurchmesser der Polymere **P18** und **P19** deutlich unterschieden. Diese Beobachtung ist auf den Einfluss der Acrylateinheit im hydrophoben Block (vgl. Kapitel 4.2.2) zurück zu führen. Um einen größeren Effekt bei der Einlagerung von **HDDMA** zu sehen, müsste der Unterschied zwischen den Blockzusammensetzungen der Polymere weitaus größer sein. Weiter war kein Quellverhalten in den beiden Nanopartikel-Systemen bei der Vermessung in Methanol zu verzeichnen. Dies weist auf ein engmaschiges Netzwerk im Kern der Partikel hin und resultiert aus der Einführung der Acrylat-Gruppe als Vernetzungspunkt der amphiphilen Polymere. Auch wurde schon auf den geringen Effekt der SiFA-Gruppe auf die Mizellbildung eingegangen, der hier zu keiner Störung und Verlangsamung der Kernvernetzung führt.

Synthese eines Fluoreszenz-modifizierten SiFA-Nanopartikels

In diesem Abschnitt soll ein Fluoreszenz-modifizierter SiFA-Nanopartikel durch die Verwendung des SiFA-funktionalisierten Polymers **P19** und eines Fluorescein-Derivats hergestellt werden. Die Einbringung des Fluoreszenzfarbstoffes in den Kern des Partikels kann so als komplementäres, bildgebendes Molekül dienen. In Schema 30 ist die Nanopartikelsynthese über die Kernvernetzung mit AIBN in Wasser ausgehend vom Polymer **P19** und Fluoresceinmethacrylat (FMA) dargestellt. Analog zur Mikroemulsionspolymerisation wurde die Reaktionslösung 30 Minuten mit Argon durchströmt und 5 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Anschließend wurde die Polymerisation durch Erhitzen auf 65 °C gestartet und über Nacht reagieren gelassen. Wichtig war den Reaktionskolben abzudunkeln um ein Photobleaching des Farbstoffes zu verhindern.



Schema 30: Synthese des fluoreszenz-modifizierten SiFA-Nanopartikel **NP22** über radikalische Kernvernetzung.

Nach Beenden der Reaktion wurde die Reaktionslösung 30 Minuten zentrifugiert und die wässrige Phase abdekantiert. Das Wasser wurde über Gefriertrocknung entfernt und der erhaltene Feststoff nach Fällung in kaltem Diethylether weiter aufgereinigt. Hier wurde das nicht eingelagerte **FMA** entfernt. Der Feststoff wurde anschließend am Hochvakuum getrocknet. In Tabelle 25 sind die Partikelgrößen von **NP22** in Wasser und Methanol zusammengefasst.

Tabelle 24: Analytische Daten des SiFA-funktionalisierten Nanopartikels **NP22**.

#	Polymer	HDDMA ^a / Gew.-%	FMA ^a / Gew.-%	d _h /nm ^b	d _h /nm ^c
NP22	P19	0	2	35.74±7.92 0.41±0.01	22.99±4.84 0.38±0.01

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Wasser (b) und Methanol (c) bei RT.

Es ist eine Vergrößerung des Durchmessers zum Mizelldurchmesser von **P19** von 11.14 ± 2.99 nm auf 35.74 ± 7.92 nm zu beobachten, was mit der Einlagerung des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** zusammenhängt. Weiter zeigten die Messungen in Methanol, dass stabile, kernvernetzte Nanopartikel erhalten werden konnten. Die Einlagerung des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** konnte qualitativ über UV/vis- und Fluoreszenz-Spektroskopie gezeigt werden. In Abbildung 68 sind beide Spektren gegenübergestellt. Das Absorptionsmaximum des Fluorescein-Derivats **FMA** lag bei 495 nm und das Emissionsmaximum bei 525 nm und stimmt somit gut mit der Literatur überein.^[220] Auch zeigten die Messungen, dass der Fluoreszenzfarbstoff **FMA** unter den Kernvernetzungs-Bedingungen stabil bleibt.

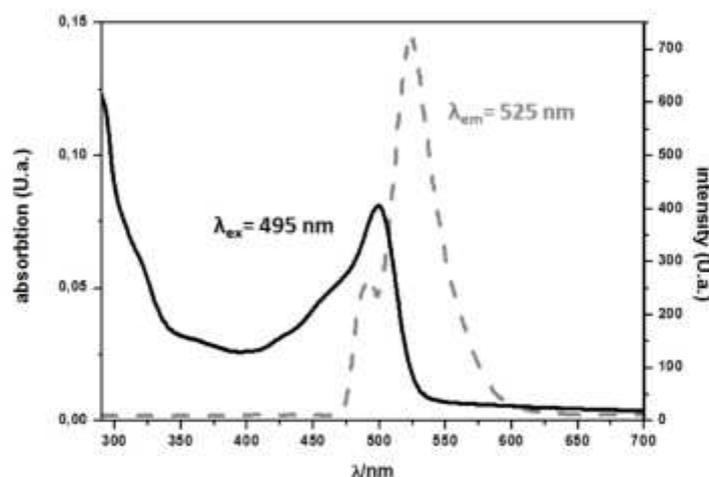


Abbildung 68: UV/vis-Spektrum (schwarz) und entsprechendes Fluoreszenz-Spektrum (grau) des Nanopartikels **NP22**.

Im nächsten Abschnitt sollte nun ein SiFA-Nanopartikel synthetisiert werden, der zielgerichtet Tumorzellen adressiert. Hierfür wurde ein Gemisch aus einem SiFA- und

Amin- endfunktionalisierten Polymer hergestellt und über die Kernvernetzung mittels Zugabe des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** stabilisiert. Im Anschluss wurde die Partikeloberfläche zusätzlich mit Folsäure-Molekülen dekoriert, wodurch eine gezielte Anreicherung in kranken Geweben ermöglicht wird (vgl. a)).

Synthese eines trifunktionalisierten SiFA-basierten Nanopartikeln

Zum Aufbau eines mehrfach funktionalisierten polymeren Nanopartikels auf Poly(2-oxazolin)-Basis wurde die Kernvernetzung von zwei unterschiedlich endfunktionalisierten Polymeren unter Zugabe des Fluoreszenzfarbstoffes Fluoresceinmethacrylat (FMA) durchgeführt. Im Anschluss sollte eine nanopartikelanaloge Oberflächenfunktionalisierung mit Folsäure (FA) zum gewünschten Nanopartikel führen, welcher drei unterschiedliche Moleküle für den Einsatz in der Diagnostik und die gezielte Anreicherung in Tumorzellen besitzt.

In Abbildung 69 ist die Synthese zum trifunktionalisierten Nanopartikel **NP24** über zwei Stufen schematisch dargestellt.

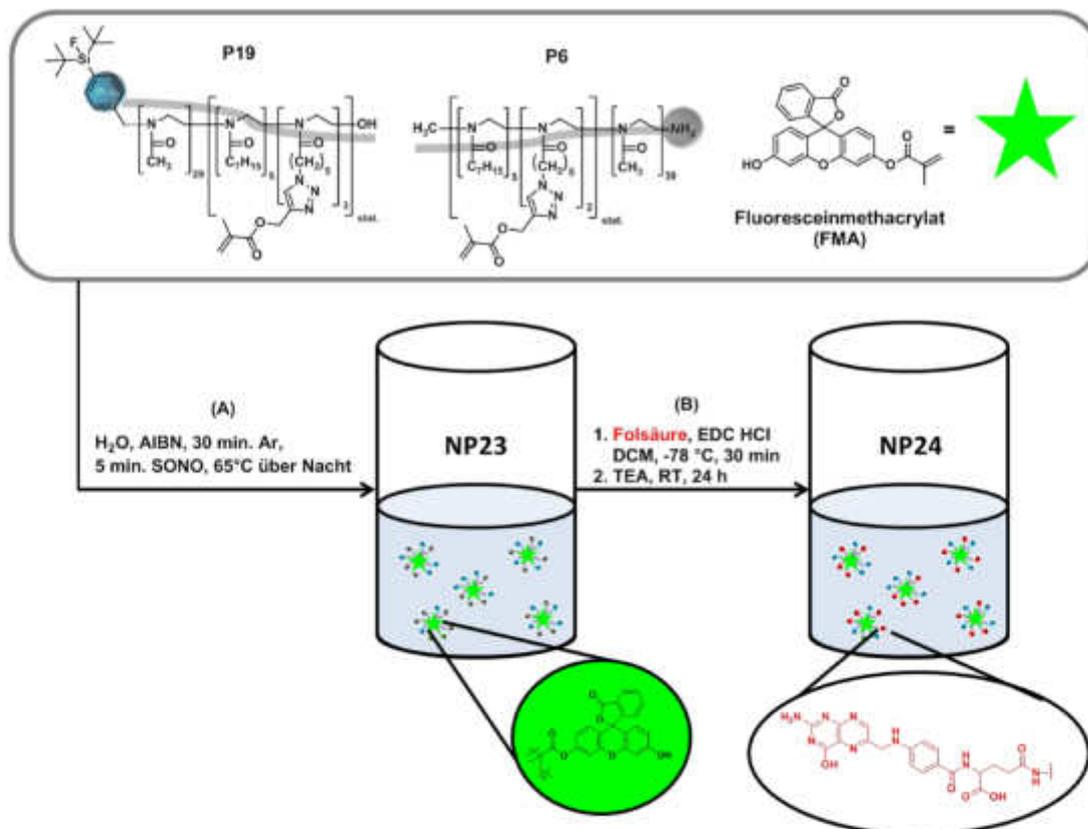


Abbildung 69: Schematische Darstellung des bifunktionalisierten Nanopartikels **NP23** und des trifunktionalisierten Nanopartikels **NP24** bestehend aus den Polymeren **P19** und **P6** in einem Verhältnis von 1:1.

Zunächst wurde ein 1:1-Gemisch aus dem SiFA-endfunktionalisierten Polymer **P19** und dem Amin-endfunktionalisierten Polymer **P6** in Wasser hergestellt. Nach der Zugabe

von 2 Gew.-% **FMA** und 0.1 Gew.-% des Initiators **AIBN**, wurde das Reaktionsgemisch 30 Minuten mit Argon durchströmt, 5 Minuten mittels Ultraschallbehandlung homogenisiert und durch Erhitzen auf 65 °C gestartet. Dabei musste darauf geachtet werden, dass alle Arbeitsschritte im Dunkeln durchgeführt werden. Hierdurch sollte ein Photobleaching des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** vermieden werden. Nach Beenden der Kernvernetzung wurde das Reaktionsgemisch zentrifugiert und der wässrige Überstand über Gefriertrocknung entfernt. Das nicht eingelagerte bzw. abreagierte **FMA** wurde über Fällung in kaltem Diethylether vom Nanopartikel **NP22** abgetrennt. Anschließend wurde dieser in einer EDC·HCl-vermittelten Amidbildungsreaktion mit Folsäure umgesetzt. Die Reaktion wurde bei -78 °C unter Zugabe von Triethylamin (TEA) als Base für 24 h durchgeführt. Anschließend wurde das organische Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Die gewünschten Nanopartikel **NP24** wurden von der überschüssigen Folsäure über Dialyse gegen eine 0,1 M NaHCO₃-Lösung (MWCO = 5000) für 48 h getrennt. Das Wasser wurde dann über Gefriertrocknung entfernt. Der erhaltene Feststoff wurde in kaltem Diethylether gefällt und am Hochvakuum getrocknet. Die erhaltenen Nanopartikel **NP23** und **NP24** wurden anschließend mittels dynamischer Lichtstreuung auf ihre Größe und mittels UV/vis-Spektroskopie quantitativ auf die Beladung an Folsäure und mittels Fluoreszenz-Spektroskopie qualitativ auf die Fluoreszenz untersucht. Die erhaltenen analytischen Daten sind in Tabelle 25 zusammengefasst. Für den **FMA**-modifizierten Nanopartikel **NP23** konnte ein hydrodynamischer Durchmesser von ca. 30 nm in Wasser und Methanol erhalten werden. Die Vergrößerung des Nanopartikels **NP23** zu den eingesetzten Polymer-Mizelldurchmesser von **P6** (17.24 ± 369 nm) und **P19** (11.14 ± 2.99 nm), stimmt mit der Einlagerung des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** überein. Auch die fehlende Quellung in Methanol weist auf ein eng-vernetztes Polymer im Kern über die Acrylat-Gruppen hin.

Tabelle 25: Hydrodynamische Durchmesser der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP23** und **NP24** und die Folsäure-Beladung des Nanopartikels **NP24**.

#	P19:P6	FMA/ Gew.-%^a	d_h^b /nm	d_h^c /nm	c^c/ 10⁻⁴ mol·L⁻¹
NP23	1:1	2	35.13 ± 3.96	32.64 ± 4.92	-
NP24	1:1	2	37.83 ± 8.29	42.05 ± 14.47	1.18

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1 mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0,1 Gew.-% **AIBN**, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) hydrodynamischer Durchmesser bestimmt über DLS Messungen einer 1 mg/mL NP-Lösung in Wasser (b) und Methanol (c) bei RT.

Die Größen der Nanopartikel **NP24** stiegen nach der Folsäure-Modifikation minimal an, was auf die dichte Beladung der Oberfläche und der relativ sterisch anspruchsvollen Oberflächenmoleküle, SiFA und die Folsäure, hinweist In Abbildung 70 sind die UV/vis-Spektren der **NP23** und **NP24** gemessen in einer 0.1 M NaOH-Lösung

dargestellt. Der Fluoreszenzfarbstoff **FMA** wurde kovalent im Kern des Nanopartikels **NP23** (grau) gebunden. Deutlich ist hier das Absorptionsmaximum des Fluorescein-Derivats bei $\lambda = 497$ nm zu sehen. Bei dem zusätzlich mit Folsäure-modifizierten Nanopartikel **NP24** (schwarz) ist diese Bande weniger stark ausgeprägt und ein neues Absorptionsmaximum der Folsäure bei $\lambda = 363$ nm erscheint. Über diese wurde mittels des Lambert-Beer'schen Gesetzes und einem Extinktionskoeffizienten von $\epsilon_{\lambda=363\text{nm}} = 1800 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ eine Beladungskonzentration von $1,14 \cdot 10^{-4} \text{ mol/L}$ bestimmt. Dieser Wert stimmt gut mit den Folsäure-Modifizierung aus Kapitel a) überein.

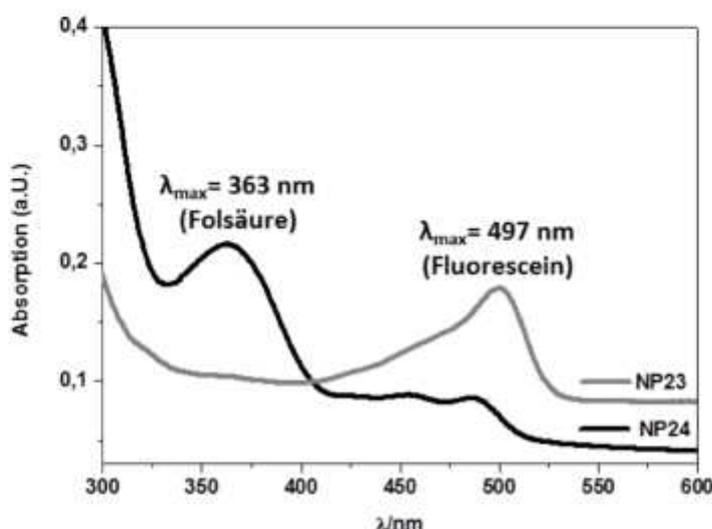


Abbildung 70: UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP23** und **NP24** gemessen in einer 0,1 M NaOH-Lösung.

In Abbildung 71 sind neben dem Fluoreszenzspektrum, zwei Fluoreszenzmikroskop-Aufnahmen des Nanopartikels **NP24** mit unterschiedlicher Einstrahlungswellenlänge dargestellt. Das Fluoreszenzspektrum (A) wurde mit einer Konzentration von $c = 1 \text{ mg/mL}$ in Wasser vermessen und zeigte die erwartete Emission bei einer Wellenlänge von $\lambda_{\text{em}} = 525 \text{ nm}$ und einer Stokes-Verschiebung von 30 nm in den höheren Wellenlängenbereich.

Die Fluoreszenzaufnahmen (B, C) wurden mit einer Nanopartikel-Lösung mit einer Konzentration von 0,1 mg/mL Wasser aufgenommen. Bei der Aufnahme B wurde die Nanopartikel-Probe mit einer Extinktionswellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 514 \text{ nm}$ angeregt. Diese Wellenlänge liegt im Absorptionsbereich des Fluoreszenzfarbstoffes **FMA** (siehe Abbildung 70) und regt die Nanopartikel **NP24** zur Emission an. Anders sieht es bei der Aufnahme C aus, hier wurde die Nanopartikel-Probe mit einer Extinktionswellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 640 \text{ nm}$ angeregt. Diese liegt außerhalb des Anregungsbereiches des Nanopartikels **NP24** und es resultiert keine Emission.

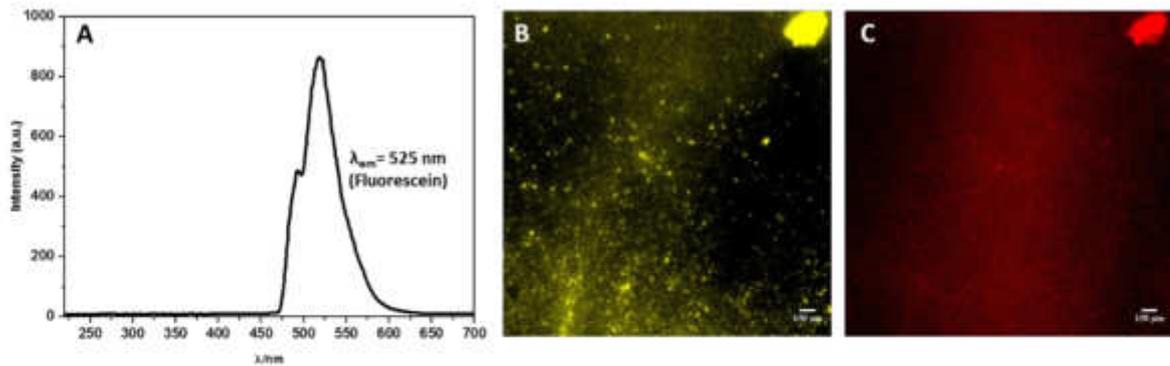


Abbildung 71: Fluoreszenzspektrum des Nanopartikels **NP24** mit $\lambda_{ex} = 497$ nm (A) und Fluoreszenz-Mikroskopie-Aufnahmen des Nanopartikels **NP24** mit $\lambda_{ex} = 514$ nm (B) und mit $\lambda_{ex} = 640$ nm (C), $c = 0,1$ mg/mL in Wasser (Maßstab: 150 μ m).

Der Einsatz des trifunktionalisierten Nanopartikels **NP24** in Zellaufnahme-Experimenten konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter untersucht werden. Trotzdem konnte gezeigt werden, dass die implementierte Nanopartikelsynthese Partikel mit unterschiedlichen Eigenschaften hergestellt werden können.

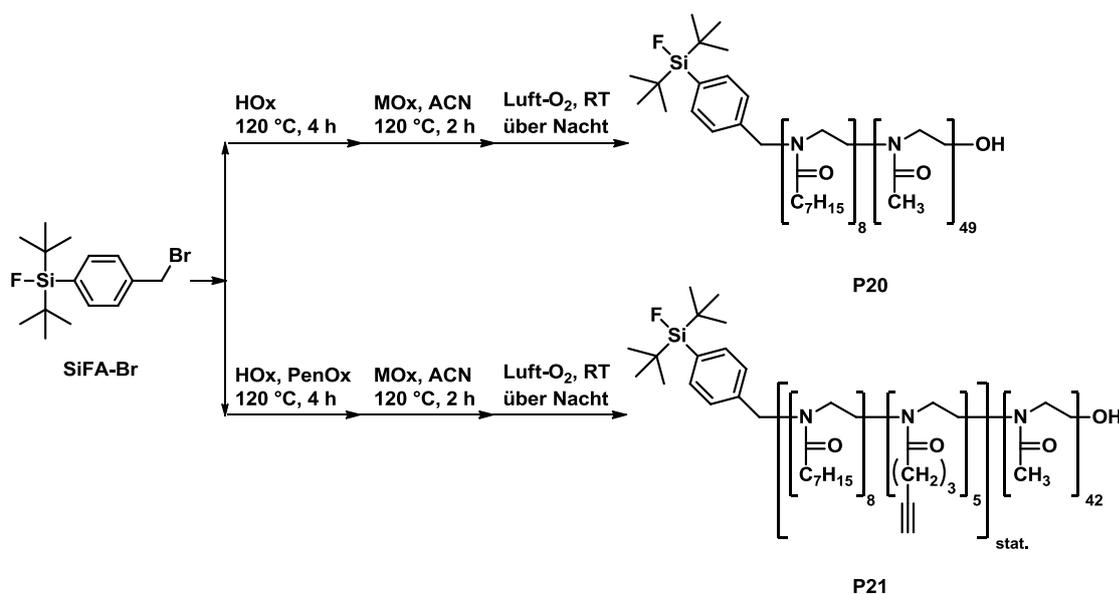
6.2.4 Darstellung von SiFA-kernfunktionalisierten Nanopartikeln

Die Darstellung von kernfunktionalisierter Nanopartikel hat den Vorteil, dass die Oberfläche für die Modifikation mit Molekülen zur Verfügung steht, welche eine gezielte Anreicherung in bestimmten Zelltypen ermöglichen. Im Fall der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) bietet die Einbringung des Radiopharmakons in eine dichte hydrophobe Umgebung des Mizell- bzw. Nanopartikelkerns eine mögliche Verbesserung der Auflösung der PET-Aufnahme. Die erzielte Auflösung der heutigen PET-Aufnahmen liegt zwischen 1-2 mm und ist damit einer der größten Nachteile dieser Methode. Aus diesem Grund wird die PET vermehrt in Kombination mit der Computer-Tomographie (CT) oder der Magnetresonanztomographie (MRT) verwendet.

Die vergleichsweise schlechte Auflösung der PET resultiert aus der zurück gelegten Weglänge des Positrons bis es auf ein Elektron stößt. Hierdurch kommt es zur Annihilation und Bildung eines Positroniums. Erst durch die Umwandlung der Masse des entstehenden Positroniums in Energie wird die Emission eines Photonenpaares mit einer Energie von $E = 511$ keV in einem 180° Winkel ausgestrahlt. Und der Ausstrahlungsort dieser Photonen wird detektiert. Dies bedeutet, dass ein leicht zur Realität verschobenes Bild aufgenommen und generiert wird.

Daraus ergab sich die Überlegung, den Silizium-Fluor-Akzeptor (SiFA) in den Mizell- bzw. Nanopartikel-Kern einzubringen, um so die Weglänge des emittierten Positrons durch die dicht-umliegenden Polymerketten zu verringern. Hierfür wurden zunächst die in Schema 31 dargestellten Polymere **P20** und **P21** synthetisiert. Dabei wurden die

hydrophoben Blöcke mittels SiFA-Br initiiert. Bei dem Polymer **P20** wurde 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) für den Aufbau des kernbildenden Teils verwendet und beim Polymer **P21** wurden HOx statistisch mit dem Alkin-modifizierten Monomer 2-Pent-4-ynyl-2oxazolin (PenOx) polymerisiert. Nach 4 h bei 120 °C wurde jeweils sequentiell der hydrophile Block mittels 2-Methyl-2-oxazolin (MOx) über 2 h bei 120 °C aufgebaut. Anschließend wurden die Reaktionen abgekühlt und mit offenem Schlenk über Nacht mittels Luftfeuchtigkeit bei Raumtemperatur terminiert.



Schema 31: Synthese von SiFA-funktionalisierten Polymeren **P20** und **P21**.

Die Polymere **P20** und **P21** wurden über mehrfache Fällung in kaltem Diethylether aufgereinigt und am Hochvakuum getrocknet. In Tabelle 26 sind die Blockzusammensetzungen, Dispersitäten und der hydrodynamische Durchmesser der Polymere **P20** und **P21** zusammengefasst.

Tabelle 26: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere **P20** und **P21**.

#	MOx ^a	HOx ^a	PenOx ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h /nm ^c
P20	49(40)	8(8)	-	5780	5373	1.09	11.24±1.22
P21	42(40)	8(5)	5(5)	5880	4789	1.15	16.77±2.45

a) Bestimmt über ¹H-NMR-Spektroskopie: Polymerisationsgrad und Molmasse, b) Molmasse M_n und Dispersitätsindex Đ wurden über GPC-Analyse bestimmt (PS Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr), c) hydrodynamischer Durchmesser wurde bestimmt über DLS-Messungen mit einer Konzentration von c = 1 mmol/L.

Über die ¹H-NMR-Spektroskopie konnte eine gute Umsetzung der Blöcke bestimmt werden. Die Dispersitäten von 1.09 und 1.15 der jeweiligen Polymere **P20** und **P21** wiesen auf eine enge Molmassenverteilung hin. Die Polymere bilden in Wasser Mizellen von 11.24 ± 1.22 nm für **P20** und 16.77 ± 2.45 nm für **P21**. Diese Werte sind im Vergleich zu den Alkin-basierten Polymeren mit der SiFA-Gruppe am hydrophilen

Teil des Polymers (**P14-16**) größer, was mit dem hydrophoben SiFA-Rest im Kern zusammenhängt. Weiter sollte das Polymer **P21** in der Mikroemulsionspolymerisation mit dem Monomer **HDDMA** eingesetzt werden. Hierfür wurden drei verschiedene HDDMA-Mengen (50, 100, 200 Gew.-%) ausgewählt, um eine breite Größenverteilung der Partikel zu erhalten. Das Polymer **P21** wurde in Wasser gelöst und die entsprechenden Anteile an HDDMA, 5 Gew.-% Heptadekan und 0,1 Gew.-% AIBN wurden hinzugefügt. Das Gemisch wurde anschließend mit Argon 30 Minuten durchströmt und 5 Minuten im Ultraschallbad homogenisiert. Zum Starten der Polymerisation im Kern wurde die Reaktionslösung auf 65 °C über Nacht erhitzt. Nach Abkühlen wurden die jeweiligen Nanopartikel-Lösungen 2-mal 30 Minuten zentrifugiert und die wässrige Phase abdekantiert. Das Wasser wurde über Gefriertrocknung entfernt und der erhaltene Feststoff in Chloroform aufgenommen. Die im organischen Lösungsmittel gelösten Partikel wurden in kaltem Diethylether gefällt und am Hochvakuum getrocknet. Die Charakterisierung der erhaltenen Nanopartikel **NP25-27** erfolgte über die Größenbestimmung mittels dynamischer Lichtstreuung. In Tabelle 27 sind die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser in Wasser (a) und Methanol (b) zusammengefasst. Die Messungen in Wasser zeigten den erwarteten Trend der Partikelvergrößerung mit steigendem HDDMA-Anteil. Zusätzlich fiel auf, dass die Größen von 50 – 140 nm mit entsprechendem HDDMA-Anteil von 50 – 200 Gew.-% größer waren, als bei dem analogen Polymer **P15**, bei welchem die SiFA-Gruppe am hydrophilen Teil gebunden ist. Obwohl die Polymere **P15** und **P21** ein ähnliches Verhältnis von hydrophil:hydrophob mit 3,42 für **P15** und 3,23 für **P21** besitzen, sind die erhaltenen Durchmesser in Wasser um ein Vielfaches größer unter der Verwendung von **P21**. Ausschlaggebend hierfür ist der fast doppelt so große Mizelldurchmesser von **P21** im Vergleich zu **P15**.

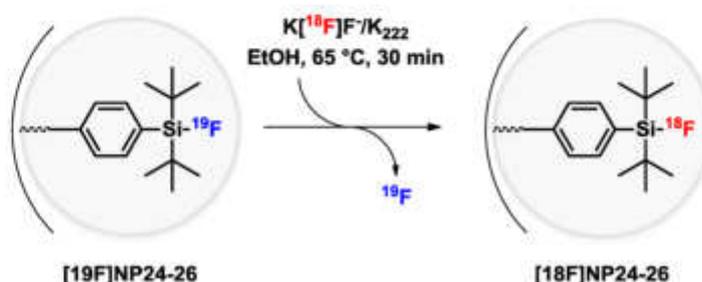
Tabelle 27: Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel **NP25-27** ausgehend vom Polymer **P21** gemessen in Wasser (a), Methanol (b).

#	HDDMA/ Gew.-% [*]	d_h /nm ^a	d_h /nm ^b
NP25	50	48.44 ± 1.52 (0.29±0.02)	26.43 ± 4.01 (0.29±0.02)
NP26	100	62.92 ± 10.25 (0.20±0.01)	27.97 ± 2.33 (0.27±0.01)
NP27	200	141.6 ± 20.5 (0.48±0.05)	32.11 ± 5.07 (0.24±0.01)

* Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 1mM Polymerlösung, 5 Gew.-% Heptadekan, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 min Sonifizierung, 65 °C über Nacht, PDIs der jeweiligen DLS-Messungen sind in Klammern angegeben.

Dieser resultiert aus dem Vorliegen der SiFA-Gruppe im Mizellkern. Im Inneren der Mizelle verteilt sich der hydrophobe SiFA-Rest, durch den sterischen Anspruch, innerhalb der zusammengeknäulten hydrophoben Ketten. Dies führt wiederum zur

Ausdehnung des hydrophoben Teils und somit zur Vergrößerung des hydrodynamischen Durchmessers in Wasser. Dieser Effekt ist bei den Nanopartikeln ausgehend von Polymer **P15** nicht vorhanden, da die SiFA-Gruppen durch die Bindung an die hydrophilen Methylketten beweglicher sind und so der sterische Anspruch verringert werden kann. Im Vergleich dazu zeigten die gemessenen Durchmesser in Methanol keine Quellung, wie die Nanopartikel basierend auf dem Polymer **P15**. Im Gegenteil, die Werte der Methanol Messungen wiesen unabhängig von der eingesetzten HDDMA-Menge eine Größe von ungefähr 30 nm auf. Eine mögliche Erklärung dieses Effekts kann die Solubilisierung des hydrophoben Teils durch das Methanol sein. Hierdurch können sich die hydrophoben Ketten im Mizellkern umorientieren und dichter zusammen kommen. Hierdurch wirken die Nanopartikel in Methanol kleiner.



Schema 32: ^{18}F -Markierung der SiFA-Moleküle im Kern der Nanopartikels **NP25-27** über die Isotopen-Austausch-Reaktion in Ethanol bei 65 °C für 30 Minuten.

Anschließend wurde versucht die Nanopartikel **NP25-27** in der Einrichtung des medizinischen Isotopen-Zyklotrons der Universität von Alberta (Kanada) mit dem ^{18}F -Isotop zu markieren. Bei der in Schema 32 beschriebenen Isotopen-Austausch-Reaktion muss die Zugänglichkeit zum austauschenden Atom gewährleistet sein. Die Reaktion wurde in Ethanol bei 65 °C für 30 Minuten mittels ^{18}F -markiertem Krytofix[®]222 durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass ein Isotopen-Austausch im Inneren der Mizelle unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen stattfindet, da radiochemische Ausbeuten von um die 40 % erhalten werden konnten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 28 zusammengefasst.

Tabelle 28: Radiochemische Ausbeuten von **NP25-27** über die Isotopen-Austausch-Reaktion.

#	NP25	NP26	NP27
Radiochemische Ausbeute* / %	39	40	39

*bestimmt über Radio-HPLC, durchgeführt in der Arbeitsgruppe Schirmacher.

Ein solcher Ansatz zur Verbesserung der Auflösung der PET über Einbindung des Radiopharmakons in ein dichtes Polymernetzwerk wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Es wurden Ansätze zur Kombination mit Computer-Tomographie (CT)

oder der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) beschrieben.^[221] Weiter andere Gruppen beschäftigen sich mit der Parameteroptimierung der Bildrekonstruktion^[222] oder der Entwicklung von effizienteren PET-Verfahren durch Verringerung des Signal-zu-Rauschen-Verhältnisses über die TOF (engl.: *time-of-flight*)-Methode.^[223]

6.2.5 Zusammenfassung

In diesem Kapitel konnten erste SiFA-modifizierte Poly(2-oxazolin)-Systeme dargestellt werden. Das SiFA-Derivat **SiFA-Br** wurde als Initiator in der CROP von 2-Oxazolinen eingesetzt, wodurch funktionalisierte Amphiphile unterschiedlicher Zusammensetzung hergestellt werden konnten. Diese wurden in der Mikroemulsion eingesetzt, um SiFA-modifizierten Nanopartikel im Größenbereich von 20 - 100 nm zu erhalten. Weiter konnten einige der synthetisierten Nanopartikel in der Einrichtung des medizinischen Isotopen-Zyklotrons der Universität von Alberta (Kanada) mit dem ¹⁸F-Isotop radioaktiv markiert und in *in vivo* Experimenten untersucht werden. Dabei wurde der Fokus auf die Größen-abhängige Tumoraufnahme über der EPR-Effekt gelegt. Es konnte gezeigt werden, dass im Falle des betrachteten mäuse-spezifischen Modells EMT-6 eine Partikelgröße von 30 nm im Vergleich zu 20 nm großen Partikeln eine um 80 % bessere Tumoraufnahme zeigte.

7. Darstellung von Nanopartikel-Multimeren

In diesem Kapitel wird die Mikroemulsion I aus Kapitel 4.1 verwendet, um über Alkin-funktionalisierte Poly(2-oxazolin)e Nanopartikel unterschiedlicher Größe zu erhalten. Unter Verwendung von Piperazin als Terminierungsreagenz können die Partikeloberflächen mit dem Chelat-Liganden 4'-(4-(Bromomethyl)phenyl)-2,2':6',2"-terpyridin (tpy-Br) modifiziert und anschließend über Eisen(II)ionen miteinander komplexiert werden.

Zielsetzung

In diesem Kapitel sollen erste Untersuchungen zur Assemblierung von Nanopartikeln über Metall-Ligandwechselwirkungen durchgeführt werden. Auf Basis der Mikroemulsion unter Verwendung von verschiedenen endfunktionalisierten Poly(2-oxazolin)en als Makromonomere, sollen unterschiedlich viele Modifizierungsstellen auf der Partikeloberfläche geschaffen werden, um eine kontrollierte Aggregation der Nanopartikel zu erreichen. Die Analytik erfolgt über DLS-Messungen und TEM-Aufnahmen.

7.1 Anisotrope Partikel

Die Entwicklung in der Nanopartikel-Synthese hat über die letzten Jahrzehnte zur Darstellung von Partikeln unterschiedlichster Gestalt und chemischen Zusammensetzungen geführt.^[224] Die Nanopartikel in der Form eines Würfels, einer Scheiben^[225] oder in Stäbchenform basieren vor allem auf Metallen, wie z.B. Gold^[226], Silber oder Metalloxiden^[227]. Weiter rückte die Synthese von Kern-Schale- und Hybrid-Partikeln auf Basis von anorganischen Materialien in den Fokus zur Darstellung von multifunktionalen Nanomaterialien für katalytische^[228] und biomedizinische Anwendungen^[229]. Aber auch in dem Bereich der organischen Polymere wurde sich auf die Darstellung von anisotropen Nanostrukturen mit voneinander getrennten Teilen fokussiert. Dabei basieren diese Strukturen entweder auf Verknüpfung zweier oder mehrerer Partikel oder auf einen Partikel mit unterscheidbarer Oberfläche. In Abbildung 72 sind schematisch beide Varianten dargestellt, unter (A) ein Janus-Partikel mit zwei verschiedenen Oberflächeneigenschaften I und II und unter (B) eine Verknüpfung, in rot dargestellt, zweier Nanopartikel zu einem Dimer.

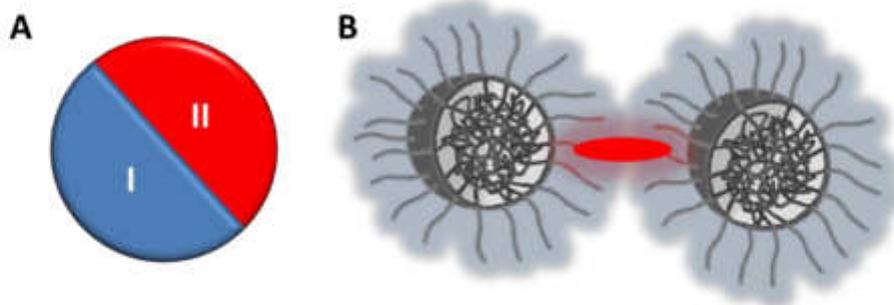


Abbildung 72: Schematische Darstellungen von (A) einem Janus-Partikel und (B) einem Nanopartikeldimeren mit der Verknüpfungsstelle in rot.

In den nächsten Abschnitten wird zunächst genauer auf die in der Literatur bekannten Systeme zu den Janus-Partikel und den Nanopartikelverknüpfungen eingegangen und anschließend das in dieser Arbeit verwendete System beschrieben und erläutert.

Polymere Janus Partikel

Der Begriff des Janus Partikels leitet sich von dem römischen Gott des Anfang und des Endes ab, welcher als zweiköpfiger Mann dargestellt wird. Allgemein zählen Janus-Partikel zu den anisotropen Partikeln. Diese bilden den Oberbegriff zu den Partikeln mit verschiedenen physikalischen bzw. chemischen Eigenschaften durch strukturelle Unterschiede oder unterschiedlicher Oberflächenbeschaffenheit.^[230]

Zhang *et al.* synthetisierten 2015 Janus Partikel über mizellare Dimere basierend auf dem Triblockcopolymer Poly(methylmethacrylat)-*b*-poly(2-zimtsäureethylmethacrylat)-*b*-poly(2-dimethylaminoethylmethacrylat) (PMMA-*b*-PCEMA-*b*-PDMAEMA). In Abbildung 73 sind die dazu gehörigen TEM Aufnahmen dargestellt. Der PMMA-Block des Polymers bildet zunächst ein verbrückendes Element zwischen den sich ausgebildeten Partikeln aus (A). Über UV-Bestrahlung kann eine Umstrukturierung zu den gewünschten Janus-Partikeln eingeleitet werden (B).^[231]

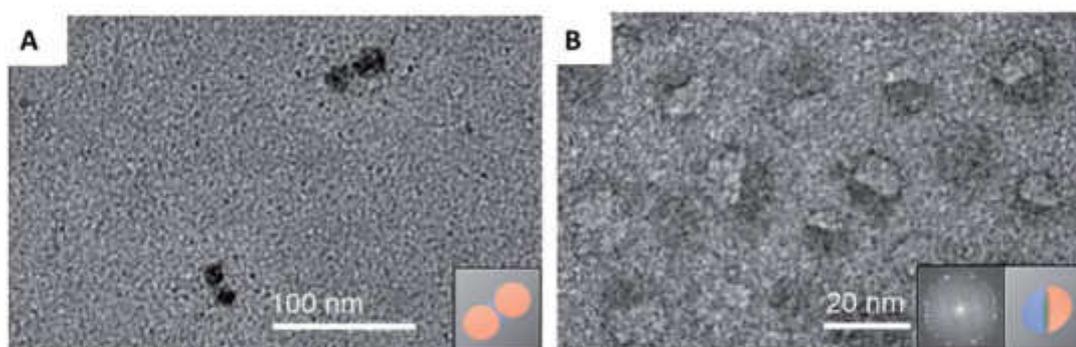


Abbildung 73: TEM Aufnahmen der mizellaren Dimere (A) und der Janus Partikel (B) nach der Synthesestrategie von Zhang et al.^[231]

Cheng et al. beschrieben den Aufbau von unimolekularen polymeren Janus Nanopartikeln über die Vernetzung des P2VP-Block des Triblockcopolymers Poly(styrol)-*b*-poly(vinylpyridin)-*b*-poly(ethylenglycol) (PS-*b*-P2VP-*b*-PEG) mit 1,4-Dibrombutan. Über diese kleinen Partikel konnten in DMF sogenannte „Supermizellen“ in einem Größenbereich von 50 – 115 nm dargestellt werden.^[232] Die Darstellung von polymeren Janus-Partikeln über Tensid-freie Emulsionspolymerisation zeigten *Pham et al.* über den Einsatz von RAFT-Poly(styrol)-*b*-poly(acrylsäure) (RAFT-Sty-*b*-AA) als Makro-RAFT. Dieses fungiert als Amphiphil bei der Einlagerung von Styrol in den Mizellkern, welcher den Partikelkern der entstehenden 25 nm großen vernetzten Partikel bildet. Durch Quellung der Nanopartikel mit Divinylbenzol und anschließender Polymerisation konnten so anisotrope Janus-Partikel dargestellt werden.^[233]

Nanopartikel-Verknüpfung

Weitere Methoden zur Darstellung von anisotropen Nanomaterialien stellt die Verknüpfung von Nanopartikeln dar. Diese können auf der Oberfläche oder im Kern mit unterschiedlichen chemischen oder physikalischen Eigenschaften ausgestattet sein, wodurch eine Anisotropie entsteht.

Manoharan und *Pine* entwickelten 2003 die Synthese von dicht gepackten, symmetrischen Partikelcluster auf Basis von Styrolpartikeln im Mikrometerbereich.^[234] Damit wurde der Grundstein für den Aufbau der sogenannten „Patchy Particles“ gelegt. 2012 zeigten *Pine et al.* die Darstellung von Oberflächen-modifizierten Partikelclustern, welche über Biotin-DNS-Wechselwirkungen unterschiedlich definierte Geometrien aufbauen können.

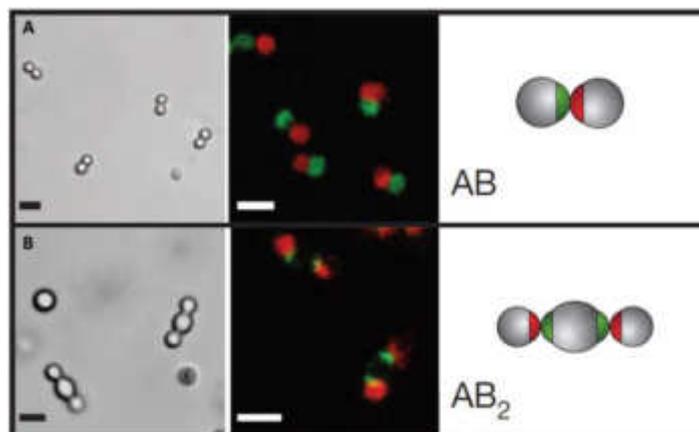


Abbildung 74: Spezifische direkte Bindung zwischen den kolloidalen Partikeln unter Hellfeldmikroskopie (links) und konfokalem Fluoreszenzmikroskop.^[235]

In Abbildung 74 sind zwei Beispiele der möglichen Geometrien dargestellt. Unter (A) ein AB- und unter (B) ein AB₂-System.^[235] Eine weitere Möglichkeit der intermolekularen Bindung zwischen diesen Partikeln stellten die Autoren ein Jahr später über Metallkoordination vor.^[236]

In der Literatur finden sich einige Beispiele zu der Verknüpfung von Gold-Nanopartikeln über bestimmte Linker zur Darstellung von Dimer-Strukturen. *Lim et al.* modifizierte 20 – 30 nm großen Gold-Nanopartikel mit DNS-Einzelsträngen und durch Zugabe des komplementären Stranges wurden die beiden Partikel über die Hybridisierung der DNS miteinander verknüpft.^[237] Auch *Busson et al.* arbeiteten in dem Bereich der Dimerisierung von Gold-Nanopartikeln über die DNS-Hybridisierung, wohingegen sie sich auf asymmetrische Dimere und unterschiedliche Abstände zwischen diesen fokussierten.^[238]

7.2 Ergebnisse und Diskussion: Darstellung von Nanopartikel-Multimeren über Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplexe

In dieser Arbeit sollte das in Abbildung 75 dargestellte Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex-System als Verknüpfungsmethode der polymeren Nanopartikel verwendet werden. Ziel ist es die Partikel so in räumliche Nähe zu bekommen, um die Funktionalisationsdichte zu erhöhen. Zudem ergibt sich dadurch auch die Möglichkeit über eine Art „Baukastensystem“ Partikel mit unterschiedlichen Eigenschaften bzw. beladen mit unterschiedlichen Wirkstoffen miteinander zu verknüpfen.

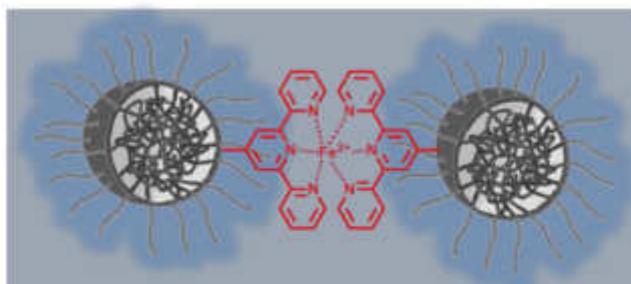
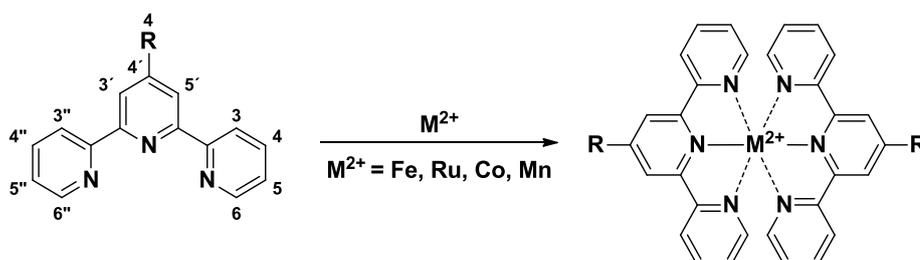


Abbildung 75: Nanopartikelverknüpfung über einen Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex.

Die im Anschluss beschriebene Methode der Nanopartikelverknüpfung basiert auf der Masterarbeit^[239] mit dem Titel „*Synthese und Charakterisierung von polymeren Nanopartikeln mit Terpyridin-Einheiten*“. Es wurden aufbauend Optimierungen hinsichtlich der Nanopartikelgröße und Steuerung der Nanopartikelverknüpfungen betrachtet und untersucht.

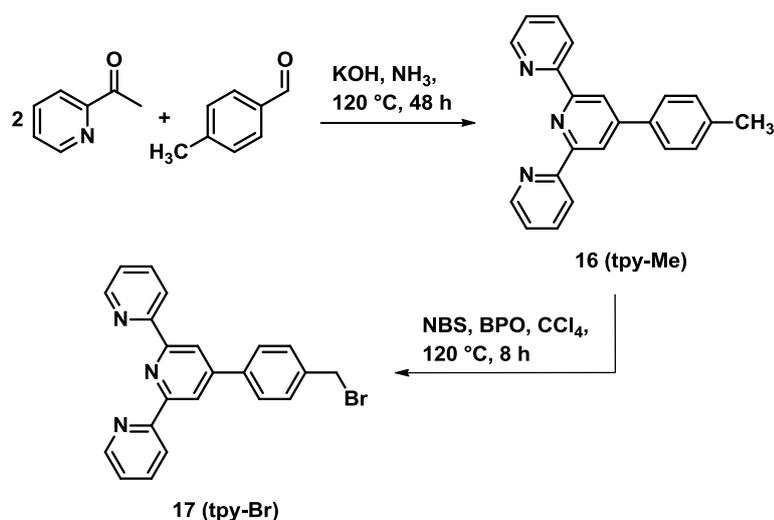
7.2.1 Synthese des Terpyridin-Motivs

Das Terpyridin-Molekül ist ein Stickstoffheterozyklus, welcher 1932 von *Morgen und Burstall* als Nebenprodukt bei der Dehydrierung von Pyridin entdeckt wurde.^[240] Es handelt sich um einen weißen Feststoff, welcher die Fähigkeit besitzt Übergangsmetallionen wie Cobalt(II), Kupfer(II), Eisen(II), Nickel(II) und Ruthenium(II) außerordentlich effektiv und stabil zu komplexieren.



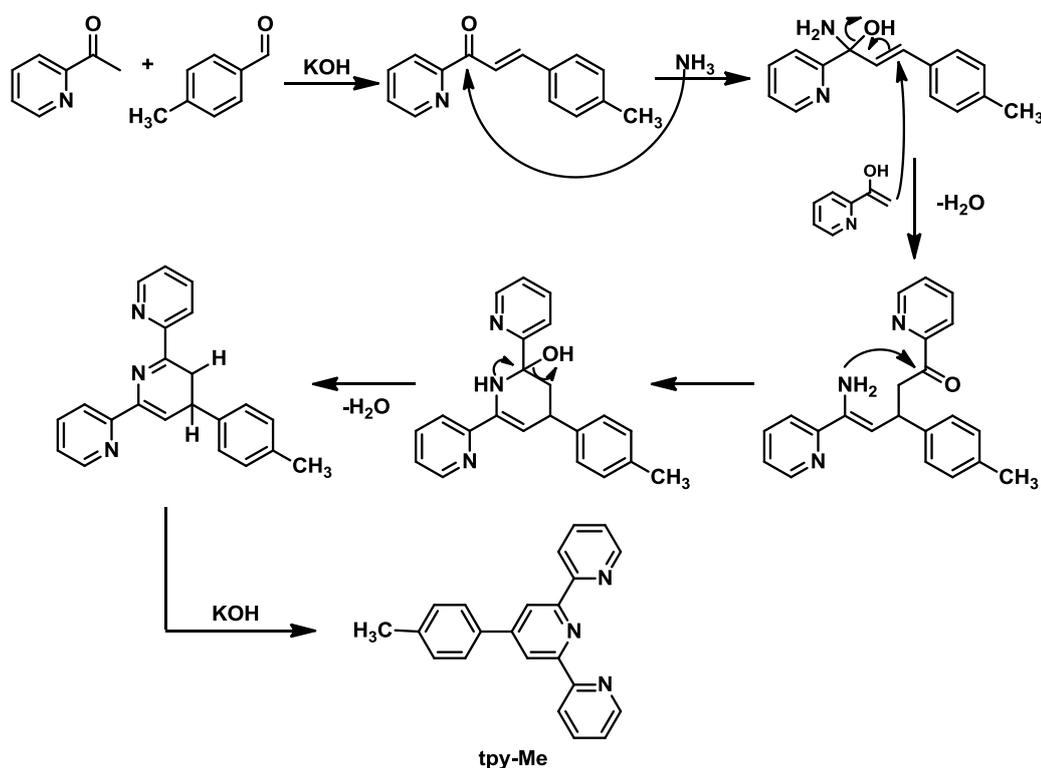
Schema 33: Komplexierung eines 4-funktionalisierten 2,2':6',2''-Terpyridins mit einem Metall zu einem Bis-Terpyridin-Metall-Komplex.

Aus diesem Grund wird dieser dreizählige Chelatligand gerne in der Komplexchemie eingesetzt.^[241] In Schema 33 ist die Komplexierung eines an der 4-Position derivatisierten Terpyridin mit einem Metallion zu einem Bis-Terpyridin-Metall-Komplexes. Erste Synthesen hinsichtlich derivatisierter Terpyridin-Moleküle wurden 1961 ausgehend von 2-Acylpyridinen, Aldehyden und Ammoniak entwickelt.^[242] *Constable* und *Ward* beschrieben 1990 eine Zweistufensynthese ausgehend von 2-Pyridincarboxylat und Aceton, über die Bildung eines Triketons und anschließender Kondensation zum Terpyridingerüstes.^[243] In Schema 34 ist die zweistufige Synthese des Terpyridin-Liganden **tpy-Br** nach *Xu et al.*^[244] dargestellt.



Schema 34: Reaktionsschema der Synthese von 4'-(4-(Bromomethyl)phenyl)-2,2':6',2''-terpyridin (tpy-Br).

Dabei wird im ersten Reaktionsschritt *p*-Toluolaldehyd mit zwei Äquivalenten 2-Acetylpyridin in einer wässrigen KOH/NH₃-Lösung in 36 Stunden umgesetzt. Das Terpyridin-Derivat **tpy-Me** entsteht über eine Aldolkondensation zwischen zwei 2-Acetylpyridinen und *p*-Toluolaldehyd und anschließender Halbaminbildung durch den nukleophilen Angriff des zugesetzten Ammoniaks. Nach Wasserabspaltung wird durch einen intramolekularen Angriff des Amins am entstandenen Carbonylkohlenstoff der mittlere Terpyridinring gebildet. Die Aromatizität des Ringes wird über Abspaltung eines weiteren Äquivalents Wasser und Deprotonierung des *para*-ständigen Wasserstoffatoms erreicht. Der Mechanismus ist in Schema 35 dargestellt.



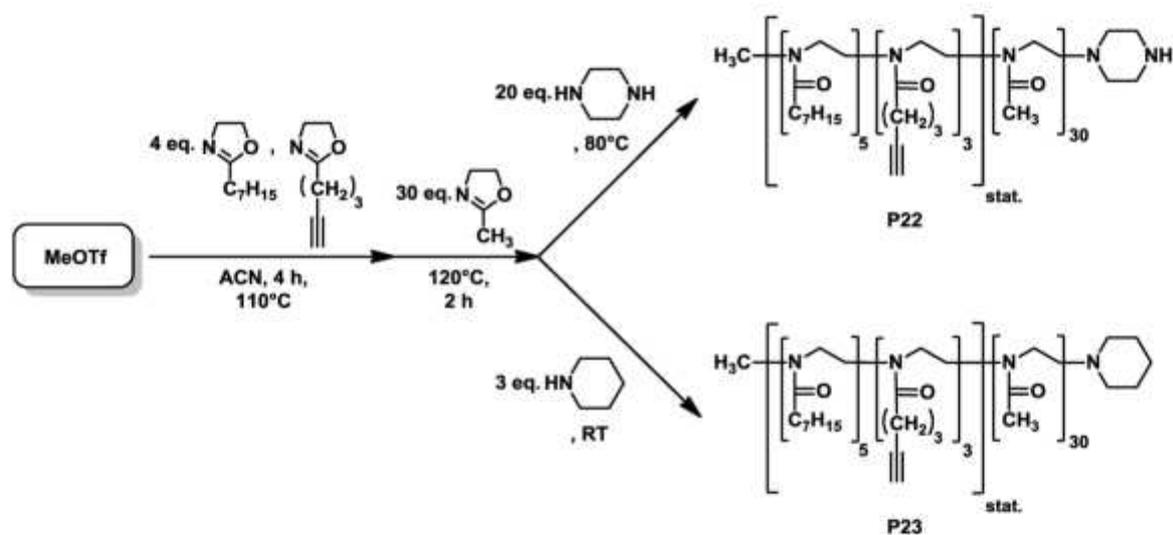
Schema 35: Mechanismusvorschlag zum **tpy-Me** (16).

Die Aufreinigung erfolgte über Umkristallisation in Diethylether und die Verbindung **tpy-Me** konnte mit einer Ausbeute von 75 % erhalten werden. Im nachfolgenden Reaktionsschritt erfolgt eine Wohl-Ziegler-Reaktion, wodurch die Methylgruppe in Allylstellung mittels *N*-Bromsuccinimid (NBS) bromiert wird. Das gewünschte Produkt konnte mit einer Ausbeute von 40 % erhalten werden.

7.2.2 Polymersynthese und Charakterisierung

Im nächsten Abschnitt wird auf die Polymersynthese der zwei Polymere **P22** und **P23** für die spätere Nanopartikelsynthese eingegangen. In Schema 36 ist das

Syntheschema der Polymerisation dargestellt. Zuerst wurde mittels des Initiators Methyltriflat (MeOTf) die Polymerisation mit dem hydrophoben Block bestehend aus 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) und 2-Pent-4-ynyl-2-oxazolin (PenOx) in Acetonitril begonnen. Nach 4 h Erhitzen bei 110 °C wurde nach Abkühlen der Reaktion 2-Methyl-oxazolin (MOx) hinzugegeben und somit sequentiell an den hydrophoben Block polymerisiert. Der hydrophile Block wurde 2 h bei 120 °C aufgebaut, bevor der Polymerisationsansatz geteilt wurde. Dabei wurde das Polymer **P22** mittels eines leichten Überschusses an Piperidin (3 eq.) bei Raumtemperatur und das Polymer **P23** mit einem hohen Überschuss an Piperazin (20 eq.) bei 80 °C über Nacht terminiert. Anschließend wurden die Polymere **P22** und **P23** über Dialyse gegen Wasser (MWCO = 1000) für 48 h aufgereinigt. Nach Gefriertrocknung wurde der Rückstand in Chloroform aufgenommen und in Diethylether gefällt. Die entstandenen Feststoffe wurden am Hochvakuum getrocknet. Somit unterscheiden sich die Polymere **P22** und **P23** lediglich in der Terminierung.



Schema 36: Reaktionsschema der Polymersynthesen **P22** und **P23**.

Zur Charakterisierung der Polymere **P22** und **P23** wurden die Blockzusammensetzungen und die Molmassen über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, sowie GPC bestimmt und jeweils eine 1 mM Polymerlösung in Wasser mittels DLS vermessen. In Tabelle 29 sind die erhaltenen analytischen Daten der Polymer **P22** und **P23** zusammengefasst. Der erhaltene Polymerisationsgrad und die Blockzusammensetzungen stimmen mit den eingesetzten Äquivalenten gut überein, weiter wiesen die Dispersitäten D der Polymere **P22** und **P23** mit jeweils 1.14 enge Molmassenverteilungen auf. Die hydrodynamischen Durchmesser von 11.6 ± 1.4 und 7.4 ± 0.2 nm für **P22** und **P23** liegen im erwarteten Bereich.

Tabelle 29: Analytische Daten der Polymere **P22** und **P23**.

#	HOx ^a	AOx ^a	MOx ^a	M _n ^a /g·mol ⁻¹	M _n ^b /g·mol ⁻¹	Đ ^b	d _h ^c /nm
P22	11(8)	14(8)	35(24)	6835	6024	1.14	11.6 ± 1.4
P23	11(8)	14(8)	42(24)	7430	5676	1.14	7.4 ± 0.2

a) Blockcopolymerzusammensetzung und Molmasse wurde über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt, die theoretisch eingesetzten Äquivalente sind in Klammern angegeben; b) Molmasse und Dispersität Đ wurden über GPC-Analyse bestimmt (PMMA Standards, DMF/5 mg·mL⁻¹ LiBr); c) Der hydrodynamische Durchmesser (d_h) wurde über DLS Messungen einer 1 mM Polymerlösung in Wasser bestimmt.

Im nächsten Abschnitt wird nun die Nanopartikelsynthese mittels der Polymere **P22** und **P23** beschrieben und erläutert.

7.2.3 Nanopartikelsynthese und Charakterisierung

Im folgenden Abschnitt wurden die erhaltenen Polymere **P22** und **P23** in der bereits entwickelten Nanopartikelsynthese eingesetzt. Dabei wurden unterschiedliche Mol.-% an **P22** und **P23** miteinander gemischt, um unterschiedlich viele Substitutionsmöglichkeiten über die Piperazin-Endgruppe von **P23** auf der Oberfläche der Partikel zu erhalten. Mit dieser Methode sollte eine kontrollierte Oberflächenfunktionalisierung mit dem Chelatliganden **tpy-Br** untersucht werden. In Abbildung 76 sind die Mischungsverhältnisse ausgehend von den Polymeren **P22** und **P23** mit 100:0, 95:5, 98:2, 99:1 und 100:0 schematisch dargestellt.

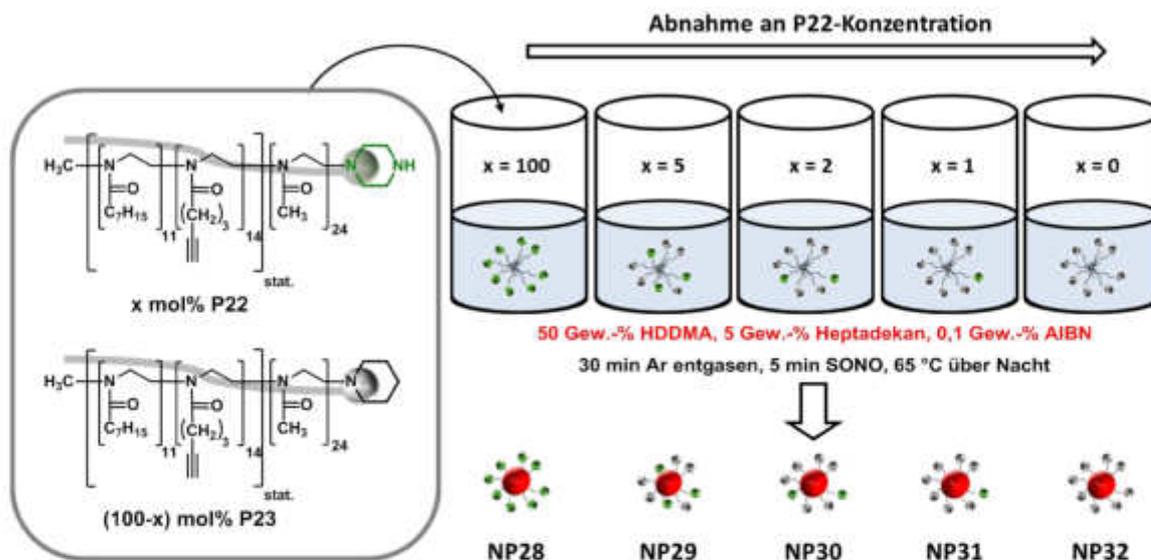


Abbildung 76: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese ausgehend von verschiedenen Mischungsverhältnissen der Polymere **P22** und **P23** von 0:100, 95:5, 98:2, 99:1 und 100:0.

Die Konzentration an dem Piperazin-endfunktionalisiertem Polymer **P22** nimmt dabei stetig ab. Somit stellt der Nanopartikel **NP32** mit dem Verhältnis 100:0 von **P22**:**P23**

ein nicht zu funktionalisierenden Partikel dar. Dieser Nanopartikel dient bei den folgenden Untersuchungen als Negativ-Probe. Für die Nanopartikel Herstellung wurden 50 Gew.-% an 1,6-Hexandioldimethacrylat (HDDMA) benutzt umso Partikelgrößen um die 40 nm zu erhalten. In Tabelle 30 sind die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser der DLS Messungen von einer 1 mg/mL Nanopartikellösung in Methanol gegeben. Die Größen liegen im erwarteten Bereich. Dies wies daraufhin, dass die Mischung von zwei unterschiedlich terminierten Polymeren keinen signifikanten Einfluss auf die Partikelbildung ausübt. Auch die gleichbleibenden PDIs um die 0,2 zeigten, dass die verschiedenen Mischanteile keine Störung in dem System hervorbringen.

Tabelle 30: Hydrodynamische Durchmesser der synthetisierten Nanopartikel **NP28-32** mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren **P22** und **P23**.

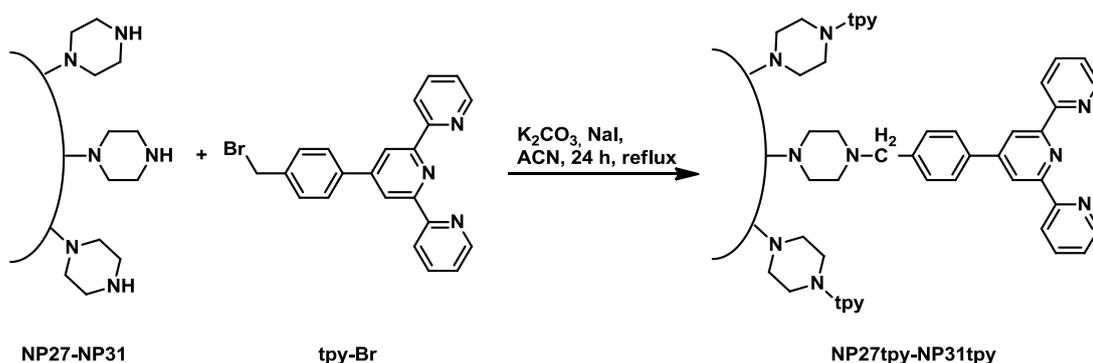
#	P22:P23 / mol%	d_h^* /nm	PDI*
NP28	100:0	41.80 ± 3.94	0.25
NP29	5:95	30.56 ± 0.76	0.24
NP30	2:98	39.22 ± 0.90	0.20
NP31	1:99	37.16 ± 2.02	0.21
NP32	0:100	34.80 ± 0.94	0.36

*Der hydrodynamische Durchmesser und der PDI wurden mittels DLS-Messungen einer 1 mg/mL Nanopartikellösung in Methanol bei RT erhalten.

Im nächsten Schritt sollen die Nanopartikel **NP28-32** über eine nukleophile Substitution an der Piperazin-Endgruppe mit dem Terpyridin Motiv **tpy-Br** modifiziert werden, so dass Nanopartikel mit unterschiedlichen Anteilen an dem Chelat-Liganden erhalten werden.

7.2.4 Funktionalisierung der Nanopartikel mit dem Terpyridin-Motiv

In diesem Abschnitt wird nun die Oberflächenfunktionalisierung über die Piperazin-Endgruppen der erhaltenen Nanopartikel **NP28-32** über eine nukleophile Substitution mit dem Chelat-Liganden **tpy-Br** erläutert und charakterisiert. In Schema 37 ist die Reaktion, die auf der Schale stattfindet, dargestellt. Dabei wird die Benzylgruppe des Terpyridin-Derivats nukleophil vom Stickstoff-Atom des Piperazins angegriffen. Als Base wird Kaliumcarbonat (K_2CO_3) verwendet und in katalytischen Mengen Natriumjodid (NaI) hinzugegeben.



Schema 37: Schematische Darstellung der Oberflächenfunktionalisierung über die Piperazin-Endgruppe der **NP28-32** über eine nukleophile Substitution mit dem Chelat-Liganden **tpy-Br**.

Nach der Filtration der Nanopartikel-Lösungen zum Entfernen der Salze, erfolgte die Aufreinigung der modifizierten Partikel **NP28tpy-32tpy** über Dialyse gegen Chloroform (MWCO = 5000). Hierfür mussten zunächst die in 20%iger Ethanolllösung vorliegenden Dialysemembranen auf Methanol und anschließend auf Chloroform umkonditioniert werden (siehe Kapitel 9.1). Nach 24 h wurden die Inhalte der Schläuche eingengt und anschließend in kaltem Diethylether gefällt und nach Zentrifugation am Hochvakuum getrocknet. Anschließend wurden die hydrodynamischen Durchmesser der erhaltenen Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** vermessen. In Tabelle 31 sind die Ergebnisse zusammengefasst, zusätzlich sind zum Vergleich die Durchmesser der unfunktionalisierten Nanopartikel **NP28-32** in Klammern angegeben.

Tabelle 31: Hydrodynamische Durchmesser der funktionalisierten Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren **P22** und **P23**.

#	P22:P23 / mol%	d_h^* /nm	PDI*
NP28tpy	100:0	49.52 ± 1.84 (41,80 ± 3,94)	0.28
NP29tpy	5:95	58.01 ± 0.32 (30,56 ± 0,76)	0.19
NP30tpy	2:98	40.58 ± 2.11 (39,22 ± 0,90)	0.19
NP31tpy	1:99	46.34 ± 3.14 (37,16 ± 2,02)	0.24
NP32tpy	0:100	42.30 ± 2.91 (34,80 ± 0,94)	0.25

*Der hydrodynamische Durchmesser d_h und der PDI wurden mittels DLS-Messungen einer 1 mg/mL Nanopartikellösung in Methanol bei RT erhalten, in Klammern sind die hydrodynamische Durchmesser der unfunktionalisierten Partikel **NP28-32** angegeben.

Zu beobachten ist eine geringe Vergrößerung der Partikeldurchmesser nach der Oberflächenmodifizierung, die vergleichbar ist mit den Größenveränderungen aus Kapitel 4.2.3. Bei der Probe **NP29tpy** zeigte sich jedoch eine extreme Vergrößerung des hydrodynamischen Durchmessers von 30.56 ± 0.76 auf 58.01 ± 0.32 nm. Neben **NP28tpy**, besitzt Nanopartikel **NP29tpy** die wahrscheinlich höchste

Funktionalisierungsdichte. Aus diesem Grund wurde im Anschluss der Modifizierungsgrad der Terpyridin-Liganden auf der Oberfläche der jeweiligen Nanopartikel über UV/vis-Spektroskopie bestimmt. Hierfür wurde der aus der vorangegangenen Masterarbeit ermittelte Extinktionskoeffizient von $\epsilon_{\lambda} = 44628 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$ in Methanol benutzt.^[239] In Abbildung 77 sind die UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** gezeigt und zu sehen ist das Maximum bei einer Wellenlänge von 277 nm.

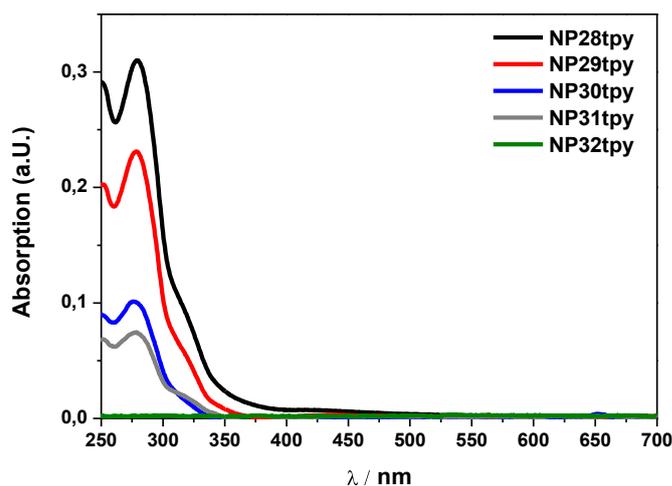


Abbildung 77: UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** gemessen in Methanol mit einer Konzentration von $c = 0,1 \text{ mg/mL}$.

Daraus ließen sich die Terpyridin-Modifizierungseffizienzen Mod_{tpy} der einzelnen Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** über das Lambert-Beer'sche Gesetz berechnen. In Tabelle 32 sind die erhaltenen Modifizierungseffizienzen prozentual angegeben. Hier zeigte sich der erwartete Trend, dass der Nanopartikel mit den meisten Piperazin-Endgruppen die höchste Beladung mit dem Chelatliganden von 43 % aufweist. Nanopartikel **NP32tpy** mit keiner Piperazin-Endgruppe zeigt auch keine Kopplung mit dem Chelatliganden.

Tabelle 32: Modifizierungseffizienzen der Nanopartikel **NP28tpy-32tpy**.

#	P22:P23 / mol%	Mod_{tpy} / %*
NP28tpy	100:0	43
NP29tpy	5:95	21
NP30tpy	2:98	11
NP31tpy	1:99	8
NP32tpy	0:100	0

* Die Modifizierungseffizienz wurde mittels UV/vis-Spektroskopie mit $\epsilon_{\lambda} = 44628 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$ in Methanol mit einer Konzentration von $c = 0,1 \text{ mg/mL}$ bestimmt.

Eine 100%ige Terpyridin-Modifizierung bei der Probe **NP28tpy** war nicht zu erwarten, da der Chelat-Ligand einen hohen sterischen Anspruch aufweist.

7.2.5 Komplexierung der Nanopartikel

In diesem Kapitel sollte nun die Komplexierung und die damit stattfindende Verknüpfung der Nanopartikel untereinander beschrieben und erläutert werden. Zunächst soll die Komplexbildung des Terpyridins insbesondere mit Eisen(II)ionen näher betrachtet werden und die daraus resultierenden möglichen Analysemethoden über UV/vis-Spektroskopie gezeigt werden.

Terpyridin-Komplexe mit Eisen(II)

Der dreizählige Ligand bildet sowohl Mono- (1:1) als auch Bis-Komplexe (1:2) mit verschiedenen Metallionen (Fe^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , etc.) aus.^[245] Im Folgenden lag der Fokus lediglich auf Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplexe, welche besonders stabil sind. Diese starke Stabilisierung der Eisen(II)-bis-Komplexe der Terpyridin-Chelate beruht auf einer hohen Ligandenfeldstabilisierungsenergie. Betrachtet man hierzu die in Abbildung 78 dargestellte d^6 -Elektronenkonfiguration des Eisen(II) liefert die d^6 -low-spin-Elektronenkonfiguration des Fe^{2+} -Zentrums die nötige Energie. Denn bei Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplexen ordnen sich die sechs Stickstoffatome des Terpyridins oktaedrisch um das Metallzentrum an. Dadurch werden die Orbitale d_{z^2} und $d_{x^2-y^2}$ energetisch angehoben, die Orbitale d_{xy} , d_{yz} und d_{xz} energetisch abgesenkt. Dieser Energiegewinn ist groß für die d^6 -Konfiguration mit low-spin-Anordnung, da bei dieser Konfiguration nur das energetisch günstige t_{2g} -Niveau mit sechs Elektronen besetzt ist.^[246]

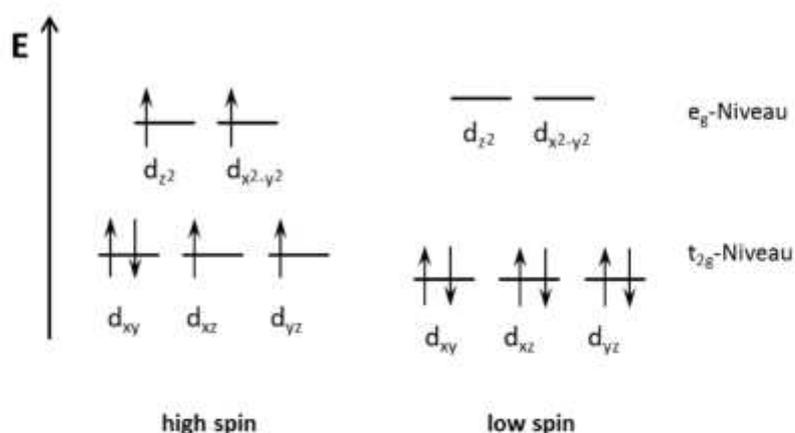


Abbildung 78: High und low Spin der d^6 -Elektronenkonfiguration des Eisens(II) bei der Bildung des oktaedrischen Terpyridin-Eisen(II)-Komplexes.

Der Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex bildet sich schnell und bei Raumtemperatur. Die schlagartig eintretende violette Färbung ist ein Indikator für die Bildung eines solchen Bis-Komplexes. Typisch für Eisen-Komplexe ist die in Abbildung 79 gezeigte *metal to ligand charge transfer*-Bande (MLCT), die bei hohen Wellenlängen auftritt und die für

die intensive Farbe verantwortlich ist. Oft wird auch die *metal centered*-Bande (MC) bei niedrigeren Wellenlängen beobachtet.^[247]

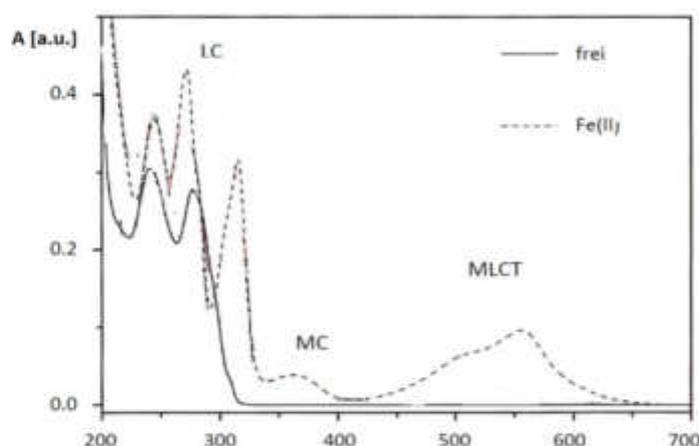


Abbildung 79: UV/Vis-Spektrum eines unkomplexierten-(durchgezogene Linie) und eines komplexierten (gestrichelte Linie) Terpyridinliganden.

Komplexierung der Nanopartikel NP28tpy-32tpy über Fe(II)-Ionen

Im folgenden Schritt sollten die Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** über die Komplexierung der auf der Oberfläche befindlichen Terpyridin-Einheiten miteinander verbunden werden. Hierfür wurde die in Abbildung 80 dargestellte Reaktion durchgeführt.

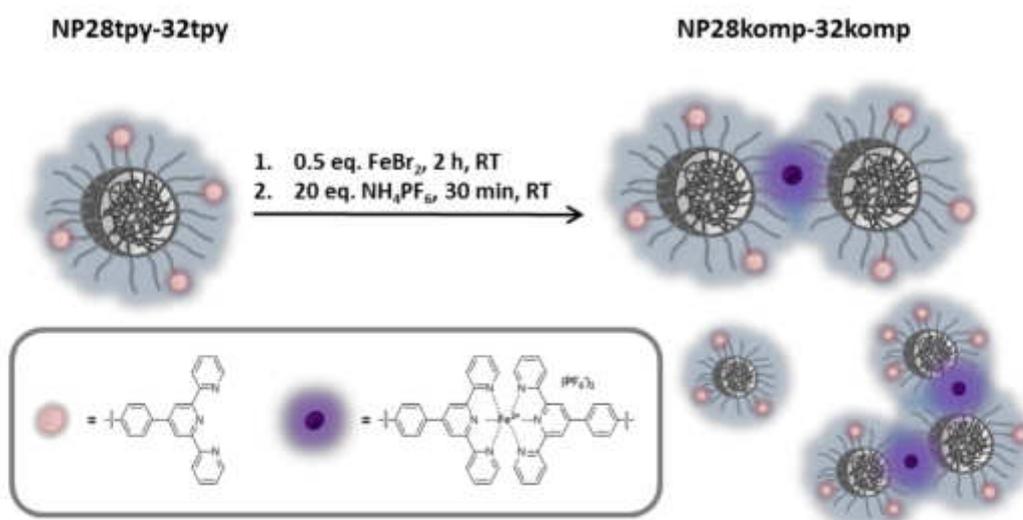


Abbildung 80: Schematische Darstellung der Komplexierung der Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** über FeBr_2 zu den Nanopartikel-Komplexen **NP28komp-32komp**, Terpyridin-Einheiten in rosa und die Terpyridin-Eisen(II)-Komplexe in violett.

Im ersten Schritt wurden die jeweiligen Nanopartikel in Methanol vorgelöst und 0.5 eq. FeBr_2 bezogen auf die über UV/vis-Spektroskopie bestimmte Terpyridin-Modifizierung zu den Nanopartikellösungen gegeben. Bis auf die Reaktionslösung **NP28komp**,

verfärbten sich die restlichen Lösungen augenblicklich violett. Nach zwei Stunden Rühren bei Raumtemperatur, wurde ein Überschuss (20 eq.) an einer wässrigen NH_4PF_6 -Lösung zu den entsprechenden Komplexierungen gegeben und weitere 30 Minuten bei Raumtemperatur rühren gelassen. Anschließend wurden die ausgefallenden Salze abzentrifugiert und das organische Lösungsmittel entfernt. Die wässrigen Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp** wurden dann über Dialyse gegen Wasser für 48 h (MWCO = 5000) weiter aufgereinigt, gefriergetrocknet und gefällt. Somit wurden die Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp** als leicht violette Feststoffe erhalten.

Weiter wurde die erfolgreiche Komplexierung der Nanopartikel **NP28komp-32komp**, wie auch die nicht Komplexierung von **NP32komp**, über UV/vis-Spektroskopie gezeigt. In Abbildung 81 sind die UV/vis-Spektren der Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp** dargestellt. Die MLCT-Bande der Proben **NP28komp-31komp** bei ungefähr 570 nm sind deutlich erkennbar. Lediglich bei **NP32komp** fand keine Komplexierung statt, da keine Terpyridin-Einheiten auf der Oberfläche immobilisiert werden konnten.

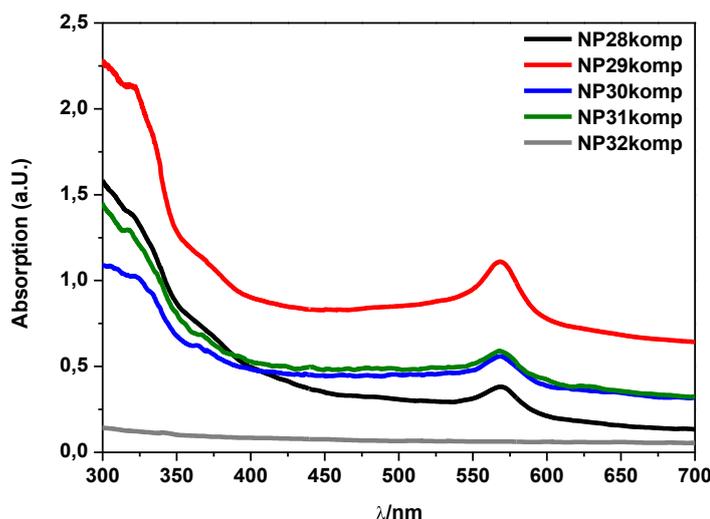


Abbildung 81: UV/vis Spektren der Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp** gemessen in Methanol.

Die DLS Messungen ergaben Ergebnisse mit sehr hohen Polydispersitäten und waren aus diesem Grund nicht auswertbar. In Tabelle 33 sind die erhaltenen Ergebnisse zusammengefasst. Alle Proben, ausgenommen **NP32komp**, zeigten hohe Standardabweichungen von bis zu 60 % bei **NP30komp** und PDIs zwischen 0,29 bis 0,98 für die jeweiligen Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-31komp**. Dabei zeigte die Probe **NP32komp** keine signifikante Änderung in der Größe des hydrodynamischen Durchmessers und mit einem PDI von 0,15 keinen Hinweis auf die Bildung von größeren Aggregaten.

Tabelle 33: Hydrodynamische Durchmesser der komplexierten Nanopartikel **NP28komp-32komp** mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren **P22** und **P23**.

#	P22:P23 / mol%	d_h^* /nm	PDI*
NP28komp	100:0	192.3 ± 51.2	0.98
NP29komp	5:95	87.22 ± 6.41	0.29
NP30komp	2:98	26.37 ± 16.37	0.64
NP31komp	1:99	44.13 ± 15.38	0.79
NP32komp	0:100	38.02 ± 1.16	0.15

*Der hydrodynamische Durchmesser d_h und der PDI wurden mittels DLS-Messungen einer 1 mg/mL Nanopartikellösung in Methanol bei Raumtemperatur erhalten.

Zusätzlich wurden TEM Aufnahmen von den jeweiligen Nanopartikel-Komplexen **NP28komp-32komp** angefertigt, um eine bessere Aussage über die Verknüpfung der Partikel untereinander treffen zu können. Hierfür wurden von den jeweiligen Proben eine Konzentration von 0,1 mg/mL in Wasser angesetzt und die Proben mit Uranylacetat versetzt. 20 μ L der entsprechenden Probe wurde auf das Kupfergrid gegeben und nach einer Minute wurde der Tropfen über ein Filterpapier vorsichtig entfernt. In Abbildung 82 sind die Aufnahmen in unterschiedlichen Skalierungen dargestellt, dabei entspricht der Maßstabsbalken bei (1) 200 nm, bei (2) 100 nm und bei (3) 50 nm und die Buchstaben A-E stehen für die Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp**. Auf den Aufnahmen ist die sphärische Morphologie der Nanopartikel von den einzelnen Proben zu erkennen, auch zeigt die Großaufnahme unter (1) eine einheitliche Größenverteilung der Nanopartikel und weist auch auf keine intermizellaren Vernetzungen hin. Die Größe der Partikel **NP28komp-32komp** liegen laut den TEM Aufnahmen zwischen 25 – 50 nm und sind damit geringfügig kleiner als die, welche über die DLS-Messungen ermittelt wurden. Die unkomplexierten Proben **NP28tpy-32tpy** zeigten hydrodynamische Größen um die 40 – 50 nm.^[29]

Betrachtet man die Probe **NP28komp**, welche den höchsten Anteil an Terpyridinen auf der Oberfläche besitzt, beobachtet man große Aggregate um die 100 – 150 nm. Der teils höhere Massenkontrast weist weiter auf übereinander liegende Partikel hin. Betrachtet man hierzu die Probe **NP32komp**, welche keine Terpyridin-Einheiten auf der Schale trägt, fällt auf, dass keine Aggregation der Partikel erkennbar ist und Einzelpartikel vorliegen. Weiter ist die größte Aggregatbildung bei der Probe **NP30komp** (C1-3) zu sehen. Die Terpyridin-Modifizierung von 11 % scheint optimal für die Bildung großer Nanopartikel-Cluster. Eine Erhöhung der Terpyridin-Modifizierung auf 21 % (**NP29komp**) bzw. 43 % (**NP28komp**) zeigte keine vermehrte Komplexbildung. Dies ist auf den sterischen Anspruch des Terpyridin als auch des Eisen(II)-bis-Komplexes zurück zu führen, was eine Limitierung zur Folge hat.

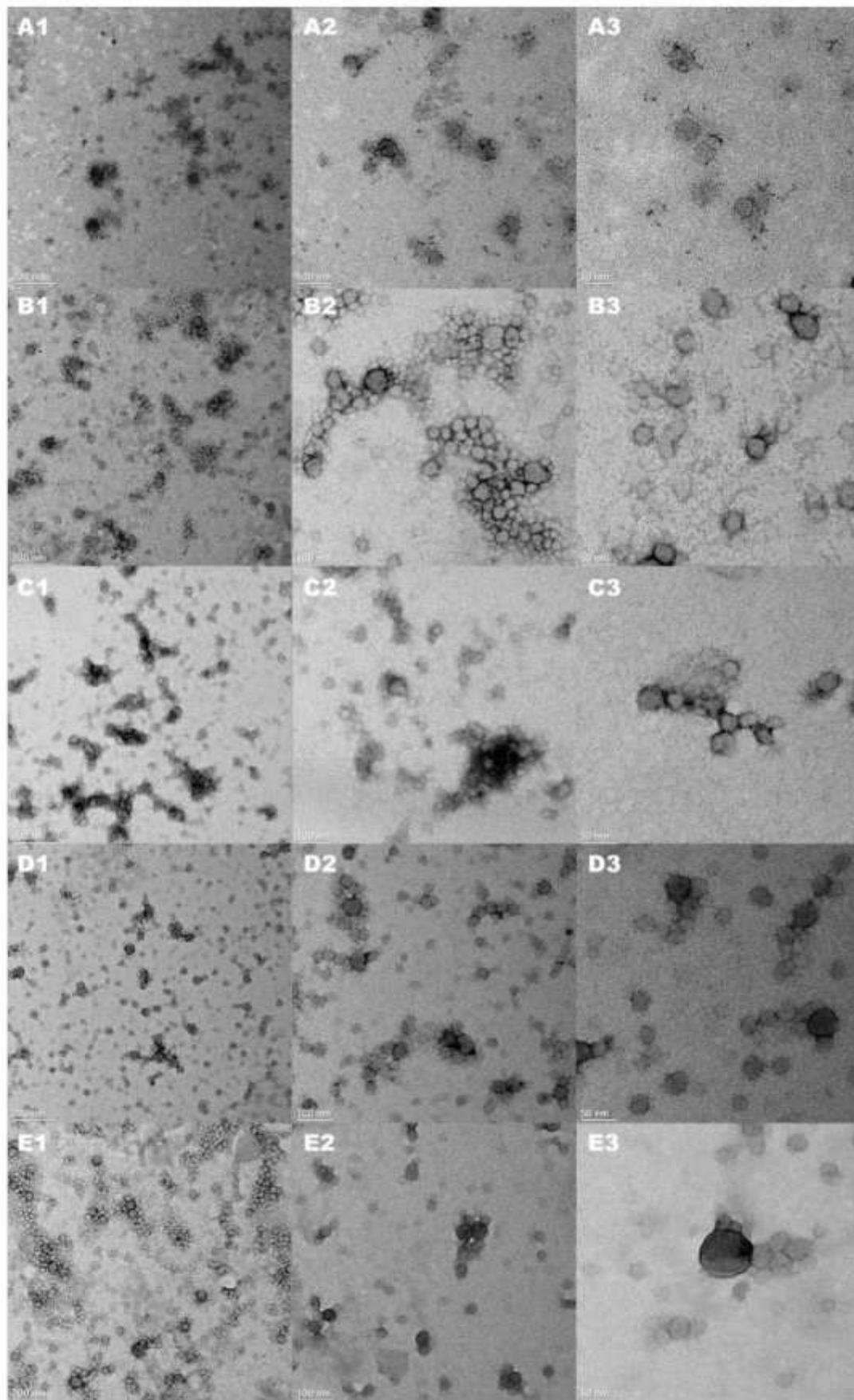


Abbildung 82: TEM-Aufnahmen der Nanopartikel-Komplexe **NP28komp-32komp**, A: **NP28komp**, B: **NP29komp**, C: **NP30komp**, D: **NP31komp**, E: **NP32komp**, 1: 200 nm, 2: 100 nm, 3: 50 nm Maßstab (Probenpräparation und Aufnahmen wurden von Frau M. Meuris, AK J. Tiller, Fakultät BCI, durchgeführt).

7.2.6 Zusammenfassung

In diesem Kapitel wurden die ersten Untersuchungen zur Assemblierung von Nanopartikeln basierend auf Poly(2-oxazolin)en über Metall-Ligandwechselwirkungen durchgeführt. Es wurden zwei verschieden endfunktionalisierte Blockcopolymere mit Alkinseitengruppen in unterschiedlichen Verhältnissen gemischt und als Makromonomere in der Mikroemulsion eingesetzt. Hierdurch wurden unterschiedlich viele Modifizierungsstellen auf der Partikeloberfläche geschaffen. Über eine nukleophile Substitution wurden so erfolgreich unterschiedliche Konzentrationen des Liganden 4'-(4-(Bromomethyl)phenyl)-2,2':6',2''-terpyridin (tpy-Br) auf der Schale der Partikel immobilisiert. Die funktionalisierten Nanopartikel wurden anschließend mittel Eisen(II)ionen über eine starke Metall-Ligandwechselwirkung zur Aggregation gebracht. Über DLS-Messungen und TEM-Aufnahmen konnten in Abhängigkeit der Ligand-Konzentration Nanopartikel-Assemblierungen beobachtet werden.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Entwicklung neuer und die Optimierung bestehender Verfahren zur Erkennung und Behandlung von Krebs, (neuro)degenerativen, sowie Stoffwechselerkrankungen stehen im Fokus der heutigen Wissenschaft. Ein vielversprechendes Konzept ist die Umsetzung einer patientenspezifischen Therapie verbunden mit einer Echtzeit-Diagnostik. Eine mögliche Vorgehensweise zur Realisierung dieses Konzeptes ist der Einsatz von multifunktionalen Nanopartikeln. Im Idealfall sind diese mit diversen funktionellen Molekülen ausgestattet, so dass sie gleichzeitig eine therapeutische Wirkung zeigen und für die Diagnostik eingesetzt werden können. Zur Funktionalisierung stehen sowohl die Partikeloberfläche, als auch das Partikelinnere zur Verfügung. Der Partikelkern wird in den meisten Fällen zur Einlagerung von hydrophoben Wirkstoffen genutzt. Hierdurch soll eine Anreicherung des im Kern eingeschlossenen Wirkstoffes im Tumorgewebe ermöglicht werden. Moleküle, die in der Lage sind gezielt krankes Gewebe zu adressieren, sollten auf die Partikeloberfläche gebracht werden. Die Immobilisierung bildgebender Moleküle auf der Oberfläche oder im Kern würde es zudem erlauben, den Wirkungsort eines sich freisetzenden Medikaments zeitaufgelöst visualisieren zu können.

Aus diesem Grund beschäftigte sich diese Arbeit mit der Darstellung von polymeren Nanopartikeln für den potentiellen Einsatz als Diagnostika in der Medizin. Als Ausgangspunkt stand die Entwicklung eines biokompatiblen Nanopartikelsystems, das variabel modifizierbar sein sollte, mit dem Ziel, unterschiedliche funktionelle Gruppen einfach und kontrolliert in das Nanopartikelsystem einführen zu können. Daher wurde das Poly(2-oxazolin)system als Basis für die Nanopartikelsynthese gewählt. Dieses weist neben einer guten Bioverträglichkeit, vielfältige Modifizierungsmöglichkeiten über die Wahl funktioneller Initiatoren, Terminierungsreagenzien und Monomeren auf.

Zunächst wurde in Kapitel 4 die Nanopartikelsynthese mithilfe der Mikroemulsionspolymerisation untersucht. Hierbei wurde in Wasser das hydrophobe Diacrylat-Monomer, 1,6-Hexadioldi(meth)acrylat (HDD(M)A), in Mizellen aus amphiphilen Poly(2-oxazolin)en eingelagert und unter radikalischen Bedingungen polymerisiert.

Das Ziel war, eine reproduzierbare Nanopartikelsynthese zu entwickeln, welche es ermöglicht, stabilisierte Nanopartikel unterschiedlicher Größe im Bereich von 20 – 100 nm herzustellen. Hinsichtlich der passiven Anreicherung über den EPR-Effekt (engl.: *enhanced permeability and retention*) in Tumorzellen, decken diese Nanopartikelgrößen einen interessanten Bereich ab. Um diese Flexibilität in der Nanopartikelgröße zu erhalten, sollten neben der HDD(M)A- und

Polymerkonzentration, der Polymerisationsgrad, der Homogenisierungsprozess mittels Ultraschall und die Polymerisationsdauer untersucht werden. In Abbildung 83 ist das verwendete Mikroemulsionssystem schematisch dargestellt.

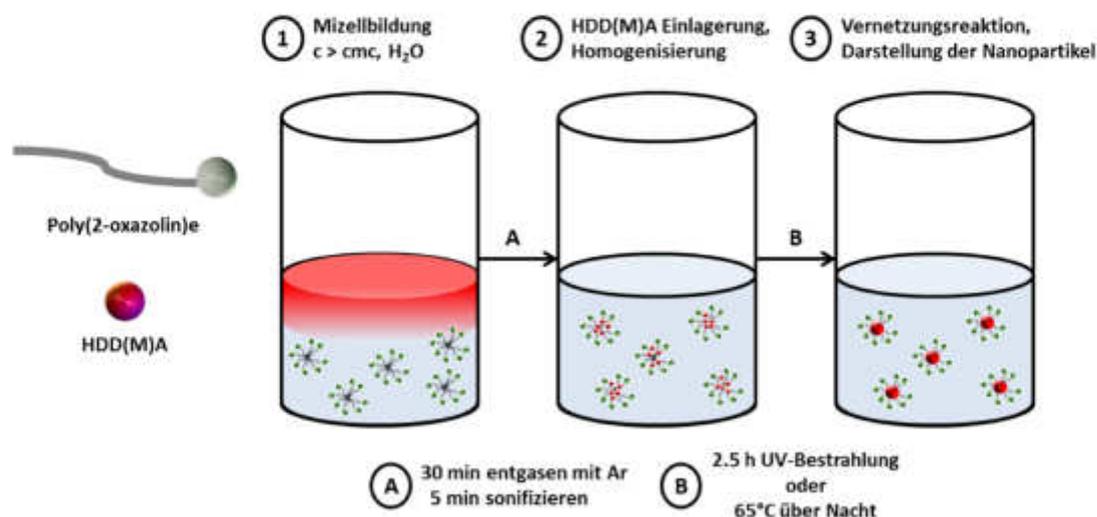


Abbildung 83: Schematische Darstellung der Mikroemulsionspolymerisation von HDD(M)A und amphiphile Poly(2-oxazolin)e.

Die amphiphilen Poly(2-oxazolin)e fungieren einerseits als Tenside und solubilisieren das hydrophobe Monomer HDD(M)A im Kern der gebildeten Mizellen. Zum anderen besitzen die Amphiphile eine funktionelle, radikalisch polymerisierbare Gruppe im hydrophoben Block, wodurch sie zusätzlich als Makromonomere in der Mikroemulsion dienen.

Zunächst wurde der hydrophobe Teil der amphiphilen Poly(2-oxazolin)e mit einer Alkin-Gruppe funktionalisiert und für die Nanopartikel-Stabilisierung verwendet. Weiter wurde die radikalische Kernvernetzung des Monomers HDDA mittels des UV-Initiators 2-Propanthiol und des Azo-Initiators Azobis(isobutyronitril) (AIBN) untersucht und miteinander verglichen. Über beide Startreaktionen konnte eine kovalente Bindung zwischen dem Polymer und dem eingelagertem Kernvernetzer HDDA hergestellt und somit stabile Nanopartikel erhalten werden. Aufgrund der deutlich einfacheren Probenpräparation und der Handhabbarkeit, wurde das AIBN-System favorisiert und im Weiteren als Standard-Initiator-System verwendet.

In Abbildung 84 sind die erhaltenen Ergebnisse auf Grundlage der Alkin-funktionalisierten Polymere **P1** und **P2** zusammengefasst. Es konnte gezeigt werden, dass die Nanopartikelgröße abhängig vom Polymerisationsgrad des Amphiphils (**P1** und **P2**) und der eingesetzten Menge des Kernvernetzers HDDA ist. Größere Polymere und höhere Mengen an eingelagertem HDDA führten zu größeren Nanopartikeln.

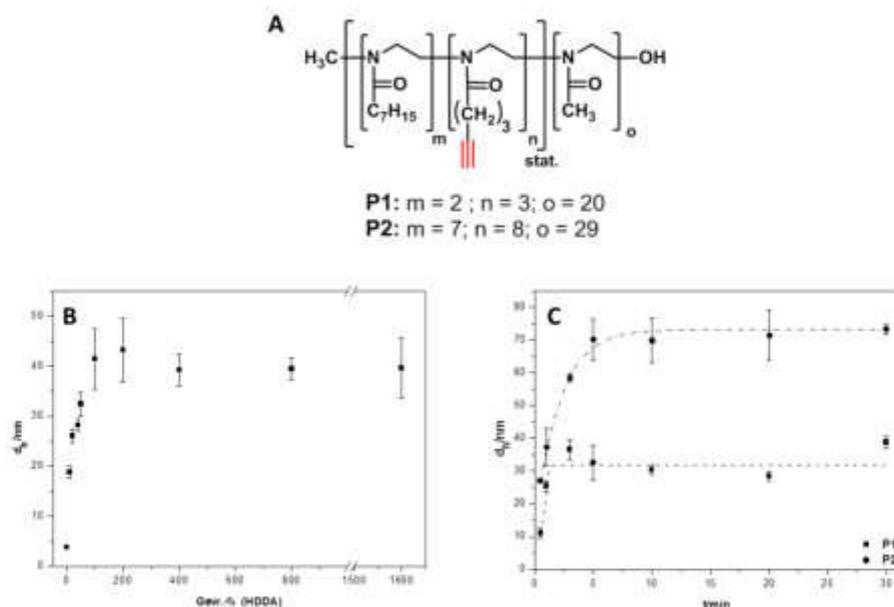


Abbildung 84: Polymerstrukturen von **P1** und **P2** (A), der Einfluss der HDDA-Menge (B) und der Einfluss der Ultraschallbehandlung auf die Partikelgröße (C).

Als ein weiterer wichtiger Einflussfaktor stellte sich die Homogenisierung des Partikelsystems mittels Ultraschallbehandlung heraus. Längere Sonifizierungszeiten führten zur maximalen Quellung der Mizellen mit dem hydrophoben Monomer HDDA und somit zu größeren Nanopartikeln. Über dieses Verfahren konnten gezielt polymere Nanopartikel auf Poly(2-oxazolin)-Basis über die Mikroemulsions-polymerisation im Größenbereich von 20 – 75 nm synthetisiert werden.

Für eine Verbesserung der kovalenten Vernetzung vom eingelagerten Monomer und dem umhüllenden Poly(2-oxazolin)s, wurde die Alkin- durch eine Acrylat-Funktion ersetzt. Dafür wurde ein neues Monomer, 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (**12**), erfolgreich über eine fünfstufige Synthese mit einer Gesamtausbeute von 38 % dargestellt.

Weiter wurden drei amphiphile Blockcopolymerer aufgebaut, welche im hydrophoben Teil des Polymers das Monomer **12** in Kern-Region (**P3**), in Schalen-Region (**P4**) oder statistisch (**P5**) mit 2-Heptyl-2-oxazolin eingebaut haben. In Abbildung 85 sind die jeweiligen Molekül- bzw. Polymerstrukturen dargestellt. Es wurde beobachtet, dass die Lage des Monomers **12** die Mizell- und die Nanopartikelbildung aufgrund der längeren Alkylkette beeinflusst. Dieser Effekt war am stärksten bei dem Polymer **P3** ausgeprägt. Der hydrodynamische Durchmesser der Polymermizelle von **P3** betrug $d_{h,P3} = 28.6 \pm 3.1$ nm und des entsprechenden kernvernetzten Nanopartikels $d_{h,NP1} = 22.3 \pm 2.5$ nm.

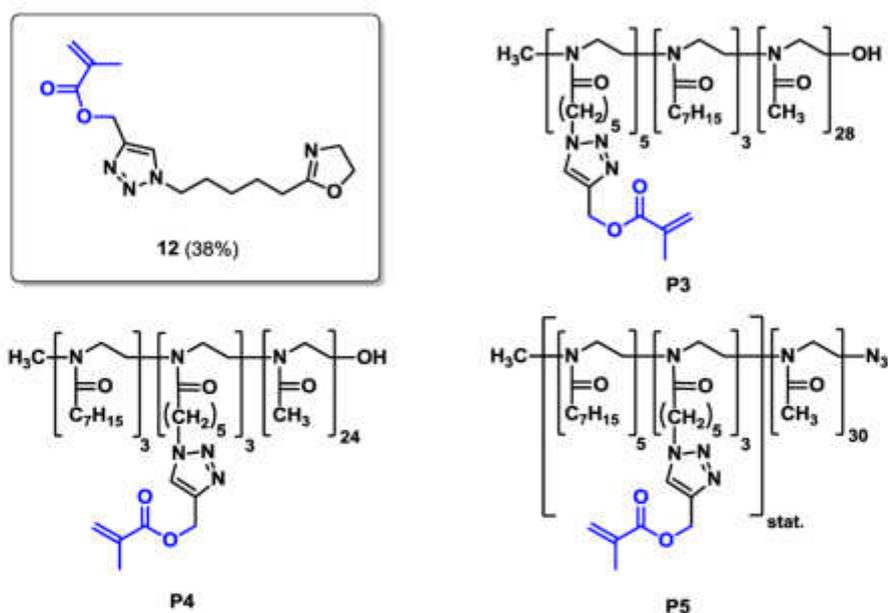


Abbildung 85: Molekülstrukturen des Acrylat-funktionalisierten Monomers 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat]-oxazolin) (**12**) und der amphiphilen Poly(2-oxazolin)e **P3-P5**.

Anschließend wurden im Kapitel 4.2.3 drei unterschiedlich große Nanopartikel (20, 40, 65 nm) mit biorelevanten Molekülen für das aktive Adressieren und Visualisieren von Tumorzellen dargestellt werden. Hierfür wurde zunächst ein Amin-endfunktionalisiertes Polymer, über die Reduktion der Azid-Endgruppe des Acrylat-funktionalisierten Polymers **P5**, synthetisiert. Nach vollständiger Umsetzung zum primären Amin, wurde das Polymer **P6** in der Mikroemulsionspolymerisation mit 0, 50 100 Gew.-% HDDMA eingesetzt. Hiermit konnten Nanopartikel im Größenbereich von 20 – 70 nm mit einer Amin-modifizierten Oberfläche erhalten werden. Für das gezielte Adressieren an kranke Zellen wurden Folsäure (FA) und eine RGD-beinhaltene Peptidsequenz (GRGDS6Ahx6AhxF) über Amidbindungen auf der Oberfläche der Nanopartikel immobilisiert. Weiter wurde der Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinisothiocyanat (FITC) mittels einer Additionsreaktion, als bildgebendes Molekül, auf die Oberfläche gebracht. Es konnten moderate bis gute Beladungskonzentrationen der einzelnen Moleküle im Vergleich zu der Literatur erhalten werden. Die über UV-Quantifizierung erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 34 dargestellt. Es zeigte sich, dass die Beladung mit den unterschiedlichen bioaktiven Molekülen von der Nanopartikelgröße unabhängig ist. Allerdings spielten die Größe der Moleküle und die Art der Oberflächenreaktion eine entscheidende Rolle bei der Modifizierungseffizienz. Aus diesem Grund konnte das sterisch anspruchsvolle RGD-Peptid lediglich mit einer 10-mal geringeren Beladungskonzentration auf der Oberfläche immobilisiert werden als das Folsäure-Molekül. Im Rahmen dieser Arbeit waren weiterführende Zell-Experimente mit den funktionalisierten Nanopartikeln **NP10a-c**, **NP11a-c** und **NP12a-c** nicht möglich. Die Untersuchungen zur gezielten Zellaufnahme sollten Gegenstand zukünftiger Studien sein.

Tabelle 34: Zusammenfassung der Oberflächenfunktionalisierungen der Nanopartikel **NP10-12** mit Folsäure (a), einer RGD-Peptid-Sequenz (b) und dem Farbstoff Fluoresceinthioisocyanat (c).

#	HDDMA ^a / Gew.-%	Oberflächen- funktionalität	d_h^b /nm	$c / 10^{-4} \cdot \text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$
NP10a	0	FA	21.38 ± 7.62	1.74 ± 0.85^c
NP11a	50	FA	39.56 ± 5.35	1.97 ± 1.05^c
NP12a	100	FA	60.64 ± 7.85	2.00 ± 0.64^c
NP10b	0	RGD	28.86 ± 6.32	0.11 ± 0.02^d
NP11b	50	RGD	41.29 ± 2.23	0.18 ± 0.04^d
NP12b	100	RGD	68.20 ± 7.66	0.13 ± 0.05^d
NP10c	0	FITC	24.67 ± 7.62	$1.25 \pm .003^e$
NP11c	50	FITC	38.68 ± 2.48	1.16 ± 0.12^e
NP12c	100	FITC	59.42 ± 3.32	1.04 ± 0.22^e

a) Mikroemulsionspolymerisationsbedingungen: 0 – 100 Gew.-% 1,6-Hexandioldimethacrylat, 5 Gew.-% Heptadekan, 0.1 Gew.-% AIBN, 30 min. entgasen, 5 min. Sonifizierung, 65 °C über Nacht, b) Hydrodynamischer Durchmesser d_h wurde mittels DLS Messungen einer wässrigen 1 mg/mL Nanopartikel-Lösung bei Raumtemperatur bestimmt (Zetasizer SZ from Malvern), c) Konzentration der Folsäure-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{\text{max}}=363$ nm) einer 1 mg/mL 0,1 M NaOH-Lösung, d) Konzentration der Peptid-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{\text{max}}=254$ nm) einer 1 mg/mL wässrigen Lösung, e) Konzentration der Fluorescein-Modifizierung bestimmt über UV/vis-Spektroskopie ($\lambda_{\text{max}}=495$ nm) einer 1 mg/mL 0,1 M NaHCO₃-Lösung.

Die darauffolgenden Kapitel 5 und 6 befassten sich mit der Darstellung von modifizierten Makromolekülen für den Einsatz in der Magnetresonanz-Tomographie (MRT) bzw. der Positronen-Emission-Tomographie (PET). Diese stellen zwei der heutzutage wichtigsten bildgebenden Verfahren in der klinischen Diagnostik dar.

In der MRT werden zur Unterscheidung von gesunden und kranken Bereichen überwiegend Gadolinium(III)-Komplexe eingesetzt. Diese bewirken durch ihre paramagnetische Eigenschaft eine Verkürzung der T₁-Relaxationszeit und tragen somit zur Kontrastverstärkung bei. Eine Verknüpfung an makromolekulare Strukturen verstärkt diesen Effekt durch die hohe molare Masse und die verlangsamte *Brown'sche* Molekularbewegung zusätzlich.

In dieser Arbeit wurde der, in der MRT häufig als Kontrastmittel verwendete, Ligand **DO3A(*t*Bu)₃** als Terminierungsreagenz in der Polymerisation von 2-Oxazolinen eingesetzt. Es konnten erfolgreich ein mit Gadolinium(III)-komplexiertes Homopolymer, ein Blockcopolymer und ein Nanopartikel, auf Basis von Poly(2-oxazolin)en, synthetisiert und untersucht werden. In Abbildung 86 sind die erhaltenen makromolekularen Strukturen schematisch dargestellt. Es wurden Relaxivitäten (r_1) von 2,32 – 10,10 mM⁻¹·s⁻¹ für die jeweiligen Systeme erhalten.

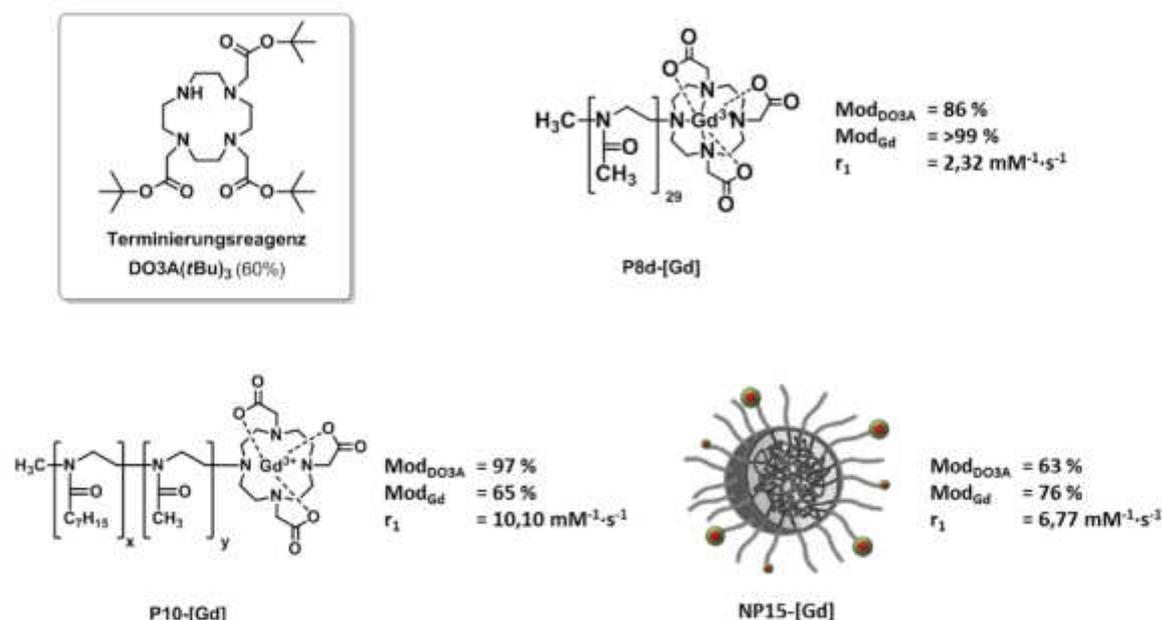


Abbildung 86: Schematische Darstellung der DO3A[Gd]-Systeme auf Basis von Poly(2-oxazolin)en und den erhaltenen DO3A-Modifizierungen Mod_{DO3A} , Gadolinium(III)modifizierungen Mod_{Gd} und Relaxivitäten r_1 .

Die angegebenen Relaxivitäten r_1 lassen eine qualitative Aussage über die Makromoleküle als Kontrastmittel zu. Je höher der Relaxivitätswert r_1 ist, desto stärker ist der Kontrast in der MRT-Aufnahme in Abhängigkeit der eingesetzten Kontrastmittel-Konzentration. Ein Vergleich mit der Literatur zeigt ähnliche Ergebnisse für vergleichbare makromolekulare Systeme. Dies macht sie äußerst interessant für *in vivo* Experimente und Untersuchungen hinsichtlich der unterschiedlichen Bioverteilung im Körper in Abhängigkeit von der molaren Masse der polymeren Systeme. Dies und die Darstellung von bifunktionalen Nanopartikeln mit geeigneten Molekülen, die gezielt an bestimmte Tumorzellen binden, sollten deshalb Gegenstand zukünftiger Forschung sein.

Für die Bildgebung in der PET sind sogenannte Radiopharmaka notwendig, welche eine radioaktive Substanz beinhalten. Dieses Radionuklid emittiert ein Positronium, welches durch Annihilation mit einem Elektron detektierbare Photonen aussendet. Zur Visualisierung von Krankheitsherden mittels PET wird heutzutage hauptsächlich mit ^{18}F -markierte 2-[^{18}F]Fluor-2-desoxy-D-glukose verwendet.

In dieser Arbeit wurde der Einsatz des Silizium-Fluor-Akzeptors **SiFA-Br** für die Initiierung der Polymerisation von 2-Oxazolinen untersucht. Dieses Molekül wird in akademischen PET-Studien als Radiopharmaka-Vorläufer verwendet und ist durch seine einzigartige Struktur stabil gegenüber harschen Reaktionsbedingungen. Dieses Molekül wurde von *Frau Britta Glowacki* (AK Jurkschat) zur Verfügung gestellt und die ^{18}F -Markierungen und PET-Aufnahmen wurden von *Schirmacher et al.* durchgeführt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden Alkin-basierte SiFA-funktionalisierte Poly(2-oxazolin)e synthetisiert und in der Mikroemulsionspolymerisation mit unterschiedlichen HDDMA-Anteilen (50, 100, 150, 200 Gew.-%) eingesetzt. Somit konnten Nanopartikel im Größenbereich von 20 – 70 nm erhalten werden. Diese wurden anschließend in der Einrichtung des medizinischen Isotopen-Zyklotrons der Universität von Alberta (Kanada) mit dem ^{18}F -Isotop radioaktiv markiert.

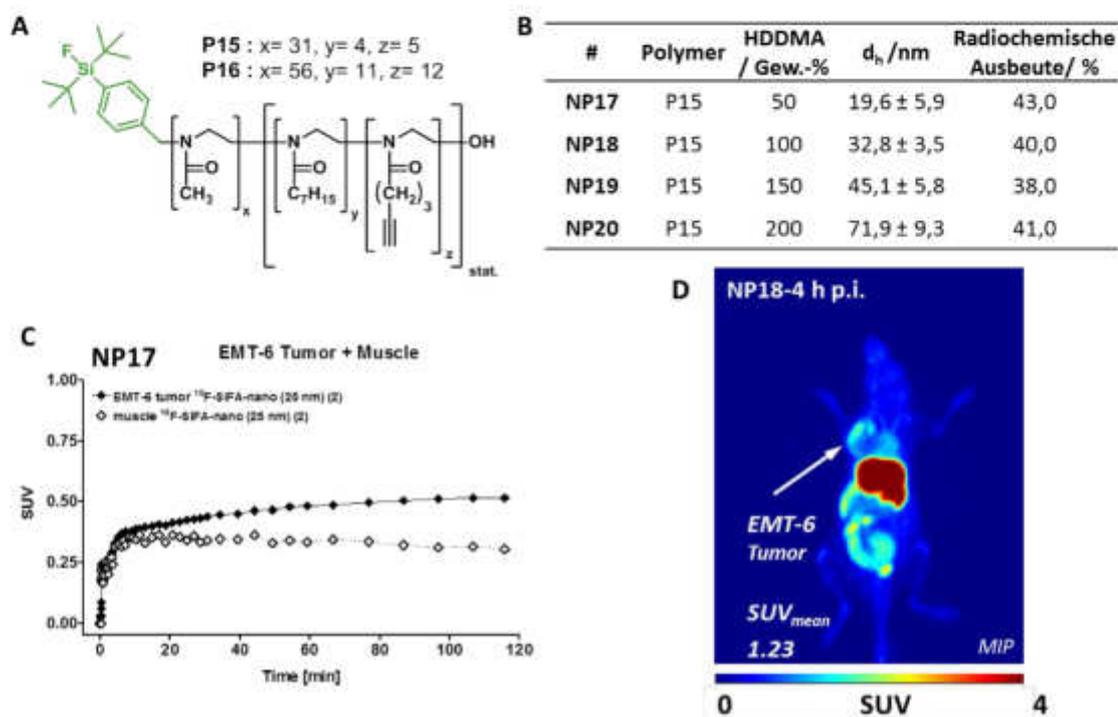


Abbildung 87: Polymerstrukturen der SiFA-funktionalisierten Polymere **P15** und **P16** (A), Hydrodynamische Durchmesser und radiochemische Ausbeuten der Nanopartikel **NP17-20** (B), Zeit-Aktivitätskurve der Tumor- und Muskelaufnahme des Nanopartikels **NP17** (C) und die Klein-Tier-PET-Aufnahme 4 h nach Injektion des Nanopartikels **NP18**.

Die erhaltenen radiochemischen Ausbeuten betragen 30–40 % und stimmten gut mit den Ergebnissen vergleichbarer Systeme überein. Weiter wurden die Aufnahmen der Nanopartikel **NP17** (20 nm) und **NP18** (30 nm) in den Tumor von mäuse-spezifischen Brustkrebs untersucht. Es konnte eine größenabhängige Aufnahme beobachtet werden. Die 30 nm großen Partikel reichert sich mit über 80 % vermehrt im Tumorgewebe an. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Abbildung 87 zusammengefasst. Der Einfluss des EPR-Effektes auf die Tumoraufnahme soll Gegenstand zukünftiger Untersuchungen sein und konnte im Rahmen dieser Arbeit zeitlich nicht weiter betrachtet werden.

Darüber hinaus wurden Acrylat-basierte SiFA-funktionalisierte Poly(2-oxazolin)e über den Initiator **SiFA-Br** aufgebaut und über die Mikroemulsionspolymerisation mit HDDMA (0, 50, 100, 150, 200 Gew.-%) stabilisiert. Der HDDMA-Einfluss auf die Partikelgröße konnte auch hier gezeigt werden, wobei der Polymerisationsgrad der

Polymere **P18** und **P19** sich zu wenig unterschied, um einen Effekt bei der Nanopartikelbildung zu beobachten (Abbildung 88).

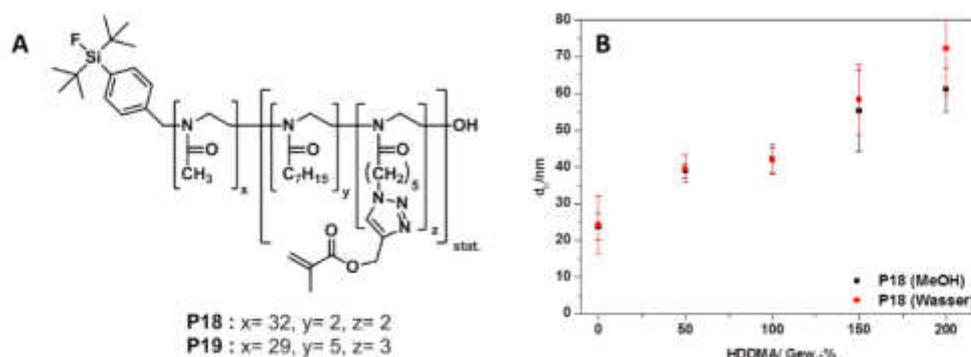


Abbildung 88: Molekülstruktur der Polymere **P18** und **P19** (A), Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel hergestellt aus dem Polymer **P18** in Wasser und Methanol (B).

Zudem wurde ein multifunktionaler Nanopartikel aus einer 1:1 Mischung eines SiFA- endfunktionalisierten und Amin- endfunktionalisierten Polymers hergestellt. In dem Kern wurde der Fluoreszenzfarbstoff Fluoresceinmethacrylat (FMA) kovalent gebunden. Anschließend wurde auf der Oberfläche, welche zum Teil Amin-Gruppen besitzt, Folsäure (FA) modifiziert. Die Charakterisierung erfolgte über UV/vis- und Fluoreszenz-Spektroskopie, sowie Fluoreszenzmikroskopie. Hierdurch wurde ein trifunktionaler polymerer Nanopartikel mit zwei bildgebenden Molekülen (SiFA und FMA) und einer Funktion, die gezielt Tumorzellen adressieren kann (FA), hergestellt. Die erhaltenen UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP23** und **NP24** und die Fluoreszenzmikroskop-Aufnahme des Nanopartikels **NP24** sind in Abbildung 89 dargestellt.

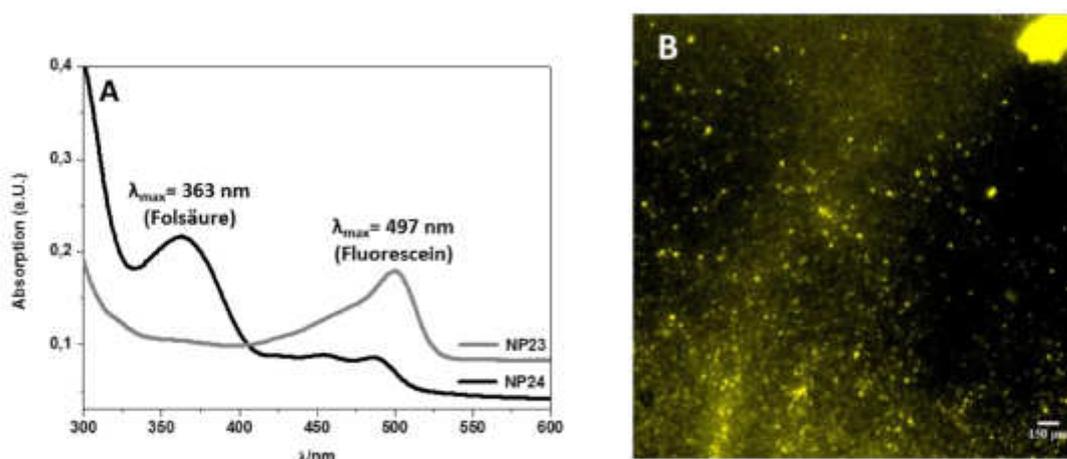


Abbildung 89: UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP23** und **NP24** vor (grau) und nach (schwarz) der Folsäure-Modifizierung (A), Fluoreszenzmikroskop-Aufnahme des Nanopartikels **NP24** mit einer Anregungswellenlänge von $\lambda_{ex} = 514$ nm (B).

Der trifunktionale Nanopartikel **NP24** konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht in Zell-Experimenten untersucht werden und sollte Gegenstand weiterer Studien sein.

Im abschließenden Kapitel 7 wurde die Darstellung von Nanopartikel-Multimeren beschrieben. Eine Verknüpfung von Nanopartikeln soll die Funktionalisierungsdichte erhöhen.

In dieser Arbeit sollte eine Verknüpfung von polymeren Nanopartikeln auf Basis von Poly(2-oxazolin)en über einen Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex beschrieben und untersucht werden. Dafür sollten Nanopartikel auf der Oberfläche mit Terpyridin-Liganden funktionalisiert und mittels Eisen(II) komplexiert werden (Abbildung 90).

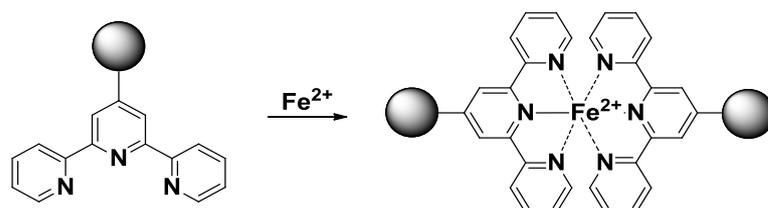


Abbildung 90: Nanopartikelverknüpfung über Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex.

Zunächst wurden über eine „one-Pot“-Strategie zwei Polymere mit unterschiedlichen Endgruppen erhalten. Das Polymer **P22** wurde mit Piperazin und das Polymer **P23** mit Piperidin terminiert (Abbildung 91).

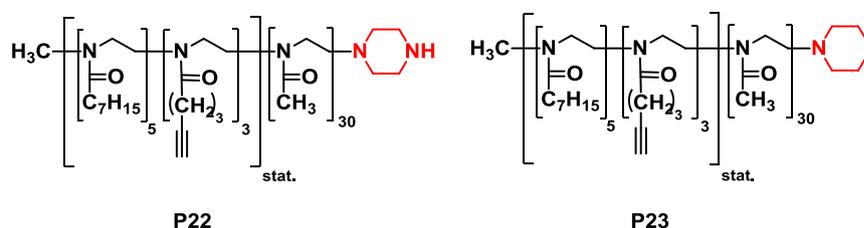


Abbildung 91: Molekülstrukturen der amphiphilen Polymere **P22** und **P23**.

Es wurden Nanopartikel über Polymergemische der beiden Polymere **P22** und **P23** hergestellt. Dabei wurden fünf unterschiedliche Verhältnisse von **P22:P23** verwendet (100:0, 95:5, 98:2, 99:1 und 100:0 mol-%) und mit jeweils 50 Gew.-% HDDMA in der Mikroemulsionspolymerisation umgesetzt. In Abhängigkeit der eingesetzten **P22**-Konzentration wurden unterschiedlich viele Bindungsstellen für den Terpyridin-Liganden **tpy-Br** auf der Oberfläche der jeweiligen Nanopartikel **NP28-32** geschaffen. Über eine nukleophile Reaktion konnten **tpy**-Modifizierungen von 8 – 43% erhalten werden. Auch hier spielt der sterische Anspruch des Terpyridin-Liganden eine limitierende Rolle bei der Oberflächenfunktionalisierung (Tabelle 35). Anschließend wurden die modifizierten Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** jeweils über die Komplexierung

der Terpyridine mittels Eisen(II)-Ionen miteinander verknüpft. Die erhaltenen Nanopartikelgemische wurden über TEM-Messungen charakterisiert.

Tabelle 35: Modifizierungseffizienzen der Nanopartikel **NP28tpy-32tpy**.

#	P22:P23 / mol%	d_h^a /nm	Terpyridin-Modifizierung ^b / %
NP28tpy	100:0	49.52 ± 1.84	43
NP29tpy	5:95	58.01 ± 0.32	21
NP30tpy	2:98	40.58 ± 2.11	11
NP31tpy	1:99	46.34 ± 3.14	8
NP32tpy	0:100	42.30 ± 2.91	0

a) Hydrodynamischer Durchmesser d_h wurde mittels DLS Messungen einer 1 mg/mL Nanopartikel-Lösung bei Raumtemperatur bestimmt, b) Die Modifizierungseffizienz wurde mittels UV/vis-Spektroskopie mit $\epsilon_\lambda = 44628 \text{ L/mol}\cdot\text{cm}$ bei $\lambda_{\text{max}} = 277 \text{ nm}$ ermittelt.

Anschließend wurden die modifizierten Nanopartikel **NP28tpy-32tpy** jeweils über die Komplexierung der Terpyridine mittels Eisen(II)-Ionen miteinander verknüpft. Die erhaltenen Nanopartikelgemische wurden über TEM-Messungen charakterisiert. Es zeigte sich, dass große Nanopartikelaggregate entstanden sind. Lediglich bei der Komplexierung des Nanopartikels **NP32tpy** zeigten sich keine größeren Aggregate, sondern nur einzelne Partikel. Der Grund hierfür ist, dass der Partikel **NP32tpy** ausschließlich aus dem Polymer **P23** besteht und keine **tpy**-Oberflächenmodifizierung besitzt. Eine bessere Kontrolle der Oberflächenfunktionalisierung mit dem Liganden **tpy-Br** wäre sicherlich für eine kontrolliertere Bildung von Nanopartikelaggregaten, z. Bsp. Dimeren oder Trimeren von Vorteil. Ein möglicher Ansatz könnte sein, die Nanopartikel auf einer Oberfläche zu binden, so dass nur noch eine Seite für weitere Modifikationen zur Verfügung steht

9. Experimenteller Teil

9.1 Allgemeine Arbeitstechniken und Geräte

Chemikalien

Alle Chemikalien wurden von den Firmen Acros, Sigma Aldrich, ABCR, AlfaAesar, TCI Europe und Carl Roth erworben. Sofern nicht anders im Text vermerkt wurden die Chemikalien ohne weitere Aufreinigung verwendet oder wie beschrieben synthetisiert.

Lösungsmittel

Die für die Synthesen benötigten trockenen Lösemittel wurden über ein Reinigungssystem von M-BRAUM Glovebox Technology SPS-800 gereinigt oder über Calciumchlorid bzw. Kaliumcarbonat getrocknet und auf Molsieb destilliert. Lösungsmittel technischer Qualität wurden am Rotationsverdampfer destilliert. Die für die Polymerisation benötigten Lösungsmittel wurden über Calciumhydrid getrocknet und auf Molsieb destilliert.

Feuchtigkeitsempfindliche Reaktionen

Reaktionen und Arbeitsschritte mit hydrolyseempfindlichen Substanzen wurden unter Argon-Schutzgas-Atmosphäre und mit Hilfe der Schlenktechnik durchgeführt. Die Zugabe der flüssigen Reaktanden, in die mit Septen verschlossenen Reaktionsgefäße, erfolgte unter Verwendung von Einmalspritzen.

Umkonditionierung der Dialysemembranen

Die verwendeten Dialysemembranen sind aus der ZelluTrans/Roth V-series der Firma Carl Roth mit MWCO = 1000, 5000, 10000, einer Breite von 45 mm und einer Wandstärke von 20-30 μm bestellt worden. Diese bestehen aus regenerierter Zellulose und sind in einer 20%igen Ethanollösung gelagert. In Anwendung in Wasser wurden die Dialysemembranen ohne weitere Aufarbeitung benutzt. Für die Verwendung in Methanol oder Chloroform (empfohlen vom Hersteller^[248]) müssen die Membranen umkonditioniert werden. Zunächst muss eine Konditionierung auf Methanol erfolgen. Hierfür wird zuerst der entsprechende Dialyseschlauch in 50 mL VE-Wasser vorgelegt. Hierzu werden 50 mL Methanol, unter Rühren zugetropft. Anschließend wird das Gemisch aus 1:1 Wasser und Methanol halbiert. Hierzu wird dann wieder 50 mL Methanol unter Rühren getropft und der Ansatz wieder halbiert. Dies wird bis zu fünfmal wiederholt. Für die Umkonditionierung auf Chloroform wird der nun in Methanol vorliegende Dialyseschlauch entsprechend der obigen Anleitung auf Chloroform umgespült.

NMR-Spektroskopie

NMR-spektroskopische Untersuchungen wurden an FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* der Typen DRX-400 (400 MHz) und DRX-500 (500 Hz) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm ACD Labs Release 12.01. Die Angabe der chemischen Verschiebung δ erfolgt in parts per million (ppm), die der Kopplungskonstanten J in Hertz (Hz). Die Kalibrierung erfolgte auf die Restprotonen des verwendeten deuterierten Lösemittels, hier deuteriertes Chloroform (CDCl_3 : δ (1H) = 7.24 ppm). Für die Angabe der Signalmultiplizitäten wurden die folgenden Abkürzungen verwendet: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplet, q = Quartett, quin = Quintett, m = Multiplet, br. = breit.

Massenspektroskopie

Für die Massenspektroskopie (GC-EI-HRMS) wurde ein Gerät der Firma Thermo Electron verwendet. Die Messungen wurden bei 160 °C und einer Spannung von 70 eV durchgeführt. Den m/z -Wert der Molekülonen und den angegebenen ausgewählten Fragmenten liegen jeweils die Massenzahlen der Isotope mit der größten natürlichen Häufigkeit zugrunde. Als Referenzsubstanz wurde Perfluorokerosen verwendet.

GPC-Messungen

Die GPC-Messungen wurden mit einem GPCMax der Firma Viscotek in DMF mit 0,025 Gew.-% LiBr, bei einer Flussrate von 0,7 mL/min. und einem Injektionsvolumen von 100 μL , sowie 60°C Säulentemperatur durchgeführt. Die Signaldetektion erfolgte mittels eines auf 55°C temperierten RI (dn/dc)-Detektors der Firma Viskotek. Die eingesetzten Säulen stammen von der Firma TOSOH Bioscience (Vorsäule: TSKgel HHR-H Guardcolumn 6,0 mm ID x 4,0 cm L; Trennsäulen (2x): TSKgel GMHHR-M 7,8 mm ID x 30 cm L). Kalibriert wurde die Anlage mit einem selbst hergestellten Polystyrol-Standardsatz unter Verwendung von sechs Eichpunkten und einer maximalen Abweichung von 5,00 %.

UV/Vis-Spektroskopie

UV/Vis-Spektroskopische Untersuchungen wurden am Gerät Evolution 201 der Firma Thermo-Scientific bei Raumtemperatur durchgeführt.

ATR-FT-IR-Spektroskopie

Die IR-Spektren wurden mit einem ATR-FT-IR-Spektrometer Tensor 27 Platinum der Firma Bruker aufgenommen und mit der Software OPUS Version 7.0 ausgewertet.

Transmissionselektronenmikroskopie

Zur Aufnahme der TEM-Bilder wurde das Gerät CM200 der Firma Philips mit der Kamera Orius SC200 der Firma Gatan verwendet. Die Proben wurden in Wasser mit einer Konzentration von 0,01 mg/mL vermessen. Zur Kontrastierung wurde

Uranylacetat oder Wolframphosphorsäure verwendet. Bei der Probenpräparation wurden 20 µL Probe auf ein Kupfergrid gegeben. Nach einer Minute wurde der Tropfen mit einem Filterpapier getrocknet. Die Aufnahmen wurden im Arbeitskreis von Herrn Prof. Tiller von Frau M. Meuris aufgenommen.

Fluoreszenz-Spektroskopie

Die Messungen am Fluoreszenzspektrometer erfolgten im Fachbereich der Physikalischen Chemie, im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rehage. Verwendet wurde die Perkin-Elmer LS55 Anlage. Hierbei wurde die Wellenlänge $\lambda=334$ nm und die Emission bei 350-465 nm eingestellt. Pyren diente als Fluoreszenzfarbstoff (0.01 mM Pyren in Methanol), 10 µL Pyren wurde den Verdünnungsreihen zugesetzt. Die Auswertung erfolgte mit dem Programm FL WinLab.

Dynamische Lichtstreuung

Die DLS-Messungen erfolgten mit dem Gerät Zetasizer Nano-Z5 der Firma Malvern im Arbeitskreis von Herrn Prof. Rehage. Durchgeführt wurden die Messungen mit einem HeNe-Laser ($\lambda = 632$ nm). Ausgewertet wurden die Messungen mit dem Programm Zetasizer 6.32 von Malvern. Wenn nicht anders vermerkt, wurden 1 mmol/L Polymerlösungen und 1 mg/mL Nanopartikel-Lösungen vermessen.

ICP-OES- Messungen

Die ICP-OES-Analyse erfolgte mit dem Duo-Gerät Iris Intrepid der Firma THERMO ELEMENTAL im Arbeitskreis von Herrn Prof. Behr von I. Henkel. Durchgeführt wurden die Messungen axial. Hierzu wurde eine wässrige Lösung (pH = 6) der Substanz in der angegebenen Konzentration angesetzt und vor der Messung mittels PTFE-Spritzenvorsatzfilter filtriert.

T₁-Relaxationmessungen

Die T₁-Relaxationmessungen wurden von Herrn Dr. Hiller an dem FT-NMR-Gerät der Firma *Bruker* des Typs DRX-400 (400 MHz) bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm TopSpin3.5pl5. Die T₁-Werte wurden über die Area von $\delta = 3,98 - 5,43$ ppm gemittelt.

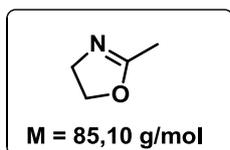
Phantom-Magnetresonanz-Aufnahmen

Die Phantom-Magnetresonanz-Aufnahmen wurden im Arbeitskreis Herrn Prof. Suter von Anna Dantas und Marvin Heil durchgeführt. Folgende Messparameter wurden verwendet: Echozeit-Flash: 10 ms, Echozeit-Spinwarp: 15 ms; Repetitionszeit-Flash: 500 ms Repetitionszeit-Spinwarp: 2000 ms Field Of View = 8,5 mm in x und y Richtung, Field Of View = 0.2 mm in z-Richtung, Phasenschritte = 256.

9.2 Präparative Vorschriften

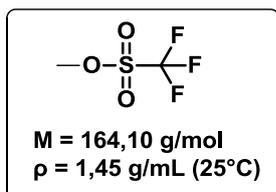
9.2.1 Aufreinigung von kommerziell erhältlichen Substanzen

2-Methyl-2-oxazolin (MOx)



Zuerst wird eine Destillationsapparatur bestehend aus einer K-Destille unter Beachtung der Argon-Schlenk-Technik ausgeheizt. In den Anfangskolben werden 50 mL 2-Methyl-2-oxazolin versetzt mit einigen Spatelspitzen Calciumhydrid vorgelegt. In dem Auffangkolben befindet sich aktiviertes Molsieb. Die Destillation findet unter Ausschluss von Luftsauerstoff und unter Argon statt. Das Ölbad wird auf 120-130 °C erhitzt und das saubere Produkt erhält man bei einer Kopftemperatur von ca. 104 °C.

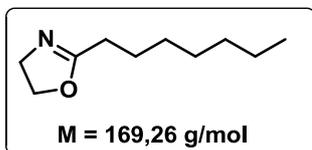
Methyltriflat (MeOTf)



Zuerst wird eine Destillationsapparatur bestehend aus einer K-Destille unter Beachtung der Argon-Schlenk-Technik ausgeheizt. In den Anfangskolben werden 10 mL Methyltriflat versetzt mit einigen Spatelspitzen Calciumhydrid vorgelegt. In dem Auffangkolben befindet sich **kein** aktiviertes Molsieb. Die Destillation findet unter Ausschluss von Luftsauerstoff und unter Argon statt. Das Ölbad wird auf 100 - 120 °C erhitzt und das saubere Produkt erhält man bei einer Kopftemperatur von ca. 70 °C.

9.2.2 Synthesevorschriften der Monomere

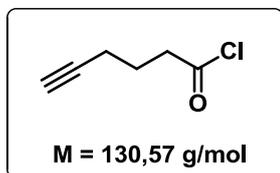
Synthese von 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) – 2



10,00 g n-Heptylcyanid (79,4 mmol, 1 eq.) und 5,82g (95,3 mmol, 1.2 eq.) Ethanolamin werden in einem Dreihalskolben vorgelegt und mit 0,43 g (1,6 mmol, 0.02 eq.) Cadmium(II)acetat-dihydrat versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 48 h bei 130 °C refluxiert. Unter Feinvakuum ($5,2 \cdot 10^{-2}$ bar) wird das überschüssige Ethanolamin entfernt (Kopftemperatur: 80-90°C) und das gewünschte Produkt nach Destillation über CaH_2 als farblose Flüssigkeit erhalten (76%, 8,65 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.85 (m, 3H, CH_3), 1.28 (m, 8H, $(\text{CH}_2)_4$), 1.61 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_3$), 2.24 (t, $J = 12$ Hz, 2H, N-C- CH_2), 3.79 (t, $J =$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-N}$), 4.19 (t, $J =$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{-O}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 14.29 (1C, CH_3), 22.83 (1C, $\text{CH}_2\text{-CH}_3$), 26.19, 28.20, 29.15, 29.42 (4C, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 31.88 (1C, C- CH_2), 54.58 (1C, $\text{CH}_2\text{-N}$), 67.33 (1C, $\text{CH}_2\text{-O}$), 168.91 (1C, N-C-O). LCMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ($[\text{H}]^+$) 170,1540 gefunden 170,1538.

Synthese von 5-Hexynylchlorid – 3

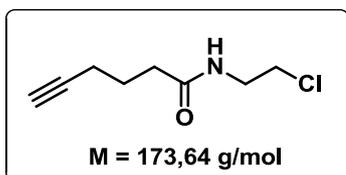


Unter Argon-Schutzgasatmosphäre werden 13,8 g (110,6 mmol, 1 eq.) 5-Hexinsäure und 10,64 mL (147,8 mmol, 1.2 eq.) Thionylchlorid bei 90 °C refluxiert. Wenn keine Gasentwicklung mehr zu sehen ist und sich eine rote Lösung gebildet hat, kann die Reaktion abgebrochen werden. Das Rohprodukt wird unter Feinvakuum ($1,3 \cdot 10^{-2}$ bar) destilliert (Kopftemperatur: 70 °C) und eine farblose Flüssigkeit erhalten (93%, 15,32 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.89 (quin., $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 2.00 (t, $J = 2$ Hz, 1 H, $\text{CH}\equiv\text{CH}_2$), 2.28 (td, $J = 4$ Hz, 2 H, $\text{CH}\equiv\text{CH}_2$), 3.05 (t, $J = 8$ Hz, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CO}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.5 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 23.9 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 45.8 ($\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$), 70.2 ($\text{CH}\equiv\text{C}$), 82.4 ($\text{CH}\equiv\text{C}$), 173.7 (C=O). LCMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ($[\text{H}]^+$) 131,0258 gefunden -.

Synthese von Hex-5-insäure-(2-chloroethyl)amid – 4

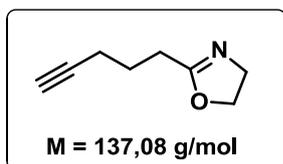
15,32 g (117,3 mmol, 1 eq.) Hex-5-nylchlorid werden in 250 mL trockenem DCM gelöst. Unter Eiskühlung werden 27,22 g (234,7 mmol, 2 eq.) 2-Chloroethylamin Hydrochlorid zugegeben. Innerhalb 1 h werden 40,09 mL (288,6 mmol, 2,46 eq.) TEA über eine Spritze hinzugegeben. Nach der Zugabe wird weitere 30 min bei 0 °C und über Nacht bei RT



weiter gerührt. Es entstehen eine gelbe bis orangene Lösung und ein weißer Feststoff. Dieser wird durch die Zugabe von 100 mL Wasser gelöst. Die Lösung wird anschließend dreimal mit je 50 mL Wasser und dreimal mit gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter verminderten Druck abgezogen. Man erhält das gewünschte Produkt als gelbes Öl (60%, 12,2 g).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.86 (t, J = 6,8 Hz, 2 H, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.95 (t, J = 3 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 2.24 (m, 2 H, $\text{CH}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.35 (t, J = 7.8 Hz, 2 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 3.61 (m, 4 H, $\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 5.89 (s, 1 H, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 17.81 ($\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 24.02 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 34.92 ($\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$), 41.17 (NH- CH_2), 44.11 (CH_2-Cl), 69.27 ($\text{CH}=\text{C}$ -), 83.36 ($\text{CH}=\text{C}$), 172.36 ($\text{C}=\text{O}$). LCMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ($[\text{H}]^+$) 174,0680 gefunden 174,0679.

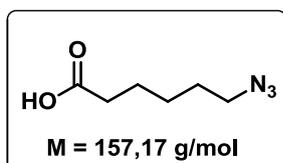
Synthese von 2-(Pent-4-ynyl)-2-oxazolin (PenOx) – 5



12,2 g (70,3 mmol, 1 eq.) Hex-5-insäure-2-chloroethylamid werden in 50 mL Methanol gelöst und 3,66 g (91,4 mmol, 1,3 eq.) NaOH hinzugegeben. Anschließend wird die Reaktionsmischung 48 h bei RT gerührt. Nach Entfernen des Methanols unter verminderten Druck wird der weiße Feststoff in 10 mL DCM gelöst und dreimal mit Wasser gewaschen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels entsteht eine hellgelbe Flüssigkeit, die über CaH_2 destilliert wird. Man erhält 81 % (7,78 g, 56,8 mmol) einer klaren Flüssigkeit.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 1.88 (ps-quin, 3J = 7,2 Hz, 2 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 1.95 (t, 3J = 2,7 Hz, 1 H, $\text{CH}=\text{C}$), 2.27 (td, 3J_t = 7,0 Hz, 3J_d = 2,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 2.39 (t, J = 2,7 Hz, 2 H, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 3.80 (t, J = 9,3 Hz, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$), 4.20 (t, 3J = 9,3 Hz, 2 H, $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}$). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 18.17 (1C, $\equiv\text{C}-\text{CH}_2$), 24.94 (1C, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2$), 26.93 (1C, $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}-\text{NO}$), 54.60 (1C, N- CH_2), 67.42 (1C, CH_2-O), 69.71 (1C, $\text{CH}=\text{C}$ -), 83.65 (1C, $\text{CH}=\text{C}$), 167.96 (1C, $\text{C}=\text{O}$). LCMS (ESI) m/z berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{17}\text{N}_3$ ($[\text{H}]^+$) 138,0914 gefunden 138.0913.

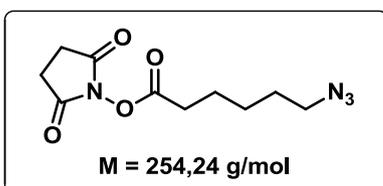
Synthese von 6-Azidohexansäure - 8



6-Bromhexansäure (25 g, 128.2 mmol, 1 eq.) und Natriumazid (41,7 g, 641,4 mmol, 5 eq.) werden in 250 mL DMSO gelöst und bei 60°C 18 h gerührt. Anschließend wird 100 mL VE-Wasser hinzugegeben und mit DCM extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen und über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das leicht gelbliche Produkt am Hochvakuum getrocknet. (87%)

¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.60 (s, 1H, COOH), 3.28 (2H, N₃CH₂), 2.37 (2H, CH₂COOH), 1.65 (4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.43 (2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR (100.64 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.1 (CCH₂CH₂), 26.1 (CCH₂CH₂CH₂), 28.4 (CH₂CH₂N₃), 33.8 (CCH₂), 51.1 (CH₂N₃), 179.9 (COOH).

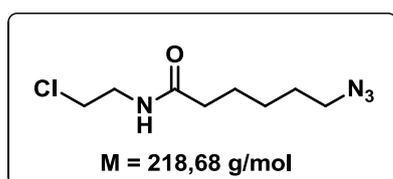
Synthese von N-Succinimidyl-6-azidohexanoat - 9



6-Azidohexansäure (1 eq.), EDC HCl (1.2 eq) und NHS (1.6 eq.) werden in DCM (ca. 0.2 g/mL) gelöst. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, anschließend wird das Lösungsmittel entfernt. Der Feststoff wird in einem Gemisch aus Diethylether/Wasser (3/1; v/v) aufgenommen und mehrmals mit Wasser gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Nach dem Trocknen am Hochvakuum erhält man einen gelbes Öl (86 %).

¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.60 (s, 1H, COOH), 3.28 (2H, N₃CH₂), 2.37 (2H, CH₂COOH), 1.65 (4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.43 (2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR (100.64 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.1 (CCH₂CH₂), 26.1 (CCH₂CH₂CH₂), 28.4 (CH₂CH₂N₃), 33.8 (CCH₂), 51.1 (CH₂N₃), 179.9 (COOH).

Synthese von N-(2-chlorethyl)-6-azidohexanamid - 10

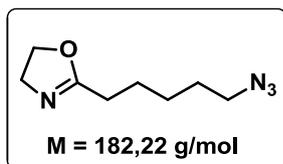


In trockenem DCM (0.25 g/mL) werden das N-Succinimidyl-6-azidohexanoat (1 eq.) und 2-Chlorethylamin Hydrochlorid (1 eq.) suspendiert und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wird Triethylamin (2.5 eq.) tropfenweise dazu gegeben und weitere 30 Minuten bei 0°C und 72 h bei Raumtemperatur gerührt. Zum Abbrechen der Reaktion wird Wasser hinzu gegeben. Die organische Phase wird mehrmals mit Wasser gewaschen bevor das Lösungsmittel, nach Trocknung über MgSO₄, entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet wird (81 %).

¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 11.60 (s, 1H, COOH), 3.28 (2H, N₃CH₂), 2.37 (2H, CH₂COOH), 1.65 (4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.43 (2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂). ¹³C-NMR (100.64 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 24.1 (CCH₂CH₂), 26.1 (CCH₂CH₂CH₂), 28.4 (CH₂CH₂N₃), 33.8 (CCH₂), 51.1 (CH₂N₃), 179.9 (COOH).

Synthese von 2-(5-Azidopentyl)-2-oxazolin - 11

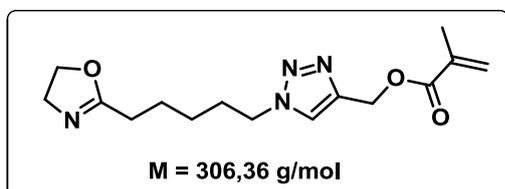
Eine 0.5 M KOH/MeOH Lösung wird tropfenweise zu N-(2-chlorethyl)-6-azidohexanamid gegeben und für 72 h bei 50°C gerührt. Anschließend wird das Salz



abfiltriert und das Lösungsmittel entfernt. Der Feststoff wird in Diethylether aufgenommen, weiteres ausfallendes Salz wird abfiltriert. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird das Produkt am Hochvakuum getrocknet (87 %).

¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.20 (2H, OCH₂), 3.80 (2H, NCH₂), 3.26 (2H, N₃CH₂), 2.27 (2H, CH₂CON), 1.64 (4H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂), 1.42 (2H, N₃CH₂CH₂CH₂). **¹³C-NMR** (100.64 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25.3 (CH₂CH₂C(O)N), 26.1 (CH₂CH₂CH₂C(O)N), 27.6 (CH₂CH₂CH₂N₃), 28.4 (CH₂C(O)N), 51.1 (CH₂N), 54.2 (CH₂CH₂CH₂N₃), 67.0 (NCH₂CH₂O), 168.1 (C(O)N). **FTIR** (ATR mode): 2090 cm⁻¹ (N=N=N).

Synthese von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])oxazolin - 12



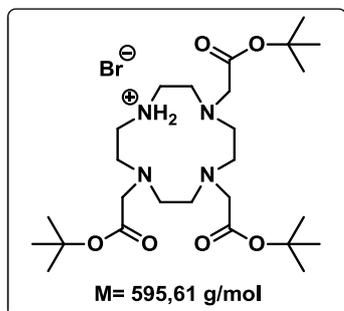
Ein 1:1 THF:H₂O Gemisch wird für 30 Minuten entgast. Dann werden 1 eq. 2-(5-Azidopentyl)-2-oxazolin, 1.1 eq. Propagylmethacrylat dazu gegeben und für 5 Minuten bei Raumtemperatur gerührt.

Anschließend werden 0.05 eq. CuSO₄·5H₂O und 0.1 eq. Natriumascorbat zu dem Reaktionsgemisch gegeben und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Abgebrochen wird die Reaktion durch Zugabe von einer gesättigten Natrium-EDTA-Lösung und anschließend mit Ethylacetat dreimal extrahiert und über Magnesiumsulfat. Das Lösungsmittel wird unter verminderten Druck entfernt und am Hochvakuum getrocknet.

¹H-NMR (500.13 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.34 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 1.65 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 1.91 (s, 5H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N, CH₃), 2.24 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 3.79 (t, 2H, NCH₂CH₂O), 4.18 (t, 2H, NCH₂CH₂O), 4.33 (t, 2H, CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 5.26 (s, 2H, CH₂OCO), 5.55/6.10 (s, 2H, CH₃C=CH₂), 7.59 (s, 1H, triazol-CH). **¹³C-NMR** (100.64 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 18.14 (CH₃), 25.08 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 25.83 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 27.44 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 29.77 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 50.00 (CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂N), 54.20 (NCH₂CH₂O), 57.79 (CH₂OCO), 67.09 (NCH₂CH₂O), 123.61 (CH₃C=CH₂), 126.13 (NNNC=CH), 135.79 (CH₃C=CH₂), 142.78 (NNNC=CH), 167.14 (CH₂OCO), 167.92 (NCO). **MS (ESI)** m / z calcd for C₁₅H₂₂N₄O₃([H]⁺), 307.1770; found, 307.1772.

9.2.3 Synthesevorschrift der Chelat-Liganden

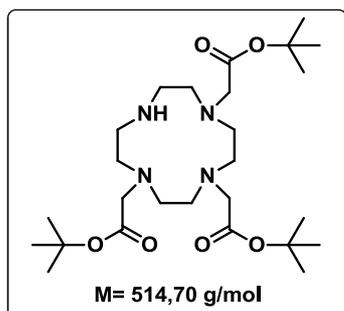
Synthese von 1,4,7-Tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Hydrobromid ((*t*Bu)₃-DO3A·HBr) - 14



Zu einer Lösung aus Cyclen (2.0 g, 11.6 mmol, 1 eq.) und Natriumacetat (3.1 g, 38.3 mmol, 3.3 eq.) in 24 mL DMA wird bei -16 °C eine Lösung aus *t*-Butylbromacetat (7.5 g, 38.3 mmol, 3.3 eq.) in 8 mL DMA über 0.5 h zugetropft. Nach der Zugabe wird das Reaktionsgemisch über 20 h bei Raumtemperatur gerührt und in 120 mL Wasser gegeben. Der klaren Lösung wird portionsweise festes KHCO₃ (6.0 g, 59.9 mmol) zugegeben, bis sich ein weißer Feststoff bildet. Dieser wird durch Filtration abgetrennt, in 100 mL CHCl₃ gelöst und mit 40 mL Wasser gewaschen, über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Nach Zugabe von 100 mL Diethylether kristallisiert das Produkt als weißer Feststoff (4.4 g, 7,4 mmol, 64%) aus. Dieser wird abfiltriert und unter Hochvakuum getrocknet.

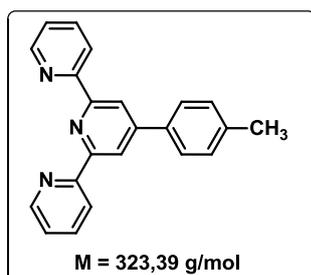
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1.47 (s, 27H), 2.92 (br s, 12H), 3.12 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 10.05 (s, 2H). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.2 (9C), 47.5 (2C), 49.3 (2C), 51.4 (4C), 58.3 (3C), 81.7 (3C), 169.6, 170.5 (2C).

Synthese von 1,4,7-Tris(tert-butoxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Hydrobromid ((*t*Bu)₃-DO3A) – 15



500 mg der Substanz 14 werden in 20 mL Wasser suspendiert und auf 70 °C erhitzt. Nach 1 h Rühren bei dieser Temperatur wird die Lösung auf 40 °C abgekühlt und 1 mL einer 10%igen KOH-Lösung hinzugegeben und für weitere 15 Minuten bei 40 °C gerührt. Nach Abkühlen der Reaktion wird die wässrige Phase dreimal mit Cyclohexan extrahiert (3 x 100 mL). Anschließend werden die vereinigten organischen Phasen dreimal mit Wasser gewaschen (3 x 100 mL) und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das organische Lösungsmittel wird unter verminderten Druck entfernt und das Produkt am Hochvakuum getrocknet. Es wird ein hochviskoses Öl erhalten (380 mg, 0,74 mmol, 88%).

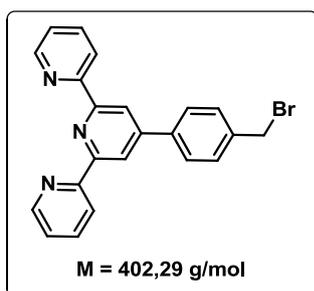
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm)= 1.47 (s, 27H), 2.92 (br s, 12H), 3.12 (s, 4H), 3.31 (s, 2H), 3.39 (s, 4H), 10.05 (s, 2H). ¹³C NMR (500 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 28.2 (9C), 47.5 (2C), 49.3 (2C), 51.4 (4C), 58.3 (3C), 81.7 (3C), 169.6, 170.5 (2C). LCMS (ESI) m/z berechnet für C₂₆H₅₁N₄O₆ ([H]⁺) 515.3809 gefunden 515.3806.

Synthese von 4'-(*p*-Tolyl)-2,2':6',2''-terpyridin - 16

2 mL (17,0 mmol, 2 eq.) 2-Acetylpyridin, 5 mL wässrige KOH-Lösung (15%), 30 mL wässrige NH₃-Lösung (konz.) werden zu 0,92 mL (8,0 mmol, 1 eq.) *p*-Toluolaldehyd in 50 mL EtOH gegeben. Das Reaktionsgemisch wird für 36 h refluxiert, dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Der ausfallende Feststoff wird mit wenig kaltem EtOH gewaschen und anschließend in EtOH umkristallisiert. Es

werden weiße Kristalle (1,86 g, 72%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 2.44 (s, 3H, CH₃), 7.33-7.35 (m, 4H, C₆H₄), 7.83-7.91 (m, 4H, tpy(4,4'',5,5'')), 8.67-8.71 (m, 6H, tpy(3,3',3'',5',6,6'')). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 21.24, 118.58, 121.30, 123.70, 127.11, 129.60, 135.45, 136.77, 139.03, 149.07, 150.12, 155.83, 156.06. LCMS (ESI) m/z berechnet für C₂₂H₁₇N₃ ([H]⁺) 324,1495 gefunden 324,1495.

Synthese von 4'-(4-(Bromomethyl)phenyl)-2,2':6',2''-terpyridin - 17

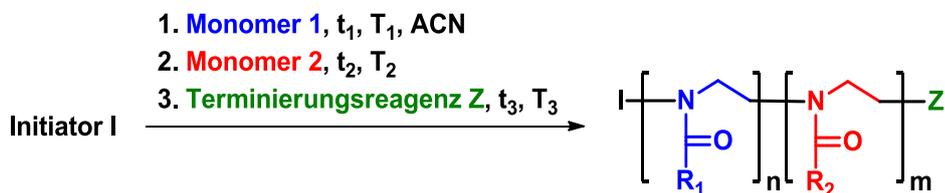
4 g (12,3 mmol, 1 eq.) 4'-(*p*-Tolyl)-2,2':6',2''-terpyridin, 2,42 g (13,7 mmol, 1.1 eq.) *N*-Bromsuccinimid und katalytische Mengen an BPO werden in trockenem 120 mL CCl₄ gelöst. Unter Argon wird die Lösung 8 h refluxiert, dann auf Raumtemperatur abgekühlt und filtriert. Das Filtrat wird dreimal mit je 100 mL Wasser gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wird der

Feststoff in einem Gemisch aus Aceton/EtOH (1:2) umkristallisiert. Es wird ein weißer Feststoff (2 g, 40%) erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 4.58 (s, 2H, CH₂), 7.37 (m, 2H, CH(3,5)), 7.56(m, 2H, CH(2,6)), 7.90 (m, 4H, tpy(4,4'',5,5'')), 8.67 (m, 2H, tpy(3',5')), 8.76 (m, 4H, tpy(3,3'',6,6'')). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 32.93, 118.72, 121.30, 123.81, 127.69, 129.58, 136.82, 138.82, 138.56, 149.06, 149.38, 155.93, 156.06. LCMS (ESI) m/z berechnet für C₂₂H₁₇N₃ ([H]⁺) 402,0601 gefunden 402,0587.

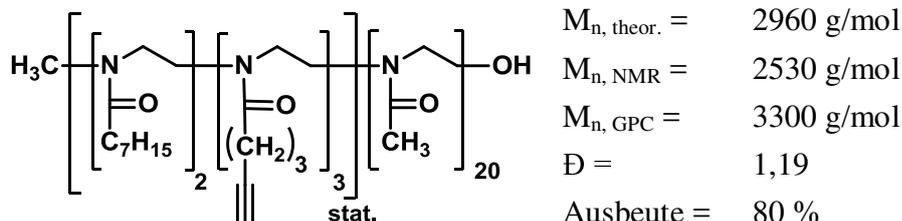
9.2.4 Synthesevorschriften der Blockcopolymeren

Allgemeine Arbeitsvorschrift für die Herstellung der Poly(2-oxazolin)e



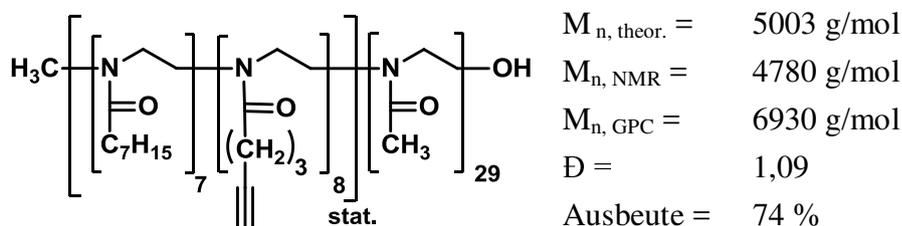
Eine auf 0 °C gekühlte Lösung des **Monomer 1** in 5-10 mL trockenem Acetonitril wird mit dem **Initiator I** versetzt und unter Rückfluss (T_1) erhitzt. Nach der angegebenen Reaktionszeit (t_1) wird das wiederum auf 0 °C gekühlte Reaktionsgemisch mit dem **Monomer 2** versetzt und für die Zeitdauer t_2 zum Rückfluss (T_2) erhitzt. Anschließend wird die Polymerisation durch Zugabe des **Terminierungsreagenzes Z** abgebrochen und das Reaktionsgemisch für die Zeitdauer t_3 bei der Temperatur T_3 gerührt. Das Lösungsmittel wird daraufhin unter vermindertem Druck entfernt, der Rückstand in CHCl_3 aufgenommen und die Lösung mit K_2CO_3 versetzt. Die Suspension wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend filtriert. Über eine Spritze wird das Polymer in auf etwa 5 °C gekühltem Diethylether ausgefällt. Das Polymer wird vom Fällungsreagenz abzentrifugiert, in wenig CHCl_3 gelöst und wieder gefällt. Diese Waschprozedur wird mehrere Male wiederholt bis ein weißer Feststoff erhalten wird. Dieser wird anschließend unter Hochvakuum getrocknet.

Bei der Aufreinigung über das Dialyse-Verfahren wird der Polymer-Feststoff im gewünschten Lösungsmittel gelöst und in eine Dialysemembran überführt und luftdicht verschlossen. Diese wird in ein 1L-Becherglas überführt, welches mit dem entsprechenden Lösungsmittel gefüllt ist, und für die angegebene Zeitdauer gerührt. Dabei wird das Lösungsmittel in bestimmten Zeitintervallen gewechselt und erneuert.

Synthese von Poly[$\{(2\text{-}n\text{-heptyl-2-oxazolin})_2\text{-stat.-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)}_3\text{-b-(2-methyl-2-oxazolin)}_{20}\}$]-OH (P1)


I	MeOTf	63,6 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t_1, T_1)	HOx (4 h, 120 °C)	488 μL (4 eq.)
	PenOx	394 μL (4 eq.)
Monomer 2 (t_2, T_2)	MOx (2 h, 120 °C)	1,00 mL (20 eq.)
Z (t_3, T_3)	KOH/MeOH (ü.N., 60 °C)	1,00 mL (20 eq.)

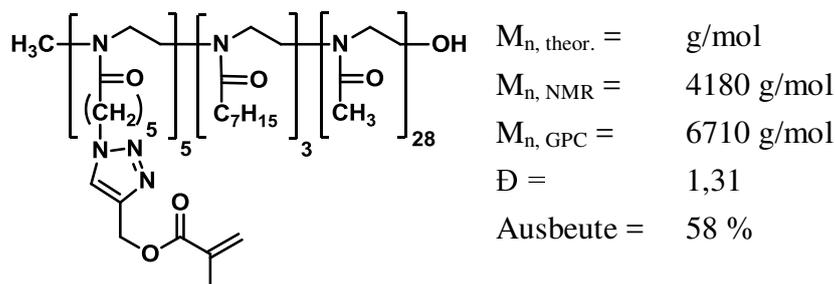
$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.88 (s, 7H, $\text{CH}_{3, \text{HOx}}$), 1.28 (brs, 19H, $4 \times \text{CH}_{2, \text{HOx}}$), 1.59 (s, 4H, $\text{CH}_{2, \text{HOx}}$), 1.84 (s, 6H, $\text{CH}_{2, \text{AOx}}$), 2.08–2.15 (m, 62H), 2.28–2.47 (m, 19H), 3.04/2.96 (m, 3H, $\text{CH}_{3, \text{I}}$), 3.46 (m, 100H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2, \text{backbone}}$). SEC: PDI = 1.19, $M_n = 3302 \text{ g/mol}$.

Synthese von Poly[$\{(2\text{-}n\text{-heptyl-2-oxazolin})_7\text{-stat.-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)}_8\text{-b-(2-methyl-2-oxazolin)}_{29}\}$]-OH (P2)


I	MeOTf	27,4 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t_1, T_1)	HOx (6 h, 120 °C)	409 μL (8 eq.)
	PenOx	332 μL (8 eq.)
Monomer 2 (t_2, T_2)	MOx (3 h, 120 °C)	617 μL (30 eq.)
Z (t_3, T_3)	KOH/MeOH (ü.N., 60 °C)	1,00 mL (20 eq.)

$^1\text{H-NMR}$ (400.13 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.86 (s, 21H, $\text{CH}_{3, \text{HOx}}$), 1.28 (brs, 57H, $4 \times \text{CH}_{2, \text{HOx}}$), 1.58 (s, 14H, $\text{CH}_{2, \text{HOx}}$), 1.82 (s, 16H, $\text{CH}_{2, \text{AOx}}$), 2.06–2.13 (m, 92H), 2.27–2.45 (m, 50H), 3.01/2.94 (m, 3H, $\text{CH}_{3, \text{I}}$), 3.45 (m, 175H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2, \text{backbone}}$).

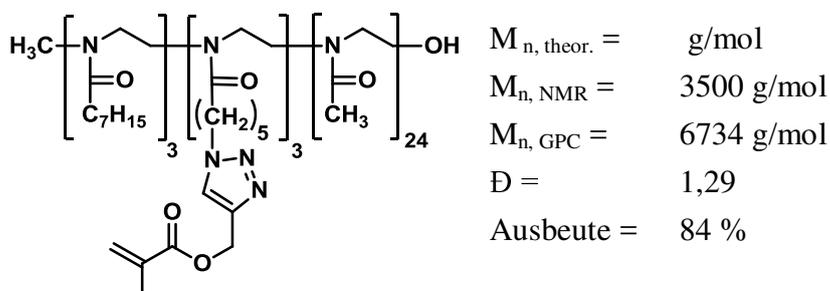
Synthese von Poly[-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat)-oxazolin₃]-block-(2-heptyl-2-oxazoline)₅-block-(2-methyl-2-oxazoline)₂₈]-OH (P3)



I	MeOTf	39,4 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	12 (3 h, 120 °C)	425 mg (4 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	HOx (3 h, 120 °C)	235 μL (4 eq.)
Monomer 3 (t₃, T₃)	MOx (2 h, 110 °C)	888 μL (30 eq.)
Z (t₄, T₄)	(ü.N., RT)	-

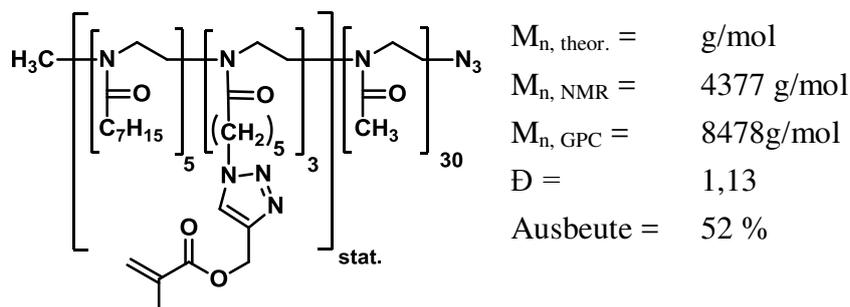
¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (s, 16H, CH_{3,HOx}), 1.28 (brs, 52H, 4 × CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.59 (brs, 21H, CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.93 (s, 19H, CH_{3,12}, CH_{2,12}), 2.10–2.14 (m, 86H, CH_{3,MOx}), 2.35 (m, 21H), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.45 (m, 146H, CH_{2-CH₂,backbone}), 4.34 (brs, 7H, CH_{2,12}), 5.27 (s, 6H, OCH_{2,12}), 5.59/6.13 (s, 6H, C=CH₂), 7.66 (s, 3H, C=CHN).

Synthese von Poly[(2-heptyl-2-oxazoline)₃-block-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-meth-acrylat])-oxazoline)₃-block-(2-methyl-2-oxazoline)₂₇]-OH (P4)



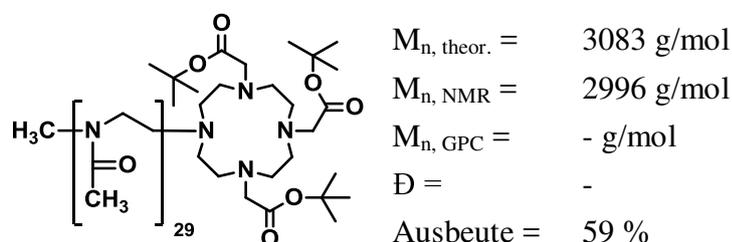
I	MeOTf	17 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (3 h, 120 °C)	99 μL (4 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	12 (3 h, 120 °C)	179 mg (4 eq.)
Monomer 3 (t₃, T₃)	MOx (2 h, 110 °C)	438 μL (30 eq.)
Z (t₄, T₄)	(ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.87 (s, 11H, CH_{3,HOx}), 1.28 (brs, 32H, 4 × CH_{2,HOx}, CH_{2,AOx}), 1.59-1.66 (brs, 15H, CH_{2,HOx}, CH_{2,AOx}), 1.93 (s, 17H, CH_{3,AOx}, CH_{2,AOx}), 2.09–2.16 (m, 77H, CH_{3,MOx}), 2.19–2.51 (m, 26H), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.46 (m, 119H, CH_{2-CH₂,backbone}), 4.37 (brs, 6H, CH_{2,AOx}), 5.28 (s, 6H, OCH_{2,AOx}), 5.59/6.13 (s, 6H, C=CH₂), 7.70 (s, 3H, C=CHN).

Synthese von Poly[$\{(2\text{-heptyl-2-oxazoline})_5\text{-co-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl\text{-meth-acrylat})] \text{oxazoline})_3\}_{\text{stat-block-(2-methyl-2-oxazoline)}_{30}\text{-N}_3$ (P5)


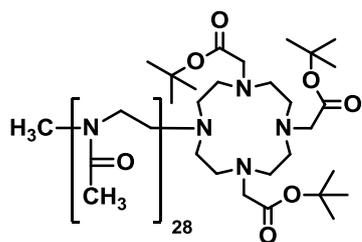
I	MeOTf	33,0 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t_1 , T_1)	12 (4 h, 110 °C)	357 mg (4 eq.)
	HOx	198 μL (4 eq.)
Monomer 2 (t_2 , T_2)	MOx (2 h, 110 °C)	875 μL (30 eq.)
Z (t_3 , T_3)	NaN ₃ (ü.N., RT)	98 mg (5 eq.)

¹H-NMR (400.25 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 (s, 15H, CH_{3,HOx}), 1.25 (brs, 46H, 4 × CH_{2,HOx}, CH_{2,AOx}), 1.57 (brs, 18H, CH_{2,HOx}, CH_{2,AOx}), 1.92 (s, 17H, CH_{3,AOx}, CH_{2,AOx}), 2.06–2.13 (m, 98H, CH_{3,MOx}), 2.19–2.35 (m, 19H), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.44 (m, 152H, CH_{2-CH_{2,backbone}}), 4.34 (brs, 6H, CH_{2,AOx}), 5.26 (s, 6H, OCH_{2,AOx}), 5.57/6.11 (s, 6H, C=CH₂), 7.65 (s, 3H, C=CHN).

Synthese von Poly[$(2\text{-methyl-2-oxazoline})_{29}\text{-DO3A}(t\text{Bu})_3$ (P7b)


I	MeOTf	44,0 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t_1 , T_1)	MOx (2 h, 110 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Monomer 2 (t_2 , T_2)	-	-
Z (t_3 , T_3)	DO3A(<i>t</i> Bu) ₃ (24 h, 50 °C)	1,08 g (5 eq.)

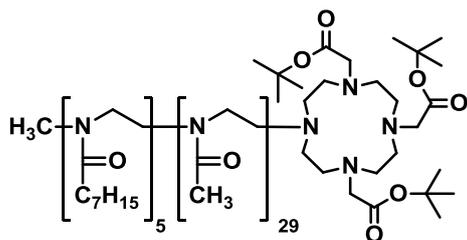
¹H-NMR (499,88 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.43 (s, 11H, *t*Bu), 2.13 (m, 78H, CH_{3,MOx}), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.44 (m, 119H, CH_{2-CH_{2,backbone}}).

Synthese von Poly[(2-methyl-2-oxazoline)₂₉]-DO3A(*t*Bu)₃ (P7d)

$M_{n, \text{theor.}}$	=	3083 g/mol
$M_{n, \text{NMR}}$	=	2911 g/mol
$M_{n, \text{GPC}}$	=	- g/mol
\bar{D}	=	-
Ausbeute	=	73 %

I	MeOTf	44,0 μ L (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (2 h, 110 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	-	-
Z (t₃, T₃)	DO3A(<i>t</i> Bu) ₃ (48 h, 120 °C)	1,08 g (5 eq.)

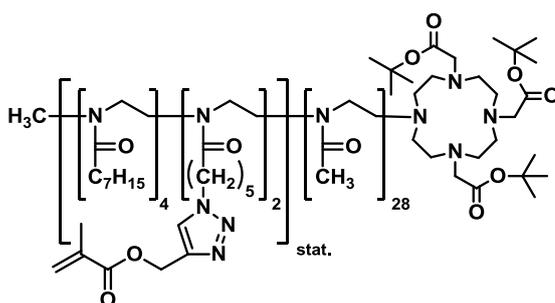
¹H-NMR (499,88 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1.45 (s, 23H, *t*Bu), 2.14 (m, 90H, CH_{3,MOx}), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.45 (m, 118H, CH₂-CH_{2,backbone}).

Synthese von Poly[(2-heptyl-2-oxazoline)₅-*block*-(2-methyl-2-oxazoline)₂₉]-DO3A(*t*Bu)₃ (P9)

$M_{n, \text{theor.}}$	=	4437 g/mol
$M_{n, \text{NMR}}$	=	3843 g/mol
$M_{n, \text{GPC}}$	=	4281 g/mol
\bar{D}	=	1,18
Ausbeute	=	66 %

I	MeOTf	44,3 μ L (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (4,5 h, 120 °C)	530 μ L (8 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx (3 h, 120 °C)	1 mL (30 eq.)
Z (t₃, T₃)	DO3A(<i>t</i> Bu) ₃ (48 h, 120 °C)	1,08 g (5 eq.)

¹H-NMR (400.25 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.88 (brs, 16H, CH_{3,HOx}), 1.29 (brs, 44H, 4 \times CH_{2,HOx}), 1.45 (s, 26H, *t*Bu), 1.60 (brs, 12H, CH_{2,HOx}), 2.11-2.16 (m, 117H, CH_{3,MOx}), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.45 (m, 164H, CH₂-CH_{2,backbone}).

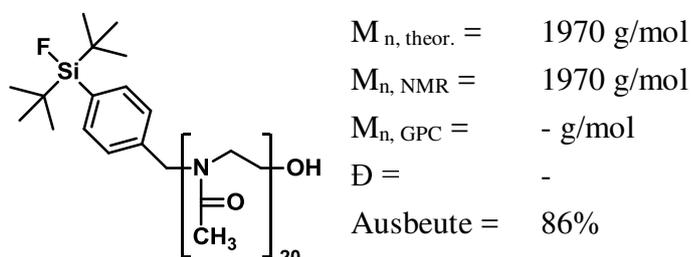
Synthese von Poly[{(2-heptyl-2-oxazoline)₄-*co*-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-meth-acrylat])₂oxazoline)₃}_{stat}-*block*-(2-methyl-2-oxazoline)₂₈]-DO3A(*t*Bu)₃ (P11)

$M_{n, \text{theor.}}$	=	4984 g/mol
$M_{n, \text{NMR}}$	=	4201 g/mol
$M_{n, \text{GPC}}$	=	4357 g/mol
\bar{D}	=	1,34
Ausbeute	=	58%

I	MeOTf	44,3 μ L (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (5 h, 120 °C)	599 μ L (4 eq.)
	12	332 mg (4 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx (3 h, 110 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Z (t₃, T₃)	DO3A(<i>t</i> Bu) ₃ (48 h, 50 °C)	1,08 g (5 eq.)

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (s, 13H, CH_{3,HOx}), 1.27 (brs, 30H, 4 \times CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.44 (s, 16H, *t*Bu), 1.58-1.66 (brs, 12H, CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.92 (s, 14H, CH_{3,AOx}, CH_{2,12}), 2.06–2.13 (m, 86H, CH_{3,MOx}), 2.19–2.35 (m, 12H), 3.00/2.93 (m, 3H, CH_{3,1}), 3.46 (m, 137H, CH₂-CH_{2,backbone}), 4.34 (brs, 4H, CH_{2,12}), 5.26 (s, 3H, OCH_{2,12}), 5.58/6.12 (s, 4H, C=CH₂), 7.65 (s, 2H, C=CHN).

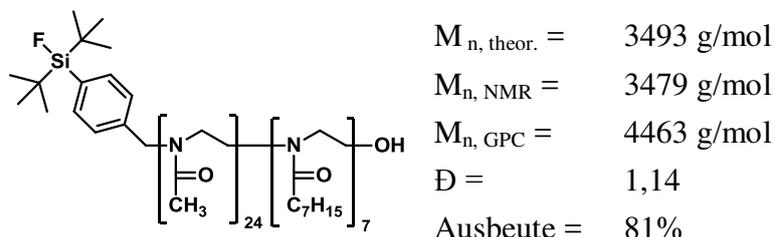
Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline)₂₀]-OH (P13)



I	SiFA-Br	97,4 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (2 h, 120 °C)	500 μ L (20 eq.)
Z (t₂, T₂)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.98 (s, 18H, 2 \times *t*Bu), 2.05–2.08 (m, 59H, CH_{3,MOx}), 3.40 (m, 80H, CH₂-CH_{2,backbone}), 4.48 (brs, 2H, CH_{2,SiFA}), 7.13 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}), 7.53 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}).

Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline)₂₄-*block*-(2-heptyl-2-oxazoline)₇]-OH (P14)

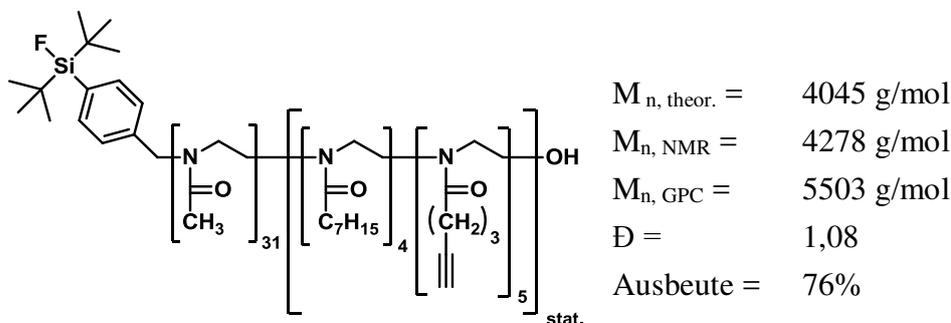


I	SiFA-Br	88,5 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (2 h, 120 °C)	500 μ L (22 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	HOx (5 h, 120 °C)	361 μ L (8 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.81 (brs, 21H, CH_{3,HOx}), 0.99 (s, 18H, 2 \times *t*Bu), 1.22 (brs, 55H, 4 \times CH_{2,HOx}), 1.53 (brs, 15H, CH_{2,HOx}), 2.09 (m, 82H, CH_{3,MOx}),

3.40 (m, 124H, $CH_2-CH_{2,backbone}$).4.48 (brs, 2H, $CH_{2,SiFA}$), 7.14 (m, 2H, $Benzyl_{SiFA}$), 7.57 (m, 2H, $Benzyl_{SiFA}$).

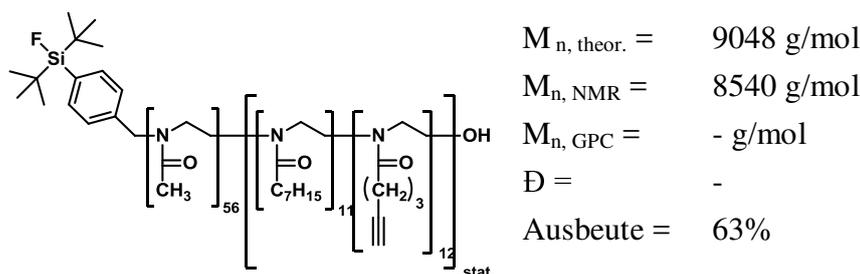
Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline)₂₄-*block*-(2-heptyl-2-oxazolin)₄-*stat.*-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)₅]-OH (P15)



I	SiFA-Br	130 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (2,5 h, 120 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	HOx (6 h, 120 °C)	265 µL (4 eq.)
	PenOx	215 µL (4 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.87 (brs, 12H, $CH_{3,HOx}$), 1.04 (s, 18H, 2 x *t*Bu), 1.29 (brs, 30H, 4 × $CH_{2,HOx}$), 1.59 (brs, 8H, $CH_{2,HOx}$), 1.83 (brs, 10H, $CH_{2,PenOx}$), 2.07-2.14 (m, 102H, $CH_{3,MOx}$), 3.46 (m, 160H, $CH_2-CH_{2,backbone}$).4.53 (brs, 2H, $CH_{2,SiFA}$), 7.17 (m, 2H, $Benzyl_{SiFA}$), 7.62 (m, 2H, $Benzyl_{SiFA}$).

Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline)₅₆-*block*-{(2-heptyl-2-oxazolin)₁₁-*stat.*-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)₁₂}-OH (P16)

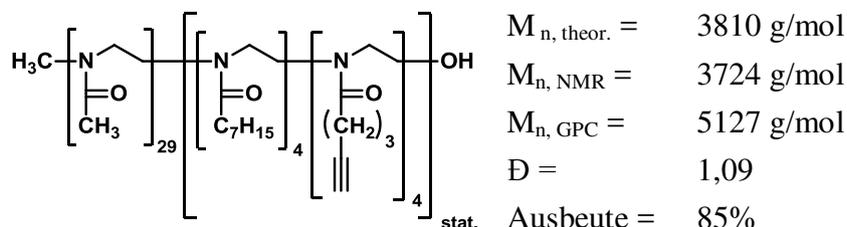


I	SiFA-Br	65 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (2,5 h, 120 °C)	1,00 mL (60 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	HOx (6 h, 120 °C)	398 µL (12 eq.)
	PenOx	322 µL (12 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.84 (brs, 34H, $CH_{3,HOx}$), 1.01 (s, 18H, 2 x *t*Bu), 1.26 (brs, 90H, 4 × $CH_{2,HOx}$), 1.57 (brs, 23H, $CH_{2,HOx}$), 1.81 (brs, 23H, $CH_{2,PenOx}$),

2.11 (m, 180H, $CH_{3,MOx}$), 2.24-2.46 (m, 80H), 3.46 (m, 317H, $CH_2-CH_{2,backbone}$).4.50 (brs, 2H, $CH_{2,SiFA}$), 7.17 (m, 2H, Benzyl $_{SiFA}$), 7.59 (m, 2H, Benzyl $_{SiFA}$).

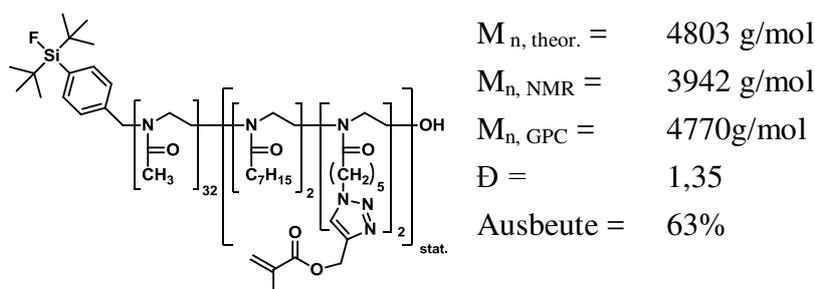
Synthese von Poly[(2-methyl-2-oxazoline) $_{29}$ -*block*-{(2-heptyl-2-oxazolin) $_4$ -*stat.*-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin) $_4$]-OH (P17)



I	MeOTf	44 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t_1 , T_1)	MOx (3h, 120 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Monomer 2 (t_2 , T_2)	HOx (4,5 h, 120 °C)	265 μL (4 eq.)
	PenOx	214 μL (4 eq.)
Z (t_3 , T_3)	- (ü.N., RT)	-

$^1\text{H-NMR}$ (500.08 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.87 (brs, 12H, $CH_{3,HOx}$), 1.28 (brs, 30H, $4 \times CH_{2,HOx}$), 1.59 (brs, 8H, $CH_{2,HOx}$), 1.83 (brs, 8H, $CH_{2,PenOx}$), 2.14 (m, 143H, $CH_{3,MOx}$), 2.27-2.45 (m, 27H), 2.97/3.01 (m, 3H, $CH_{3,I}$), 3.46 (m, 198H, $CH_2-CH_{2,backbone}$).

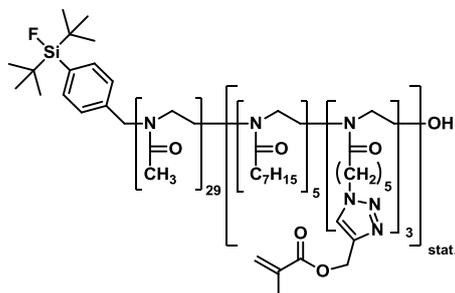
Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline) $_{32}$ -*block*-{(2-heptyl-2-oxazoline) $_2$ -*co*-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-meth-acrylat] $_2$)]oxazoline) $_2$]*stat.*]-OH (P18)



I	SiFA-Br	130 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t_1 , T_1)	MOx (3 h, 120 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Monomer 2 (t_2 , T_2)	HOx (6 h, 120 °C)	265 μL (4 eq.)
	12	480 mg (4 eq.)
Z (t_3 , T_3)	- (ü.N., RT)	-

$^1\text{H-NMR}$ (400.25 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.84 (brs, 6H, $CH_{3,HOx}$), 1.02 (s, 18H, $2 \times t\text{Bu}$), 1.26 (brs, 20H, $4 \times CH_{2,HOx}$, $CH_{2,12}$), 1.58 (brs, 8H, $CH_{2,HOx}$, $CH_{2,12}$), 1.90 (brs, 10H, $CH_{3,12}$, $CH_{2,12}$), 2.06 (m, 96H, $CH_{3,MOx}$), 2.24-2.46 (m, 80H), 3.42 (m, 144H, $CH_2-CH_{2,backbone}$).4.32 (brs, 4H, $CH_{2,12}$), 4.51 (brs, 2H, $CH_{2,SiFA}$), 5.24 (s, 4H, $OCH_{2,12}$), 5.58/6.09 (s, 4H, $C=CH_2$), 7.17 (m, 2H, Benzyl $_{SiFA}$), 7.60 (m, 2H, Benzyl $_{SiFA}$, $C=CHN$).

Synthese von Poly-SiFA[(2-methyl-2-oxazoline)₂₉-*block*-{(2-heptyl-2-oxazoline)₅-*co*-(2-(5-pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-meth-acrylat]₂)oxazoline)₃}]_{stat}]-OH (P19)

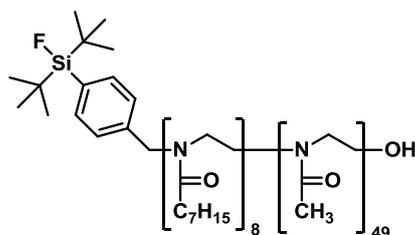


$M_{n, \text{theor.}}$	=	6605 g/mol
$M_{n, \text{NMR}}$	=	4526 g/mol
$M_{n, \text{GPC}}$	=	4323 g/mol
\bar{D}	=	1,33
Ausbeute	=	68%

I	SiFA-Br	195 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	MOx (3 h, 120 °C)	2,00 mL (40 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	HOx (6 h, 120 °C)	597 µL (6 eq.)
	12	1,08 g (6 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (400.25 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.87 (brs, 15H, CH_{3,HOx}), 1.05 (s, 18H, 2 x *t*Bu), 1.26 (brs, 36H, 4 × CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.58-1.67 (brs, 12H, CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.94 (brs, 14H, CH_{3,12}, CH_{2,12}), 2.15 (m, 103H, CH_{3,MOx}), 2.38-2.62 (m, 17H), 3.46 (m, 146H, CH_{2-CH₂,backbone}).4.36 (brs, 5H, CH_{2,12}), 4.54 (brs, 2H, CH_{2,SiFA}), 5.280(s, 4H, OCH_{2,12}), 5.59/6.13 (s, 6H, C=CH₂), 7.17 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}), 7.60 (m, 4H, Benzyl_{SiFA}, C=CHN).

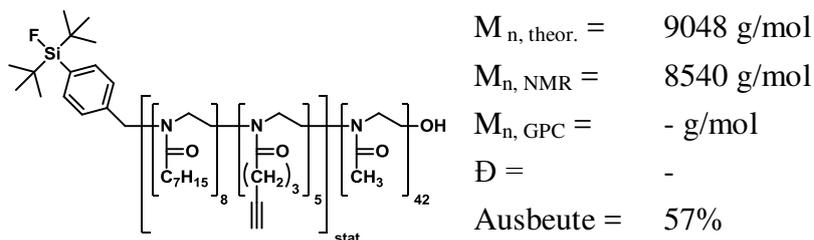
Synthese von Poly-SiFA[(2-heptyl-2-oxazoline)₈-*block*-(2-methyl-2-oxazoline)₄₉]-OH (P20)



$M_{n, \text{theor.}}$	=	3493 g/mol
$M_{n, \text{NMR}}$	=	5791 g/mol
$M_{n, \text{GPC}}$	=	g/mol
\bar{D}	=	
Ausbeute	=	87%

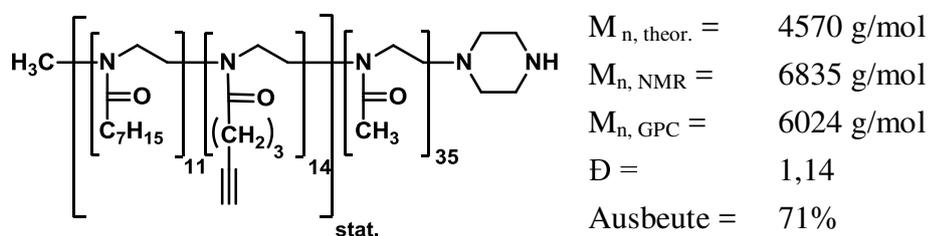
I	SiFA-Br	130 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (5 h, 120 °C)	530 µL (8 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx (3 h, 120 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.84 (brs, 25H, CH_{3,HOx}), 1.02 (s, 18H, 2 x *t*Bu), 1.25 (brs, 68H, 4 × CH_{2,HOx}), 1.56 (brs, 17H, CH_{2,HOx}), 2.12 (m, 153H, CH_{3,MOx}), 3.43 (m, 228H, CH_{2-CH₂,backbone}).4.49 (brs, 2H, CH_{2,SiFA}), 7.13 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}), 7.56 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}).

Synthese von Poly-SiFA[{(2-heptyl-2-oxazolin)₈-stat.-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)₅]-block-(2-methyl-2-oxazoline)₄₂]-OH (P21)


I	SiFA-Br	130 mg (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (5 h, 120 °C)	266 µL (4 eq.)
	PenOx	215 µL (4 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx (2 h, 120 °C)	1,00 mL (30 eq.)
Z (t₃, T₃)	- (ü.N., RT)	-

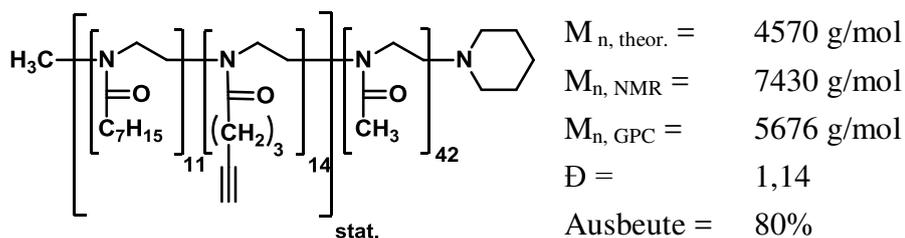
¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 (brs, 24H, CH_{3,HOx}), 1.02 (s, 18H, 2 x tBu), 1.26 (brs, 63H, 4 × CH_{2,HOx}), 1.57 (brs, 16H, CH_{2,HOx}), 1.81 (brs, 11H, CH_{2,PenOx}), 2.12 (m, 153H, CH_{3,MOx}), 2.25-2.56 (m, 35H), 3.43 (m, 227H, CH_{2-CH₂,backbone}). 4.42 (brs, 2H, CH_{2,SiFA}), 7.13 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}), 7.55 (m, 2H, Benzyl_{SiFA}).

Synthese von Poly[{(2-heptyl-2-oxazolin)₁₁-stat.-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)₁₄]-block-(2-methyl-2-oxazoline)₃₅]-Piperazin (P22)


I	MeOTf	107 µL (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (4,5 h, 120 °C)	1,07 mL (8 eq.)
	PenOx	1,35 mL (8 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx	2,00 mL (24 eq.)
Z (t₃, T₃)	Piperazin (ü.N., 120 °C)	1,68 g (20 eq.)

¹H-NMR (400,25 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.87 (s, 34H, CH_{3,HOx}), 1.29 (m, 92H, 4 × CH_{2,HOx}), 1.59 (s, 25H, CH_{2,HOx}), 1.83 (ps-quin, 29H, CH_{2,PenOx}), 2.05-2.12 (m, 125H, CH_{3,MOx}), 3.02/2.93 (m, 3H, CH_{3,I}), 3.43 (m, 243H, CH_{2-CH₂,backbone}).

Synthese von Poly[{(2-heptyl-2-oxazolin)₁₁-stat.-(4-pentyn-1-yl-2-oxazolin)₁₄}-block-(2-methyl-2-oxazoline)₄₂]-Piperidin (P23)



I	MeOTf	107 μL (1 eq.)
Monomer 1 (t₁, T₁)	HOx (4,5 h, 120 °C)	1,07 mL (8 eq.)
	PenOx	1,35 mL (8 eq.)
Monomer 2 (t₂, T₂)	MOx	2,00 mL (24 eq.)
Z (t₃, T₃)	Piperidin (ü.N., RT)	290 μL (3 eq.)

¹H-NMR (400,25 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.86 (s, 35H, CH_{3,HOx}), 1.28 (m, 93H, 4 × CH_{2,HOx}), 1.58 (s, 23H, CH_{2,HOx}), 1.83 (ps-quin, 29H, CH_{2,PenOx}), 2.05-2.12 (m, 148H, CH_{3,MOx}), 3.02/2.93 (m, 3H, CH_{3,i}), 3.43 (m, 267H, CH_{2-CH₂,backbone}).

9.2.5 Allgemeine Vorschrift der Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsionspolymerisation mit dem Azo-Initiator AIBN

Es wird eine bestimmte Menge an dem jeweiligen Polymer in mindestens 5 mL Wasser in einem Reagenzglas gelöst. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Konzentration oberhalb der CMC liegt. Dann werden die entsprechenden Gew.-% an HDDMA, 5 Gew.-% Heptadekan und 0,1 Gew.-% AIBN in Dioxan hinzugegeben.

Beispielansatz mit 50 mg Polymer in 5 mL Wasser:

#	50 Gew.-%	100 Gew.-%	150 Gew.-%	200 Gew.-%
HDD(M)A	25 µL	50 µL	75 µL	100 µL
Heptadekan	2,5 µL	2,5 µL	2,5 µL	2,5 µL
AIBN*	1 µL	1 µL	1 µL	1 µL

* Stammlösung: 50 mg AIBN in 1 mL Dioxan

Anschließend wird das Reagenzglas mit einem Septum und Parafilm luftdicht verschlossen. Es wird für 30 Minuten Argon über eine Spritze durch die Lösung geströmt und dann für fünf Minuten (siehe Abbildung 13) mittels Ultraschallbad homogenisiert. Zum Starten der Reaktion wird das Reagenzglas über Nacht in ein 65 °C vortemperiertes Ölbad gegeben. Nach Abkühlen der Reaktion wird die Reaktionslösung solange zentrifugiert bis kein Feststoff mehr abgetrennt werden kann. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet und der erhaltene Feststoff in Diethylether gefällt. Der Nanopartikel wird am Hochvakuum getrocknet.

9.2.6 Allgemeine Vorschrift der Nanopartikelsynthese über die Mikroemulsionspolymerisation mit dem UV-Initiator 2-Propanthiol

Es wird eine bestimmte Menge an dem jeweiligen Polymer in mindestens 5 mL Wasser in einem Quarzröhrchen gelöst. Dabei muss darauf geachtet werden, dass die Konzentration oberhalb der CMC liegt. Dann werden die entsprechenden Gew.-% an HDDMA, 5 Gew.-% Heptadekan und 0.06 eq. 2-Propanthiol. Anschließend wird das Quarzröhrchen mit einem Stopfen und Parafilm luftdicht verschlossen. Es wird für 30 Minuten Argon über eine Spritze durch die Lösung geströmt und dann für eine Minuten mittels Ultraschallbad homogenisiert. Zum Starten der Reaktion wird das Reagenzglas für 2.5 h mit UV-Licht ($\lambda = 254 \text{ nm}$) bei Raumtemperatur unter Wasserkühlung bestrahlt. Nach Abbrechen der Reaktion wird die Reaktionslösung solange zentrifugiert bis kein Feststoff mehr abgetrennt werden kann. Die wässrige Phase wird gefriergetrocknet und der erhaltene Feststoff in Diethylether gefällt. Der Nanopartikel wird am Hochvakuum getrocknet.

9.2.7 Synthesevorschrift zur Staudinger-Reaktion von P5

500 mg P5 (1 eq.) und 92 mg Triphenylphosphin (3 eq.) werden in 20 mL trockenem Dichlormethan gelöst und für 24 h unter Argon bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abbruch der Reaktion wird das organische Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der erhaltene Feststoff in 10 mL Wasser gelöst und für 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird der entstandene feine weiße Feststoff über Zentrifugation abgetrennt. Die wässrige Phase wird mittels Gefriertrocknung getrocknet. Das erhaltene Rohpolymer wird in wenig Chloroform gelöst, in kaltem Diethylether gefällt und unter Hochvakuum getrocknet.

P6: $^1\text{H-NMR}$ (500.08 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.86 (s, 15H, $\text{CH}_{3,\text{HOx}}$), 1.27 (brs, 44H, $4 \times \text{CH}_{2,\text{HOx}}$, $\text{CH}_{2,\text{AOx}}$), 1.58 (brs, 17H, $\text{CH}_{2,\text{HOx}}$, $\text{CH}_{2,\text{AOx}}$), 1.93 (s, 19H, $\text{CH}_{3,\text{AOx}}$, $\text{CH}_{2,\text{AOx}}$), 2.06–2.13 (m, 106H, $\text{CH}_{3,\text{MOx}}$), 2.19–2.35 (m, 21H), 3.00/2.93 (m, 3H, $\text{CH}_{3,\text{I}}$), 3.44 (m, 159H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2,\text{backbone}}$), 4.35 (brs, 6H, $\text{CH}_{2,\text{AOx}}$), 5.27 (s, 5H, $\text{OCH}_{2,\text{AOx}}$), 5.58/6.12 (s, 6H, C=CH_2), 7.67 (s, 3H, C=CHN).

9.2.8 Allgemeine Synthesevorschriften der Entschützungen

DO3A(*t*Bu)₃-Entschätzung der Polymere P7b, P7d und P9

1 g des jeweiligen Polymers werden in insgesamt 10 mL aus einem Gemisch von TFA:H₂O:TIPS (90:5:5) 40 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt und der erhaltene Feststoff in 5 mL $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (3:1) gelöst und in kaltem Diethylether gefällt. Dieser Vorgang wird zweimal wiederholt. Über Zentrifugation kann das Polymer erhalten und unter Hochvakuum getrocknet werden.

P8b: $^1\text{H-NMR}$ (500,08 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.15 (m, 87H, $\text{CH}_{3,\text{MOx}}$), 3.00/2.93 (m, 3H, $\text{CH}_{3,\text{I}}$), 3.45 (m, 130H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2,\text{backbone}}$).

P8d: $^1\text{H-NMR}$ (500,08 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.12 (m, 56H, $\text{CH}_{3,\text{MOx}}$), 3.00/2.93 (m, 3H, $\text{CH}_{3,\text{I}}$), 3.43 (m, 86H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2,\text{backbone}}$).

P10: $^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 0.88 (brs, 17H, $\text{CH}_{3,\text{HOx}}$), 1.29 (brs, 39H, $4 \times \text{CH}_{2,\text{HOx}}$), 1.59 (brs, 9H, $\text{CH}_{2,\text{HOx}}$), 2.16 (m, 76H, $\text{CH}_{3,\text{MOx}}$), 3.00/2.93 (m, 3H, $\text{CH}_{3,\text{I}}$), 3.46 (m, 110H, $\text{CH}_2\text{-CH}_{2,\text{backbone}}$).

DO3A(*t*Bu)₃-Entschützung von P11

34 mg CeCl₃·7H₂O (1.5 eq.) und 12 mg NaI (1.3 eq.) werden in 5 mL trockenem Acetonitril gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden 250 mg P11 (1 eq.) hinzugegeben und für 48 h auf 100 °C erhitzt. Nach Abkühlen der Reaktion werden die Salze über Filtration und das organische Lösungsmittel unter verminderten Druck entfernt. Der erhaltene Feststoff wird in Wasser gelöst und für 48 h dialysiert. Das Wasser wird anschließend über Gefriertrocknung entfernt und das Polymer über Fällung in kaltem Diethylether erhalten.

P12-48h: ¹H-NMR (500.08 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0.85 (s, 13H, CH_{3,HOx}), 1.26 (brs, 39H, 4 × CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.57 (brs, 11H, CH_{2,HOx}, CH_{2,12}), 1.91 (s, 11H, CH_{3,12}, CH_{2,12}), 2.06–2.13 (m, 70H, CH_{3,MOx}), 2.19–2.35 (m, 13H), 3.43 (m, 118H, CH_{2-CH_{2,backbone}}), 4.33 (brs, 4H, CH_{2,12}), 5.25 (s, 3H, OCH_{2,12}), 5.56/6.10 (s, 4H, C=CH₂), 7.65 (s, 2H, C=CHN).

9.2.9 Allgemeine Synthesevorschrift zur Gadolinium(III)-Komplexierung der Polymere P8b, P8d, P10 und des Nanopartikels NP15

1 eq. Polymer bzw. Nanopartikel werden 5 mL Wasser mittels Ultraschall gut gelöst. Der pH-Wert wird auf 6 eingestellt. Dann werden 1.5 eq. GdCl₃·6H₂O zur Lösung gegeben und der pH-Wert vorsichtig auf 8 erhöht. Anschließend wird die Reaktionslösung für eine Zeit *t* bei der Temperatur *T* erhitzt. Bei den Polymeren **P8b** und **P8d** wurden unterschiedliche Reaktionszeiten und Temperaturen getestet (siehe Tabelle 13). Das Polymer **P10** wurde für 24 h bei 50 °C und der Nanopartikel **NP15** für 72 h bei 50 °C gerührt. Die überschüssigen Salze werden mittels Dialyse gegen Wasser entfernt. Die gewünschten Produkte werden über Gefriertrocknung und Fällung in Diethylether erhalten.

9.2.10 Allgemeine Synthesevorschrift der nanopartikelanalogen tpy-Kopplung an den Nanopartikeln NP28-32

1 eq. Nanopartikel werden in 5 mL trockenem DMF unter Argon gelöst. Dann werden 1.4 eq. tpy-Br, 2.2 eq. K₂CO₃ und katalytische Mengen Natriumiodid zugegeben und für 24 h refluxiert. Nach Abkühlen der Lösung wird diese filtriert und nach Entfernen des Lösungsmittels wird die Probe in wenig CHCl₃ gelöst und in kaltem Et₂O gefällt. Das überschüssige tpy-Br wird über Dialyse in Chloroform (MWCO=1000) entfernt. Das organische Lösungsmittel wird eingengt und in Diethylether gefällt. Nach Abzentrifugieren der Feststoffe werden diese am Hochvakuum getrocknet.

9.2.11 Allgemeine Synthesevorschrift der Eisen(II)-Komplexierung der Nanopartikel NP28tpy-32tpy

1 eq. der Nanopartikel NP28tpy-32tpy werden in 5 mL MeOH gelöst und 0.5 eq. $\text{FeCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 5 mL einer wässrigen NH_4PF_6 -Lösung zu dem Reaktionsgemisch gegeben und weitere 30 min gerührt. Nach Entfernen des organischen Lösungsmittels werden die Nanopartikel-Multimere in Wasser gelöst und gegen Wasser für 48 h (MWCO=5000) dialysiert. Die gewünschten Nanopartikel-Multimere werden über Gefriertrocknung und Fällung in Diethylether erhalten. Der abzentrifugierte Feststoff wird am Hochvakuum getrocknet.

10. Literaturverzeichnis

- [1] a) Z. Fan, P. P. Fu, H. Yu, P. C. Ray, *J. Food Drug Anal.* **2014**, *22*, 3–17; b) T. Lammers, S. Aime, W. E. Hennink, G. Storm, F. Kiessling, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 1029–1038; c) J. A. Ronald, H.-Y. Chuang, A. Dragulescu-Andrasi, S. S. Hori, S. S. Gambhir, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2015**, *112*, 3068–3073; d) R. Xu, G. Zhang, J. Mai, X. Deng, V. Segura-Ibarra, S. Wu, J. Shen, H. Liu, Z. Hu, L. Chen et al., *Nat. Biotechnol.* **2016**, *34*, 414–418; e) T. Sowik, L. Hiersch, U. Schatzschneider, *Chem. unserer Zeit* **2013**, *47*, 143.
- [2] a) Academie des Sciences, Academie des Technologies, "Nanosciences-Nanotechnologies. Science and Technology Report No. 18", zu finden unter www.tinuryl.com/nqwdda, **2004**; b) S. Foss Hansen, B. H. Larsen, S. I. Olsen, A. Baun, *Nanotoxicology* **2009**, *1*, 243–250.
- [3] M. Segev-Bar, H. Haick, *ACS nano* **2013**, *7*, 8366–8378.
- [4] C. Farcau, N. M. Sangeetha, H. Moreira, B. Viallet, J. Grisolia, D. Ciuculescu-Pradines, L. Ressler, *ACS nano* **2011**, *5*, 7137–7143.
- [5] Y. Sun, H. H. Wang, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *90*, 213107.
- [6] C. J. Murphy, *Anal. Chem.* **2002**, *74*, 520 A-526 A.
- [7] B. L. Cushing, V. L. Kolesnichenko, C. J. O'Connor, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3893–3946.
- [8] a) H. S. Oberoi, N. V. Nukolova, A. V. Kabanov, T. K. Bronich, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2013**, *65*, 1667–1685; b) S. Svenson, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 445–462.
- [9] a) G. Gaucher, M.-H. Dufresne, V. P. Sant, N. Kang, D. Maysinger, J.-C. Leroux, *J. Control. Release* **2005**, *109*, 169–188; b) A. Blanz, S. P. Armes, A. J. Ryan, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 267–277.
- [10] D. B. Fenske, P. R. Cullis, *Expert Opin. Drug Deliv.* **2008**, *5*, 25–44.
- [11] D. A. Christian, S. Cai, D. M. Bowen, Y. Kim, J. D. Pajerowski, D. E. Discher, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2009**, *71*, 463–474.
- [12] E. BUHLEIER, W. WEHNER, F. VÖGTLE, *Synthesis* **1978**, *1978*, 155–158.
- [13] J. Thiele, A. R. Abate, H. C. Shum, S. Bachtler, S. Forster, D. A. Weitz, *Small* **2010**, *6*, 1723–1727.
- [14] N. Funasaki, S. Hada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, *64*, 682–684.
- [15] zu finden unter http://www.starpharma.com/drug_delivery, **2016**.
- [16] N. Sanvicens, M. P. Marco, *Trends Biotechnol.* **2008**, *26*, 425–433.
- [17] Rao j. P., K. E. Geckeler, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, 887–913.
- [18] C. Bindschaedler, R. Gurny, E. Doelker, **1988**.
- [19] C. Nguyen, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *20*, 217–222.
- [20] a) E. Allémann, R. Gurny, E. Doelker, *Int. J. Pharm.* **1992**, *87*, 247–253; b) M. L. Zweers, G. H. Engbers, D. W. Grijpma, J. Feijen, *Journal of Controlled Release* **2006**, *114*, 317–324.
- [21] P. T. Güner, A. Mikó, F. F. Schweinberger, A. L. Demirel, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 322–324.
- [22] H. Fessi, F. Puisieux, J. Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita, *Int. J. Pharm.* **1989**, *55*, R1-R4.
- [23] O. Thioune, H. Fessi, J. P. Devissaguet, F. Puisieux, *Int. J. Pharm.* **1997**, *146*, 233–238.

- [24] M. M. Yallapu, B. K. Gupta, M. Jaggi, S. C. Chauhan, *J. Colloid Interface Sci.* **2010**, *351*, 19–29.
- [25] a) H. Murakami, M. Kobayashi, H. Takeuchi, Y. Kawashima, *Int. J. Pharm.* **1999**, *187*, 143–152; b) J. Chang, Y. Jallouli, M. Kroubi, X.-b. Yuan, W. Feng, C.-s. Kang, P.-y. Pu, D. Betbeder, *Int. J. Pharm.* **2009**, *379*, 285–292.
- [26] K. Kempe, A. Vollrath, H. W. Schaefer, T. G. Poehlmann, C. Biskup, R. Hoogenboom, S. Hornig, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1869–1873.
- [27] a) Y.-L. Li, L. Zhu, Z. Liu, R. Cheng, F. Meng, J.-H. Cui, S.-J. Ji, Z. Zhong, *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 9914–9918; b) L.-P. Lv, J.-P. Xu, X.-S. Liu, G.-Y. Liu, X. Yang, J. Ji, *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 2292–2300.
- [28] Y. Kim, M. H. Pourgholami, D. L. Morris, M. H. Stenzel, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 12777.
- [29] A. Li, H. P. Luehmann, G. Sun, S. Samarajeewa, J. Zou, S. Zhang, F. Zhang, M. j. Welch, Y. Liu, K. L. Wooley, *ACS nano* **2012**, *6*, 8970–8982.
- [30] Y.-C. Hu, C.-Y. Pan, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 968–972.
- [31] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16892–16899.
- [32] S. Piogé, A. Nesterenko, G. Brotons, S. Pascual, L. Fontaine, C. Gaillard, E. Nicol, *Macromolecules* **2011**, *44*, 594–603.
- [33] M. Hartlieb, K. Kempe, U. S. Schubert, *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 526–538.
- [34] H. Huang, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, P. Guillet, A. M. Jonas, U. S. Schubert, J.-F. Gohy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3784–3788.
- [35] S. Zschoche, J. Rueda, V. Boyko, F. Krahl, K.-F. Arndt, B. Voit, *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211*, 1035–1042.
- [36] S. Zschoche, J. C. Rueda, M. Binner, H. Komber, A. Janke, K.-F. Arndt, S. Lehmann, B. Voit, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 215–226.
- [37] Niels ten Brummelhuis, *Dissertation*, Universität Potsdam, **2011**.
- [38] N. Engelhardt, A. Ernst, A.-L. Kampmann, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2013**, *214*, 2783–2791.
- [39] C. Charcosset, H. Fessi, *Desalination* **2006**, *200*, 568–569.
- [40] S. K. Karode, S. S. Kulnari, A. K. Suresh, R. A. Mashelkar, *Chem. Eng. Sci.* **1998**, *98*.
- [41] L. Danicher, Y. Frère, A. Le Calvé, *Macromol. Symp.* **2000**, *151*, 387–392.
- [42] C. Scott, D. Wu, C.-C. Ho, C. C. Co, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4160–4161.
- [43] a) G. Lambert, E. Fattal, H. Pinto-Alphandary, A. Gulik, P. Couvreur, *Int. J. Pharm.* **2001**, *214*, 13–16; b) H. Gao, T. Jiang, B. Han, Y. Wang, J. Du, Z. Liu, J. Zhang, *Polymer* **2004**, *45*, 3017–3019.
- [44] S. Slomkowski, J. V. Aleman, R. G. Gilbert, M. Hess, K. Horie, R. G. Jones, P. Kubisa, I. Meisel, W. Mormann, S. Penczek et al., *Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 2229–2259.
- [45] K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiaks, M. Antonietti, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5222–5228.
- [46] a) J. M. Siebert, G. Baier, A. Musyanovych, K. Landfester, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5470–5472; b) Z. Cao, K. Landfester, U. Ziener, *Langmuir* **2012**, *28*, 1163–1168.
- [47] M. Antonietti, K. Landfester, *Prog. Polym. Sci.* **2002**, *27*, 689–757.
- [48] K. Landfester, A. Musyanovych, V. Mailänder, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 493–515.
- [49] W. Li, J. A. Yoon, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7823–7825.

- [50] D. V. Amato, D. N. Amato, A. S. Flynt, D. L. Patton, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 5625–5632.
- [51] G. Riess, J. Nervo, *Inf. Chim.* **1977**, 185–186.
- [52] C. Wu, *Macromolecules* **1994**, *27*, 298–299.
- [53] M. Antonietti, S. Lohmann, C. van Niel, *Macromolecules* **1992**, *25*, 1139–1143.
- [54] M. Antonietti, R. Basten, S. Lohmann, *Macromol. Chem. Phys.* **1995**, *196*, 441–466.
- [55] a) J. O. Stoffer, T. Bone, *J. Polym. Sci. Polym. Chem. Ed.* **1980**, *18*, 2641–2648; b) S. S. Atik, J. K. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4279–4280.
- [56] S. Tomoeda, Y. Kitayama, J. Wakamatsu, H. Minami, P. B. Zetterlund, M. Okubo, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5599–5604.
- [57] R. W. Graff, X. Wang, H. Gao, *Macromolecules* **2015**, *48*, 2118–2126.
- [58] S. Liu, K. D. Hermanson, E. W. Kaler, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4345–4350.
- [59] J. E. Puig, S. Corona-Galvan, A. Maldonado, P. C. Schulz, B. E. Rodriguez, E. W. Kaler, *J. Colloid. Interface Sci.* **1990**, *137*, 308–310.
- [60] M. Antonietti, R. Basten, F. Groehn, *Langmuir* **1994**, *10*, 2498–2500.
- [61] A. Heydenreich, *Int. J. Pharm.* **2003**, *254*, 83–87.
- [62] G. David, F. Özer, B. C. Simionescu, H. Zareie, E. Pişkin, *Eur. Polym. J.* **2002**, *38*, 73–78.
- [63] C. Babaç, G. Güven, G. David, B. C. Simionescu, E. Pişkin, *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 1947–1952.
- [64] a) S. Kobayashi, H. Uyama, S. W. Lee, Y. Matsumoto, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **1993**, *31*, 3133–3139; b) H. Uyama, S. Kobayashi, *Polym. Int.* **1994**, 339–344.
- [65] S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita, *Makromol. Chem., Rapid Commun.* **1992**, 337–341.
- [66] H. Ringsdorf, *J. Polym. Sci., C Polym. Symp.* **1975**, *51*, 135–153.
- [67] M. Elsabahy, K. L. Wooley, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2545–2561.
- [68] M. A. Dobrovolskaia, S. E. McNeil, *Nat. Nanotech.* **2007**, *2*, 469–478.
- [69] a) G. Sun, A. Hagooley, J. Xu, A. M. Nystrom, Z. Li, R. Rossin, D. A. Moore, K. L. Wooley, M. j. Welch, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1997–2006; b) K.-i. Fukukawa, R. Rossin, A. Hagooley, E. D. Pressly, J. N. Hunt, B. W. Messmore, K. L. Wooley, M. j. Welch, C. J. Hawker, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1329–1339.
- [70] A. F. Adler, K. W. Leong, *Nano today* **2010**, *5*, 553–569.
- [71] T.-G. Iversen, T. Skotland, K. Sandvig, *Nano today* **2011**, *6*, 176–185.
- [72] Y. Geng, P. Dalhaimer, S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, D. E. Discher, *Nat. Nanotech.* **2007**, *2*, 249–255.
- [73] T. Nicolai, O. Colombani, C. Chassenieux, *Soft matter* **2010**, *6*, 3111.
- [74] S. Kim, Y. Shi, J. Y. Kim, K. Park, J.-X. Cheng, *Expert. Opin. Drug Deliv.* **2010**, *7*, 49–62.
- [75] M. Barz, R. Luxenhofer, R. Zentel, M. J. Vicent, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1900.
- [76] A. Abuchowki, T. van Es, N. C. Palczuk, F. F. Davis, *J. Biol. Chem.* **1977**, *10*, 3578–3581.
- [77] R. Konradi, B. Pidhatika, A. Muhlebach, M. Textor, *Langmuir* **2008**, *24*, 613–616.
- [78] K. Knop, R. Hoogenboom, D. Fischer, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2010**, *49*, 6288–6308.
- [79] B. Guillermin, S. Monge, V. Lapinte, J.-J. Robin, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1600–1612.
- [80] R. Hoogenboom, M. W. M. Fijten, M. A. R. Meier, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2003**, 92–97.

- [81] J. Ulbricht, R. Jordan, R. Luxenhofer, *Biomaterials* **2014**, *35*, 4848–4861.
- [82] M. SZWARC, *Nature* **1956**, *178*, 1168–1169.
- [83] a) T. G. Bassiri, A. Levy, M. Litt, *J. Polym. Sci. B Polym. Lett.* **1967**, *5*, 871–879; b) T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui, *J. Polym. Sci. B Polym. Lett.* **1966**, *4*, 441–445; c) W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1966**, *5*, 875–888; d) D. A. Tomalia, D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. A-1 Polym. Chem.* **1966**, *4*, 2253–2265.
- [84] A. Makino, S. Kobayashi, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1251–1270.
- [85] M. Litt, A. Levy, J. Herz, *J. Macromol. Sci.* **1975**, 703–727.
- [86] K. Lüdtkke, *Dissertation*, Technische Universität München, München, **2005**.
- [87] A. Sehlinger, B. Verbraeken, M. A. R. Meier, R. Hoogenboom, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 3828–3836.
- [88] K. Aoi, M. Okaida, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 151–208.
- [89] E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, *Polymers* **2013**, *5*, 956–1011.
- [90] R. Hoogenboom, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2004**, *42*, 1830–1840.
- [91] L. Severa, L. Adriaenssens, J. Vávra, D. Šaman, I. Císařová, P. Fiedler, F. Teplý, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3537–3552.
- [92] C. Krumm, S. Konieczny, G. J. Dropalla, M. Milbradt, J. C. Tiller, *Macromolecules* **2013**, *46*, 3234–3245.
- [93] O. Nuyken, G. Maier, A. Groß, H. Fischer, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 83–95.
- [94] G. H. Hsiue, A. X. Swamikannu, M. H. Litt, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **1988**, *26*, 3043–3069.
- [95] K. Kempe, R. Hoogenboom, M. Jaeger, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6424–6432.
- [96] M. Miyamoto, K. Naka, M. Tokumizu, T. Saegusa, *Macromolecules* **1989**, 1604–1607.
- [97] H. Witte, W. Seeliger, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 996–1009.
- [98] R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3509–3516.
- [99] W. Hiller, N. Engelhardt, A.-L. Kampmann, P. Degen, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2015**, *48*, 4032–4045.
- [100] D. Schönfelder, K. Fischer, M. Schmidt, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2005**, *38*, 254–262.
- [101] K. Landfester, F. Schork, V. A. Kusuma, *CR CHIM* **2003**, *6*, 1337–1342.
- [102] X. Shuai, H. Ai, N. Nasongkla, S. Kim, J. Gao, *J. Control. Release* **2004**, *98*, 415–426.
- [103] a) S. Y. Kim, I. G. Shin, Y. M. Lee, C. S. Cho, Y. K. Sung, *J. Control. Release* **1998**, 13–22; b) H. J. Lim, H. Lee, K. H. Kim, J. Huh, C.-H. Ahn, J. W. Kim, *Colloid. Polym. Sci.* **2013**, *291*, 1817–1827.
- [104] A. Fu, K. Gwon, M. Kim, G. Tae, J. A. Kornfield, *Biomacromolecules* **2015**, *16*, 497–506.
- [105] R. Hoogenboom, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 3489–3491.
- [106] H.-G. Elias, *Makromoleküle, Band 1. Chemische Struktur und Synthesen*, 6. Aufl., Wiley-VCH, **1999**.
- [107] A. B. J. Withey, G. Chen, T. L. U. Nguyen, M. H. Stenzel, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3215–3226.
- [108] M. Antonietti, W. Bremser, D. Mueschenborn, C. Rosenauer, B. Schupp, M. Schmidt, *Macromolecules* **1991**, *24*, 6636–6643.

- [109] a) T. Liu, H. Schuch, M. Gerst, B. Chu, *Macromolecules* **1999**, *32*, 6031–6042; b) J. Pleštil, H. Pospíšil, J. Kříž, P. Kadlec, Z. Tuzar, R. Cubitt, *Langmuir* **2001**, *17*, 6699–6704.
- [110] T.-X. Lav, P. Lemechko, E. Renard, C. Amiel, V. Langlois, G. Volet, *React. Funct. Polym.* **2013**, *73*, 1001–1008.
- [111] A. A. Alzahrani, A. H. Erbse, C. N. Bowman, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 1874–1882.
- [112] K. P. C. Vollhardt, H. Butenschön, B. Elvers, N. E. Schore, *Organische Chemie*, 4. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, **2007**.
- [113] a) N. Q. Nguyen, N. P. Krishnan, L. J. Rojas, F. Prati, E. Caselli, C. Romagnoli, R. A. Bonomo, F. van den Akker, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2016**, *60*, 1760–1766; b) A. Punzi, E. Maiorano, F. Nicoletta, D. Blasi, A. Ardizzone, N. Ventosa, I. Ratera, J. Veciana, G. M. Farinola, *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, *2016*, 2617–2627.
- [114] X. Shuai, T. Merdan, A. K. Schaper, F. Xi, T. Kissel, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 441–448.
- [115] X.-J. Xu, F. Chen, *Polymer* **2004**, *45*, 4801–4810.
- [116] M. K. SHARMA, S. Y. SHIAO, V. K. BANSAL, D. O. SHAH in *ACS Symposium Series, Vol. 1053* (Hrsg.: S. E. Morgan, R. Y. Lochhead), American Chemical Society, Washington, DC, **2010**.
- [117] R. Hoogenboom, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7978–7994.
- [118] a) N. Adams, U. S. Schubert, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2007**, *59*, 1504–1520; b) S. Zalipsky, C. B. Hansen, J. M. Oaks, T. M. Allen, *J. Pharm. Sci.* **1996**, *85*, 133–137; c) R. Hoogenboom, H. Schlaad, *Polymers* **2011**, *3*, 467–488; d) R. Luxenhofer, Y. Han, A. Schulz, J. Tong, Z. He, A. V. Kabanov, R. Jordan, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1613–1631.
- [119] H. G. O. Becker, R. Beckert, *Organikum. Organisch-chemisches Grundpraktikum*, 23. Aufl., Wiley-VCH, Weinheim, [Great Britain], **2009**.
- [120] C. P. Fik, C. Krumm, C. Muennig, T. I. Baur, U. Salz, T. Bock, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 165–172.
- [121] a) F. Yokokawa, T. Asano, T. Shioiri, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4169–4172; b) M. Kim, S. M. Cohen, *Cryst. Eng. Comm.* **2012**, *14*, 4096–4104.
- [122] a) M. Friedman, L. David Williams, *Bioorg. Chem.* **1974**, *3*, 267–280; b) E. Kaiser, R. L. Colecott, C. D. Bossinger, P. I. Cook, *Anal. Biochem.* **1970**, *595*–598.
- [123] S. Ruhemann, *J. Chem. Soc. Trans.* **1910**, *97*, 1438–1449.
- [124] P. S. Low, A. C. Antony, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2004**, *56*, 1055–1058.
- [125] R. J. Lee, P. S. Low, *Biochim. Biophys. Acta* **1995**, *1233*, 134–144.
- [126] P. S. Low, W. A. Henne, D. D. Doorneweerd, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 120–129.
- [127] G. Oyman, C. Geyik, R. Ayranci, M. Ak, D. Odaci Demirkol, S. Timur, H. Coskunol, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 53411–53418.
- [128] U. Hersel, C. Dahmen, H. Kessler, *Biomaterials* **2003**, *24*, 4385–4415.
- [129] M. Reuter, C. Schwieger, A. Meister, G. Karlsson, A. Blume, *Biophys. Chem.* **2009**, *144*, 27–37.
- [130] E. Fuentes-Paniagua, M. J. Serramía, J. Sánchez-Nieves, S. Álvarez, M. Á. Muñoz-Fernández, R. Gómez, de la Mata, F. Javier, *Eur. Polym. J.* **2015**, *71*, 61–72.
- [131] F. Oltolina, L. Gregoletto, D. Colangelo, J. Gómez-Morales, J. M. Delgado-López, M. Prat, *Langmuir* **2015**, *31*, 1766–1775.
- [132] N. Engelhardt, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2014**.
- [133] G. Bissadi, R. Weberskirch, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 5157–5168.

- [134] D. Pan, J. L. Turner, K. L. Wooley, *Chem. Commun.* **2003**, 2400.
- [135] R. Rossin, D. Pan, K. Qi, J. L. Turner, X. Sun, K. L. Wooley, M. J. Welch, *J. Nucl. Med.* **2005**, 1210–1218.
- [136] W. Yao, P. Xu, J. Zhao, L. Ling, X. Li, B. Zhang, N. Cheng, Z. Pang, *J. Colloid. Interface Sci.* **2015**, 458, 14–21.
- [137] D.-H. Yu, Q. Lu, J. Xie, C. Fang, H.-Z. Chen, *Biomaterials* **2010**, 31, 2278–2292.
- [138] R. K. O'Reilly, M. J. Joralemon, K. L. Wooley, C. J. Hawker, *Chem. Mater.* **2005**, 17, 5976–5988.
- [139] P. A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe, *PET Chemistry. The Driving Force in Molecular Imaging*, Springer, **2007**.
- [140] L. Helm, A. E. Merbach, É. Tóth, *The chemistry of contrast agents in medical magnetic resonance imaging*, John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, **2013**.
- [141] D.-E. Lee, H. Koo, I.-C. Sun, J. H. Ryu, K. Kim, I. C. Kwon, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 2656–2672.
- [142] M. Rudin, R. Weissleder, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2003**, 2, 123–131.
- [143] R. A. Meyers, *Encyclopedia of Analytical Chemistry*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2000**.
- [144] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale nmr-spektroskopie*, 05. Aufl., Wiley-Vch Verlag GmbH, Weinheim, **2013**.
- [145] C. Czeslik, H. Seemann, R. Winter, *Basiswissen physikalische Chemie*, 4. Aufl., Vieweg + Teubner, Wiesbaden, **2010**.
- [146] Shizhao, *Magnetresonanzaufnahme eines Knies*, **2004**, zu finden unter https://de.wikipedia.org/wiki/Magnetresonanztomographie#/media/File:Knie_mr.jpg.
- [147] a) P. C. Lauterbur, *Pure Appl. Chem.* **1974**, 149–157; b) P. C. Lauterbur, E. J. Runde, B. L. Blitzer, *Magn. Resonances Biol. Res., Rep. Int. Conf., 3rd* **1971**, 355–364; c) P. C. LAUTERBUR, *Nature* **1973**, 242, 190–191.
- [148] G. Yves, H. Aline, G. Pierre, V. Q. Lam, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2010**, 43, 213001.
- [149] P. Sharma, S. C. Brown, G. Walter, S. Santra, E. Scott, H. Ichikawa, Y. Fukumori, B. M. Moudgil, *Adv. Powder Technol.* **2007**, 18, 663–698.
- [150] P. Caravan, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 512–523.
- [151] H. Gries, D. Rosenberg, H. J. Weinmann, DE 1981-3129906, **1981**.
- [152] H. J. Weinmann, R. C. Brasch, W. R. Press, G. E. Wesbey, *Am. J. Roentgenol.* **1984**, 142, 619–624.
- [153] M.-F. Bellin, *Eur. J. Radiol.* **2006**, 60, 314–323.
- [154] G. Yves, H. Aline, G. Pierre, V. Q. Lam, *J. Phys. D: Appl. Phys.* **2010**, 43, 213001.
- [155] K. T. Rim, K. H. Koo, J. S. Park, *Saf. Health Work.* **2013**, 4, 12–26.
- [156] J. C. Bousquet, S. Saini, D. D. Stark, P. F. Hahn, M. Nigam, J. Wittenberg, J. T. Ferrucci, JR, *Radiology* **1988**, 166, 693–698.
- [157] I. Solomon, N. Bloembergen, *J. Chem. Phys.* **1956**, 25, 261.
- [158] Y. Li, S. Laurent, L. Esser, L. V. Elst, R. N. Muller, A. B. Lowe, C. Boyer, T. P. Davis, *Polym. Chem.* **2014**, 5, 2592–2601.
- [159] S. Aime, D. D. Castelli, S. G. Crich, E. Gianolio, E. Terreno, *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 822–831.
- [160] J. Bryson, J. W. Reineke, T. M. Reineke, *Macromolecules* **2012**, 45, 8939–8952.
- [161] H. Hifumi, S. Yamaoka, A. Tanimoto, D. Citterio, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15090–15091.
- [162] E. C. Unger, D.-K. Shen, T. A. Fritz, *J. Magn. Reson. Imaging* **1993**, 3, 195–198.

- [163] a) X. Wu, D. Lindner, G.-P. Yu, S. Brady-Kalnay, Z.-R. Lu, *J. Vis. Exp.* **2013**; b) S. Aime, W. Dastru, S. G. Crich, E. Gianolio, V. Mainero, *Biopolymers* **2002**, 419–428.
- [164] Dong Q., Hurst D.R., Weinmann H. J., Chenevert T.L., Lony F.J., Prince M.R., *Invest. Radiol.* **1998**, 699–708.
- [165] D. L. Ladd, R. Hollister, X. Peng, D. Wei, G. Wu, D. Delecki, R. A. Snow, J. L. Toner, K. Kellar, J. Eck et al., *Bioconjugate Chem.* **1999**, *10*, 361–370.
- [166] a) J. L. Turner, D. Pan, R. Plummer, Z. Chen, A. K. Whittaker, K. L. Wooley, *Adv. Funct. Mater.* **2005**, *15*, 1248–1254; b) P. Gong, Z. Chen, Y. Chen, W. Wang, X. Wang, A. Hu, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4240–4242.
- [167] *4th European Conference on chemistry for life sciences. Budapest (Hungary), August 31-September 3, 2011*, Medimond international proceedings, Pianoro (Bologna), **2011**.
- [168] K.-W. Hu, K.-C. Hsu, C.-S. Yeh, *Biomaterials* **2010**, *31*, 6843–6848.
- [169] a) A. Cabrera-García, A. Vidal-Moya, Á. Bernabeu, J. Pacheco-Torres, E. Checa-Chavarria, E. Fernández, P. Botella, *Nanomaterials* **2016**, *6*, 109; b) J. L. Vivero-Escoto, K. M. L. Taylor-Pashow, R. C. Huxford, J. Della Rocca, C. Okoruwa, H. An, W. Lin, W. Lin, *Small* **2011**, *7*, 3519–3528.
- [170] A. Bianchi, L. Calabi, F. Corana, S. Fontana, P. Losi, A. Maiocchi, L. Paleari, B. Valtancoli, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 309–393.
- [171] B. Jagadish, G. L. Brickert-Albrecht, G. S. Nichol, E. A. Mash, N. Raghunand, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2058–2061.
- [172] a) A. Förtig, R. Jordan, K. Graf, G. Schiavon, O. Purrucker, M. Tanaka, *Macromol. Symp.* **2004**, *210*, 329–338; b) J. C. Rueda, H. Komber, J. C. Cedrón, B. Voit, G. Shevtsova, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 947–953.
- [173] R. Luxenhofer, *Dissertation*, Technische Universität München, München, **2007**.
- [174] B. Zarabi, A. Nan, J. Zhuo, R. Gullapalli, H. Ghandehari, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 741–748.
- [175] A. Soleimani, F. Martínez, V. Economopoulos, P. J. Foster, T. J. Scholl, E. R. Gillies, *J. Mater. Chem. B* **2013**, *1*, 1027–1034.
- [176] A. Accardo, D. Tesauero, L. Aloj, C. Pedone, G. Morelli, *Coord. Chem. Rev.* **2009**, 253, 2193–2213.
- [177] G. Tong, Z. Fang, G. Huang, Y. Jing, S. Dai, Q. Jiang, C. Zhang, S.-T. Feng, Z.-P. Li, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 50534–50542.
- [178] G. Zhang, R. Zhang, X. Wen, L. Li, C. Li, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 36–42.
- [179] S. Kaida, H. Cabral, M. Kumagai, A. Kishimura, Y. Terada, M. Sekino, I. Aoki, N. Nishiyama, T. Tani, K. Kataoka, *Cancer Res.* **2010**, *70*, 7031–7041.
- [180] E. Marcantoni, M. Massaccesi, E. Torregiani, G. Bartoli, M. Bosco, L. Sambri, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4430–4432.
- [181] S. Bandyopadhyay, X. Xia, A. Maiseiyeu, G. Mihai, S. Rajagopalan, D. Bong, *Macromolecules* **2012**, *45*, 6766–6773.
- [182] G. L. Brownell, Sweet W. H., *Nucleonics* **1953**, 40–45.
- [183] a) Phelps, Michael E., Hoffmann, Edward J., N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian, *J. Nucl. Med.* **1975**, 210–224; b) M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, *Radiology* **1975**, *114*, 89–98.
- [184] Jens Maus, "transaxiales Schnittbild eines menschlichen Gehirns (FDG-PET)", zu finden unter <https://de.wikipedia.org/wiki/Positronen-Emissions-Tomographie#/media/File:PET-image.jpg>, **2010**.
- [185] D. L. Chen, F. Dehdashti, *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2005**, *2*, 541–4, 512.
- [186] J. Vom Dahl, *Z. Kardiol.* **2001**, *90*, 835–847.

- [187] a) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501–1516; b) B. de Laat, G. Leurquin-Sterk, S. Celen, G. Bormans, M. Koole, K. van Laere, C. Casteels, *J. Nucl. Med.* **2015**, *56*, 1954–1959.
- [188] W. Wadsak, M. Mitterhauser, *Eur. J. Radiol.* **2010**, *73*, 461–469.
- [189] a) R. Minamimoto, A. Loening, M. Jamali, A. Barkhodari, C. Mosci, T. Jackson, P. Obara, V. Taviani, S. S. Gambhir, S. Vasanaawala et al., *J. Nucl. Med.* **2015**, *56*, 1862–1868; b) J. Schmitz, J. Schwab, J. Schwenck, Q. Chen, L. Quintanilla-Martinez, M. Hahn, B. Wietek, N. Schwenzer, A. Staebler, U. Kohlhofer et al., *Cancer Res.* **2016**, *76*, 5512–5522.
- [190] T. Ido, C.-N. Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kuhl, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 175–183.
- [191] a) K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöckli, *J. Nucl. Med.* **1986**, 235–238; b) F. Füchtner, J. Steinbach, P. Mäding, B. Johannsen, *Appl. Radiat. Isot.* **1996**, *47*, 61–66.
- [192] R. Ting, M. J. Adam, T. J. Ruth, D. M. Perrin, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13094–13095.
- [193] D. M. Perrin, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1333–1343.
- [194] Z. Zhang, S. Jenni, C. Zhang, H. Merckens, J. Lau, Z. Liu, D. M. Perrin, F. Benard, K.-S. Lin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 1675–1679.
- [195] D. Walker, Y. Li, A. Roxin, P. Schaffer, M. J. Adam, D. M. Perrin, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 5126–5131.
- [196] Z. Liu, M. A. Radtke, M. Q. Wong, K.-S. Lin, D. T. Yapp, D. M. Perrin, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 1951–1962.
- [197] a) Z. Liu, G. Amouroux, Z. Zhang, J. Pan, N. Hundal-Jabal, N. Colpo, J. Lau, D. M. Perrin, F. Benard, K.-S. Lin, *Mol. Pharm.* **2015**, *12*, 974–982; b) M. Pourghiasian, Z. Liu, J. Pan, Z. Zhang, N. Colpo, K.-S. Lin, D. M. Perrin, F. Benard, *Bioorg. Med. Chem.* **2015**, *23*, 1500–1506.
- [198] Y.-R. Luo, *Comprehensive handbook of chemical bond energies*, CRC Press, Boca Raton, **2007**.
- [199] M. S. Rosenthal, A. L. Bosch, R. J. Nickles, S. J. Gatley, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.* **1985**, *36*, 318–319.
- [200] Walsh, J. C., Flemming, M., N. Satyamurthy, J. R. Barrio, M. E. Phelps, S. S. Gambhir, T. J. Toyokuni, *J. Nucl. Med.* **2000**, 1098–1102.
- [201] A. Hohne, L. Yu, L. Mu, M. Reiher, U. Voigtmann, U. Klar, K. Graham, P. A. Schubiger, S. M. Ametamey, *Chemistry* **2009**, *15*, 3736–3743.
- [202] R. Schirmacher, C. Wangler, E. Schirmacher, *Mini Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 317–329.
- [203] B. Wangler, G. Quandt, L. Iovkova, E. Schirmacher, C. Wangler, G. Boening, M. Hacker, M. Schmoeckel, K. Jurkschat, P. Bartenstein et al., *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 317–321.
- [204] L. Iovkova, B. Wangler, E. Schirmacher, R. Schirmacher, G. Quandt, G. Boening, M. Schurmann, K. Jurkschat, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2140–2147.
- [205] R. Schirmacher, G. Bradtmoller, E. Schirmacher, O. Thews, J. Tillmanns, T. Siessmeier, H. G. Buchholz, P. Bartenstein, B. Wangler, C. M. Niemeyer et al., *Angew. Chem.* **2006**, *45*, 6047–6050.
- [206] L. Iovkova, *Dissertation*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2009**.
- [207] S. Litau, S. Niedermoser, N. Vogler, M. Roscher, R. Schirmacher, G. Fricker, B. Wangler, C. Wangler, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 2350–2359.
- [208] S. Lindner, C. Michler, S. Leidner, C. Rensch, C. Wangler, R. Schirmacher, P. Bartenstein, B. Wangler, *Bioconjugate Chem.* **2014**, *25*, 738–749.

- [209] W. J. McBride, R. M. Sharkey, H. Karacay, C. A. D'Souza, E. A. Rossi, P. Laverman, C.-H. Chang, O. C. Boerman, D. M. Goldenberg, *J. Nucl. Med.* **2009**, *50*, 991–998.
- [210] A. Schweifer, F. Maier, W. Ehrlichmann, D. Lamparter, M. Kneilling, B. J. Pichler, F. Hammerschmidt, G. Reischl, *Nucl. Med. Biol.* **2016**, *43*, 759–769.
- [211] G. Yuan, G. B. Jones, N. Vasdev, S. H. Liang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2016**, *26*, 4857–4860.
- [212] F. C. Gaertner, R. Luxenhofer, B. Blechert, R. Jordan, M. Essler, *J. Control. Release* **2007**, *119*, 291–300.
- [213] A. P. Kostikov, L. Iovkova, J. Chin, E. Schirmacher, B. Wängler, C. Wängler, K. Jurkschat, G. Cosa, R. Schirmacher, *J. Fluor. Chem.* **2011**, *132*, 27–34.
- [214] B. J. Krause, G. Antoch, *Nuklearmedizinische Onkologie. Mit Lern-CD-ROM : mit 51 Tabellen*, Ecomed Medizin, Landsberg, **2007**.
- [215] H. Kobayashi, R. Watanabe, P. L. Choyke, *Theranostics* **2013**, *4*, 81–89.
- [216] T. Stylianopoulos, E.-A. Economides, J. W. Baish, D. Fukumura, R. K. Jain, *Ann. Biomed. Eng.* **2015**, *43*, 2291–2300.
- [217] T. Stylianopoulos, *Ther. Deliv.* **2013**, *4*, 421–423.
- [218] M. Yu, J. Zheng, *ACS nano* **2015**, *9*, 6655–6674.
- [219] Y. Wang, Y. Liu, H. Luehmann, X. Xia, P. Brown, C. Jarreau, M. Welch, Y. Xia, *ACS nano* **2012**, *6*, 5880–5888.
- [220] H. Schwander, P. Hendrix in *Bohnet (Hg.) 1999 – Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry*.
- [221] a) P. E. Kinahan, J. W. Fletcher, *Semin. Ultrasound CT MR* **2010**, *31*, 496–505; b) A. J. González, S. Majewski, F. Sánchez, S. Aussenhofer, A. Aguilar, P. Conde, L. Hernández, L. F. Vidal, R. Pani, M. Bettioli et al., *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **2016**, *818*, 82–90; c) T. Faasse, P. Shreve, *Semin. Ultrasound CT MR* **2010**, *31*, 480–489.
- [222] G. Akamatsu, Y. Ikari, T. Nishio, H. Nishida, A. Ohnishi, K. Aita, M. Sasaki, M. Sasaki, M. Senda, *Ann. Nuc. Med.* **2016**, *30*, 18–28.
- [223] C. Casella, M. Heller, C. Joram, T. Schneider, *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res., Sect. A* **2014**, *736*, 161–168.
- [224] K. Thorkelsson, P. Bai, T. Xu, *Nano today* **2015**, *10*, 48–66.
- [225] van der Kooij, Felix M., K. Kassapidou, H. N. W. Lekkerkerker, *Nature* **2000**, 868–871.
- [226] H.-W. Cheng, J. Luo, C.-J. Zhong, *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 6904–6916.
- [227] E. Matijevic, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 22–29.
- [228] M. B. Gawande, A. Goswami, T. Asefa, H. Guo, A. V. Biradar, D.-L. Peng, R. Zboril, R. S. Varma, *Chem. Eur. J.* **2015**, *44*, 7540–7590.
- [229] K. Chatterjee, S. Sarkar, K. Jagajjanani Rao, S. Paria, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *209*, 8–39.
- [230] S. C. Glotzer, M. J. Solomon, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 557–562.
- [231] W. Zhang, J. He, H. Bao, X. Dong, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 104223–104227.
- [232] L. Cheng, G. Hou, J. Miao, D. Chen, M. Jiang, L. Zhu, *Macromolecules* **2008**, *41*, 8159–8166.
- [233] B. T. T. Pham, C. H. Such, B. S. Hawkett, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 426–435.
- [234] V. N. Manoharan, M. T. Elsesser, D. J. Pine, *Science* **2003**, *301*, 483–487.
- [235] Y. Wang, Y. Wang, D. R. Breed, V. N. Manoharan, L. Feng, A. D. Hollingsworth, M. Weck, D. J. Pine, *Nature* **2012**, *491*, 51–55.
- [236] Y. Wang, A. D. Hollingsworth, S. K. Yang, S. Patel, D. J. Pine, M. Weck, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14064–14067.

- [237] D.-K. Lim, K.-S. Jeon, H. M. Kim, J.-M. Nam, Y. D. Suh, *Nat. Mater.* **2010**, *9*, 60–67.
- [238] M. P. Busson, B. Rolly, B. Stout, N. Bonod, E. Larquet, A. Polman, S. Bidault, *Nano Lett.* **2011**, *11*, 5060–5065.
- [239] A.-L. Kampmann, *Masterarbeit*, Technische Universität Dortmund, Dortmund, **2013**.
- [240] G. T. Morgan, F. H. Burstall, *J. Chem. Soc.* **1932**, 20.
- [241] a) T. Riebold, *Dissertation*, Universität des Saarlandes, **2008**; b) J. E. Beves, Universität Basel, Basel, **2008**.
- [242] F. H. CASE, W. A. BUTTE, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4415–4418.
- [243] E. C. Constable, M. D. Ward, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1990**, *26*, 1405–1410.
- [244] J. Xu, R. Wang, Y. Li, Z. Gao, R. Yao, S. Wang, B. Wu, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2012**, *2012*, 3349–3360.
- [245] P. R. Andres, U. S. Schubert, *Adv. Mater.* **2004**, *16*, 1043–1068.
- [246] E. Riedel, *Anorganische Chemie*, 6. Aufl., W. de Gruyter, Berlin, New York, **2004**.
- [247] P. R. Andres, *Supramolecular assemblies and materials based on 2,2':6',2''-terpyridine metal complexes*, Technische Universität Eindhoven, Eindhoven, **2004**.
- [248] *Dialyse-Membranen, -Schläuche, Dialyse-Systeme und Equipment. Ein Auszug aus unserem Katalog Sortiment.*

11. Anhang

11.1 Abkürzungs- und Symbolverzeichnis

Erläuterungen

Im Text bezeichnen hochgestellte arabische Ziffern in eckigen Klammern Literaturhinweise. Folgende Abkürzungen wurden im Text und in den Formelzeichnungen verwendet:

Abkürzungsverzeichnis

abs.	absolutiert, für trockene Lösungsmittel
ACN	Acetonitril
AIBN	Azobis(isobutyronitril)
ATRP	Atom Transfer Radikal Polymerisation (engl.: <i>Atom Transfer Radical Polymerization</i>)
BTFFH	<i>N,N,N,N</i> -Bis(tetramethylen)fluoroformamidiniumhexafluorophosphat
CMC	Kritische Mizellbildungskonzentration
CROP	Kationisch, ringöffnende Polymerisation
CT	Computer-Tomographie
CuAAC	Kupfer-katalysierte Alkin-Azid-Cycloaddition
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
DCM	Dichlormethan
DLS	dynamische Lichtstreuung
DO3A	1,4,7,10-Tetraaza-cyclododecane-1,4,7-triessigsäure
DOx	2-Decyl-10-en-2-oxazolin
EDA	Ethyldiamin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EMT-6	murines Brustkrebs Model
EOx	2-Ethyl-2-oxazolin
EPR-Effekt	erhöhte Permeabilität und Retention (engl.: <i>enhanced permeability and retention</i>)
FA	Folsäure
FITC	Fluoresceinisothiocyanat
FMA	Fluoresceinmethacrylat
FT-IR	Fouier-Transformation-Infrarot
GPC	Gelpermeationschromatographie
HDDA	1,6-Hexandioldiacrylat
HDDMA	1,6-Hexandioldimethacrylat

HOx	2-Heptyl-2-oxazolin
ICP	Induziert gekoppeltes Plasma
ID	Injizierte Dosis
MLCT	engl.: <i>Metal to ligand transfer</i>
MOx	2-Methyl-2-oxazolin
MPS	Mononuklear phagozytierendes System
MRT	Magnetresonanztomographie
MS	Massenspektroskopie
MWCO	engl.: <i>Molecular Weight Cut Off</i>
M_n	zahlengemittelte Molmasse
m/z	Verhältnis Masse zu Ladung
NMR	Kernmagnetresonanz (engl.: <i>nuclear magnetic resonance</i>)
OTf	Triflat
OES	Optische Emissions Spektroskopie
PEG	Polyethylglycol
PenOx	2-Pent-5-in-2-oxazolin
PET	Positron-Emissions-Tomographie
pK_s	Dekadisch-logarithmische Säurekonstante
ppm	engl.: <i>Parts per million</i>
RAFT	Reversible Additions-Fragmentierungs Kettenübertragungspolymerisation
RT	Raumtemperatur
SDS	Natriumlaurylsulfat
SiFA	Silicium-basierte Fluor-Akzeptor
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
SUV	Standard Uptake Value
TEA	Triethylamin
TEM	Transmissionsmikroskop
THF	Tetrahydrofuran
TOF	Time-of-flight
UV/vis	Ultra-Violett-sichtbar
vgl.	Zum Vergleich

Symbolverzeichnis

δ	chemische Verschiebung	r_1	Relaxivität (T_1)
D	Dispersität	$T_{1,2}$	T_1/T_2 Relaxationszeit
ν	Wellenzahl	γ	gyromagnetische Verhältnis
λ	Wellenlänge	ω_0	Larmorfrequenz
		Hz	Hertz

11.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Abbildungen der Strukturen von organischen Nanopartikeln, a) Dendrimer mit dem Kern (rot), 1. Generation (blau), 2. Generation (violett), 3. Generation (schwarz); b) Liposom/Polymersom mit hydrophiler Kopfgruppe (blau) und hydrophoben Schwanz (schwarz); c) Mizelle mit hydrophiler Kopfgruppe (blau) und hydrophoben Schwanz (schwarz).	2
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Kern- bzw. Schalevernetzung von amphiphilen Blockcopolymeren.	6
Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Emulsion mit der kontinuierlichen Phase (blau) und der dispersen Phase (rot).	9
Abbildung 4: Schematische Darstellung eines idealen multifunktionalen Nanopartikels, Schalefunktionalitäten (rot) und Kernfunktionalitäten (grün).	12
Abbildung 5: Strukturausschnitte eines Poly(2-oxazolin)s (links) und eines Polypeptids (rechts).	14
Abbildung 6: Allgemeine Strukturformel eines 2-Oxazolins und die Löslichkeitseigenschaften des Homopolymers in Abhängigkeit der Monomer-Seitenkette.	16
Abbildung 7: Allgemeiner Zugang zu 2-Oxazolinen, a) Cadmium(II)acetat-katalysierte Reaktion zwischen Nitrilen und Ethanolamin, b) Lithiierung von MO _x mit anschließender Umsetzung mit einem Halogenderivat, c) Dehydrohalogenierung von <i>N</i> -(2-Haloethyl)amiden.	17
Abbildung 8: Eine Auswahl an funktionalisierten 2-Oxazolinderivate für die Polymerisation. ^[89]	17
Abbildung 9: Beispiele für mögliche (funktionalisierte) Initiatoren, a) Methyltriflat, b) Pent-4-ynyl-triflat ^[91] , c) α,α' -Dibromo- <i>p</i> -xylo ^[92]	18
Abbildung 10: A) ¹ H-NMR-Spektrum (CDCl ₃) von P1 mit Zuordnung der Signale, B) GPC-Chromatogramm von P1 , C) GPC-Chromatogramm von P2 , jeweils gemessen in DMF+5 g/L LiBr (PMMA-Standards).	25
Abbildung 11: Einfluss der Vernetzerkonzentration HDDA auf die Partikelgröße ausgehend von P1 (c = 1 mmol/L, Ultraschallbehandlung: t = 1 min, Reaktionsbedingungen: T = 65 °C, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d _h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung (c = 1 mg/mL) bestimmt).	30
Abbildung 12: Einfluss der Polymerkonzentration P1 auf die Partikelgröße (HDDA-Menge: 200 Gew.-%, Ultraschallbehandlung: t = 1 min, Reaktionsbedingungen: T = 65 °C, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d _h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung (c = 1 mg/mL) bestimmt).	31
Abbildung 13: Einfluss der Ultraschalldauer auf die Partikelgröße (c (P1/P2) = 1 mmol/L, HDDA-Menge: 100 Gew.-%, Reaktionsbedingungen: T = 65 °C, über Nacht, hydrodynamische Durchmesser d _h wurde über DLS-Messungen einer methanolischen Nanopartikel-Lösung (c = 1 mg/mL) bestimmt).	32

Abbildung 14: TEM-Aufnahmen der Nanopartikel ausgehend von P1 ($c = 1 \text{ mmol/L}$) und 100 Gew.-% HDDA nach 0,5 Min. (A), 1 Min. (B) und 5 Min. (C) Ultraschalldauer und $65 \text{ }^\circ\text{C}$ über Nacht.	33
Abbildung 15: Einfluss der Polymerisationsdauer auf die Partikelgröße (c (P1) = 1 mmol/L , HDDA-Menge: 100 Gew.-%, Reaktionsbedingungen: $T = 65 \text{ }^\circ\text{C}$, hydrodynamische Durchmesser d_h wird über DLS einer methanolischen Nanopartikel-Lösung ($c = 1 \text{ mg/mL}$) gemessen).	33
Abbildung 16: DLS-Kurven von einem synthetisierten Nanopartikel nach 0 (A) und 150 (B) Tagen mit $c = 1 \text{ mg/mL}$ in Methanol (Reaktionsbedingungen: 1 mmol/L P1 , 100 Gew.-% HDDA, 30 min Sonifizierungszeit, 65°C über Nacht).	34
Abbildung 17: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (12).	36
Abbildung 18: FT-IR-Spektren vom 2-(5-Azidopentyl)-2-oxazolin (11 , oben) und von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (12 , unten).	37
Abbildung 19: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von P5 mit zugehöriger Zuordnung.	39
Abbildung 20: FT-IR-Spektren vom Polymer P5 vor (A) und vom Polymer P6 nach der <i>Staudinger</i> Reaktion (B).	44
Abbildung 21: UV/vis-Spektren des Ninhydrin-Test und Nachweis des entstehenden <i>Ruhemann's</i> Purpur von P5 (rot), P6 -vor der Deprotonierung (grau) und P6 -nach der Deprotonierung (schwarz).	44
Abbildung 22: $^1\text{H-NMR}$ Spektrum (CDCl_3) vom Polymer P6-Naphthalin	45
Abbildung 23: TEM Aufnahmen von NP10 (a), NP11 (b) und NP12 (c) mit $c = 0,01 \text{ mg/mL}$ in Wasser, DLS Kurven der NP7-NP9 mit $c = 1 \text{ mg/mL}$ in Wasser gemessen mit der DLS (Malvern, Zetasizer SZ).	47
Abbildung 24: UV/vis-Spektren der Folsäure-funktionalisierten Nanopartikel NP10a (schwarz), NP11a (rot) und NP12a (blau).	50
Abbildung 25: UV/vis-Spektren der RGD-funktionalisierten Nanopartikel NP10b (schwarz), NP11b (blau) und NP12b (rot).	52
Abbildung 26: UV/vis-Spektren der Nanopartikel NP10c-12c (A) und der optische Beleg der Fluoreszenzmarkierung unter UV-Licht (B).	54
Abbildung 27: FT-IR-Spektren des unfunktionalisierten NP11 (oben, blau) und des FTIC-funktionalisierten NP11c (unten, rot).	54
Abbildung 28: Beispielhafte medizinische Magnetresonanzaufnahme eines menschlichen Knies. ^[146]	58
Abbildung 29: Graphische Darstellung der Rückkehr zum Grundzustand von μ_z nach einem 180° Puls. ^[148]	59
Abbildung 30: T_1 -gewichteten Spin-Echo-Bild vom Gehirn vor (links) und nach (rechts) Injektion des Gadolinium-basierten Kontrastmittels. ^[154]	60
Abbildung 31: Darstellung der Wirkungsweise eines Gd-DOTA-Komplexes in Gegenwart von Wasser. ^[158]	61

- Abbildung 32: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (in CDCl_3) der Terminierungsexperimente von P7a (50 °C, 12 h), P7b (50 °C, 24 h), P7c (120 °C, 24 h) und P7d (120 °C, 48 h), Initiatorsignal (rot), *tert*-Butylgruppe von $\text{DO3A}(t\text{Bu})_3$ (blau). 67
- Abbildung 33: Entschützungsreaktion der Polymeren **P7b** und **P7d** zu den entsprechenden Polymeren **P8b** und **P8d**. 67
- Abbildung 34: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (A) dem geschützten Polymer **P7b** (blau) und des entschützten Polymers **P8b** (schwarz) und (B) dem geschützten Polymer **P7d** (blau) und des entschützten Polymers **P8d** (schwarz). 68
- Abbildung 35: Optimierung der Komplexbildungsbedingungen der Homopolymere **P8b** und **P8d** über Variation der Reaktionstemperatur ($T = \text{RT}, 50\text{ °C}$) und Reaktionszeit ($t = 24, 72\text{ h}$). 69
- Abbildung 36: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadolinium(III)konzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) von den Homopolymeren **P8b[Gd]** (A) und **P8d[Gd]** (B). 71
- Abbildung 37: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Homopolymers **P8d[Gd]** in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft. 71
- Abbildung 38: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (1) dem geschützten Blockcopolymer **P9** (blau) und (2) dem entschützten Blockcopolymer **P10** (schwarz). 74
- Abbildung 39: Bildliche Darstellung des Einflusses der geschützten Carbonsäuren auf den Mizellendurchmesser von den Polymeren **P9** und **P10**. 75
- Abbildung 40: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadoliniumkonzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) des Blockcopolymeren **P10-[Gd]**. 76
- Abbildung 41: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Blockcopolymeren **P10[Gd]** in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft. 78
- Abbildung 42: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von (A) **P11** und (B) **P11-TFA** nach dem Entschützungsversuch mit dem Gemisch aus TFA:H₂O:TIPS (90:5:5), mit blau ist die chemische Verschiebung der *tert*-Butyl-Gruppen markiert. 79
- Abbildung 43: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Entschützungsreaktionen des Triblockpolymeren **P11** (0h) nach 12 (**P12-12h**), 24 (**P12-24h**) und 48 h (**P12-48h**), chemische Verschiebung der *tert*-Butylgruppe mit blau markiert. 81
- Abbildung 44: DLS Graphen der Polymere **P11** (schwarz) und **P12-48h** (rot) gemessen in Wasser ($c = 1\text{ mol/L}$). 82
- Abbildung 45: Darstellung des DO3A-funktionalisierten Nanopartikels **NP15** über radikalische Kernvernetzung der Acrylat-Einheiten des Polymeren **P12-48h**. 82
- Abbildung 46: Komplexbildung des Nanopartikels **NP15** mit $\text{GdCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ zum Nanopartikel **NP15-[Gd]**. 83
- Abbildung 47: DLS Graphen der Nanopartikel **NP15** (schwarz) und **NP15[Gd]** (rot) gemessen in Wasser mit der Konzentration $c = 1\text{ mg/mL}$ (A) und TEM-Aufnahmen des Nanopartikel **NP15[Gd]** mit einer Konzentration $c = 0,01\text{ mg/mL}$ in Wasser, eingefärbt mit Uranylacetat, Maßstab: 50 nm. 84

Abbildung 48: Auftragung von $1/T_1$ gegen die Gadoliniumkonzentration in einer magnetischen Feldstärke von 9,4 T (400 MHz) des Nanopartikels NP15[Gd]	85
Abbildung 49: Phantom-Magnetresonanz-Aufnahme des Nanopartikels NP15[Gd] in verschiedenen Konzentrationen gemessen gegen Luft.....	85
Abbildung 50: Vergleich der Phantom-Magnetresonanz-Aufnahmen des Homopolymers P8d[Gd] (A), des Blockcopolymers P10[Gd] (B) und des Nanopartikels NP15[Gd] (C) mit einer Konzentration von $c = 9,9 \cdot 10^{-5}$ mmol/L.	86
Abbildung 51: Prinzip der Positronen-Emissions-Tomographie (A) und Generierung eines Schnittbildes, (B) transaxiales Schnittbild eines menschlichen Gehirns (FDG-PET) ^[184]	88
Abbildung 52: Allgemeiner Zugang von Radiopharmaka auf Bor-Basis über die Radiomarkierung von Boronsäureester-Konjugaten mit radioaktivem KHF_2	90
Abbildung 53: a) Markierung eines Fluoro-di- <i>tert</i> -butylphenylsilyl-Derivats (SiFA-R) über eine Isotopen-Austausch-Reaktion mittels $\text{K}[^{18}\text{F}]\text{F}^-/\text{K}_{222}$ und b) Generierung des ^{18}F -Isotops über Kryptofix [®] 222.	91
Abbildung 54: Darstellung des Initiators (4-(Brommethyl)phenyl)di- <i>tert</i> -butylfluorosilan SiFA-Br	94
Abbildung 55: ^1H -NMR-Spektren des Initiators SiFA-Br (A) und des Homopolymers P13 (B).	95
Abbildung 56: ^{29}Si -NMR- (A) und ^{19}F -NMR-Spektrum (B) des Homopolymers P13 . .96	
Abbildung 57: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von P14-16 in der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymere in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1$ mmol/L und Zugabe von 0-200 Gew.-% HDDMA, 0,1 Gew.-% AIBN und 5 Gew.-% Heptadekan B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: $T=65$ °C, über Nacht.	99
Abbildung 58: Auftragung der hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel unter Verwendung der Polymere P15 (schwarz) und P16 (rot) gegen den eingelagerten HDDMA-Anteil von 50, 100, 150, 200 Gew.-% gemessen in Wasser (A) und Methanol (B).....	100
Abbildung 59: TEM- Aufnahmen der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel NP16 (oben) und NP17 (unten), erhalten über Mikroemulsionspolymerisation mit jeweils 50 Gew.-% HDDMA, Konzentration $c = 1$ mg/mL in Wasser, angefärbt mit Phosphorwolframsäure.	101
Abbildung 60: Zeit-Aktivitätskurven der Aufnahme/Verteilung von [18F]NP17 in der Leber (A), der Niere (B), im Blut (C) und im Mäuse-Brustkrebs-Model (EMT-6, D), Bioverteilung gemessen in zwei Mäusen.	102
Abbildung 61: ^{18}F -Markierung der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel NP18-20 ...103	
Abbildung 62: Klein-Tier-PET Aufnahmen des ^{18}F SiFA-funktionalisierten Nanopartikel [18F]NP18 nach 1 h (links) und nach 4 h der Injektion, der Durchschnitts-SUV gefunden im Tumor-Gewebe ist mit einem weißen Pfeil markiert.	104

- Abbildung 63: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P15** und **P17** in einem Verhältnis von 1:4 über Thiol-vermittelte Photo-Vernetzung. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1$ mmol/L und Zugabe von 0.06 eq. 2-Propanthiol B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: 2.5 h, RT, UV-Licht.107
- Abbildung 64: TEM-Aufnahmen der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel **NP21** bestehend aus einem 1:4-Gemisch aus **P18:P20**, erhalten über photo-induzierte Thiol-Kernvernetzung, Konzentration $c = 0.1$ mg/mL in Wasser, angefärbt mit Phosphorwolframsäure.108
- Abbildung 65: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum vom SiFA-Acrylat-Blockcopolymer **P19**.110
- Abbildung 66: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von **P18** und **P19** über die Mikroemulsionspolymerisation. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC mit $c = 1$ mmol/L und Zugabe von 0, 50, 100, 150, 200 Gew.-% HDDMA, 0,1 Gew.-% AIBN, 5 Gew.-% Heptadekan B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), Reaktionsbedingungen: 65 °C, über Nacht.111
- Abbildung 67: Auftragung der hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel (A) aus dem Polymer **P18**, gemessen in Wasser (rot) und Methanol (schwarz) und (B) aus dem Polymer **P19**, gemessen in Wasser (rot) und Methanol (schwarz) gegen den eingelagerten HDDMA-Anteil von 0, 50, 100, 150, 200 Gew.-%.111
- Abbildung 68: UV/vis-Spektrum (schwarz) und entsprechendes Fluoreszenz-Spektrum (grau) des Nanopartikels **NP22**.113
- Abbildung 69: Schematische Darstellung des bifunktionalisierten Nanopartikels **NP23** und des trifunktionalisierten Nanopartikels **NP24** bestehend aus den Polymeren **P19** und **P6** in einem Verhältnis von 1:1.114
- Abbildung 70: UV/vis-Spektren der Nanopartikel **NP23** und **NP24** gemessen in einer 0,1 M NaOH-Lösung.116
- Abbildung 71: Fluoreszenzspektrum des Nanopartikels **NP24** mit $\lambda_{\text{ex}} = 497$ nm (A) und Fluoreszenz-Mikroskopie-Aufnahmen des Nanopartikels **NP24** mit $\lambda_{\text{ex}} = 514$ nm (B) und mit $\lambda_{\text{ex}} = 640$ nm (C), $c = 0,1$ mg/mL in Wasser (Maßstab: 150 μm).117
- Abbildung 72: Schematische Darstellungen von (A) einem Janus-Partikel und (B) einem Nanopartikeldimeren mit der Verknüpfungsstelle in rot.123
- Abbildung 73: TEM Aufnahmen der mizellaren Dimere (A) und der Janus Partikel (B) nach der Synthesestrategie von Zhang et al.^[231]123
- Abbildung 74: Spezifische direkte Bindung zwischen den kolloidalen Partikeln unter Hellfeldmikroskopie (links) und konfokalem Fluoreszenzmikroskop.^[235]124
- Abbildung 75: Nanopartikelverknüpfung über einen Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex.125
- Abbildung 76: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese ausgehend von verschiedenen Mischungsverhältnissen der Polymere **P22** und **P23** von 0:100, 95:5, 98:2, 99:1 und 100:0.129

Abbildung 77: UV/vis-Spektren der Nanopartikel NP28tpy-32tpy gemessen in Methanol mit einer Konzentration von $c = 0,1 \text{ mg/mL}$	132
Abbildung 78: High und low Spin der d^6 -Elektronenkonfiguration des Eisens(II) bei der Bildung des oktaedrischen Terpyridin-Eisen(II)-Komplexes.....	133
Abbildung 79: UV/Vis-Spektrum eines unkomplexierten-(durchgezogene Linie) und eines komplexierten (gestrichelte Linie) Terpyridinliganden.....	134
Abbildung 80: Schematische Darstellung der Komplexierung der Nanopartikel NP28tpy-32tpy über FeBr_2 zu den Nanopartikel-Komplexen NP28komp-32komp , Terpyridin-Einheiten in rosa und die Terpyridin-Eisen(II)-Komplexe in violett.	134
Abbildung 81: UV/vis Spektren der Nanopartikel-Komplexe NP28komp-32komp gemessen in Methanol.	135
Abbildung 82: TEM-Aufnahmen der Nanopartikel-Komplexe NP28komp-32komp , A: NP28komp , B: NP29komp , C: NP30komp , D: NP31komp , E: NP32komp , 1: 200 nm, 2: 100 nm, 3: 50 nm Maßstab.	137
Abbildung 83: Schematische Darstellung der Mikroemulsionspolymerisation von HDD(M)A und amphiphile Poly(2-oxazolin)en.	140
Abbildung 84: Polymerstrukturen von P1 und P2 (A), der Einfluss der HDDA-Menge (B) und der Einfluss der Ultraschallbehandlung auf die Partikelgröße (C).	141
Abbildung 85: Molekülstrukturen des Acrylat-funktionalisierten Monomers 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat])-oxazolin (12) und der amphiphilen Poly(2-oxazolin)e P3-P5	142
Abbildung 86: Schematische Darstellung der $\text{DO3A}[\text{Gd}]$ -Systeme auf Basis von Poly(2-oxazolin)en und den erhaltenen DO3A -Modifizierungen Mod_{DO3A} , Gadolinium(III)modifizierungen Mod_{Gd} und Relaxivitäten r_1	144
Abbildung 87: Polymerstrukturen der SiFA-funktionalisierten Polymere P15 und P16 (A), Hydrodynamische Durchmesser und radiochemische Ausbeuten der Nanopartikel NP17-20 (B), Zeit-Aktivitätskurve der Tumor- und Muskelaufnahme des Nanopartikels NP17 (C) und die Klein-Tier-PET-Aufnahme 4 h nach Injektion des Nanopartikels NP18	145
Abbildung 88: Molekülstruktur der Polymere P18 und P19 (A), Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel hergestellt aus dem Polymer P18 in Wasser und Methanol (B).	146
Abbildung 89: UV/vis-Spektren der Nanopartikel NP23 und NP24 vor (grau) und nach (schwarz) der Folsäure-Modifizierung (A), Fluoreszenzmikroskop-Aufnahme des Nanopartikels NP24 mit einer Anregungswellenlänge von $\lambda_{\text{ex}} = 514 \text{ nm}$ (B).....	146
Abbildung 90: Nanopartikelverknüpfung über Bis-Terpyridin-Eisen(II)-Komplex.....	147
Abbildung 91: Molekülstrukturen der amphiphilen Polymere P22 und P23	147

11.3 Schemataverzeichnis

Schema 1: Möglicher Mechanismus der Thiol-Funktionalisierung und Vernetzung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)en.	7
Schema 2: Mechanismus der kationischen Polymerisation von 2-Oxazolinen.	15
Schema 3: Übertragungsreaktion bei der Polymerisation von 2-Oxazolinen: a) Umwandlung eines Kettenendes (A) in eine Enamin-Ether-Endgruppe (B) und eine neue wachsende Spezies (C), b) Reaktion der Enamin-Ether-Spezies (B) mit einer aktiven Polymerkette zu hochmolekularen verzweigten Polymeren, c) Entstehung niedermolekularer Ketten.	16
Schema 4: Eine Auswahl an Terminationsreaktionen von Poly-(2-oxazolin)en über (1) Thiole, (2) Amine ^[93] , (3) Wasser ^[94] , (4) Natriumazid ^[95] und (5) deprotonierte Carbonsäuren ^[96]	19
Schema 5: Schematische Darstellung der Aufgabenstellung und Zielsetzung, 1) Nanopartikelsynthese mit Hilfe der Mikroemulsion, 2) Nanopartikelanaloge Oberflächenfunktionalisierung, 3) Aufbau funktionalisierter Nanopartikel über modifizierte amphiphile Blockcopolymeren für die PET bzw. MRT-Diagnostik, 4) erste Untersuchungen zur Assemblierung von Nanopartikeln über Metall-Ligandwechselwirkungen.	20
Schema 6: Darstellung der hydrophoben Monomere a) 2-Heptyl-2-oxazolin (HOx) und b) 2-Pent-4-ynyl-2-oxazolin (PenOx).	23
Schema 7: Allgemeine Polymerisation der amphiphilen Blockcopolymeren P1 und P2	24
Schema 8: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC, B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung, C) Einlagerung des Diacrylats HDDA in den Mizellkern, D) Start der Vernetzungsreaktion durch UV-Bestrahlung für 2,5 h mit 2-Propanthiol bzw. Erhitzen auf 65 °C über Nacht mit AIBN als Initiator, E) Erhalten der Nanopartikel.	27
Schema 9: Mögliche Reaktionsmechanismen der Vernetzung von der Acrylat- (1a) und der Alkinfunktionalität (1b) über UV-Initiation mittels Thiolen und der Acrylat- (2a) und der Alkinfunktionalität (2b) über den Azo-Initiator AIBN.	28
Schema 10: Schematische Darstellung der HDDA Einlagerung in die Polymermizellen durch die Ultraschalldauer.	32
Schema 11: Reaktionsschema zur Darstellung von 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat]-oxazolin (12).	35
Schema 12: Darstellung der Polymere P3 (kern-nah), P4 (schale-nah) und P5 (statistisch), 2-(5-Pentyl-[(1,2,3-triazol)-4-yl-methacrylat]-oxazolin (12) ist blau und die hydrophile Endgruppe rot markiert.	38
Schema 13: Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese unter Verwendung von P3-P5 in der Mikroemulsion. A) Mizellbildung der Blockcopolymeren in Wasser oberhalb der CMC, c = 1 mmol/L, B) Entgasen mit Argon für 30 min und Homogenisierung des Systems durch Sonifizierung (5 min), C) Einlagerung des Diacrylats HDDMA (0-100 Gew.-%) in den Mizellkern, D) Start der	

Vernetzungsreaktion durch Erhitzen auf 65 °C über Nacht mit 0.1 Gew.-% AIBN und 5 Gew.-% Heptadekan, E) Erhalten der Nanopartikel NP1-NP9	40
Schema 14: <i>Staudinger</i> -Reaktion von P5 zur Reduktion der Azidgruppe zum primären Amin (P6).	43
Schema 15: Reaktionsschema zur Aminquantifizierung am Polymer P6 über die Umsetzung in einer nukleophilen Reaktion mit 2-Brommethylnaphthalin.	45
Schema 16: Übersichtsschema der Oberflächenfunktionalisierungen der Nanopartikel NP10-12 über die Amin-Endgruppe mit Folsäure (a), FITC (b) und Peptid (c).	48
Schema 17: Reaktionsschema zur Darstellung des Terminierungsreagenz $\text{DO3A}(t\text{Bu})_3$	63
Schema 18: Allgemeines Reaktionsschema der Darstellung des $\text{DO3A}[\text{Gd}]$ -Homopolymers.	64
Schema 19: Reaktionen der Terminierungsexperimente von P7a (50 °C, 12 h), P7b (50 °C, 24 h), P7c (120 °C, 24 h) und P7d (120 °C, 48 h).	65
Schema 20: Reaktionsschema der $\text{DO3A}(t\text{Bu})_3$ -Funktionalisierung über Termination des Blockcopolymers P9	73
Schema 21: Komplexierungsreaktion des Blockcopolymers P10	75
Schema 22: Reaktionsgleichung der Terminierungsreaktion des Polymers P11 mit $\text{DO3A}(t\text{Bu})_3$	78
Schema 23: Mechanismuvorschlag der selektiven Entschützung von <i>tert</i> -Butylestern mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ nach Marcantoni <i>et al</i> ^[180]	80
Schema 24: Entschützungsreaktion des Polymers P11 mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O} \cdot \text{NaI}$ nach 12 h (P12-12h), 24 h (P12-24h) und 48 h (P12-48h).	80
Schema 25: Polymerisation des SiFA-funktionalisierten Homopolymers P13	95
Schema 26: Darstellung der SiFA-funktionalisierten Polymere P14-16 über den Einsatz von SiFA-Br als Initiator in der Polymerisation von 2-Oxazolinen.	97
Schema 27: ¹⁸ F-Markierung des SiFA-funktionalisierten Nanopartikels NP17	102
Schema 28: Darstellung des Alkin-funktionalisierten Polymer P17	106
Schema 29: Darstellung der SiFA-funktionalisierten Polymere P18 und P19 über den Einsatz von SiFA-Br als Initiator in der Polymerisation von 2-Oxazolinen.	109
Schema 30: Synthese des fluoreszenz-modifizierten SiFA-Nanopartikel NP22 über radikalische Kernvernetzung.	112
Schema 31: Synthese von SiFA-funktionalisierten Polymeren P20 und P21	118
Schema 32: ¹⁸ F-Markierung der SiFA-Moleküle im Kern der Nanopartikels NP25-27 über die Isotopen-Austausch-Reaktion in Ethanol bei 65 °C für 30 Minuten.	120
Schema 33: Komplexierung eines 4-funktionalisierten 2,2':6',2''-Terpyridins mit einem Metall zu einem Bis-Terpyridin-Metall-Komplex.	126

Schema 34: Reaktionsschema der Synthese von 4'-(4-(Bromomethyl)phenyl)-2,2':6',2"-terpyridin (tpy-Br).	126
Schema 35: Mechanismusvorschlag zum tpy-Me (16).....	127
Schema 36: Reaktionsschema der Polymersynthesen P22 und P23	128
Schema 37: Schematische Darstellung der Oberflächenfunktionalisierung über die Piperazin-Endgruppe der NP28-32 über eine nukleophile Substitution mit dem Chelat-Liganden tpy-Br	131

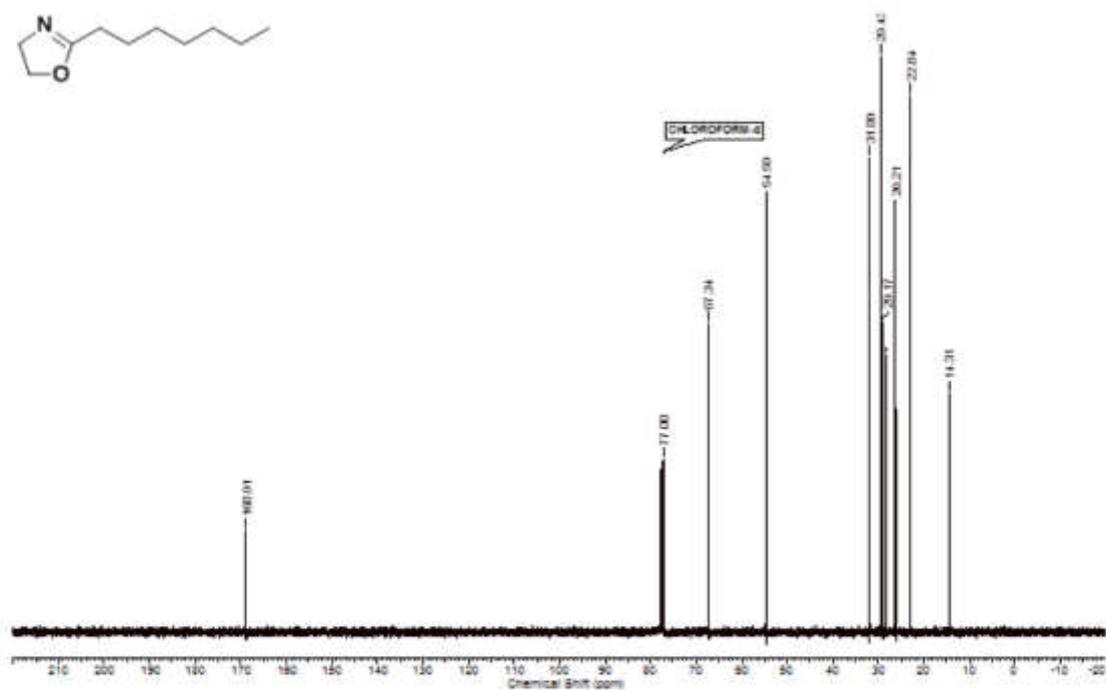
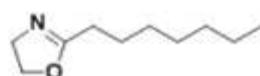
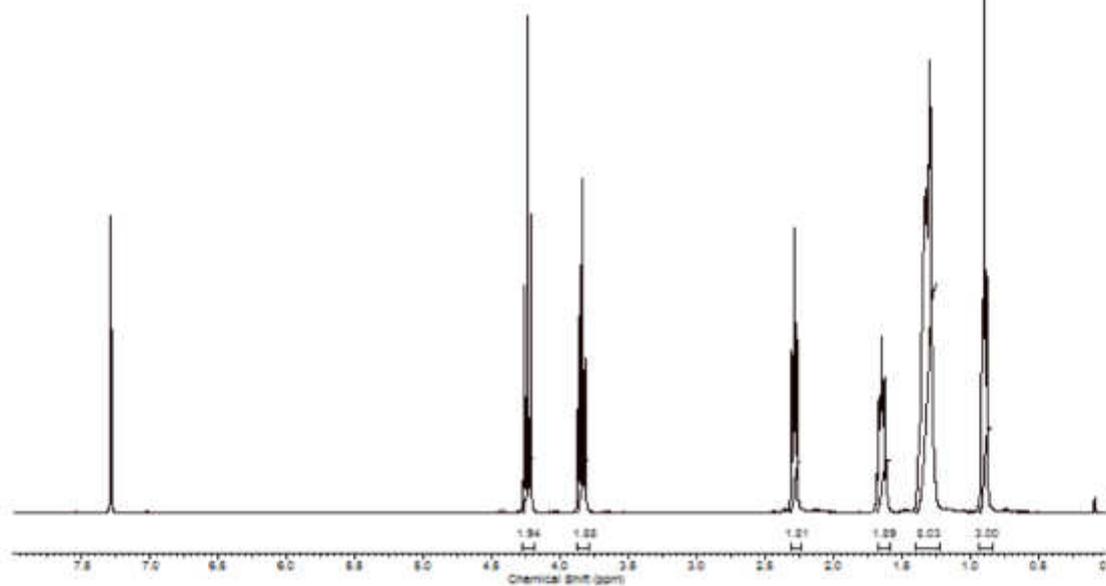
11.4 Tabellenverzeichnis

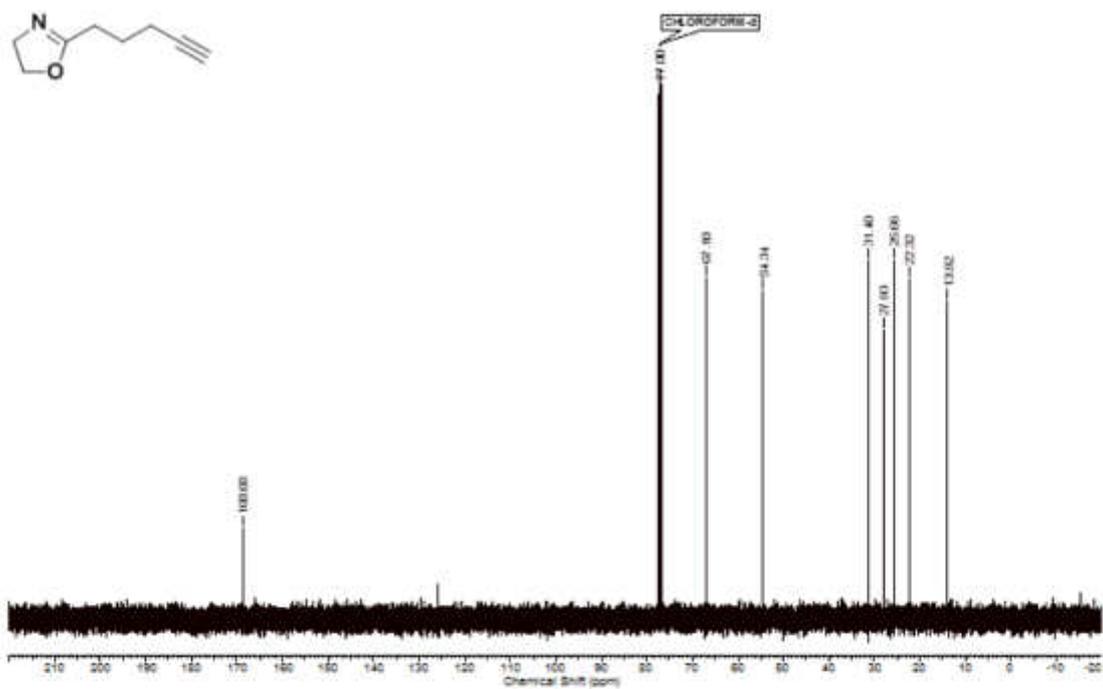
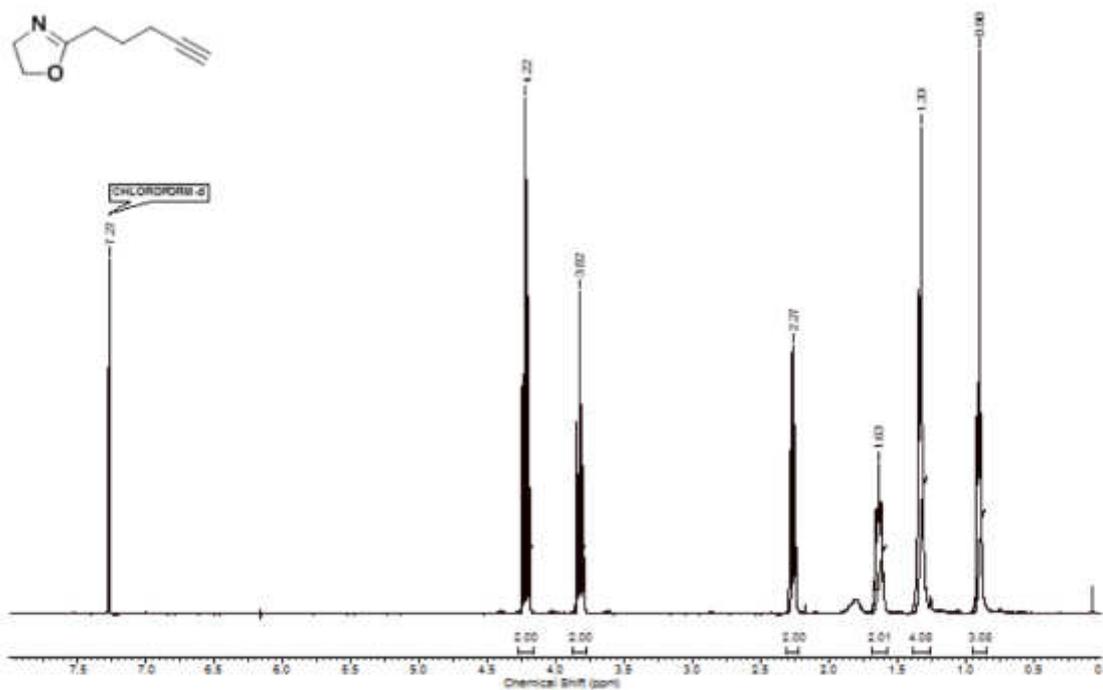
Tabelle 1: Beispiele von kommerziellen Anwendungen von Nanopartikeln. ^[16]	3
Tabelle 2: Analytische Daten der Polymere P1 und P2	26
Tabelle 3: Hydrodynamische Durchmesser d_h ermittelt über DLS-Messungen (Malvern Zetasizer) nach erfolgter Mikroemulsionspolymerisation in Wasser (a) und Methanol (b) mit $c = 1$ mg/mL.	27
Tabelle 4: Analytische Daten der Polymere P3-P5	38
Tabelle 5: Hydrodynamische Durchmesser d_h von NP1-NP9 in Wasser (a) und Methanol (b).....	41
Tabelle 6: Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel NP10-NP12 gemessen in Wasser (a) und Methanol (b).....	46
Tabelle 7: Analytische Daten der Folsäure-Modifizierung von NP10a-12a	49
Tabelle 8: Analytische Daten der Peptid-Modifizierung von den Nanopartikeln NP10b-12b	51
Tabelle 9: Analytische Daten der FITC-Modifizierung von den Nanopartikeln NP10c-12c	53
Tabelle 10: Übersicht der hochauflösenden, Kleintier bildgebenden Systeme ^[142]	57
Tabelle 11: Analytische Daten der Polymere P7a-d der Terminierungsexperimente. ..	66
Tabelle 12: Analytische Daten der Polymere P8b und P8d der Entschützungsreaktionen.	68
Tabelle 13: Analytische Daten der Komplexierungsreaktionen 1-4 mit den Polymeren P8b und P8d	70
Tabelle 14: Analytische Daten der Blockcopolymer P9 und P10 vor und nach der Entschätzung.	74
Tabelle 15: Analytische Daten der Komplexierungsreaktion des Polymers P10-[Gd] . 76	
Tabelle 16: Analytische Daten der Polymere P11 und P12-48h	81
Tabelle 17: Analytische Daten der Komplexierungsreaktionen des Nanopartikels NP15[Gd]	83

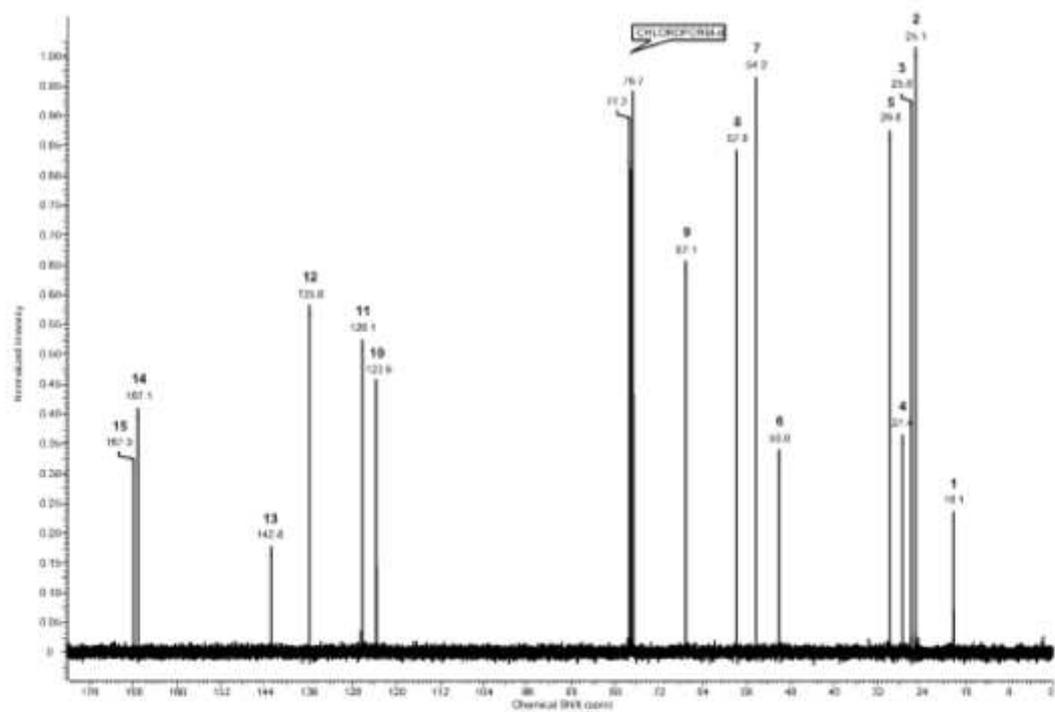
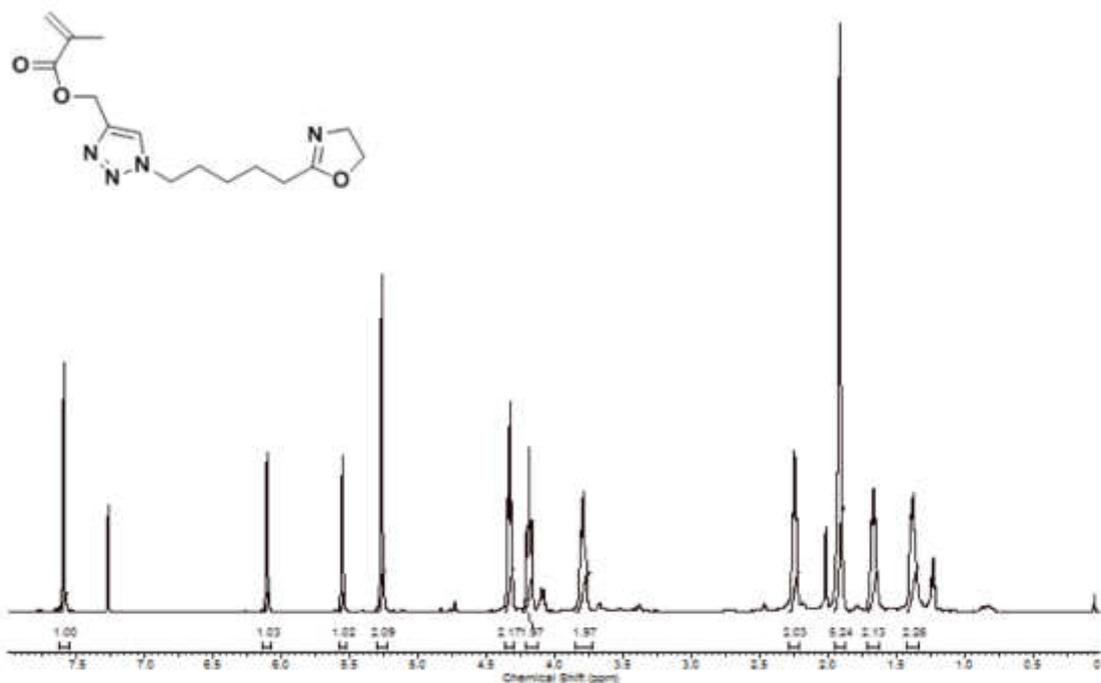
Tabelle 18: Eine Auswahl an Isotopen und ihre Herstellung übers Zyklotron.....	89
Tabelle 19: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere P14-P16	98
Tabelle 20: Hydrodynamische Durchmesser der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel NP16 und NP17	101
Tabelle 21: Hydrodynamischen Durchmesser und radiochemischen Ausbeuten der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel NP18-20 ausgehend von Polymer P18	104
Tabelle 22: Analytische Daten des SiFA-funktionalisierten Polymers P17	106
Tabelle 23: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere P21 und P22 ...	109
Tabelle 24: Analytische Daten des SiFA-funktionalisierten Nanopartikels NP22	113
Tabelle 25: Hydrodynamische Durchmesser der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel NP23 und NP24 und die Folsäure-Beladung des Nanopartikels NP24	115
Tabelle 26: Analytische Daten der SiFA-funktionalisierten Polymere P20 und P21 ...	118
Tabelle 27: Hydrodynamische Durchmesser d_h der Nanopartikel NP25-27 ausgehend vom Polymer P21 gemessen in Wasser (a), Methanol (b).	119
Tabelle 28: Radiochemische Ausbeuten von NP25-27 über die Isotopen-Austausch-Reaktion	120
Tabelle 29: Analytische Daten der Polymere P22 und P23	129
Tabelle 30: Hydrodynamische Durchmesser der synthetisierten Nanopartikel NP28-32 mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren P22 und P23	130
Tabelle 31: Hydrodynamische Durchmesser der funktionalisierten Nanopartikel NP28tpy-32tpy mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren P22 und P23	131
Tabelle 32: Modifizierungseffizienzen der Nanopartikel NP28tpy-32tpy	132
Tabelle 33: Hydrodynamische Durchmesser der komplexierten Nanopartikel NP28komp-32komp mit unterschiedlichen Anteilen an den Polymeren P22 und P23	136
Tabelle 34: Zusammenfassung der Oberflächenfunktionalisierungen der Nanopartikel NP10-12 mit Folsäure (a), einer RGD-Peptid-Sequenz (b) und dem Farbstoff Fluoresceinthioisocyanat (c).	143
Tabelle 35: Modifizierungseffizienzen der Nanopartikel NP28tpy-32tpy	148

11.5 NMR-Spektren

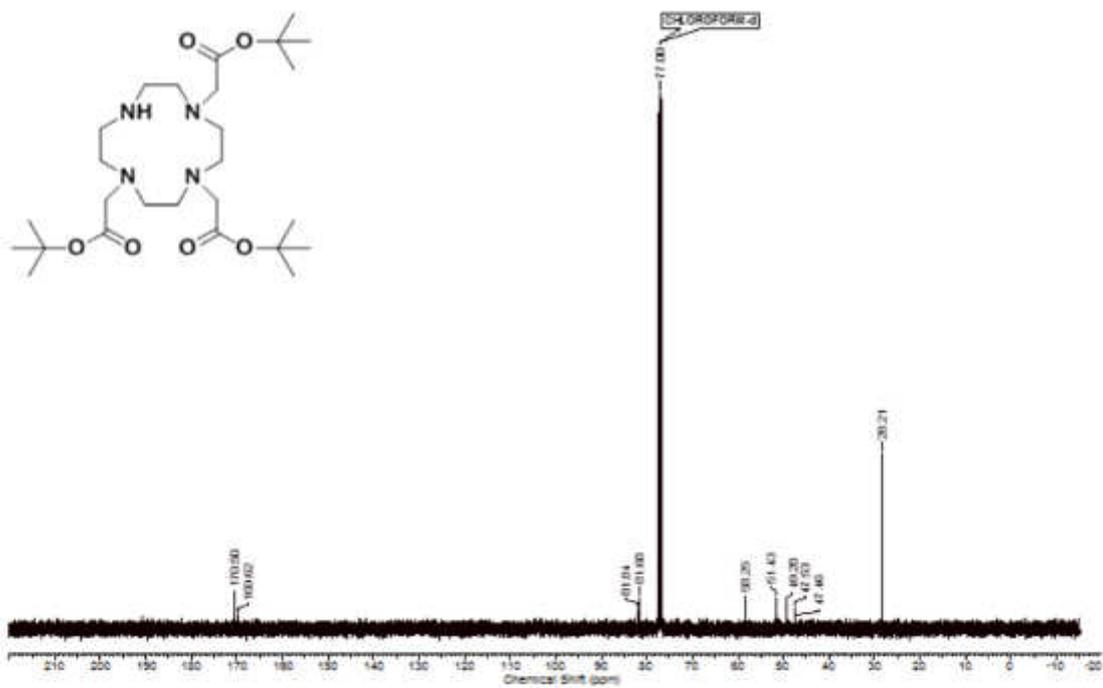
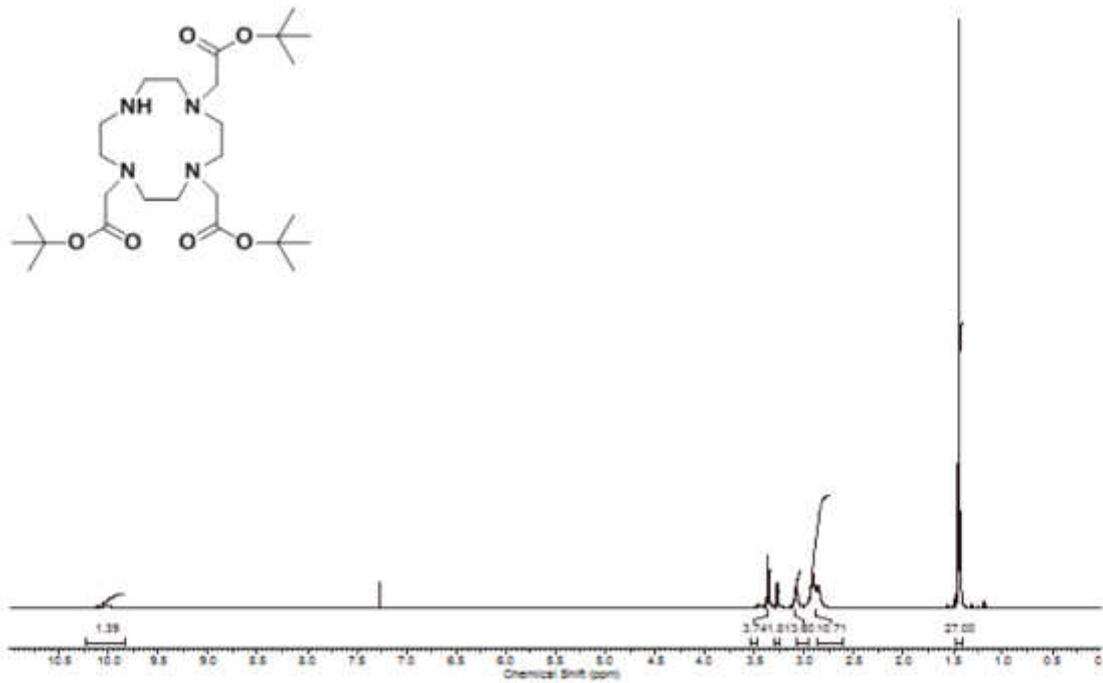
11.5.1 Monomer-Spektren

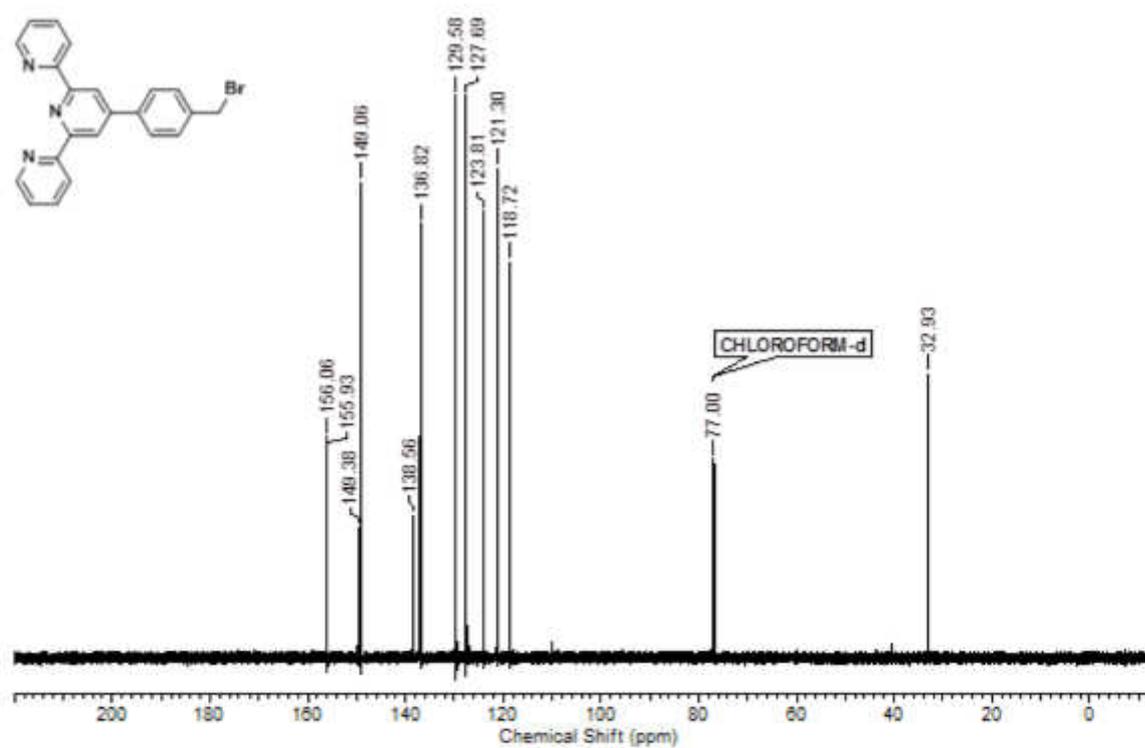
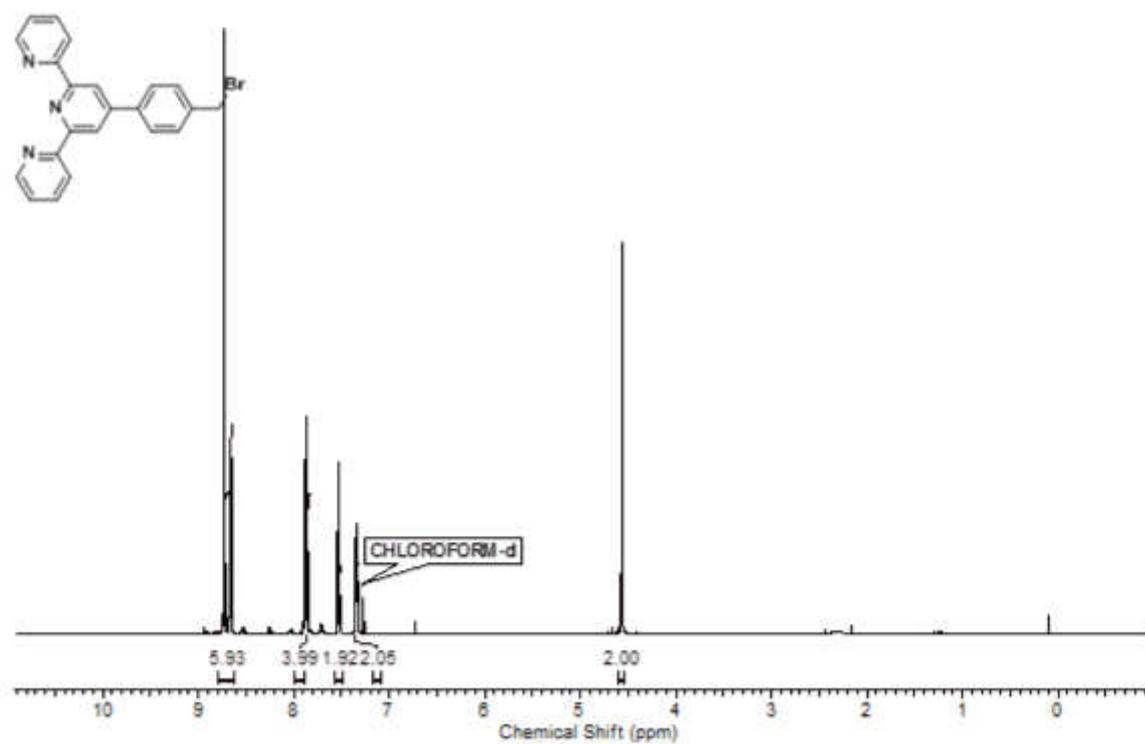






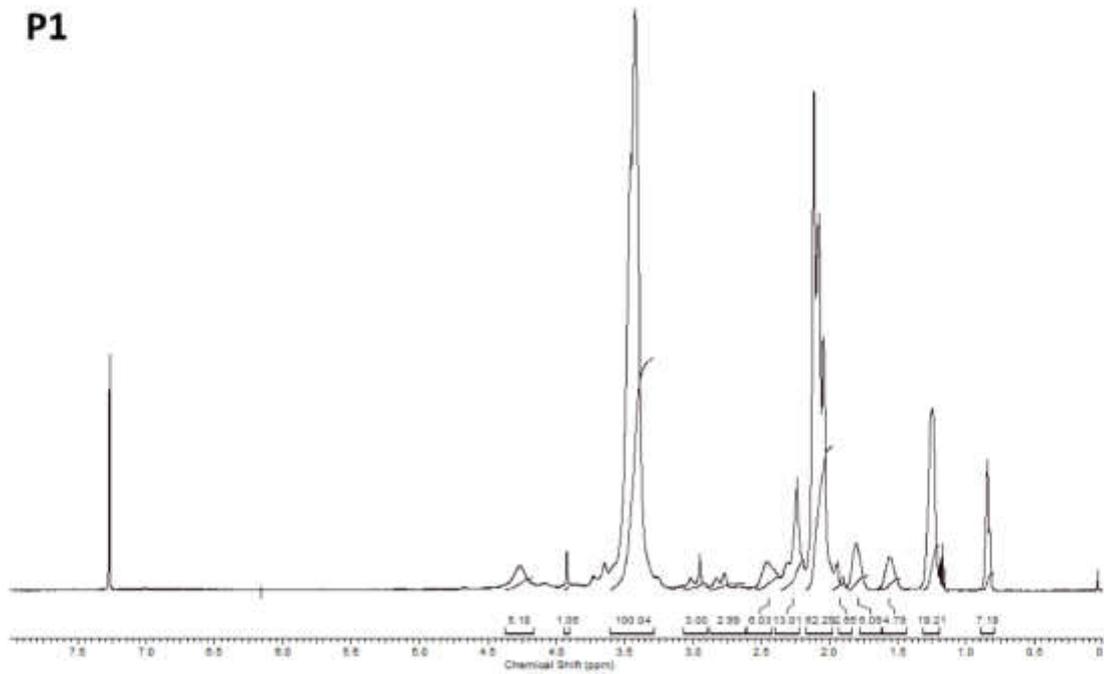
11.5.2 Chelat-Spektren



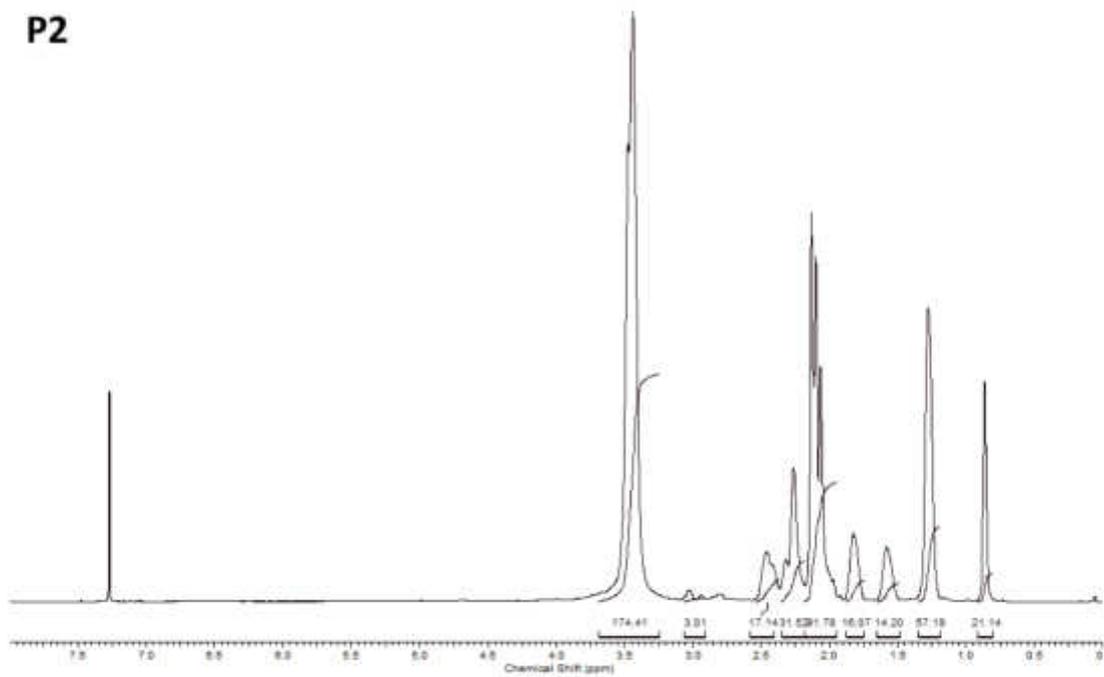


11.5.3 Polymer-Spektren

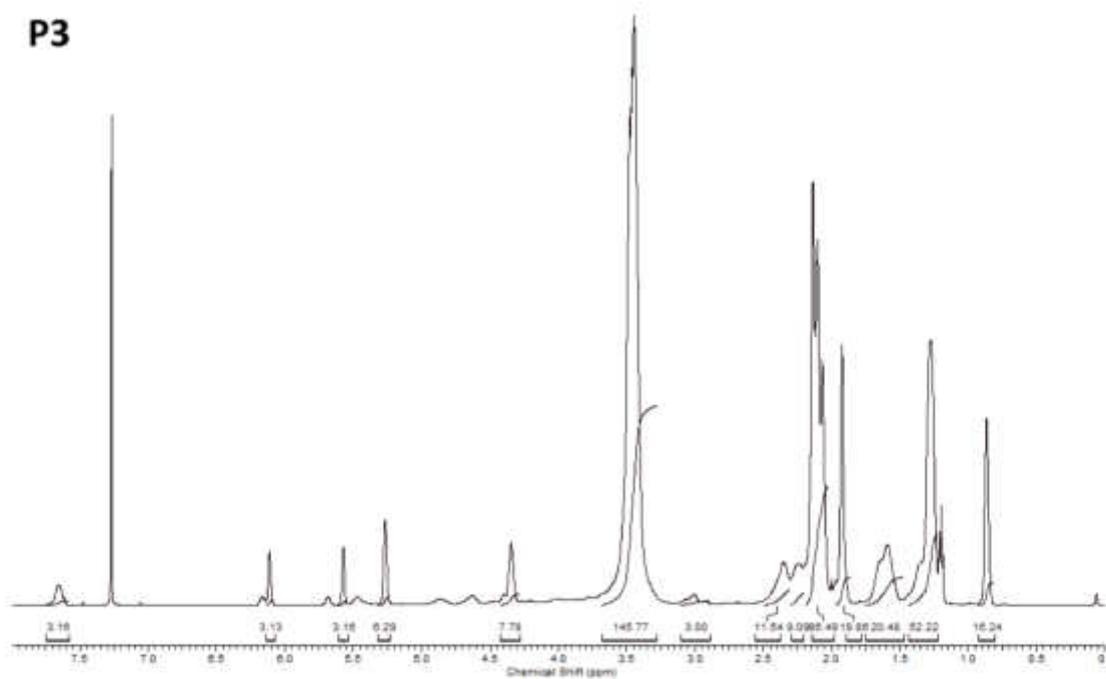
P1



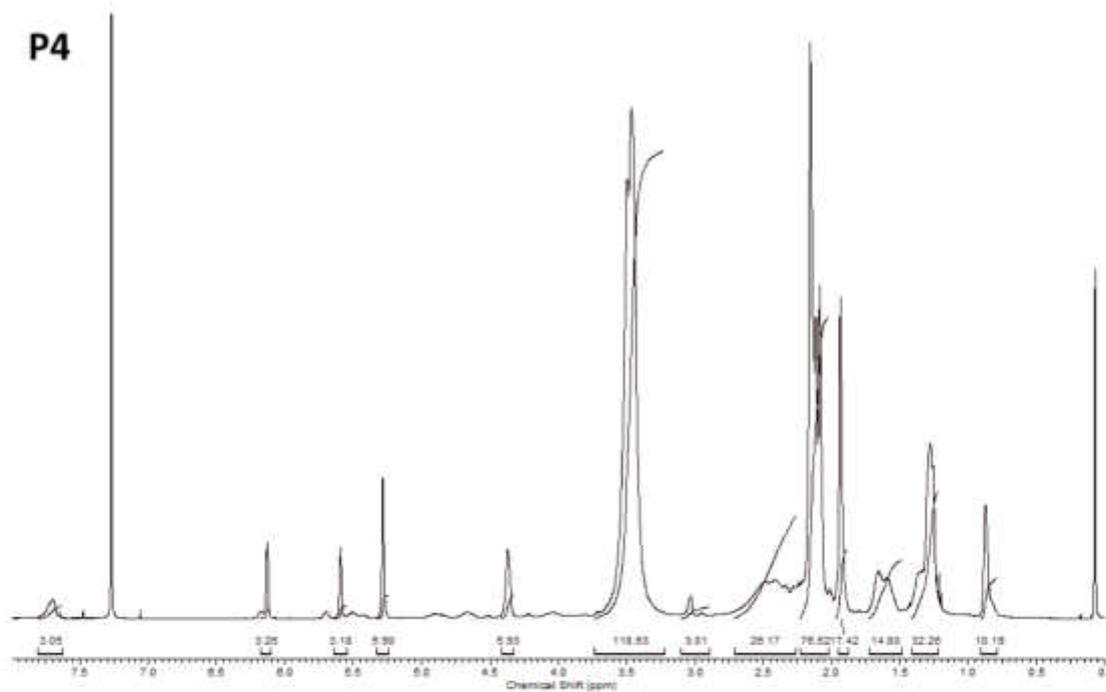
P2



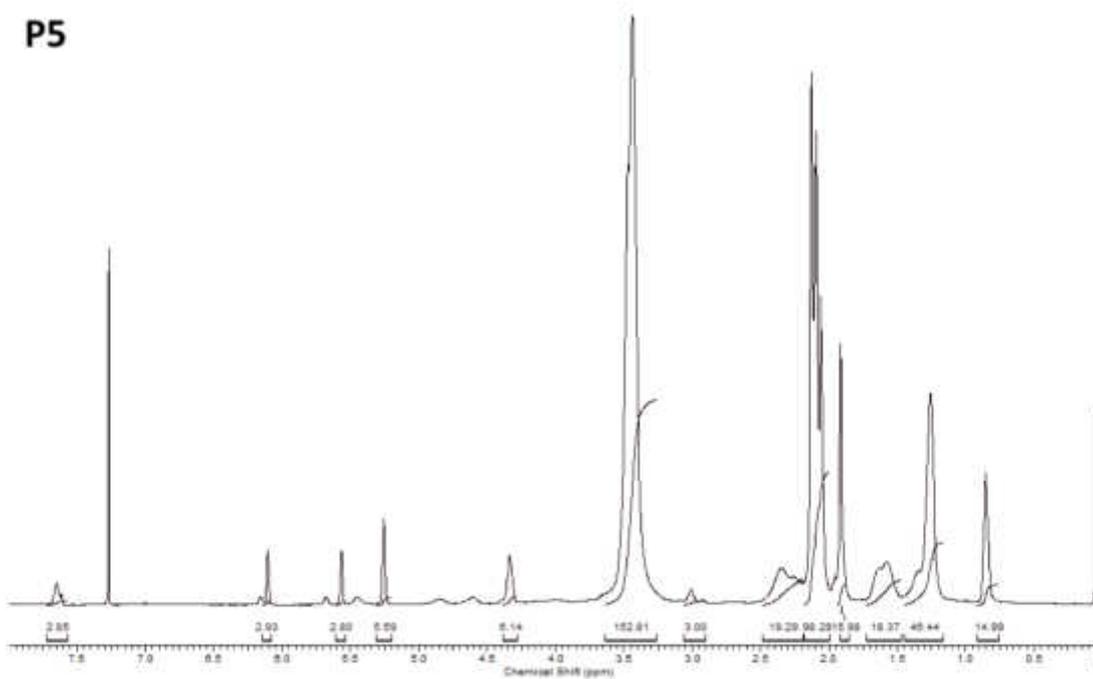
P3



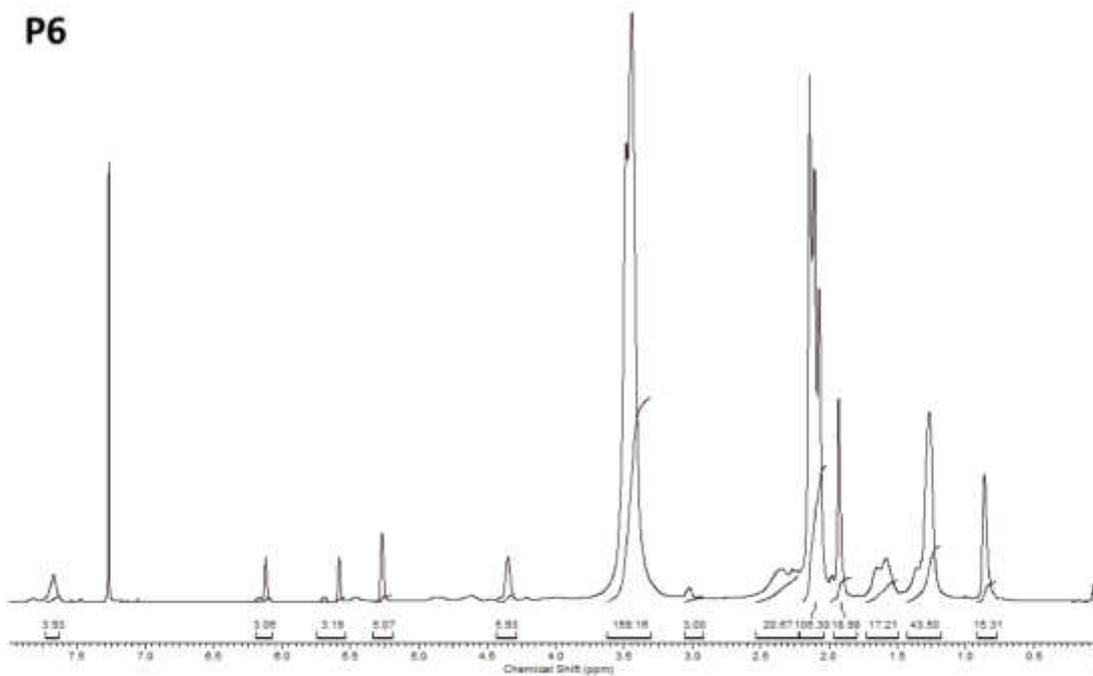
P4



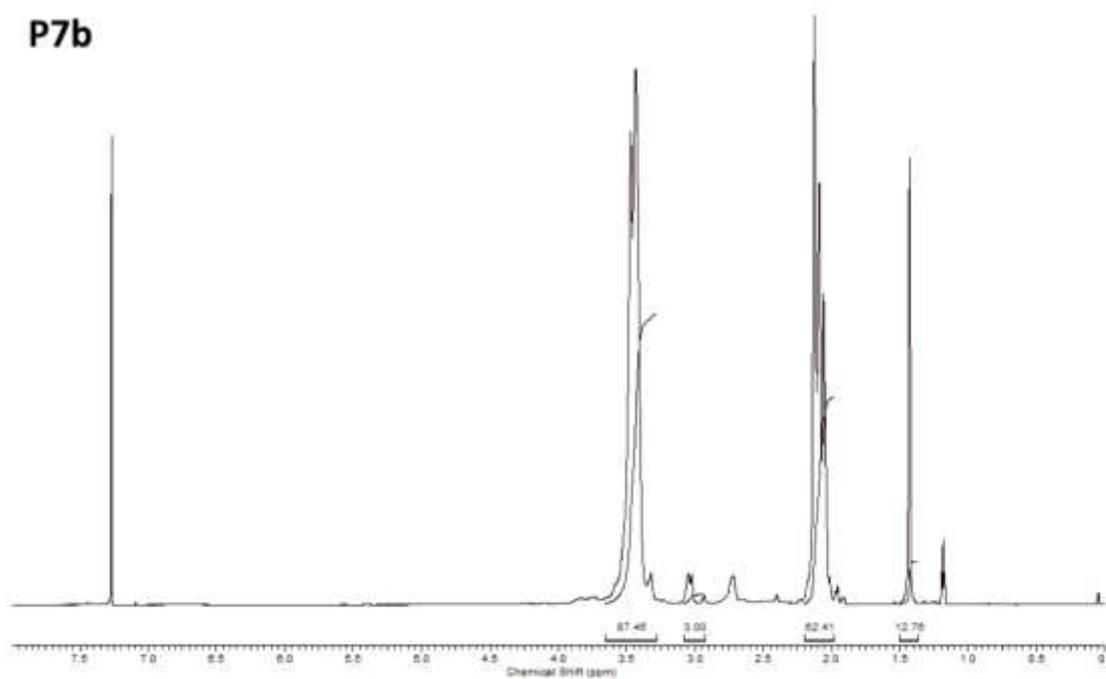
P5



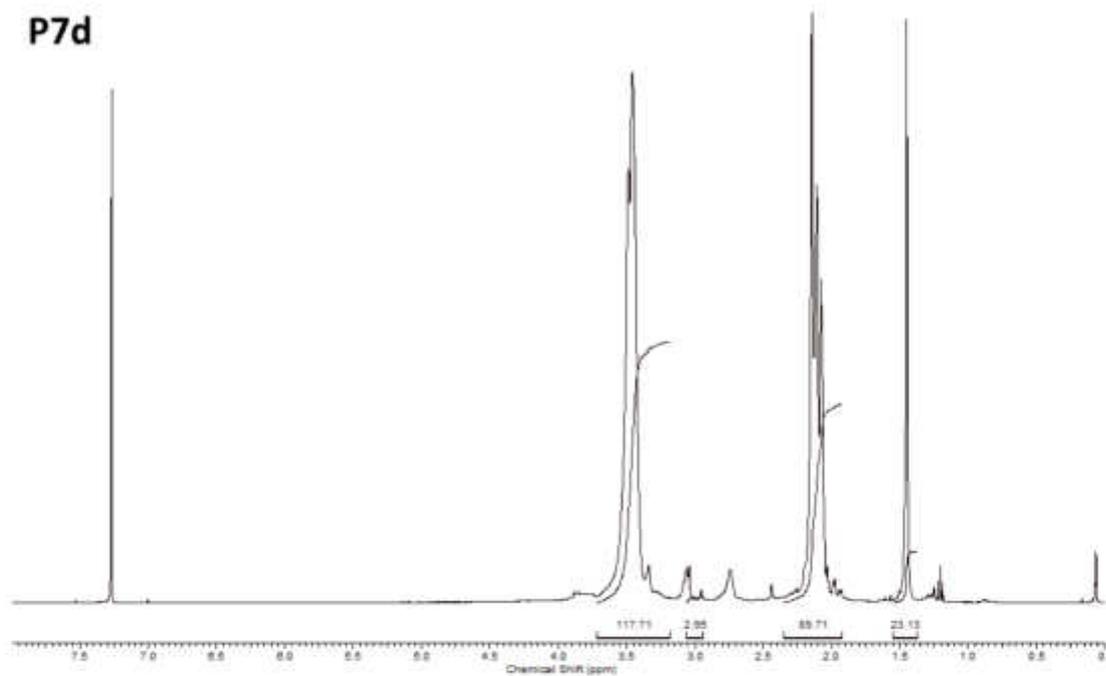
P6

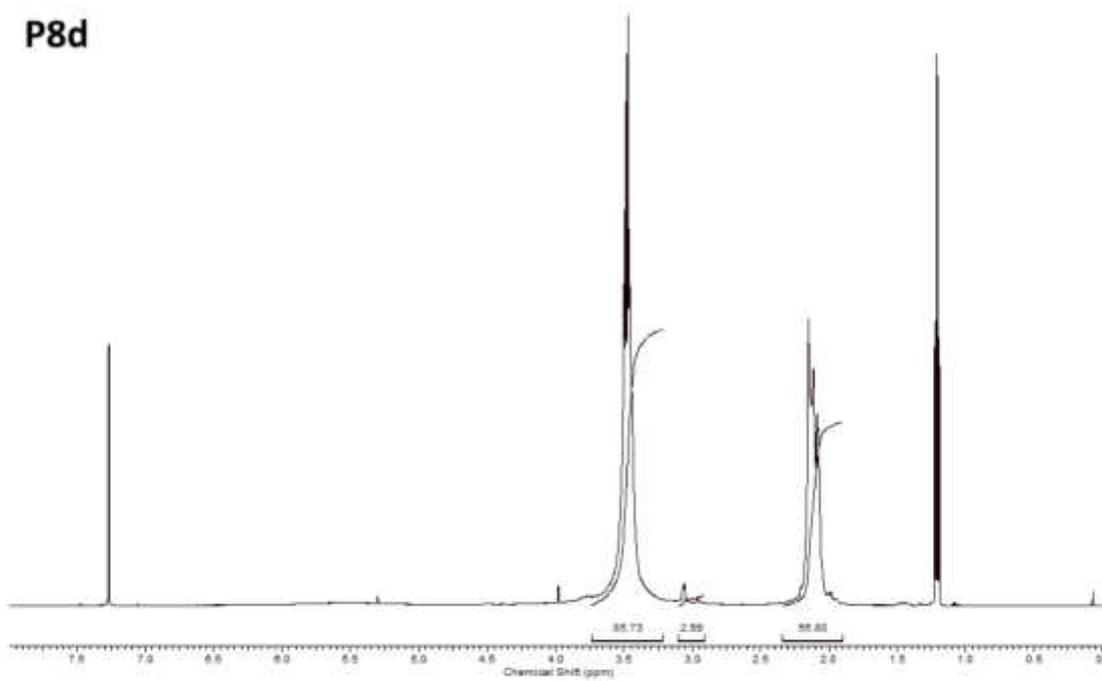
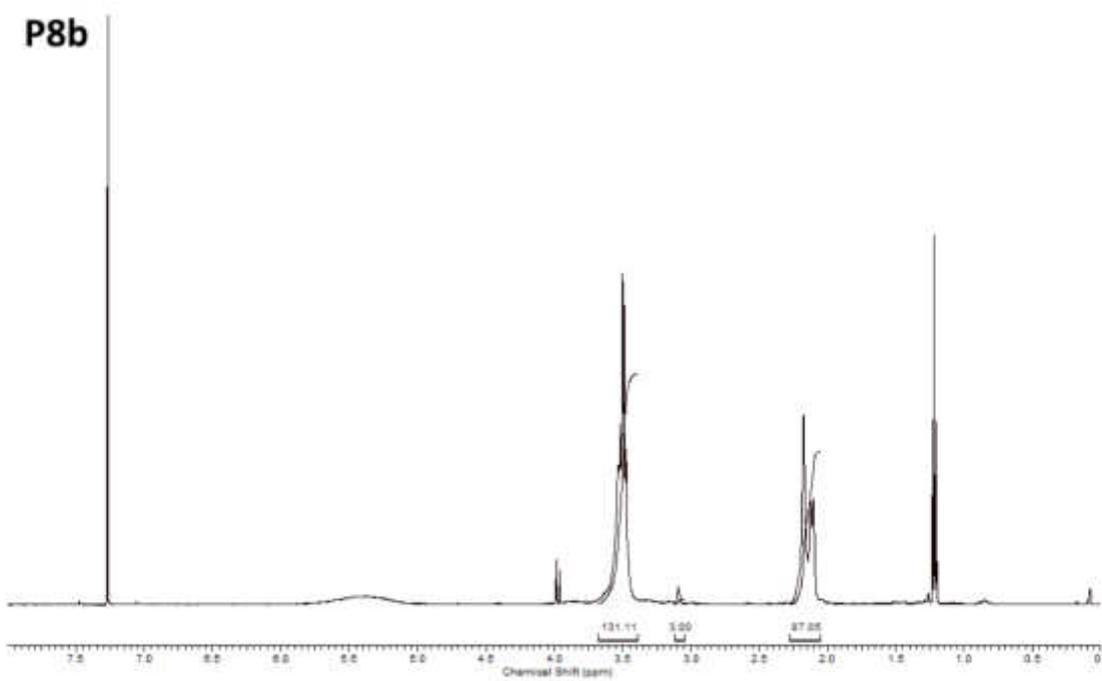


P7b

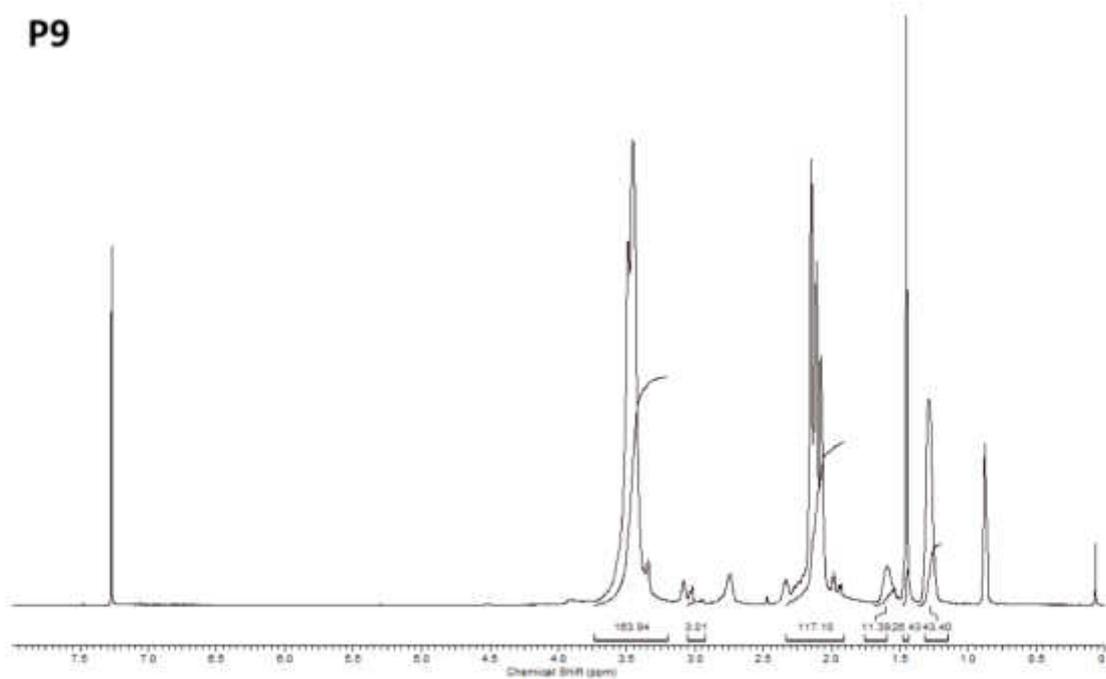


P7d

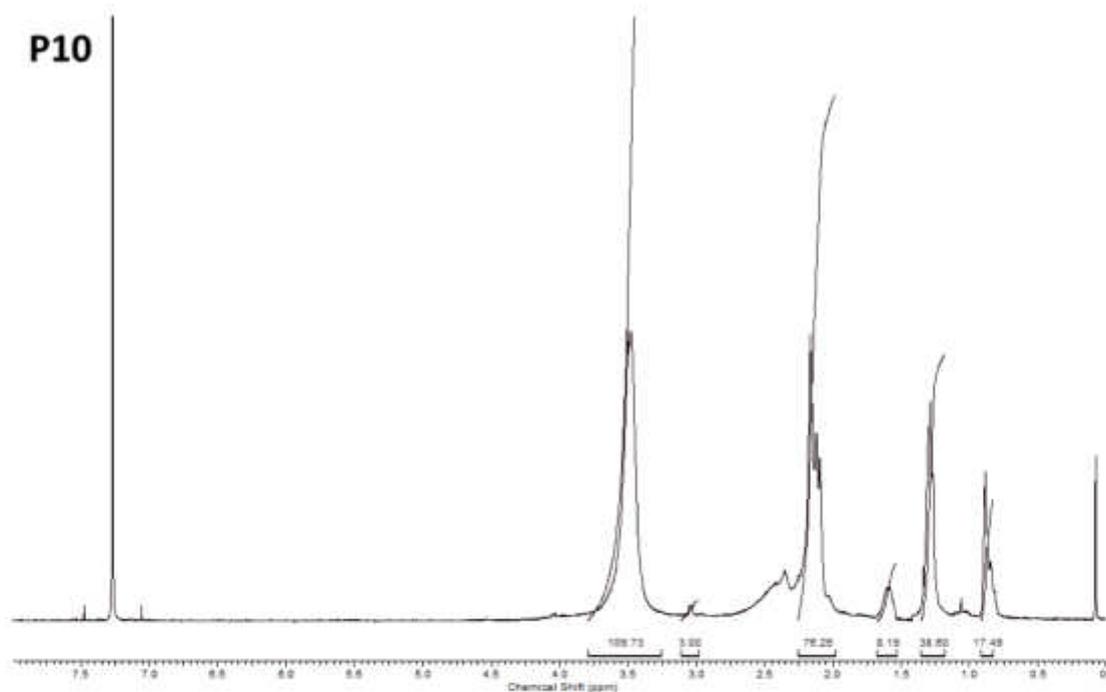




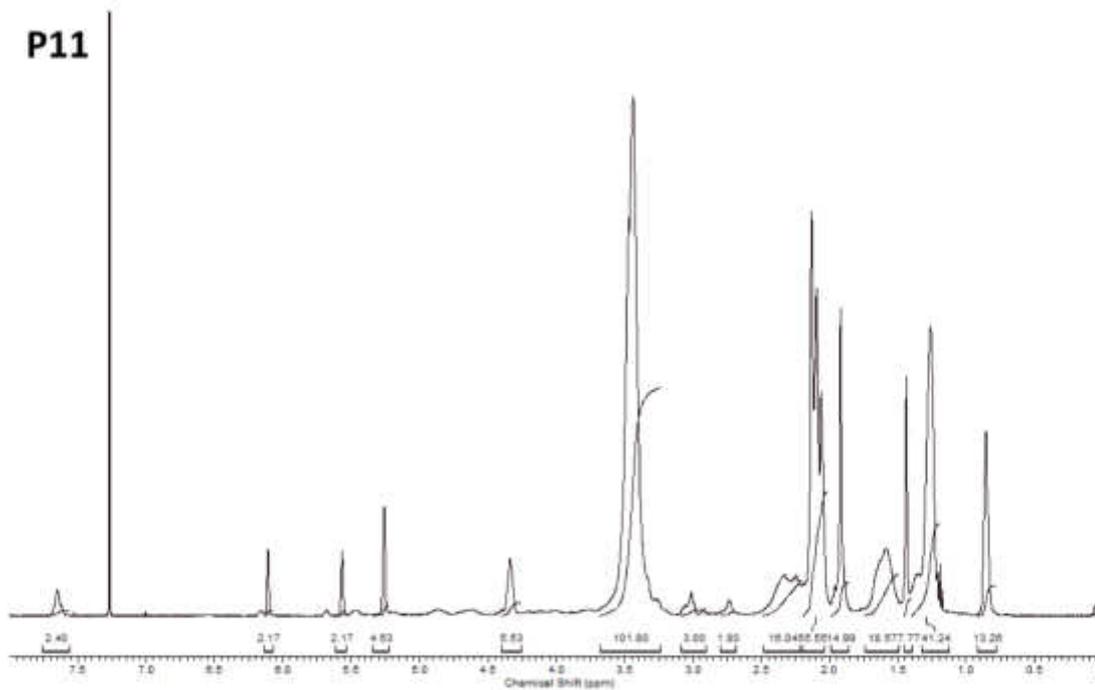
P9



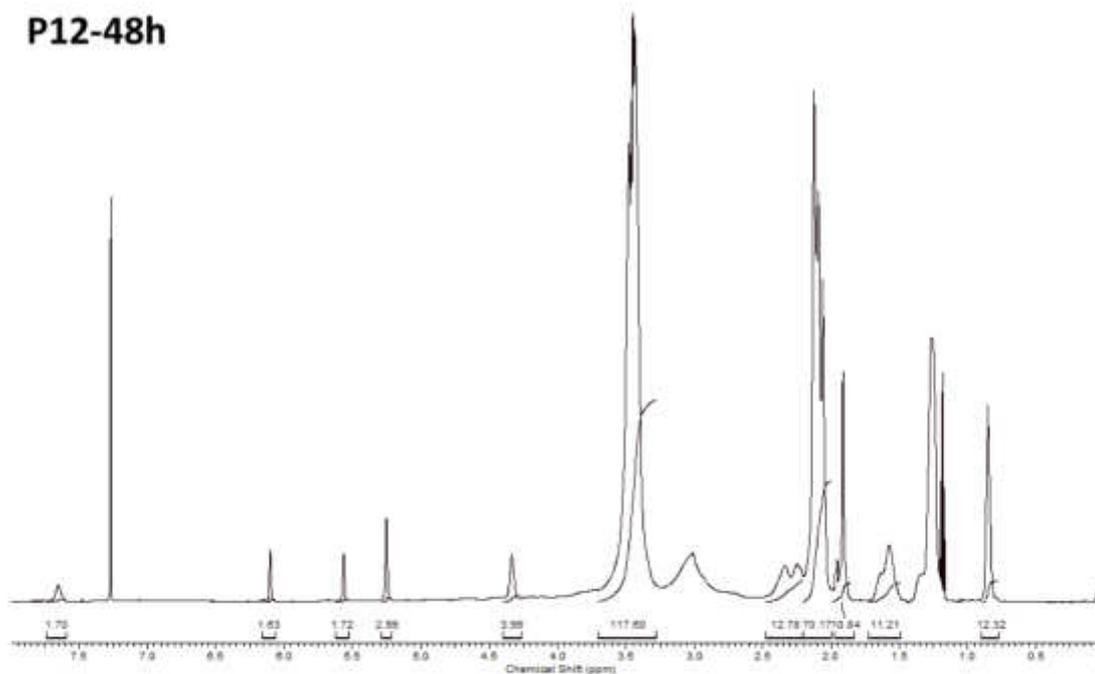
P10



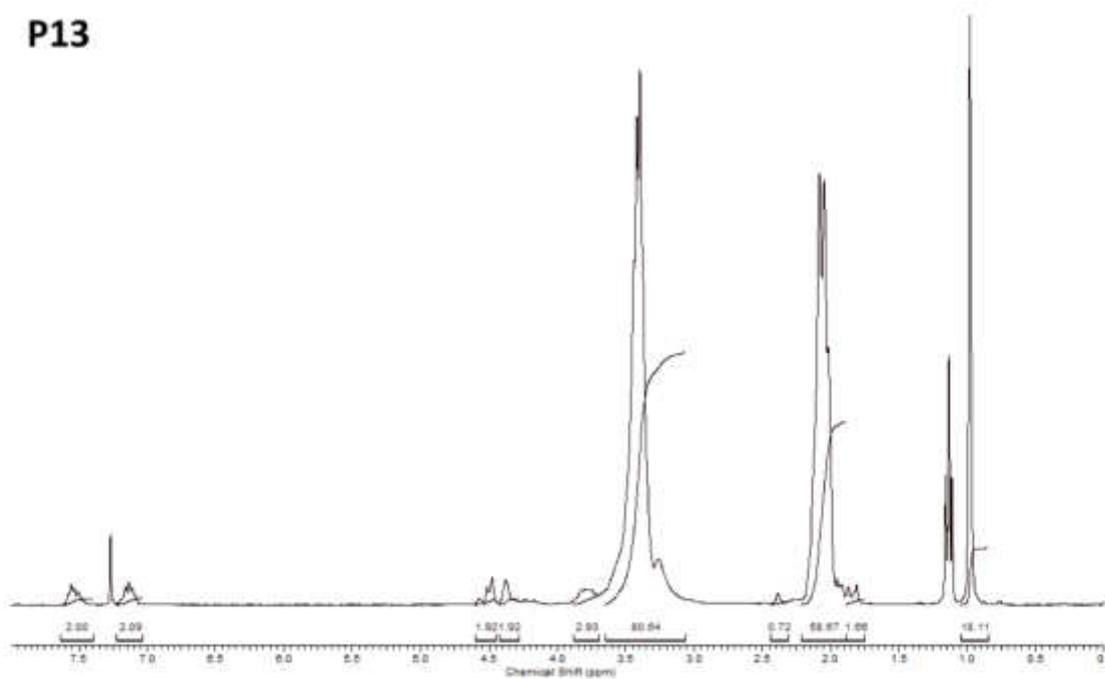
P11



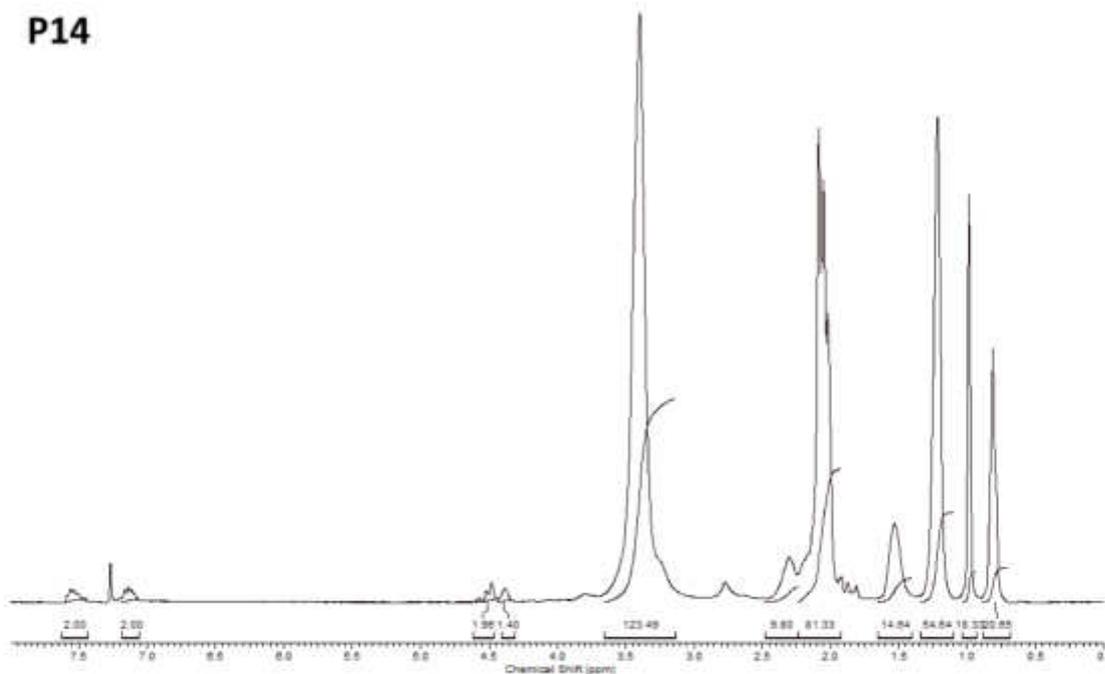
P12-48h

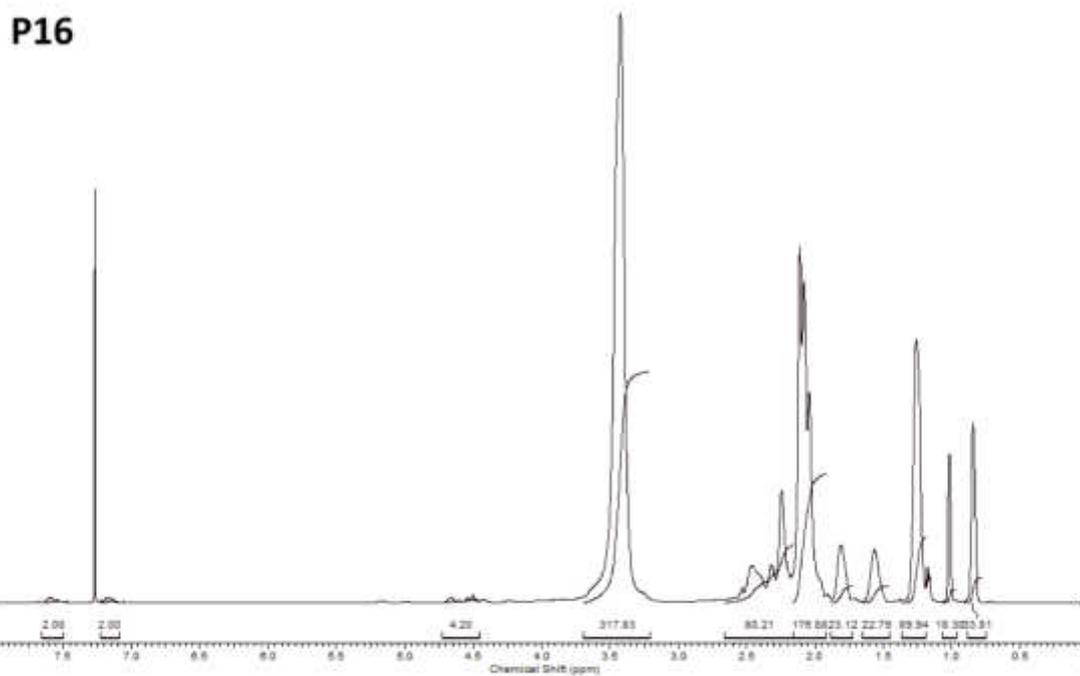
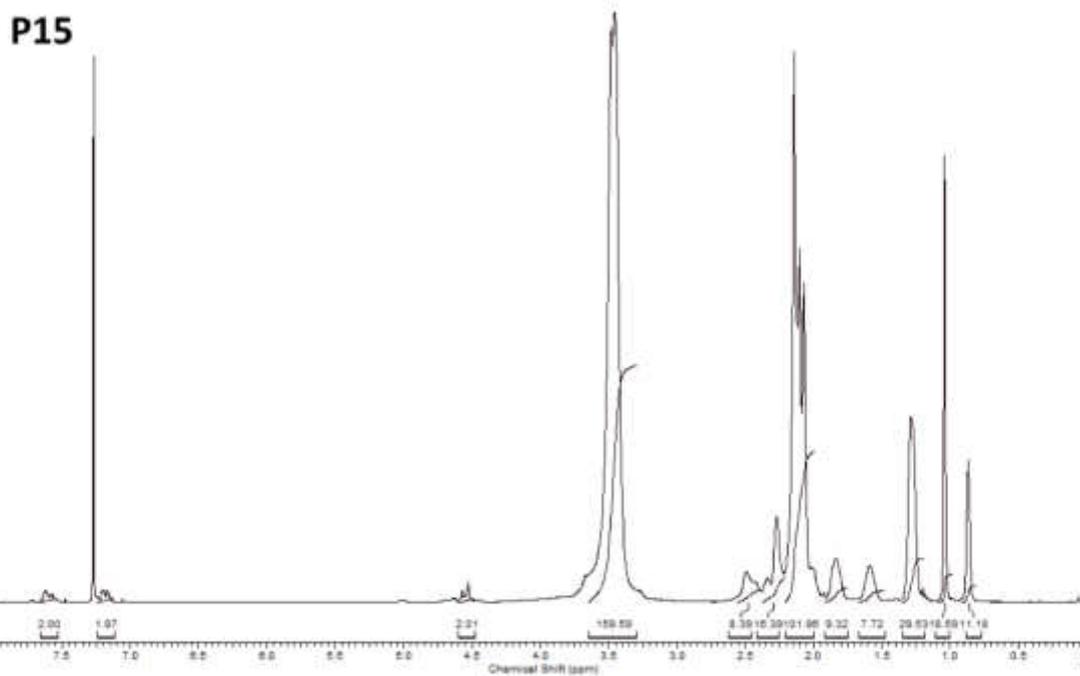


P13

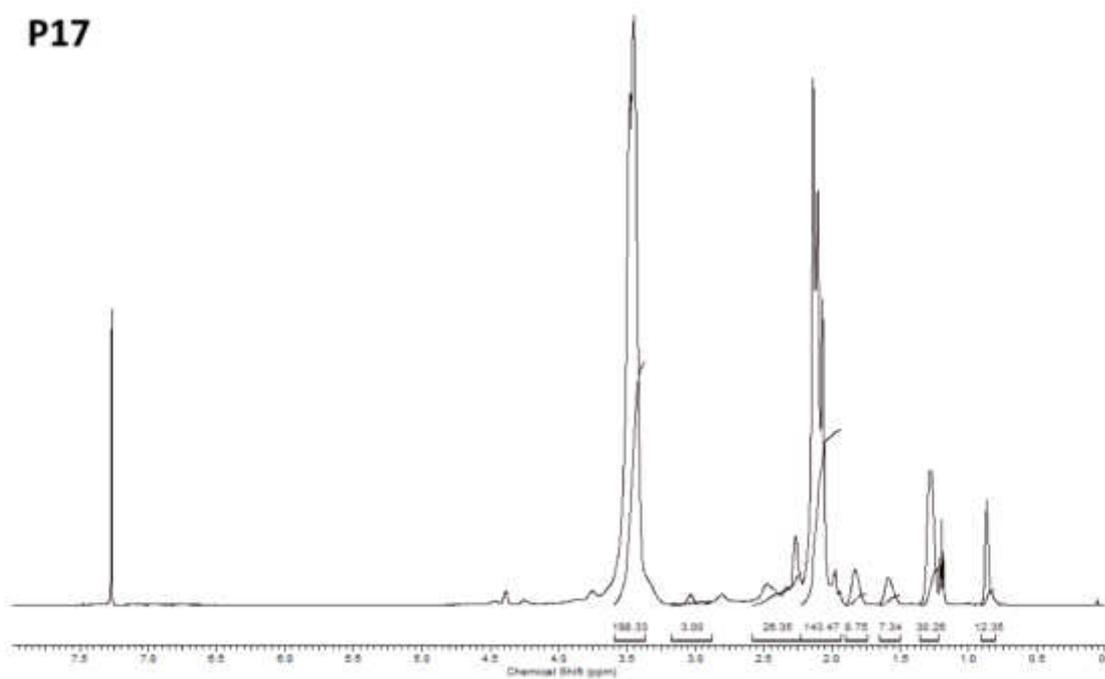


P14

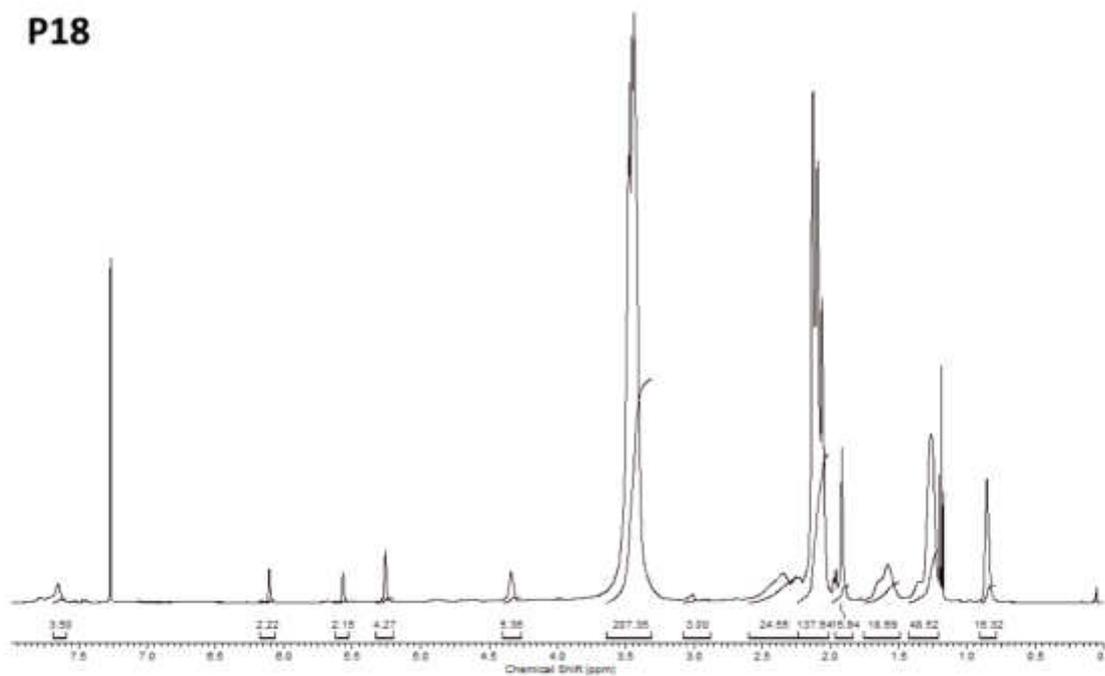


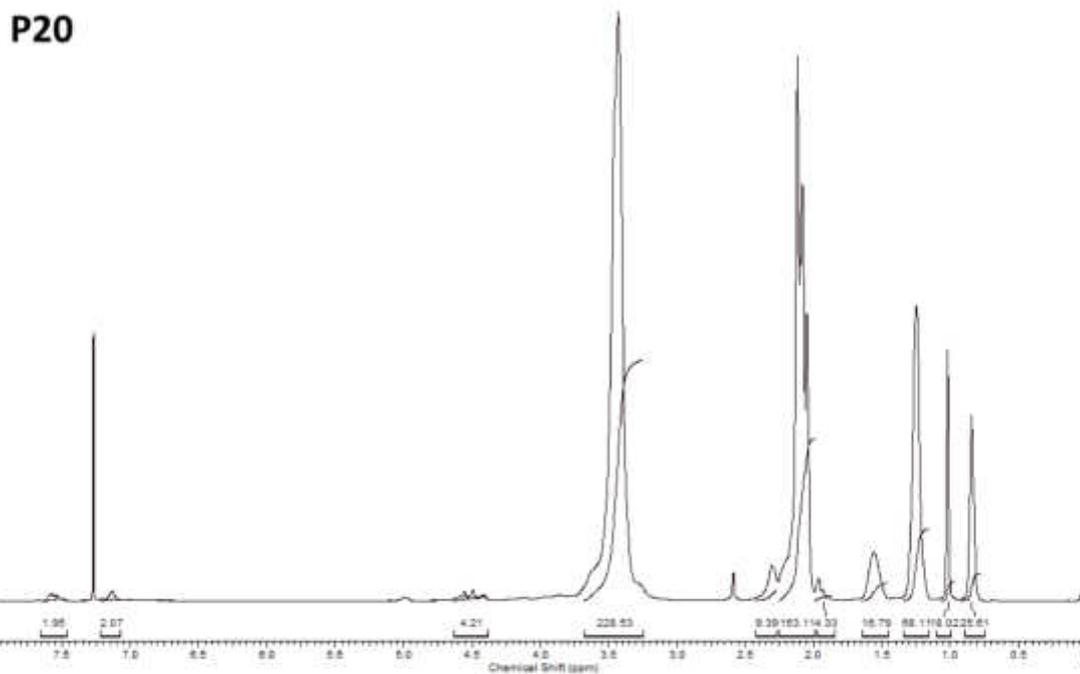
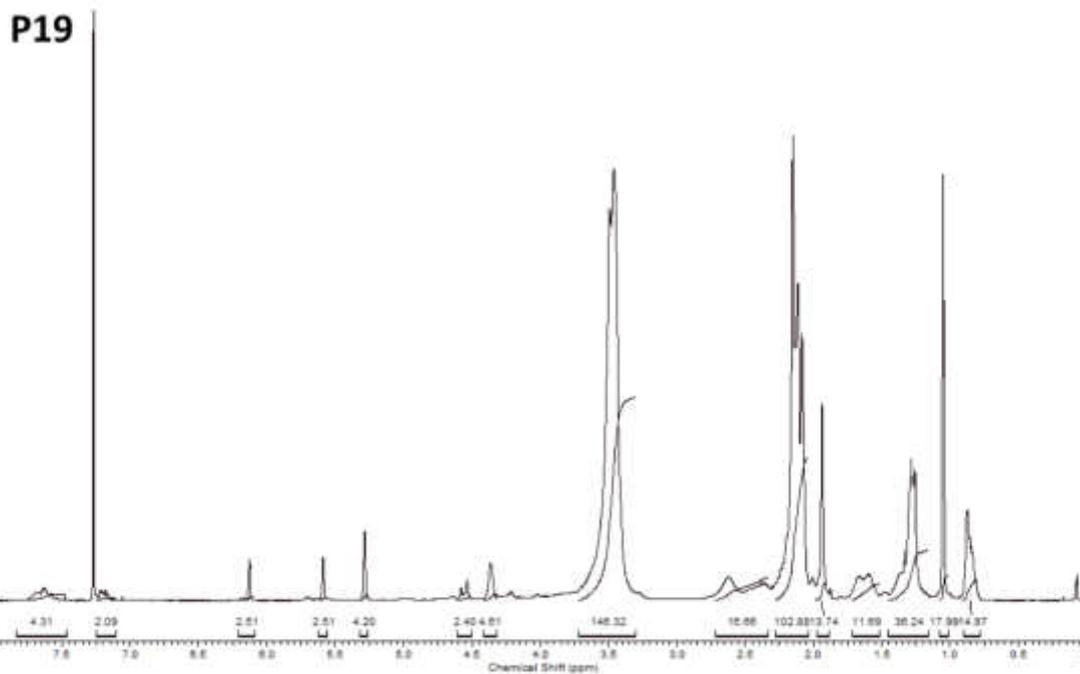


P17

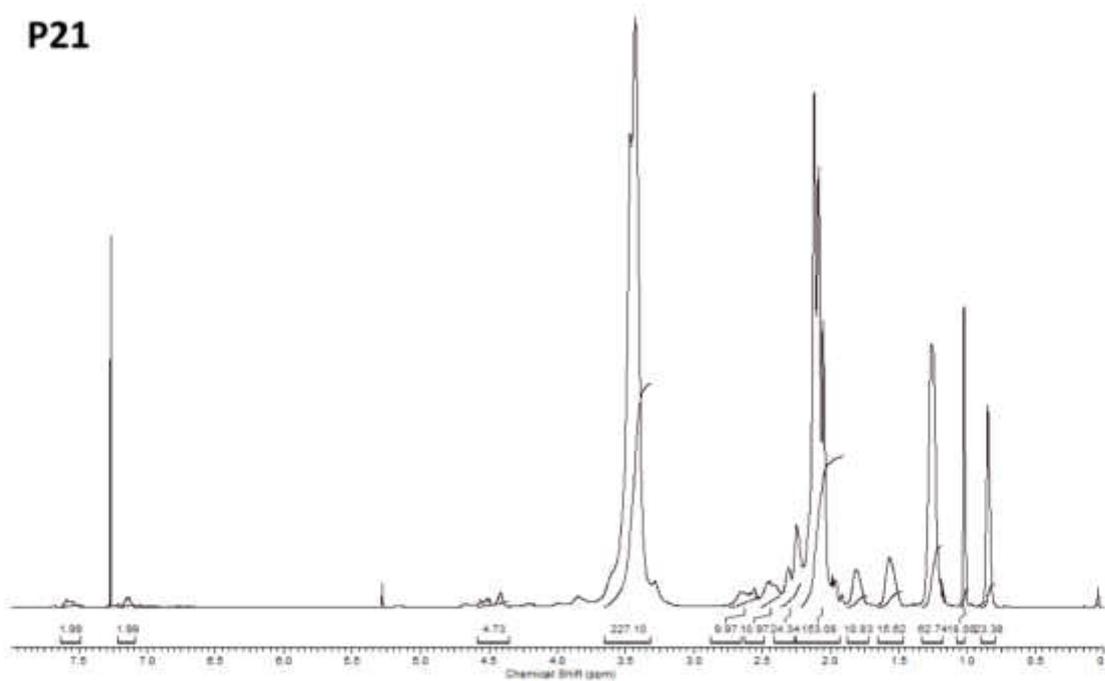


P18

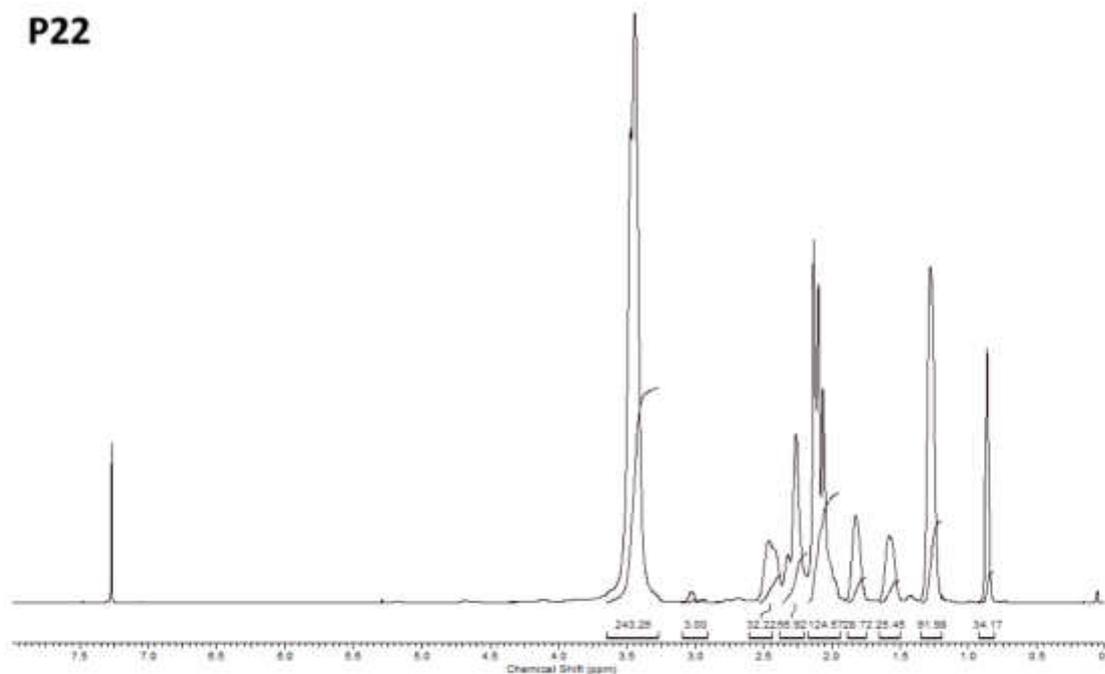




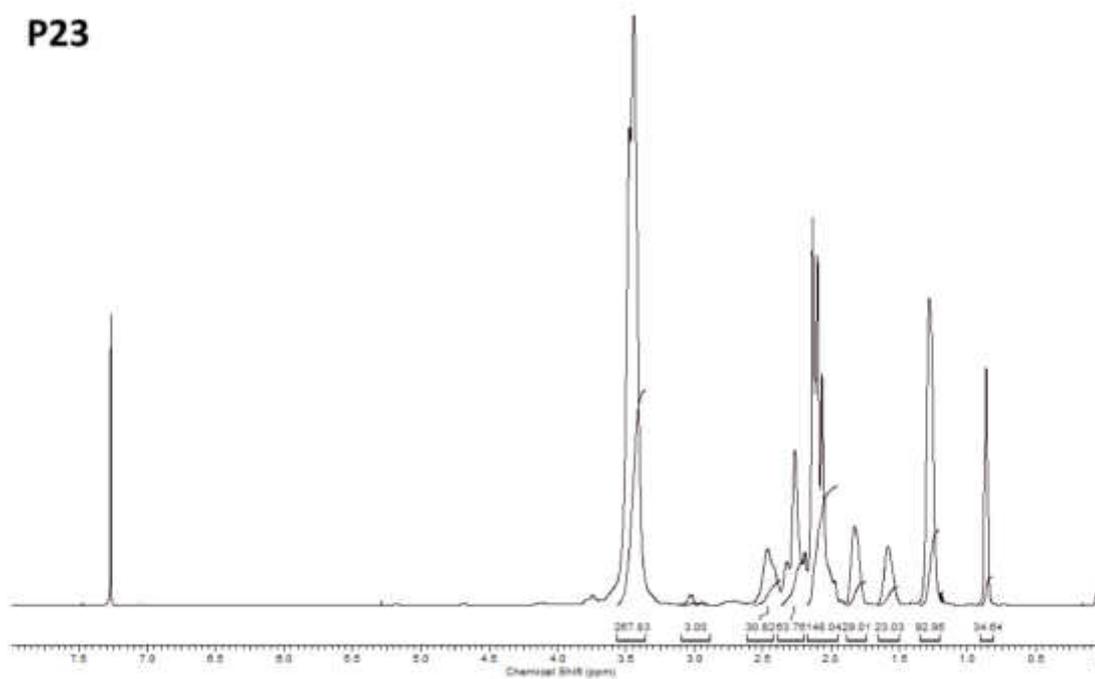
P21



P22



P23



11.6 Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname
(Surname, first name)

Matrikel-Nr.
(Enrolment number)

Belehrung:

Wer vorsätzlich gegen eine die Täuschung über Prüfungsleistungen betreffende Regelung einer Hochschulprüfungsordnung verstößt, handelt ordnungswidrig. Die Ordnungswidrigkeit kann mit einer Geldbuße von bis zu 50.000,00 € geahndet werden. Zuständige Verwaltungsbehörde für die Verfolgung und Ahndung von Ordnungswidrigkeiten ist der Kanzler/die Kanzlerin der Technischen Universität Dortmund. Im Falle eines mehrfachen oder sonstigen schwerwiegenden Täuschungsversuches kann der Prüfling zudem exmatrikuliert werden, § 63 Abs. 5 Hochschulgesetz NRW.

Die Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt ist strafbar.

Wer vorsätzlich eine falsche Versicherung an Eides statt abgibt, kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu drei Jahren oder mit Geldstrafe bestraft werden, § 158 StGB. Die fahrlässige Abgabe einer falschen Versicherung an Eides statt kann mit einer Freiheitsstrafe bis zu einem Jahr oder Geldstrafe bestraft werden, § 161 StGB.

Die oben stehende Belehrung habe ich zur Kenntnis genommen:

Official notification:

Any person who intentionally breaches any regulation of university examination regulations relating to deception in examination performance is acting improperly. This offence can be punished with a fine of up to EUR 50,000.00. The competent administrative authority for the pursuit and prosecution of offences of this type is the chancellor of the TU Dortmund University. In the case of multiple or other serious attempts at deception, the candidate can also be unenrolled, Section 63, paragraph 5 of the Universities Act of North Rhine-Westphalia.

The submission of a false affidavit is punishable.

Any person who intentionally submits a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to three years or a fine, Section 158 of the Criminal Code. The negligent submission of a false affidavit can be punished with a prison sentence of up to one year or a fine, Section 161 of the Criminal Code.

I have taken note of the above official notification.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)

Titel der Dissertation:
(Title of the thesis):

Ich versichere hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe angefertigt habe. Ich habe keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt sowie wörtliche und sinngemäße Zitate kenntlich gemacht.
Die Arbeit hat in gegenwärtiger oder in einer anderen Fassung weder der TU Dortmund noch einer anderen Hochschule im Zusammenhang mit einer staatlichen oder akademischen Prüfung vorgelegen.

I hereby swear that I have completed the present dissertation independently and without inadmissible external support. I have not used any sources or tools other than those indicated and have identified literal and analogous quotations.

The thesis in its current version or another version has not been presented to the TU Dortmund University or another university in connection with a state or academic examination.*

*Please be aware that solely the German version of the affidavit ("Eidesstattliche Versicherung") for the PhD thesis is the official and legally binding version.

Ort, Datum
(Place, date)

Unterschrift
(Signature)