

**Synthese und Charakterisierung  
bioabbaubarer, polymerer Nanopartikel für  
biomedizinische Anwendungen**

**Dissertation**

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

**Technische Universität Dortmund**  
Fakultät für Chemie und Chemische Biologie  
Arbeitsgruppe polymere Hybridsysteme

Vorgelegt von  
**Yannik Olszowy**  
aus Herne

Dortmund, 2022



Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum von Februar 2018 bis Juli 2022 unter Leitung von Prof. Dr. Ralf Weberskirch an der Fakultät für Chemie und Chemische Biologie der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

1. Gutachter: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

2. Gutachter: Prof. Dr. Jörg Tiller

Eingereicht am:



*Für Mama*



## Danksagungen

Meinem Doktorvater Herrn *Prof. Dr. Weberskirch* danke ich für die Ermöglichung dieser Promotion, die interessante Aufgabenstellung, sowie das mir entgegengebrachte Vertrauen und meine Forschungsfreiheit.

Herrn *Prof. Dr. Tiller* danke ich herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Dem Arbeitskreis von *Prof. Dr. Tiller* und besonders *Volker Brandt* möchte ich für die Bereitstellung analytischer Geräte und die wunderschönen TEM-Aufnahmen danken.

Des Weiteren gebührt mein Dank der NMR-Abteilung um *Prof. Dr. Hiller* für die schnellen und kompetenten Messungen sämtlicher Proben. *Bastian Grabe* möchte ich an dieser Stelle besonders für seine Bearbeitung der DOSY-NMR-Messungen und die Einführung in die Auswertung der Messungen danken.

Ich möchte auch *Katja Weber, Andreas Hammer, Andrea Bokelmann, Dr. Alexandra Behler, Dr. Ljuba Iovkova* und *Silvia Lessing* für ihre Unterstützung bei den verschiedensten organisatorischen Dingen (Chemikalienbestellung, GPC-Messungen, Reiseanträge und andere bürokratische Anliegen) danken.

Mein besonderer Dank gebührt den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Weberskirch: *Dr. Irene Pretzer-Schmer, Dr. David Pelzer, Dr. Hanne Petersen, Dr. Christian Gramse, Dr. Max Jopen, Dr. Florian Pätzold, Nils Stamm, Wiebke Schnettger, Janick Wesselmann, David Mroß* und *Marvin Dieter*. Ohne euch hätte die Arbeit nur halb so viel Spaß gemacht.

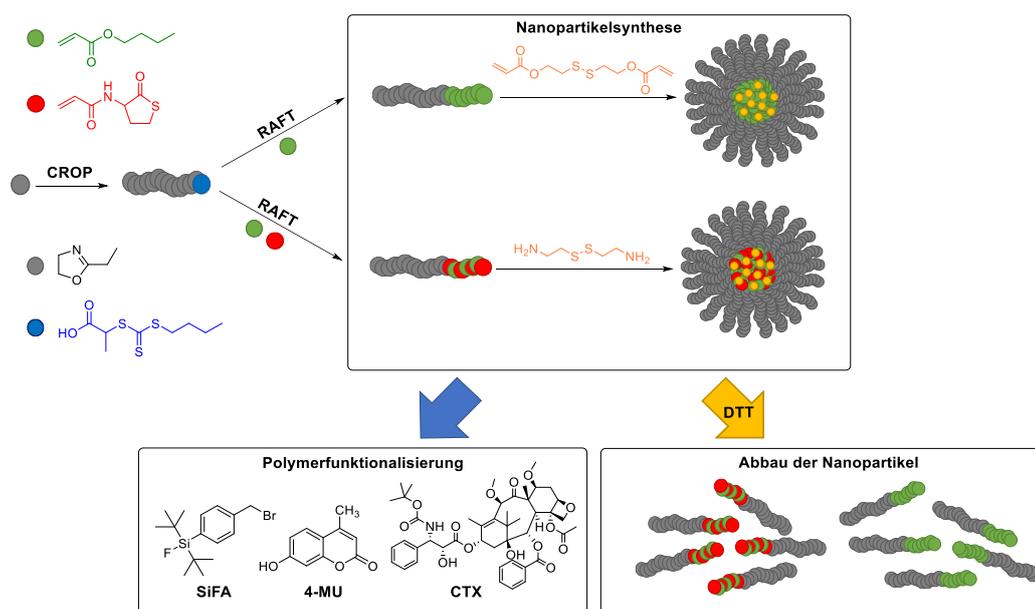
Auch meinen Praktikanten und Bachelor- sowie Masterstudenten *Gonca Sevingen, Sarah Lembke, Michel Hähnel, Annika Schmidt, Jonas Tophoven, Melanie Heghmanns* und *Yannic Müller* möchte ich an dieser Stelle für ihre Mitarbeit danken.

Ganz besonders möchte ich noch meinen Eltern und meiner Partnerin *Moni* danken, die mich während der gesamten Promotion immer unterstützt haben und mir besonders in stressigen Zeiten viel Kraft gegeben haben.



## Kurzfassung

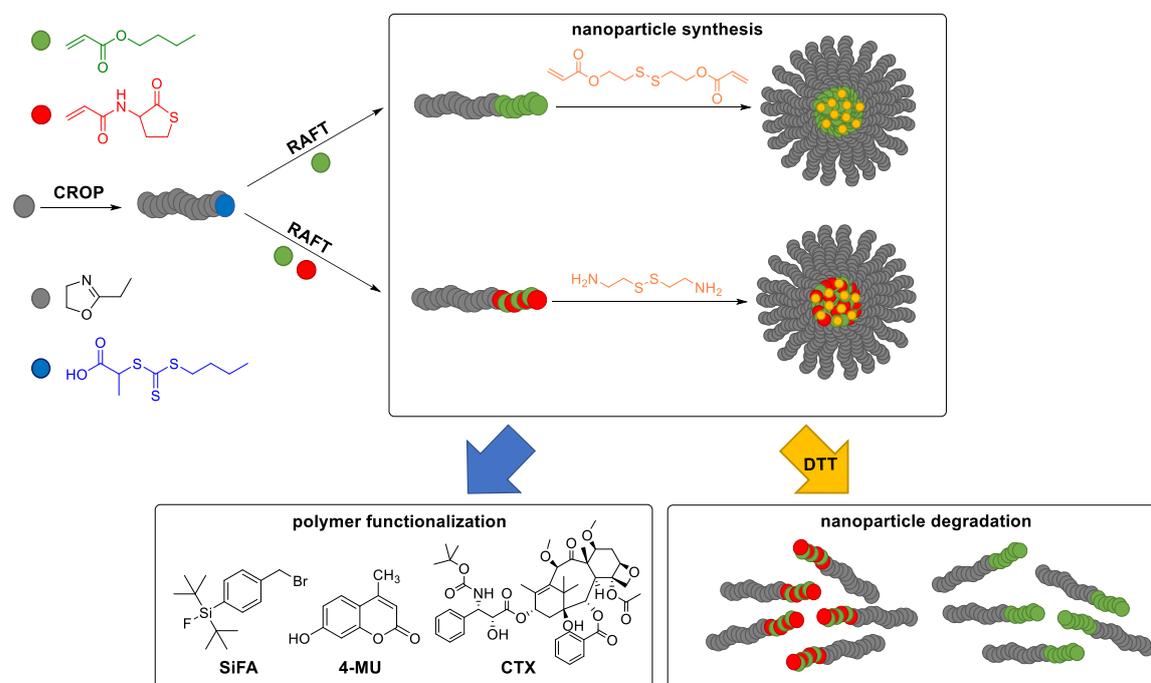
Krebserkrankungen zählen neben Herz-Kreislaufkrankungen immer noch zu den häufigsten frühzeitigen Todesarten weltweit. Ein wichtiges Ziel der modernen Tumorthherapie ist daher die Entwicklung neuartiger Wirkstoffe und Diagnostika. Dabei kann auch die Formulierung dieser Stoffe einen signifikanten Einfluss auf die Effizienz einer Therapie bzw. eines diagnostischen Verfahrens besitzen. Besonders vernetzte polymere Nanopartikel sind dabei seit einigen Jahrzehnten in den Fokus der Forschenden gerückt. Diese Nanopartikel bestehen zumeist aus einer hydrophilen Hülle und einem vernetzten, hydrophoben Kern. In dieser Arbeit wurden solche Nanopartikel mit einem hydrophilen Segment bestehend aus Poly(2-Oxazolin)en dargestellt, da die Peptid-ähnliche Struktur dieser Polymere zu exzellenter Bio- und Blutkompatibilität der Nanopartikel führen sollte. Das hydrophobe Segment wurde durch eine RAFT-Polymerisation aufgebaut, da durch die einfache Synthese Acrylat-basierter Monomere ein breites Spektrum an Modifikationen ermöglicht werden sollte. Die Kernvernetzung der Nanopartikel sollte reversibel sein, um mögliche Akkumulation der Nanopartikel im Körper zu verhindern. Daher wurden Disulfid-haltige Vernetzer verwendet, welche unter den reduktiven intrazellulären Bedingungen abgebaut werden sollten. Nach ausgiebiger Untersuchung und Optimierung dieses Nanopartikelsystems, sowie dessen Abbauverhalten, wurden im letzten Schritt erste Modifikationen für konkrete biomedizinische Anwendungen im Bereich der Tumorthherapie und -diagnostik durchgeführt und evaluiert.





## Abstract

Alongside cardiovascular diseases, cancer is still one of the most common causes of premature death worldwide. An important goal of modern tumor therapy is therefore the development of novel active substances and diagnostics. The formulation of these substances can also have a significant influence on the efficiency of a therapy or diagnostic procedure. Particularly crosslinked polymeric nanoparticles for this purpose have been the focus of researchers for several decades. These nanoparticles mostly consist of a hydrophilic shell and a crosslinked hydrophobic core. In this work, such nanoparticles were synthesized with a hydrophilic segment consisting of poly(2-oxazoline)s, as the peptide-like structure of these polymers should lead to excellent biocompatibility and blood compatibility. The hydrophobic segment was constructed by RAFT-polymerization, as the facile synthesis of acrylate-based monomers should allow a wide range of modifications. The core crosslinking of the nanoparticles should be reversible to prevent possible accumulation of the nanoparticles in the body. Therefore, disulfide containing crosslinkers were used, which should be degraded under the reductive intracellular conditions. After extensive investigation and optimization of this nanoparticle system, as well as its degradation behavior, the final step was to perform and evaluate initial modifications for specific biomedical applications in the field of tumor therapy and diagnostics.





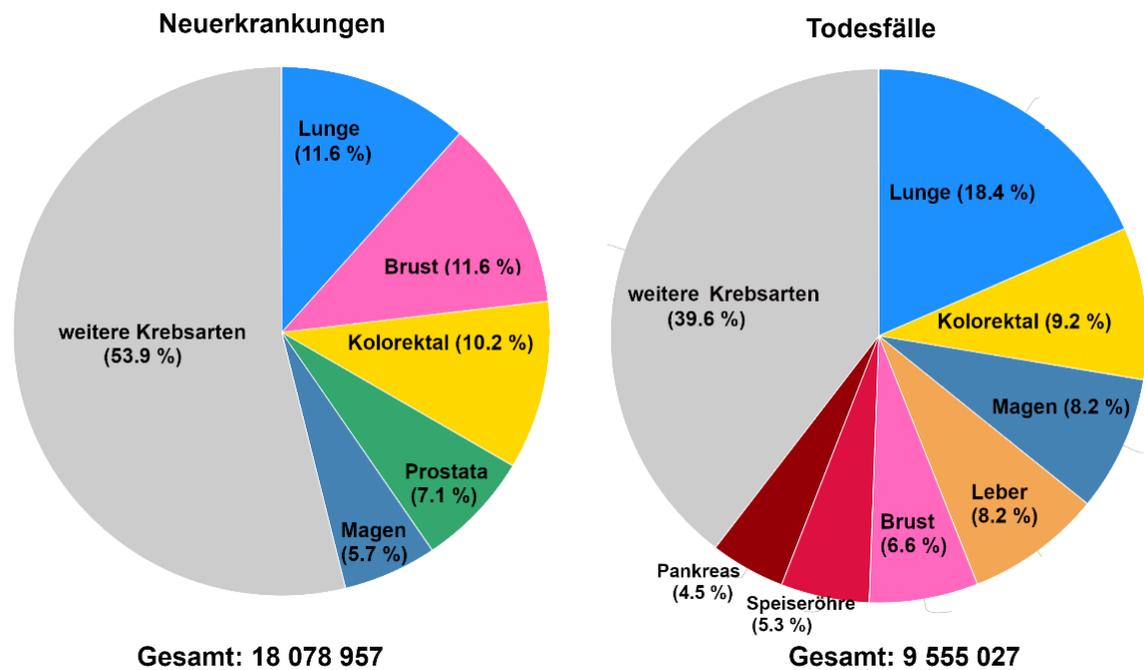
## Inhalt

1	MOTIVATION .....	1
2	EINLEITUNG.....	3
2.1	BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN POLYMERER NANOPARTIKEL .....	5
2.1.1	WIRKSTOFFTRANSPORTSYSTEME.....	8
2.1.2	DIAGNOSTIK .....	10
2.2	SYNTHESE KOVALENT VERNETZTER NANOPARTIKEL.....	15
2.2.1	POLYMERISATION VON MONOMEREN.....	15
2.2.2	KERN-SCHALE VERNETZUNG.....	18
3	GRUNDLAGEN.....	20
3.1	VERWENDETES POLYMERSYSTEM .....	20
3.2	POLY(2-OXAZOLIN)E.....	21
3.2.1	KATIONISCHE POLYMERISATION VON 2-OXAZOLINEN .....	21
3.2.2	FUNKTIONALISIERUNGEN VON POLY(2-OXAZOLIN)EN.....	23
3.3	DIE RAFT POLYMERISATION.....	27
3.3.1	MECHANISMUS DER RAFT-POLYMERISATION .....	27
3.3.2	FUNKTIONALISIERUNG VON RAFT-POLYMEREN .....	30
4	ZIELSETZUNG .....	34
5	ERGEBNISSE UND DISKUSSION .....	36
5.1	MAKRO-RAFT BASIERTE NANOPARTIKEL .....	36
5.2	THIOLACTON-BASIERTE NANOPARTIKEL.....	56
5.3	BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN.....	84
5.3.1	DARSTELLUNG SIFA-FUNKTIONALISierter NANOPARTIKEL.....	86
5.3.2	WIRKSTOFFVERKAPSELUNG .....	99
5.3.3	POLYMER-WIRKSTOFF-KONJUGATE.....	115
6	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	131
7	EXPERIMENTELLES.....	143
7.1	ALLGEMEINES.....	143

7.2	MONOMERSYNTHESE .....	147
7.2.1	SYNTHESE DES RAFT-REAGENZES (T1) .....	147
7.2.2	SYNTHESE DES THIOLACTONACRYLAMIDS (M1) .....	148
7.2.3	SYNTHESE DES BIS(2-ACRYLOYLOXYETHYL)DISULFIDS (DSDA) .....	149
7.2.4	DEPROTONIERUNG CYSTAMIN .....	150
7.2.5	SYNTHESE DES SIFA-BENZYLBRUMIDS (I1) .....	151
7.2.6	SYNTHESE DES FUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS.....	155
7.3	POLYMERSYNTHESE .....	157
7.3.1	SYNTHESE DER POLY(2-ETHYL-2-OXAZOLIN)- MAKROINITIATOREN.....	157
7.3.2	SYNTHESE DER BLOCKCOPOLYMERE.....	162
7.3.3	THIOLACTON-RINGÖFFNUNG.....	176
7.4	NANOPARTIKELSYNTHESE .....	180
7.4.1	MAKRO-RAFT VERNETZUNG.....	180
7.4.2	THIOLACTON VERNETZUNG.....	185
8	LITERATURVERZEICHNIS.....	195
9	ANHANG .....	I
9.1	ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	I
9.2	TABELLENVERZEICHNIS .....	IX
9.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....	X
9.4	SPEKTREN.....	XII
9.4.1	NMR-SPEKTREN.....	XII

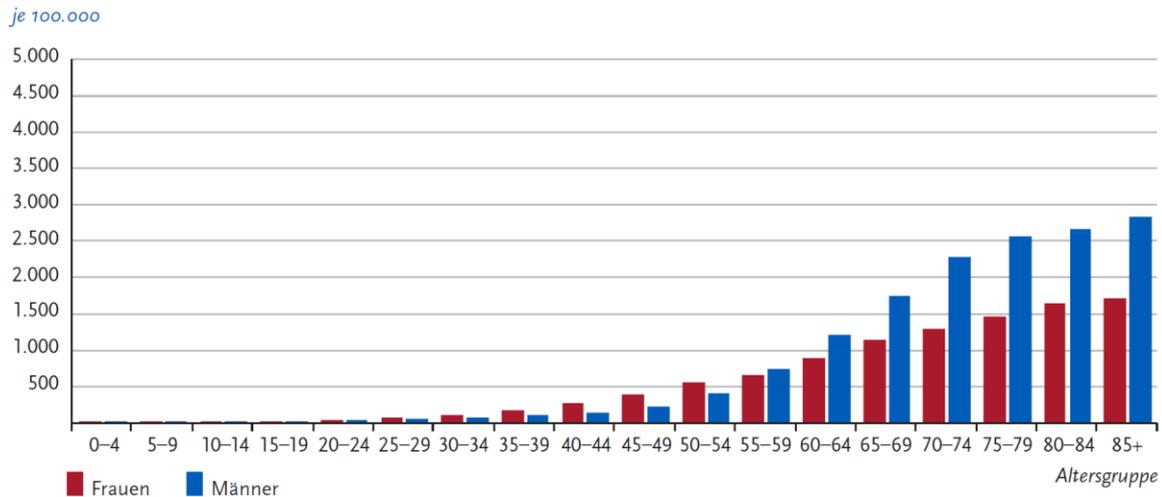
# 1 Motivation

Tumorerkrankungen sind, neben den Herz-Kreislaufkrankungen und nicht übertragbaren Krankheiten wie Diabetes, eine Hauptursache für vorzeitige Todesfälle weltweit. Abbildung 1 zeigt die weltweite Übersicht der Neuerkrankungen (18.1 Mio.) und Todesfälle (9.5 Mio.) durch Tumorerkrankungen. In den vergangenen Jahrzehnten ist auch in Deutschland die Rate der Neuerkrankungen deutlich gestiegen.<sup>[1]</sup>



**Abbildung 1:** Übersicht der weltweiten Neuerkrankungen und Todesfälle durch Tumore.<sup>[1]</sup>

Ein Grund dafür ist die zunehmend alternde Bevölkerung, da die Erkrankungsraten im Alter um ein Vielfaches höher sind. In Abbildung 2 sind die altersspezifischen Neuerkrankungsraten in Abhängigkeit des Geschlechts und des Alters dargestellt. So steigt die Rate für Männer von ca. 250 pro 100 000 im Alter von 40-44 Jahren auf über 2 500 pro 100 000 im Alter von 75-79 Jahren an. Diese Zahlen verdeutlichen den großen Forschungs- und Entwicklungsbedarf für neue, verbesserte Tumordiagnostik und -therapie. Im Bereich der Diagnostik gilt es vor allem Tumorerkrankungen frühzeitig zu erkennen, da dies die Überlebenschancen signifikant erhöhen kann.<sup>[2]</sup> Bei den gängigen bildgebenden Verfahren wie der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT), der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder der Computer-Tomographie (CT), können aus chemischer Sicht hier besonders die Kontrastmittel weiter verbessert werden.

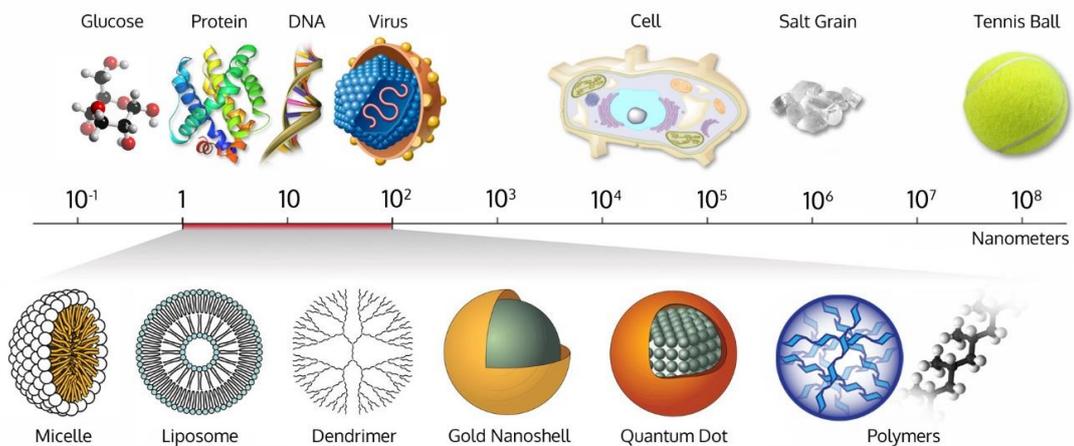


**Abbildung 2:** Altersspezifische Neuerkrankungsraten für Tumorerkrankungen nach Geschlecht, Deutschland 2017-2018.<sup>[3]</sup>

Neben der Erforschung neuartiger Kontrastmittel können auch die bereits verfügbaren Kontrastmittel durch Modifikation verbessert werden. Eine Möglichkeit, den Kontrast bereits verfügbarer Kontrastmittel weiter zu erhöhen und die Nebenwirkungen zu senken, ist die kovalente Bindung an (z.B. polymere) Nanopartikel.<sup>[4]</sup> Diese Nanopartikel haben sich auch im Bereich der Chemotherapie, welche neben der Bestrahlung und der chirurgischen Entfernung der Tumore eine der drei Säulen der klassischen Tumorthherapie darstellt<sup>[5]</sup>, als äußerst hilfreich erwiesen. Sie können als sogenannte Wirkstofftransportsysteme (WTS) verwendet werden, um die Effizienz der bestehenden Zytostatika zu erhöhen und die Nebenwirkungen zu mindern.<sup>[6]</sup> Eine zentrale Anforderung an Nanopartikel in medizinischen Anwendungen ist die Biokompatibilität. Nur wenn die Nanopartikel in keinerlei negativer Weise (z.B. Toxizität oder Immunreaktionen) mit dem Körper interagieren, können sie die bestehenden therapeutischen und diagnostischen Verfahren verbessern. Zu diesen Interaktionen zählt auch die Ausscheidung aus dem Körper. Da eine Anreicherung der Nanopartikel im Körper unbedingt vermieden werden sollte, sind in den letzten Jahrzehnten vor allem bioabbaubare Nanopartikel in den Fokus der Forschung gerückt, da diese vom Körper selbst abgebaut und rückstandslos ausgeschieden werden können.<sup>[7]</sup>

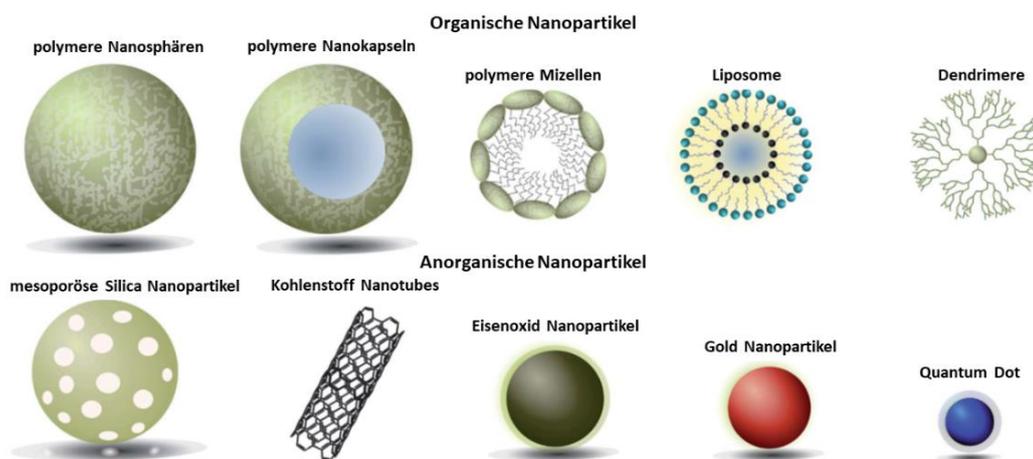
## 2 Einleitung

Der Begriff „Nanopartikel“ fasst Teilchen in einem Größenbereich zwischen 1 und 100 nm zusammen (Abbildung 3).<sup>[8]</sup> Aufgrund der geringen Größe besitzen Nanopartikel ein hohes Verhältnis von Oberfläche zu Volumen. Dies wiederum führt zu einer Vielzahl interessanter Eigenschaften, welche heute zum Beispiel in der Biologie<sup>[9]</sup>, der Medizin<sup>[10]</sup>, der Photovoltaik<sup>[11]</sup> und der Katalyse<sup>[12]</sup> erfolgreich eingesetzt werden. Des Weiteren werden sie auch für Farben<sup>[13]</sup> verwendet.



**Abbildung 3:** Schematische Größendarstellung von Nanopartikeln im Vergleich zu anderen Objekten.<sup>[14]</sup>

Es wird generell zwischen anorganischen und organischen Nanopartikeln unterschieden. Abbildung 4 zeigt beispielhaft einige Nanopartikelklassen.



**Abbildung 4:** Beispiele für organische und anorganische Nanopartikel.<sup>[15]</sup>

Anorganische Nanopartikel können z. B. auf der Basis von Gold<sup>[16]</sup>, Silber<sup>[17]</sup>, Eisenoxid<sup>[18]</sup> und Silizium<sup>[19]</sup> hergestellt werden. Zu den organischen Nanopartikeln zählen Mizellen<sup>[20]</sup>, Liposome<sup>[21]</sup>, Dendrimere<sup>[22]</sup> und polymerbasierte Nanopartikel<sup>[23]</sup>.

Dendrimere sind mit einem ungefähren Größenbereich von 1-10 nm die kleinsten Vertreter der organischen Nanopartikel. Sie werden schrittweise aus multifunktionellen Einheiten aufgebaut und sind, aufgrund dieser sehr kontrollierten Synthese, wohl definierte, sphärische Partikel mit enger Molmassenverteilung und einer hohen Funktionalitätsdichte auf ihrer Oberfläche.<sup>[22]</sup> Liposome sind aus Phospholipiden aufgebaut und besitzen eine oder mehrere Lipiddoppelschichten als Membran. Daher können sie Wasser einlagern. Ihre Größe reicht von wenigen Nanometern bis zu einigen Mikrometern.<sup>[21]</sup> Mizellen werden meist aus Tensiden oder amphiphilen Polymeren aufgebaut. Sie bestehen aus einem hydrophoben Kern und einer hydrophilen Hülle und bilden sich in wässrigen Lösungen ab der kritischen Mizellbildungskonzentration (CMC) aus. Amphiphile Polymere als Grundbaustein ermöglichen die Darstellung von multifunktionalen Mizellen in einem Größenbereich von einigen Nanometern bis zu knapp 100 nm.<sup>[20]</sup> Polymere Nanopartikel ähneln vom Aufbau her den polymerbasierten Mizellen. Zentraler Unterschied ist die kovalente Vernetzung der einzelnen Polymerketten. Diese sorgt für eine zusätzliche Stabilisierung der Nanopartikel. Durch den Einsatz geeigneter Monomere und Polymere können so hochgradig funktionalisierte Nanopartikel mit maßgeschneiderten Eigenschaften wie Größe, Oberflächenladung, Form und funktionelle Gruppen auf der Oberfläche erhalten werden.<sup>[23]</sup>

Aufgrund dieser besonderen Eigenschaften und ihrer Modifizierbarkeit eignen sich polymere Nanopartikel exzellent für den Einsatz in biomedizinischen Anwendungen und können dazu beitragen, zentrale Fragestellungen der aktuellen Forschung zu lösen.<sup>[24]</sup>

## 2.1 Biomedizinische Anwendungen polymerer Nanopartikel

Die Verwendung von polymeren Nanopartikeln konnte in den letzten Jahrzehnten zu entscheidenden Verbesserungen vieler biomedizinischer Anwendungen beitragen.<sup>[25,26]</sup> Ihre Eigenschaften lassen sich auf ihre jeweilige Aufgabe maßschneidern, woraus ein breites Anwendungsspektrum resultiert. So werden heute polymere Nanopartikel im Bereich des Wirkstofftransports<sup>[27]</sup>, des Gentransports<sup>[28]</sup>, der Diagnostik<sup>[29]</sup> und des *tissue engineerings* bzw. der regenerativen Medizin<sup>[30]</sup> eingesetzt. Dabei wird besonderes Augenmerk auf die Verwendung in der Krebsdiagnostik und -therapie gelegt. Auf ihre Vorteile bei der Verwendung als Wirkstofftransportsystem, sowie für die Diagnostik, soll später noch genauer eingegangen werden. Alle Bereiche profitieren jedoch von der großen Anzahl an möglichen Modifizierungen der polymeren Nanopartikel. Eine allgemeine Übersicht ist in Abbildung 5 dargestellt.

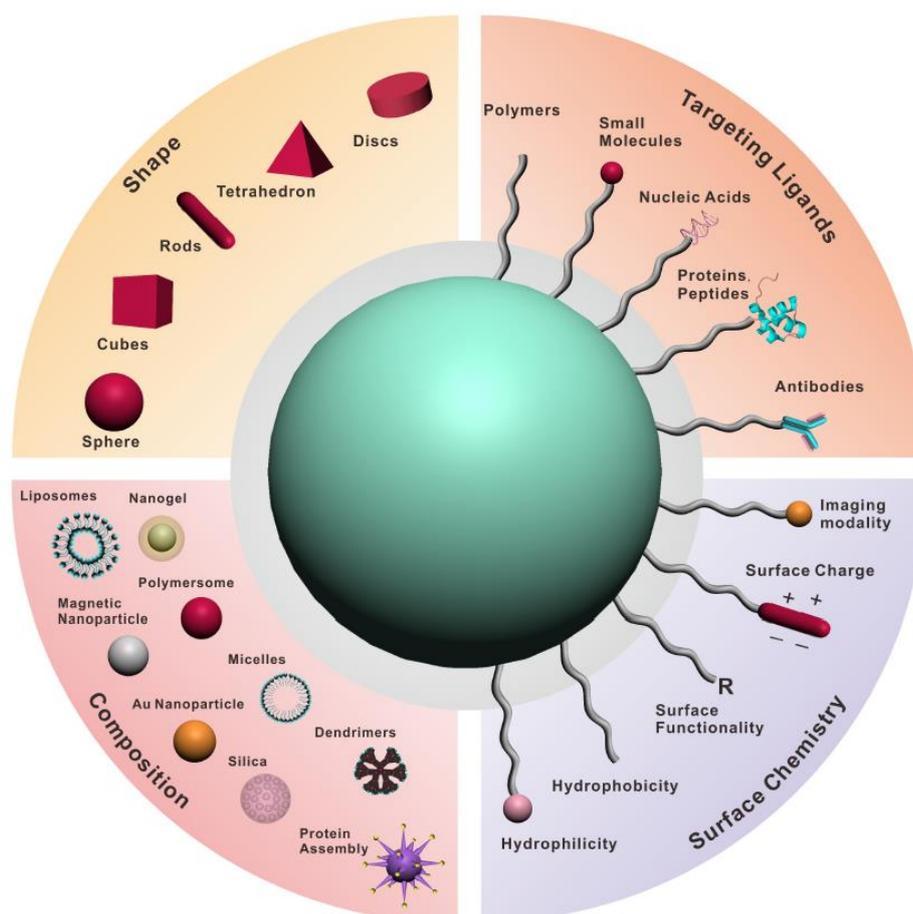


Abbildung 5: Strukturelle Modifikationen von Nanopartikeln für biomedizinische Anwendungen.<sup>[31]</sup>

Nachfolgend soll nur auf die Eigenschaften von polymeren Nanopartikeln eingegangen werden. Es sei jedoch erwähnt, dass, wie Abbildung 5 zu entnehmen ist, auch anorganische Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen verwendet werden können.<sup>[32]</sup>

### Größe

Die Größe der Nanopartikel hat einen fundamentalen Einfluss auf ihr Verhalten innerhalb des Körpers. Daher spielt sie vor allem für den Wirkstoff- bzw. Gentransport und bei der Verwendung für bildgebende diagnostische Verfahren eine große Rolle. Der Einsatz der Nanopartikel soll in der Regel die Zirkulationsdauer im Blut verlängern und die Anreicherung im Zielgewebe fördern. Daher sind sehr kleine Nanopartikel (<10 nm) ungeeignet, da sie zu schnell über die Nieren ausgeschieden werden.<sup>[33]</sup> Auch sehr große Nanopartikel (>2 µm) sollten nicht verwendet werden, da ihr Durchmesser dem von Blutkapillaren (~5 µm) ähnelt und dies zu Transportproblemen führt.<sup>[34]</sup> Besonders bei Tumorerkrankungen kommt ein weiterer Effekt, der EPR-Effekt (*enhanced permeability and retention effect*), zum Tragen.<sup>[35]</sup> Dieser beschreibt, dass die Epithelschicht (Abbildung 6: grün) in tumorösen Gewebe nicht vollständig geschlossen ist, sondern eine Porengröße von bis zu 500 nm besitzt.<sup>[36,37]</sup> Das ermöglicht es, dass sich Makromoleküle selektiv in solchem Gewebe anreichern können. Daher wird die Ausnutzung dieses Effekts auch als passives *targeting* bezeichnet.

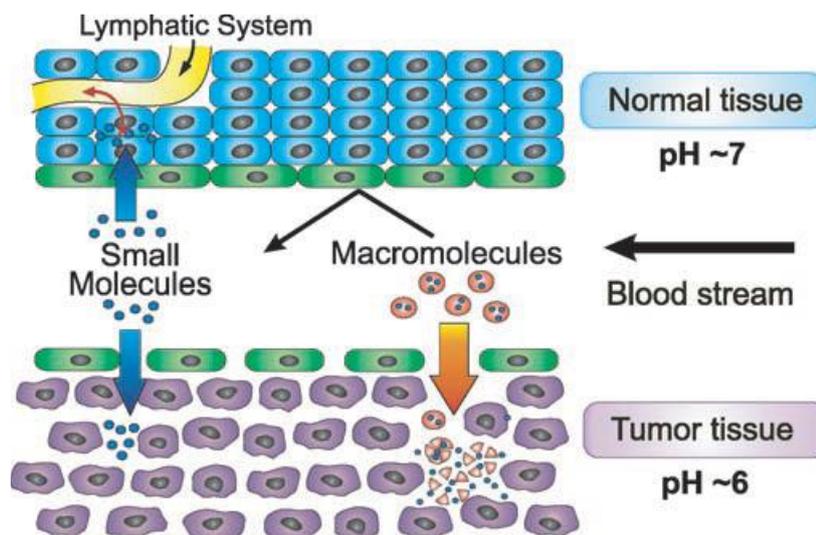


Abbildung 6: Schematische Darstellung des EPR-Effekts.<sup>[38]</sup>

Nanopartikel mit einem Durchmesser von größer als 200 nm werden vermehrt in Organe wie die Leber, die Milz oder die Lunge aufgenommen, was die Zirkulationsdauer ebenfalls drastisch senken kann.<sup>[39]</sup> Daher sollten für die allermeisten biomedizinischen

Anwendungen Nanopartikel im Größenbereich von 10-200 nm verwendet werden. Einige Forschende gehen sogar eher von 10-100 nm aus.<sup>[40]</sup>

### **Form**

Die Form kann einen entscheidenden Einfluss auf die beabsichtigte Anwendung haben. Daher ist es umso wichtiger, dass polymere Nanopartikel nicht nur in der klassischen sphärischen Form, sondern, mit einigem synthetischen Aufwand, auch in zylindrischer oder scheibenartiger Form hergestellt werden können. Erste Studien weisen darauf hin, dass solche Nanopartikel eine verbesserte Blutzirkulationszeit<sup>[41,42]</sup> und Zellaufnahme<sup>[43]</sup> zeigen. Auch die „Tarnung“ vor den körpereigenen Makrophagen soll sich durch die Verwendung von nicht sphärischen Nanopartikeln verbessern lassen.<sup>[44]</sup>

### **Oberflächenladung**

Zellmembranen sind negativ geladen<sup>[45]</sup> und daher sollten positiv geladene Nanopartikel besser aufgenommen werden als neutrale oder negativ geladene.<sup>[46]</sup> Dies lässt sich *in vitro* auch für eine Vielzahl an Zelllinien bestätigen.<sup>[47]</sup> *In vivo* zeichnet sich jedoch ein anderes Bild ab, da hier positiv geladene Nanopartikel nicht nur mit Zellmembranen, sondern auch mit den negativ geladenen Serumproteinen wechselwirken können und so schneller vom Immunsystem erkannt und ausgeschieden werden können.<sup>[48]</sup> Daher besitzen positiv geladene Nanopartikel *in vivo* eine kürzere Zirkulationszeit. Für biomedizinische Anwendungen sollten leicht positiv geladene oder neutrale Nanopartikel verwendet werden.<sup>[49]</sup>

### **Oberflächenzusammensetzung**

Die Zusammensetzung der Nanopartikeloberfläche spielt eine entscheidende Rolle für jede biomedizinische Anwendung, da sie der Hauptinteraktionspunkt mit dem biologischen System ist. Daher müssen alle verwendeten Materialien Bio- bzw. Blutkompatibilität aufweisen.<sup>[50]</sup> Des Weiteren können viele Eigenschaften der Nanopartikel durch geeignete Oberflächenfunktionalisierung optimiert werden. Die Verwendung hydrophiler Polymere wie z. B. Poly(Ethylenglykol) (PEG) fördert die Zirkulationszeit der Nanopartikel im Blutkreislauf und verhindert die Erkennung der Nanopartikel durch das Immunsystem (*Stealth*-Eigenschaften). Die Verwendung solcher hydrophilen Polymere wirkt sich jedoch negativ auf die Zellaufnahme aus, da hierfür die hydrophobe Zellwand überwunden werden muss. Dieses Dilemma zwischen langer Zirkulationszeit und effektiver Zellaufnahme wird in der Literatur als *PEG-Dilemma* bezeichnet.<sup>[51,52]</sup>

Eine weitere Möglichkeit die Nanopartikeloberfläche zu modifizieren ist die Verwendung von aktiven *targeting*-Liganden. Diese sollen an bestimmte, im Optimalfall einzigartige oder überexprimierte, Rezeptoren im Zielgewebe binden. Dieses aktive *targeting* soll, genau wie das passive *targeting*, eine selektive Anreicherung der Nanopartikel im Zielgewebe erreichen.<sup>[53]</sup> Als *targeting*-Liganden eignen sich unter anderem Antikörper<sup>[54]</sup> und Proteine<sup>[55]</sup>. Aufgrund ihrer großen Komplexität wird in den letzten Jahren vermehrt auf einfachere Systeme wie Peptide<sup>[56]</sup> oder kleine Moleküle, wie z.B. Kohlenhydrate<sup>[57,58]</sup> oder Folsäure<sup>[59]</sup>, gesetzt.

### 2.1.1 Wirkstofftransportsysteme

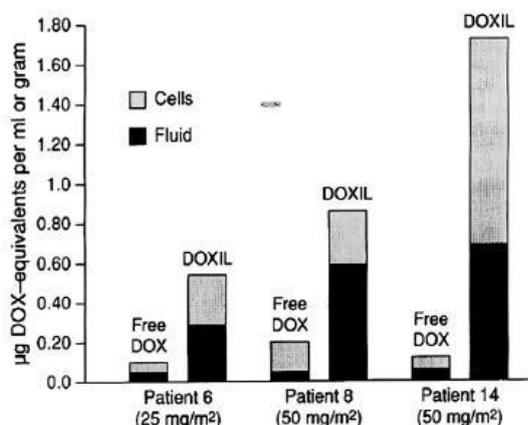
Wirkstofftransportsysteme (WTS) sind eine weit verbreitete Anwendung von Nanopartikeln in der Biomedizin. Sie ermöglichen eine verbesserte Bioverfügbarkeit von hydrophoben Wirkstoffen und können die Zirkulationsdauer erhöhen. Des Weiteren können sie durch aktives oder passives *targeting* die Anreicherung im Zielgewebe erhöhen. Dadurch wird die Effektivität der Wirkstoffe teilweise drastisch gesteigert und die Dosis kann reduziert werden. Dies wiederum senkt die Nebenwirkungen der Wirkstoffe. Als Nanopartikel für den Wirkstofftransport können zum Beispiel Liposome<sup>[60]</sup>, Polymer-Vesikel<sup>[61]</sup> oder Mizellen<sup>[62]</sup> verwendet werden. Die Verwendung von WTS ist so erfolgreich, dass es bereits von der FDA (*food and drug administration*) zugelassene, oder sich in klinischen Untersuchungen befindende Systeme gibt. (Tabelle 1).

**Tabelle 1:** Zugelassene bzw. in klinischen Studien befindende Wirkstofftransportsysteme.<sup>[31]</sup>

Name	Formulierung	Wirkstoff	Status	Indikation
Doxil	Liposom	Doxorubicin	Zugelassen 1995	Eierstockkrebs
Marqibo	Liposom	Vincristine	Zugelassen 2012	Leukämie
Abraxane	Protein gebundener Nanopartikel	Paclitaxel	Zugelassen 2005	Brustkrebs, Lungenkrebs
PK1	Polymer-Wirkstoff- Konjugat	Doxorubicin	Phase II	Brustkrebs
Paclical	Polymermizelle	Paclitaxel	Phase III	Eierstockkrebs

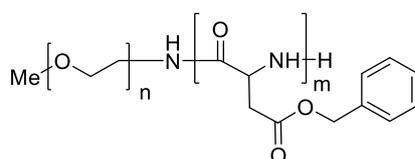
Das erste zugelassene WTS ist Doxil.<sup>[60]</sup> Es wurde 1995 zugelassen und besteht aus dem Zytostatikum Doxorubicin, welches in die Membrandoppelschicht von Liposomen

eingelagert ist. Abbildung 7 vergleicht die gemessene Konzentration im Blut und in den Zellen von freiem Doxorubicin und Doxil bei identischer Dosis. Die wesentlich höhere Konzentration von Doxil verdeutlicht, wie viel effektiver der Wirkstoff mit dem Transportsystem ist.



**Abbildung 7:** Vergleich der Blut- und Zellkonzentration von DOXIL im Vergleich zu freiem DOX bei identischer Dosis.<sup>[60]</sup>

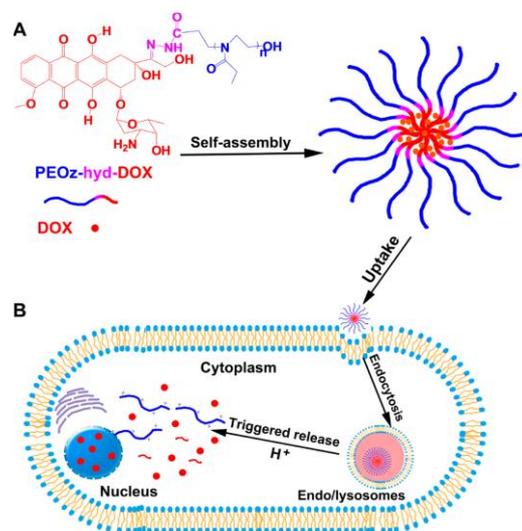
Im Jahr 2000 publizierte die Forschungsgruppe KATAOKA *et al.* ein mizellares Wirkstofftransportsystem für das Zytostatikum Doxorubicin (Abbildung 8). Die Verwendung eines amphiphilen Polymers, basierend auf PEG-*b*-PBLA (Poly(Ethylenglykol)-*b*-poly( $\beta$ -Benzyl-L-aspartat)), erhöht die Komplexität des Systems, im Vergleich zu den niedermolekularen Phospholipiden bei Doxil, deutlich. Eine Evaluierung der *in vivo* Experimente zeigte die gleichen Trends, welche bereits bei Doxil beobachtet werden konnten. Es konnte eine erhöhte Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs und eine verbesserte Akkumulation im Tumorgewebe nachgewiesen werden.<sup>[61]</sup>



**Abbildung 8:** PEG-*b*-PBLA Polymer für die Einlagerung von DOX.

Eine weitere Steigerung der Komplexität stellen die Polymer-Wirkstoff-Konjugate dar. Anders als bei den zuvor beschriebenen Systemen wird der Wirkstoff hier kovalent an das Polymer gebunden. Dadurch verbessern sich die pharmakokinetischen Eigenschaften nochmals. Die Arbeitsgruppe LI *et al.* veröffentlichte 2015 ein Poly(2-Ethyl-2-Oxazolin) basiertes System mit dem Wirkstoff Doxorubicin.<sup>[62]</sup> Dabei wurde der Wirkstoff mittels

einer säurelabilen Hydrazon-Bindung kovalent am Polymer gebunden. Abbildung 9 zeigt den Aufbau des Polymers sowie dessen Wirkmechanismus.



**Abbildung 9:** Darstellung der Selbstassemblierung und Transfektion der Poly(2-Ethyl-2-Oxazolin)-Wirkstoffkonjugate.<sup>[62]</sup>

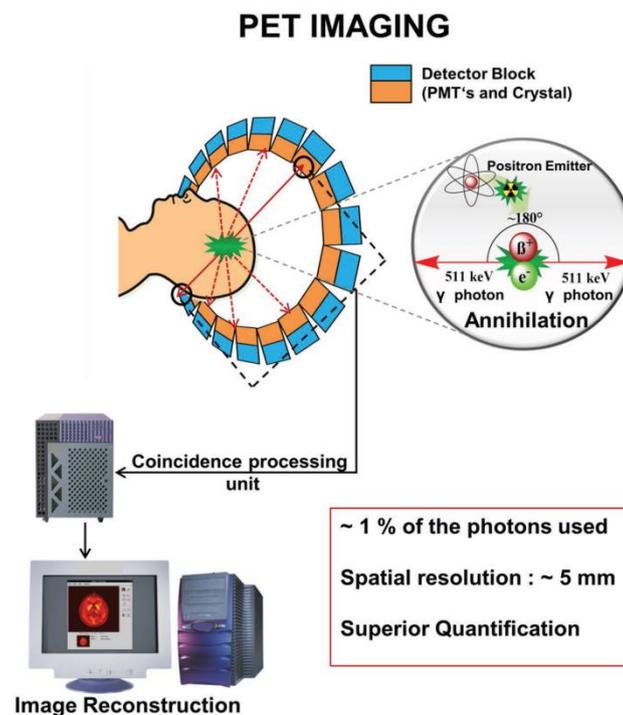
Die mit dem Wirkstoff (rot) über die Hydrazon-Gruppe (pink) verbundenen Polymerketten (blau) bilden in wässriger Lösung Mizellen aus. Nach Transport zum Zielgewebe wird der Wirkstoff während der Endozytose freigesetzt.<sup>[62]</sup>

## 2.1.2 Diagnostik

Neben dem therapeutischen Einsatz können Nanopartikel auch für diagnostische Zwecke verwendet werden. Dabei werden in der Regel die Kontrastmittel, analog zu den zuvor beschriebenen WTS, des jeweiligen bildgebenden Verfahrens kovalent oder physikalisch mit dem Nanopartikel verbunden.<sup>[63,64]</sup> Dadurch können, wie in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, zum einen mögliche Nebenwirkungen verringert werden und zum anderen kann, besonders im Bereich der Tumordiagnostik, durch das Ausnutzen des passiven oder aktiven *targetings* eine Erhöhung der Sensitivität und Spezifität erreicht werden.<sup>[32]</sup> Im Folgenden soll auf die Verwendung von Nanopartikeln bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) etwas genauer eingegangen werden, da diese besonders im Bereich der Tumordiagnostik von großem Interesse ist.

### PET (Positronen-Emissions-Tomographie)

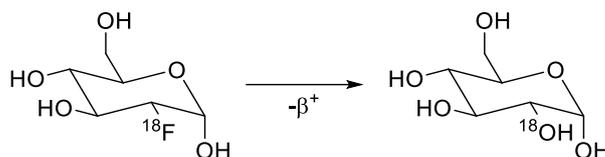
Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren, bei dem radioaktive Moleküle zur Diagnose verschiedener Krankheiten verwendet werden. Diese Substanzen werden Radiopharmaka oder *tracer* genannt und können biochemische Prozesse im Körper visualisieren.<sup>[65]</sup> Die ersten Erfolge der PET gehen bis in die 1950er Jahre zurück. So gelang es BROWNELL und SWEET einen Hirntumor mit Hilfe eines Positronenemitters zu lokalisieren.<sup>[66]</sup> Die eigentliche Erfindung wird jedoch TER-POGOSSIAN und PHELPS zugesprochen, welche 1975 ihre Arbeiten publizierten.<sup>[67,68]</sup> Die allgemeine Funktionsweise der PET ist in Abbildung 10 dargestellt. Dem Körper wird ein Radiopharmakon mit einem, Positronen emittierenden, Radionuklid mit einer geringen Halbwertszeit ( $t_{1/2} = \text{min.-std.}$ ) injiziert. Die beim Zerfall dieses Radionuklids entstehenden Positronen ( $\beta^+$ ) reagieren nun mit einem Elektron ( $e^-$ ) zu einem so genannten Positronium. Dieses Positronium zerfällt nun, indem seine Masse in Energie umgewandelt wird, in ein Photonenpaar, welches in einem Winkel von  $180^\circ$  und einer Energie von  $E = 511 \text{ keV}$  ausgestrahlt wird. Diese Photonen können nun durch die ringförmig angeordneten Photodetektoren detektiert und mit Hilfe einer Software schließlich in ein Bild umgewandelt werden.<sup>[69]</sup>



**Abbildung 10:** Schematische Darstellung der Funktionsweise der PET.<sup>[69]</sup>

Durch dieses Verfahren können Tumore gut visualisiert werden und zudem gut- und bösartige Tumore unterschieden werden.<sup>[69]</sup>

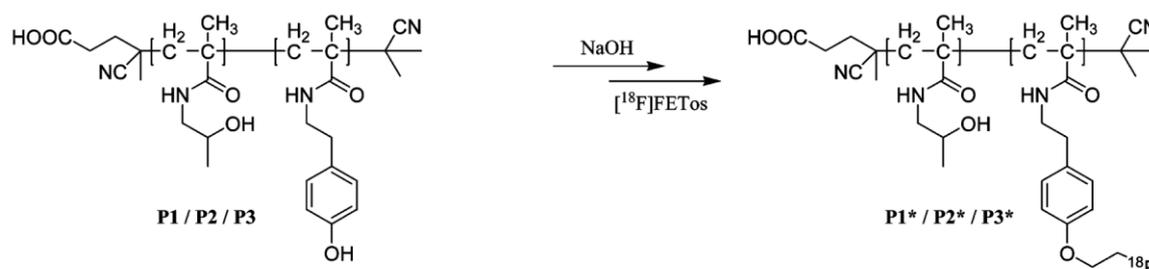
Für die PET können eine ganze Bandbreite an Substanzen und Radionukliden als Radiopharmaka eingesetzt werden. Das am häufigsten verwendete Radiopharmakon ist 2- $^{18}\text{F}$ Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG). Diese wird über den normalen Zuckermetabolismus sowohl in kranke als auch gesunde Zellen aufgenommen. Da die Stoffwechselrate in kranken und besonders im tumorösen Gewebe jedoch stark erhöht ist, wird dort auch mehr Glukose benötigt, wodurch sich das Radiopharmakon in diesem Gewebe anreichert. Das  $^{18}\text{F}$ -Isotop besitzt eine Halbwertszeit von  $t_{1/2} = 109.7$  min und wird zu  $^{18}\text{O}$  umgewandelt (Abbildung 11). Die so entstandene Glukose mit schwerem Sauerstoff ist für den Körper unbedenklich und wird normal verstoffwechselt und ausgeschieden.<sup>[70]</sup>



**Abbildung 11:** Zerfall der radioaktiv markierten 2- $^{18}\text{F}$ Fluor-2-desoxy-D-glucose (FDG).

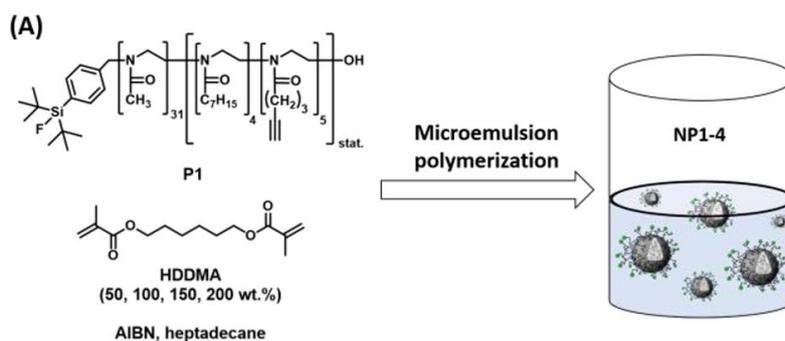
Seit einigen Jahren besteht ein vermehrtes Forschungsinteresse bei der Synthese neuer, (zell)spezifischer Radiopharmaka. Dabei wird besonderer Wert auf die Optimierung der Aufreinigungsschritte und der effektiven radioaktiven Markierung gelegt. Eine Möglichkeit, die Aufreinigung zu vereinfachen, ist die kovalente Bindung der Radiopharmaka an Polymere oder Nanopartikel. Eine gängige Methode, die Effizienz der radioaktiven Markierung zu verbessern, ist die Bindung des Fluoratoms an ein Heteroatom wie etwa Bor oder Silizium. Diese Verbindungen besitzen eine weitaus höhere Bindungsenergie (Bor: 730 kJ/mol; Silizium: 570 kJ/mol) als eine Kohlenstoff-Fluor-Bindung (489 kJ/mol). Im Folgenden sollen einige dieser Ansätze anhand von Beispielen genauer erläutert werden.

Die Arbeitsgruppe RÖSCH *et al.* veröffentlichte im Jahr 2009 eine Arbeit über  $^{18}\text{F}$ -modifizierte Polymere für die PET-Diagnostik. Sie verwendeten *N*-(2-Hydroxypropyl)methacrylamid (HPMA) basierte Polymere, welche mittels RAFT-Polymerisation synthetisiert wurden. Das radioaktive Fluoratom wurde durch eine Williamsonsche-Ethersynthese mit Hilfe von 2- $^{18}\text{F}$ Fluoroethyl-1-tosylat ( $^{18}\text{F}$ FETos) eingeführt (Abbildung 12).<sup>[71]</sup> Damit konnten sie eine Funktionalisierungsrate von ca. 80 % erreichen.



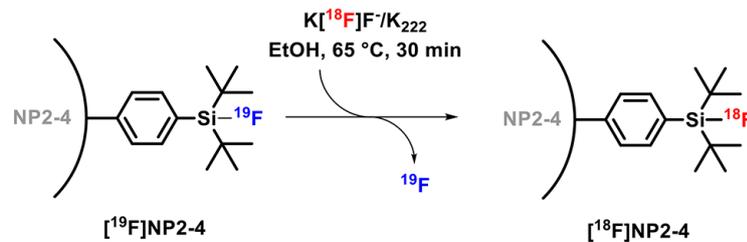
**Abbildung 12:** Schematische Darstellung der radioaktiven Markierung der HPMA Polymere mit  $[^{18}\text{F}]\text{FETos}$ .<sup>[71]</sup>

Durch die Bindung des radioaktiven Isotops an das Polymer konnte die Aufarbeitung der Markierungsreaktion deutlich vereinfacht werden. Die Forscher waren besonders am Verbleib und dem Ausscheidungsweg der Polymere interessiert. Die anschließend durchgeführten PET-Aufnahmen zeigten deutlich, dass die radioaktiven Polymere renal ausgeschieden wurden und somit keine Akkumulation der Polymere im Körper der untersuchten Mäuse stattfand. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass das System eine gute Alternative für die bestehenden Radiopharmaka ist und für weitere Studien benutzt werden sollte. Damit konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von Polymeren die Aufarbeitung des radioaktiven Endprodukts vereinfachen kann. Eine weitere Möglichkeit die Effizienz der radioaktiven Markierung zu steigern wurde 2018 von WEBERSKIRCH *et al.* veröffentlicht.



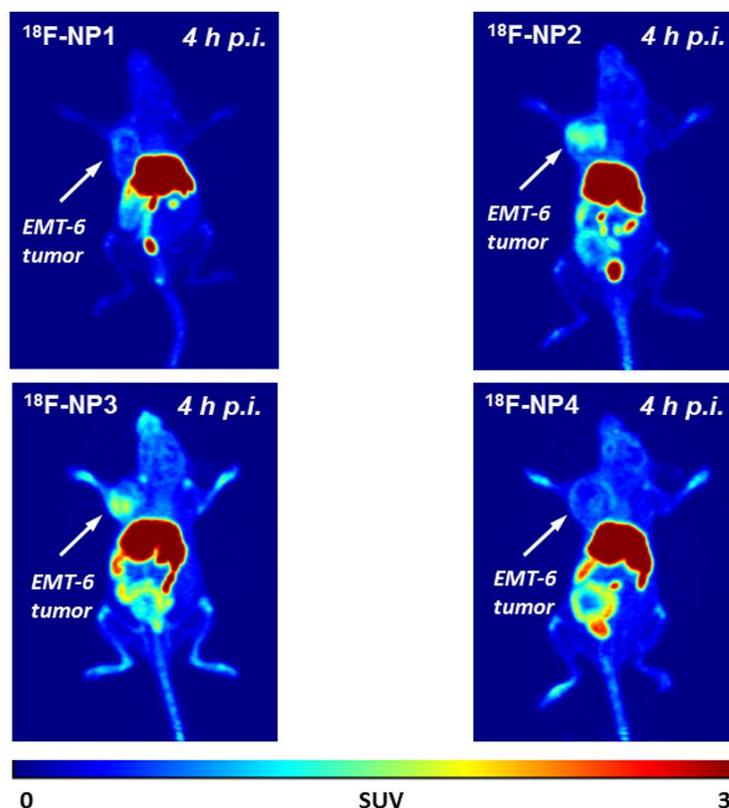
**Abbildung 13:** Synthese der SiFA-funktionalisierten Nanopartikel mittels Mikroemulsionspolymerisation.<sup>[72]</sup>

Zusammen mit der Arbeitsgruppe SCHIRRMACHER *et al.* gelang ihnen die Synthese kovalent vernetzter polymerer Nanopartikel, welche für die PET-Diagnostik eingesetzt werden konnten. Als Basis dafür dienten Poly(2-Methyl-2-oxazolin)e, welche mit einer SiFA-Funktionalität modifiziert wurden (Abbildung 13). Die darin enthaltene Silizium-Fluor-Bindung sollte, wie weiter oben erwähnt, die Effektivität des Isotopenaustausches erhöhen. Es konnten radiochemische Ausbeuten von 53-72 % erreicht werden (Abbildung 14).



**Abbildung 14:** Schematische Darstellung des Radioisotopenaustausches des SiFA-Moleküls.<sup>[72]</sup>

Die Nanopartikel besaßen einen Durchmesser von 20-70 nm und sie waren in der Lage sich im tumorösen Gewebe anzureichern. Ein Durchmesser von ca. 30 nm stellte sich dabei als optimale Größe für die Anreicherung im Tumorgewebe heraus (Abbildung 15).



**Abbildung 15:** Statische PET-Aufnahmen der Nanopartikel NP1 ( $19.6 \pm 5.9$  nm), NP2 ( $32.8 \pm 3.5$  nm), NP3 ( $45.1 \pm 5.8$  nm) und NP4 ( $71.9 \pm 9.3$  nm) in EMT6 tumortragenden Mäusen 4 h p.i..<sup>[72]</sup>

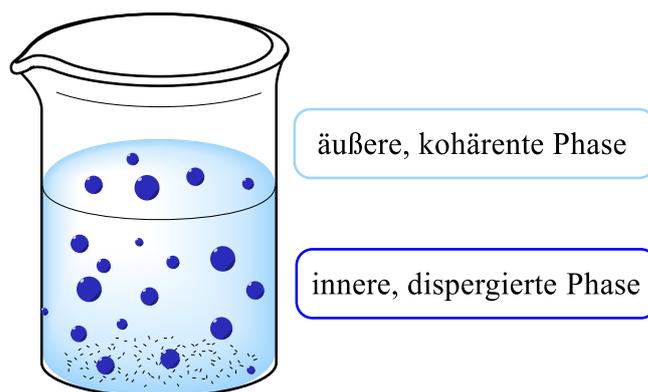
Diese Beispiele verdeutlichen das breite Spektrum an Polymeren und Nanopartikeln, sowie die Modifizierungsmöglichkeiten der Radiopharmaka selbst, welche zukünftig auch für die klinische PET-Diagnostik eingesetzt werden könnten.

## 2.2 Synthese kovalent vernetzter Nanopartikel

Kovalent vernetzte Nanopartikel bieten im medizinischen Kontext einige Vorteile im Vergleich zu den dynamischeren Mizellen Systemen. So kann zum Beispiel der so genannte *burst release*, die zu frühe, schlagartige Freisetzung eines verkapselten Wirkstoffes, signifikant reduziert werden.<sup>[73]</sup> Des Weiteren sind die Nanopartikel stabiler gegenüber äußeren Einflüssen, wie z.B. den Scherkräften in den Blutbahnen und ihr Dasein ist nicht konzentrationsabhängig.<sup>[7]</sup> Unter anderem diese Vorteile begründen das Interesse der Forschenden an Nanopartikeln für biomedizinische Anwendungen. In den letzten Jahrzehnten wurden daher viele Methoden zur Darstellung von Nanopartikeln erforscht. Ganz allgemein wird dabei zwischen dem *top down* und *bottom up* Ansatz unterschieden.<sup>[74]</sup> Beim *top down* Ansatz werden makroskopische Körper im Wesentlichen durch mechanische Einwirkungen so lange zerkleinert, bis die Partikel die gewünschte Größe besitzen. Dieser Ansatz bietet jedoch vergleichsweise wenige Möglichkeiten zur Modifizierung der Nanopartikel, da sämtliche Funktionalitäten bereits vor dem Prozess der Zerkleinerung vorhanden sein müssen und keine Kontrolle über die Verteilung der Funktionalitäten innerhalb der Nanopartikel besteht. Daher wird zumeist der *bottom up* Ansatz verwendet, um Nanopartikel darzustellen.<sup>[74]</sup> Hier wird der Nanopartikel aus kleineren Bausteinen aufgebaut. Im Folgenden werden einige Verfahren zur Darstellung von Nanopartikeln mit diesem Ansatz erläutert.

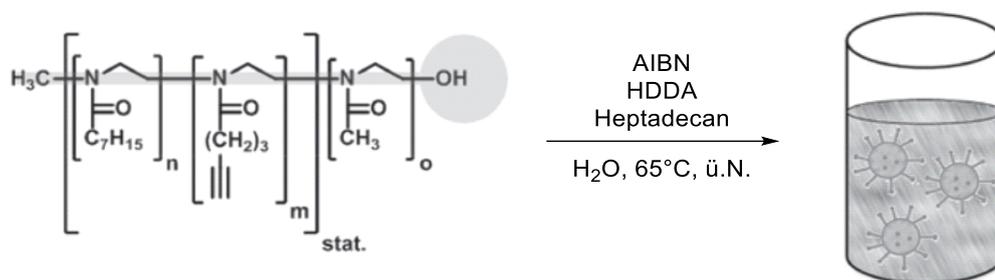
### 2.2.1 Polymerisation von Monomeren

Eine Möglichkeit Nanopartikel nach dem *bottom up* Ansatz darzustellen ist die Polymerisation von Monomeren. Dabei wird zumeist die Emulsionspolymerisation verwendet. Als eine Emulsion wird ein Gemisch aus zwei feinverteilten, nicht mischbaren Flüssigkeiten bezeichnet (Abbildung 16).<sup>[75]</sup> Die tröpfchenbildende Phase wird auch innere oder dispergierte Phase genannt. Die umgebende Phase wird als äußere oder kohärente Phase bezeichnet. Eine Emulsion ist thermodynamisch instabil, da die Moleküle der verschiedenen Phasen eine Entmischung anstreben, um die Energie des Systems zu minimieren. Je nach Größe der Tröpfchen der dispergierten Phase werden Emulsionen in Makro-, Mini-, und Mikroemulsionen unterteilt.<sup>[75]</sup>



**Abbildung 16:** Schematische Darstellung einer Emulsion.

Des Weiteren unterscheiden sich die Emulsionen durch ihren unterschiedlichen Gehalt an Tensiden. Diese werden eingesetzt, um die Ostwald-Reifung der Partikel zu minimieren und so Nanopartikel in gleichmäßigen Größen zu erhalten. Während bei der Makro- und Miniemulsion gar keine oder nur eine geringe Menge an Tensiden verwendet wird, wird bei der Mikroemulsion eine signifikant höhere Menge an Tensiden verwendet. Neben der Minimierung der Ostwald-Reifung wird so eine thermodynamische Stabilisierung der Emulsion erreicht. Das eingesetzte Tensid bedeckt die gesamte Oberfläche der Tröpfchen, wodurch nahezu keine Oberflächenspannung mehr vorhanden ist. Daher können so deutlich kleinere Partikel mit einer geringen Dispersität erhalten werden.<sup>[76]</sup> Ein Beispiel für die Darstellung von Nanopartikeln auf Basis einer Mikroemulsion wurde 2016 von der Arbeitsgruppe WEBERSKIRCH *et al.* veröffentlicht. An Stelle eines gewöhnlichen Tensids wurden Alkin-funktionalisierte amphiphile Poly(2-Oxazolin)e verwendet (Abbildung 17).<sup>[77]</sup>

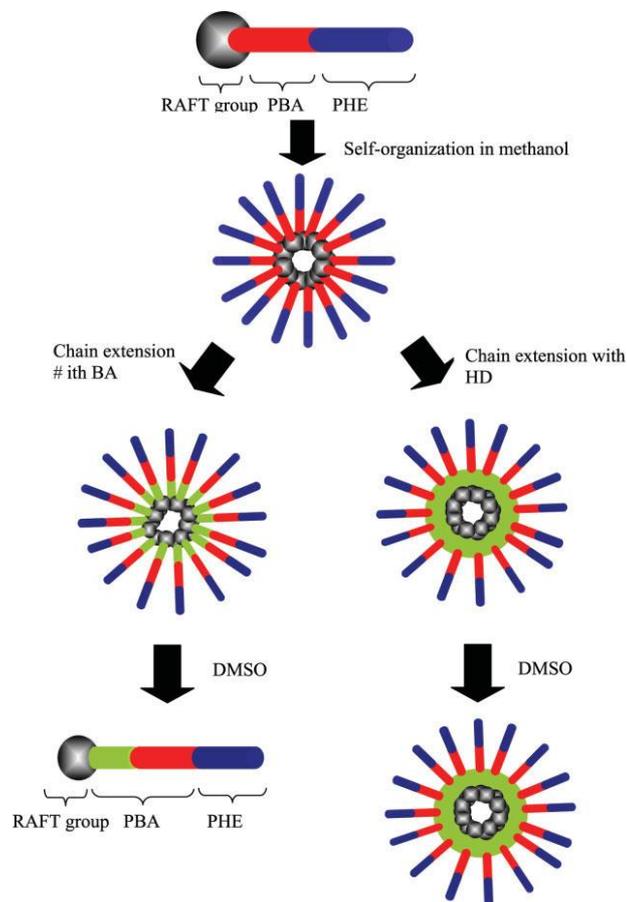


**Abbildung 17:** Darstellung von Nanopartikeln auf Basis von Poly(2-Oxazolin)en.<sup>[77]</sup>

Diese dienten zusätzlich als Makromonomer und wurden zusammen mit dem bifunktionellen Monomer 1,6-Hexandioldiacrylat (HDDA) in einer freien radikalischen Polymerisation mit Azobis(isobutyronitril) (AIBN) als Initiator polymerisiert. Die

Partikelgröße konnte in einem Bereich von 10-70 nm durch die Menge an HDDA variiert werden.<sup>[77]</sup>

Neben einer freien radikalischen Polymerisation können auch kontrollierte Polymerisationstechniken für den Aufbau von Nanopartikeln mit Hilfe von Mikroemulsionen verwendet werden. Die Arbeitsgruppe STENZEL *et al.* konnte 2005 zeigen, dass amphiphile RAFT-Blockcopolymere bestehend aus *n*-Butylacrylat (PBA) und 2-Hydroxyethylacrylat (PHE) in wässriger Lösung durch die Zugabe des Diacrylats HDDA vernetzt werden konnten (Abbildung 18). Dabei zeigte sich, dass nur bei der Verwendung des Diacrylats Nanopartikel im nicht selektiven Lösemittel DMSO detektierbar waren. So konnte nachgewiesen werden, dass die Mizellen im hydrophoben Kern kovalent vernetzt waren.<sup>[78]</sup>



**Abbildung 18:** Schematische Darstellung der Nanopartikelsynthese *via* RAFT-Polymerisation nach STENZEL *et al.*<sup>[78]</sup>

Eine weitere Möglichkeit kovalent vernetzte Nanopartikel darzustellen, welcher diesem Spezialfall der Mikroemulsion sehr ähnlich ist, ist die Kern-Schale Vernetzung. Diese wird im nächsten Abschnitt genauer beschrieben.

## 2.2.2 Kern-Schale Vernetzung

Bei der Kern-Schale Vernetzung werden amphiphile Blockcopolymeren in ihrem hydrophoben Kern oder ihrer hydrophilen Schale vernetzt. Dazu werden zumeist wässrige Mizellare Lösungen der Polymere verwendet. Die eigentliche Vernetzungsreaktion erfolgt über die Reaktion von funktionellen Gruppen der Polymere mit einem geeigneten, mindestens bifunktionellen, Vernetzer. In der Literatur wurde bereits eine Vielzahl verschiedener Vernetzungsreaktionen untersucht. Neben der Ausbildung von Disulfiden<sup>[79]</sup>, der Reaktion von Aminen mit Isocyanaten<sup>[80]</sup>, Aldehyden<sup>[81]</sup> oder aktivierten Carbonsäuren<sup>[82]</sup>, wurden auch Vernetzungsreaktionen mit Hilfe der Klick-Chemie<sup>[83]</sup> oder der Photochemie<sup>[84]</sup> beschrieben. Auf einige dieser Reaktionen soll im Folgenden genauer eingegangen werden. Die Arbeitsgruppe SCHUBERT *et al.* konnte 2015 kernvernetzte Nanopartikel durch Iminbildung herstellen. Abbildung 19 zeigt das verfolgte Syntheschema. Zunächst wurden amphiphile Poly(2-Oxazolin)e bestehend aus 2-Ethyl-2-Oxazolin und einem Amin-funktionalisierten Oxazolin hergestellt (A). Die Amine, welche sich im hydrophoben Kern der Mizellen befanden (B), konnten durch die Reaktion mit Glutaraldehyd in Imine überführt werden (C). Da Glutaraldehyd ein Dialdehyd ist, konnte so eine kovalente Vernetzung der Mizellen erreicht werden. Die Nanopartikel besaßen einen Durchmesser von ca. 30 nm. Da Imine pH-labil sind, konnte so auch gleichzeitig eine Bioabbaubarkeit der Nanopartikel erreicht werden.<sup>[81]</sup>

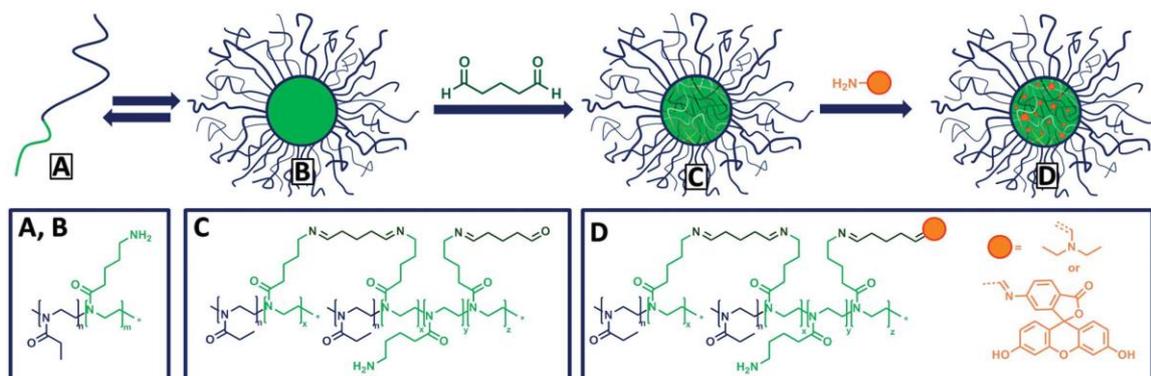
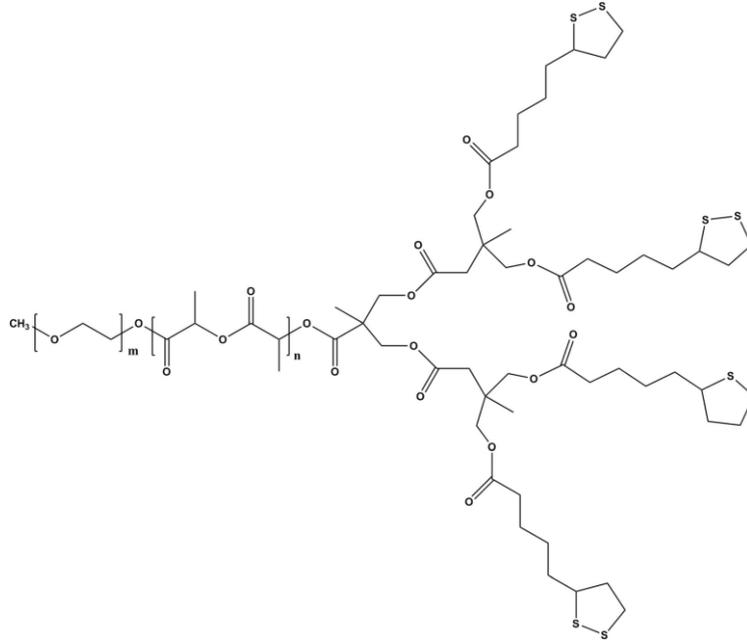


Abbildung 19: Schematische Darstellung der Kernvernetzung mit Glutaraldehyd.<sup>[81]</sup>

Eine weitere interessante Methode zur Kernvernetzung von Mizellen wurde 2018 von der Arbeitsgruppe SHEN *et al.* publiziert. Sie waren in der Lage PEG-basierte Polymere durch die Ausbildung von Disulfiden kovalent im Kern zu vernetzen. Die amphiphile Struktur der Polymere wurde durch die Verwendung von PEG als hydrophiles Segment und Poly(Milchsäure) (PLA), welche mit Liponsäure modifiziert wurde, als hydrophobes

Segment aufgebaut (Abbildung 20). Die eigentliche Vernetzung wurde in einer wässrigen Lösung durch die Zugabe von Dithiothreitol (DTT) und der damit verbundenen Umorganisation der Disulfide erreicht. So konnten Nanopartikel mit einem Durchmesser von ca. 19 nm erhalten werden.<sup>[85]</sup>



**Abbildung 20:** Struktur des PEG-PLA-(LA)<sub>4</sub> Polymers für die kovalente Vernetzung mit Disulfiden.<sup>[85]</sup>

## 3 Grundlagen

### 3.1 Verwendetes Polymersystem

Poly(2-Oxazolin)e stellen eine vielseitige Polymerklasse dar. Sie werden mittels einer lebenden, kationisch ringöffnenden Polymerisation (CROP) hergestellt und können mit Hilfe eines Initiators und eines Terminierungsreagenzes funktionalisiert werden. Eine weitere Möglichkeit zur Modifizierung ist die Vielzahl verschiedener Monomere, welche für die Polymerisation eingesetzt werden können. Deren Darstellung ist jedoch mit einigem synthetischen Aufwand verbunden. Durch den lebenden Charakter der Polymerisation ist zudem ein einfacher Zugang zu Blockcopolymeren gewährleistet. Der Polymerisationsgrad lässt sich über das Initiator zu Monomer Verhältnis einstellen. Dadurch können Polymere mit definierter Struktur und niedriger Polydispersität erhalten werden.<sup>[86,87]</sup>

In den letzten Jahrzehnten finden Poly(2-Oxazolin)e besonders in der Biomedizin Anwendung. Grund dafür sind die exzellenten Eigenschaften in Bezug auf ihre Modifizierbarkeit<sup>[88,89]</sup>, sowie ihre hohe Bio- und Blutkompatibilität.<sup>[90]</sup> Aufgrund dieser Eigenschaften werden sie inzwischen unter anderem als Polymer-Wirkstoff-Konjugate<sup>[91]</sup>, als nicht-virale Vektoren für die Gentherapie<sup>[87]</sup> und als Nanopartikel für diagnostische<sup>[72]</sup> und therapeutische<sup>[92]</sup> Anwendungen eingesetzt. Aufgrund dieser Eigenschaften und ihrer vielfältigen Anwendbarkeit werden Poly(2-Oxazolin)e auch als Ersatz für das sehr weit verbreitete Poly(ethylenglycol) (PEG) verwendet.<sup>[93]</sup> Sie besitzen ähnliche Eigenschaften in Bezug auf die Hydrophilie und den *Stealth*-Effekt wie PEG-Polymere<sup>[94]</sup>, weisen jedoch eine geringere Zytotoxizität auf.<sup>[95,96]</sup>

Neben den Poly(2-Oxazolin)en werden in dieser Arbeit auch Poly(Acrylat)e hergestellt. Im Bereich der Biomedizin können sie unter anderem für Hydrogele<sup>[97]</sup> sowie für diagnostische<sup>[98,99]</sup> oder therapeutische<sup>[100]</sup> Zwecke verwendet werden. Ein großer Vorteil der Poly(Acrylat)e sind die verschiedenen Polymerisationstechniken durch die sie aufgebaut werden können. Da für viele medizinischen Anwendungen wohldefinierte Polymere benötigt werden, werden sie dafür vor allem mit Hilfe kontrollierter radikalischer Polymerisationen wie der RAFT-Polymerisation (*reversible addition fragmentation chain transfer*) oder der ATRP (*atom transfer radical polymerization*) hergestellt. Im Gegensatz zur freien radikalischen Polymerisation (FRP) können mit diesen Techniken Polymere mit

enger Molmassenverteilung synthetisiert werden.<sup>[101]</sup> Der Polymerisationsgrad kann durch das Verhältnis von Monomer zu RAFT- bzw. ATRP-Reagenz eingestellt werden. Zudem tolerieren die kontrollierten radikalischen Polymerisationen eine Vielzahl von funktionellen Gruppen, sodass ein einfacher Zugang zu hochfunktionalisierten Polymeren erreicht werden kann.

Die Arbeitsgruppe SCHUBERT *et al.* konnte 2012 eine Möglichkeit der Kombination der CROP von 2-Oxazolinen mit der RAFT-Polymerisation von (Meth-)Acrylaten zeigen.<sup>[88]</sup> Dadurch konnte die exzellente Bio- und Blutkompatibilität der hydrophilen Poly(2-Oxazoline)e mit der Vielseitigkeit und den leicht zugänglichen Monomeren der Poly(Acrylat)e verbunden werden. Auch die in dieser Arbeit synthetisierten Polymere sollen daher auf der Kombination dieser zwei Polymerisationstechniken basieren.

## 3.2 Poly(2-Oxazolin)e

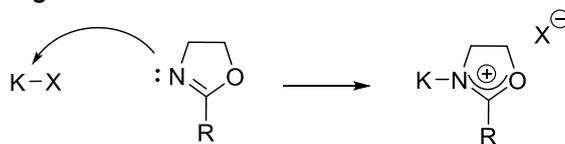
### 3.2.1 Kationische Polymerisation von 2-Oxazolinen

1966 wurde die Polymerisation von 2-Oxazolinen erstmals von vier unabhängigen Arbeitsgruppen veröffentlicht.<sup>[102–105]</sup> Mechanistisch betrachtet handelt es sich um eine kationisch ringöffnende Polymerisation (CROP). Da die Initiierung wesentlich schneller abläuft als die Propagation ( $k_i \gg k_p$ ) handelt es sich um eine lebende Polymerisation. Dies führt zu Polymeren mit wohldefinierter Struktur und einer engen Molmassenverteilung.<sup>[89]</sup>

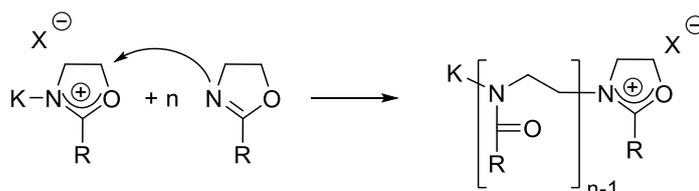
Der Polymerisationsmechanismus wurde 1972 von SAEGUSA *et al.* aufgeklärt. Er beruht im Wesentlichen auf einer bimolekularen, nukleophilen Substitution.<sup>[106]</sup> Die CROP von 2-Oxazolinen ist, durch die ungünstige Entropie der Polymerisation, thermodynamisch kontrolliert und ihre treibende Kraft ist die Isomerisierung des zyklischen Iminoethers zu einem stabileren tertiären Amid.<sup>[107,105]</sup> In Abbildung 21 ist der heute allgemein anerkannte ionische Mechanismus dargestellt. Im ersten Schritt, der Initiierung, zerfällt der Initiator (K-X) in eine kationische und anionische Spezies. Dieser Zerfall beruht auf dem nukleophilen Angriff des Stickstoffatoms des 2-Oxazolins an die partiell positiv geladene Gruppe (K) des Initiators. Da es sich um eine  $S_N2$ -Reaktion handelt, verlässt die gute Abgangsgruppe (X) gleichzeitig das Molekül. Als Initiatoren eignen sich daher besonders

starke Brønsted-Säuren, wie z.B. Toluolsulfonsäure, oder Lewis-Säuren und Alkylierungsmittel, wie Methyltosylat oder Methyltriflat.<sup>[108]</sup>

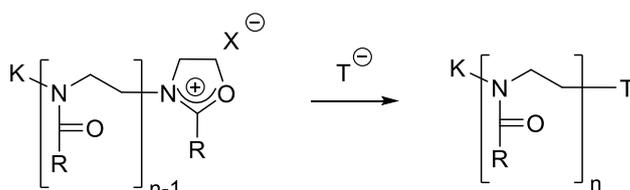
**1. Initiierung:**



**2. Kettenwachstum:**



**3. Terminierung:**

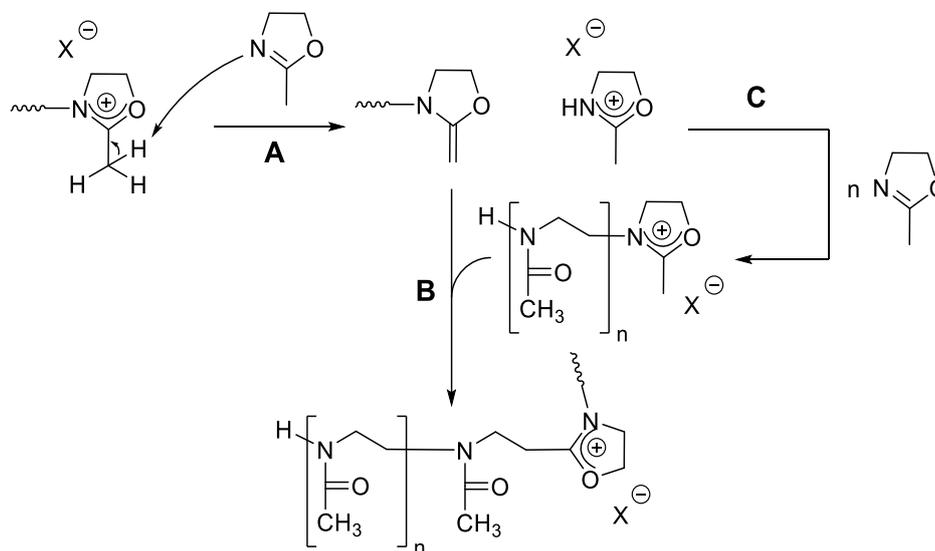


**Abbildung 21:** Lebende, kationisch ringöffnende Polymerisation (CROP) eines 2-Oxazolins.<sup>[109]</sup>

Das intermediäre, zyklische Kation wird im zweiten Schritt (2. Kettenwachstum) erneut von einem Stickstoffatom eines weiteren Monomers nukleophil angegriffen. Dieser Angriff führt, durch die Spaltung der C-O Bindung, zur namensgebenden Ringöffnung des 2-Oxazolins. Die so neu gebildete, zyklische, aktive Spezies kann nun von weiteren Monomeren angegriffen werden. Dieser Schritt wiederholt sich so lange, bis entweder alle Monomere verbraucht sind oder die Polymerisation durch die Zugabe eines Nucleophils terminiert wird (3. Terminierung).<sup>[89,108]</sup> Da es sich um eine lebende Polymerisation handelt, bleiben die Kettenenden nach vollständigem Verbrauch des Monomers weiter aktiv. Dadurch können durch sequentielle Zugabe der Monomere Blockcopolymere mit definierter Zusammensetzung erhalten werden, da die Länge der einzelnen Blöcke über das jeweilige Initiator zu Monomer Verhältnis bestimmt werden kann.<sup>[109]</sup>

Obwohl es inzwischen allgemein anerkannt ist, dass es sich bei der Polymerisation von 2-Oxazolinen um einen lebenden Mechanismus handelt, wird bereits seit Mitte der 1970er Jahre in der Literatur über mögliche Abbruch- und Kettenübertragungsreaktionen

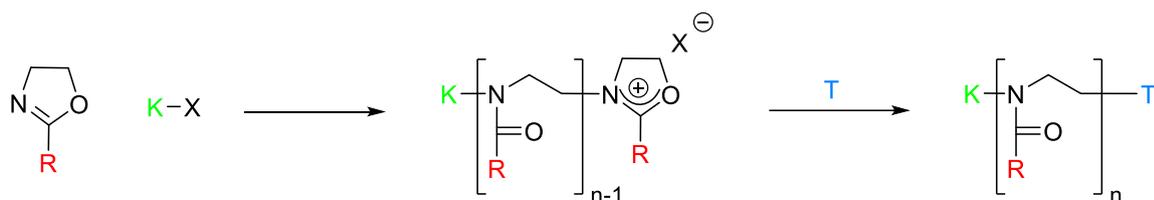
diskutiert.<sup>[110]</sup> Diese treten vor allem bei der Polymerisation von 2-Oxazolinen mit kurzer Alkylseitenkette, hohen Reaktionstemperaturen und hohen Molmassen auf. Abbildung 22 zeigt mögliche Reaktionen am Beispiel von 2-Methyl-2-Oxazolin. Eine mögliche Abbruchreaktion ist der Protonentransfer zwischen einem Monomer und der aktiven Polymerspezies (**A**). Voraussetzung dafür ist eine  $\alpha$ -CH<sub>2</sub>-Gruppe an der Seitenkette der aktiven Polymerspezies. Während dieser Reaktion bildet sich eine Enamin-Endgruppe am Polymer. Diese ist in der Lage erneut mit einer aktiven Polymerspezies zu reagieren und so werden hochmolekulare, verzweigte Poly(2-Oxazolin)e als Produkte gebildet (**B**). Das aus dem Monomer, welches in Schritt **A** den Protonentransfer einging, entstandene Oxazolinium-Ion, kann als Initiator fungieren und weitere Polymere mit geringeren Molmassen ausbilden (**C**).<sup>[110]</sup>



**Abbildung 22:** Abbruch- und Kettenübertragungsreaktionen bei der Polymerisation von 2-Oxazolinen am Beispiel von 2-Methyl-2-Oxazolin.<sup>[110]</sup>

### 3.2.2 Funktionalisierungen von Poly(2-Oxazolin)en

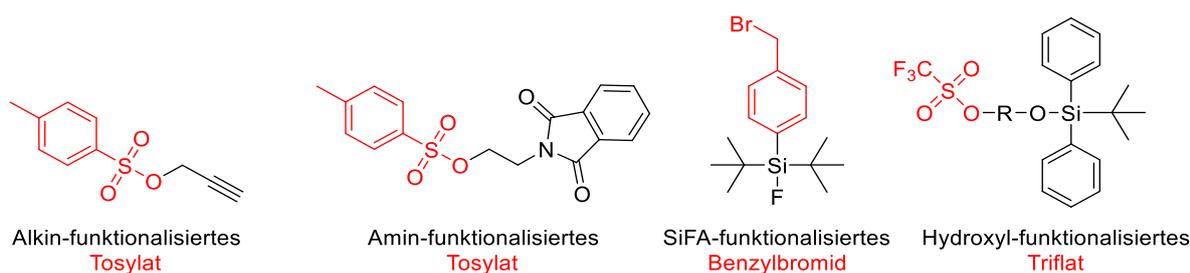
In der Literatur werden Poly(2-Oxazolin)e im Wesentlichen über drei Möglichkeiten modifiziert (Abbildung 23). Durch den Einsatz modifizierter Initiatoren (**K**) können  $\alpha$ -Funktionalisierungen erreicht werden. Durch den Einsatz verschiedener Nucleophile als Terminierungsreagenzien (**T**) können  $\omega$ -funktionalisierte Polymere erhalten werden. Als letztes können Polymere durch den Einsatz funktionalisierter Monomere (**R**) modifiziert werden.<sup>[89]</sup>



**Abbildung 23:** Schematische Darstellung der möglichen Funktionalisierungen von Poly(2-Oxazolin)en.

### 3.2.2.1 Initiator

Eine schnelle, quantitative Initiierung ist von großer Bedeutung für den Erhalt von wohldefinierten Poly(2-Oxazolin)en. Des Weiteren darf die Abgangsgruppe der Initiatoren nicht nukleophil sein, da dies zu unerwünschten Abbruchreaktionen führen würde. Triflate erfüllen all diese Anforderungen und werden daher häufig als Initiatoren verwendet.<sup>[91]</sup> Als weitere Molekülklassen eignen sich z.B. Tosylate sowie Alkyl- bzw. Arylhalogenide für die Initiierung.<sup>[111]</sup> Neben den verschiedenen Abgangsgruppen können auch zusätzlich funktionalisierte Initiatoren verwendet werden. So konnten z.B. Allyl-<sup>[112,113]</sup>, Vinyl-<sup>[112,114,115]</sup>, Styrol-<sup>[116]</sup>, Anthracen-<sup>[117,118]</sup>, Alkin-<sup>[119–121]</sup>, Amin-<sup>[122]</sup>, Hydroxyl-<sup>[123]</sup> oder Carbonsäure-funktionalisierte<sup>[124]</sup> Initiatoren erfolgreich eingesetzt werden. Auch funktionelle Gruppen für bildgebende Verfahren in der Medizin wie z.B. die PET (Positronen-Emissions-Tomographie) konnten erfolgreich als Initiator verwendet werden.<sup>[72]</sup> Abbildung 24 zeigt eine Auswahl an verschiedenen, funktionalisierten Initiatoren.

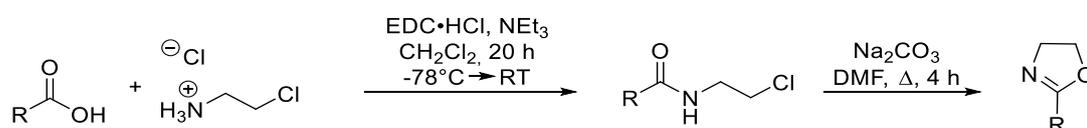


**Abbildung 24:** Ausgewählte, funktionalisierte Initiatoren für die Polymerisation von 2-Oxazolinen.<sup>[72,119,122,123]</sup>

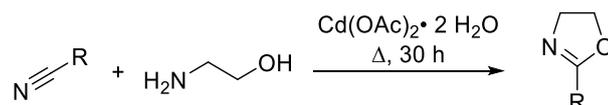
Aufgrund ihrer Nukleophilie müssen Amin- und Hydroxylgruppen vor der Polymerisation geschützt werden, um Abbruchreaktionen zu verhindern. Die Schutzgruppen können durch polymeranaloge Reaktionen entfernt werden.

### 3.2.2.2 Monomere

2-Oxazoline können über verschiedene Syntheserouten hergestellt werden.<sup>[125]</sup> Eine der, aufgrund ihrer großen Toleranz gegenüber weiteren funktionellen Gruppen, am häufigsten verwendeten Methoden ist in Abbildung 25 dargestellt. Es handelt sich um eine zweischrittige Synthese, welche von einer Carbonsäure und einem protonierten Amin ausgeht. Im ersten Schritt wird *via* Steglich Veresterung ein Amid gebildet, welches im zweiten Schritt im basischen Milieu zum 2-Oxazolin umgesetzt wird.<sup>[126]</sup> Ein einschrittiger Mechanismus ist in Abbildung 26 gezeigt. Ein Nitril wird mittels Übergangsmetallkatalyse zusammen mit Ethanolamin zum 2-Oxazolin umgesetzt.<sup>[127,128]</sup>



**Abbildung 25:** Synthese von 2-Oxazolinen in zwei Schritten ausgehend von einer Carbonsäure.<sup>[111]</sup>



**Abbildung 26:** Einschrittige Synthese von 2-Oxazolinen ausgehend von einem Nitril und Ethanolamin.<sup>[127,128]</sup>

Die chemischen Eigenschaften des Restes **R** sind ausschlaggebend für die Wahl der Syntheseroute. Besonders bei der übergangsmetallkatalysierten Synthese können nukleophile und komplexbildende Reste großen Einfluss auf die Ausbeute und die Bildung von Nebenprodukten haben. Neben der Monomersynthese selbst, stellt auch die Polymerisation einen limitierenden Faktor bei der chemischen Vielfalt des Restes **R** dar. Besonders kritisch ist ihre Sensibilität gegenüber Nukleophilen. Daher müssen solche funktionellen Gruppen vorher geschützt werden. Abbildung 27 zeigt Beispiele für chemisch relevante Poly(2-Oxazolin)e. So konnten bereits neben Polymeren mit unterschiedlichen gesättigten, ungesättigten und aromatischen Resten auch solche mit geschützten Hydroxyl-<sup>[129]</sup> Amin-<sup>[130]</sup>, und Carbonsäurefunktionen<sup>[131]</sup> als Reste erhalten werden. Des Weiteren besteht die Möglichkeit Azid<sup>[132]</sup>-funktionalisierte Seitenketten zu verwenden. Neben dieser Vielfalt an Homopolymeren können, aufgrund des lebenden Charakters der Polymerisation, durch sequenzielle Zugabe der Monomere Blockcopolymere erhalten werden.

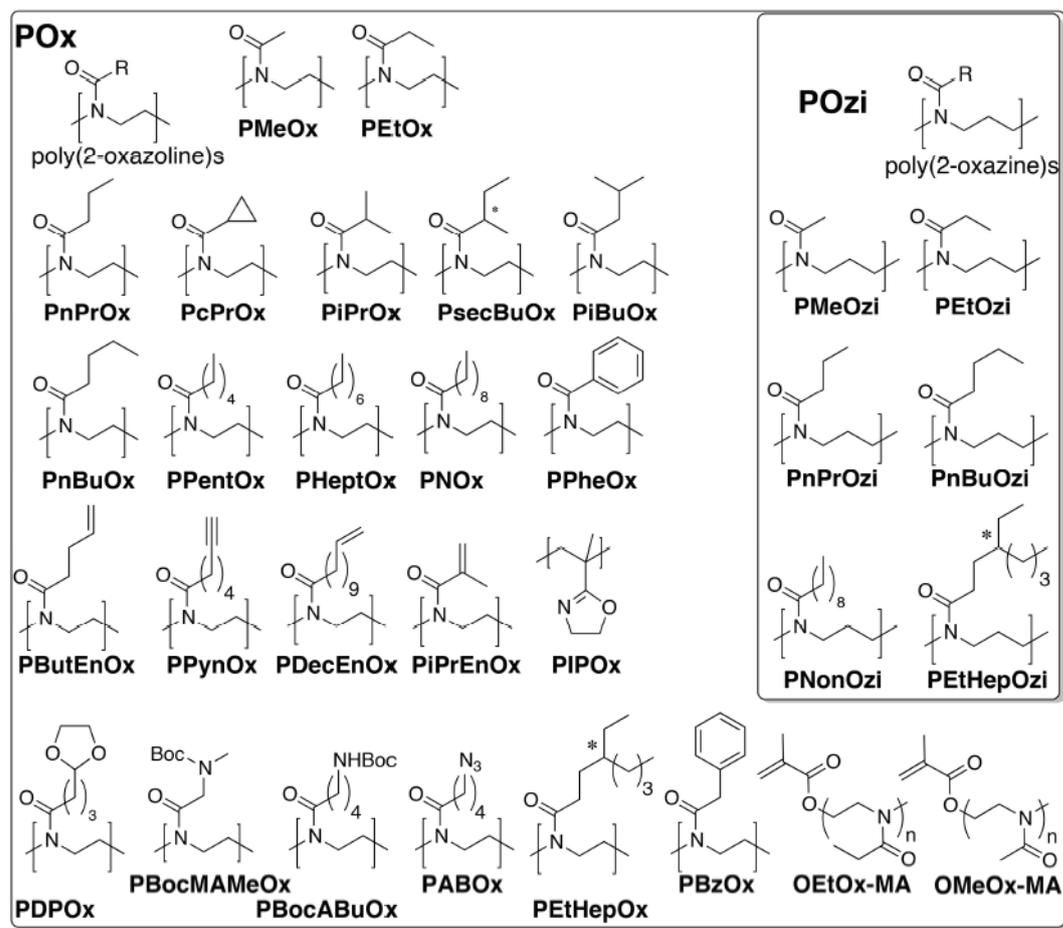


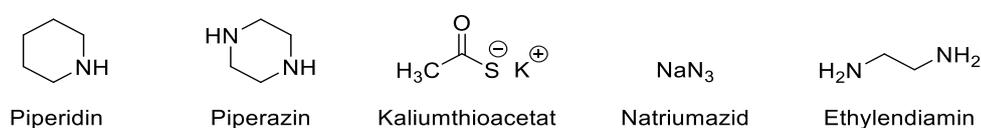
Abbildung 27: Beispiele für funktionalisierte Poly(2-Oxazolin)e.<sup>[90]</sup>

### 3.2.2.3 Terminierungsreagenzien

Bedingt durch den lebenden Charakter der Polymerisation von 2-Oxazolinen, können die Polymere auch durch die Zugabe des Terminierungsreagenzes funktionalisiert werden, da es nur zu geringem Maße zu den in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Abbruchreaktionen kommt. Daher kann eine Vielzahl an Nucleophilen für die Terminierung verwendet werden. Amine stellen eine große Klasse der Terminierungsreagenzien dar. Vor allem sekundäre Amine wie Piperidin<sup>[133]</sup>, Piperazin<sup>[134–136]</sup> oder Morpholin<sup>[137]</sup>, aber auch primäre Amine wie Ethylendiamin<sup>[138]</sup> können zur effektiven Terminierung von Poly(2-Oxazolin)en verwendet werden.

Eine weitere Klasse der Terminierungsreagenzien sind die Carboxylate. Unter anderem werden funktionalisierte Styrole<sup>[134]</sup>, Acrylsäuren<sup>[139–142]</sup> sowie Methacrylsäuren<sup>[143]</sup> (vgl. Abbildung 27) verwendet. Neben diesen weit verbreiteten Reagenzien können aber auch

noch andere Nucleophile wie z.B. Azide<sup>[144]</sup> oder Thiolate<sup>[145–148]</sup> eingesetzt werden. Abbildung 28 zeigt einige Beispiele für funktionalisierte Terminierungsreagenzien.



**Abbildung 28:** Beispiele für Terminierungsreagenzien für die Polymerisation von 2-Oxazolinen.<sup>[133,138,144,145]</sup>

Bei der Terminierung kann es zu subquantitativen Funktionalisierungsgraden kommen, da das Oxazolinium-Ion nicht nur an der 5-Position des Ringes, sondern auch an der 2-Position des Ringes angegriffen werden kann. Die Terminierung ist auch von dem pK<sub>a</sub>-Wert des eingesetzten Nucleophils abhängig. Daher terminieren sekundäre Amine, wie zum Beispiel Piperidin, eine Polymerisation effektiver als tertiäre oder primäre Amine.<sup>[149]</sup>

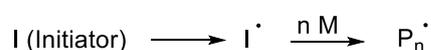
### 3.3 Die RAFT Polymerisation

#### 3.3.1 Mechanismus der RAFT-Polymerisation

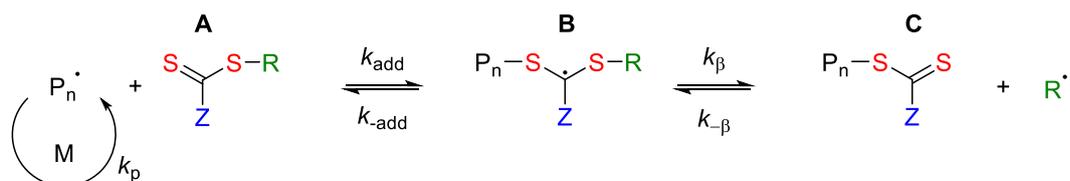
Die *Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer* (RAFT) Polymerisation wurde hauptsächlich von der *Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation* (CSIRO) entwickelt und 1998 erstmals unter diesem Namen veröffentlicht.<sup>[150]</sup> Vorangegangene Veröffentlichungen eines Teils dieser Organisation aus den 1980er Jahren verwendeten zwar bereits ähnliche Substanzen zur Polymerisationskontrolle<sup>[151,152]</sup>, die ersten Eigenschaften einer lebenden Polymerisation konnten aber erst 1995 nachgewiesen werden.<sup>[153]</sup> Die RAFT-Polymerisation gehört, wie die *Atom Radical Transfer Polymerization* (ATRP) und die *Nitroxide Mediated Polymerization* (NMP) zu den kontrollierten, radikalischen Polymerisationen. Diese zeichnen sich durch eine gute Kontrolle der Molmasse der Polymere, sowie durch eine niedrige Dispersität ( $\mathcal{D} < 1.20$ ) aus. Besonderer Vorteil im Vergleich zu den anderen kontrollierten radikalischen Polymerisationen ist das breite Monomerspektrum, welches mittels der RAFT-Technik polymerisiert werden kann.<sup>[154]</sup> Abbildung 29 zeigt den heute allgemein anerkannten Mechanismus der RAFT-Polymerisation. Die Initiierung (**1**) besteht aus dem Zerfall eines Radikal-Initiators (meist Azoinitiatoren) in Radikale, welche im Anschluss mit ersten Monomeren zu einem Polymerradikal ( $\mathbf{P}_n\cdot$ ) reagieren. Dieses Polymerradikal addiert nun

beim reversiblen Kettentransfer/Kettenwachstum (2) an die Thiocarbonylthio-Gruppe des RAFT-Reagenzes (A). Das so gebildete intermediäre Radikal kann nun zu einer deaktivierten Polymerspezies (C) und einem neuen Radikal (R') fragmentieren. Dieses reagiert, während der Reinitiiierung (3), mit weiteren Monomeren und bildet so ein neues Polymerradikal (P<sub>m</sub>·). Dieses kann nun im Hauptgleichgewicht/Kettenwachstum (4) an die deaktivierte Polymerspezies (C) addieren und so das intermediäre Radikal (D) bilden. Dieses kann nun wieder zu einer aktiven und einer deaktivierten Polymerspezies zerfallen. Die aktive Polymerspezies (P<sub>n</sub>·/P<sub>m</sub>·) reagiert nun mit Monomeren, bis sie erneut an eine deaktivierte Polymerspezies (C) addiert. Einzige Terminierungsreaktion stellt die Kombination zweier Polymerradikale dar.<sup>[155,156]</sup>

### 1) Initiierung



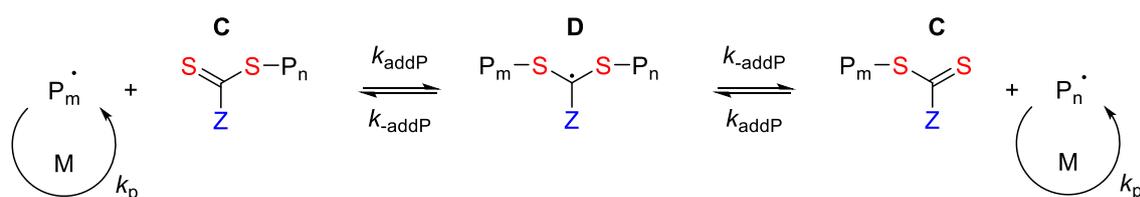
### 2) Reversibler Kettentransfer/Kettenwachstum



### 3) Reinitiiierung



### 4) Kettengleichgewicht/Kettenwachstum

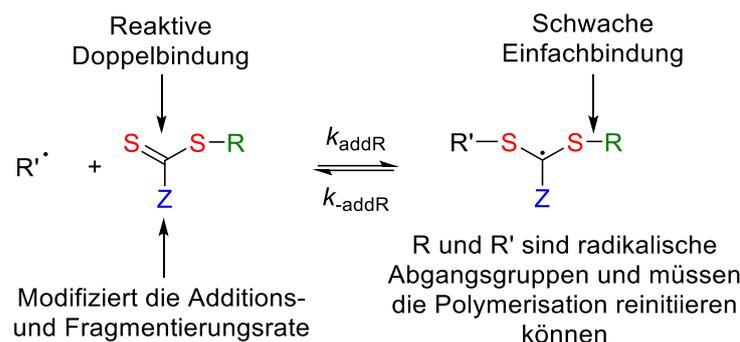


### 5) Terminierung



Abbildung 29: Allgemeiner Mechanismus einer RAFT-Polymerisation.<sup>[157]</sup>

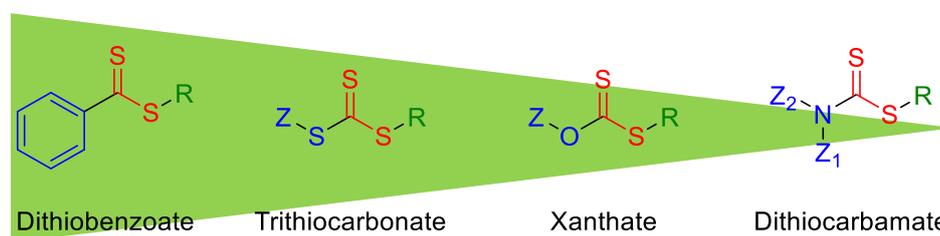
Die richtige Wahl des RAFT-Reagenzes ist entscheidend für den Erfolg der Synthese. Sie muss sorgfältig auf die jeweiligen Monomere angepasst werden. Abbildung 30 zeigt das allgemeine Anforderungsprofil an Thiocarbonylthio-basierte RAFT-Reagenzien.



**Abbildung 30:** Strukturelle Eigenschaften von Thiocarbonylthio-basierten RAFT-Reagenzien.<sup>[158]</sup>

Sowohl das niedermolekulare (A) als auch das polymere (C) RAFT-Reagenz sollten eine reaktive C=S Doppelbindung besitzen. Des Weiteren sollte das intermediäre Radikal (B, D) schnell fragmentieren (großes  $k_{\beta}$ ) und es sollte keine Nebenreaktionen bei der Fragmentierung geben. Das Gleichgewicht des Zwischenprodukts (B) sollte in Richtung des Produkts zeigen ( $k_{\beta} \geq k_{-add}$ ). Als letztes sollte die Abgangsgruppe (R') in der Lage sein, die Polymerisation effektiv reinitiiieren zu können.

Neben diesen allgemeinen Anforderungen muss das RAFT-Reagenz noch an die verwendeten Monomere angepasst werden. Es wird zwischen ‚*more activated*‘ monomers (MAMs) und ‚*less activated*‘ monomes (LAMs) unterschieden. Zu den MAMs gehören zum Beispiel Methylmethacrylat (MMA), Styrol (St), Methacrylsäure (MA), Acrylamide (AM) oder Acrylnitrile (AN). Monomere wie Vinylacetat (VAc), *N*-Vinylpyridin (NVP) oder *N*-Vinylcarazol (NVC) hingegen gehören zu den LAMs.<sup>[156]</sup> Abbildung 31 zeigt die Strukturen sowie die Reaktivitäten der wichtigsten Klassen von RAFT-Reagenzien.



**Abbildung 31:** Strukturen und Reaktivitäten der wichtigsten RAFT-Reagenz-Klassen.<sup>[159]</sup>

Dithiobenzoate waren die ersten verwendeten RAFT-Reagenzien. Sie besitzen eine hohe Transferkonstante und eignen sich daher besonders für die Polymerisation von MAMs. Sie sind jedoch relativ hydrolyselabil und die Reaktionsgeschwindigkeit sinkt bei erhöhter Konzentration.<sup>[160]</sup> Die Trithiocarbonate sind stabiler, weisen ähnlich hohe

Transferkonstanten auf und sind konzentrationsunabhängiger. Daher werden sie heutzutage zumeist für die Polymerisation von MAMs verwendet.<sup>[161]</sup> Xanthate besitzen eine wesentlich geringere Transferkonstante und werden daher für die Polymerisation von LAMs verwendet. Gleiches gilt für die Verwendung von Dithiocarbamaten.<sup>[162–164]</sup>

### 3.3.2 Funktionalisierung von RAFT-Polymeren

RAFT-Polymere können im Wesentlichen auf drei Arten modifiziert werden (Abbildung 32). Zum einen durch den Einsatz von modifizierten Initiatoren (rot) und zum anderen durch die polymeranaloge Funktionalisierung der RAFT-Endgruppe (blau). Zudem können auch funktionalisierte Monomere (grün) eingesetzt werden.



Abbildung 32: Schematische Darstellung der möglichen Funktionalisierungen von RAFT-Polymeren.

#### 3.3.2.1 RAFT-Reagenzien

Die RAFT-Reagenzien bieten eine gute Möglichkeit zur Funktionalisierung der Polymere, da im Idealfall alle Polymerketten diese Endgruppen erhalten. Neben den verschiedenen Klassen der RAFT-Reagenzien (vgl. Abschnitt. 3.3.1) können noch weitere funktionelle Gruppen eingeführt werden.<sup>[165]</sup> Dabei muss darauf geachtet werden, dass diese Gruppen mit den Reaktionsbedingungen der RAFT-Polymerisation kompatibel sind. In der Literatur ist eine große Vielfalt an funktionalisierten RAFT-Reagenzien zu finden. So wurden zum Beispiel bereits modifizierte RAFT-Reagenzien mit Carbonsäuren<sup>[166,167]</sup>, Vinylen<sup>[168]</sup>, Alkinen<sup>[169,170]</sup>, Aziden<sup>[171–173]</sup>, Hydroxylen<sup>[174]</sup>, Aminen<sup>[175,176]</sup>, Aktiv-Estern<sup>[177,178]</sup> und Thiolen<sup>[179]</sup> erfolgreich eingesetzt. Auch biologisch relevante Funktionalisierungen von RAFT-Reagenzien, wie zum Beispiel Biotin<sup>[180]</sup> oder Peptide<sup>[181]</sup> wurden bereits publiziert. Abbildung 33 zeigt eine kleine Auswahl an funktionalisierten RAFT-Reagenzien.

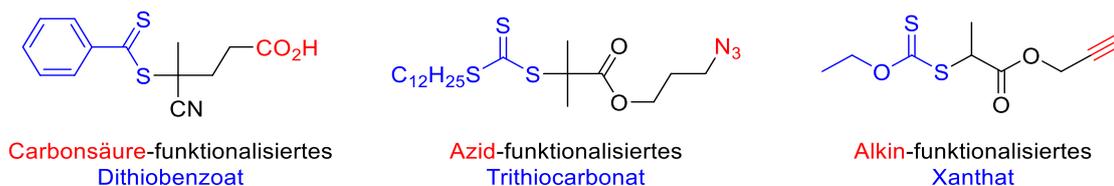


Abbildung 33: Beispiele für funktionalisierte RAFT-Reagenzien.<sup>[166,172,182]</sup>

### 3.3.2.2 Monomere

Für die Synthese funktionalisierter RAFT-Polymere steht eine große Bandbreite an Monomeren zur Verfügung. Abbildung 34 zeigt die am häufigsten verwendeten Monomerklassen.

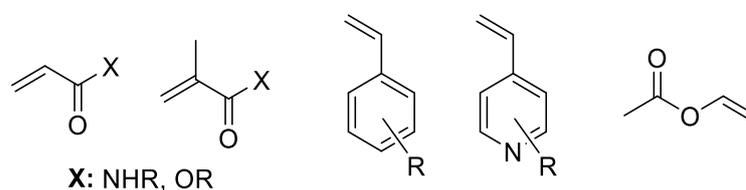


Abbildung 34: Häufigste Monomerklassen für die RAFT-Polymerisation.

Besonders sind die Acrylate, Methacrylate bzw. Acrylamide hervorzuheben, da diese synthetisch über ihre entsprechenden Säurechloride leicht zugänglich sind und gute (Co)Polymerisationseigenschaften besitzen (Abbildung 35).

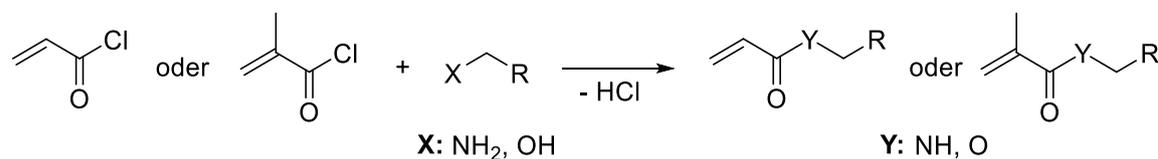


Abbildung 35: Schematische Darstellung einer möglichen Synthese von (Meth)Acrylaten bzw. (Meth)Acrylamiden.

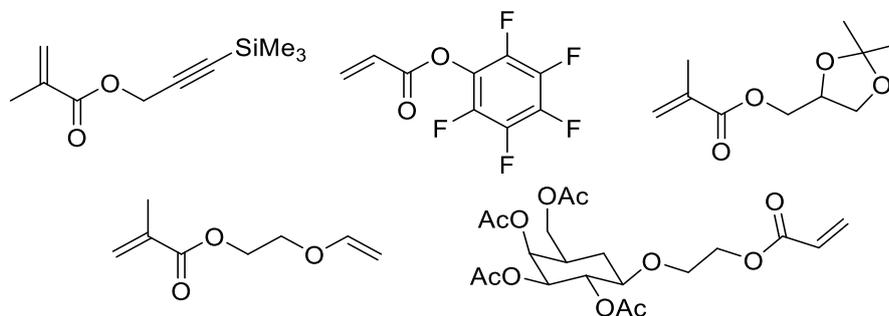


Abbildung 36: Beispiele für funktionalisierte (Meth)Acrylate.<sup>[183–187]</sup>

Abbildung 36 zeigt einige Beispiele für funktionalisierte (Meth)Acrylate. So konnten bereits Vinyl-<sup>[186]</sup>, Alkin-<sup>[187]</sup>, Aktiv-Ester-<sup>[183]</sup>, Amin-<sup>[188]</sup> und Hydroxyl-<sup>[185]</sup> modifizierte Monomere erfolgreich mittels der RAFT-Technik polymerisiert werden. Auch größere

Reste, wie zum Beispiel Zuckermoleküle<sup>[184]</sup> oder Biotin<sup>[189]</sup>, konnten polymerisiert werden.

### 3.3.2.3 Endgruppenfunktionalisierung

Die Endgruppenfunktionalisierung stellt die dritte Möglichkeit zur Modifizierung von RAFT-Polymeren dar. Abbildung 37 zeigt die am häufigsten verwendeten Modifizierungen.

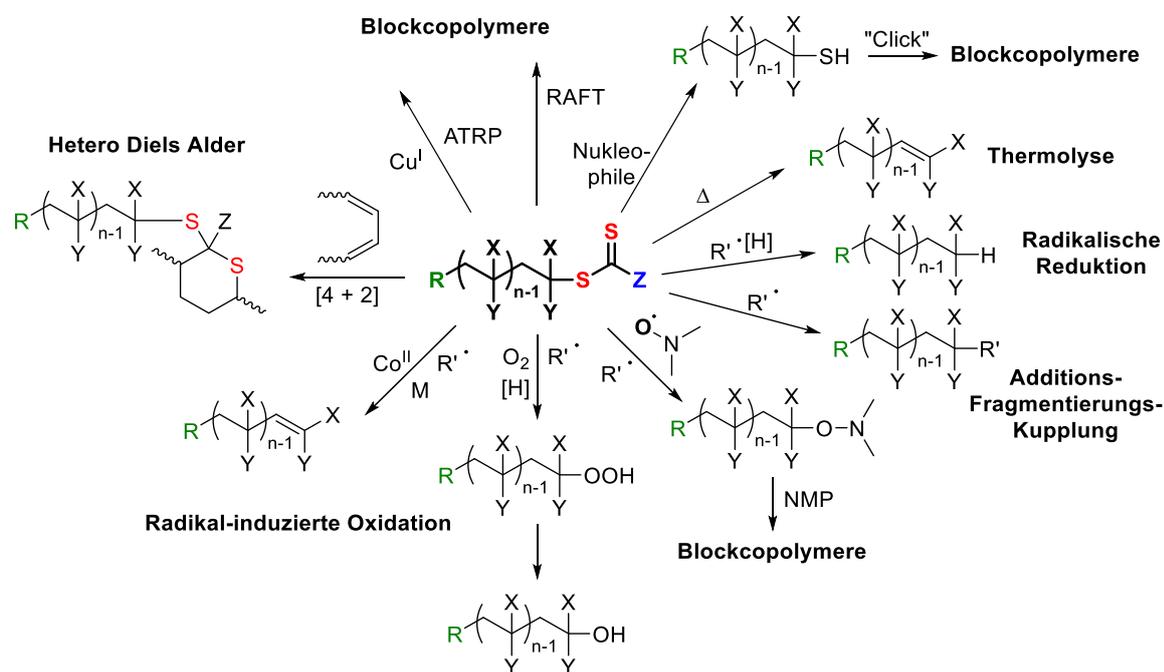


Abbildung 37: Beispiele für Endgruppenfunktionalisierungen von RAFT-Polymeren.<sup>[156]</sup>

Die verschiedenen Reaktionen können in zwei große Gruppen eingeteilt werden, die Endgruppenabspaltung mit ggf. einer weiteren Reaktion und die Synthese von Blockcopolymeren.

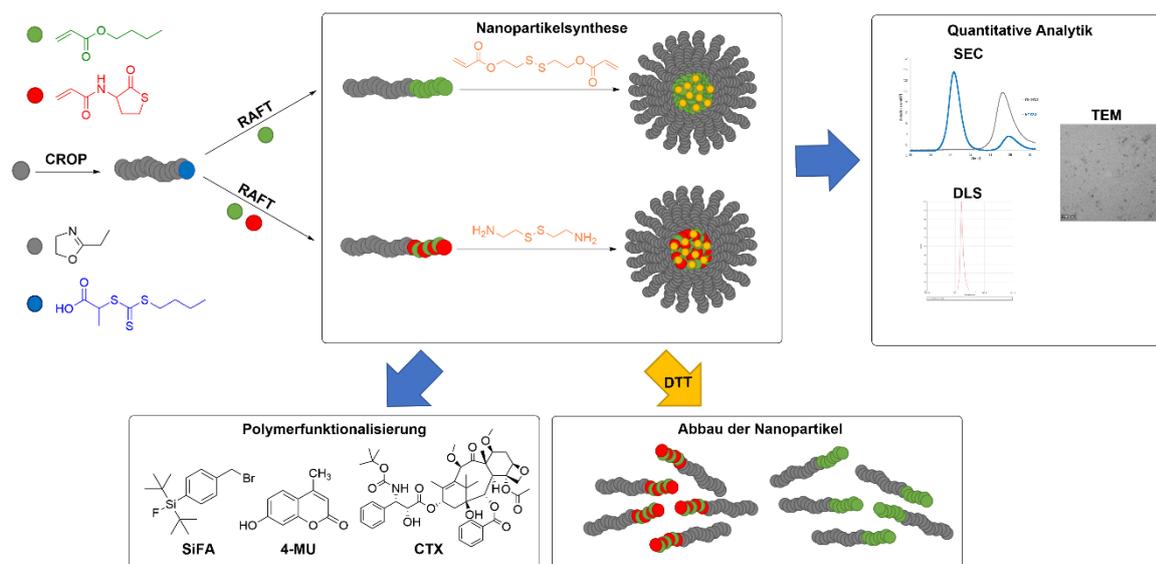
Die Endgruppenabspaltung ist eine etablierte Möglichkeit, um die Polymerkette mit einer reaktiven Endgruppe zu modifizieren. Durch die Reaktion mit Nukleophilen (vor allem primären Aminen) können Thiol-Endgruppen erhalten werden<sup>[190,191]</sup>, welche dann durch Thiol/En Chemie weiter funktionalisiert werden können.<sup>[192]</sup> Hydroxy-Gruppen können durch eine Radikal-induzierten Oxidation erhalten werden.<sup>[193,194]</sup> Wenn die RAFT-Endgruppe störend für die vorgesehene Verwendung ist, kann sie mittels einer

Additions-Fragmentierungs-Kupplung entfernt werden. Dies wird meist durch eine Reaktion mit LPO/AIBN erreicht.<sup>[195]</sup>

Die Synthese von Blockcopolymeren kann entweder über eine zweite RAFT-Polymerisation oder durch eine Kombination mit einer weiteren Polymerisationstechnik erfolgen. Beim letzteren Fall muss zunächst die RAFT-Endgruppe über eine der oben beschriebenen Methoden entfernt werden. So kann durch den Einsatz eines Nitroxids bei der Additions-Fragmentierungs-Kupplung ein Alkoxyamin-funktionalisiertes Polymer erhalten werden, welches anschließend in der NMP eingesetzt werden kann.<sup>[196]</sup> Eine weitere Möglichkeit Blockcopolymere zu synthetisieren, ist der Einsatz von Hydroxyl-funktionalisierten Polymeren für die ROP von Lactiden.<sup>[197,198]</sup>

## 4 Zielsetzung

Krebserkrankungen zählen neben Herz-Kreislaufkrankungen immer noch zu den häufigsten frühzeitigen Todesarten weltweit.<sup>[1]</sup> Ein wichtiges Ziel der modernen Tumorthherapie ist, neben der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe und Diagnostika, die Verbesserung der bestehenden therapeutischen und diagnostischen Verfahren. Besonders die Formulierung der pharmazeutisch relevanten Verbindungen konnte in den vergangenen Jahrzehnten durch die Verwendung von Trägersystemen wie z.B. polymeren Nanopartikeln signifikant verbessert werden. So konnten z.B. durch *stimulus*-induzierte Freisetzung eines Wirkstoffs oder durch Anreicherung eines Wirkstoffs oder Diagnostikums im Zielgewebe durch passives oder aktives *targeting* die Effizienz der jeweiligen Verfahren teils deutlich erhöht werden. Daher soll das Ziel dieser Arbeit die Synthese und Charakterisierung polymerer Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen sein (Abbildung 38). Zentrales Augenmerk soll auf die quantitative Untersuchung der Vernetzungsreaktion gelegt werden. Daher sollen verschiedene Methoden zur Kernvernetzung untersucht werden.



**Abbildung 38:** Schematische Darstellung der Synthese und Charakterisierung bioabbaubarer, polymerer Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen.

Die Nanopartikel sollen durch die Kombination zweier Polymerisationstechniken hergestellt werden. Zum einen soll das hydrophile Segment durch die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin erhalten werden und zum anderen soll das hydrophobe Segment durch die RAFT-Polymerisation von *n*-Butylacrylat (Abschnitt 5.1) sowie ggf. einem zusätzlichen, Thiolacton-funktionalisierten Monomer (Abschnitt 5.2) aufgebaut werden. Anschließend sollen verschiedene Vernetzungsmethoden quantitativ mit Hilfe von GPC-

und DOSY-Messungen untersucht werden, um die optimalen Bedingungen für die vollständige Kernvernetzung der Nanopartikel zu ermitteln. Neben einer effektiven Kernvernetzung sollen die Nanopartikel bioabbaubar sein, um eine Akkumulation im Körper zu verhindern. Daher soll die Vernetzungsreaktion durch die Verwendung reduktiv-spaltbarer Disulfide reversibel sein und ebenfalls untersucht werden. In einem letzten Schritt sollen die Nanopartikel mit verschiedenen biologisch relevanten Molekülen funktionalisiert werden, um ihre Eignung als Trägermaterial für biomedizinische Anwendungen zu bestätigen (Abschnitt 5.3).

## 5 Ergebnisse und Diskussion

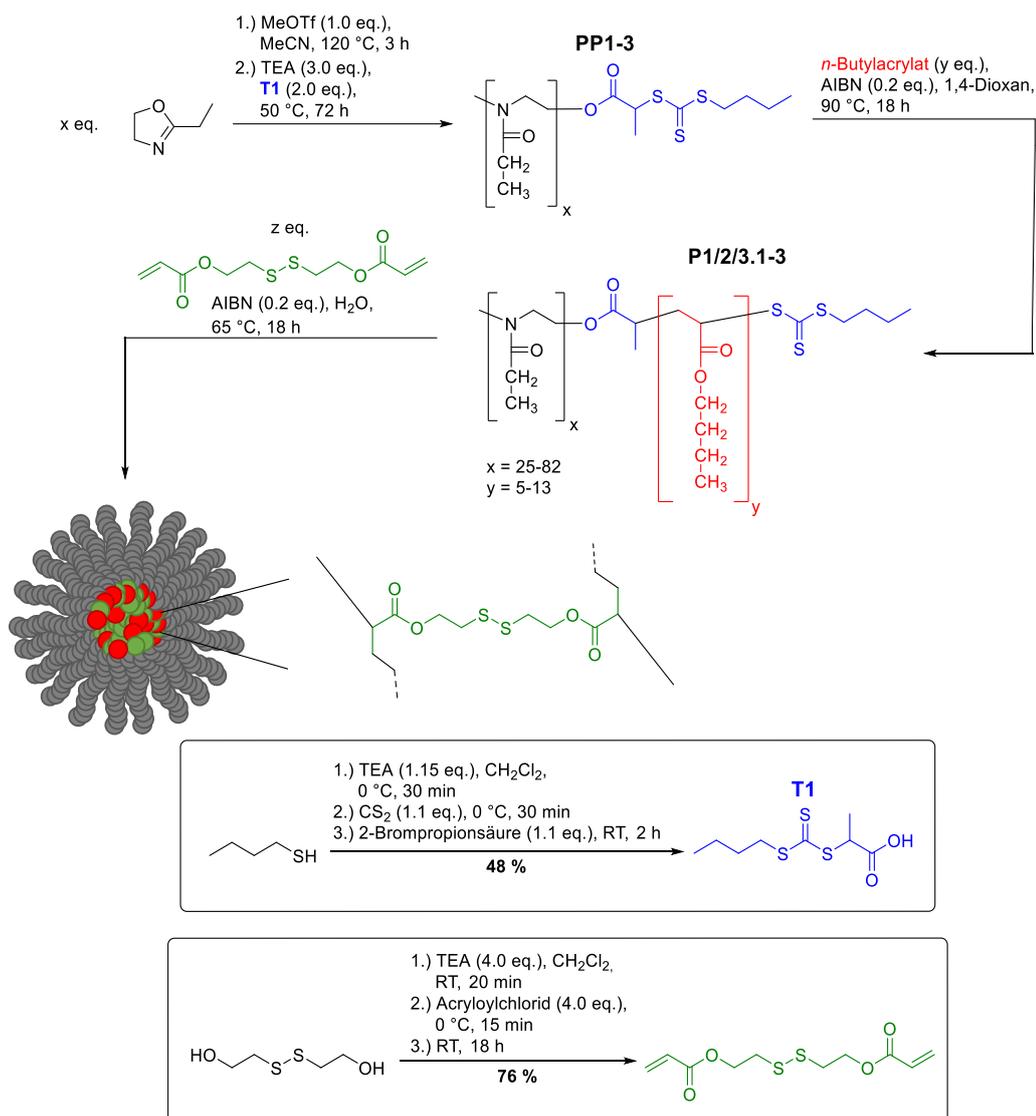
### 5.1 Makro-RAFT basierte Nanopartikel

#### Einleitung

Wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben, gibt es verschiedene Möglichkeiten Nanopartikel herzustellen. In dieser Arbeit sollten kernvernetzte Nanopartikel synthetisiert werden. Dabei wird zumeist eine wässrige Lösung amphiphiler Polymere durch die Zugabe eines Vernetzers zum Nanopartikel umgesetzt. Eine literaturbekannte Methode dafür ist die Polymerisation von Diacrylaten.<sup>[199]</sup> Diese können z.B. in einer freien radikalischen Polymerisation mit Polymeren mit Acrylat-funktionalisierten Seitenketten zu Nanopartikeln vernetzt werden.<sup>[200]</sup> Eine anderer, kontrollierter Syntheseweg ist die RAFT-Polymerisation dieser Diacrylate, wobei die amphiphilen Blockcopolymere als Makro-RAFT-Reagenzien fungieren.<sup>[201,202]</sup> Durch geeignete Wahl des zur Vernetzung verwendeten Diacrylats können so auch bioabbaubare Nanopartikel synthetisiert werden.<sup>[203]</sup>

#### Zielsetzung

In diesem Abschnitt sollten mittels der Makro-RAFT Methode amphiphile Polymere kovalent zu Nanopartikeln vernetzt werden. Abbildung 39 zeigt das verfolgte Syntheschema. Zunächst sollten Homopolymere (**PP1-3**) mit unterschiedlichen Molmassen, ausgehend von 2-Ethyl-2-Oxazolin als Monomer und Methyltriflat als Initiator, in einer kationischen ringöffnenden Polymerisation (CROP) hergestellt werden. Nach Terminierung der Polymere mit dem zuvor synthetisierten RAFT-Reagenz **T1** sollten in einem zweiten Schritt durch eine RAFT-Polymerisation von *n*-Butylacrylat die amphiphilen Blockcopolymere (**P1/2/3.1-3**) erhalten werden. Im letzten Schritt sollten die amphiphilen Polymere in einer wässrigen, mizellaren Lösung durch Zugabe eines Diacrylats in einer zweiten RAFT-Polymerisation vernetzt werden. Die synthetisierten Nanopartikel sollten durch die Verwendung des reduktiv spaltbaren Diacrylats (2,2'-Dithiodiethanol)Diacrylat (DSDA) bioabbaubar werden. Anschließend sollten die Eigenschaften und das Abbauverhalten der Nanopartikel mittels DLS- und GPC-Messungen analysiert werden. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf die Vernetzungsreaktion gelegt werden, da diese bisher kaum quantitativ analysiert wurden.



**Abbildung 39:** Syntheschema der amphiphilen Blockcopolymeren **P1-3** für die Vernetzung mit DSDA.

### Polymersynthese

Im ersten Schritt wurde das RAFT-Reagenz **T1** ausgehend von 1-Butanthiol mit einer Ausbeute von 48 % synthetisiert. Abbildung 40 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Produkts. Nun wurden die drei Präpolymere **PP1-3** mit variierender Molmasse hergestellt. Diese wurden durch die kationische ringöffnende Polymerisation von 2-Ethyl-2-Oxazolin mit Methyltriflat als Initiator synthetisiert. Das Carboxylat-Anion des RAFT-Reagenzes **T1** wurde als Terminierungsreagenz verwendet. Dieser Schritt war von zentraler Bedeutung, da nur eine kovalente Bindung des RAFT-Reagenzes an die hydrophilen Polymere eine Synthese von linearen, monodispersen Blockcopolymeren ermöglicht. Da eine mögliche nicht-kovalente Bindung des RAFT-Reagenzes besser bei den finalen Blockcopolymeren nachweisbar war, wurden diese nochmals auf diese Fragestellung hin analysiert. Tabelle 2

zeigt die mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie und GPC-Messungen ermittelten analytischen Daten der Polymere. Sowohl die Zusammensetzungen als auch die Dispersitäten lagen im erwarteten Rahmen einer lebenden Polymerisation.

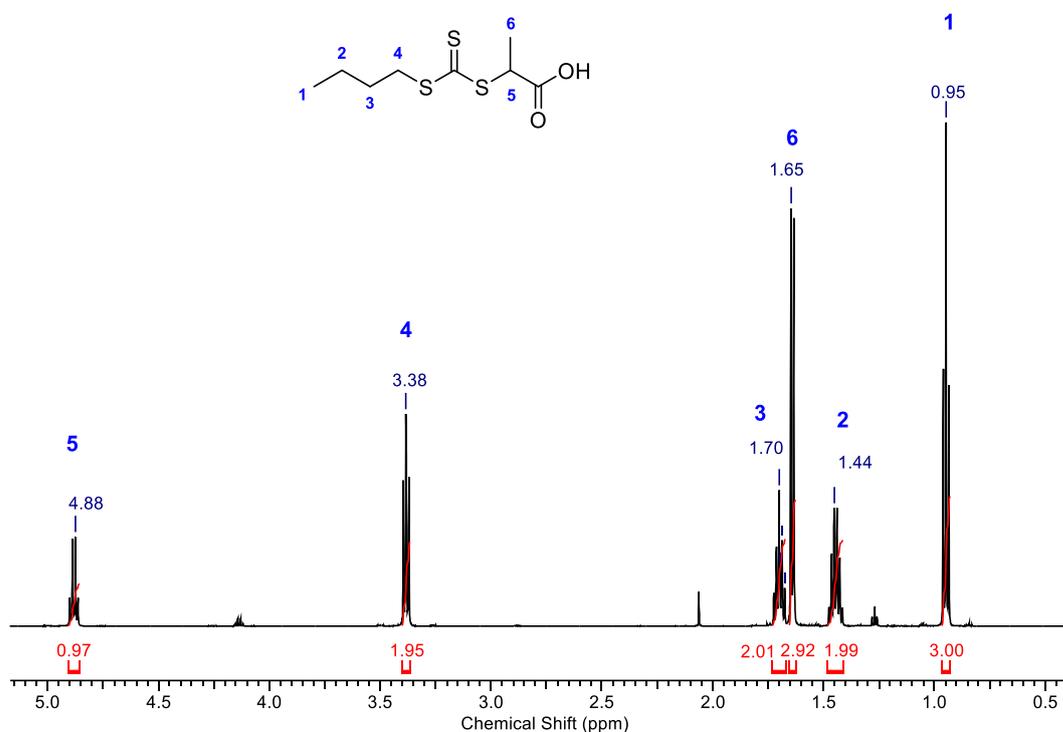


Abbildung 40:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von 2-(Butylthiocarbonylthio)propansäure **T1** in  $\text{CDCl}_3$ .

Tabelle 2: Analytische Daten der Präpolymere **PP1-3** bestimmt *via* NMR und GPC.

Polymer	$DP^a$ $\times$ (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$
<b>PP1</b>	25(20)	2830	3730	1.12	3830	1.11
<b>PP2</b>	52(40)	5410	5990	1.13	6130	1.13
<b>PP3</b>	82(70)	8380	9910	1.15	10250	1.16

a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Im nächsten Schritt wurden aus den drei Präpolymeren (**PP1-3**) insgesamt fünf amphiphile Blockcopolymere synthetisiert. Die Homopolymere dienten dabei als Makro-RAFT-Reagenzien für die RAFT-Polymerisation des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat. **P1** und **P2** sollten sich dabei in der Molmasse, nicht aber beim Verhältnis

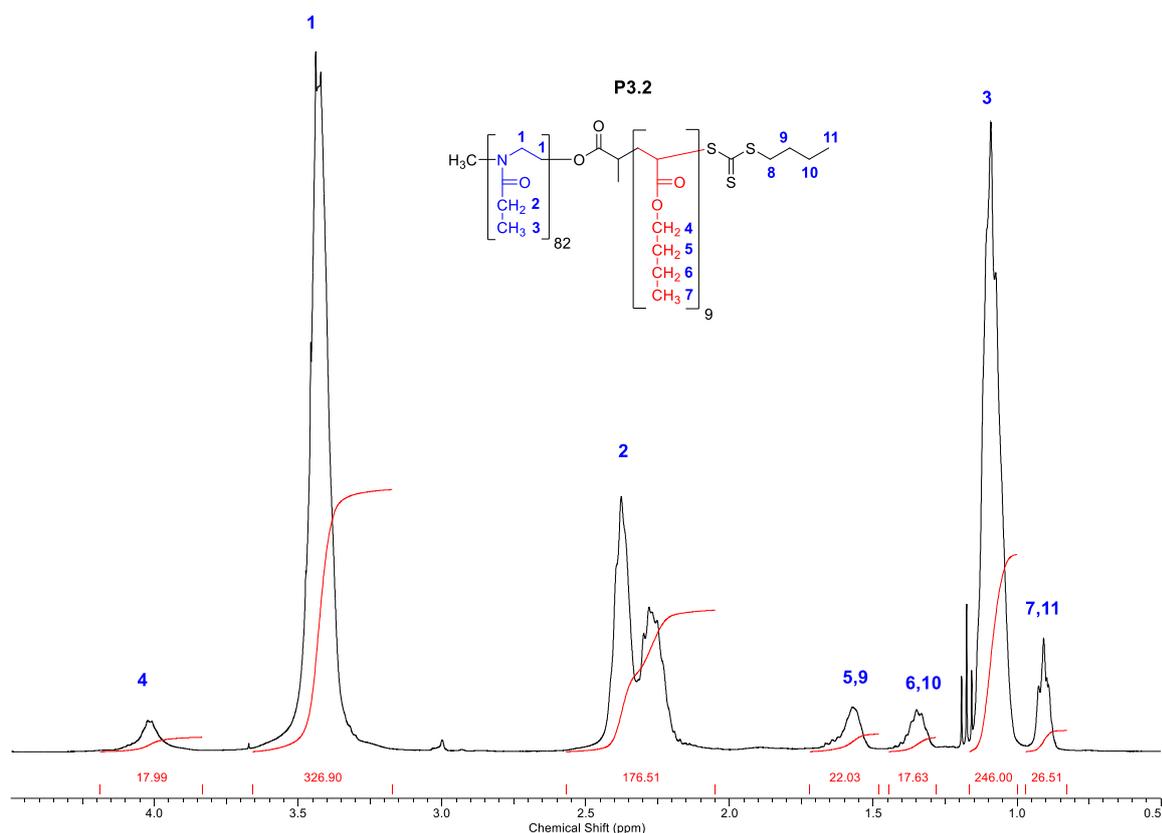
des hydrophilen zum hydrophoben Block unterscheiden, während aus **PP3** insgesamt drei Polymere mit variierender Länge des hydrophoben Blocks synthetisiert werden sollten. Tabelle 3 zeigt die analytischen Daten der Polymere.

**Tabelle 3:** Analytische Daten der Polymere **P1/2/3.1-3** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^{d)}$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P1</b>	25/5 (25/7)	3470	4410	1.16	4530	1.16	9 ± 1 (0.293 ± 0.041)
<b>P2</b>	52/11 (52/12)	6950	7200	1.17	7390	1.18	25 ± 1 (0.194 ± 0.015)
<b>P3.1</b>	82/5 (82/5)	9020	10320	1.16	10680	1.17	14 ± 1 (0.253 ± 0.028)
<b>P3.2</b>	82/9 (82/12)	9530	10850	1.18	11260	1.19	20 ± 1 (0.188 ± 0.023)
<b>P3.3</b>	82/13 (82/18)	10050	11170	1.19	11610	1.20	22 ± 2 (0.186 ± 0.010)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

Die mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie bestimmten Zusammensetzungen der Polymere stimmen nahezu mit den theoretischen Werten überein. Abbildung 41 zeigt das beispielhafte <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P3.2**. Die Signale wurden auf die Methylgruppe des 2-Ethyl-2-Oxazolins **3** referenziert. Durch Integration des Signals **4** wurden die Wiederholungseinheiten des *n*-Butylacrylats bestimmt. Die Dispersitäten lagen mit 1.16-1.20 ebenfalls im erwarteten Bereich einer kontrollierten radikalischen Polymerisation. Um zu verifizieren, dass die Blockcopolymere in Wasser mizellare Strukturen ausbilden, wurden DLS-Messungen durchgeführt. Die so ermittelten hydrodynamischen Durchmesser zeigten, dass alle Polymere Mizellen im Größenbereich von 10-25 nm ausbildeten. Des Weiteren schien die Länge des hydrophoben Blocks maßgeblich die Größe der Mizellen zu beeinflussen. Besonders gut war dieser Trend für die Polymere **P3.1-3** zu erkennen. Hier wurde nur die Länge des hydrophoben Blocks variiert, während der hydrophile Block konstant blieb. Eine Erhöhung von fünf auf 13 Wiederholungseinheiten führte nahezu zu einer Verdopplung des Durchmessers. Die Größe des hydrophilen Blocks schien hingegen nur einen geringen Einfluss auf die Mizellgröße zu besitzen, da die Mizellen von **P2** (EtOx<sub>52</sub>) z.B. 5 nm größer waren als jene von **P3.2** (EtOx<sub>82</sub>), obwohl der hydrophobe Block fast identisch ist.



**Abbildung 41:**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **P3.2** gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Wie bereits weiter oben erläutert sollte nun analysiert werden, ob das RAFT-Reagenz und damit die beiden Polymerblöcke wirklich kovalent miteinander verknüpft waren. Die GPC-Messungen zeigten eine monodisperse Verteilung der Molmasse, was auf eine kovalente Bindung zwischen den Polymerblöcken hinwies. Ohne kovalente Bindung wäre eine bimodale Verteilung zu erwarten gewesen. Einen genaueren Einblick in die Bindungssituation sollten DOSY (*diffusion ordered spectroscopy*) NMR-Messungen liefern. Diese 2D-Experimente ermöglichen es, ein Substanzgemisch sowohl nach der chemischen Verschiebung der Protonen als auch nach dem Diffusionskoeffizienten aufzutrennen. Abbildung 42 zeigt das erhaltene DOSY-Spektrum für **P3.2**. Auf der x-Achse ist die chemische Verschiebung der Protonen und auf der y-Achse ist der logarithmische Diffusionskoeffizient zusehen. Da nur ein Signal auf der y-Achse sichtbar ist und die Signale im Spektrum ebenfalls alle nahezu auf einer Linie liegen, kann davon ausgegangen werden, dass in der Lösung nur eine Polymerspezies, welche sowohl die hydrophilen als auch die hydrophoben Teile des Polymers enthält, vorliegt.

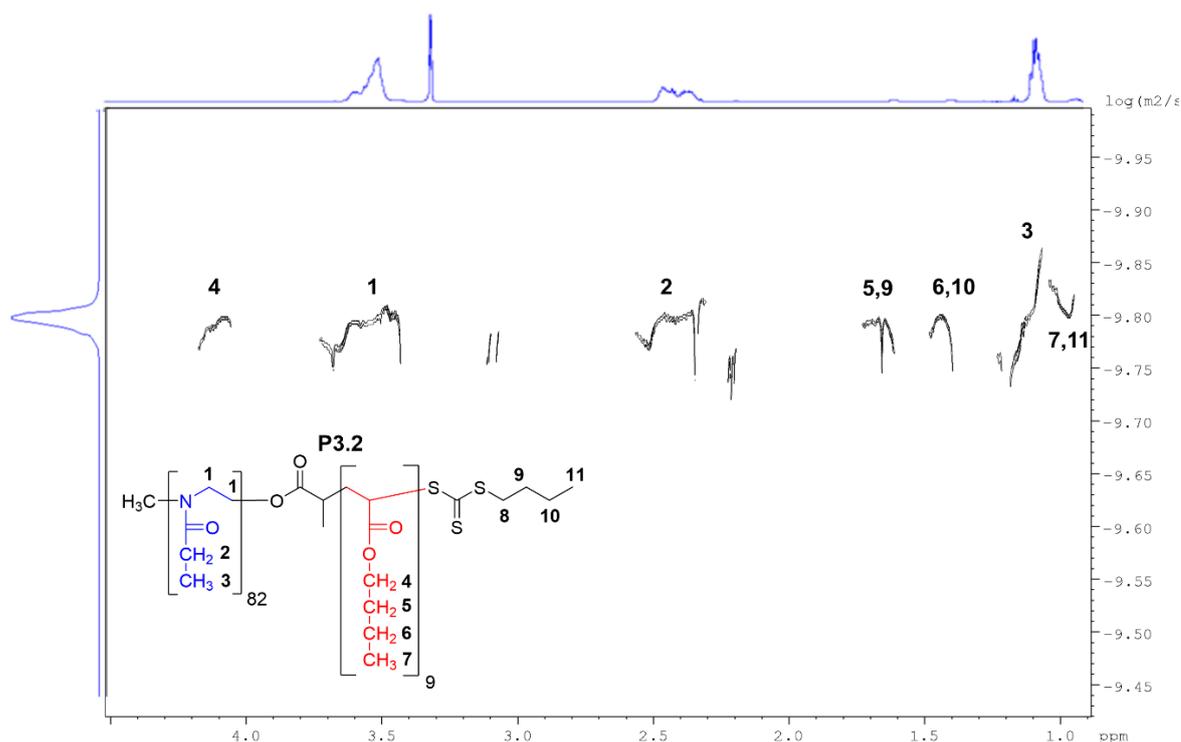


Abbildung 42: DOSY-NMR-Spektrum von **P3.2** gemessen in  $\text{CD}_3\text{OD}$  (700 MHz).

Neben der graphischen Auswertung wurden die Diffusionskoeffizienten auch numerisch ausgewertet. Tabelle 4 zeigt die Ergebnisse aller Polymere (**P1/2/3.1-3**), sowie einen Vergleich mit der Literatur. Es zeigte sich, dass der hydrophile und der hydrophobe Block leicht unterschiedliche Diffusionskoeffizienten besaßen. Dies könnte auf die unterschiedlich gute Solubilisierung der Komponenten zurückgeführt werden und ist ebenfalls bei den Literaturwerten sichtbar (**S1/2**).<sup>[204]</sup>

**Tabelle 4:** Diffusionskoeffizienten der Polymere **P1-P3.2** sowie **S1-2** aus der Literatur<sup>[204]</sup>, bestimmt mittels DOSY-NMR-Messungen in  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

Polymer	Diffusionskoeffizient <sup>a)</sup> [ $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$ ]			
	$\delta = 3.4$ (Ox)	$\delta = 1.15$ ( $\text{CH}_3$ Ox)	$\delta = 4.0$ ( $-\text{OCH}_2$ BuAc)	$\delta = 0.9$ ( $\text{CH}_3$ BuAc)
<b>P1</b> (EtOx <sub>25</sub> - BuAc <sub>14</sub> )	$2.608 \cdot 10^{-10}$	$2.609 \cdot 10^{-10}$	$2.425 \cdot 10^{-10}$	$2.453 \cdot 10^{-10}$
<b>P2</b> (EtOx <sub>31</sub> - BuAc <sub>14</sub> )	$1.930 \cdot 10^{-10}$	$1.944 \cdot 10^{-10}$	$1.811 \cdot 10^{-10}$	$1.803 \cdot 10^{-10}$
<b>P3.2</b> (EtOx <sub>25</sub> -BuAc <sub>14</sub> )	$1.587 \cdot 10^{-10}$	$1.592 \cdot 10^{-10}$	$1.559 \cdot 10^{-10}$	$1.575 \cdot 10^{-10}$
<b>S1</b> (EtOx <sub>31</sub> -BuAc <sub>28</sub> ) <sup>[204]</sup>	$1.983 \cdot 10^{-10}$	---	$1.411 \cdot 10^{-10}$	---
<b>S2</b> (EtOx <sub>100</sub> -BuAc <sub>44</sub> ) <sup>[204]</sup>	$8.097 \cdot 10^{-11}$	---	$9.799 \cdot 10^{-11}$	---

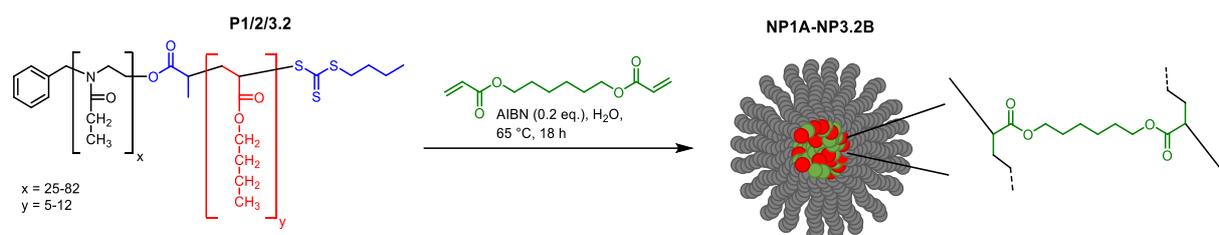
a) bestimmt *via* DOSY-NMR Spektroskopie.

Daher stützt auch die numerische Auswertung die Hypothese, dass in der Lösung nur eine polymere Spezies vorlag und die beiden Polymerblöcke somit kovalent miteinander

verknüpft waren. Da bei allen synthetisierten Polymeren beide Blöcke kovalent miteinander verknüpft waren und sie in der Lage waren, mizellare Strukturen auszubilden, konnten sie für die Makro-RAFT-basierte Kernvernetzung eingesetzt werden.

### Nanopartikelsynthese

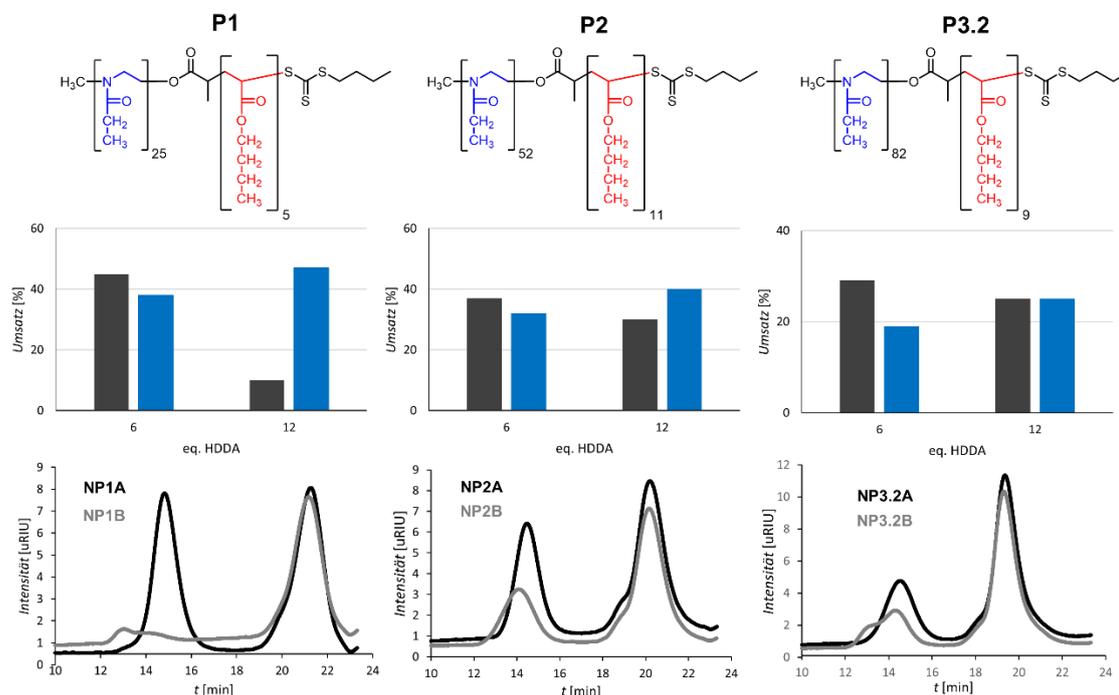
Im nun folgenden Abschnitt sollten die ersten Nanopartikel aus den Blockcopolymeren hergestellt werden. Dafür wurden die Polymere **P1/2/3.2** ausgewählt. Diese unterschieden sich im Wesentlichen in ihrer Molmasse und wiesen ein ähnliches Verhältnis zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Segment auf. Abbildung 43 zeigt die schematische Syntheseroute. Die Polymere wurden zunächst in Wasser gelöst und anschließend wurde der Vernetzer 1,6-Hexandioldiacrylat (HDDA) sowie der Radikalstarter Azo-*bis*(isobutyronitril) (AIBN) zugegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei 65 °C gerührt. Der hydrophobe Vernetzer sollte in den Kern der Mizellen diffundieren und dort mit den RAFT-Endgruppen der Polymere im Sinne einer RAFT-Polymerisation reagieren.



**Abbildung 43:** Syntheschema der Nanopartikel **NP1A-NP3.2B** mit HDDA als Vernetzer.

Die Bifunktionalität des Vernetzers sollte dazu führen, dass sich unterschiedliche Polymerketten miteinander verbinden und so ein im Kern kovalent vernetzter Nanopartikel entsteht. Für die Analyse der so erhaltenen Nanopartikel wurden GPC- und DLS-Messungen durchgeführt. Besonderes Augenmerk sollte auf den Umsatz der Vernetzungsreaktion gelegt werden. Die GPC kann dazu quantitative Ergebnisse liefern. Die verwendete GPC besaß einen RI-Detektor, sodass von der Signalintensität direkte Rückschlüsse auf die Zusammensetzung (wt%) der analysierten Probe gemacht werden. So konnten auf diesem Wege nicht nur Molmassen und Dispersitäten der Polymere und Nanopartikel erhalten werden, sondern auch der Umsatz zum Nanopartikel bestimmt werden. Anhand der in Abbildung 44 gezeigten GPC-Eluogramme können die verschiedenen verwendeten Analysemethoden erklärt werden. Bei der einfachsten Methode wurden das Integral des hochmolekularen Signals des Nanopartikels (links im

Elogramm) mit dem des niedermolekularen Signals des Polymers (rechts im Elogramm) verglichen. Diese Ergebnisse sind im Diagramm darüber in schwarz dargestellt.



**Abbildung 44:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers HDDDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Eluogrammf lächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

Da es jedoch möglicherweise Löslichkeitsprobleme bei den Nanopartikeln geben könnte, welche den direkten Vergleich der Integrale verfälschen würde, wurde in einer zweiten Analyse das Integral des verbliebenen Polymersignals in der Nanopartikelprobe mit dem Polymersignal vor der Vernetzung verglichen. Da beide Proben bei gleicher Konzentration vermessen wurden, konnte die unterschiedliche Signalstärke mit dem Umsatz zum Nanopartikel gleichgesetzt werden. Diese Ergebnisse sind im Diagramm blau dargestellt. Um die Vergleichbarkeit der Messungen weiter zu bestätigen, wurden Recovery-Messungen durchgeführt. Diese zeigten nahezu identische Wiederfindungsraten für die Nanopartikel ( $92 \pm 4 \%$ ) und Polymerprobe ( $90 \pm 3 \%$ ), sodass diese Messungen miteinander vergleichbar waren. Überraschenderweise zeigten die Messungen, dass nur ein Teil der Polymere zu Nanopartikeln umgesetzt wurde. Der maximale Umsatz lag bei 47 %. Die Diagramme zeigen, dass die beiden verwendeten Analysemethoden für die meisten Nanopartikel gut miteinander vergleichbar sind. Nur die Ergebnisse für **NP1B** differierten um mehr als 20 %. Dies könnte an dem weiter oben erwähnten Problem der Löslichkeit liegen, da diese Partikel nicht vollständig im Eluent der GPC gelöst werden konnten. Die Molmasse der für die Nanopartikelsynthese verwendeten Polymere schien einen Einfluss

auf die Vernetzungsreaktion zu besitzen. Mit steigender Molmasse sank der Umsatz der Reaktion. Während die Nanopartikel **NP1A/B** einen Umsatz von ungefähr 40 % besaßen, sank dieser für die Nanopartikel **NP3.2A/B** auf etwa 20 % ab. Neben dem Einfluss der Molmasse der Polymere auf die Vernetzungsreaktion wurde auch die Menge des Vernetzers variiert. Dieser Einfluss schien jedoch geringer zu sein. Nur beim Vergleich der referenzierten Umsätze (blau) war ein leichter Anstieg bei der Erhöhung von 6 auf 12 eq. des Vernetzers zu beobachten.

**Tabelle 5:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP1A-NP3.2B** bestimmt *via* DLS und GPC.

NP	HDDA [eq.]	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$
<b>1A</b>	6	67 ± 14 (0.296 ± 0.032)	20 ± 4 (0.321 ± 0.019)	171 900	1.42
<b>1B*</b>	12	121 ± 26 (0.281 ± 0.028)	49 ± 4 (0.243 ± 0.011)	505 300	2.18
<b>2A</b>	6	39 ± 4 (0.182 ± 0.050)	23 ± 2 (0.182 ± 0.050)	227 100	1.41
<b>2B</b>	12	60 ± 5 (0.304 ± 0.017)	25 ± 3 (0.304 ± 0.017)	340 900	1.73
<b>3.2A</b>	6	21 ± 4 (0.252 ± 0.031)	30 ± 4 (0.237 ± 0.070)	238 000	1.54
<b>3.2B</b>	12	50 ± 8 (0.251 ± 0.019)	27 ± 2 (0.250 ± 0.010)	363 900	2.07

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); \*: Probe schlecht löslich.

Zusätzlich zum Umsatz der Vernetzungsreaktion wurde auch die Molmasse und die Dispersität der Nanopartikel mittels GPC-Messungen bestimmt. Tabelle 5 zeigt die erhaltenen Ergebnisse. Hier zeigten sowohl die Molmasse der Polymere als auch die Menge des Vernetzers einen Einfluss. Bei konstanter Vernetzermenge stieg die Molmasse der Nanopartikel mit steigender Molmasse der verwendeten Polymere. Bei konstanter Molmasse der Polymere aber steigender Menge des Vernetzers stieg die Molmasse der Polymere ebenfalls an. Interessanterweise erhöhte sich in diesem Fall auch die Dispersität der Nanopartikel. Der Grund dafür bedarf weiterer Untersuchungen. Neben den GPC-Messungen wurden auch DLS-Messungen durchgeführt, um die Nanopartikelbildung zu verfolgen. Diese Ergebnisse sind ebenfalls in Tabelle 5 dargestellt. Von besonderem Interesse waren hier die Messungen im nicht selektiven Lösungsmittel Methanol. Während Polymere hier vollständig solubilisiert vorliegen und daher keine Aggregate mehr detektierbar sind, sollten Nanopartikel aufgrund ihrer kovalenten Vernetzung weiterhin

detektierbar sein. Und in der Tat waren bei allen Nanopartikeln auch in Methanol noch Aggregate detektierbar. Diese waren jedoch immer deutlich kleiner als die entsprechenden Messungen in Wasser. Zusammen mit den Ergebnissen der GPC-Messungen könnte vermutet werden, dass sich aufgrund der nicht vollständigen Vernetzung, die nicht kovalent gebundenen Polymerketten aus dem Nanopartikel lösen, wodurch dieser an Volumen und damit an Größe verlieren würde. Obwohl die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser in Methanol kleiner waren als jene in Wasser, schien die Vernetzung der Polymere in jedem Fall zu einem Anstieg des Durchmessers im Vergleich zu den Mizellen zu führen. So vergrößerten sich die Nanopartikel **NP1x** im Vergleich zur Mizelle von **P1** von  $9 \pm 1$  nm auf  $20 \pm 4$  bzw.  $49 \pm 4$  nm. Grund hierfür könnte die große Menge des Vernetzers sein, was einer Vergrößerung des hydrophoben Teils der Polymerketten gleichkommt und die Möglichkeit, dass die Nanopartikel bei nicht engmaschiger Vernetzung in Methanol quellen können. Diese Vergrößerung führte, wie weiter oben beschrieben, zu einer Vergrößerung der Mizellen bzw. Nanopartikel. Unterstützt wurde diese Hypothese durch die Tatsache, dass auch bei konstanter Molmasse der Polymere eine Erhöhung der Vernetzermenge zu größeren Nanopartikeln führte. Daher schien die Größe der Nanopartikel in einem gewissen Rahmen durch die Menge des Vernetzers steuerbar zu sein. Um die Analysemethoden der Vernetzungsreaktion mittels GPC-Messungen weiter zu verifizieren, wurden erneut DOSY-Experimente durchgeführt. In Zusammenarbeit mit PROF. HILLER konnten auch aus den DOSY-Messungen Rückschlüsse auf das Verhältnis von vernetztem Nanopartikel zu freiem Polymer geschlossen werden. Da die NMR-Spektroskopie im Vergleich zu den GPC-Messungen konzentrations- und nicht massenabhängig ist, waren die hier gezeigten nicht korrigierten Ergebnisse mit größeren Fehlern behaftet. Abbildung 45 zeigt das beispielhafte Spektrum für **NP2A**. Wie zuvor bei den GPC-Messungen waren auch hier deutlich zwei Signale zu erkennen. Das obere Signale besaß einen größeren Diffusionskoeffizienten und konnte daher dem Nanopartikel zugeordnet werden, während das untere Signal dem freien Polymer entsprach.

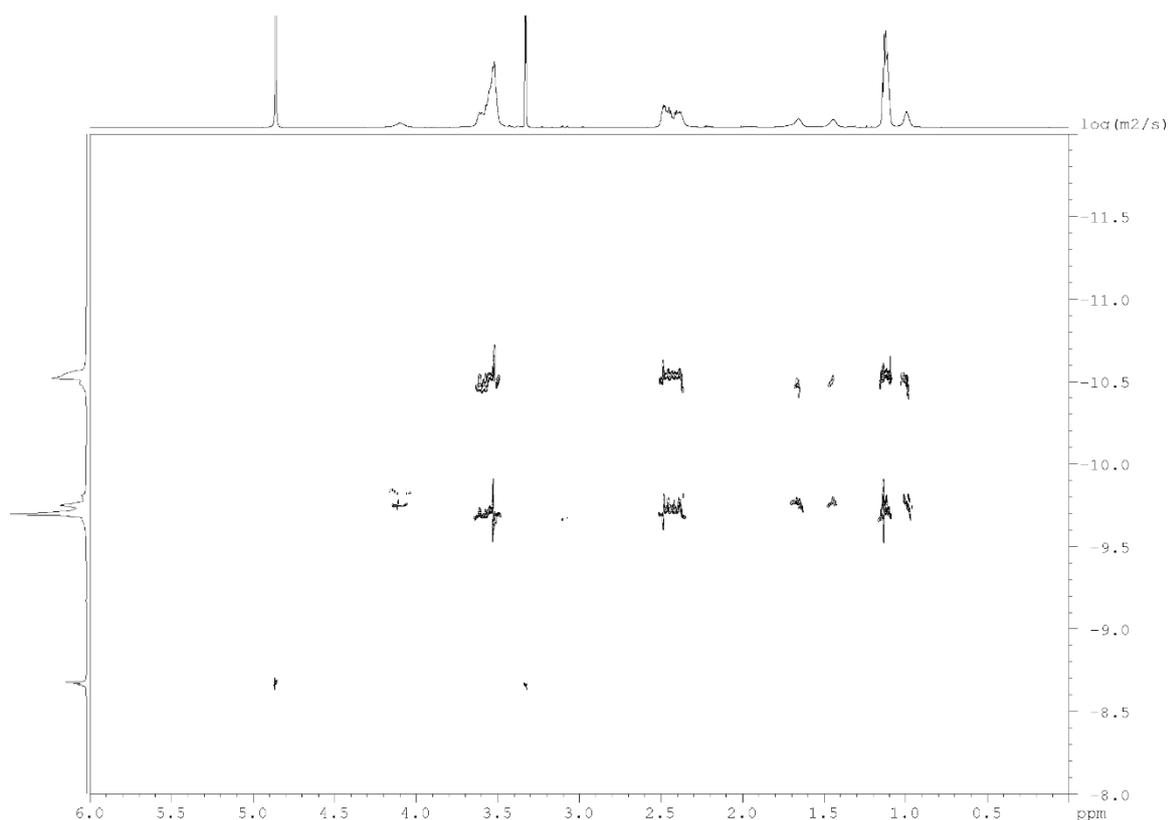


Abbildung 45: DOSY-NMR-Spektrum von NP2A gemessen in CD<sub>3</sub>OD (700 MHz).

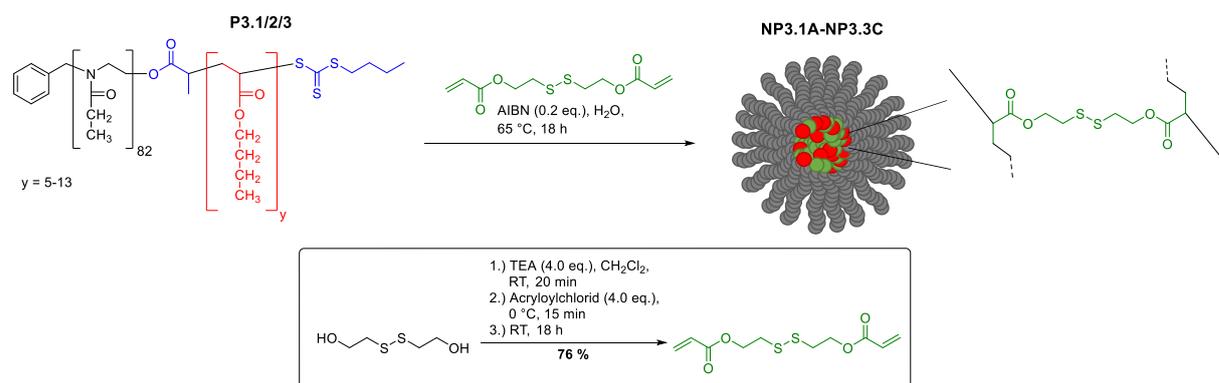
Auch hier wurden numerische Auswertungen der Spektren vorgenommen. Dabei wurden aus den bestimmten Diffusionskoeffizienten hydrodynamische Durchmesser ermittelt und aus dem Vergleich der Signalintensitäten wurde der Umsatz der Vernetzungsreaktion bestimmt. Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen der DLS- und GPC-Messungen. Die berechneten Durchmesser aus den DLS- und DOSY-Messungen stimmen gut überein. Nur **NP1B** zeigte mit  $49 \pm 4$  nm bzw.  $16 \pm 3$  nm eine größere Differenz. Dies kann erneut auf die Löslichkeitsprobleme zurückgeführt werden. Für den Vergleich der Umsätze wurde jeweils der referenzierte Wert aus den GPC-Messungen verwendet. Auch diese Werte sind für die meisten Nanopartikel in guter bis sehr guter Übereinstimmung. Daher konnte hier zum einen erneut die Möglichkeit zur quantitativen Analytik von Nanopartikeln mittels GPC-Messungen verifiziert werden und zum anderen erstmals gezeigt werden, dass auch die DOSY-NMR-Spektroskopie in der Lage ist diese quantitative Analytik zu leisten. Allerdings besteht bei der DOSY-NMR-Spektroskopie noch Optimierungsbedarf, um den Fehler durch die Konzentrationsabhängigkeit zu minimieren.

**Tabelle 6:** Hydrodynamische Durchmesser und Umsätze der Nanopartikel NP1A-NP3.2B bestimmt via NMR, DLS und GPC.

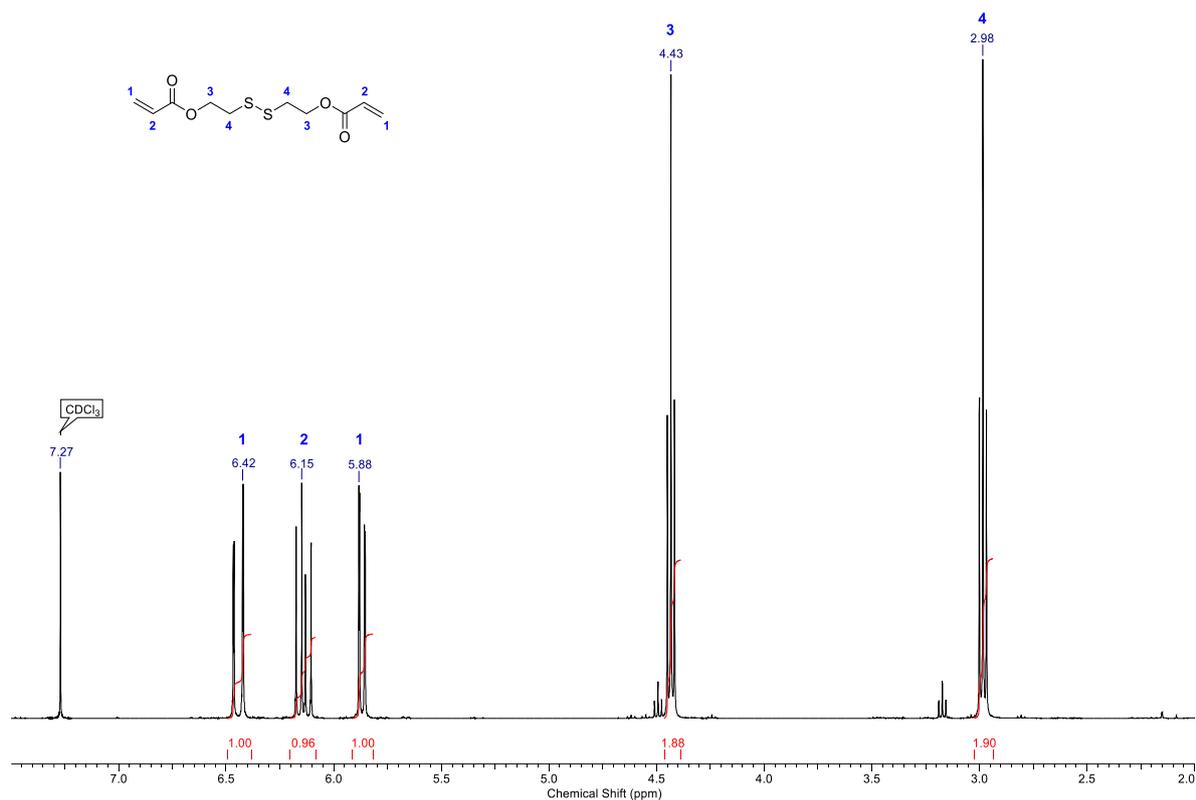
NP	HDDA [eq.]	$d_h^a$ [nm]	$d_h^b$ [nm]	Umsatz <sup>c)</sup> [%]	Umsatz <sup>b)</sup> [%]
1A	6	20 ± 4	21 ± 1 <sup>d)</sup>	38	38
1B	12	49 ± 4	16 ± 3 <sup>d)</sup>	47	53
2A	6	23 ± 2	25 ± 1	32	24
2B	12	25 ± 3	30 ± 1	40	35
3.2A	6	30 ± 4	24 ± 1	19	19
3.2B	12	27 ± 2	26 ± 1	25	15

a) bestimmt durch DLS Messungen in MeOH ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch DOSY-Messungen in CD<sub>3</sub>OD ( $c = 10$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DOSY-Messungen in CD<sub>3</sub>OD ( $c = 1$  mg/mL).

### Synthese der bioabbaubaren Nanopartikel

**Abbildung 46:** Syntheschema der Nanopartikel NP3.1A-NP3.3C mit DSDA als Vernetzer.

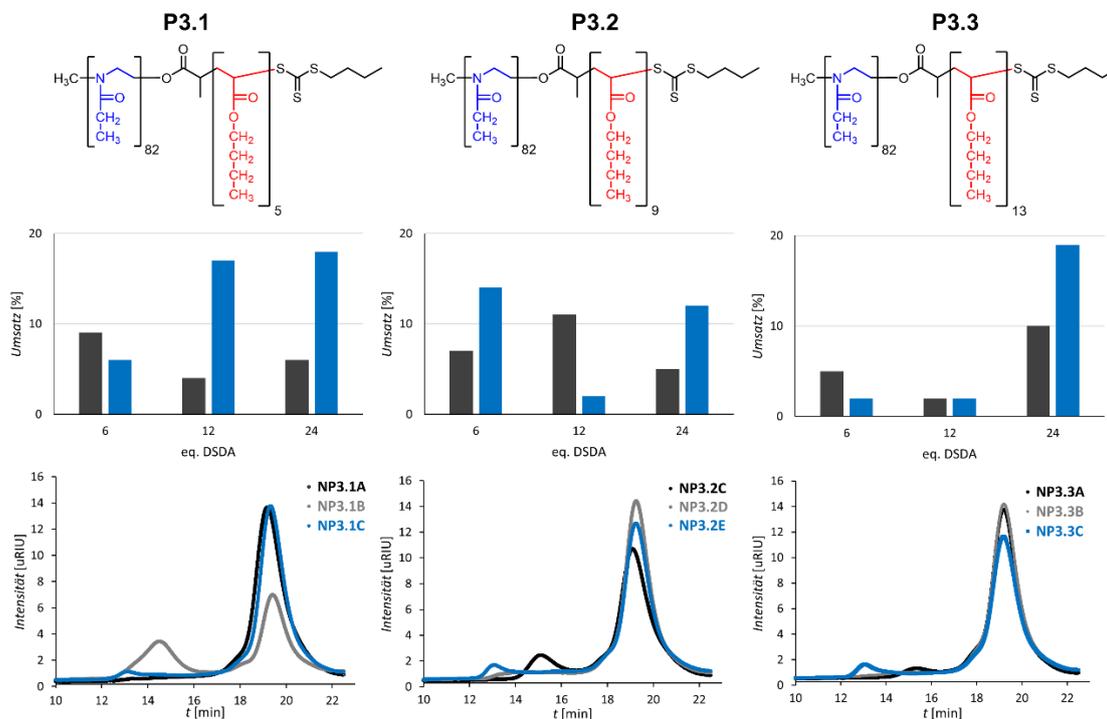
Auch wenn die Umsätze der Nanopartikelsynthese deutlich hinter den erwarteten Werten zurückblieben, sollten dennoch im nächsten Schritt mit der gleichen Methode bioabbaubare Nanopartikel synthetisiert werden. Dazu wurde der Vernetzer HDDA durch das reaktiv spaltbare Diacrylat Bis(2-acryloyloxyethyl)disulfid (DSDA) ersetzt (Abbildung 46). Dieses wurde zuvor mit einer Ausbeute von 76 % synthetisiert. Abbildung 47 zeigt das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum des Produkts. Abgesehen vom Wechsel des Vernetzers wurden die Reaktionsbedingungen konstant gehalten. Auch wenn die Polymere **P3.1-3** einen etwas geringeren Umsatz als die Polymere mit den geringeren Molmassen aufwiesen, so bieten diese dennoch den besten Kompromiss aus Reaktivität und Löslichkeit.



**Abbildung 47:** <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von Bis(2-acryloyloxyethyl)disulfid (DSDA) in CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).

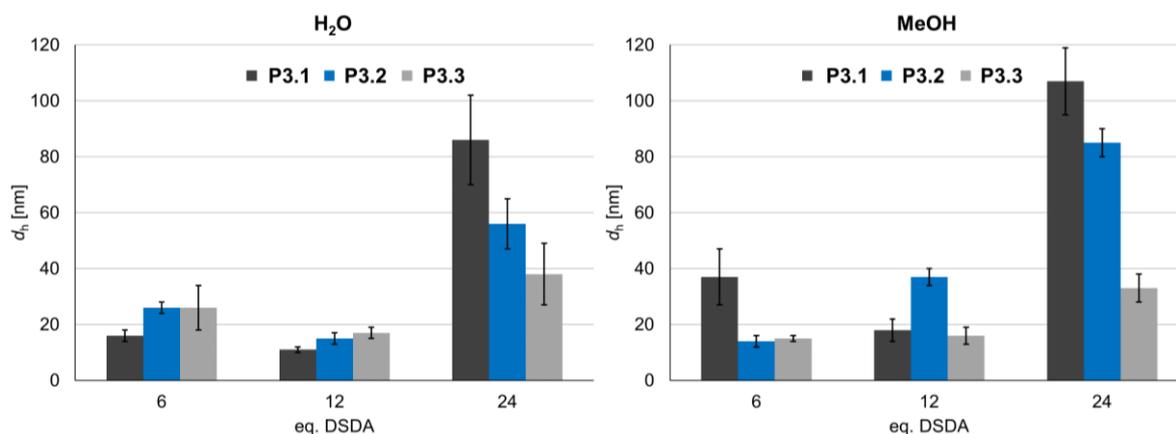
Da sich im vorherigen Abschnitt herausstellte, dass die Menge des Vernetzers einen Einfluss auf die Größe sowie die Molmasse der Nanopartikel hat, wurden die Äquivalente diesmal zwischen 6 und 24 variiert. Abbildung 48 zeigt die Ergebnisse der GPC-Messungen. Es zeigte sich, dass die Verwendung von DSDA als Vernetzer zu geringeren Umsätzen der Vernetzungsreaktion führt. Während HDDA als Vernetzer einen durchschnittlichen Umsatz von 20 % lieferte, sind es jetzt im Schnitt 10 %. Auch die Differenz zwischen der direkten und referenzierten Auswertungsmethode stieg an. Ein möglicher Grund hierfür könnte die teilweise schlechte Löslichkeit der Nanopartikel im GPC-Eluenten sein. Der zuvor erkennbare Trend, dass eine Erhöhung der Vernetzermenge zu einem verbesserten Umsatz führt, ist nicht mehr erkennbar. Auch die Länge des hydrophoben Blocks schien keinen Einfluss auf die Vernetzungsreaktion zu besitzen. Für eindeutige Aussagen zu diesen Trends müssten weitere Untersuchungen erfolgen. Neben den GPC-Messungen wurden erneut DLS-Messungen durchgeführt. Die hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel sind in Abbildung 49 dargestellt. Die Messungen in Wasser zeigen für alle Polymere einen Anstieg des Durchmessers z.B. von  $16 \pm 2$  nm auf  $86 \pm 16$  nm für die Nanopartikel **NP1A+C** bei einer Erhöhung der Vernetzermenge von 6 auf 24 eq. DSDA. Zuvor verkleinerte sich jedoch der Durchmesser

für 12 eq. des Vernetzers auf  $15 \pm 1$  nm. Dieser Rückgang des Durchmessers bedarf noch weiterer Untersuchungen und ist derzeit noch ungeklärt. Im Allgemeinen zeigte sich jedoch der gleiche Trend wie zuvor bei den Nanopartikeln mit HDDA als Vernetzer.



**Abbildung 48:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers DSDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Eluogramflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

In Methanol stiegen die Durchmesser ebenfalls mit steigender Vernetzermenge an. Dies deckte sich mit den zuvor diskutierten Ergebnissen für die Nanopartikel mit HDDA als Vernetzer. Nur die Nanopartikel aus **P3.1** verkleinern sich zunächst für 12 eq. DSDA von  $37 \pm 10$  nm auf  $18 \pm 4$  nm. Der größte Anstieg des Durchmessers war sowohl für die wässrigen als auch die methanolischen Messungen bei der Erhöhung der Vernetzermenge von 12 auf 24 eq. zu beobachten.



**Abbildung 49:** Mittels DLS-Messungen bestimmte Größen der Nanopartikel NP3.1-3 in Abhängigkeit der Polymerarchitektur und der Menge des vernetzenden Monomers DSDA.

Auffällig war des Weiteren, dass die Vernetzermenge den größten Einfluss auf den hydrodynamischen Durchmesser bei den Polymeren mit dem kleinsten hydrophoben Block besaß. Besonders deutlich wurde dieser Trend beim Betrachten der Ergebnisse für 24 eq. des Vernetzers DSDA. Hier waren die Nanopartikel aus **P3.1** mit Abstand die Größten ( $107 \pm 12$  nm) und bei Vergrößerung des hydrophoben Blocks sank der Durchmesser (**P3.3**:  $35 \pm 5$  nm). Mit Hilfe der GPC-Messungen wurden neben dem Umsatz der Vernetzungsreaktion erneut die Molmassen und Dispersitäten der Nanopartikel bestimmt. Diese Ergebnisse stimmen, wie bereits im Abschnitt zuvor, gut mit den DLS-Messungen überein. So zeigte sich mit steigender Vernetzermenge ein Anstieg der Molmasse der Nanopartikel. Die Verkleinerung des Durchmessers für 12 eq. DSDA ist in den Ergebnissen der GPC-Messungen nicht erkennbar. Für die Dispersitäten war nur für die Nanopartikel **NP3.2C-E** und **NP3.3A-C** der gleiche Anstieg wie im vorherigen Abschnitt zu erkennen. Die Dispersitäten für **NP3.1A-C** blieben weitgehend konstant.

**Tabelle 7:** Molmassen und Dispersitäten der **NP3.1A-NP3.3C** bestimmt *via* GPC.

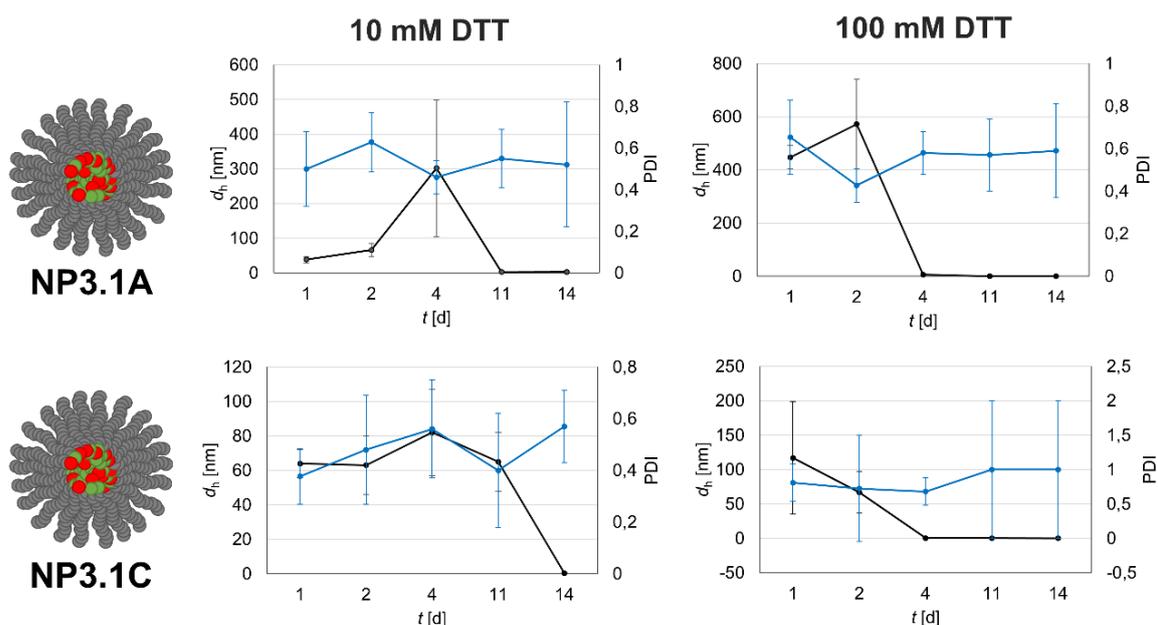
NP	DSDA [eq.]	$M_n^a)$ [g/mol]	$\mathcal{D}^a)$
<b>3.1A</b>	6	188 000	2.17
<b>3.1B</b>	12	246 600	1.95
<b>3.1C</b>	24	595 000	1.85
<b>3.2C</b>	6	137 800	1.18
<b>3.2D</b>	12	253 500	1.91
<b>3.2E</b>	24	632 300	1.91
<b>3.3A</b>	6	127 000	1.13
<b>3.3B</b>	12	198 100	1.34
<b>3.3C</b>	24	829 800	1.59

a) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Auch wenn die Umsätze weit hinter den erwarteten zurückblieben, sollte dennoch die Bioabbaubarkeit der Nanopartikel untersucht werden.

## Abbauexperimente

Die Nanopartikel **NP3.1A/C** wurden für die Abbauexperimente ausgewählt, um einen möglichen Einfluss der Vernetzermenge auf die Abbaugeschwindigkeit zu ermitteln. Der Abbau sollte mittels DLS-Langzeitmessungen erfasst werden. Die Nanopartikel wurden dazu im nicht selektiven Lösungsmittel Methanol gelöst, da hier, wie bereits weiter oben erwähnt, nur kovalent vernetzte Nanopartikel detektiert werden können. Die durch den Vernetzer DSDA eingebrachten, reduktiv spaltbaren Disulfidbindungen, sollten durch 1,4-Dithiothreitol (DTT) gespalten werden. Dieses literaturbekannte<sup>[205]</sup> Reagenz sollte die intrazellulären reduktiven Bedingungen simulieren. Als Konzentrationen wurden 10 mM für die intrazelluläre Umgebung und 100 mM als Positivkontrolle gewählt. Die Proben wurden in einem Zeitraum von 14 Tagen an den angegebenen Zeitpunkten vermessen und in der Zwischenzeit bei Raumtemperatur gerührt. Abbildung 50 zeigt die Verläufe des hydrodynamischen Durchmessers sowie des Polydispersitätsindexes.



**Abbildung 50:** DLS-Abbauexperimente der Nanopartikel **NP3.1A/C** gemessen in Methanol (1 %v/v TEA) bei verschiedenen Konzentrationen des Spaltungsreagenzes DTT (10/100 mM).

Ein erwartbarer Verlauf wäre eine Abnahme des Durchmessers, da die Nanopartikel durch die Spaltung der Disulfidbindungen mehr und mehr Polymerketten verlieren sollten, bis schließlich keine Nanopartikel mehr detektierbar sein sollten. Die Polydispersität sollte im gleichen Zeitraum ansteigen, da die Nanopartikel zunehmend diffus werden sollten.<sup>[205]</sup> Die Durchmesser verhielten sich für 10 mM DTT Konzentration etwas anders. Bis zum vierten Tag stiegen die Durchmesser an und begannen erst danach sich zu verkleinern. Ein Grund hierfür könnte die abnehmende Vernetzungsdichte im Kern sein, da so Methanol besser

eindringen kann und die Nanopartikel daher aufquellen. Nach 11 (**NP3.1A**) bzw. 14 (**NP3.1C**) Tagen waren keine Nanopartikel mehr detektierbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass der Abbau an diesem Punkt abgeschlossen ist. Es scheint, dass eine Erhöhung der Vernetzermenge zu einer Verlängerung der Abbauzeit führt. Ein möglicher Grund hierfür könnte die vermehrte Anzahl an Vernetzungspunkten sein, welche für einen vollständigen Abbau gespalten werden müssen. Vergleichbare Systeme in der Literatur<sup>[205]</sup> sind bereits nach Stunden oder wenigen Tagen abgebaut. Der Grund für den verlängerten Abbau ist derzeit nicht bekannt und bedarf weiterer Untersuchungen. Der Polydispersitätsindex blieb für den gesamten Zeitraum nahezu konstant. Für die 100 mM DTT Konzentration zeigte sich ein beschleunigter Abbau. Hier waren bereits nach vier Tagen in keiner der beiden Proben mehr Nanopartikel detektierbar. Dies verdeutlicht, dass die DTT-Konzentration einen entscheidenden Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeit besitzt. Der Polydispersitätsindex blieb erneut weitgehend konstant.

## Zusammenfassung

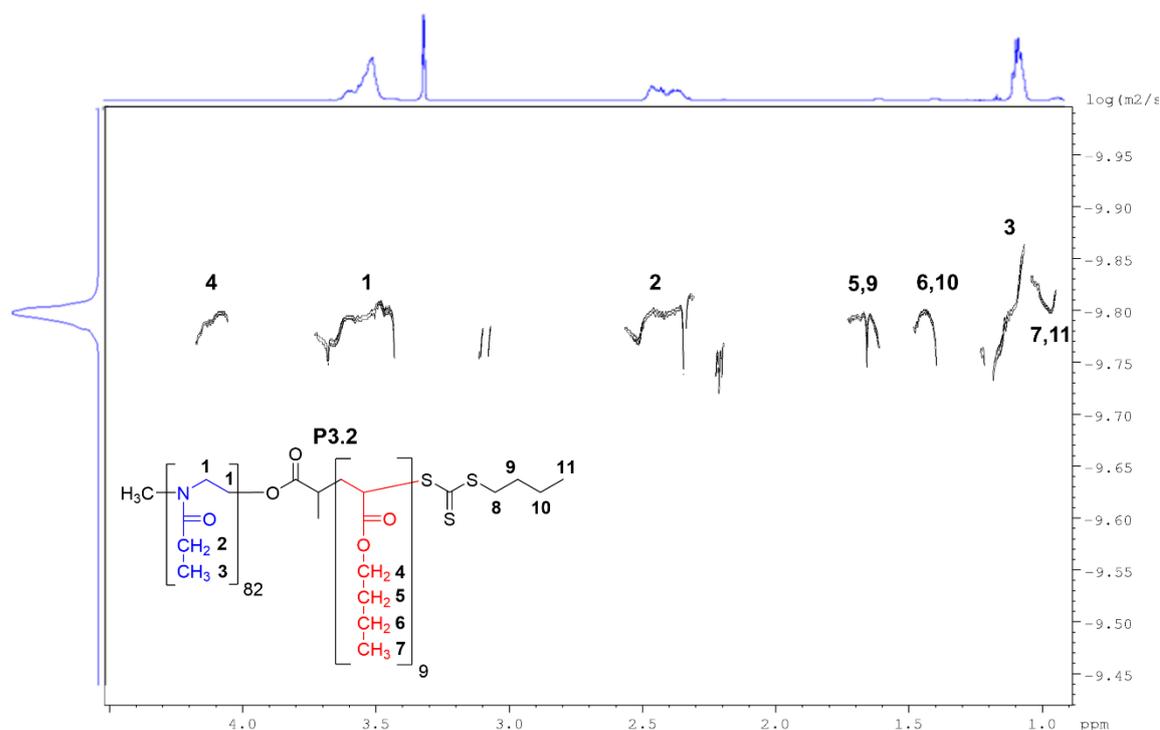
In diesem Kapitel konnte eine erste erfolgreiche Synthese von kovalent kernvernetzten Nanopartikeln vorgestellt werden.

**Tabelle 8:** Analytische Daten der Polymere **P1/2/3.1-3** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P1</b>	25/5 (25/7)	3470	4410	1.16	4530	1.16	9 ± 1 (0.293 ± 0.041)
<b>P2</b>	52/11 (52/12)	6950	7200	1.17	7390	1.18	25 ± 1 (0.194 ± 0.015)
<b>P3.1</b>	82/5 (82/5)	9020	10320	1.16	10680	1.17	14 ± 1 (0.253 ± 0.028)
<b>P3.2</b>	82/9 (82/12)	9530	10850	1.18	11260	1.19	20 ± 1 (0.188 ± 0.023)
<b>P3.3</b>	82/13 (82/18)	10050	11170	1.19	11610	1.20	22 ± 2 (0.186 ± 0.010)

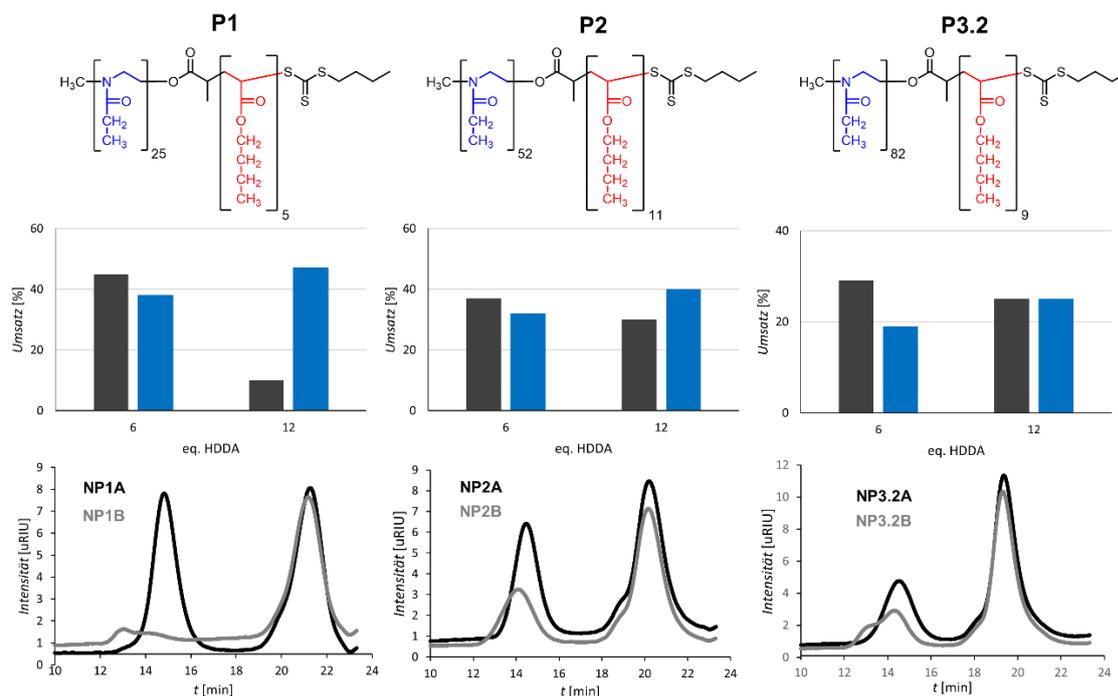
a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

Dazu wurden zunächst drei Präpolymere durch eine kationische ringöffnende Polymerisation und anschließend insgesamt fünf Blockcopolymere mittels RAFT-Polymerisation erfolgreich synthetisiert und charakterisiert (Tabelle 8).



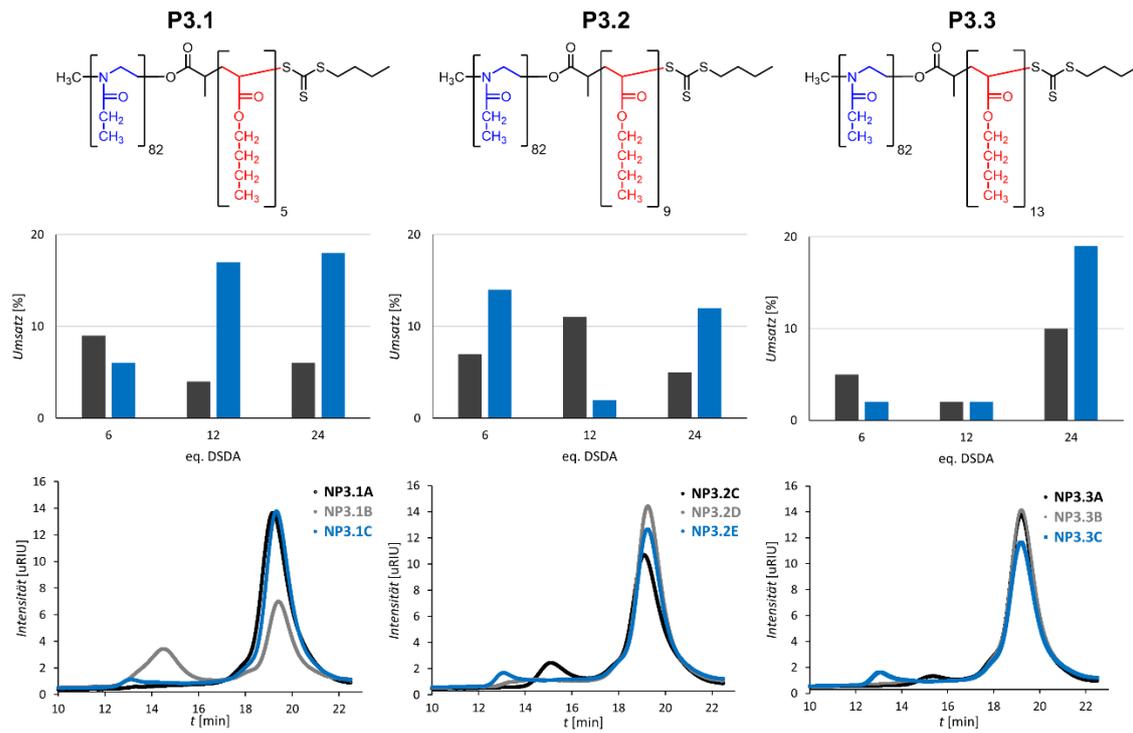
**Abbildung 51:** DOSY-NMR-Spektrum von **P3.2** gemessen in CD<sub>3</sub>OD (700 MHz).

Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die kovalente Verknüpfung der beiden Polymerblöcke gelegt (Abbildung 51). Die nun folgende Kernvernetzung mit den Vernetzern HDDA und DSDA im Sinne einer weiteren RAFT-Polymerisation wurde mittels GPC-, DLS- und DOSY-Messungen analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass der Umsatz der Vernetzungsreaktion für HDDA als Vernetzer maximal 47 % betrug. Polymere mit kleineren Molmassen führten dabei zu höheren Umsätzen. Auch die Erhöhung der Vernetzermenge hatte einen positiven Einfluss auf den Umsatz der Reaktion, jedoch in geringerem Maße (Abbildung 52).



**Abbildung 52:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers HDDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

Die Verwendung von DSDA als bioabbaubarer Vernetzer führte zu geringeren Umsätzen (ca. 20 %). Auch die Einflüsse der Molmasse der Polymere sowie der Vernetzermenge waren nicht mehr eindeutig zu erkennen (Abbildung 53). Die Abbauxperimente zeigten, dass die Nanopartikel in Abhängigkeit der DTT-Konzentration zwischen vier und 14 Tagen für einen vollständigen Abbau benötigen. Da eine weitere Optimierung der Vernetzungsreaktion nicht ohne weiteres möglich war und ca. 50 % Umsatz für die geplanten biomedizinischen Anwendungen zu wenig waren, um eindeutige Ergebnisse zu erhalten, sollte im nächsten Abschnitt eine neue Vernetzungsmethode untersucht werden.

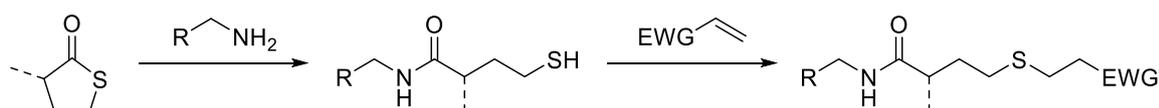


**Abbildung 53:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers DSDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Elugramme der Nanopartikel.

## 5.2 Thiolacton-basierte Nanopartikel

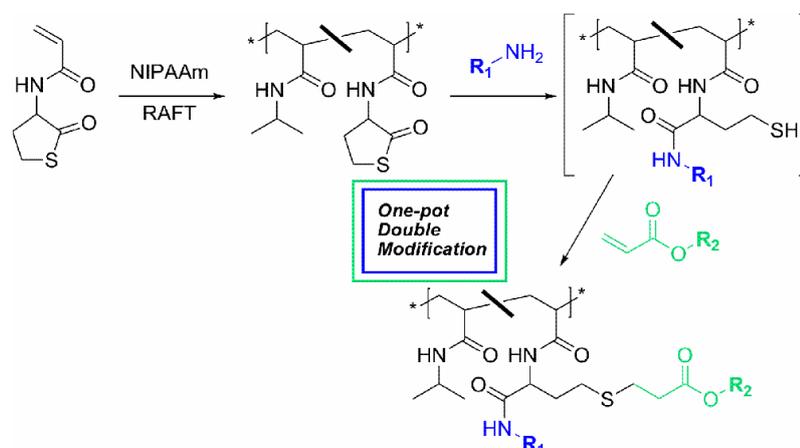
### Einleitung

Da sich der Umsatz der literaturbekannten Vernetzungsreaktion durch die Polymerisation von Diacrylaten als nicht ausreichend herausstellte (vgl. Abschnitt 5.1), wurde nach einer alternativen Methode gesucht. Die Vernetzung sollte über eine polymeranaloge Reaktion stattfinden. Daher musste die Vernetzungsreaktion quantitativ verlaufen und das funktionelle Monomer musste gut zu polymerisieren sein. Des Weiteren sollte der einzusetzende Vernetzer mit möglichst geringem Syntheseaufwand herzustellen sein. Unter Anderem erfüllen Thiolactone, mit ihrer quantitativen und raschen Ringöffnungsreaktion mit primären Aminen unter milden Reaktionsbedingungen, diese Anforderungen.<sup>[206]</sup>



**Abbildung 54:** Nukleophile Ringöffnung eines Thiolactons mit einem primären Amin gefolgt von einer Michael-Addition.

Die Arbeitsgruppe von Herrn DU PREZ entwickelte zudem eine einfache Synthese für ein polymerisierbares und vielseitig einsetzbares Thiolacton-basiertes Monomer ausgehend von *D,L*-Homocysteinhydrochlorid. Sie waren in der Lage aus diesem Monomer Homo- und Copolymere mit enger Molmassenverteilung herzustellen. Sie zeigten außerdem, dass die während der Reaktion entstehenden Thiole für weitere Funktionalisierungen der Polymere genutzt werden können.<sup>[207]</sup>



**Abbildung 55:** Eintopf Doppelmodifikation von Poly(NIPAAm-co-TlaAm) durch Ringöffnung und Michael-Addition.<sup>[207]</sup>

## Zielsetzung

Unter Verwendung des gleichen Prinzips wie in Abschnitt 5.1 sollten aus wässrigen mizellaren Lösungen der Polymere mit Hilfe von multifunktionellen, primären Aminen der Zugang zu polymeren Nanopartikeln ermöglicht werden. Durch die Verwendung des bioabbaubaren Diamins Cystamin sollte die Vernetzungsreaktion reversibel und die Nanopartikel somit bioabbaubar gemacht werden. Die Synthese dieser Nanopartikel und insbesondere der Umsatz der amphiphilen Polymere zu den Nanopartikeln und deren Abbau unter physiologischen Bedingungen sollte in diesem Abschnitt systematisch untersucht werden. Dabei sollten sowohl die Bedingungen der Vernetzungsreaktion selbst als auch die Architektur der zur Vernetzung verwendeten Polymere variiert werden. Abbildung 56 zeigt das verfolgte Syntheschema. Zunächst sollten die Präpolymere **PP4-6** mittels einer kationischen ringöffnenden Polymerisation synthetisiert werden. Nach der anschließenden RAFT-Polymerisation mit *n*-Butylacrylat und dem funktionellen Monomer **M1** sollten die Polymere **P4-6** erhalten werden, welche im letzten Schritt mit Cystamin zu den Nanopartikeln umgesetzt werden sollten.

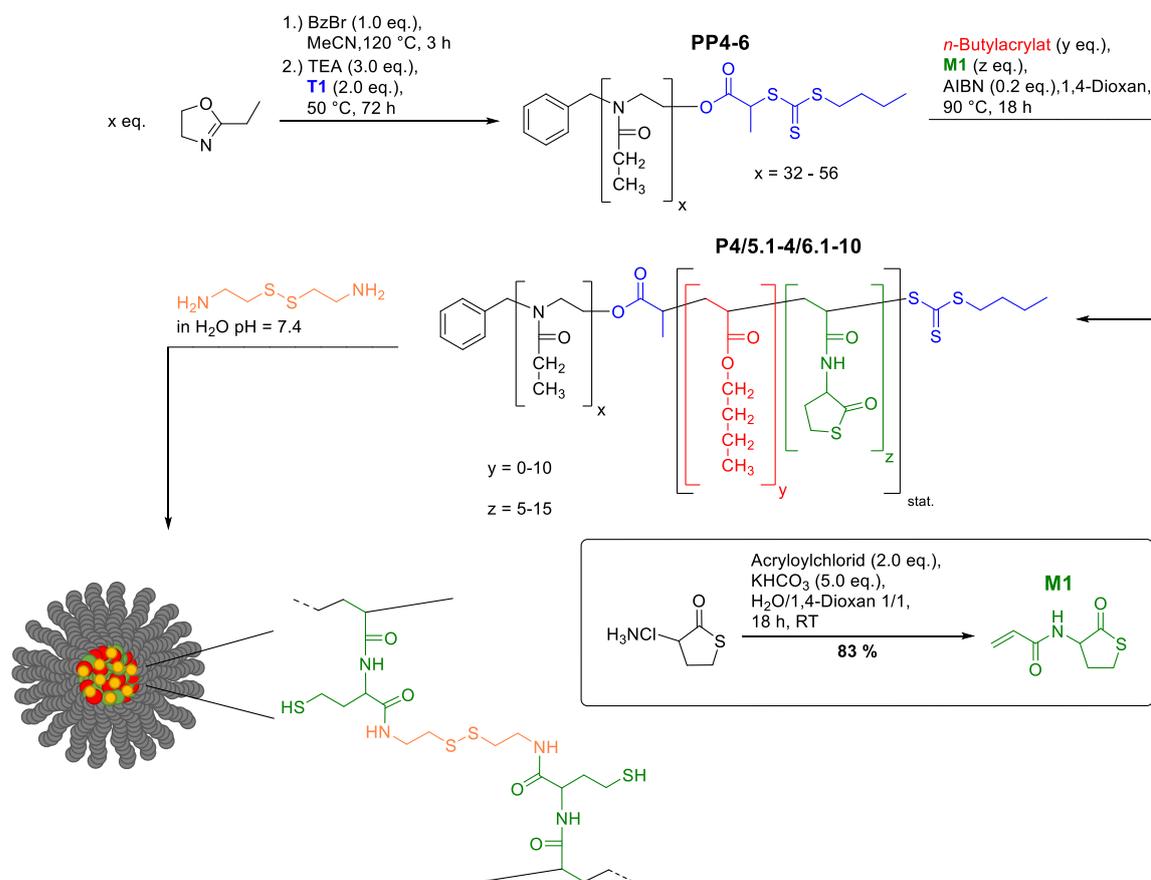


Abbildung 56: Synthese der amphiphilen Blockcopolymeren **P4-6** für die Vernetzung mit Cystamin.

## Polymersynthese

Das funktionelle Monomer **M1** wurde zuvor durch die Umsetzung von *D,L*-Homocysteinhydrochlorid mit Acryloylchlorid mit einer Ausbeute von 83 % erhalten. Anschließend wurden die drei Präpolymere synthetisiert und analysiert (Tabelle 9). **PP4** wurde für die Optimierung der Vernetzungsreaktion weiterverwendet, während die unterschiedliche Molmasse von **PP5** und **PP6** als erster Parameter für die Optimierung des Polymersystems genutzt wurde. Diese Polymere sollten zu einem späteren Zeitpunkt weiterverwendet werden.

**Tabelle 9:** Analytische Daten der Präpolymere **PP4-6**, bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR und GPC.

Polymer	$DP^a$ x (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$
<b>PP4</b>	56(50)	5880	4700	1.17	4820	1.16
<b>PP5</b>	32(30)	3500	3860	1.13	3960	1.12
<b>PP6</b>	51(50)	5390	4870	1.21	5000	1.20

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Als Initiator wurde für diese Polymere Benzylbromid und nicht Methyltriflat verwendet, da es in hoher Reinheit besser kommerziell verfügbar und einfacher zu handhaben ist. Allerdings zeigen die Polymere, welche mit Methyltriflat (**PP1-3**) synthetisiert wurden, eine etwas niedrigere Dispersität. Dennoch sind alle erhaltenen Polymere miteinander vergleichbar und sind für den vorgegebenen Zweck einsetzbar.

## Optimierung der Vernetzungsreaktion

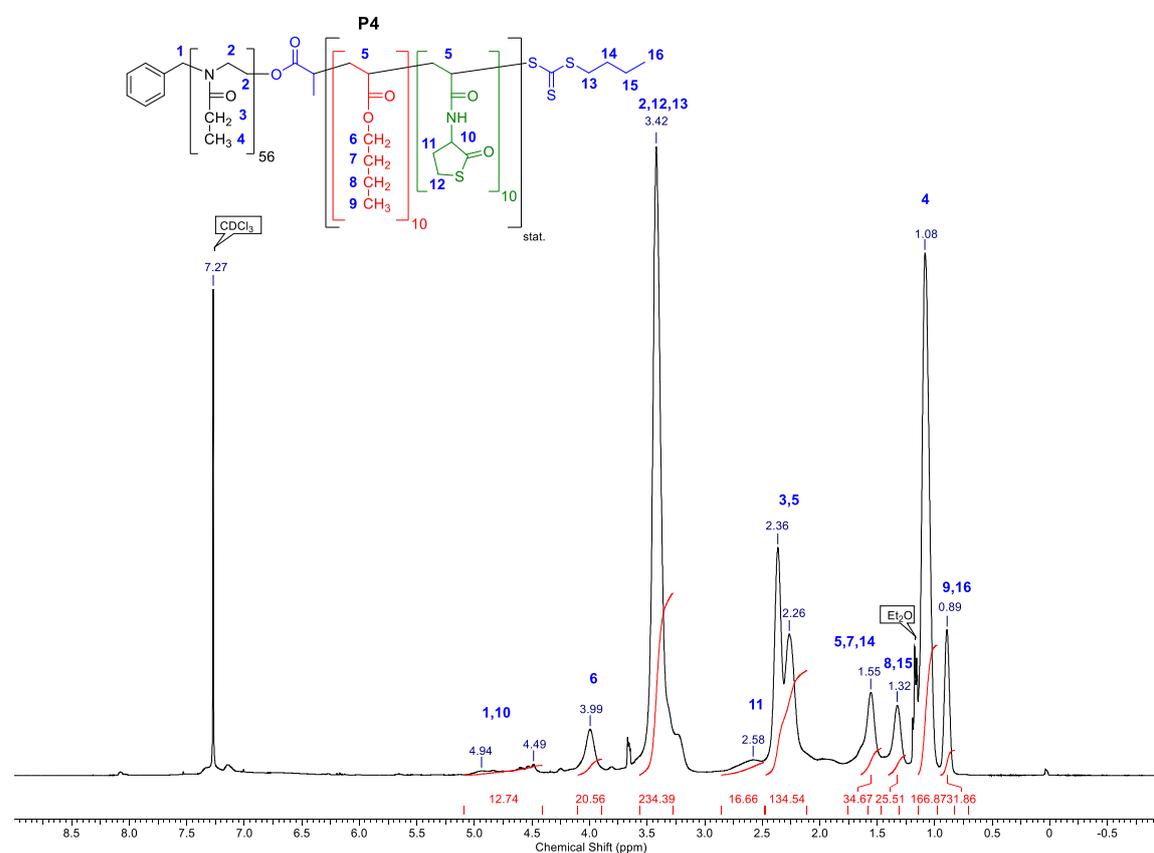
Als nächstes wurde die Vernetzungsreaktion systematisch untersucht. Das dafür, mittels RAFT-Polymerisation, hergestellte Polymer **P4** besitzt zehn Einheiten des funktionellen Monomers **M1** und zehn Einheiten des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat. Dies sollte zum einen für genug Vernetzungspunkte sorgen, um einen möglichst vollständigen Umsatz zum Nanopartikel gewährleisten zu können. Zum anderen sollte eine ausreichende Größe des hydrophoben Blocks eine effektive Mizellbildung gewährleisten.

**Tabelle 10:** Analytische Daten des Polymers **P4**, bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$ , GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P4</b>	56/10/10 (56/10/10)	8870	6220	1.24	6400	1.24	$19 \pm 2$ ( $0.158 \pm 0.016$ )

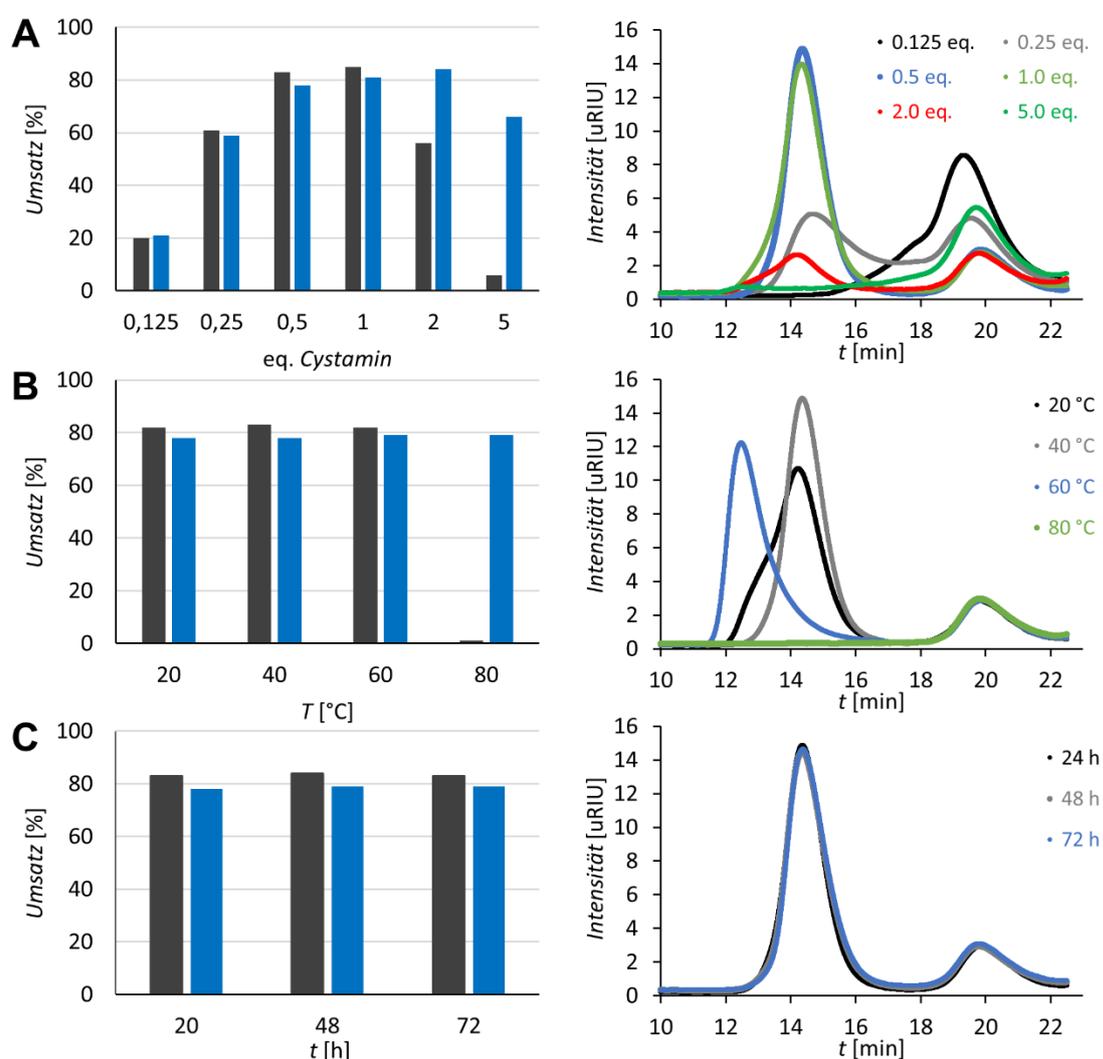
a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L).

Die analytischen Daten sind in Tabelle 10 zusammengefasst, wobei die tatsächliche Polymerzusammensetzung den theoretischen Werten entspricht. Erhalten wurde die Zusammensetzung aus dem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 57), welches auf das Signal der Methylgruppe der Oxazolineinheiten (**4**) referenziert wurde.

**Abbildung 57:**  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **P4** gemessen in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Die Signale **6** und **10** wurden für die Bestimmung der Wiederholungseinheiten gewählt. Das Polymer bildete in Wasser  $19 \pm 2$  nm große Mizellen, was eine Grundvoraussetzung für die spätere Vernetzung darstellte, da hierfür die mizellaren Aggregate in Wasser durch die Zugabe eines Diamins kovalent vernetzt werden sollten. Nach der erfolgreichen Polymersynthese wurden nun die Äquivalente des Vernetzers, die Reaktionszeit

sowie -temperatur variiert, um einen tieferen Einblick in die Vernetzungsreaktion zu erhalten. Die synthetisierten Nanopartikel wurden dabei wieder, wie in Abschnitt 5.1 beschrieben, mittels GPC und DLS und zusätzlich mit Hilfe von TEM-Messungen analysiert. Abbildung 58 fasst die Ergebnisse zusammen. Zunächst wurden die Äquivalente des Vernetzers variiert (**A**). Diese wurden auf die Einheiten des funktionellen Monomers **M1** pro Polymerkette referenziert. Theoretisch sollte der Einsatz von 0.5 eq. des Vernetzers zu einem vollständigen Umsatz der Thiolacton-Funktionalitäten führen, da dieser zwei Amine pro Vernetzermolekül enthält. Die experimentellen Ergebnisse stützen diese Hypothese, da der Umsatz der Reaktion von 0.125 bis 0.5 eq. bis zu einem Wert von 80 % anstieg.



**Abbildung 58:** Links: Einfluss der (A) Vernetzer-Äquivalente, (B) Reaktionstemperatur und (C) Reaktionszeit auf den Umsatz von Polymer **P4** zum vernetzten Nanopartikel, bestimmt *via* GPC. (schwarz: direkter Vergleich der Eluogramflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz); rechts: entsprechende GPC-Eluogramme der verschiedenen Nanopartikel.

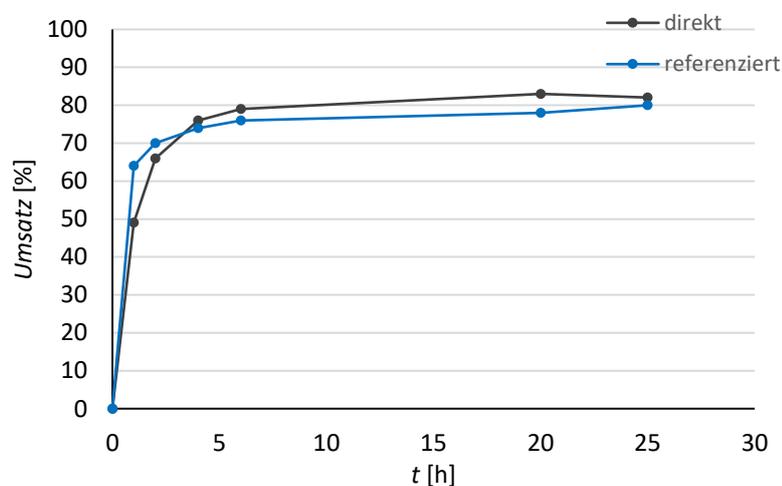
**Tabelle 11:** Ergebnisse der DLS- und GPC-Messungen der Optimierung der Vernetzungsreaktion.

NP	eq. Cystamin	$T$ [°C]	$t$ [h]	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	$M_n^b$ [g/mol]	$\mathcal{D}^b$
4.1	0.5	40	20	18 ± 1 (0.186 ± 0.021)	23 ± 3 (0.091 ± 0.019)	250 500	1.44
4.2	0.5 (HDA)	40	20	17 ± 2 (0.156 ± 0.017)	20 ± 2 (0.226 ± 0.011)	215 800	1.65
4.3	0.5	22	20	17 ± 2 (0.249 ± 0.014)	27 ± 2 (0.198 ± 0.008)	329 100	2.04
4.4	0.5	60	20	129 ± 20* (0.279 ± 0.020)	613 ± 101* (0.168 ± 0.031)	1 117 000	2.45
4.5	0.5	80	20	114 ± 22* (0.291 ± 0.016)	311 ± 31* (0.134 ± 0.070)	---	---
4.6	0.125	40	20	19 ± 1 (0.182 ± 0.026)	290 ± 249 (0.407 ± 0.202)	---	---
4.7	0.25	40	20	35 ± 5 (0.280 ± 0.034)	17 ± 3 (0.152 ± 0.029)	124 800	1.85
4.8	1	40	20	19 ± 3 (0.182 ± 0.026)	19 ± 4 (0.240 ± 0.026)	250 300	1.91
4.9	2	40	20	26 ± 8* (0.280 ± 0.069)	22 ± 4* (0.258 ± 0.040)	278 500	2.40
4.10	5	40	20	17 ± 3* (0.338 ± 0.086)	171 ± 83* (0.305 ± 0.093)	1 430 700	1.87
4.11	0.5	40	48	20 ± 2 (0.193 ± 0.010)	18 ± 3 (0.171 ± 0.010)	223 100	1.58
4.12	0.5	40	72	21 ± 3 (0.168 ± 0.026)	23 ± 1 (0.158 ± 0.032)	217 600	1.54
4.13	1 (HexA)	40	20	42 ± 14 (0.291 ± 0.019)	19 ± 3 (0.203 ± 0.030)	---	---

a) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser oder Methanol ( $c = 0.1$  mg/mL); b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); \*: Proben schlecht löslich,

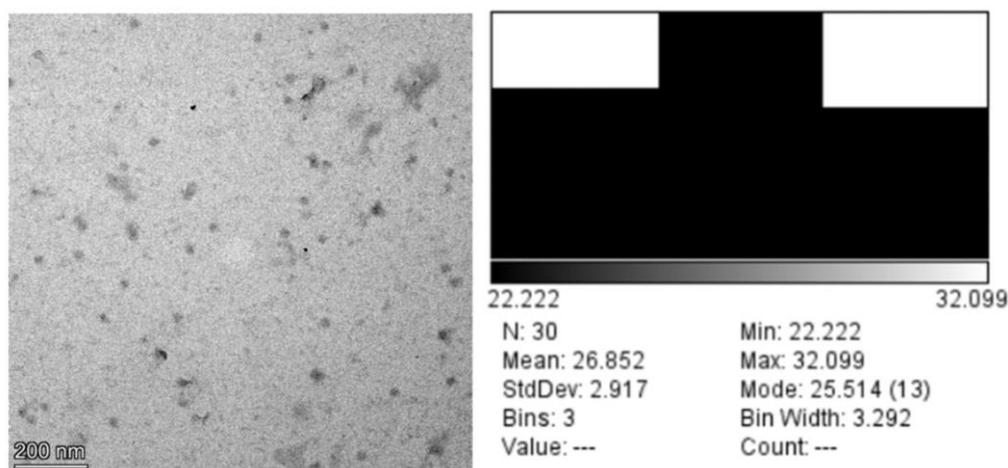
Eine weitere Erhöhung der Vernetzermenge führte nicht zu einer Verbesserung des Umsatzes. Die Verwendung von zwei oder mehr Äquivalenten des Vernetzers führte zu unlöslichen Nanopartikeln. Dies spiegelte sich ebenfalls in den erhaltenen Größen der DLS-Messungen wider. Besonders im nicht selektiven Lösungsmittel Methanol vervielfältigte sich die Größe der Nanopartikel. Auch die berechneten Molmassen der Nanopartikel und deren Dispersitäten stiegen an, wobei besonders ersteres ebenfalls für einen Anstieg der Nanopartikelgröße spricht. Für weitere Experimente wurden daher 0.5 eq. des Vernetzers eingesetzt, da dies bereits eine effektive Vernetzung gewährleistet.

Als nächstes wurde der Einfluss der Reaktionstemperatur auf den Umsatz der Vernetzung untersucht (**B**). Die ersten Experimente wurden bei 40 °C durchgeführt. Es zeigte sich, dass bereits Raumtemperatur für eine effektive Vernetzung ausreichend ist. Die Erhöhung der Temperatur auf 60 °C und besonders auf 80 °C führte erneut zu unlöslichen Nanopartikeln. Während bei 60 °C die berechneten Umsätze für beide Auswertungsmethoden weiterhin über 80 % lagen, zeigte sich bei 80 °C, dass die Partikel auch in DMF unlöslich waren und so der direkte Vergleich der Signale im GPC-Eluogramm kein sinnvolles Ergebnis lieferte. Nur der Vergleich des verbleibenden Polymersignals führte zu einem sinnvollen Ergebnis in der gleichen Größenordnung wie für die anderen Reaktionstemperaturen. Des Weiteren fiel auf, dass auch die Signalform der Nanopartikel im Eluogramm mit der Reaktionstemperatur korrelierte. Für 20 °C zeigte sich eine hochmolekulare Schulter, die bei 40 °C nicht mehr erkennbar ist. Bei 60 °C verdreifachte sich die berechnete Molmasse des Partikels und das Signal wies ein Tailing auf. Die Nanopartikel, welche bei 40 °C synthetisiert wurden, wiesen die niedrigste Dispersität auf und entsprachen daher am ehesten dem Ziel wohl definierte, monodisperse Nanopartikel herzustellen. Die Variation der Reaktionszeit ließ keinerlei Trends erkennen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass bereits 20 Stunden ausreichend für eine vollständige Reaktion sind. Für einen detaillierteren Einblick in die Kinetik der Vernetzungsreaktion wurden weitere, zeitabhängige GPC Messungen durchgeführt. Dabei wurden zu festen Zeitpunkten Proben aus einer Reaktionslösung entnommen und analysiert. Abbildung 59 zeigt den Umsatz der Vernetzungsreaktion in Abhängigkeit der Reaktionszeit. Es zeigte sich, dass die Reaktion bereits nach vier bzw. sechs Stunden nahezu abgeschlossen war, unabhängig von der verwendeten Auswertungsmethode.



**Abbildung 59:** Nanopartikelumsatz in Abhängigkeit der Reaktionszeit (40 °C, 0,5 eq. Cystamin), bestimmt *via* GPC durch direkten Vergleich der Signale (schwarz) und Vergleich mit der polymeren Referenz (blau).

Die mittels DLS-Messungen erhaltenen Größen und Dispersitäten der verschiedenen Nanopartikel zeigten keinerlei Trends und befanden sich alle im gleichen Größenbereich wie die Polymermizellen vor der Vernetzungsreaktion. Einzige Ausnahmen bildeten die unlöslichen Nanopartikel. Daher kann davon ausgegangen werden, dass nur die Polymerarchitektur einen Einfluss auf die Nanopartikelgröße ausübt. Die Experimente für die nun anschließende, systematische Untersuchung des Einflusses der Polymerarchitektur auf die Nanopartikelsynthese wurden bei 40 °C für 20 Stunden und 0.5 eq. Cystamin durchgeführt. Zur zusätzlichen Verifizierung der Nanopartikelform und -größe wurden TEM-Messungen durchgeführt. Abbildung 60 zeigt die Nanopartikel und ihre Größenverteilung. Die Aufnahmen zeigen sphärische Nanopartikel in der gleichen Größenordnung wie die Ergebnisse der DLS-Messungen.



**Abbildung 60:** TEM-Aufnahmen von **NP4.1** in H<sub>2</sub>O ( $c = 0.01$  mg/mL). Anfärbung mit Uranylacetat.

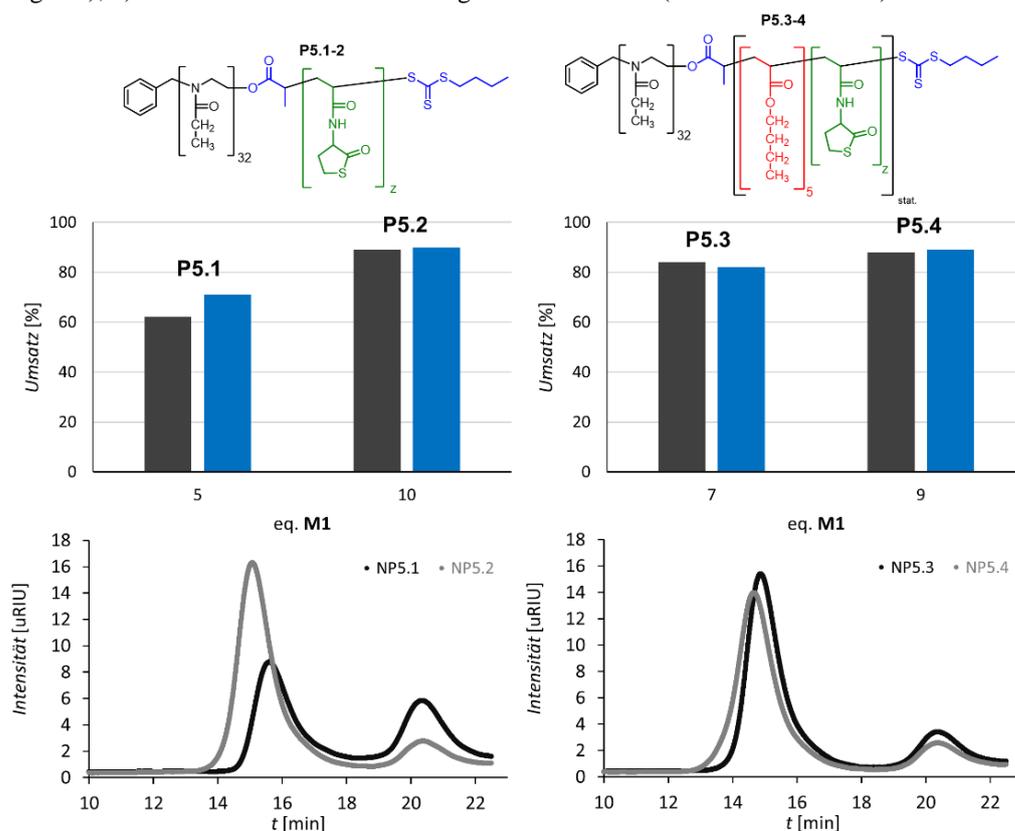
Nachdem die einzelnen Reaktionsparameter der Vernetzungsreaktion eingehend untersucht wurden, wurde das Augenmerk im nächsten Abschnitt auf mögliche Einflüsse der Polymerarchitektur auf die Vernetzung und auf die Nanopartikeleigenschaften gelegt. Dazu wurden, ausgehend von den Präpolymeren **PP5** und **PP6**, insgesamt 14 Polymere mit variierenden Zusammensetzungen synthetisiert. Dabei sollten drei Parameter besonders untersucht werden: die Molmasse, die Menge des vernetzenden Monomers **M1** und die Menge des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat. Die Resultate der NMR-, GPC- und DLS-Messungen für die Polymere **P5.1-4** sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Dispersitäten und Zusammensetzungen waren in guter Übereinstimmung mit den theoretischen Werten. In den DLS-Messungen zeigte sich, dass der Einsatz des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat den Durchmesser signifikant erhöhte und allgemein ein Polymer mit längerem hydrophobem Teil auch größere Mizellen bildete. Die Nanopartikel wurden mit

den optimierten Bedingungen aus dem vorherigen Abschnitt hergestellt. Abbildung 61 zeigt die Vernetzungseffektivität und die GPC-Elugramme der daraus erhaltenen Nanopartikel.

**Tabelle 12:** Analytische Daten der Polymere **P5.1-4** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P5.1</b>	32/0/5 (32/0/5)	4360	4740	1.12	4850	1.12	$12 \pm 1$ ( $0.173 \pm 0.018$ )
<b>P5.2</b>	32/0/10 (32/0/10)	5220	4200	1.33	4350	1.32	$12 \pm 1$ ( $0.118 \pm 0.022$ )
<b>P5.3</b>	32/5/7 (32/5/7)	5430	4430	1.27	4570	1.27	$15 \pm 2$ ( $0.059 \pm 0.016$ )
<b>P5.4</b>	32/5/10 (32/6/9)	5810	4650	1.28	4800	1.27	$21 \pm 4$ ( $0.228 \pm 0.036$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L).



**Abbildung 61:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers **M1** und des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat sowie deren Verhältnis auf die, mittels GPC bestimmte, Nanopartikelbildung. (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz); Unten: entsprechende GPC-Elugramme der Nanopartikel.

**NP5.2** wurde zu 90 % zum Nanopartikel vernetzt und damit ca. 20 % mehr als **NP5.1**. Grund dafür könnte die Verdopplung der Menge des vernetzenden Monomers **M1** von 5 auf 10 Einheiten pro Polymerkette sein. Die Verwendung des hydrophoben Monomers schien keinen großen Einfluss auf die Vernetzungsreaktion zu besitzen, da **NP5.4** einen nahezu identischen Umsatz zum Nanopartikel aufwies wie **NP5.2** ohne dieses Monomer. Der Umsatz des Nanopartikels **NP5.3** war mit 82 % und sieben Wiederholungseinheiten von **M1** genau zwischen dem von **NP5.1** und **NP5.4** angesiedelt. Dies passt zu der Theorie, dass mit steigender Menge des vernetzenden Monomers **M1** auch die Effektivität der gesamten Vernetzungsreaktion ansteigt. Wie schon bei der Optimierung der Reaktionsparameter beschrieben, wuchs die Molmasse der Nanopartikel mit zunehmendem hydrodynamischem Durchmesser in Wasser und Methanol an (Tabelle 13). Außerdem schien es, dass die kleineren Molmassen der Präkursor-Polymere einen positiven Einfluss auf den Umsatz zu den Nanopartikeln zu haben, da **NP5.2** und **NP5.4** einen 10 % höheren Umsatz als z.B. **NP4.1** aufwiesen. Um diese Hypothese zu untersuchen, wurden insgesamt zehn Polymere mit größeren Molmassen und variierenden Mengen der hydrophoben Monomere synthetisiert. Des Weiteren war der Einfluss von *n*-Butylacrylat auf die Vernetzungsreaktion noch zu untersuchen.

**Tabelle 13:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP5.1-4** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	$M_n^b$ [g/mol]	$\mathcal{D}^b$
<b>5.1</b>	7 ± 2 (0.305 ± 0.075)	7 ± 1 (0.260 ± 0.056)	79 100	1.23
<b>5.2</b>	14 ± 1 (0.150 ± 0.040)	17 ± 1 (0.123 ± 0.028)	118 700	1.32
<b>5.3</b>	19 ± 1 (0.199 ± 0.029)	16 ± 2 (0.170 ± 0.034)	136 200	1.38
<b>5.4</b>	17 ± 2 (0.211 ± 0.015)	18 ± 3 (0.187 ± 0.009)	170 200	1.56

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Tabelle 14 zeigt die analytischen Ergebnisse der zehn synthetisierten Polymere. Die Wiederholungseinheiten von **M1** wurden dabei von 5-20 variiert und die des hydrophoben Monomers von 0-10. Die experimentell erhaltenen Zusammensetzungen stimmten gut mit den theoretisch erwarteten überein und die Molmassen und Dispersitäten lagen ebenfalls in der erwarteten Größenordnung. Die DLS-Messungen zeigten, dass der hydrodynamische

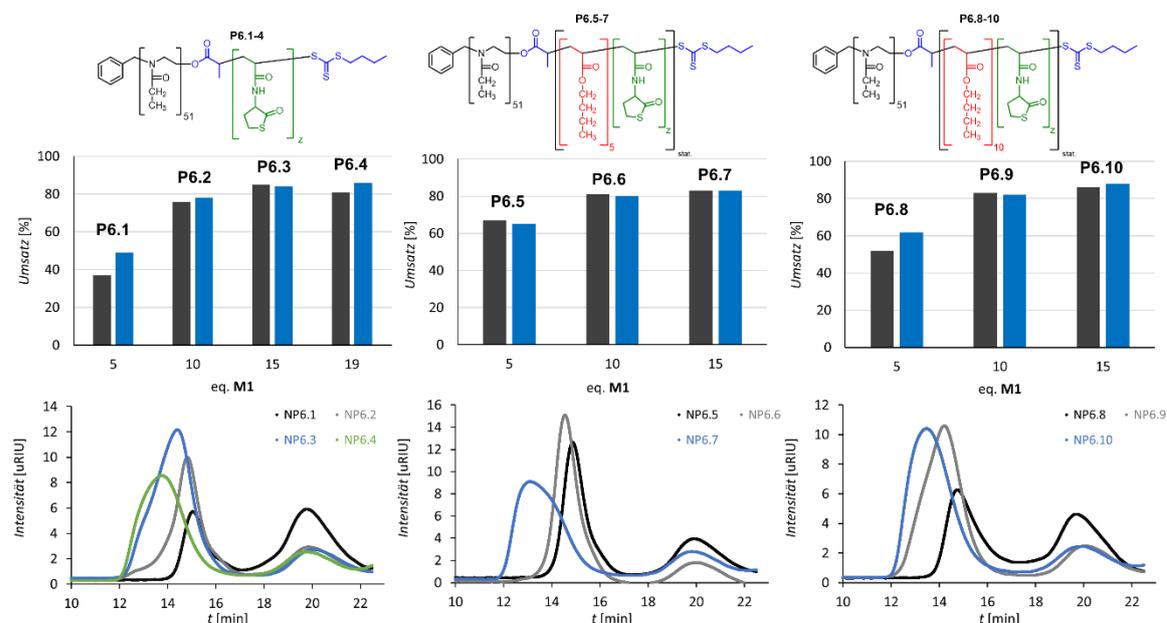
Durchmesser der Polymere mit zunehmender Länge des hydrophoben Blocks anstieg, wie zuvor schon bei den Polymeren **P5.1-4** beobachtet. Des Weiteren fiel auf, dass trotz der gleichen Zusammensetzung des hydrophoben Segments, einige Polymere **P6.x** größere Durchmesser aufwiesen als die entsprechenden Polymere **P5.x**. So hatte das Polymer **P6.1** einen ca. 40 % größeren Mizellendurchmesser als das Polymer **P5.1**. Da diesmal auch längere hydrophobe Blöcke synthetisiert wurden, waren Löslichkeitsgrenzen beobachtbar. Die Polymere **P6.4**, **P6.7** und **P6.10** mit 20 bzw. 25 Wiederholungseinheiten im hydrophoben Block waren nur noch schlecht in Wasser löslich. Die letzten gut löslichen Polymere hatten ein Verhältnis vom hydrophilen zum hydrophoben Segment von 2.5-3.0. Dieser Wert war in Übereinstimmung mit den gut löslichen Polymeren **P5.1-4**, welche ebenfalls ein maximales Verhältnis von 2.3-3.2 aufwiesen. Als nächstes wurden die Nanopartikel mit den optimierten Bedingungen aus dem vorherigen Abschnitt synthetisiert.

**Tabelle 14:** Analytische Daten der Polymere **P6.1-10** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P6.1</b>	51/0/5 (51/0/5)	6250	5470	1.32	5930	1.29	10 ± 2 (0.387 ± 0.033)
<b>P6.2</b>	51/0/10 (51/0/10)	7100	5920	1.36	6400	1.33	16 ± 2 (0.249 ± 0.028)
<b>P6.3</b>	51/0/14 (51/0/15)	7790	6520	1.42	7040	1.39	27 ± 3 (0.215 ± 0.016)
<b>P6.4</b>	51/0/19 (51/0/20)	8640	7100	1.44	7630	1.40	45 ± 10* (0.279 ± 0.009)
<b>P6.5</b>	51/5/5 (51/5/5)	6890	6130	1.35	6620	1.32	18 ± 2 (0.222 ± 0.027)
<b>P6.6</b>	51/5/10 (51/5/10)	7740	6380	1.42	6890	1.38	21 ± 2 (0.199 ± 0.012)
<b>P6.7</b>	51/6/15 (51/5/15)	8730	6860	1.44	7390	1.40	27 ± 4* (0.285 ± 0.017)
<b>P6.8</b>	51/9/5 (51/10/5)	7400	6060	1.39	6550	1.35	18 ± 2 (0.162 ± 0.018)
<b>P6.9</b>	51/11/10 (51/10/10)	8500	6590	1.43	7110	1.39	32 ± 5 (0.178 ± 0.008)
<b>P6.10</b>	51/10/14 (51/10/15)	9070	7160	1.45	7700	1.41	42 ± 11* (0.301 ± 0.046)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L); \*: schlecht löslich in H<sub>2</sub>O.

Abbildung 62 zeigt die Umsätze der Vernetzungsreaktion, sowie die entsprechenden GPC-Elugramme. Die Ergebnisse für **NP6.1-4** deckten sich mit denen von **NP5.1-2**. Auch hier stieg der Umsatz von ca. 45 % auf 80 % bei der Erhöhung der Monomermenge von **M1** von fünf auf zehn Wiederholungseinheiten. Eine weitere Erhöhung auf 15 (**NP6.3**) bzw. 19 (**NP6.4**) Einheiten führte nicht zu einer weiteren Erhöhung des Umsatzes. Dies legt die Vermutung nahe, dass ca. 10 Wiederholungseinheiten des vernetzenden Monomers **M1** für eine effektive Vernetzung der Nanopartikel benötigt werden. Für die Nanopartikel **NP6.5-7** und **NP6.8-10**, mit zusätzlichen fünf oder zehn Wiederholungseinheiten *n*-Butylacrylat, war dieser Trend ebenfalls erkennbar. Auch hier erhöhte sich der Umsatz bei einer Erhöhung der Wiederholungseinheiten von **M1** von fünf auf zehn Einheiten und eine weitere Erhöhung hatte keinen weiteren positiven Effekt. Die Umsätze waren mit ca. 80 % in der gleichen Größenordnung wie für die Nanopartikel **NP6.1-4**. Ein weiterer Zusammenhang, der sich bereits bei **NP5.1-4** angedeutet hatte, war der höhere Umsatz der Vernetzungsreaktion für Polymere mit *n*-Butylacrylat. Dies zeigte sich wieder nur für die Polymere mit fünf Wiederholungseinheiten **M1**. Hier stieg der Umsatz von ca. 45 % (**NP6.1**) auf 66 % (**NP6.5**) bzw. 62 % (**NP6.8**) an. Ein möglicher Grund hierfür könnte der erhöhte hydrophobe Charakter der Polymere und die damit verbundene verbesserte Fähigkeit mizellare Strukturen auszubilden und hydrophobe Moleküle in den Kern dieser Mizellen einzulagern, sein.



**Abbildung 62:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers **M1** und des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat sowie deren Verhältnis auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Elugramme der Nanopartikel.

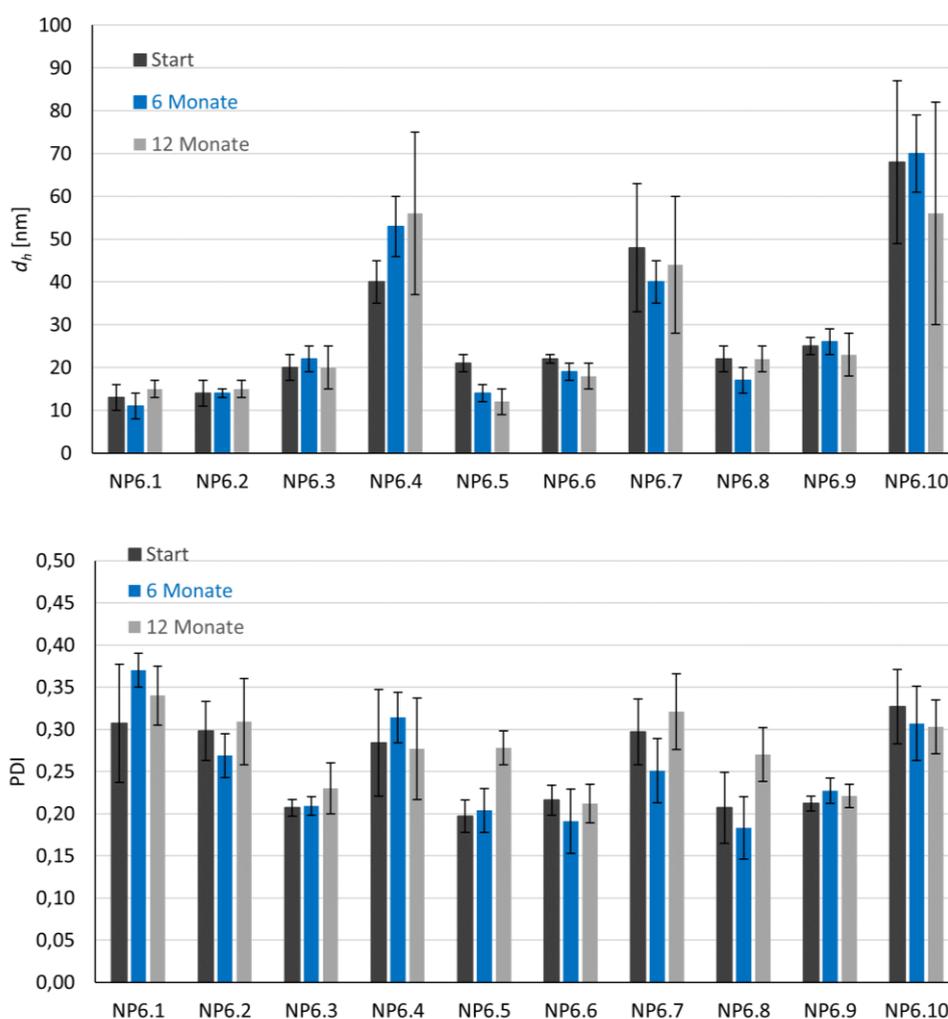
Der Umsatz der Vernetzungsreaktion war für die Nanopartikel **NP6.1-10** ca. 10 % geringer als der der Nanopartikel **NP5.1-4**. Polymere mit kleineren Molmassen scheinen also die Bildung der Nanopartikel zu verbessern. Die hydrodynamischen Durchmesser der Nanopartikel verhielten sich ähnlich zu den Mizellgrößen der Polymere. So korrelierte die Größe der Nanopartikel mit der Länge des hydrophoben Blocks der Polymere. Beispielsweise stieg der Durchmesser der Nanopartikel in Wasser für **NP6.1-4** von  $13 \pm 3$  nm auf  $40 \pm 5$  nm an (Tabelle 15). Die gemessenen Durchmesser in Wasser und Methanol unterschieden sich kaum, sodass von einer engmaschigen, gleichmäßigen Vernetzung ausgegangen werden kann und das nicht selektive Lösemittel Methanol nur eine geringe Quellung verursachte. Die schlecht wasserlöslichen Polymere **P6.4/7/10** bildeten ebenfalls schlecht lösliche Nanopartikel. Auch die *via* GPC ermittelten Molmassen und Dispersitäten der Nanopartikel korrelierten mit den hydrodynamischen Durchmessern.

**Tabelle 15:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP6.1-10** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$
<b>6.1</b>	$13 \pm 3$ (0.307 $\pm$ 0.070)	$13 \pm 2$ (0.231 $\pm$ 0.057)	115 500	1.42
<b>6.2</b>	$14 \pm 3$ (0.298 $\pm$ 0.035)	$14 \pm 2$ (0.274 $\pm$ 0.071)	174 600	2.00
<b>6.3</b>	$20 \pm 3$ (0.207 $\pm$ 0.010)	$30 \pm 4$ (0.228 $\pm$ 0.009)	287 700	2.14
<b>6.4</b>	$40 \pm 5^*$ (0.284 $\pm$ 0.063)	$128 \pm 23^*$ (0.321 $\pm$ 0.009)	387 600	2.42
<b>6.5</b>	$21 \pm 2$ (0.197 $\pm$ 0.019)	$17 \pm 2$ (0.191 $\pm$ 0.025)	150 800	1.30
<b>6.6</b>	$22 \pm 1$ (0.216 $\pm$ 0.018)	$22 \pm 1$ (0.180 $\pm$ 0.016)	183 200	1.45
<b>6.7</b>	$48 \pm 15^*$ (0.297 $\pm$ 0.039)	$69 \pm 14^*$ (0.323 $\pm$ 0.028)	428 300	3.04
<b>6.8</b>	$22 \pm 3$ (0.207 $\pm$ 0.042)	$16 \pm 2$ (0.311 $\pm$ 0.022)	129 800	1.52
<b>6.9</b>	$25 \pm 2$ (0.212 $\pm$ 0.009)	$25 \pm 2$ (0.181 $\pm$ 0.005)	306 400	2.05
<b>6.10</b>	$68 \pm 19^*$ (0.327 $\pm$ 0.044)	$637 \pm 94^*$ (0.115 $\pm$ 0.064)	392 200	2.69

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); \*: Proben schlecht löslich.

So stiegen sowohl die Molmasse als auch die Dispersität mit steigender Nanopartikelgröße an. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die synthetisierten Nanopartikel weitaus effektiver vernetzt werden konnten als jene, die über die Makro-RAFT Methode synthetisiert wurden. Die Polymere müssen mindestens zehn Wiederholungseinheiten des vernetzenden Monomers **M1** enthalten, um effektiv zu Nanopartikeln vernetzt werden zu können. Die Molmasse und die zusätzliche Verwendung von *n*-Butylacrylat spielen für die Vernetzungsreaktion nur eine untergeordnete Rolle. Um eine größtmögliche Variabilität der Polymere und Nanopartikel gewährleisten zu können, sollten für mögliche Anwendungen Polymere mit größeren Molmassen (wie **P6.x**) verwendet werden, da hier ein gutes Verhältnis zwischen Reaktivität und Flexibilität bei der Gestaltung der Polymere vorliegt. Da die Lagerstabilität besonders für viele medizinische Anwendungen interessant ist, wurden die DLS-Proben dieser Nanopartikel über insgesamt 12 Monate mehrmals vermessen, um die Lagerstabilität in gelöster Form bei Raumtemperatur zu untersuchen.

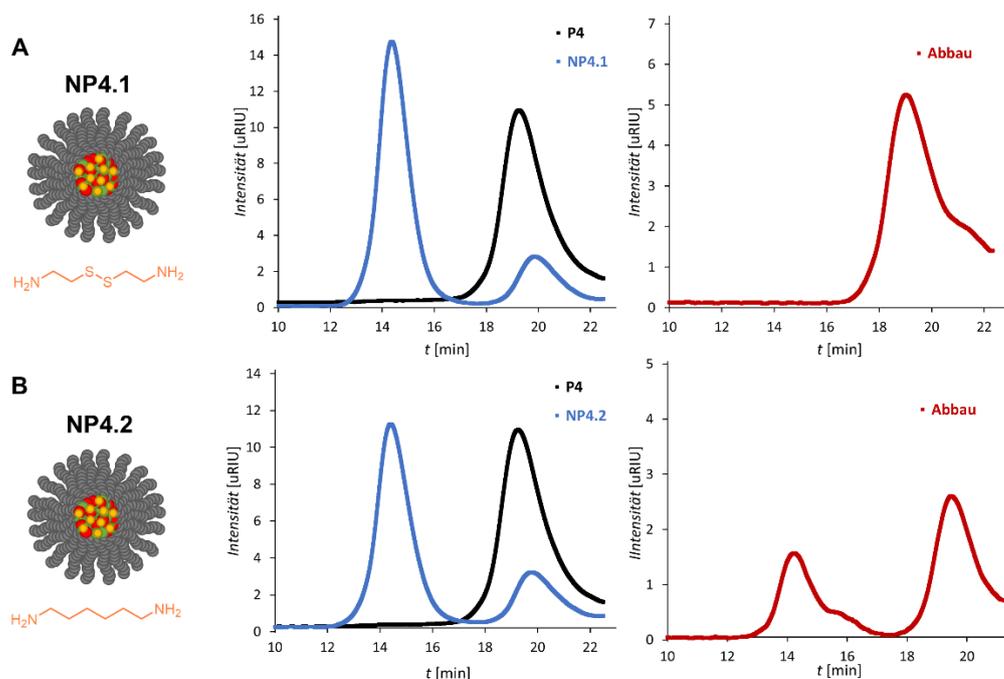


**Abbildung 63:** Ergebnisse der DLS-Langzeitmessungen der Nanopartikel NP6.1-10 über 12 Monate in H<sub>2</sub>O (c = 0.1 mg/mL).

Erfreulicherweise zeigten die Messungen keine große Varianz, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Partikel mindestens ein Jahr in Lösung gelagert werden können. Die hydrodynamischen Durchmesser änderten sich in dieser Zeit nur marginal und auch die Polydispersitäten stiegen nur für einige Nanopartikel etwas an. Die Nanopartikel **NP6.1-10** scheinen daher alle nötigen Voraussetzungen für mögliche biomedizinische Anwendungen zu erfüllen. Der letzte noch zu untersuchende Parameter war die Bioabbaubarkeit der Partikel. Diese sollte *via* GPC- und DLS-Messungen analysiert werden.

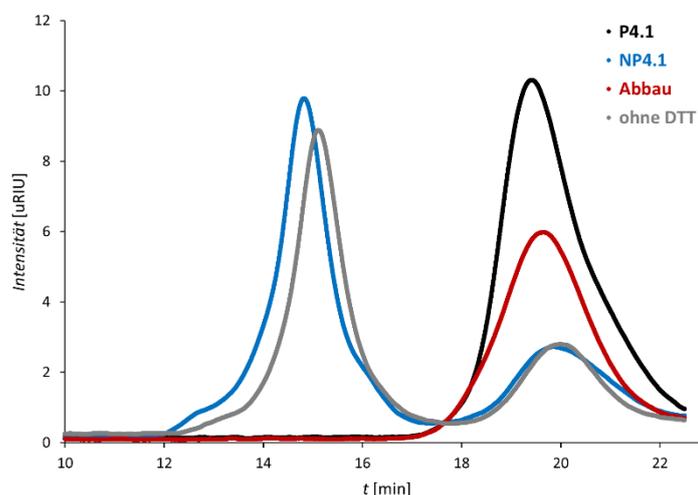
### Abbau GPC

Nach der Optimierung der Vernetzungsreaktion sollte in diesem Abschnitt die Bioabbaubarkeit der Nanopartikel untersucht werden. Wie bereits in Abschnitt 2 beschrieben, ist die Abbaubarkeit eine essenzielle Voraussetzung für biomedizinische Anwendungen der Nanopartikel. Das als Vernetzer eingesetzte Cystamin enthält eine reduktiv spaltbare Disulfidbindung, welche in einer reduktiven zellulären Umgebung gespalten werden kann. Um diese Umgebung zu simulieren, wurde 1,4-Dithiothreitol (DTT) verwendet. Diese Substanz wurde bereits für eine Vielzahl solcher Abbaureaktionen verwendet und hat sich in der Literatur als ein Standard etabliert. Für die Simulation einer intrazellulären Umgebung wird eine 10 mM DTT-Lösung, meist in einer wässrigen Pufferlösung, verwendet.<sup>[208,209]</sup>



**Abbildung 64:** Abbauverhalten der Nanopartikel **NP4.1** (A) und **NP4.2** (B), analysiert *via* GPC-Messungen. Links: GPC-Eluogramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung. Rechts: GPC-Eluogramme nach Abbau der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

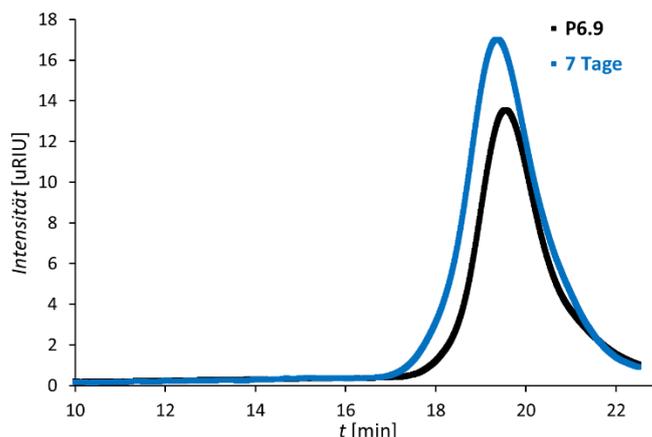
Analysiert wurde die Bioabbaubarkeit zunächst *via* GPC-Messungen. Bei einem erfolgreichen und vollständigen Abbau sollte das zweite, hochmolekulare (linke), Signal im Elugramm verschwinden. Abbildung 64 zeigt das Abbauverhalten des Nanopartikels **NP4.1** (A). Auf der linken Seite sind die Elugramme vor und nach der Vernetzung des Nanopartikels gezeigt. Auf der rechten Seite ist das Elugramm nach dem Abbau für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH 7.5) und 10 mM DTT zu sehen. Das hochmolekulare Signal des Nanopartikels ist nicht mehr detektierbar. Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Nanopartikel vollständig abgebaut wurde. Des Weiteren wurde untersucht, ob die Nanopartikel nur in reduktiver Umgebung abgebaut werden. Dies ist für mögliche Anwendungen entscheidend, da der Abbau nur intrazellulär stattfinden sollte. Zudem sollte so verifiziert werden, dass alle Vernetzungspunkte Disulfidbindungen enthalten. Abbildung 65 zeigt exemplarisch die GPC-Elugramme für **NP4.1** vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung, sowie nach der Abbaureaktion mit (rot) und ohne (grau) DTT. Das graue Elugramm glich dem Elugramm vor dem Abbau, was den Schluss zulässt, dass nur das in der Pufferlösung enthaltene DTT, und die damit verbundene reduktive Umgebung, für das Abbauverhalten verantwortlich ist. Die Nanopartikel schienen, zumindest für einen Tag, auch in Pufferlösung bei Körpertemperatur und nicht nur in wässriger Lösung bei Raumtemperatur stabil zu sein.



**Abbildung 65:** Abbauverhalten des Nanopartikels **NP4.1** analysiert *via* GPC-Messungen. Schwarz: Polymer vor der Vernetzung; Blau: Nanopartikel nach der Vernetzung; Rot: Nanopartikel nach Abbau für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT; Grau: Nanopartikel nach Abbau für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM).

Es wurde des Weiteren untersucht, ob die Polymere unter den simulierten intrazellulären Bedingungen stabil sind. Besonderes Augenmerk sollte dabei auf den Ester gelegt werden, der die zwei Polymersegmente miteinander verbindet, da dieser unter den leicht basischen

Bedingungen hydrolysiert werden könnte. Dafür wurde das Polymer **P6.9**, welches nahezu die gleiche Zusammensetzung wie **P4** besitzt, ausgewählt und nach einer Woche bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH 7.5) und 10 mM DTT mittels GPC und NMR analysiert. Abbildung 66 zeigt die GPC-Elugramme vor und nach der Reaktion. Die numerische Analyse der Elugramme lieferte nur geringe Unterschiede. Auch die *via* NMR bestimmte Zusammensetzung des Polymers war vor und nach der Reaktion nahezu identisch (vgl. Tabelle 16).



**Abbildung 66:** Abbauverhalten des Polymers **P6.9** gemessen via GPC. Polymer vor (schwarz) und nach sieben Tagen (blau) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT bei 36 °C.

Daher kann davon ausgegangen werden, dass der Ester, der die beiden Polymersegmente miteinander verbindet, unter den gegebenen Bedingungen stabil ist.

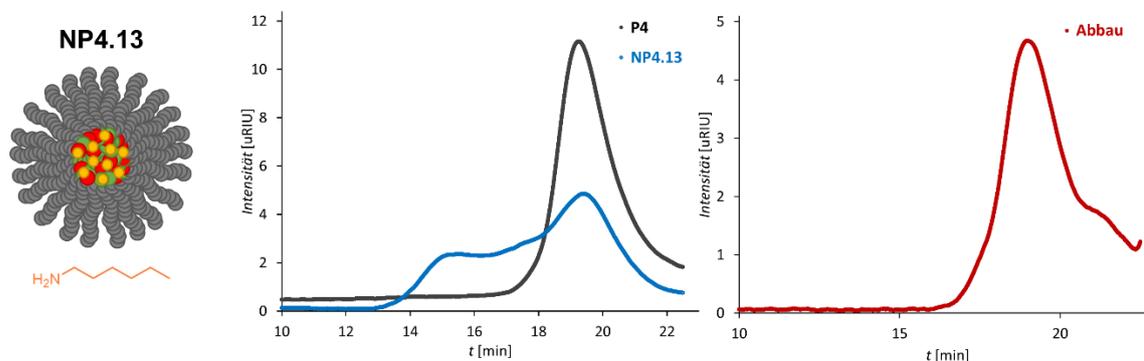
**Tabelle 16:** Analytische Ergebnisse der Langzeitmessung von Polymer **P6.9** in PBS-Puffer (10 mM) bei 36 °C.

Polymer	DP x/y/z (theo.)	$M_n^a)$ [g/mol]	$M_n^b)$ [g/mol]	$\bar{D}^b)$
<b>6.9</b>	51/11/10 (51/10/10)	8500	6612	1.27
<b>6.9*</b>	51/9/8 (51/10/10)	8030	7455	1.30

a) bestimmt via  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3 \text{ mg/mL}$ ); \*: analysiert nach 7 Tagen bei 36 °C in PBS Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

Um zu verifizieren, dass der Abbau ausschließlich auf die reduktive Spaltung der Disulfidbindung zurückzuführen ist, wurde ein Referenzpartikel (**NP4.2**) mit dem nicht abbaubaren Vernetzer 1,6-Hexylendiamin (HDA) synthetisiert und auf sein Abbauverhalten hin analysiert. Die Nanopartikel **NP4.1** und **NP4.2** wiesen eine nahezu gleiche Vernetzung auf und die Vernetzer besitzen die gleiche Kettenlänge. Daher sollte

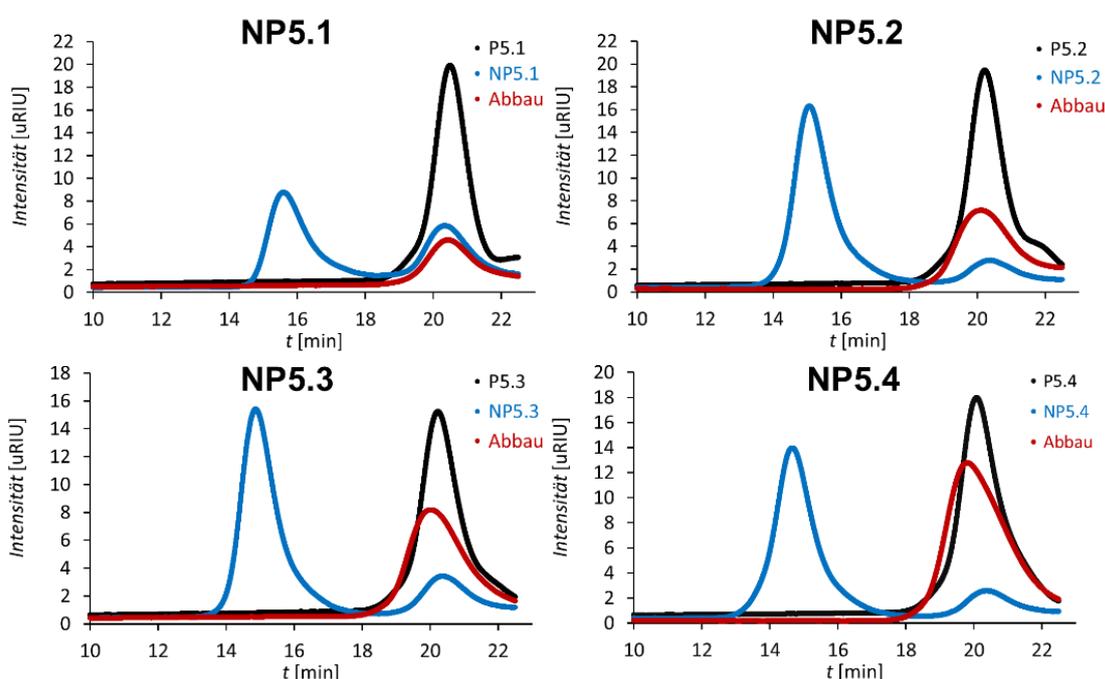
auch ihr Abbauverhalten vergleichbar sein. Abbildung 64 zeigt die GPC-Elugramme des Referenzpartikels **NP4.2** (B). Obwohl dieser Nanopartikel keinerlei reduktiv spaltbaren Bindungen, welche zur Vernetzung beitragen, enthalten sollte, zeigt das Elugramm nach der Abbaureaktion (rechts) ein verändertes Verhältnis der beiden Signale. Während das Verhältnis von Nanopartikel zu freiem Polymer vor der Reaktion 80/20 betrug, waren es danach 50/50. Dieses unerwartete Abbauverhalten sollte weiter untersucht werden. Zunächst kann aber festgestellt werden, dass die Verwendung des nicht abbaubaren Vernetzers HDA zu einem nicht vollständig abbaubaren Partikel führt und somit die Anfangshypothese, dass die Abbaubarkeit der Nanopartikel ausschließlich durch die Verwendung des abbaubaren Vernetzers Cystamin erreicht werden kann, bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung für den teilweisen Abbau von **NP4.2** könnten die freien Thiole sein, welche während der Vernetzungsreaktion entstehen (vgl. Abbildung 56). Da die Vernetzungsreaktion ohne Schutzgas durchgeführt wurde, könnten diese teilweise zu Disulfiden oxidiert worden sein. Um herauszufinden ob und wenn ja, in welchem Ausmaß, diese Oxidation in der Lage ist, einzelne Polymerketten zu vernetzen, wurde ein Nanopartikel (**NP4.13**) mit *n*-Hexylamin als Vernetzer synthetisiert.



**Abbildung 67:** Abbauverhalten des Nanopartikels **NP4.13** analysiert *via* GPC-Messungen. Links: GPC-Elugramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung. Rechts: GPC-Elugramme nach Abbau der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

Dieses Monoamin war nicht in der Lage die Polymerketten zu vernetzen und jegliche Vernetzungsreaktionen sollten daher auf die entstehenden Thiole zurückgeführt werden können. Abbildung 67 zeigt die GPC-Elugramme des Nanopartikels. Während für die anderen Nanopartikel die beiden Signale basisliniengetreunt waren, zeigte das Elugramm für **NP4.13** eine starke Überlappung der Signale, wodurch eine exakte Auswertung des Verhältnisses der Signale nicht möglich war. Wenn jedoch die Integrationsgrenzen der anderen Proben zugrunde gelegt wurden, ergab sich ein ungefähres Verhältnis von 30/70. Dies entsprach in etwa dem Unterschied der Verhältnisse vor und nach der Abbaureaktion

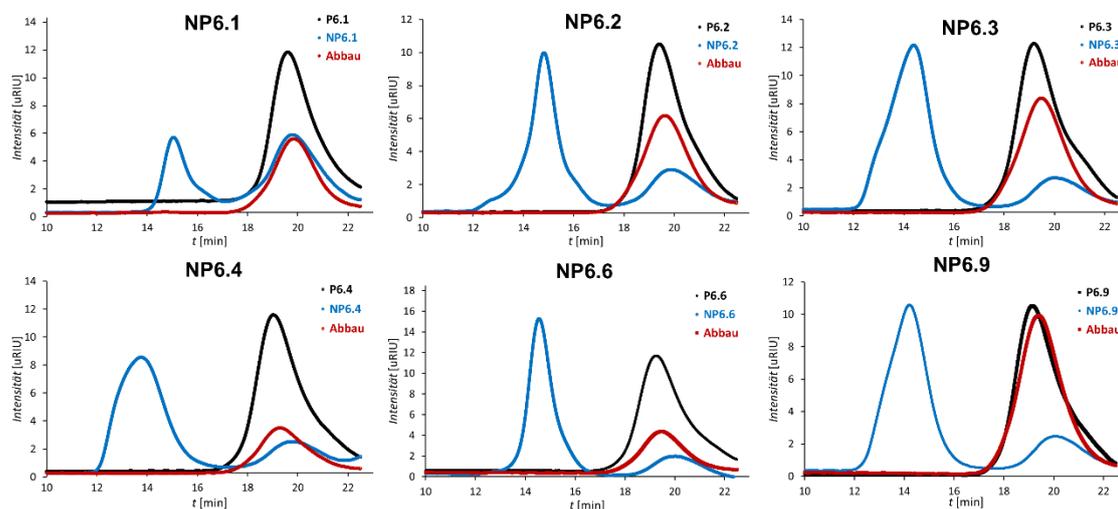
für **NP4.2**. Die Auswertung der Abbaureaktion (rot) zeigte des Weiteren, dass es sich bei den vernetzenden Bindungen sehr wahrscheinlich um Disulfidbindungen handelte, da die reduktiven Bedingungen zum Verschwinden des hochmolekularen Signals führten. Daher schien die Vernetzung der Polymere nicht nur durch die Verwendung eines Diamins, sondern auch teilweise durch die Oxidation von, während der Reaktion entstehenden, Thiolen zustande zu kommen. Da nun geklärt wurde, welchen Einfluss der Vernetzer auf die Abbaubarkeit der Nanopartikel hatte und wie sich die Vernetzung im Einzelnen zusammensetzte, sollte als nächstes untersucht werden, ob die Polymerarchitektur einen Einfluss auf das Abbauverhalten besitzt. Dazu wurden die Nanopartikel **NP5.1-4**, sowie **NP6.1-4/6/9** mittels derselben Methodik analysiert.



**Abbildung 68:** Abbauverhalten der Nanopartikel **NP5.1-4** analysiert *via* GPC-Messungen. Eluogramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung sowie nach dem Abbau (rot) der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

Abbildung 68 und Abbildung 69 zeigen die Eluogramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung, sowie nach dem Abbau (rot). Alle Nanopartikel waren vollständig abbaubar und erfüllten damit das wichtige Kriterium der Bioabbaubarkeit. Die Nanopartikel **NP6.1-4** wurden ausgewählt, um den Einfluss der Anzahl der Vernetzungspunkte auf den Abbau zu bestimmen. Die Nanopartikel **NP6.6** und **NP6.9** wurden ausgewählt, um den Einfluss der Menge des *n*-Butylacrylats auf das Abbauverhalten zu untersuchen und sollten mit den Ergebnissen von **NP6.2** verglichen werden. Mit Hilfe der Nanopartikel **NP5.x** sollte der Einfluss der Molmasse untersucht werden. Die GPC-Messungen zeigten keinerlei

Unterschiede, sodass keine Rückschlüsse auf mögliche Einflüsse der Polymerarchitektur auf das Abbauverhalten sichtbar waren. Daher sollten die Nanopartikel **NP6.x**, sowie **NP4.1+2**, zusätzlich mittels DLS-Langzeitmessungen auf mögliche Unterschiede beim Abbauverhalten untersucht werden.

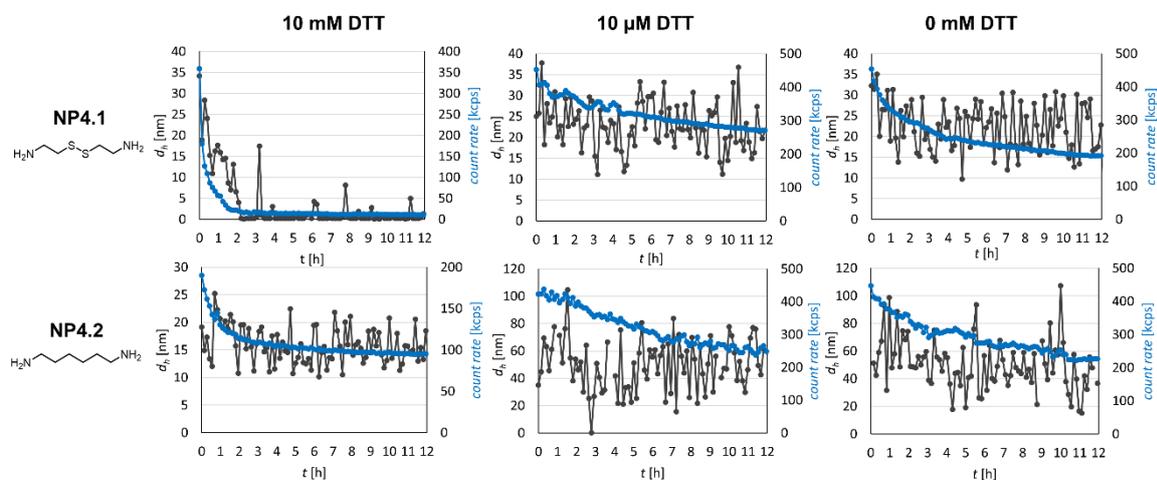


**Abbildung 69:** Abbauverhalten der Nanopartikel **NP6.1-4/6/9** analysiert *via* GPC-Messungen. Eluogramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung sowie nach dem Abbau (rot) der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

### Abbau DLS

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse der DLS-Langzeitmessungen im nicht selektiven Lösemittel Methanol diskutiert. Methanol ist in der Lage das gesamte Polymer zu solubilisieren, sodass nur kovalent vernetzte Nanopartikel detektiert werden können. Wenn die Vernetzungspunkte gespalten wurden, sollten weniger bis keine Nanopartikel mehr detektierbar sein. Daher waren für diese Messungen neben dem hydrodynamischen Durchmesser, der während des Abbaus abnehmen sollte, auch die Ereignisrate (engl. *count rate*) von Interesse. Diese sollte während der Reaktion ebenfalls abnehmen, da die Anzahl der Nanopartikel ebenfalls sinken sollte. Um mögliche Unterschiede der Abbaukinetik analysieren zu können, wurden die Proben in einem Zeitraum von 12 Stunden vermessen. Als erstes wurden die Nanopartikel **NP4.1+2** untersucht, um erneut zu analysieren, ob der Abbau ausschließlich auf die Spaltung der Disulfid-Bindungen zurückzuführen ist. Abbildung 70 zeigt die Ergebnisse der DLS-Messungen. Es wurden insgesamt drei verschiedene Konzentrationen des Spaltungsreagenzes untersucht. 10 mM um die intrazellulären Bedingungen zu simulieren, 10  $\mu$ M um die extrazellulären Bedingungen, wie z.B. in Blutgefäßen<sup>[205]</sup>, zu simulieren und 0 mM als Referenzmessungen. Da die

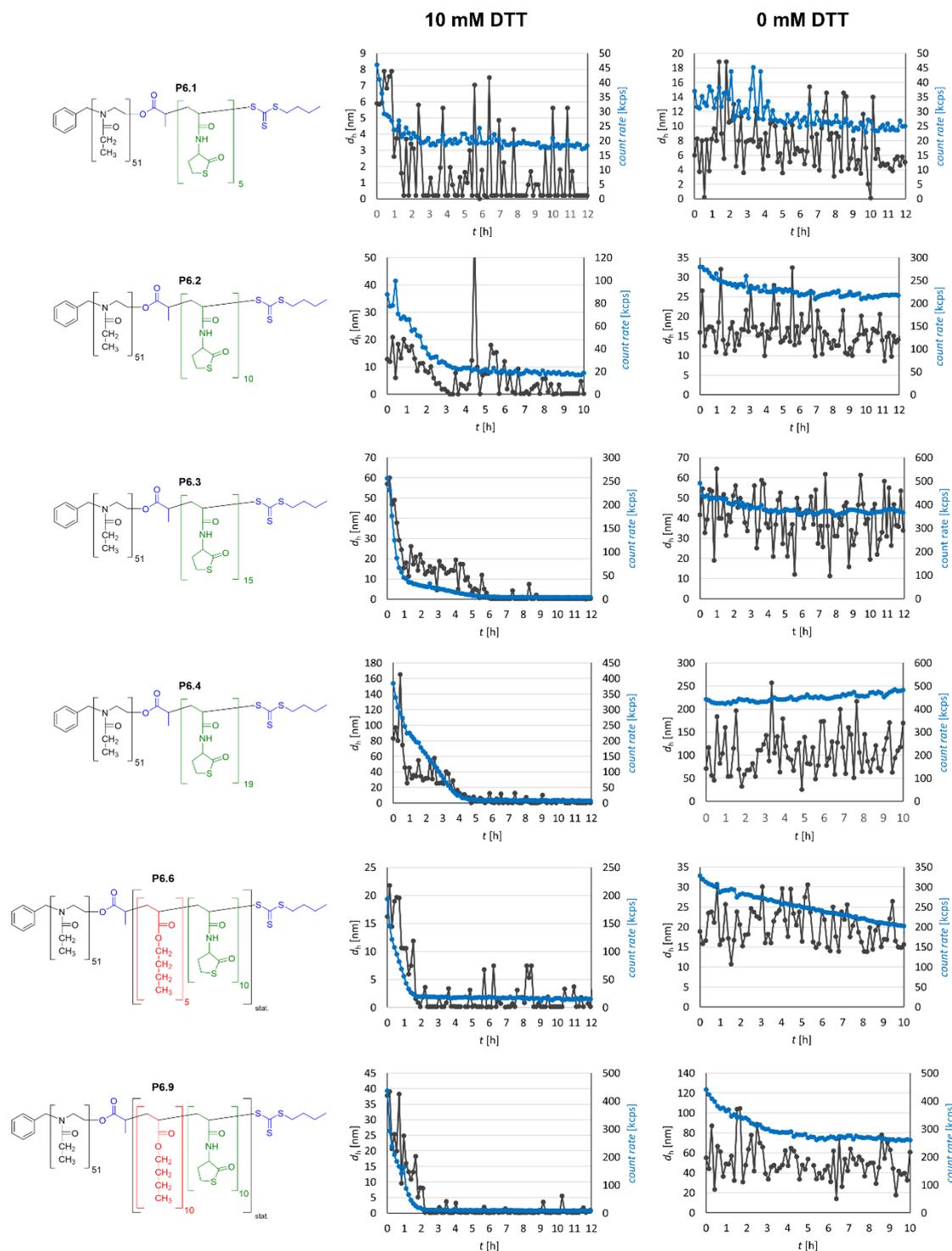
Nanopartikel erst intrazellulär im Zielgewebe mit dem Abbau beginnen sollten, sollten die Messungen für 10  $\mu\text{M}$  und 0 mM DTT keinen Abbau zeigen.



**Abbildung 70:** DLS-Abbauxperimente der Nanopartikel NP4.1+2 mit verschiedenen Konzentrationen von DTT, gemessen in MeOH mit 1 % v/v TEA.

Die Messungen für NP4.1 bei 0 mM DTT zeigten einen linearen Verlauf des hydrodynamischen Durchmessers. Die *count rate* sank im untersuchten Zeitraum auf 50 % des Initialwerts. Eine mögliche Erklärung dafür könnten Sedimentationsprozesse eines Teils der Probe sein. Diese Referenzmessung wurde nun mit weiteren Proben verglichen, um den Abbau nachzuweisen. Die Messung bei 10  $\mu\text{M}$  DTT wies den gleichen Verlauf wie die Referenz-Messung auf. Daher kann davon ausgegangen werden, dass bei dieser Konzentration keine oder nur minimale Abbauprozesse stattfinden. Für die 10 mM Konzentration zeigte sich ein anderes Bild. Der hydrodynamische Durchmesser der Probe sank innerhalb von zwei bis drei Stunden auf nahezu null. Die *count rate* sank im gleichen Zeitraum ebenfalls auf ca. 5 % des Initialwerts. Nach drei Stunden waren keinerlei Nanopartikel mehr detektierbar. Daher scheint der Abbau an diesem Punkt abgeschlossen zu sein. Der Vergleich dieser Messungen mit denen des Referenzpartikels NP4.2 zeigte, dass dieser Nanopartikel im untersuchten Zeitraum für keine der DTT Konzentrationen ein Abbauverhalten aufzeigte. Alle drei Messungen zeigten identische Verläufe. Der hydrodynamische Durchmesser wies einen linearen Verlauf auf und die *count rate* sank in etwa auf die Hälfte des Initialwerts. Dies verdeutlichte erneut, dass nur der Nanopartikel NP4.1 unter den gegebenen Bedingungen abbaute und somit diese wichtige Fähigkeit der Bioabbaubarkeit erfüllte. Nach dem erfolgreichen Nachweis des Abbaus mittels DLS-Messungen, die erstmals auch Einblicke in die Kinetik des Abbaus lieferten, sollten als nächstes die Nanopartikel NP6.x auf ihr Abbauverhalten hin untersucht werden. Die unterschiedlichen Polymerarchitekturen führten möglicherweise zu Unterschieden beim

Abbauverhalten. Dazu wurden jeweils zwei Proben, mit 10 mM und ohne DTT, untersucht und ausgewertet. Abbildung 71 zeigt die Ergebnisse der Messungen. Es wurden erneut die Nanopartikel NP6.1-4 sowie die Partikel NP6.6 und NP6.9 untersucht. Die Nanopartikel NP6.1-4 sollten wieder Hinweise auf den Einfluss der Vernetzungsdichte auf die Abbaukinetik liefern.



**Abbildung 71:** DLS-Abbauexperimente der Nanopartikel NP6.1-4/6/9 mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 % v/v TEA.

Die Nanopartikel **NP6.2/6/9** besaßen die gleiche Vernetzungsdichte bei steigender Hydrophobie des Kerns der Nanopartikel und sollten somit diesen Einfluss auf das Abbauverhalten beleuchten. Alle Nanopartikel zeigten nur in Gegenwart reduktiver Bedingungen einen Abbau. Eine Erhöhung der Vernetzungsdichte (**NP6.1-4**) führte zu einer Verlängerung der Abbauezeit von 1.5 auf 5.5 Stunden. Als Zeitpunkt des vollständigen Abbaus wurde dabei der Punkt festgelegt, ab dem die *count rate* und der hydrodynamische Durchmesser konstant blieben. Die Abbauezeiten sind in Tabelle 17 dargestellt. Bei konstanter Vernetzungsdichte, aber erhöhter Hydrophobie des Partikelkerns, beschleunigte sich der Abbau von 3.0 auf 2.0 bzw. 2.2 Stunden. Der Grund hierfür ist bislang unbekannt und bedarf weiterer Untersuchungen. Zum jetzigen Zeitpunkt kann jedoch festgehalten werden, dass die Erhöhung der Vernetzungsdichte mit einem Anstieg der Abbauezeit korrelierte. Eine einstellbare Abbauezeit ist von großem Vorteil, da so eine weitere Eigenschaft auf die jeweilige Anwendung angepasst werden kann. So kann dadurch z.B. die langsamere Freisetzung eines niedermolekularen Gastmoleküls erreicht werden.

**Tabelle 17:** Abbauezeiten der Nanopartikel **NP6.1-4/6/9** gemessen *via* DLS.

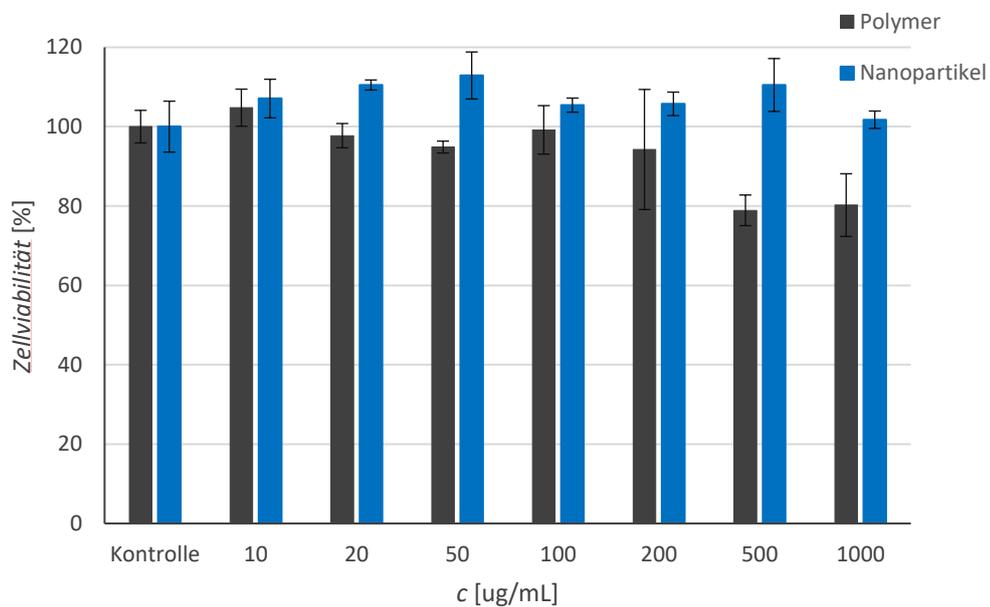
NP	DP x/y/z <sup>a)</sup> (theo.)	Umsatz <sup>b)</sup> [%]	$t_{\text{Abbau.}^{\text{c)}}$ [h]
<b>6.1</b>	51/0/5 (51/0/5)	49	1.5
<b>6.2</b>	51/0/10 (51/0/10)	78	3.0
<b>6.3</b>	51/0/14 (51/0/15)	84	5.0
<b>6.4</b>	51/0/19 (51/0/20)	86	5.5
<b>6.6</b>	51/5/10 (51/5/10)	80	2.0
<b>6.9</b>	51/11/10 (51/10/10)	82	2.2

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch das Integralverhältnis der GPC-Signale, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3 \text{ mg/mL}$ ); c) bestimmt über DLS-Langzeitmessungen in Methanol mit 1 %v/v TEA und 10 mM DTT.

Als letzte, aber nicht minder wichtige, Eigenschaft müssen die Nanopartikel und die Polymere vor und nach dem Abbau biokompatibel sein und dürfen keine zytotoxischen Effekte zeigen. Daher wurde im nächsten Abschnitt genau diese Eigenschaft untersucht.

## Zellviabilität

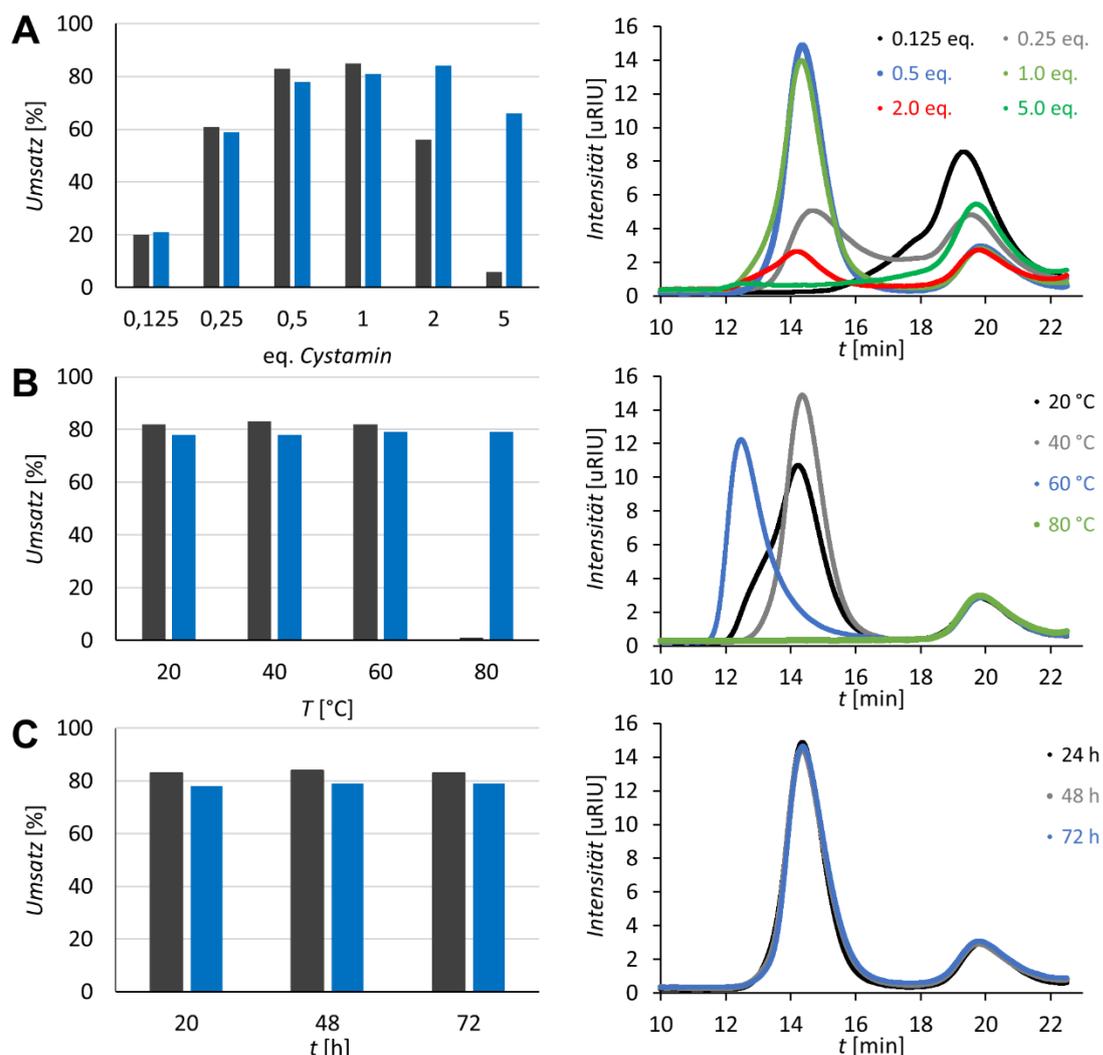
Als letzte Eigenschaft wurde die Biokompatibilität der Polymere und Nanopartikel untersucht. Dafür wurden Zellviabilitätstests mit COS-7 Zellen durchgeführt. Es wurden verschiedene Konzentrationen des Polymers **P4** und des Nanopartikels **NP4.1** (10-1000  $\mu\text{g/mL}$ ) jeweils in Triplets untersucht und auf eine Kontrollprobe ohne Zusatz referenziert. Ausgewertet wurden die Tests mittels des *Cell Counting Kits 8* (CCK-8). Abbildung 72 zeigt die Ergebnisse nach 24-stündiger Inkubation mit den Polymeren und den Nanopartikeln. Erfreulicherweise zeigten weder die Nanopartikel noch die Polymere zytotoxische Effekte. Selbst hohe Konzentrationen führten für die Polymere nur zu einem geringen (ca. 20 %) und für die Nanopartikel zu keinem nennenswerten Abfall der Zellviabilität.



**Abbildung 72:** *In-vitro* Zellviabilität von COS-7-Zellen nach 24-stündiger Inkubation mit verschiedenen Konzentrationen von Polymer **P4** (schwarz) und Nanopartikel **NP4.1** (blau) im Vergleich zu Proben ohne Polymer oder Nanopartikel (n = 3). Bestimmung mittels CCK-8.

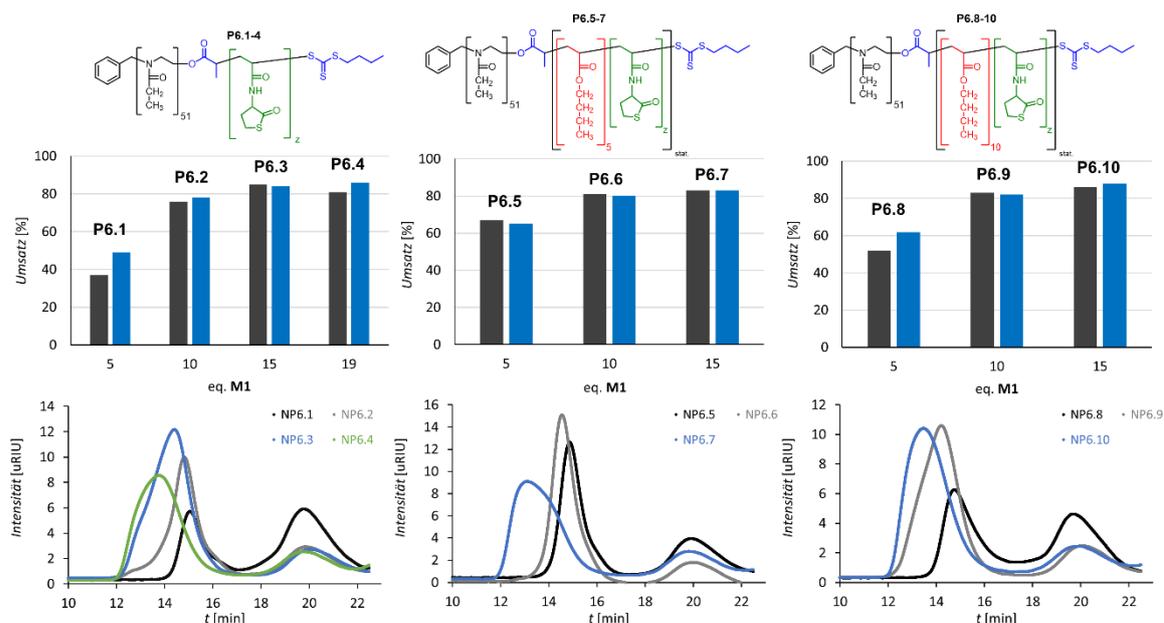
## Zusammenfassung

In diesem Abschnitt konnte die Synthese von biokompatiblen Nanopartikeln auf Basis der Thiolacton-Chemie vorgestellt werden. Es konnten Umsätze von bis zu 90 % zum kovalent vernetzten Nanopartikel erreicht werden. Die Reaktionsoptimierung zeigte, dass die Menge des Vernetzers Cystamin (Abbildung 73) einen entscheidenden Einfluss auf den Umsatz der Vernetzungsreaktion besaß und dass die Reaktion bereits unter milden Reaktionsbedingungen (40 °C, 20 h) effektiv abläuft.



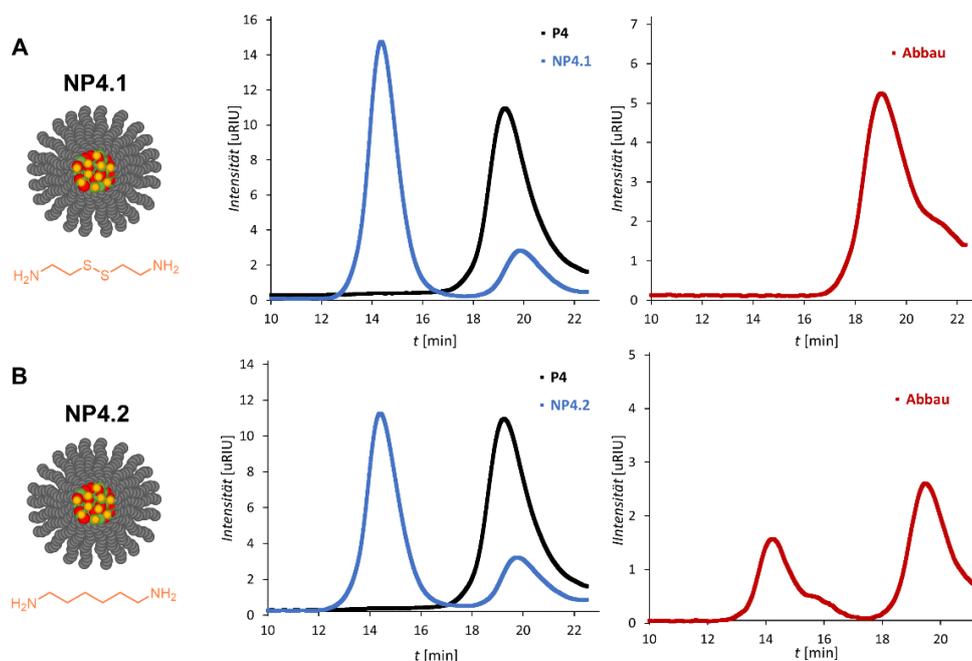
**Abbildung 73:** Links: Einfluss der (A) Vernetzer-Äquivalente, (B) Reaktionstemperatur und (C) Reaktionszeit auf den Umsatz von Polymer **P4** zum vernetzten Nanopartikel, bestimmt *via* GPC. (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz); rechts: entsprechende GPC-Elugramme der verschiedenen Nanopartikel.

Auch die Polymerarchitektur hatte Einfluss auf den Umsatz der Reaktion (Abbildung 74). Eine effektive Vernetzung benötigte mindestens zehn Wiederholungseinheiten des vernetzenden Thiolacton-Monomers. Die zusätzliche Copolymerisation von *n*-Butylacrylat im hydrophoben Block konnte den Umsatz ebenfalls in geringem Maße steigern.



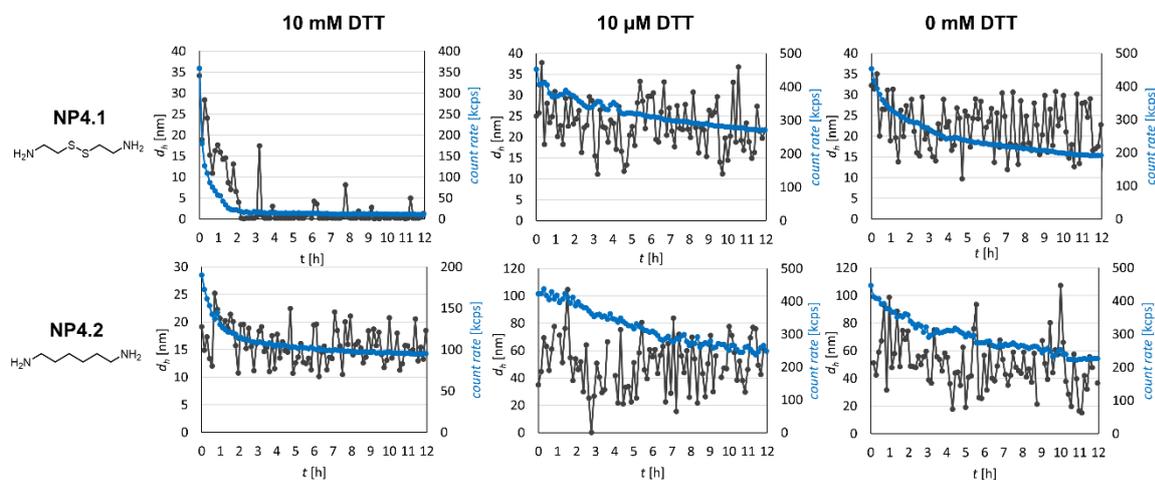
**Abbildung 74:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers **M1** und des hydrophoben Monomers *n*-Butylacrylat sowie deren Verhältnis auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung. (schwarz: direkter Vergleich der Eluogrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

Die Partikel sollten durch die Verwendung des reaktiv spaltbaren Vernetzers Cystamin biologisch abbaubar sein. Dieses Abbauverhalten wurde zunächst mittels GPC-Messungen untersucht (Abbildung 75). Dabei stellte sich heraus, dass alle mit Cystamin vernetzten Nanopartikel vollständig innerhalb von 24 h unter intrazellulären Bedingungen abgebaut werden.



**Abbildung 75:** Abbauverhalten der Nanopartikel NP4.1 (A) und NP4.2 (B), analysiert via GPC-Messungen. Links: GPC-Eluogramme vor (schwarz) und nach (blau) der Vernetzung. Rechts: GPC-Eluogramme nach Abbau der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

Anschließend wurden DLS-Langzeitmessungen bei unterschiedlich stark reduktiven Bedingungen durchgeführt, um mehr Informationen über die Kinetik des Abbaus zu erlangen. Es zeigte sich, dass die mit Cystamin vernetzten Nanopartikel nur unter der intrazellulären Konzentration (10 mM) des Spaltungsreagenzes DTT abgebaut werden.



**Abbildung 76:** DLS-Abbauexperimente der Nanopartikel NP4.1+2 mit verschiedenen Konzentrationen von DTT, gemessen in MeOH mit 1 %v/v TEA.

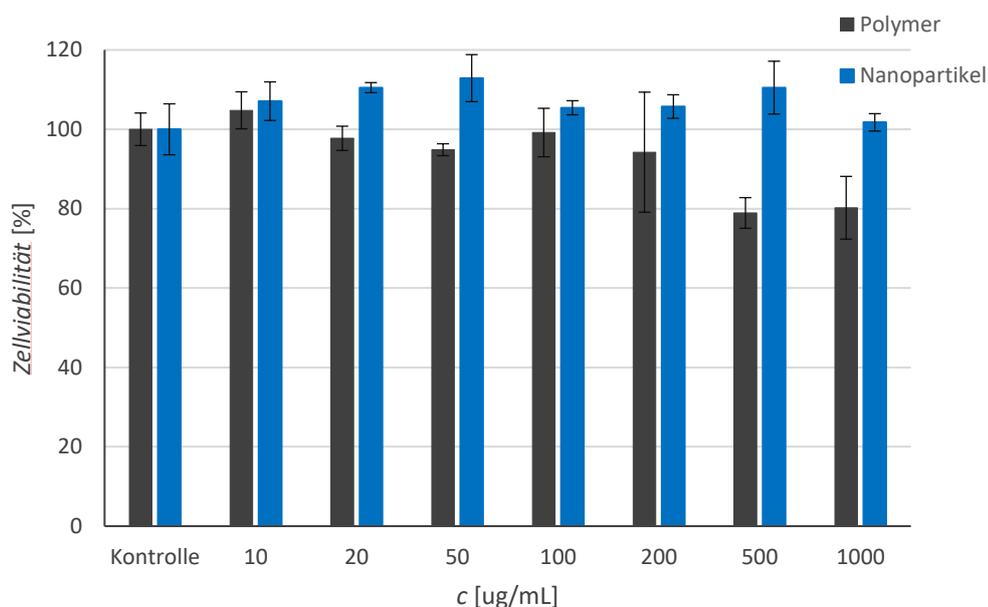
Eine extrazelluläre Konzentration (10 µM) führte nicht zum Abbau der Partikel innerhalb von zwölf Stunden. Ein Referenznanopartikel ohne reduktiv spaltbare Bindungen zeigte weder für intra- noch für extrazelluläre Umgebungen ein Abbauverhalten. Die Polymerarchitektur besaß einen Einfluss auf die Kinetik der Abbaureaktion (Tabelle 18).

**Tabelle 18:** Abbauezeiten der Nanopartikel NP6.1-4/6/9 gemessen *via* DLS.

NP	DP x/y/z <sup>a)</sup> (theo.)	Umsatz <sup>b)</sup> [%]	$t_{\text{Abbau.}}^{\text{c)}$ [h]
6.1	51/0/5 (51/0/5)	49	1.5
6.2	51/0/10 (51/0/10)	78	3.0
6.3	51/0/14 (51/0/15)	84	5.0
6.4	51/0/19 (51/0/20)	86	5.5
6.6	51/5/10 (51/5/10)	80	2.0
6.9	51/11/10 (51/10/10)	82	2.2

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch das Integralverhältnis der GPC-Signale, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt über DLS-Langzeitmessungen in Methanol mit 1 %v/v TEA und 10 mM DTT.

Polymere, welche mehr Thiolacton-Funktionalitäten besaßen, wiesen eine längere Abbauzeit auf. Die zusätzliche Copolymerisation von *n*-Butylacrylat führte, bislang ungeklärter Weise, zu einer Verkürzung der Abbauzeit. Im letzten Schritt wurde die Biokompatibilität der Nanopartikel untersucht (Abbildung 77). Weder die Polymere noch die Nanopartikel zeigten im untersuchten Konzentrationsbereich (bis 1 mg/mL) nennenswerte zytotoxische Eigenschaften.

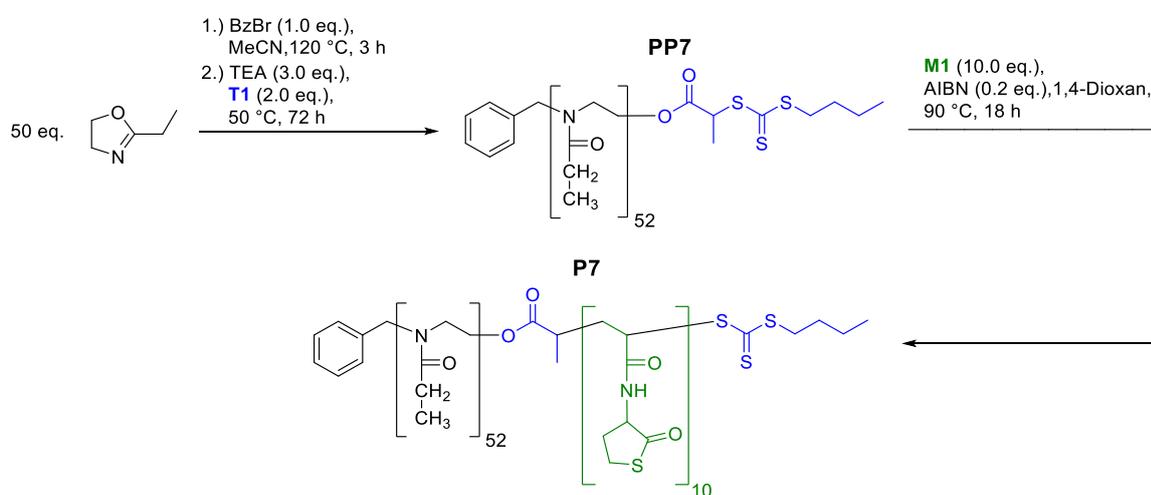


**Abbildung 77:** *In-vitro* Zellviabilität von COS-7-Zellen nach 24-stündiger Inkubation mit verschiedenen Konzentrationen von Polymer **P4** (schwarz) und Nanopartikel **NP4.1** (blau) im Vergleich zu Proben ohne Polymer oder Nanopartikel (n = 3). Bestimmung mittels CCK-8.

Die biokompatiblen Nanopartikel eignen sich daher hervorragend für eine ganze Bandbreite an medizinischen Anwendungen. Die vielen verschiedenen Modifizierungsmöglichkeiten können zur Synthese multifunktionaler Nanopartikel genutzt werden. Einige Funktionalisierungsmöglichkeiten sollen im nächsten Abschnitt genauer untersucht werden.

### 5.3 Biomedizinische Anwendungen

In diesem Abschnitt sollen biomedizinische Anwendungen der Nanopartikel aus Abschnitt 5.2 untersucht werden. Zum einen soll durch das Einbringen eines SiFa-Motivs, welches für die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) eingesetzt wird, eine mögliche diagnostische Anwendung ermöglicht werden. Zum anderen sollte die Eignung der Nanopartikel und Mizellen als Wirkstoffträgersystem, sowohl für die Einlagerung eines Wirkstoffs als auch für die kovalente Bindung eines Wirkstoffs, untersucht werden. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollten alle Experimente mit einem Polymer durchgeführt werden. Abbildung 78 zeigt das verfolgte Syntheschema für **P7**.



**Abbildung 78:** Syntheschema des amphiphilen Block Copolymers **P7** für biomedizinische Anwendungen.

Das Polymer sollte nur aus dem hydrophilen Monomer 2-Ethyl-2-Oxazolin und dem vernetzenden Thiolacton-Monomer bestehen. Tabelle 19 zeigt die Daten des Präpolymers **PP7** und in Tabelle 20 sind die Daten des Polymers **P7** gezeigt.

**Tabelle 19:** Analytische Daten des Präpolymers **PP7**, bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  und GPC.

Polymer	$DP^a$ $\times$ (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$
<b>PP7</b>	52(50)	5490	6190	1.09	6700	1.09

a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Die Zusammensetzung des Polymers ist in guter Übereinstimmung mit den theoretischen Werten und die mittels GPC-Messungen ermittelte Dispersität liegt ebenfalls im erwarteten

Bereich. Das Polymer weist amphiphile Eigenschaften auf und bildet in Wasser  $16 \pm 1$  nm große Mizellen und kann daher zu kovalent vernetzten Nanopartikeln umgesetzt werden. Aufgrund der bestimmten Zusammensetzung lassen sich Umsätze von ca. 80 % für die Vernetzungsreaktion erwarten.

**Tabelle 20:** Analytische Daten des Polymers **P7** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

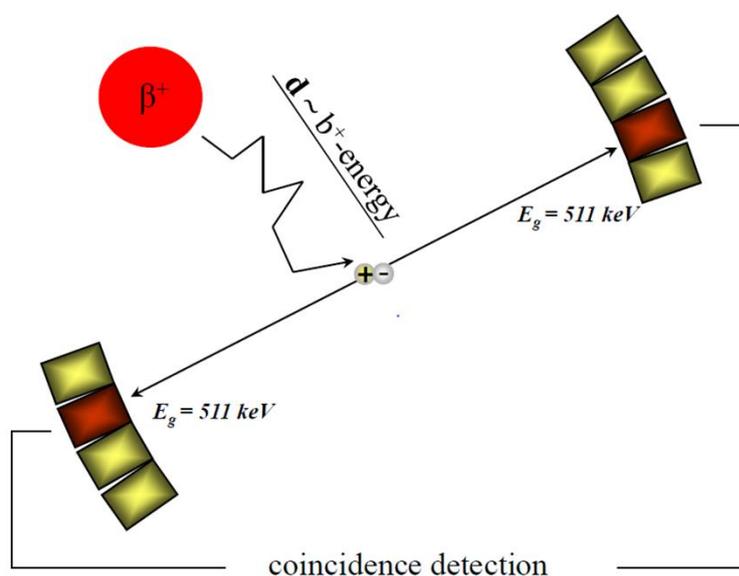
Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\mathcal{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\mathcal{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P7</b>	52/0/10 (52/0/10)	7200	7910	1.12	8490	1.11	$16 \pm 1$ ( $0.168 \pm 0.019$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L).

### 5.3.1 Darstellung SiFA-funktionalisierter Nanopartikel

#### Einleitung

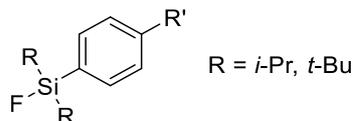
Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist, wie bereits in Abschnitt 2.1.2 beschrieben, eine der wichtigsten diagnostischen Methoden der modernen Tumorthherapie. Sie verwendet Radionuklide, welche im Körper Positronen emittieren. Diese Positronen werden rasch vom umliegenden Gewebe gebremst (Reichweite in Wasser  $< 1$  mm) und durch Reaktion mit einem Elektron annihiliert. Dabei werden zwei Gamma-Photonen (511 keV) im  $180^\circ$  Winkel freigesetzt. Diese werden durch die zirkulär angeordneten Detektoren erfasst und mit Hilfe einer Software ausgewertet (Abbildung 79).



**Abbildung 79:** Allgemeine Funktionsweise der Positronen-Emissions-Tomographie (PET).[]

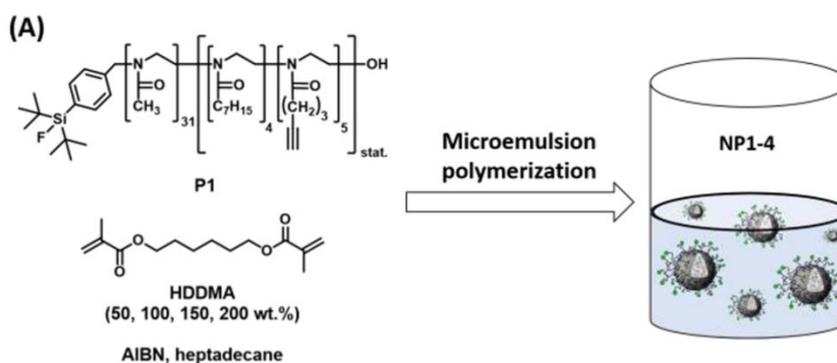
$^{18}\text{F}$  ist auf Grund seiner kurzen Halbwertszeit ( $t_{1/2} = 109.7$  min) und seinem ungiftigen Zerfallsprodukt ( $^{18}\text{O}$ ) das am häufigsten verwendete Radionuklid in der PET-Diagnostik.<sup>[210]</sup> Das  $^{18}\text{F}$ -Atom kann dabei über verschiedene Wege in das Trägermolekül eingebracht werden. Zum einen können sowohl aliphatische als auch aromatische Verbindungen durch elektrophile oder nukleophile Substitutionen fluoriert werden.<sup>[211]</sup> Zum anderen können sogenannte Isotopenaustausch-Reaktionen an verschiedenen Heteroatomen wie Silizium, Bor oder Aluminium durchgeführt werden.<sup>[212]</sup> Eine interessante Klasse von Trägermolekülen für diese Isotopenaustausch-Reaktionen sind die so genannten Silizium-Fluor-Akzeptoren (SiFA). Diese Aryldialkylsiliziumfluoride (Abbildung 80) sind bei geeigneter Wahl der Alkylreste (R) unter physiologischen Bedingungen stabil und besitzen eine gute radiochemische Ausbeute für den

Isotopenaustausch von  $^{19}\text{F}$  zu  $^{18}\text{F}$ .<sup>[213]</sup> Da diese Verbindungen jedoch sehr lipophil sind, muss die Hydrophilie für mögliche Anwendungen erhöht werden.



**Abbildung 80:** Allgemeine Struktur eines Silizium-Fluor-Akzeptors.

Eine Möglichkeit ist die Modifizierung eines hydrophilen Polymers mit einer oder mehreren SiFA-Funktionen. Die Arbeitsgruppe WEBERSKIRCH konnte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe SCHIRRMACHER hier bereits erste interessante Resultate für die Poly(2-Oxazolin) basierte Polymer- bzw. Nanopartikelmodifizierung erreichen (Abbildung 81).<sup>[72]</sup>

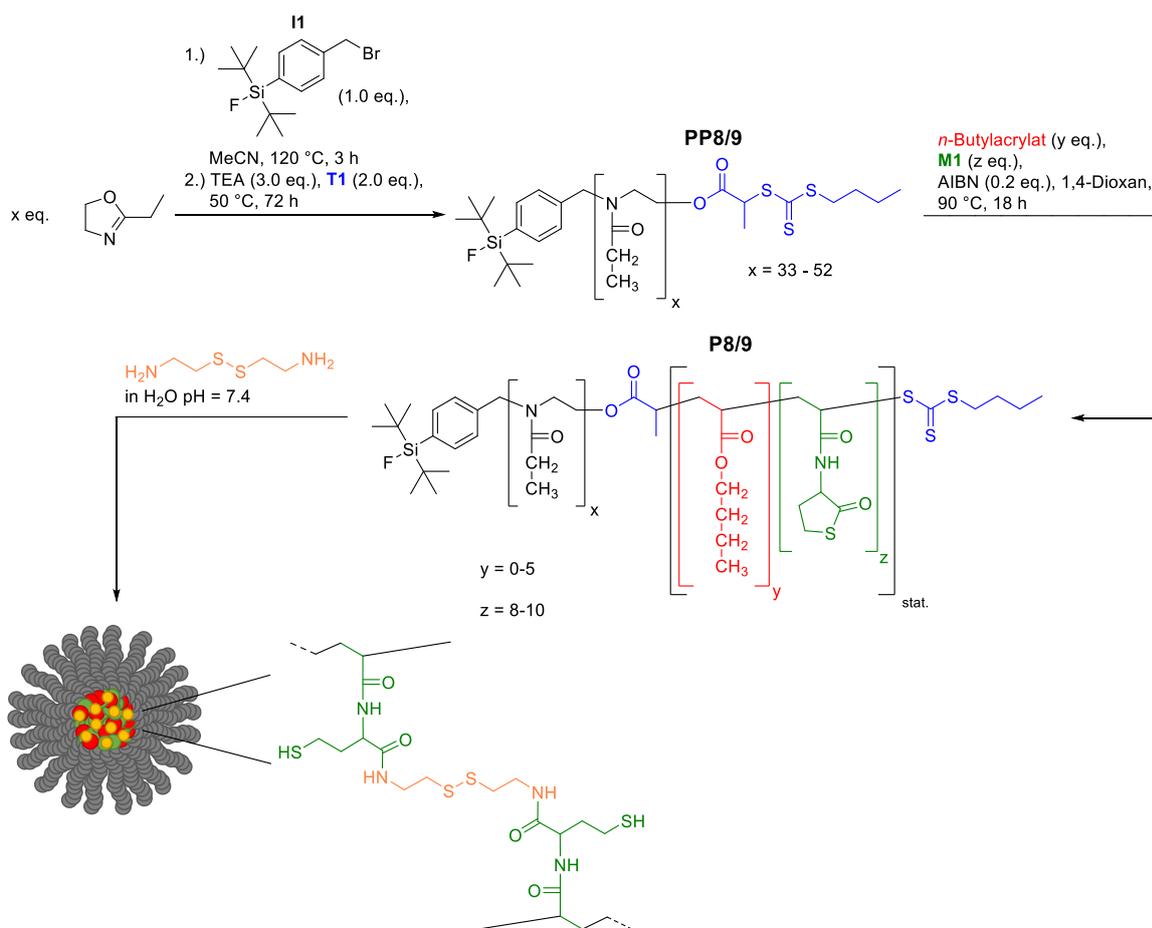


**Abbildung 81:** Syntheschema von SiFA-funktionalisierten Poly(2-Oxazolin) basierten polymeren Nanopartikeln.<sup>[72]</sup>

So konnten erfolgreich Poly(2-Oxazolin)e ausgehend von einem SiFA-funktionalisierten Initiator hergestellt werden und zu kovalent vernetzten Nanopartikeln umgesetzt werden. Des Weiteren konnten *in vivo* Experimente zeigen, dass sich die Nanopartikel im Gewebe anreicherten.

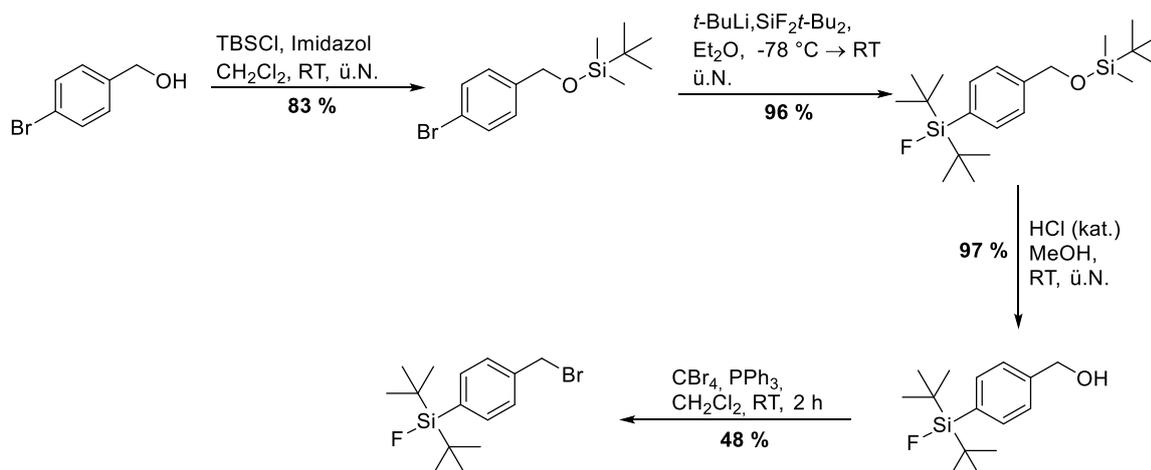
### Zielsetzung

In diesem Abschnitt sollten wasserlösliche SiFA-funktionalisierte Polymere und Nanopartikel synthetisiert und analysiert werden. Die SiFA-Funktionalität kann, wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, über verschiedene Modifizierungen in das Polymer eingebracht werden. Um garantieren zu können, dass jede Polymerkette modifiziert wird, sollte ein SiFA-funktionalisierter Initiator für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin synthetisiert werden. Die mit diesem Initiator synthetisierten Polymere und Nanopartikel sollten dann mittels NMR, GPC und DLS untersucht werden (Abbildung 82). Des Weiteren sollte der Abbau der Nanopartikel mittels GPC und DLS untersucht werden.



**Abbildung 82:** Synthese der SiFA-funktionalisierten Blockcopolymere **P8/9** für die Thiolacton-basierte Vernetzung mit Cystamin.

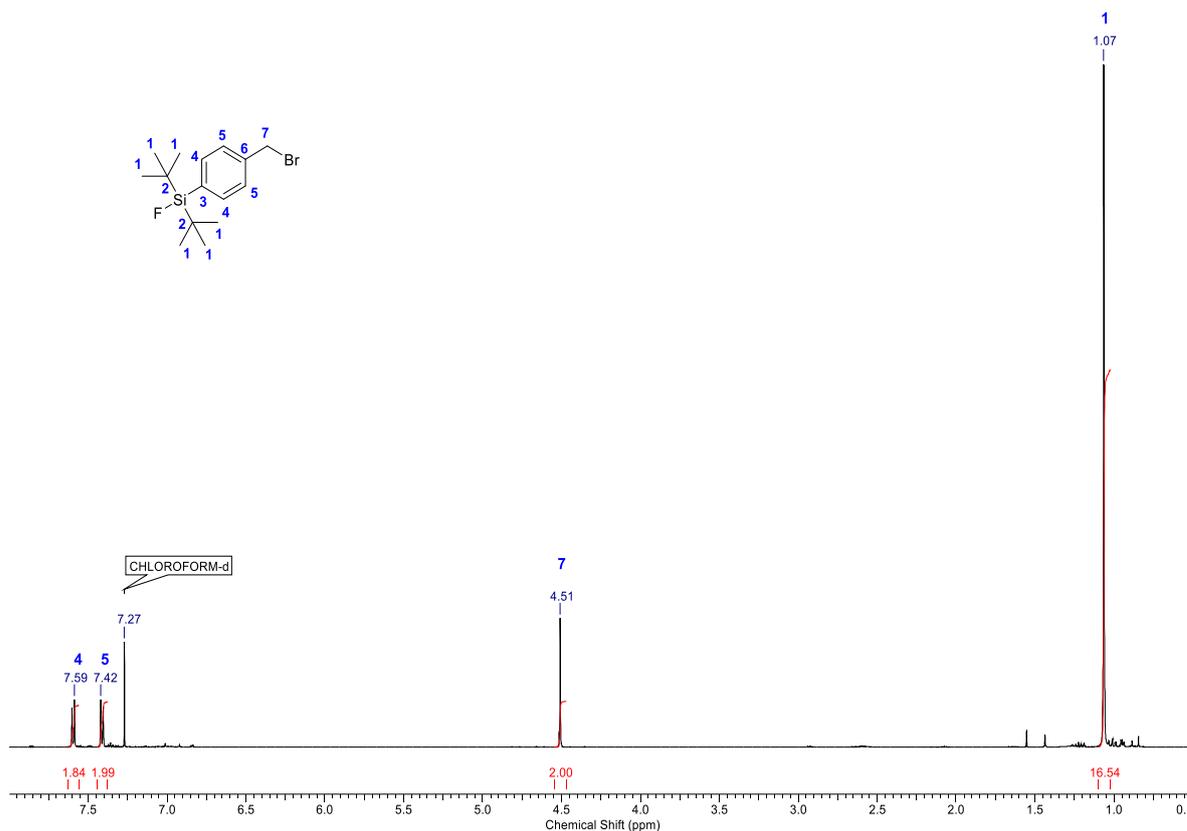
### Synthese des SiFA-funktionalisierten Initiators **I1**



**Abbildung 83:** Syntheschema des SiFA-funktionalisierten Initiators **I1** für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin.

Im ersten Schritt wurde der SiFA-funktionalisierte Initiator **I1** in einer vier Schritte umfassenden Synthese hergestellt. Abbildung 83 zeigt das Syntheschema. Nach Schützung des Alkohols des 4-Brombenzylalkohols wurde dieser in einer nukleophilen

aromatischen Substitution mit dem Di(*tert*-butyl)difluorosilan umgesetzt, um die SiFA-Funktionalität einzuführen. In den letzten zwei Schritten wurde der geschützte Alkohol nach Entschützung mit einer Appel-Reaktion in ein Bromid überführt. Abbildung 84 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Endprodukts. Die Ausbeute über vier Schritte betrug 37 % und das Produkt konnte in hoher Reinheit gewonnen werden und eignete sich somit als Initiator für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin.



**Abbildung 84:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des SiFA-funktionalisierten Initiators **II** für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin in  $\text{CDCl}_3$  (500 MHz).

## Polymersynthese

Im nächsten Schritt wurden nun zwei Präpolymere **PP8/9** mit unterschiedlicher Molmasse synthetisiert. Die Zusammensetzungen der Polymere stimmen gut mit den theoretischen Werten überein. Vor allem die Dispersität von **PP8** lag jedoch über den zu erwartenden Werten einer lebenden Polymerisation ( $D \leq 1.10$ ) (Tabelle 21). Ein Grund hierfür könnten Wasserrückstände im Initiator sein, da dieser nicht wie die anderen verwendeten Initiatoren wasserfrei destilliert werden konnte. Trotzdem wurden aus beiden Präpolymeren Blockcopolymerer erstellt.

**Tabelle 21:** Analytische Daten der Präpolymere **PP8/9**, bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  und GPC.

Polymer	$DP^{\text{a)}$ $\bar{x}$ (theo.)	$M_n^{\text{a)}$ [g/mol]	$M_n^{\text{b)}$ [g/mol]	$\bar{D}^{\text{b)}$	$M_n^{\text{c)}$ [g/mol]	$\bar{D}^{\text{c)}$
<b>PP8</b>	33(30)	4030	3970	1.19	4080	1.19
<b>PP9</b>	52(50)	5940	5690	1.13	6190	1.11

a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Die Zusammensetzung wurde mittels  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse ermittelt. Abbildung 85 zeigt das zugeordnete  $^1\text{H-NMR}$  Spektrum von **P9**. Das Spektrum wurde auf das Signal **4** der Methylgruppe des Oxazolins referenziert und die Wiederholungseinheiten des Thiolactons wurden durch das Signal **7** ermittelt. Im Vergleich mit den NMR Spektren aus Abschnitt 5.2 fällt das zusätzliche Signal **1'** auf, welches von den Methylgruppen der SiFA-Funktionalität stammt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 22 dargestellt. Das Polymer **P8** zeigte erneut eine erhöhte Dispersität und seine Zusammensetzung differierte stärker von den theoretischen Werten als bei **P9**. Auffällig war des Weiteren, dass beide Polymere sehr große Aggregate in Wasser bildeten. Wahrscheinlichster Grund hierfür war die schlechte Wasserlöslichkeit der Polymere. Die schlecht löslichen großen Aggregate waren aus mehreren Blickwinkeln problematisch. Zum einen führt eine schlechte Löslichkeit zu einer schlechten Verteilung der Nanopartikel im Körper. Dies stellt aber eine wesentliche Voraussetzung für den diagnostischen Einsatz dar.

**Tabelle 22:** Analytische Daten der Polymere **P8/9** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^{\text{a)}$ $\bar{x}/\bar{y}/\bar{z}$ (theo.)	$M_n^{\text{a)}$ [g/mol]	$M_n^{\text{b)}$ [g/mol]	$\bar{D}^{\text{b)}$	$M_n^{\text{c)}$ [g/mol]	$\bar{D}^{\text{c)}$	$d_h^{\text{d)}$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P8</b>	33/4/8 (33/5/10)	5620	5340	1.21	5480	1.21	$83 \pm 11^*$ ( $0.293 \pm 0.019$ )
<b>P9</b>	52/0/10 (52/0/10)	7650	7890	1.19	8480	1.17	$504 \pm 30^*$ ( $0.300 \pm 0.030$ )

a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1-0.5$  mmol/L); \*: Probe schlecht löslich.

Zum anderen hindert die Größe der Aggregate die Nanopartikel daran gewisse Barrieren im Körper zu überwinden, was erneut zu einer schlechten Verteilung führt. Interessanterweise waren andere Polymere mit identischer Zusammensetzung, aber mit

Benzylbromid oder Methyltriflat als Initiator, sehr gut wasserlöslich und bildeten Mizellen im Bereich von 10-20 nm aus. Offenbar erhöht sich die Hydrophobie der Polymere durch den hydrophoberen Charakter des Initiators **II** so stark, dass die Polymere nur noch schlecht wasserlöslich sind.

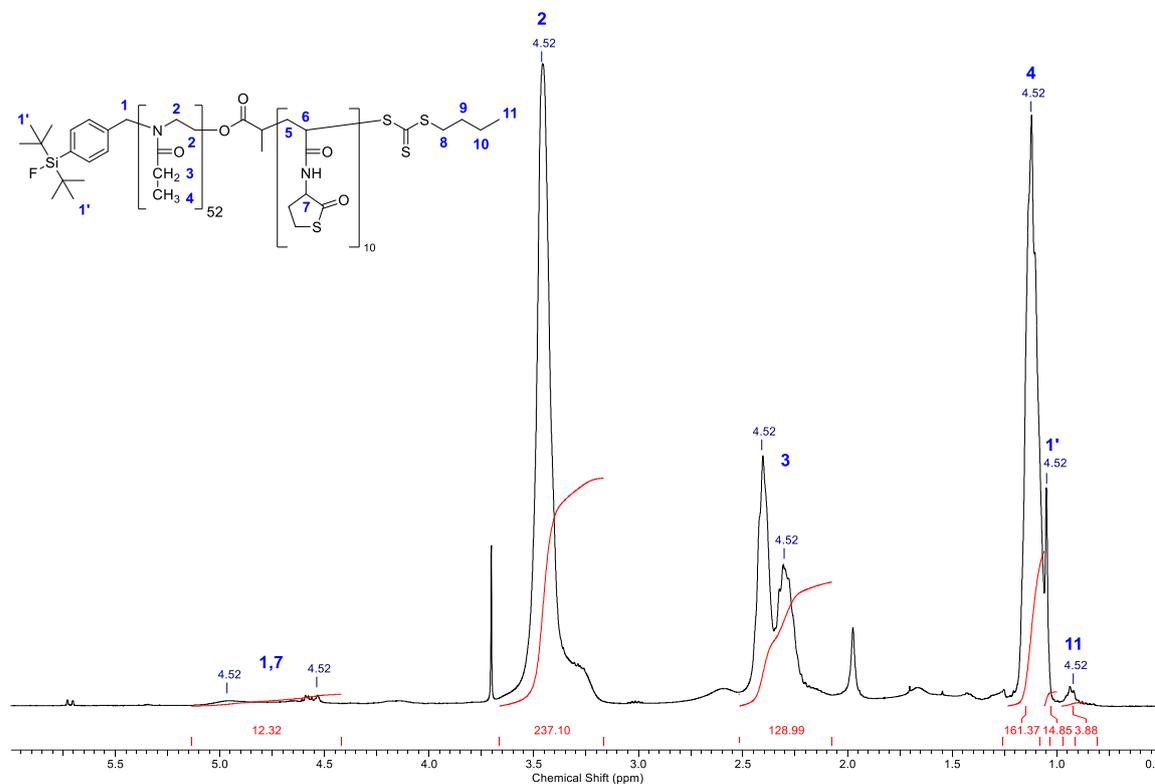


Abbildung 85: <sup>1</sup>H-NMR Spektrum des Polymers **P9** in CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).

Um festzustellen, ob diese schlecht wasserlöslichen Polymere überhaupt zu kovalent vernetzten Nanopartikeln umgesetzt werden können, wurde versucht, sie mit Cystamin zu vernetzen.

### Nanopartikelsynthese

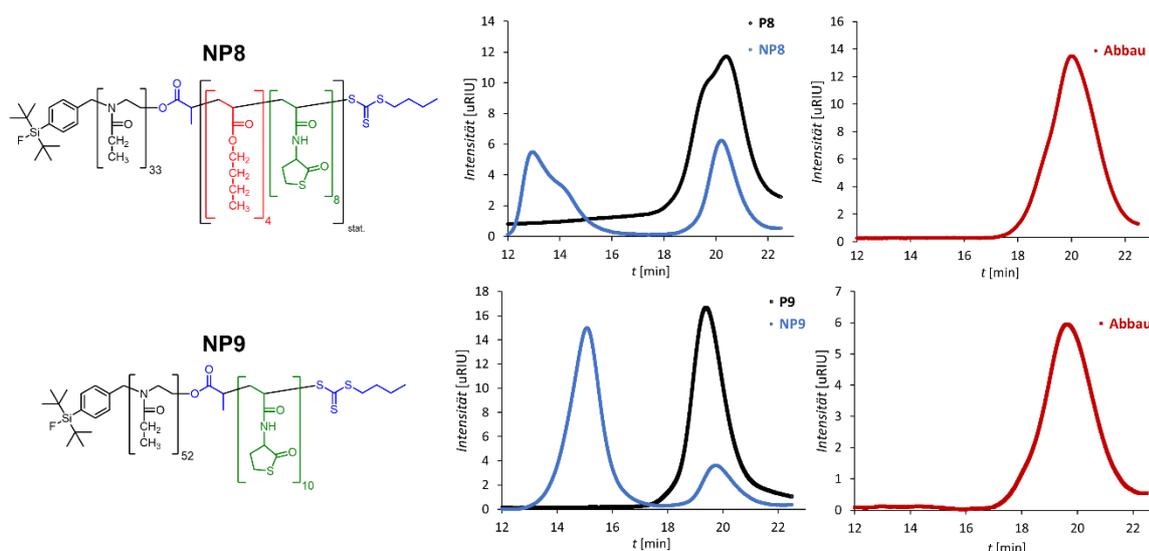
Die Ergebnisse der nun folgenden Vernetzungsreaktion sind in Tabelle 23 dargestellt. Es zeigte sich, dass die Polymere zu 58 % (**NP8**) bzw. 83 % (**NP9**) vernetzt werden konnten. Beide Nanopartikel waren, wie zu erwarten war, nur schlecht wasserlöslich und bildeten in Wasser große Aggregate aus. Überraschenderweise waren die Nanopartikel **NP9** gemessen in Methanol ähnlich groß wie die Nanopartikel ohne SiFA-Funktionalität. Die Nanopartikel **NP8** hingegen waren in Methanol ebenfalls wesentlich größer als die vergleichbaren Nanopartikel. Dieser Größenunterschied war auch bei den Molmassen der Nanopartikel sichtbar. Während **NP9** erneut vergleichbar mit nicht SiFA-funktionalisierten Nanopartikeln war, war **NP8** etwa viermal größer als vergleichbare Nanopartikel. Daher

schien sich der Nanopartikel **NP8** wesentlich stärker vom Referenzsystem zu unterscheiden als **NP9**. Auch wenn die erhaltenen Nanopartikelgrößen in Wasser nicht optimal für die geplante Anwendung waren, sollte ihr Abbauverhalten dennoch mittels GPC- und DLS-Messungen untersucht werden.

**Tabelle 23:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP8/9** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\bar{D}^d$
<b>8</b>	484 ± 215* (0.427 ± 0.058)	120 ± 13* (0.294 ± 0.011)	56	58	597 500	2.08
<b>9</b>	155 ± 30* (0.195 ± 0.012)	13 ± 1* (0.157 ± 0.035)	82	83	152 200	1.46

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); \*: Probe schlecht löslich.



**Abbildung 86:** GPC-Elugramme der Nanopartikel **NP8/9** vor und nach der Vernetzung sowie des Abbaus für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5).

Die GPC-Abbauxperimente (Abbildung 86) zeigten, dass die Nanopartikel trotz ihrer schlechten Wasserlöslichkeit in PBS-Puffer nach 24 h vollständig abgebaut waren. Die DLS-Abbauxperimente (Abbildung 87) zeigten ein ähnliches Bild. Auch hier waren die Nanopartikel innerhalb von zwei bzw. drei Stunden vollständig abgebaut. Es zeigte sich des Weiteren erneut, dass die Verwendung von *n*-Butylacrylat im hydrophoben Block des Polymers den Abbau der Nanopartikel beschleunigte. Die schlechte Wasserlöslichkeit ausgenommen, erfüllten die Nanopartikel daher alle Anforderungen für die diagnostische Anwendung.

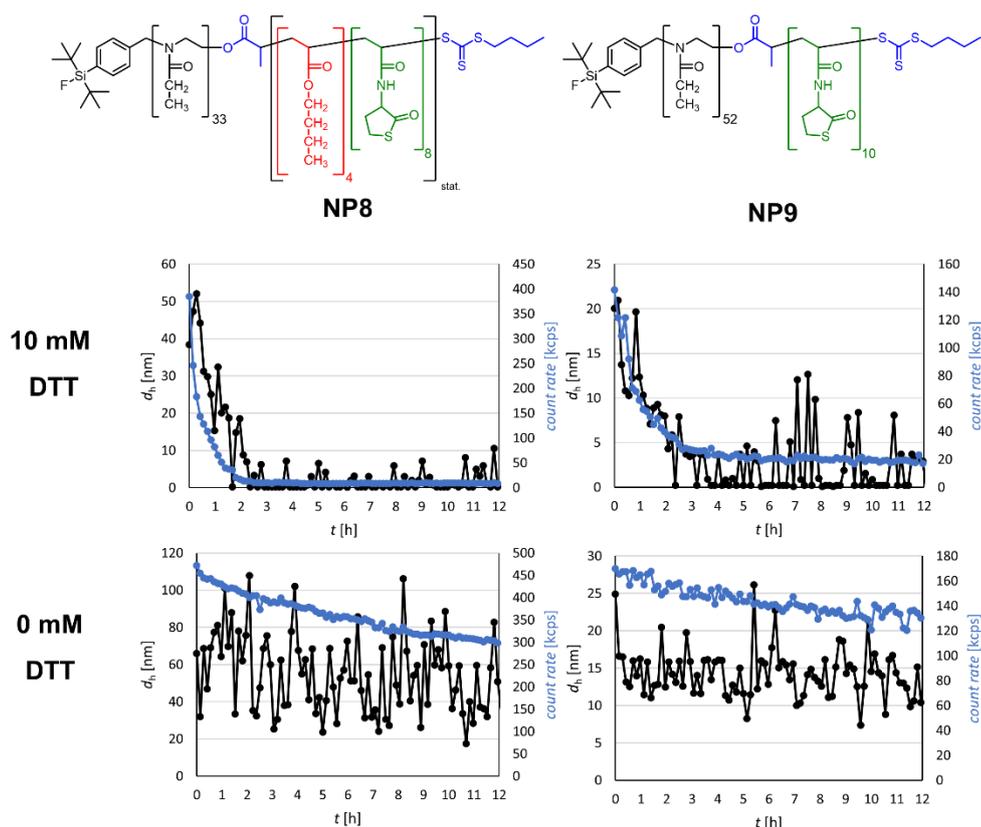


Abbildung 87: DLS-Abbauxperimente der Nanopartikel NP8/9 mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 % v/v TEA.

Da die Wasserlöslichkeit und die damit einhergehende kleine Größe der Nanopartikel jedoch von zentraler Wichtigkeit war, sollte nach Möglichkeiten gesucht werden, die Wasserlöslichkeit der Polymere zu erhöhen. Da amphiphile Polymere als Lösungsvermittler verwendet werden können, wurden das schlecht wasserlösliche Polymer P9 mit dem gut wasserlöslichen Polymer P7 vermischt.

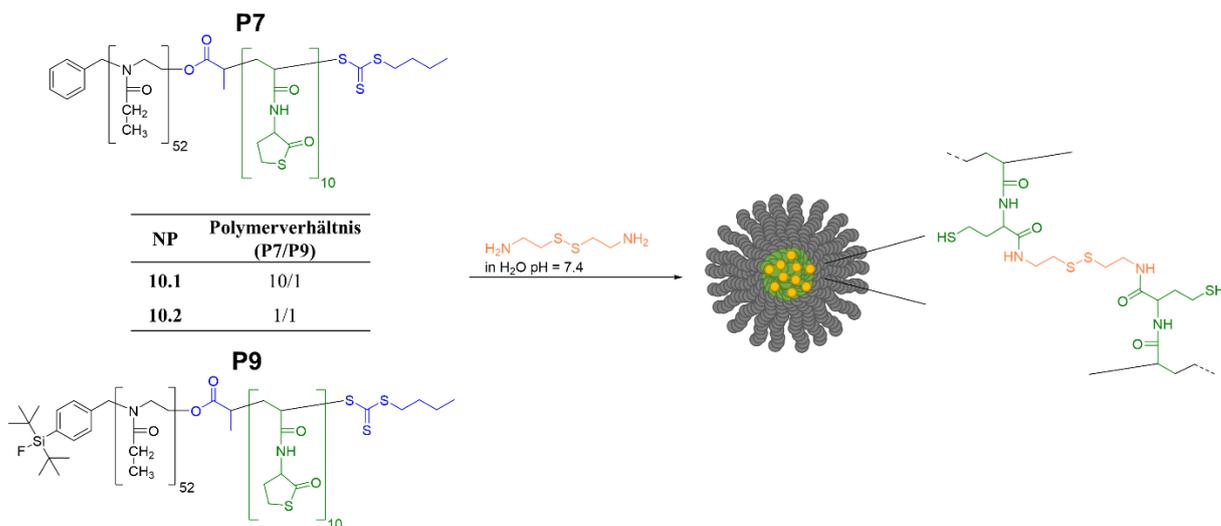


Abbildung 88: Syntheschema der gemischten Nanopartikel NP10.1/2 aus P7/9.

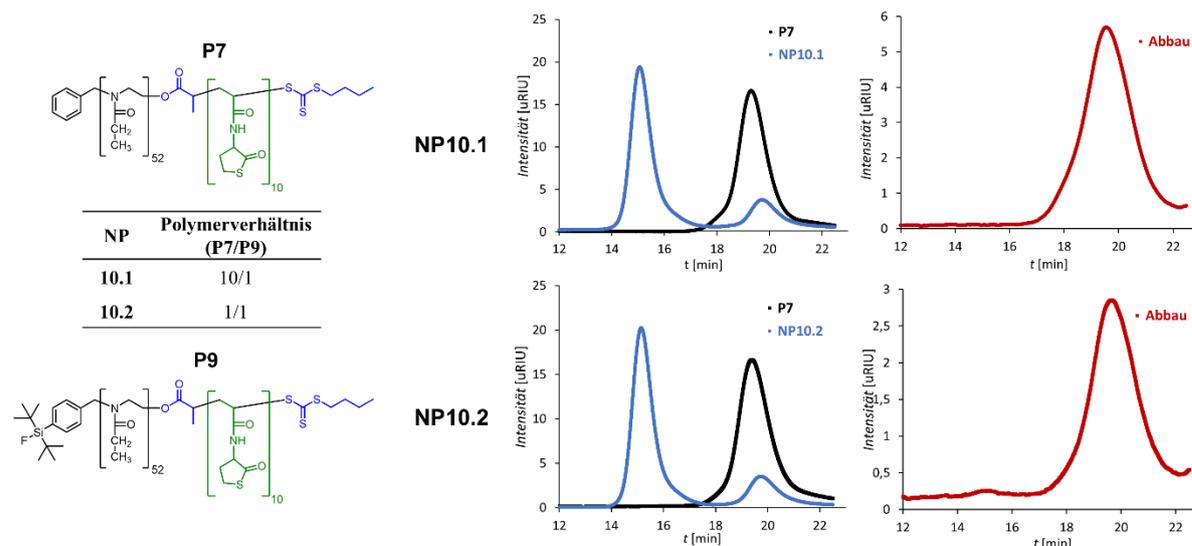
Beide Polymere besitzen, abgesehen von der SiFA-Funktionalität, eine identische Zusammensetzung (Abbildung 88). Aus diesen Polymermischungen sollten anschließend Nanopartikel synthetisiert werden. Dazu wurden sie im Verhältnis 10/1 und 1/1 (**P7/P9**) gemischt. Die daraus entstandenen Nanopartikel **NP10.1** (10/1) und **NP10.2** (1/1) wurden mittels GPC- und DLS-Messungen analysiert (Tabelle 24).

**Tabelle 24:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP10.1/2** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b)</sup> [%]	Umsatz <sup>c)</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\mathcal{D}^d$
<b>10.1</b>	13 ± 2 (0.287 ± 0.128)	17 ± 3 (0.194 ± 0.033)	82	83	131 000	1.21
<b>10.2</b>	10 ± 2 (0.373 ± 0.020)	16 ± 4 (0.236 ± 0.051)	82	82	123 400	1.20

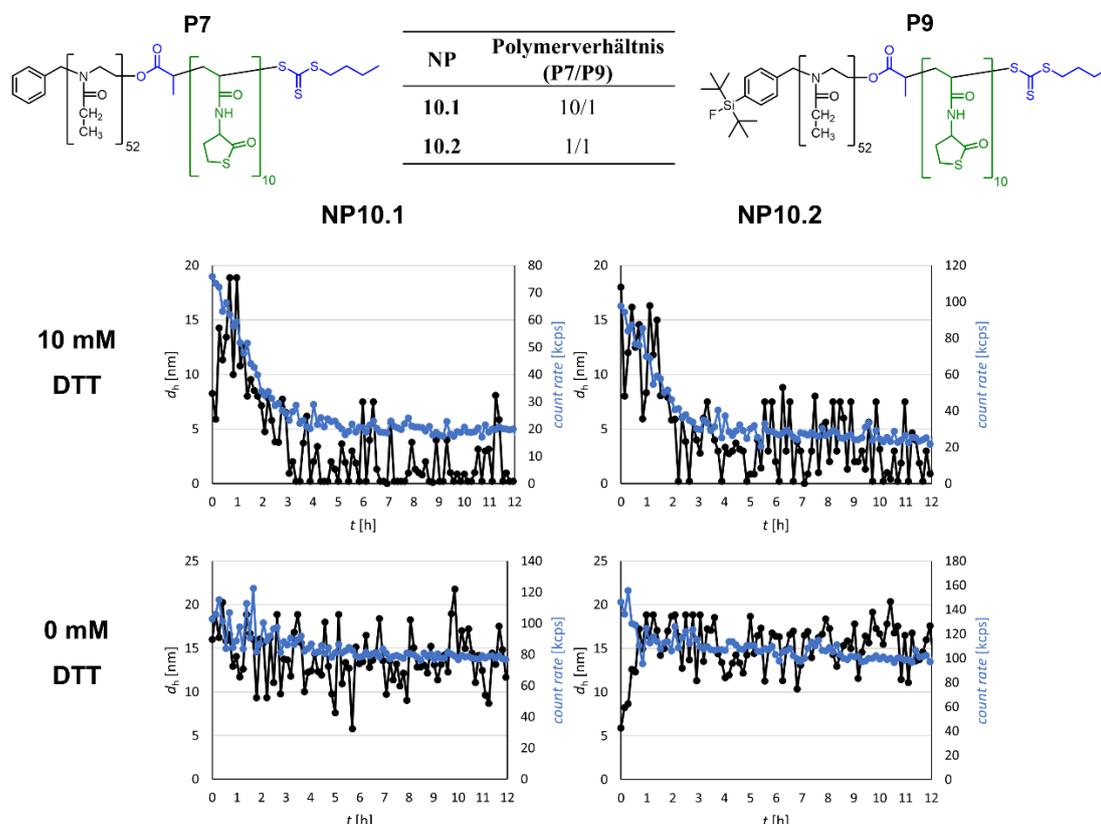
a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Es zeigte sich, dass die Nanopartikel, unabhängig von ihrem Mischungsverhältnis, gut wasserlöslich waren und mit 13 ± 2 nm (**NP10.1**) bzw. 10 ± 2 nm (**NP10.2**) Durchmesser im erwarteten Bereich lagen. Der Umsatz zum kernvernetzten Nanopartikel war mit ca. 82 % nun ebenfalls vergleichbar mit den Nanopartikeln ohne SiFA-Funktionalität. Für eine mögliche diagnostische Anwendung ist es ausreichend, dass nur ein Teil der Polymerkette eine SiFA-Funktionalität besitzt. Daher bietet die Mischung aus einem funktionalisierten und unfunktionalisierten Polymer eine gute Lösung, um wasserlösliche, monodisperse Nanopartikel zu erhalten.



**Abbildung 89:** GPC-Elugramme der gemischten Nanopartikel **NP10.1/2** vor und nach der Vernetzung sowie des Abbaus für 24 h bei 36 °C und 10 mM DTT in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5).

Zusätzlich könnte **P7** ebenfalls funktionalisiert werden, sodass es möglich wäre, multifunktionelle Nanopartikel aus einer Bibliothek unterschiedlich funktionalisierter Polymere herzustellen. Im nächsten Schritt sollte das Abbauverhalten dieser Nanopartikel analysiert werden. Die Ergebnisse der GPC- und DLS-Abbauxperimente sind in **Abbildung 89** und **Abbildung 90** gezeigt.



**Abbildung 90:** DLS-Abbauxperimente der gemischten Nanopartikel **NP10.1/2** mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 %v/v TEA.

Die GPC-Eluogramme zeigten nach 24-stündigem Abbau nur noch ein niedermolekulares Signal, sodass von einem vollständigen Abbau ausgegangen werden konnte. Auch die DLS-Abbauexperimente zeigten den bereits bekannten Verlauf. Nur in Gegenwart des Spaltungsreagenzes DTT sanken der Durchmesser der Nanopartikel und die *count rate* ab. Die Abbauzeit war mit 3.0-3.5 Stunden mit der von unfunktionalisierten Nanopartikeln vergleichbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass sich diese gemischten Nanopartikel genau wie die unfunktionalisierten Nanopartikel verhalten.

### Zusammenfassung

In diesem Abschnitt konnte erfolgreich eine vierstufige Synthese des SiFA-funktionalisierten Initiators **I1** für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin durchgeführt werden. Die daraus synthetisierten Polymere zeigten eine unerwartet schlechte Wasserlöslichkeit (Tabelle 25), sodass sie sich nicht für mögliche diagnostische Anwendungen eigneten.

**Tabelle 25:** Analytische Daten der Polymere **P8/9** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P8</b>	33/4/8 (33/5/10)	5620	5340	1.21	5480	1.21	$83 \pm 11^*$ ( $0.293 \pm 0.019$ )
<b>P9</b>	52/0/10 (52/0/10)	7650	7890	1.19	8480	1.17	$504 \pm 30^*$ ( $0.300 \pm 0.030$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L); \*: Probe schlecht löslich.

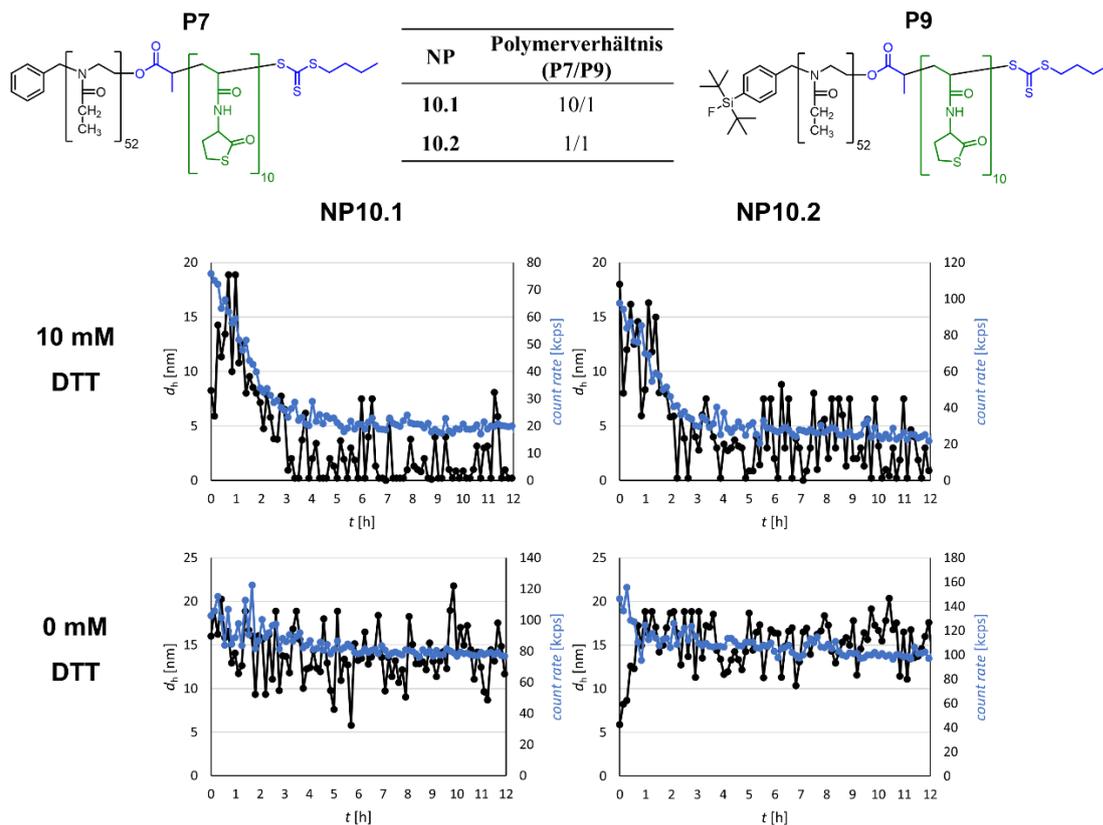
Durch die Mischung von einem SiFA-funktionalisierten Polymer (**P9**) mit einem unfunktionalisierten Polymer (**P7**) konnten dennoch gut wasserlösliche Nanopartikel synthetisiert werden (Tabelle 26).

**Tabelle 26:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP10.1/2** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\bar{D}^d$
<b>10.1</b>	$13 \pm 2$ ( $0.287 \pm 0.128$ )	$17 \pm 3$ ( $0.194 \pm 0.033$ )	82	83	131 000	1.21
<b>10.2</b>	$10 \pm 2$ ( $0.373 \pm 0.020$ )	$16 \pm 4$ ( $0.236 \pm 0.051$ )	82	82	123 400	1.20

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Diese war dabei unabhängig vom eingesetzten Verhältnis der beiden Polymere (10/1 und 1/1). Das Abbauverhalten dieser funktionalisierten Nanopartikel glich dem von nicht funktionalisierten Nanopartikeln und die Abbauezeiten lagen mit 3.0-3.5 Stunden ebenfalls im identischen Bereich (Abbildung 91).



**Abbildung 91:** DLS-Abbauexperimente der gemischten Nanopartikel NP10.1/2 mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 % v/v TEA.

Da die Nanopartikel alle Voraussetzungen für mögliche diagnostische Anwendungen erfüllen, könnten sie zukünftig in *in vitro* oder *in vivo* Experimenten eingesetzt werden. Dabei wäre von besonderem Interesse, welche Menge an SiFA-Funktionalitäten für eine effektive Diagnostik benötigt wird und in welchem Maße weitere Funktionalitäten, wie beispielsweise einen Wirkstoff, in die Nanopartikel einbringen werden können. Auch der Aufbau einer Polymerbibliothek für multifunktionelle Nanopartikel wäre von großem Interesse. Im nächsten Abschnitt sollte die Funktionalisierung der Nanopartikel durch einen Wirkstoff untersucht werden.

## 5.3.2 Wirkstoffverkapselung

### Einleitung

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 erläutert, können polymere Mizellen und Nanopartikel als Wirkstofftransportsysteme eingesetzt werden. Dabei wird im Allgemeinen zwischen der Verkapselung von hydrophoben Wirkstoffen im Kern der Aggregate und der kovalenten Funktionalisierung unterschieden. In diesem Abschnitt soll zunächst auf das System der Wirkstoffverkapselung genauer eingegangen werden, während sich der nächste Abschnitt mit der kovalenten Funktionalisierung beschäftigen soll. Bei der Wirkstoffverkapselung wird die schlechte Wasserlöslichkeit der meisten Wirkstoffe ausgenutzt. Aufgrund von hydrophoben Wechselwirkungen reichern sich diese in wässrigen Lösungen im Kern von, aus amphiphilen Polymeren bestehenden, Mizellen oder Nanopartikeln ein. Dadurch kann die Wasserlöslichkeit der Wirkstoffe deutlich erhöht werden.

4-Methylumbelliferon (**4-MU**) sollte für diese Experimente als Wirkstoff verwendet werden. **4-MU** ist ein Coumarinderivat, welches an Position sieben hydroxyliert und an Position vier methyliert ist (Abbildung 92).

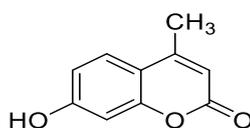
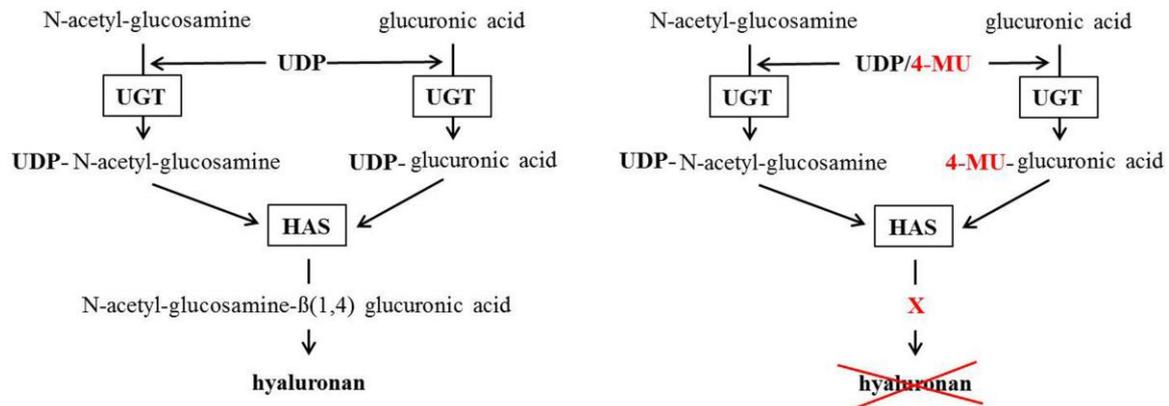


Abbildung 92: 4-Methylumbelliferon (**4-MU**).

In klinischen Studien wurde **4-MU** bereits für die Behandlung einer Vielzahl von Tumoren, sowie infektiösen und nicht-infektiösen Entzündungen verwendet.<sup>[214]</sup> Die Wirkung beruht dabei im Wesentlichen auf zwei Mechanismen. Beide sind auf die Inhibierung der körpereigenen Hyaluronan (Hyaluronsäure) Produktion zurückzuführen. Hyaluronan als Bestandteil der extrazellulären Matrix besitzt einen Einfluss auf die Angiogenese und die Proliferation von Zellen. In einer Vielzahl von tumorösen Zellen (z.B. Brustkrebs) sind die Hyaluronan-produzierenden Proteine (**HAS**) überexprimiert, um die Versorgung des schnell wachsenden Gewebes aufrecht erhalten zu können. Die Inhibierung dieser Proteine ist daher ein möglicher Therapieansatz. **4-MU** wirkt dabei, wie in Abbildung 93 dargestellt, als kompetitives Substrat für die UDP-Glucuronosyltransferase (**UGT**). Dadurch wird die Konzentration des eigentlichen Produkts der Reaktion (UDP-Glucuronsäure) vermindert, wodurch nur noch wenig Hyaluronan entsteht. Des Weiteren ist **4-MU** in der Lage die

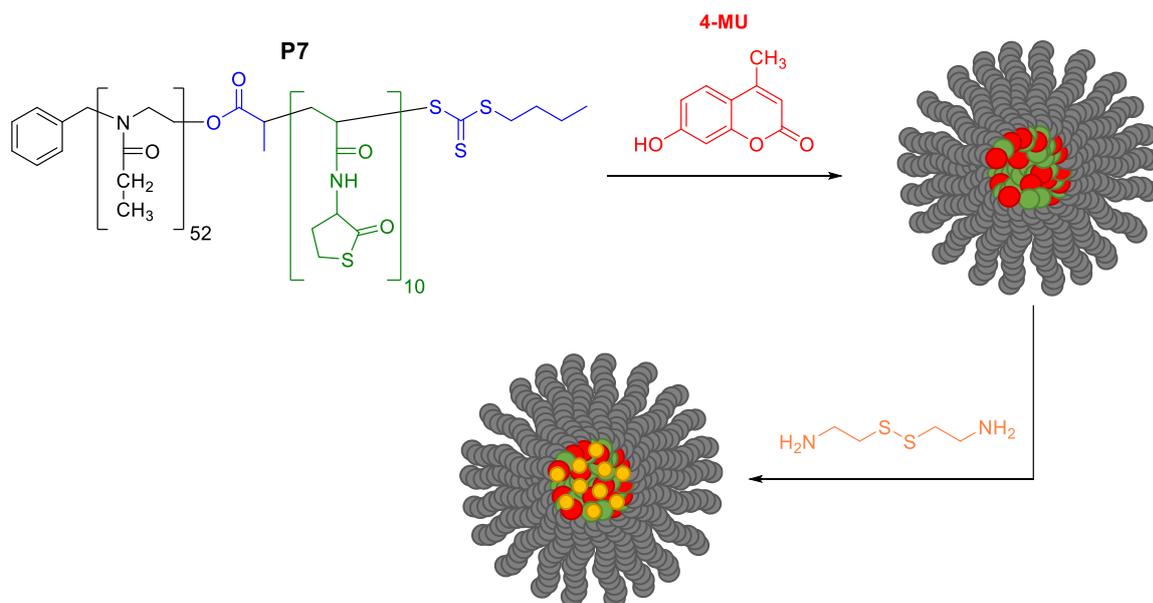
Expression der mRNA, welche für die Synthese der Hyaluronan produzierenden Proteine verantwortlich ist, zu reduzieren. Der Grund hierfür ist noch weitgehend unbekannt.



**Abbildung 93:** Wirkmechanismus der Inhibierung der Hyaluronan Synthese von 4-MU. Links: normale Synthese des Hyaluronans; Rechts: 4-MU bindet statt UDP an die Glucuronsäure, wodurch diese nicht mehr für die Synthese von Hyaluronan zur Verfügung steht.<sup>[214]</sup>

### Zielsetzung

In diesem Abschnitt sollte die Verkapselung des Wirkstoffs 4-Methylumbelliferon (4-MU) mit dem Polymer **P7** systematisch untersucht werden (Abbildung 94).

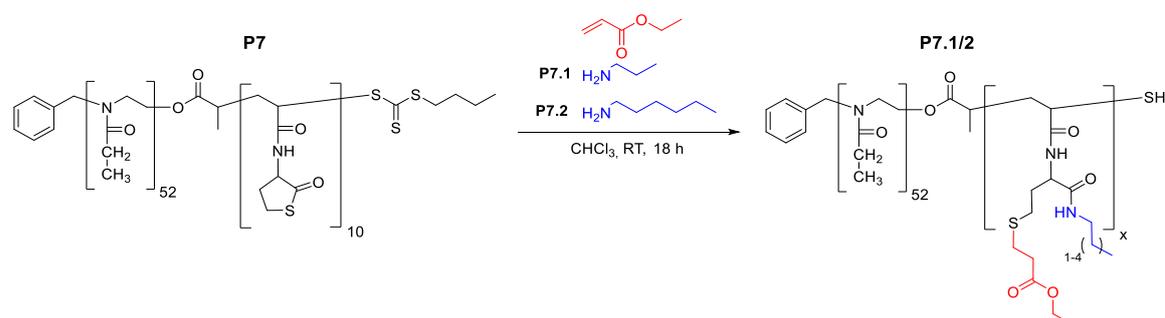


**Abbildung 94:** Schematische Darstellung der Verkapselung des Wirkstoffs 4-Methylumbelliferon 4-MU mit anschließender optionaler Vernetzung zum Nanopartikel.

Dazu sollten verschiedene Konzentrationen von Polymer und Wirkstoff sowie unterschiedliche Verhältnisse der beiden Komponenten mit Hilfe von UV/Vis- und DLS-Messungen analysiert werden. Anschließend sollte mit den so optimierten Reaktionsbedingungen ein kovalent vernetzter Nanopartikel hergestellt werden. Im letzten Schritt sollte die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Mizellen und Nanopartikeln untersucht und miteinander verglichen werden.

## Polymersynthese

Für die Verkapselungsexperimente sollte das Polymer **P7** modifiziert werden, sodass der hydrophobe Kern eher dem der entsprechenden kernvernetzten Nanopartikeln entsprach. So sollten genauere Vorhersagen gemacht werden können, wie sich der verkapselte Wirkstoff in einem Nanopartikel verhält. Zusätzlich sollten so die Ergebnisse der Mizellen und der Nanopartikel besser vergleichbar sein. Wie bereits in Abschnitt 5.2 beschrieben, können die Thiolacton-Funktionen polymeranalog funktionalisiert werden. Dafür werden zumeist primäre Amine verwendet. In dieser Arbeit wurden 1-Propyl- und 1-Hexylamin verwendet (Abbildung 95).



**Abbildung 95:** Polymeranaloge Funktionalisierung von **P7** mittels nukleophiler Ringöffnung mit anschließender Michael-Addition.

Dadurch sollten zwei Polymere mit unterschiedlich stark hydrophobem Kern synthetisiert werden, um mögliche Einflüsse auf die Wirkstoffverkapselung zu untersuchen. Zusätzlich wurden beide Polymere mit Ethylacrylat funktionalisiert, um die während der Reaktion entstehenden Thiole umzusetzen, da diese durch Oxidation sonst zu polymeren Netzwerken reagieren könnten. Abbildung 95 zeigt das verfolgte Syntheschema. In Abbildung 96 ist das NMR-Spektrum von **P7.1**, welches mit 1-Propylamin funktionalisiert wurde, gezeigt.

**Tabelle 27:** Analytische Daten der Polymere **P7.1/2** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ Acry./Amin (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$D^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$D^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P7.1</b>	10/9 (10/10)	8630	8580	1.14	9180	1.13	$19 \pm 2$ ( $0.143 \pm 0.019$ )
<b>P7.2</b>	9/9 (10/10)	9020	7830	1.15	8409	1.14	$14 \pm 2$ ( $0.169 \pm 0.039$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

Die Integrale wurden auf die Methylgruppe des Oxazolins **4** referenziert. Das Signal **10** entsprach der Methylgruppe des 1-Propylamins und das Signal **16** entsprach der

Methylgruppe des Ethylacrylats. Wie Tabelle 27 zu entnehmen ist, verlief sowohl die Ringöffnung als auch die nachfolgende Michael-Addition nahezu quantitativ. Da bei der Reaktion ein großer Überschuss des Amins verwendet wurde, ist zudem davon auszugehen, dass die RAFT-Endgruppe während der Reaktion abgespalten wurde. Auch die GPC-Messungen deuteten auf eine Funktionalisierung der Polymere hin, da die Molmassen im Vergleich zu **P7** anstiegen. Die Mizellgröße beider Polymere in Wasser war ebenfalls größer als jene von **P7**, was für eine Vergrößerung des hydrophoben Blocks sprach, der, wie in Abschnitt 5.1 und 5.2 beschrieben, einen maßgeblichen Einfluss auf die Mizellgröße besitzt.

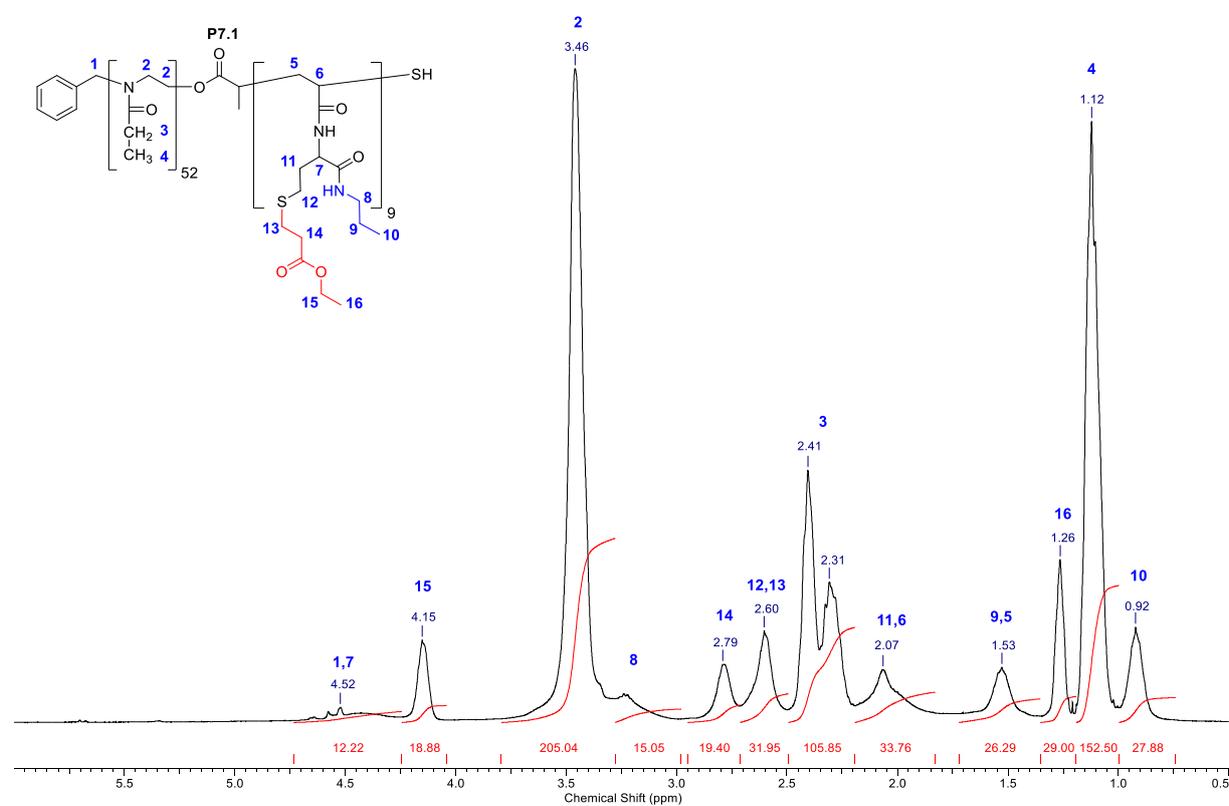
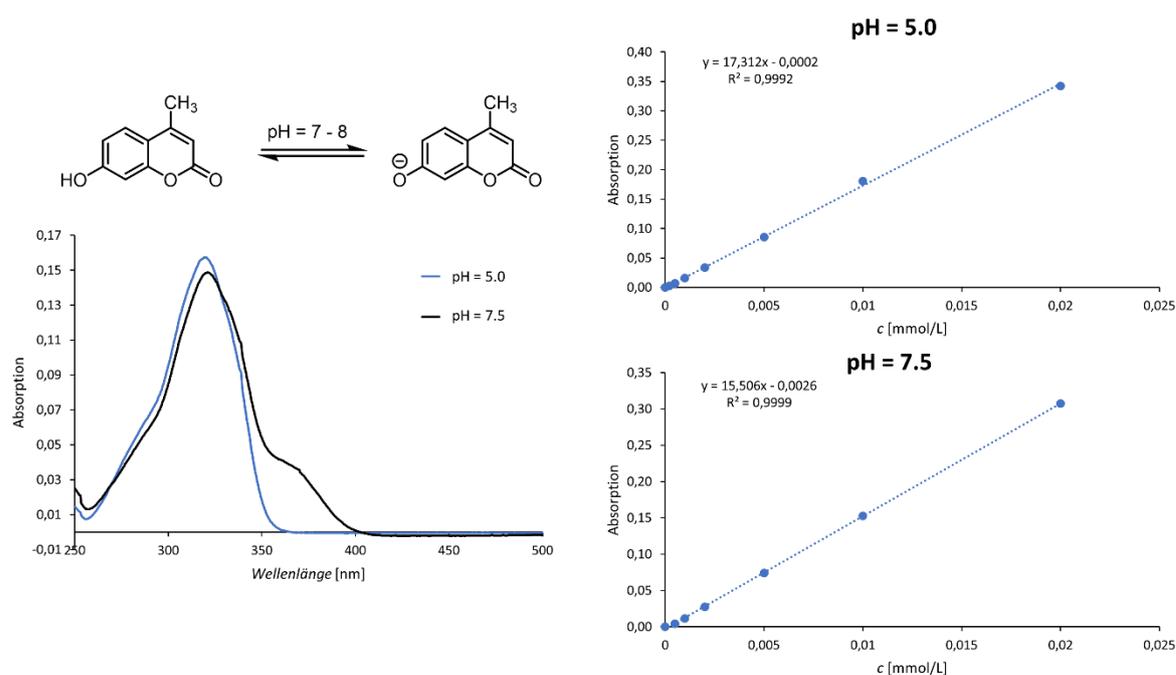


Abbildung 96: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum von **P7.1** in CDCl<sub>3</sub> (400 MHz).

Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Funktionalisierung der Polymere erfolgreich war. Im nächsten Schritt sollte nun untersucht werden, wie sich der hydrophobe Wirkstoff 4-Methylumbelliferon (**4-MU**) in den hydrophoben Kern der aus **P7.1** und **P7.2** gebildeten Mizellen einlagert und wieder aus ihm freigesetzt wird.

## Mizellare Verkapselung

Für die nun folgenden Verkapselungsexperimente wurde 4-Methylumbelliferon (**4-MU**) als Wirkstoff verwendet. Der hydrophobe Wirkstoff eignet sich aufgrund seiner UV-Aktivität (Abbildung 97) hervorragend für diese Experimente, da seine Menge mittels UV/Vis-Spektroskopie schnell und quantitativ bestimmt werden kann. Zudem liegt sein Absorptionsmaximum bei 325 nm und die Analytik wird daher nicht durch andere Verbindungen, wie etwa das Polymer, verfälscht. Da das Absorptionsmaximum von **4-MU** pH-anhängig ist, musste während der Messung ein konstanter pH-Wert garantiert werden. Daher wurden alle Messungen in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) durchgeführt. Nach Kalibrierung für den zu erwartenden Konzentrationsbereich (Abbildung 97) wurden die ersten Verkapselungsexperimente mit **P7.1** durchgeführt. Als zu untersuchende Parameter wurden die Wirkstoffkonzentration (**DC**), die Beladungseffizienz (**LE**) und die Beladungskapazität (**LC**), sowie die Mizellgröße und Dispersität in Wasser, ausgewählt.



**Abbildung 97:** Links: UV/Vis-Spektrum von **4-MU** bei verschiedenen pH-Werten; Rechts: Ergebnisse der Kalibrierungen für pH = 5.0 und 7.5.

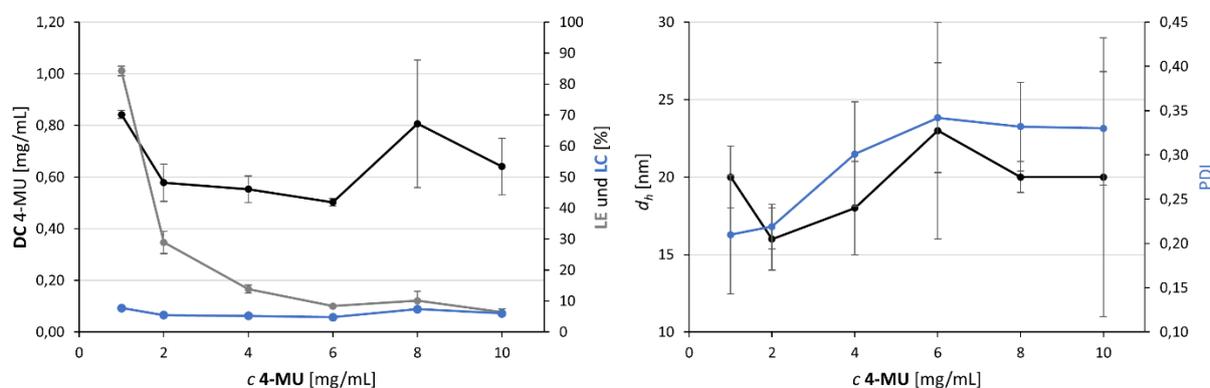
Die Beladungskapazität (**LC**) wurde dabei über folgende Gleichung bestimmt:

$$LC = \frac{m_{ws}}{m_{ws} + m_{polymer}} \cdot 100\% \quad (1)$$

$m_{ws}$  ist dabei die Masse des Wirkstoffs, welche über die UV/vis-Messungen bestimmt wurde und  $m_{polymer}$  die Masse des Polymers, welche eingewogen wurde. Die Beladungseffizienz (LE) wurde über folgende Gleichung berechnet:

$$LE = \frac{m_{ws}}{m_{wszuegeg.}} \cdot 100\% \quad (2)$$

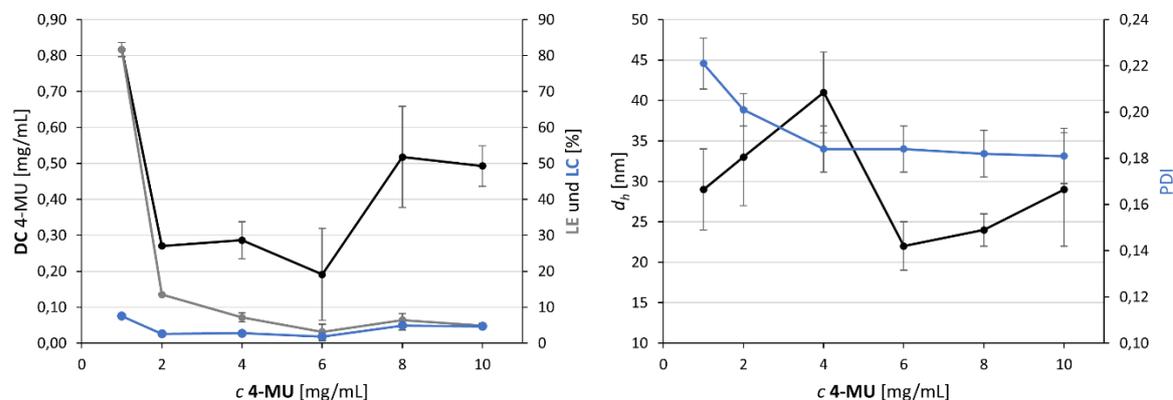
Hier ist  $m_{ws}$  erneut die Masse des Wirkstoffs, welche mittels UV/vis-Messungen ermittelt wurde und  $m_{wszuegeg.}$  ist die eingewogene Masse des Wirkstoffs. Für die Verkapselungsexperimente wurden das Polymer **P7.1** und der Wirkstoff **4-MU** in Ethanol gelöst und nach Entfernen des Lösemittels wurde der, an der Wand des Reaktionsgefäßes, entstandene dünne Film in VE-Wasser aufgenommen. Diese Methode wird auch *thin-layer-method* genannt.<sup>[215]</sup> Für die Ergebnisse in Abbildung 98 wurde die Konzentration des Polymers konstant bei 10 mg/mL gehalten und die Konzentration des Wirkstoffs variiert (1-10 mg/mL). Die Veränderung der Wirkstoffkonzentration zeigte nur einen geringen Einfluss auf die Beladungskapazität (LC). Sie variierte zwischen 5 und 8 % und erreichte ihr Maximum für eine Konzentration von 1 mg/mL. Dies entsprach einem Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1.



**Abbildung 98:** Einfluss der **4-MU** Konzentration auf die (links) Solubilisierung von **4-MU** in **P7.1** Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch Wirkstoffkonzentration (**DC**, schwarz), Beladungseffizienz (**LE**, grau) und Beladungskapazität (**LC**, blau) und (rechts) gemittelte Partikelgröße (schwarz) und Polydispersitätsindex (blau). Die Konzentration von **P7.1** wurde auf 10 mg/mL eingestellt und die **4-MU** Konzentration wurde von 1 bis 10 mg/mL variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

Diese Werte sind im Vergleich zur Literatur etwas gering. Hier liegen typische Beladungskapazitäten zwischen 10 % und teilweise bis zu 40 %.<sup>[216]</sup> Die Wirkstoffkonzentration (**DC**) wies bei diesem Verhältnis genauso ein Maximum auf (0,63 mg/mL) wie die Beladungseffizienz (**LE**) (84 %). Damit liegt die Beladungseffizienz im Bereich von Literaturwerten (ca. 80-99 %) vergleichbarer Systeme.<sup>[217]</sup> Die Beladungseffizienz sank mit steigender Konzentration des Wirkstoffs bis auf einen Wert von 6 %. Die Wirkstoffkonzentration variierte hingegen zwischen 0,84 und 0,50 mg/mL

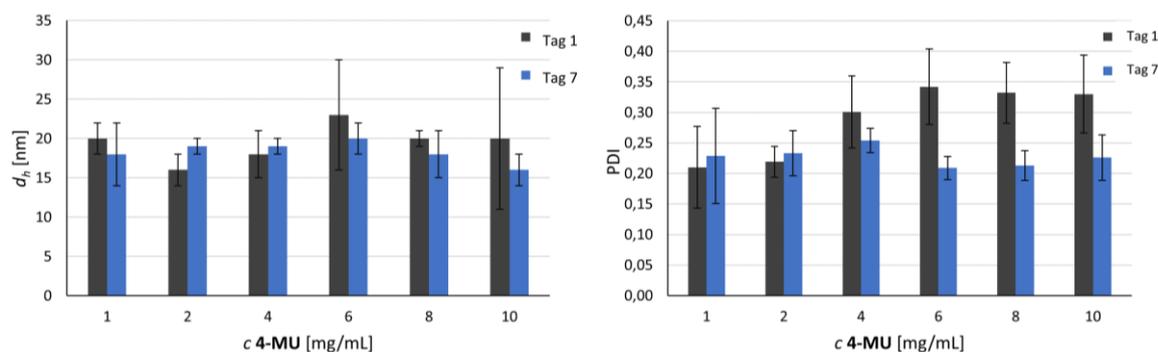
und ließ keinen eindeutigen Trend erkennen. Grund für die sinkende Beladungseffizienz waren die weitgehend konstant bleibende Wirkstoffkonzentration und Beladungskapazität. Da diese Werte konstant blieben, während die eingewogene Menge des Wirkstoffs immer weiter erhöht wurde, musste laut Gleichung 2 die Beladungseffizienz sinken. Die Durchmesser und Dispersitäten der beladenen Mizellen wurden ebenfalls vermessen. Es zeigte sich, dass sie weitgehend konstant blieben, der Messfehler jedoch stark anstieg. Aufgrund der vorliegenden Daten konnte ein Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1 als optimales Verhältnis bestimmt werden. Um zu überprüfen, welchen Einfluss die Polarität des Mizellkerns auf die Verkapselung des Wirkstoffs hat, wurden die gleichen Experimente mit **P7.2** durchgeführt. Abbildung 99 zeigt die erhaltenen Ergebnisse der UV/vis- und DLS-Messungen. Der Verlauf des linken Graphen ähnelte dabei stark dem von Polymer **P7.1**. Auch hier zeigte sich ein Maximum für alle drei Zielgrößen bei einem Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1. Die Werte für die Beladungseffizienz (82 %), die Beladungskapazität (8 %) und die Wirkstoffkonzentration (0,82 mg/mL) waren fast identisch mit denen von **P7.1**. Die DLS-Daten zeigten für **P7.2** ebenfalls keine eindeutigen Trends.



**Abbildung 99:** Einfluss der **4-MU** Konzentration auf die (links) Solubilisierung von **4-MU** in **P7.2** Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch Wirkstoffkonzentration (**DC**, schwarz), Beladungseffizienz (**LE**, grau) und Beladungskapazität (**LC**, blau) und (rechts) gemittelte Partikelgröße (schwarz) und Polydispersitätsindex (blau). Die Konzentration von **P7.2** wurde auf 10 mg/mL eingestellt und die **4-MU** Konzentration wurde von 1 bis 10 mg/mL variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

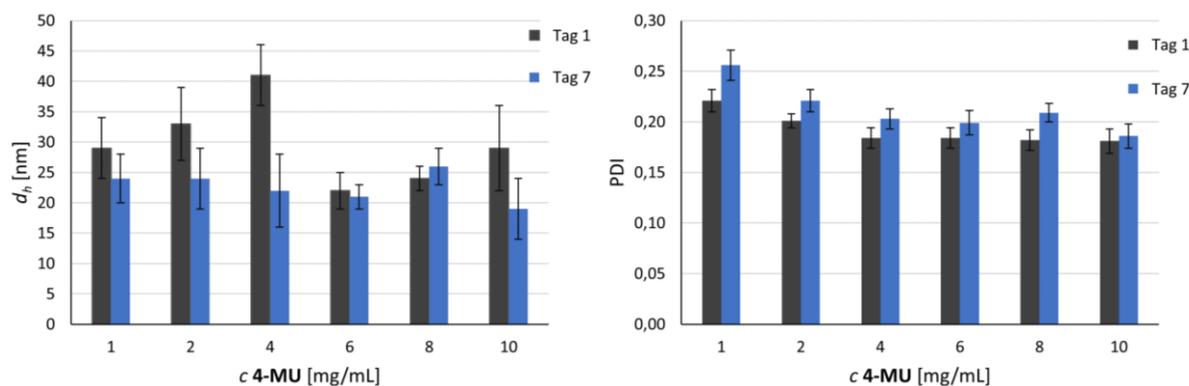
Im Vergleich mit den Daten von **P7.1** zeigte sich jedoch, dass der Messfehler bei **P7.2** nicht anstieg. Der Grund hierfür muss noch genauer untersucht werden. Um die Stabilität der beladenen Mizellen zu untersuchen, wurden die DLS-Proben nach einer Woche erneut vermessen. Abbildung 100 zeigt die Ergebnisse für **P7.1**. Die Durchmesser (links) blieben im beobachteten Zeitraum konstant. Der Messfehler verringerte sich im beobachteten Zeitraum. Gleiches galt für den PDI. Interessanterweise sank der PDI für die Konzentrationen des Wirkstoffs ab 4 mg/mL. Der Grund hierfür ist noch nicht abschließend

geklärt, die Lagerzeit könnte jedoch zu einer Homogenisierung der Mizellen geführt haben. Die Ergebnisse legten den Schluss nahe, dass die beladenen Mizellen von **P7.1** im beobachteten Zeitraum stabil waren. Dies ist im Hinblick auf therapeutische Anwendungen ein Vorteil, da die mizellaren Lösungen nicht für jede Dosis frisch hergestellt werden müssen.



**Abbildung 100:** DLS-Langzeitmessungen von 4-MU beladenen Mizellen von **P7.1**. Links: hydrodynamische Durchmesser; Rechts: Polydispersitätsindex. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

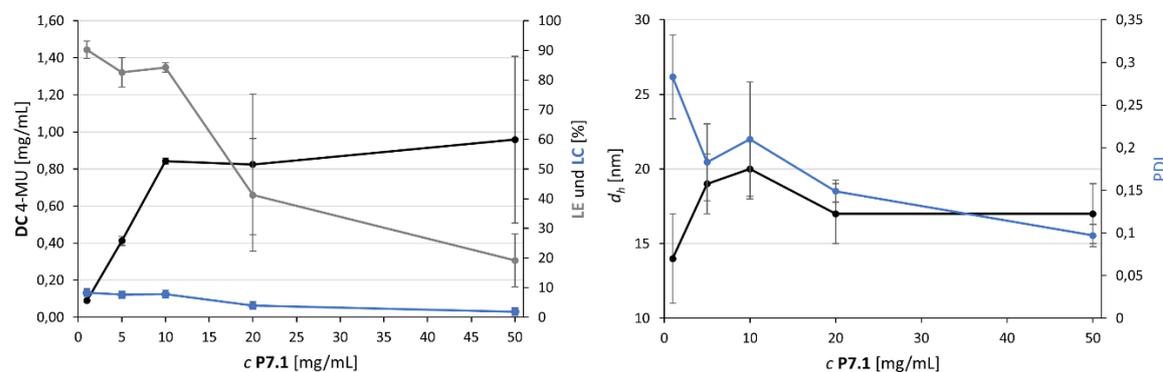
Die Ergebnisse der DLS-Messungen für die beladenen Mizellen aus **P7.2** zeigten etwas andere Trends (Abbildung 101). Beim hydrodynamischen Durchmesser sanken die ermittelten Werte für die Konzentrationen des Wirkstoffs von 1-4 mg/mL ab, während sie für die höheren Konzentrationen konstant blieben. Der Messfehler blieb weitgehend konstant. Die Dispersitäten erhöhten sich für alle Konzentrationen des Wirkstoffs leicht, zeigten ansonsten jedoch den gleichen Verlauf.



**Abbildung 101:** DLS-Langzeitmessungen von 4-MU beladenen Mizellen von **P7.2**. Links: hydrodynamische Durchmesser; Rechts: Polydispersitätsindex. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

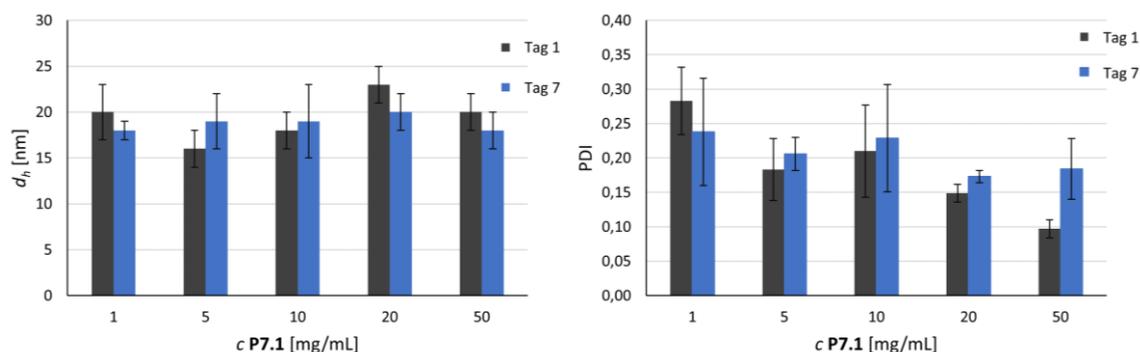
Der Grund für den Abfall des hydrodynamischen Durchmessers ist noch nicht abschließend geklärt. Die Ergebnisse ließen aber dennoch den Schluss zu, dass die beladenen Mizellen aus **P7.2** im beobachteten Zeitraum ebenfalls stabil waren. Nachdem der Einfluss der Konzentration des Wirkstoffs untersucht wurde, sollte für **P7.1** zusätzlich der Einfluss der Polymerkonzentration auf die Verkapselung untersucht werden. Dafür wurde das zuvor bestimmte optimale Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1 konstant gehalten,

während die Polymerkonzentration von 1-50 mg/mL variiert wurde. Abbildung 102 zeigt die Ergebnisse der UV/vis- und DLS-Messungen.



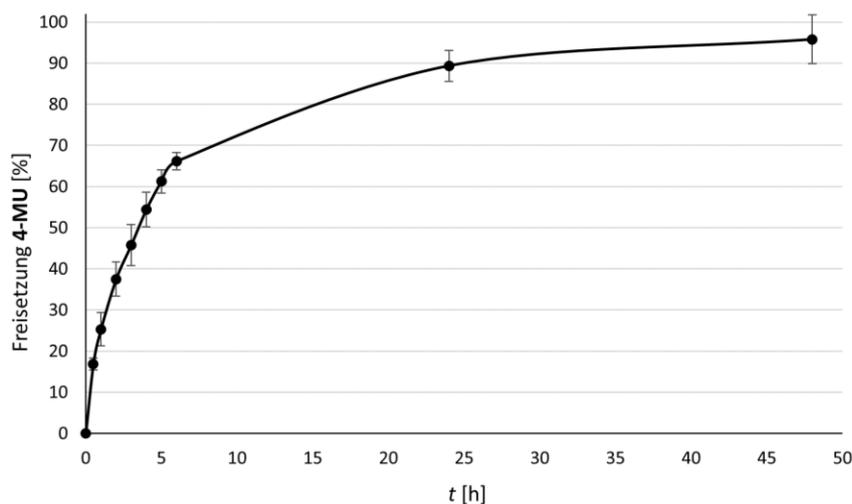
**Abbildung 102:** Wirkung der P7.1 und 4-MU Konzentrationen auf die (links) Solubilisierung von 4-MU in P7.1 Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch die Wirkstoffkonzentration (DC, schwarz), die Beladungseffizienz (LE, grau) und die Beladungskapazität (LC, blau), und (rechts) die gemittelte Partikelgröße (schwarz) und den Polydispersitätsindex (blau). Die Konzentration von P7.1 wurde von 1 bis 50 mg/mL bei einem konstanten Gewichtsverhältnis von P7.1 zu 4-MU (10:1) variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

Die Wirkstoffkonzentration stieg von 1-10 mg/mL Polymerkonzentration im erwarteten Maße von 0,09 mg/mL auf 0,84 mg/mL an. Ab dieser Polymerkonzentration konnte die Wirkstoffkonzentration nicht mehr nennenswert gesteigert werden. Auch eine Verfünffachung der Konzentration führte nur zu einem marginalen Anstieg der Wirkstoffkonzentration. Der Messfehler vergrößerte sich in diesem Konzentrationsbereich jedoch stark. Die Beladungseffizienz verlief von 1-10 mg/mL fast konstant (ca. 85 %) und verringerte sich anschließend bis auf 19 %. Diese Abnahme resultierte erneut aus dem weiter oben beschriebenen Verlauf der Wirkstoffkonzentration. Die Beladungskapazität zeigte einen ähnlichen Verlauf wie die Beladungseffizienz. Im Bereich von 1-10 mg/mL verlief sie nahezu konstant (ca. 8 %) und sank anschließend bis auf 2 % ab. Die Ergebnisse der DLS-Messungen zeigten einen fast konstanten Verlauf für den hydrodynamischen Durchmesser. Der PDI sank von 1-50 mg/mL kontinuierlich ab. Die höhere Polymerkonzentration verbesserte offenbar die Homogenisierung der mizellaren Lösung, sodass gleichförmigere Mizellen erhalten wurden. Die Ergebnisse legten den Schluss nahe, dass eine Erhöhung der Polymerkonzentration über 10 mg/mL sowohl die Beladungskapazität als auch die Beladungseffizienz deutlich verschlechterte. Eine niedrigere Polymerkonzentration hingegen beeinträchtigte diese Werte nicht. Da jedoch in der Regel eine hohe Wirkstoffkonzentration gewünscht ist, damit die Volumina der verabreichten Dosen möglichst gering sind, sollten alle weiteren Experimente mit einer Polymerkonzentration von 10 mg/mL durchgeführt werden. Die DLS-Proben dieser Versuchsreihe wurden ebenfalls nach einer Woche erneut vermessen (Abbildung 103).



**Abbildung 103:** DLS-Langzeitmessungen von 4-MU beladenen Mizellen von P7.1 in Abhängigkeit der Polymerkonzentration. Links: hydrodynamische Durchmesser; Rechts: Polydispersitätsindex. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

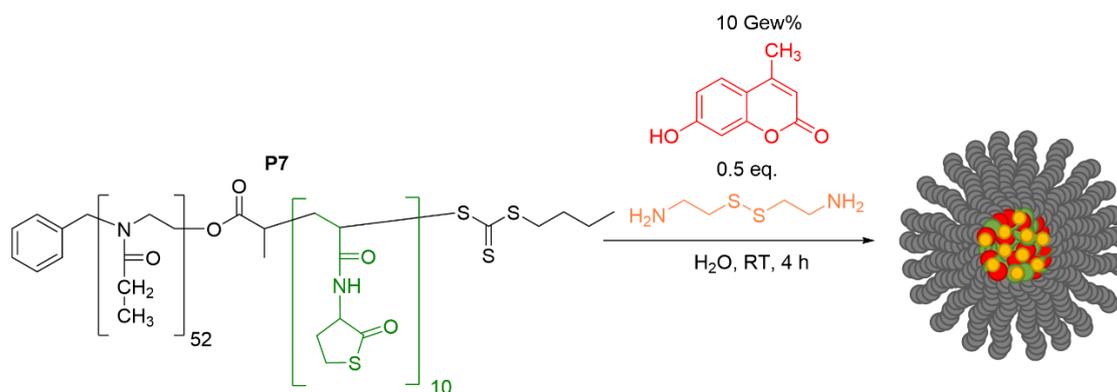
Sowohl der hydrodynamische Durchmesser als auch der PDI zeigten keine großen Veränderungen, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die beladenen Polymermizellen unabhängig von ihrer Konzentration mindestens eine Woche in Wasser stabil sind. Der letzte zu untersuchende Parameter war die Kinetik der Freisetzung des verkapselten Wirkstoffs. Dazu wurde eine mizellare Lösung mit den zuvor optimierten Parametern hergestellt, in eine Dialysekassette überführt und gegen PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) dialysiert. Während die Probe bei 36 °C gerührt wurde, wurden an festen Zeitpunkten Proben entnommen und mittels UV/vis-Messungen untersucht. Abbildung 104 zeigt die Kinetik der Freisetzung. Innerhalb der ersten sechs Stunden wurden bereits  $66 \pm 2$  % des verkapselten Wirkstoffs freigesetzt. Anschließend verlangsamte sich die Freisetzung deutlich und nach 24 Stunden waren  $89 \pm 4$  % und nach 48 Stunden waren  $96 \pm 6$  % des Wirkstoffs freigesetzt. Die anfängliche, abrupte Freisetzung des Wirkstoffs (im engl. auch *burst release* genannt) ist typisch für mizellar verkapselte Wirkstoffe und stellt ein großes Problem dar, da so zum einen der Wirkstoff unter Umständen vorzeitig freigesetzt wird und zum anderen die anfänglich hohe Wirkstoffkonzentration zu unerwünschten Nebenwirkungen führen kann.<sup>[6]</sup> Die optimale Freisetzungskinetik wäre linear, da so eine konstante Wirkstoffkonzentration im Zielgewebe erreicht werden könnte. Eine Möglichkeit den *burst release* zu vermindern ist die kovalente Vernetzung der Mizellen zu Nanopartikeln.<sup>[218]</sup> Daher sollten im nächsten Abschnitt kovalent vernetzte Nanopartikel, welche mit 4-MU beladen sind, hergestellt werden und auf ihre Freisetzungskinetik hin analysiert werden.



**Abbildung 104:** Freisetzung von **4-MU** aus **P7.1** Mizellen (10:1 Verhältnis; 10 mg/mL Polymer) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

### Verkapselung in Nanopartikeln

In diesem Abschnitt sollten mit **4-MU** beladene kovalent vernetzte Nanopartikel synthetisiert werden. Dazu wurden das Polymer **P7** und der Wirkstoff **4-MU** im Verhältnis von 10:1 in Wasser gelöst und durch die Zugabe von Cystamin vernetzt (Abbildung 105).



**Abbildung 105:** Syntheschema des bioabbaubaren, mit **4-MU** beladenen Nanopartikels **NP7**.

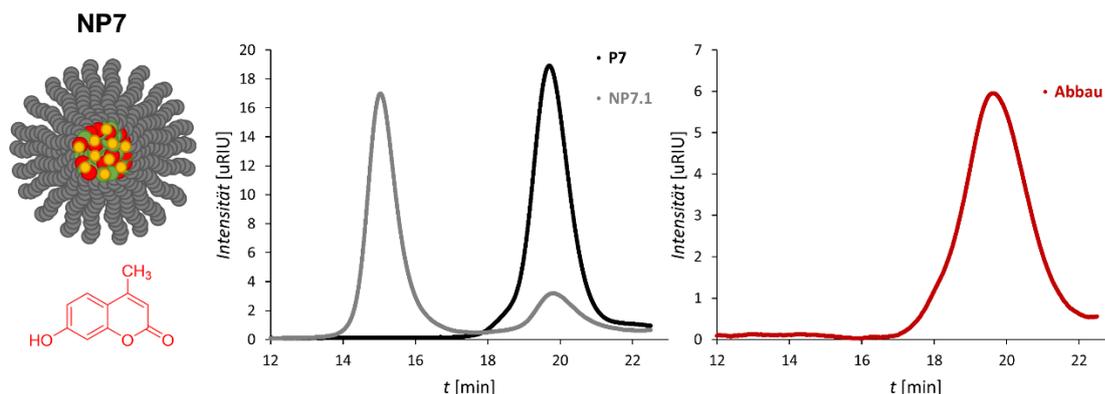
Die Ergebnisse der GPC- und DLS- Messungen sind in Tabelle 28 dargestellt. Die Anwesenheit des Wirkstoffs schien die Nanopartikelsynthese in keiner Weise zu stören. Es wurden monodisperse Nanopartikel mit einer guten Vernetzungseffektivität von über 80 % synthetisiert. Ihre Durchmesser in Wasser und Methanol unterschieden sich kaum von denen unfunktionalisierter Nanopartikel. Als nächstes sollte ein möglicher Einfluss des Wirkstoffs auf das Abbauverhalten der Nanopartikel untersucht werden.

**Tabelle 28:** Analytische Daten des Nanopartikels **NP7** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b)</sup> [%]	Umsatz <sup>c)</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\mathcal{D}^d$
7	15 ± 2 (0.298 ± 0.068)	17 ± 2 (0.181 ± 0.038)	82	84	140 600	1.19

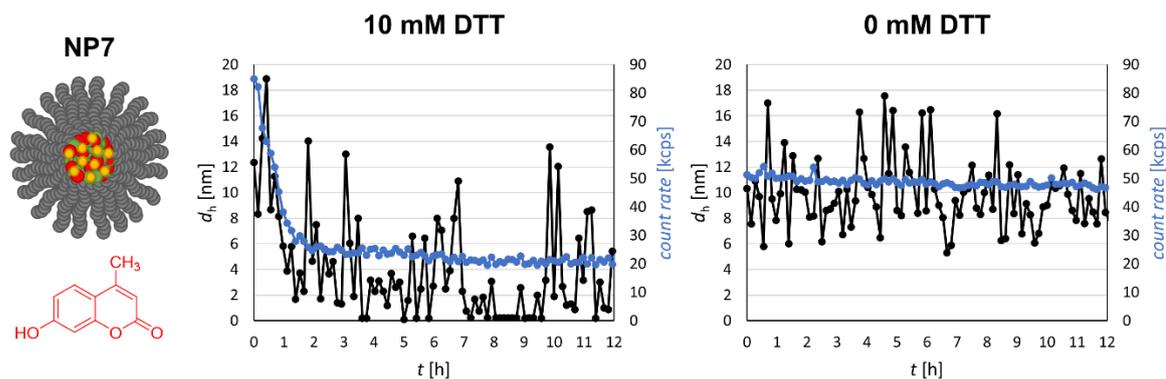
a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Im rechten GPC-Elugramm in Abbildung 106 ist nur noch ein niedermolekulares Signal erkennbar, sodass davon ausgegangen werden kann, dass die Nanopartikel nach 24 Stunden vollständig abgebaut waren. Die in Abbildung 107 gezeigten DLS-Abbauexperimente wiesen den erwarteten Verlauf auf. Nur in der Gegenwart des Spaltungsreagenzes DTT sanken sowohl der Durchmesser als auch die *count rate* deutlich ab, sodass nach ca. 2.5 Stunden keine Nanopartikel mehr detektiert werden konnten. Daher schien der Wirkstoff keinerlei Einfluss auf die Eigenschaften der Nanopartikel zu besitzen.



**Abbildung 106:** Abbauverhalten des Nanopartikels **NP7** analysiert *via* GPC-Messungen. Elugramme vor (schwarz) und nach (grau) der Vernetzung sowie nach dem Abbau (rot) der Nanopartikel für 24 h bei 36 °C in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) und 10 mM DTT.

Im nächsten Schritt wurden, wie für die Polymermizellen zuvor, die Wirkstoffkonzentration (**DC**), sowie die Beladungskapazität (**LC**) und Beladungseffektivität (**LE**) bestimmt. Die Ergebnisse in Tabelle 29 sind gut mit den Werten der Polymermizellen vergleichbar. Die Wirkstoffkonzentration war mit 0.96 mg/mL sogar um 0.12 mg/mL höher als die für die Polymermizellen. Auch die Werte für die Beladungseffizienz und die Beladungskapazität waren dementsprechend etwas höher.



**Abbildung 107:** DLS-Abbaueperimente des Nanopartikels **NP7** mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 %v/v TEA.

Daher war die Freisetzung des Wirkstoffs aus den Nanopartikeln gut mit der aus den Polymermizellen vergleichbar. Abbildung 108 zeigt die erhaltenen Graphen für die Freisetzungsexperimente mit und ohne DTT als Spaltungsreagenz.

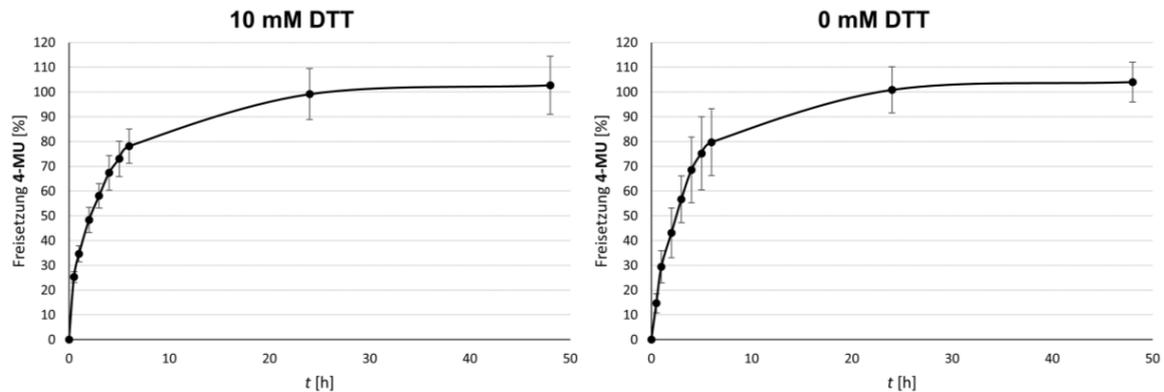
**Tabelle 29:** Analytische Daten des Nanopartikels **NP7** bestimmt *via* UV/vis.

NP	$DC^a)$ [mg/mL]	$LC^a)$ [%]	$LE^a)$ [%]
7	0.96	8.50	96.42

a) bestimmt durch UV/vis-Messungen in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5).

Es wäre ein unterschiedlicher Verlauf der beiden Graphen zu erwarten gewesen, da die Vernetzung eigentlich zu einer verzögerten Freisetzung des Wirkstoffs hätte führen sollen.<sup>[218]</sup> Der Grund hierfür ist die verlangsamte Diffusion aus dem Kern der Nanopartikel, da dieser durch die Vernetzung nicht mehr so dynamisch und flexibel ist wie bei den Polymermizellen. Da sich beide Graphen jedoch glichen, schien es für die Freisetzung keinen Unterschied gemacht zu haben, ob die kovalenten Bindungen im Kern des Nanopartikels abgebaut wurden oder nicht. Da die Diffusion aus dem Kern der Nanopartikel offenbar nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Freisetzung war, könnte es sein, dass der Wirkstoff gar nicht im Kern der Nanopartikel eingelagert war, sondern sich an der Grenze zwischen hydrophilem und hydrophobem Segment der Polymerketten einlagerte. Damit wäre seine Diffusion nicht von der Vernetzung abhängig. Beim Vergleich der Graphen mit denen der Polymermizellen, war zu erkennen, dass die Freisetzung von **4-MU** aus den Nanopartikeln sogar schneller war. Nach sechs Stunden zeigten die Mizellen eine Freisetzung von  $66 \pm 2$  %, während die Nanopartikel ohne Zugabe von DTT bereits  $80 \pm 14$  % ihres eingelagerten Wirkstoffs freigesetzt hatten. Da die

Ergebnisse der Nanopartikel jedoch stark fehlerbehaftet waren, müssten weitere Untersuchungen durchgeführt werden, um diese Ergebnisse zu bestätigen. Die Zugabe von DTT hatte für die synthetisierten Nanopartikel aber keinen positiven Einfluss und die erwünschte verlangsamte Freisetzung von **4-MU** konnte ebenfalls nicht erreicht werden.



**Abbildung 108:** Freisetzung von **4-MU** aus **NP7** (Verhältnis 10:1; 10 mg/mL Nanopartikel) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) mit (links) oder ohne (rechts) 10 mM DTT bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

## Zusammenfassung

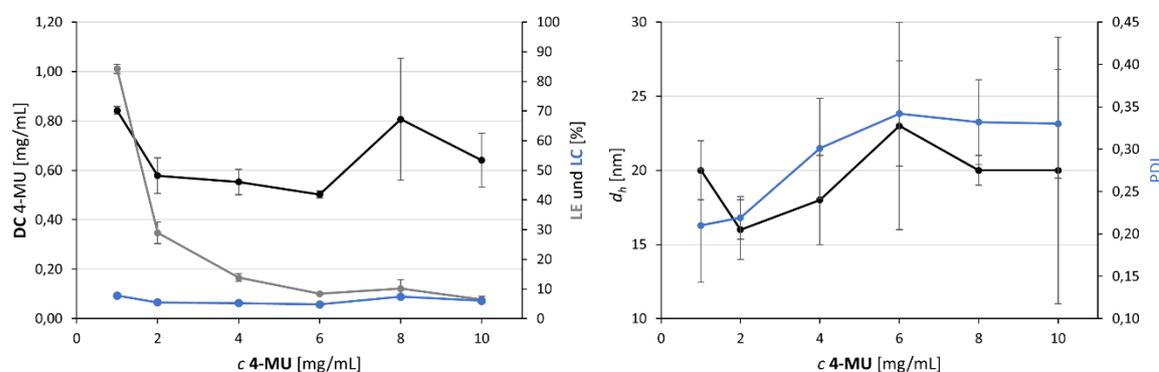
In diesem Abschnitt konnte der Wirkstoff **4-MU** erfolgreich in Polymermizellen und Nanopartikeln verkapselt werden. Für die Polymere wurden die beiden, jeweils mit einem Amin und einem Acrylat modifizierten, Polymere **P7.1/2** verwendet (Tabelle 30).

**Tabelle 30:** Analytische Daten der Polymere **P7.1/2** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

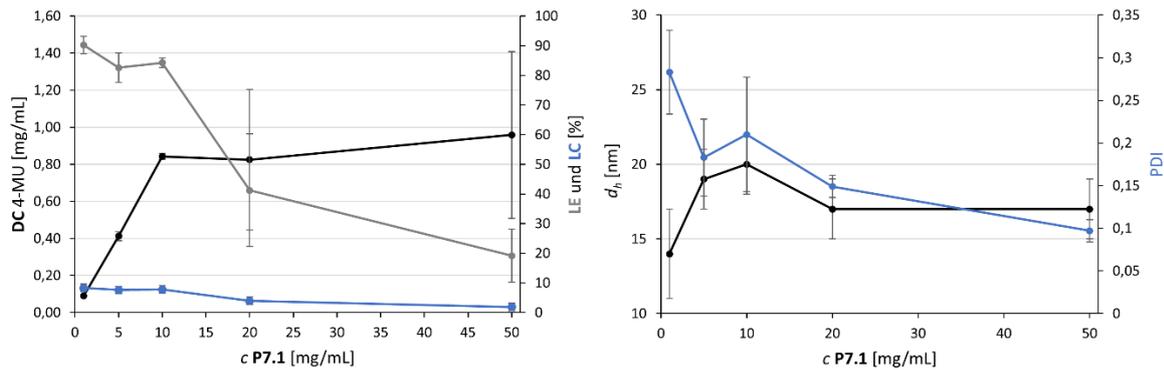
Polymer	$DP^a$ Acry./Amin (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P7.1</b>	10/9 (10/10)	8630	8580	1.14	9180	1.13	$19 \pm 2$ ( $0.143 \pm 0.019$ )
<b>P7.2</b>	9/9 (10/10)	9020	7830	1.15	8409	1.14	$14 \pm 2$ ( $0.169 \pm 0.039$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

Für die Einlagerung des Wirkstoffs wurden die Wirkstoffkonzentration (**DC**), die Beladungskapazität (**LC**) und die Beladungseffizienz (**LE**) als kritische Parameter identifiziert und untersucht. Die Variation des Verhältnisses zwischen Polymer und Wirkstoff zeigte, dass ein Verhältnis von 10:1 sowohl für **P7.1** als auch für **P7.2** die optimalen Ergebnisse lieferte (Abbildung 109). Bei der Variation der Polymerkonzentration bei einem konstanten Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1 stellte sich eine Polymerkonzentration von 10 mg/mL als die Beste heraus (Abbildung 110). Besonders der Wert für die Beladungskapazität (**LC**) blieb mit maximal 8 % jedoch deutlich unter den vergleichbaren Literaturwerten.<sup>[219]</sup>

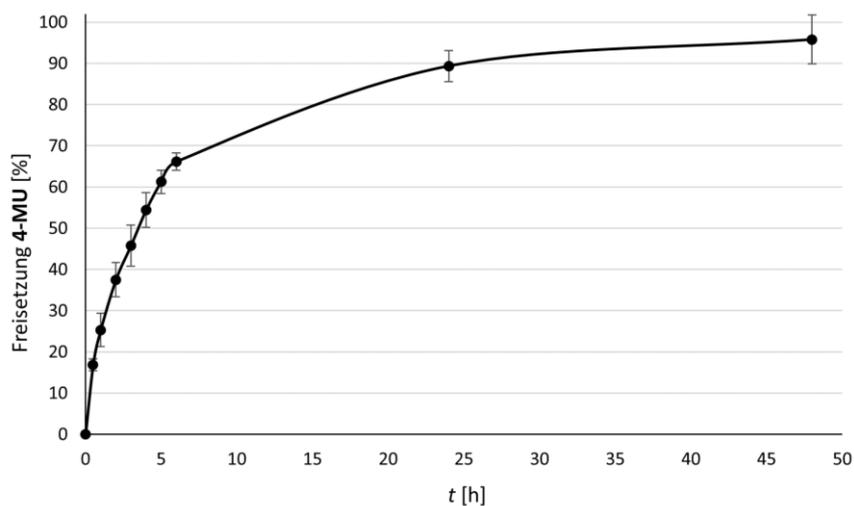


**Abbildung 109:** Einfluss der **4-MU** Konzentration auf die (links) Solubilisierung von **4-MU** in **P7.1** Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch Wirkstoffkonzentration (**DC**), Beladungseffizienz (**LE**) und Beladungskapazität (**LC**) und (rechts) gemittelte Partikelgröße und Polydispersitätsindex. Die Konzentration von **P7.1** wurde auf 10 mg/mL eingestellt und die **4-MU** Konzentration wurde von 1 bis 10 mg/mL variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (*n* = 3).



**Abbildung 110:** Wirkung der P7.1 und 4-MU Konzentrationen auf die (links) Solubilisierung von 4-MU in P7.1 Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch die Wirkstoffkonzentration (DC), die Beladungseffizienz (LE) und die Beladungskapazität (LC), und (rechts) die gemittelte Partikelgröße und den Polydispersitätsindex. Die Konzentration von P7.1 wurde von 1 bis 50 mg/mL bei einem konstanten Gewichtsverhältnis von P7.1 zu 4-MU (10:1) variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

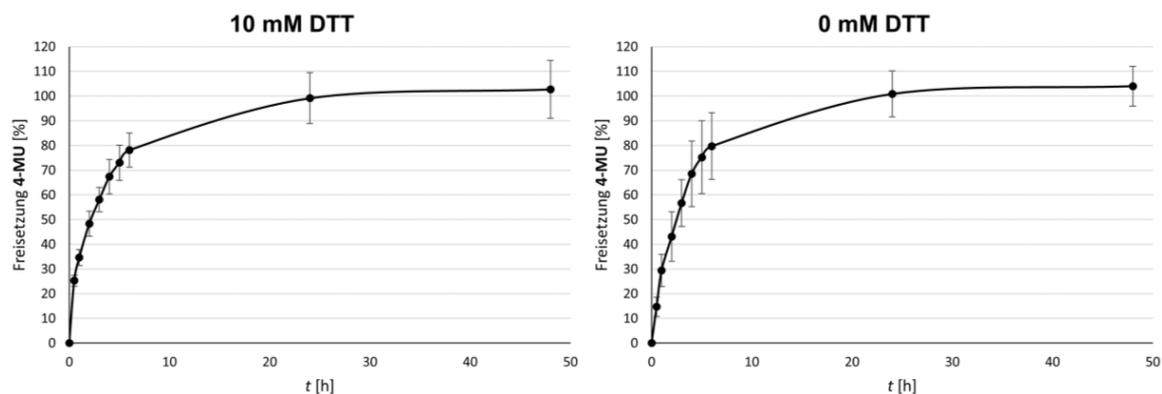
Die Freisetzung des Wirkstoffs wurde ebenfalls untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass bereits ein Großteil des Wirkstoffs ( $66 \pm 2\%$ ) nach sechs Stunden freigesetzt worden war. Der gesamte Wirkstoff war nach ca. 48 Stunden freigesetzt (Abbildung 111).



**Abbildung 111:** Freisetzung von 4-MU aus P7.1 Mizellen (10:1 Verhältnis; 10 mg/mL Polymer) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

Mit den zuvor ermittelten optimalen Parametern für die mizellare Verkapselung wurde ein Nanopartikel (NP7) hergestellt. Dabei hatte der Wirkstoff keinerlei Einfluss auf die Vernetzungsreaktion mit Cystamin. Auch den Abbau der Nanopartikel beeinträchtigte er nicht. Die Freisetzung von 4-MU aus dem Nanopartikel wurde mit und ohne das Spaltungsreagenz DTT untersucht (Abbildung 112). Dabei zeigte sich, dass die Spaltung der Vernetzungspunkte des Nanopartikels keinen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffs besaß. Der Grund hierfür bedarf weiterer Untersuchungen. Eine mögliche Erklärung wäre jedoch, dass der Wirkstoff sich nicht in den Kern des Nanopartikels, sondern sich nur an der Grenze zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Segment der

Polymerketten eingelagert hat. Im Vergleich zu den Polymermizellen beschleunigte sich die Freisetzung innerhalb der ersten sechs Stunden sogar auf  $80 \pm 14$  %.



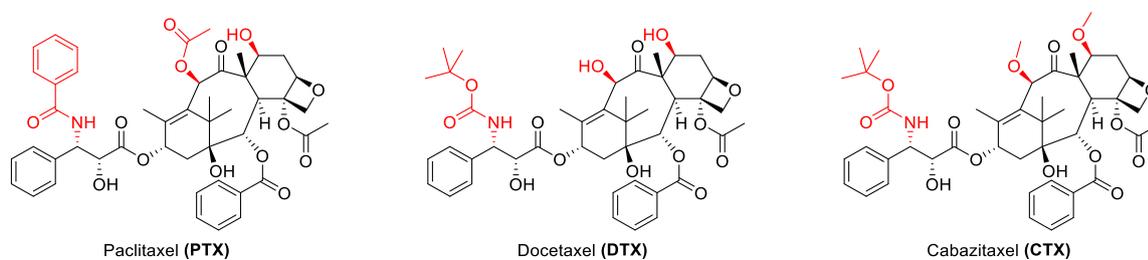
**Abbildung 112:** Freisetzung von **4-MU** aus **NP7** (Verhältnis 10:1; 10 mg/mL Nanopartikel) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) mit (links) oder ohne (rechts) 10 mM DTT bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

Die Nanopartikel eignen sich daher nur bedingt als Wirkstoffträgersystem für **4-MU** und es müssen weitere Untersuchungen zur Optimierung der Beladungskapazität (**LC**) durchgeführt werden.

### 5.3.3 Polymer-Wirkstoff-Konjugate

#### Einleitung

Wie bereits in Abschnitt 2.1.1 beschrieben, stellen Polymer-Wirkstoff-Konjugate eine vielseitige Möglichkeit zur Verbesserung pharmakokinetischer Eigenschaften von niedermolekularen Wirkstoffen dar. Durch die kovalente Verknüpfung von Wirkstoff und Polymer kann vor allem die Freisetzung des Wirkstoffs entscheidend beeinflusst werden. So kann durch die Verwendung eines abbaubaren Linkers die Freisetzung durch bestimmte innere oder äußere Einflüsse ausgelöst werden. Des Weiteren kann die Löslichkeit eines hydrophoben Wirkstoffs durch die Verknüpfung mit einem hydrophilen Polymer drastisch erhöht werden.<sup>[220]</sup> Nachdem im vorherigen Abschnitt die Verkapselung des Wirkstoffs **4-MU** analysiert wurde, sollte in diesem Abschnitt die kovalente Funktionalisierung des Polymers mit dem Zytostatikum Cabazitaxel (**CTX**) untersucht werden. **CTX** gehört zur Wirkstoffklasse der Taxane. Diese werden vor allem zur Behandlung von Lungen- und Brustkrebs eingesetzt und in verschiedene Generationen eingeteilt (Abbildung 113).<sup>[221]</sup>



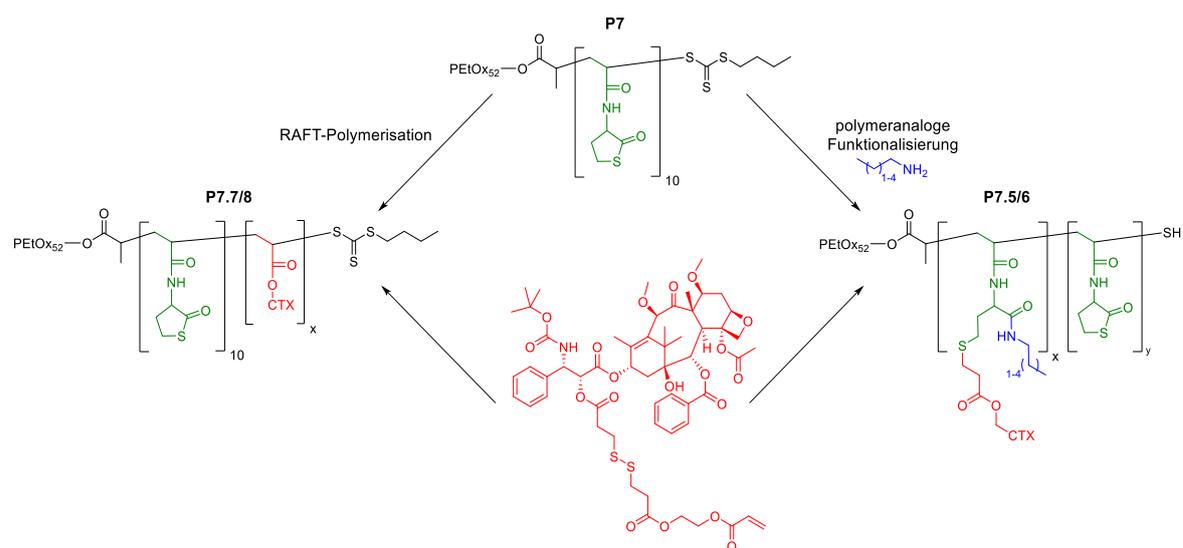
**Abbildung 113:** Struktur der Taxane Paclitaxel (**PTX**), Docetaxel (**DTX**) (1. Generation) sowie Cabazitaxel (**CTX**) (2. Generation).

Prominente Vertreter der ersten Generation sind Paclitaxel (**PTX**) und Docetaxel (**DTX**). Beide Wirkstoffe selbst, sowie ihre intravenösen Formulierungen (z.B. Taxol®, Abraxane®: **PTX**; Taxotere®: **DTX**) sind von der FDA zugelassen.<sup>[222]</sup> Der Wirkmechanismus beruht auf der Bindung des Wirkstoffs an die  $\beta$ -Einheit von Tubulin. Dadurch wird die Depolymerisation der Mikrotubuli während der Mitose inhibiert, was zur Apoptose der Zellen führt.<sup>[223]</sup> Da sich jedoch in relativ kurzen Zeiträumen Resistenzen gegen die Taxane der ersten Generation ausbilden können, werden weitere Generationen der Wirkstoffe benötigt.<sup>[224]</sup> **CTX** gehört zur nächsten, der zweiten Generation der Taxane. Dieses kann die vorhandenen Resistenzen gegen die erste Generation der Taxane überwinden, ist jedoch noch hydrophober als diese (vgl. Abbildung 113). Während für die erste Generation der Taxane eine Vielzahl von Formulierungen wie z.B. Wirkstoffverkapselungen und Polymer-Wirkstoff-Konjugate bekannt sind, sind für **CTX** nur wenige dieser Formulierungen erforscht. Nur Jevtana®, welches Tween 80 für die Verkapselung von **CTX** benutzt, ist bereits von der FDA zugelassen.<sup>[217]</sup> Daher müssen

vor allem für diese Taxane noch weitere, bessere Formulierungen gefunden werden, um ihr therapeutisches Potential voll ausnutzen zu können.

### Zielsetzung

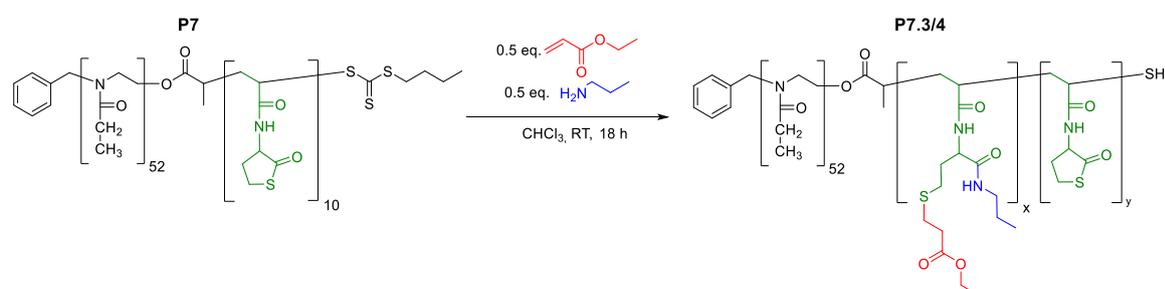
Ziel dieses Abschnitts war es, eine Möglichkeit zur kovalenten Funktionalisierung des Polymers **P7** mit dem Zytostatikum **CTX** zu finden. Dazu sollten verschiedene Synthesestrategien verwendet werden. Zum einen sollte versucht werden, das Cabazitaxel über die in den vorherigen Abschnitten beschriebene Ringöffnung des Thiolactons anzubinden. Dazu musste der Wirkstoff zuvor mit einer Acrylat-Funktion modifiziert werden. Zum anderen sollte versucht werden den Acrylat-funktionalisierten Wirkstoff direkt mit einer RAFT-Polymerisation in das hydrophobe Segment des Polymers einzubringen (Abbildung 114).



**Abbildung 114:** Mögliche Funktionalisierungen des Polymers **P7** mit dem Acrylat modifizierten **CTX**.

### Voruntersuchungen

Im ersten Schritt sollte gezeigt werden, dass die Polymere, auch wenn ein Teil der Thiolactone durch eine Funktionalisierung nicht mehr für die Vernetzung zur Verfügung stehen, dennoch effektiv zu Nanopartikeln umgesetzt werden können. Dazu wurden die Thiolactone des Polymers **P7** zunächst teilweise mit 1-Propylamin und Ethylacrylat funktionalisiert (Abbildung 115). Für diese ersten Experimente sollten die Hälfte der Thiolactone funktionalisiert werden.



**Abbildung 115:** Syntheschema der partiellen Ringöffnung des Thiolactons mit anschließender Michael-Addition von **P7**.

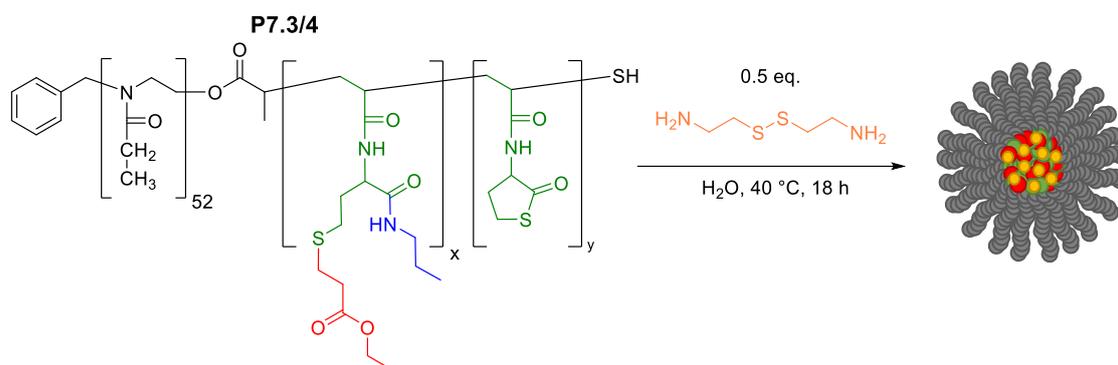
Die Ergebnisse der Funktionalisierung sind in Tabelle 31 dargestellt. Die Auswertung erfolgte durch  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie. Die Wiederholungseinheiten wurden durch die in Abschnitt 5.3.2 festgelegten Signale bestimmt. Es zeigte sich, dass 0.5 eq. des Amins und des Acrylats bezogen auf die Menge der Thiolactone zu drei Einheiten des Amins und zwei Einheiten des Acrylats im Polymer (**P7.3**) führten. Dies entsprach einem Umsatz von 60 bzw. 40 %. Um den Umsatz der Reaktion weiter zu steigern, wurde in einem zweiten Versuch zusätzlich 0.5 eq. TEA als Base verwendet. Die daraus resultierenden basischen Reaktionsbedingungen konnten den Umsatz der Ringöffnung und der Michael-Addition auf 80 bzw. 60 % steigern.

**Tabelle 31:** Analytische Daten der Polymere **P7/7.3/4** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a)$ EtAc/PrA (theo.)	$M_n^a)$ [g/mol]	$M_n^b)$ [g/mol]	$\bar{D}^b)$	$M_n^c)$ [g/mol]	$\bar{D}^c)$	$d_h^d)$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>7</b>	---	7200	7910	1.12	8490	1.11	$16 \pm 1$ ( $0.168 \pm 0.019$ )
<b>7.3</b>	2/3 (5/5)	7580	8270	1.22	8880	1.20	$14 \pm 2$ ( $0.169 \pm 0.039$ )
<b>7.4*</b>	3/4 (5/5)	7740	8100	1.20	8700	1.18	$14 \pm 3$ ( $0.212 \pm 0.036$ )

a) bestimmt *via*  $^1\text{H-NMR}$  Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L); \*: 0.5 eq. TEA wurden zusätzlich zugegeben.

Die Funktionalisierung des Polymers besaß keinen erkennbaren Einfluss auf die Mizellbildung. Sie waren mit  $14 \pm 2$  bzw.  $14 \pm 3$  nm in etwa gleich groß wie vor der Funktionalisierung ( $16 \pm 1$  nm). Auch die Dispersitäten der Polymere änderten sich nur geringfügig und die Molmasse stieg im erwarteten Rahmen an. Des Weiteren zeigten die Polymere eine enge Molmassenverteilung, sodass davon ausgegangen werden kann, dass keine hochmolekularen Nebenprodukte während der Reaktion entstanden. Es konnte daher gezeigt werden, dass die partielle Funktionalisierung der Thiolactone des Polymers **P7** möglich ist und dass sie durch den Einsatz von TEA verbessert werden kann.



**Abbildung 116:** Kovalente Vernetzung der Polymere **P7.3/4** mit Cystamin zu den Nanopartikeln **NP7.3/4**.

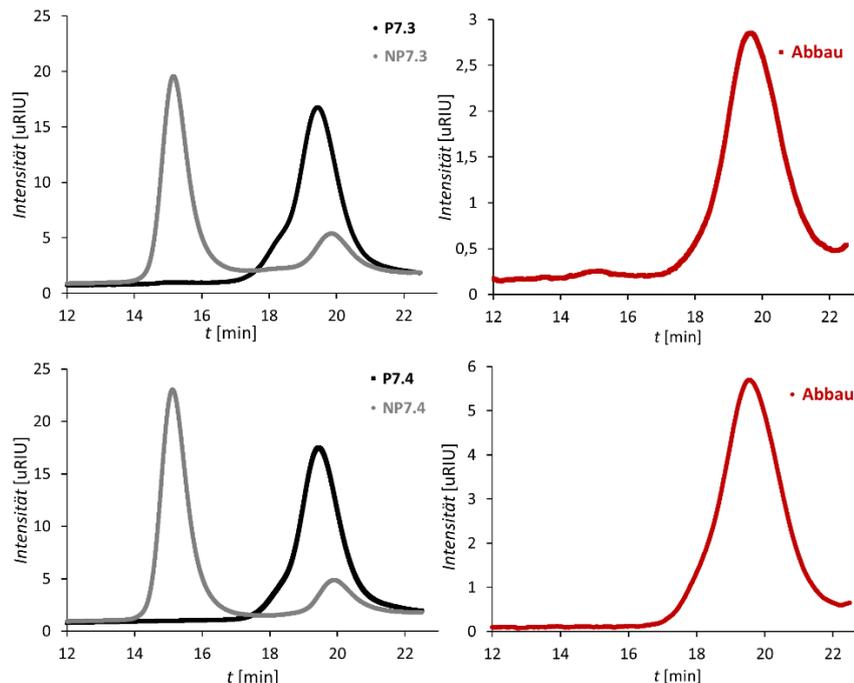
Im nächsten Schritt sollten die funktionalisierten Polymere **P7.3/4** mit Cystamin vernetzt werden. Dies geschah unter den in Abschnitt 5.2 ermittelten optimalen Bedingungen (Abbildung 116). Die Menge des Vernetzers wurde dabei auf die Menge der verbliebenden Thiolactone referenziert. Tabelle 32 zeigt die analytischen Daten der erhaltenen Nanopartikel. Es zeigte sich, dass die Funktionalisierung und die damit einhergehende Verringerung der Thiolacton-Einheiten pro Polymerkette keinen Einfluss auf die Vernetzungsreaktion besaß, da die funktionalisierten Polymere **P7.3/4** identische Umsätze zeigten wie das unfunktionalisierte Polymer **P7**.

**Tabelle 32:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP7.3/4** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\mathcal{D}^d$
<b>7.3</b>	$17 \pm 3$ ( $0.179 \pm 0.036$ )	$18 \pm 3$ ( $0.193 \pm 0.042$ )	83	82	128 000	1.13
<b>7.4</b>	$15 \pm 2$ ( $0.209 \pm 0.028$ )	$16 \pm 1$ ( $0.176 \pm 0.029$ )	80	83	132 200	1.16

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Auch die Durchmesser in Wasser und Methanol, sowie die Molmassen und Dispersitäten waren in guter Übereinstimmung mit denen nicht funktionalisierter Nanopartikel (z.B. **NP4.1**). Der in Abbildung 117 gezeigte Abbau, welcher mittels GPC-Messungen überprüft wurde, zeigte ebenfalls nur noch ein niedermolekulares Signal, sodass von einem vollständigen Abbau der funktionalisierten Nanopartikel ausgegangen werden kann. Daher sollte auch die Funktionalisierung der Polymere mit anderen Molekülen zu keiner großen Veränderung der Eigenschaften der Nanopartikel führen.

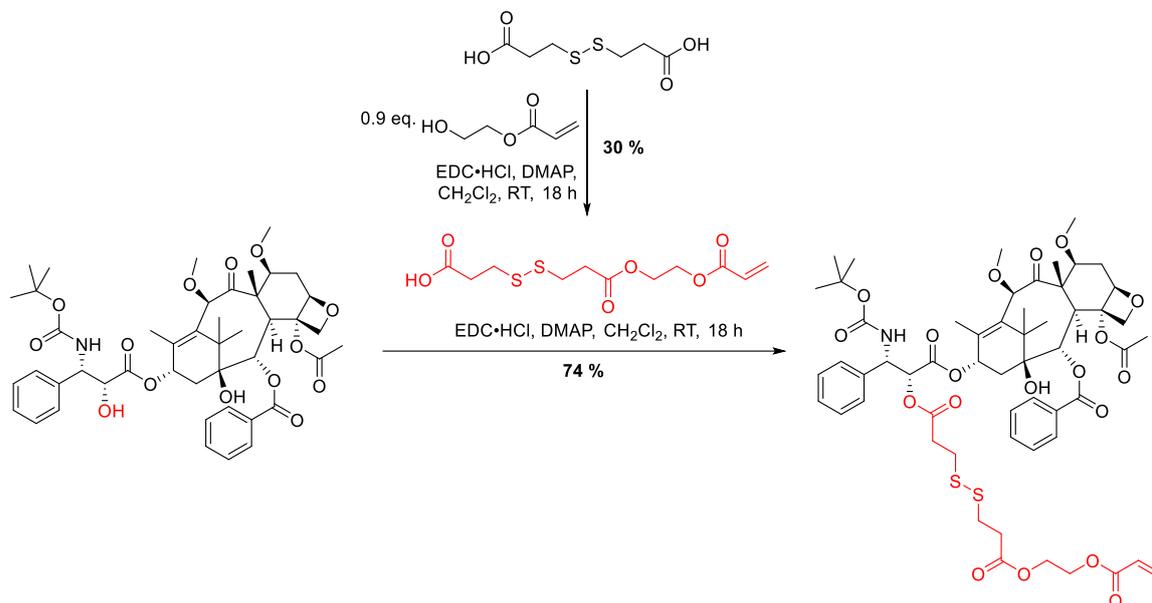


**Abbildung 117:** GPC-Eluogramme der Nanopartikel **NP7.3/4** vor und nach der Vernetzung sowie des Abbaus für 24 h bei 36 °C und 10 mM DTT in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5).

### Wirkstofffunktionalisierung

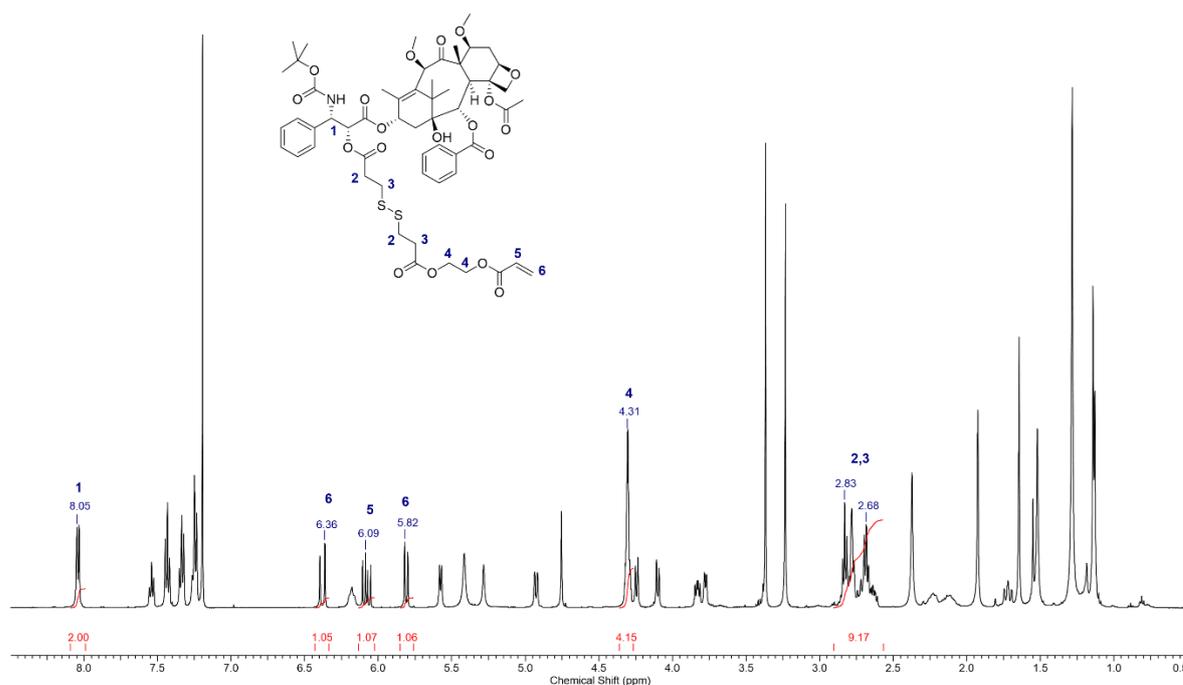
In diesem Abschnitt sollten die Polymere mit dem Wirkstoff Cabazitaxel funktionalisiert werden. Dazu musste der Wirkstoff zunächst funktionalisiert werden, damit er anschließend kovalent an das Polymer gebunden werden konnte. Abbildung 118 zeigt die verfolgte Syntheseroute, um einen Acrylat-funktionalisierten Wirkstoff mit einem reaktiv spaltbaren Linker zu erhalten. Die Acrylat Funktion sollte zunächst für die kovalente Verknüpfung mit dem Polymer über eine Michael-Addition verwendet werden. Der reaktiv spaltbare Linker wurde eingesetzt, da der Wirkstoff nur in seiner ungebundenen Form den gewünschten therapeutischen Nutzen entfalten kann und daher im Zielgewebe freigesetzt werden muss. Es wurde sich für einen disulfidhaltigen Linker entschieden, da bereits die Abbaubarkeit der Nanopartikel auf der Spaltung von Disulfiden beruhte und

diese bereits ausführlich in den vorherigen Abschnitten untersucht wurde. Da die Disulfide der Vernetzungsreaktion unter intrazellulären Bedingungen gespalten werden, sollten auch die Disulfide des Linkers unter diesen Bedingungen gespalten werden. Damit sollte eine effektive Freisetzung des Wirkstoffs im Zielgewebe möglich sein.



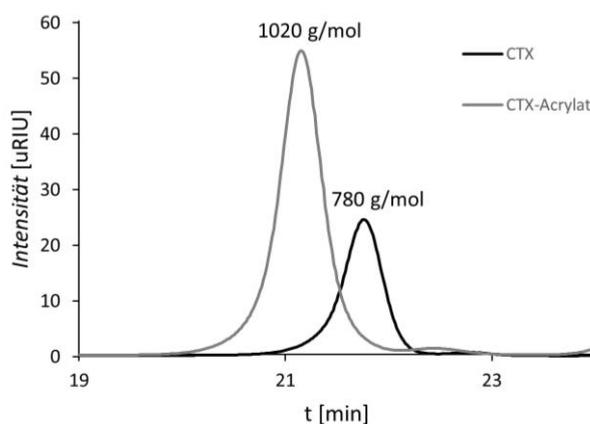
**Abbildung 118:** Synthese des Acrylat-funktionalisierten Cabazitaxels (CTX).

Der Linker konnte durch eine Steglich-Veresterung von 3,3'-Dithiodipropionsäure mit 2-Hydroxyethylacrylat (HEA) mit einer Ausbeute von 30 % synthetisiert werden. Die anschließende zweite Steglich-Veresterung mit dem rot markierten sekundären Alkohol des Cabazitaxels konnte mit einer Ausbeute von 74 % durchgeführt werden.



**Abbildung 119:**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des funktionalisierten Cabazitaxels (CTX) in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Abbildung 119 zeigt das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des funktionalisierten Wirkstoffs. Die Integrale wurden auf das Signal **1** des Wirkstoffs referenziert. Die Signale **5** und **6** zeigten, dass die Funktionalisierung des Wirkstoffs quantitativ war. Auch die Signale **4**, sowie **2** und **3** waren in guter Übereinstimmung mit den theoretischen Werten. Da die Molmassen des Edukts und Produkts im Bereich von 1000 g/mol lagen, konnten sie zusätzlich mittels GPC-Messungen analysiert werden. Die in Abbildung 120 gezeigten Eluogramme zeigten deutlich unterschiedliche Retentionszeiten und eine enge Verteilung der Molmasse. Auch die Ergebnisse der GPC-Messungen sprachen für die quantitative Funktionalisierung des Cabazitaxels. Die Ergebnisse der Massenspektroskopie (vgl. Abschnitt 7.2.6) zeigten ebenfalls eine kovalente Bindung zwischen Linker und Wirkstoff und keine Rückstände des Edukts waren detektierbar.

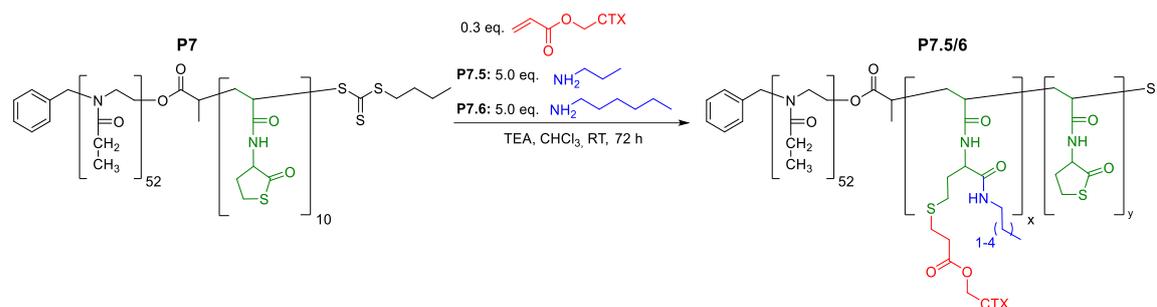


**Abbildung 120:** GPC-Eluogramm des Acrylat-funktionalisierten und unfunktionalisierten Cabazitaxels.

Das in diesem Abschnitt erfolgreich synthetisierte Acrylat-funktionalisierte Cabazitaxel sollte in den nächsten Abschnitten kovalent an das Polymer **P7** gebunden werden.

### Polymeranalogue Funktionalisierung

Zunächst sollte der Wirkstoff über eine polymeranalogue Reaktion in das Polymer eingebracht werden. Dazu wurden, analog zu den Voruntersuchungen, die Thiolactone mit einem primären Amin geöffnet. Anschließend sollte der funktionalisierte Wirkstoff mit den, während der Reaktion entstehenden, Thiolen im Sinne einer Michael-Addition reagieren (Abbildung 121). Um sicherzustellen, dass genug freie Thiole für die Michael-Addition zugänglich waren und der pH-Wert der Reaktion basisch war, wurden 5.0 eq. der primären Amine bezogen auf die Thiolactonfunktionen eingesetzt. Wie bereits in Abschnitt 5.3.2 wurden 1-Propyl- und 1-Hexylamin verwendet, um mögliche Einflüsse der Polarität des Amins auf die Reaktion selbst und Eigenschaften der funktionalisierten Polymere zu untersuchen.



**Abbildung 121:** Funktionalisierung des Polymers **P7** durch Ringöffnung mit 1-Propyl- (**P7.5**) oder 1-Hexylamin (**P7.6**) und anschließender Michael-Addition mit dem Acrylat-funktionalisierten **CTX**.

Es wurden je 0.3 eq. des funktionalisierten Wirkstoffs bezogen auf die Thiolactoneinheiten verwendet. Dies würde bei einer quantitativen Funktionalisierung etwa drei Wirkstoffmoleküle pro Polymerkette entsprechen. Dies wiederum käme einer Beladungskapazität von etwa 30 % gleich. Damit wäre das System gut mit der Literatur<sup>[224]</sup> vergleichbar. Die Ergebnisse der Reaktionen sind in Tabelle 33 dargestellt. Die Polymere zeigten eine quantitative Ringöffnung, da die theoretisch erwartbaren Wiederholungseinheiten des Amins (Signal 5) mit denen der NMR-Spektren (Abbildung 122) übereinstimmten. Zudem konnte eine (**P7.5**) bzw. 0.5 (**P7.6**) Einheiten des Wirkstoffs pro Polymerkette in das Polymer eingebracht werden. Zur Bestimmung wurde das Signal 6 des Cabazitaxels verwendet. Beim Vergleich mit dem nicht funktionalisierten Polymer **P7** war ein Anstieg der Molmasse und der Dispersität zu erkennen. Dieser entsprach in etwa dem theoretisch erwarteten Wert. Die in Abbildung 123 dargestellten GPC-Eluogramme zeigten jedoch eine hochmolekulare Schulter und ein zweites niedermolekulares Signal.

**Tabelle 33:** Analytische Daten der Polymere **P7/7.5/6** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ Amin/CTX (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_n^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>7</b>	---	7200	7910	1.12	8490	1.11	16 ± 1 (0.168 ± 0.019)
<b>7.5</b>	9/1 (10/3)	9500	9630	1.14	9810	1.13	25 ± 8 (0.301 ± 0.024)
<b>7.6</b>	9/0,5 (10/3)	9000	9430	1.16	9500	1.16	15 ± 3 (0.359 ± 0.030)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

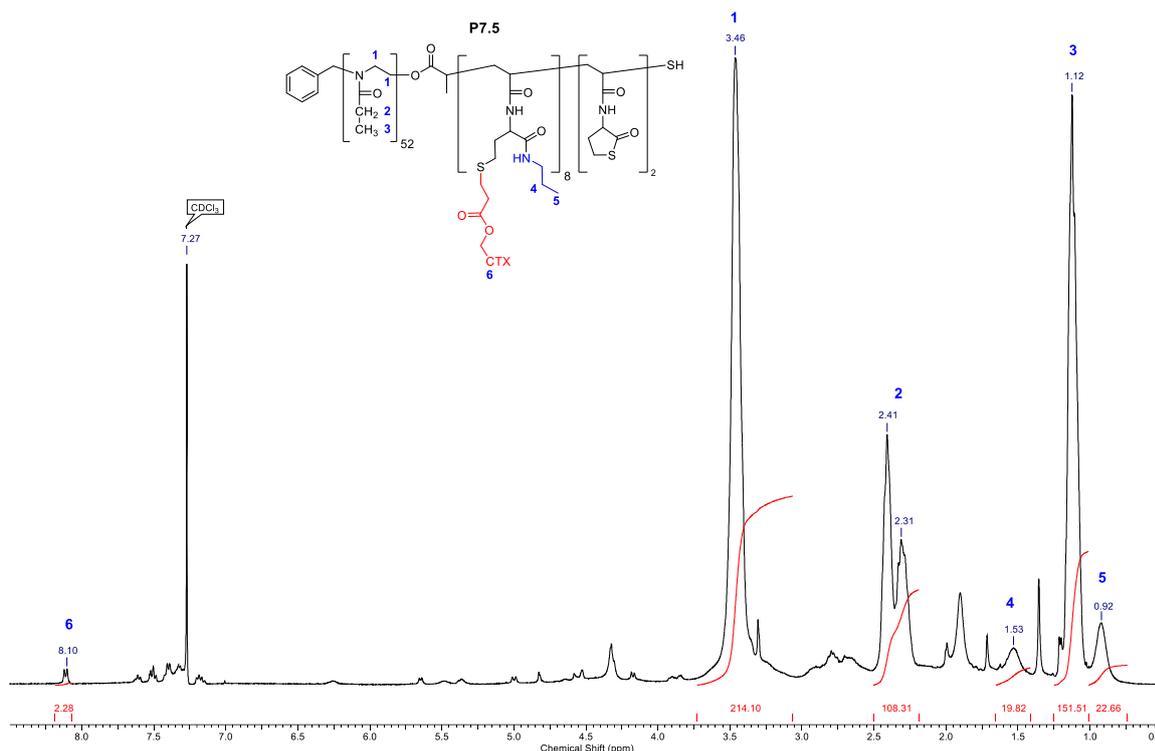


Abbildung 122:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum des CTX-funktionalisierten Polymers **P7.5** in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Die Retentionszeit des niedermolekularen Signals entsprach der des funktionalisierten Wirkstoffs, sodass davon ausgegangen werden musste, dass zumindest ein Teil des Wirkstoffs nicht kovalent am Polymer gebunden war. Die hochmolekulare Schulter könnte durch die ungewollte Vernetzung einiger, während der Ringöffnung entstandenen, freien Thiole zustande gekommen sein. Um genauer zu untersuchen, inwieweit das Cabazitaxel wirklich kovalent am Polymer gebunden war, wurden DOSY-Messungen durchgeführt.

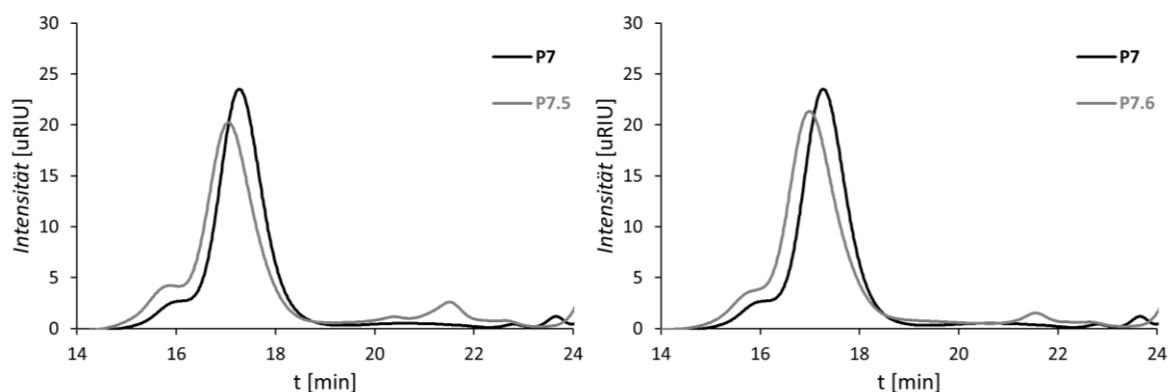
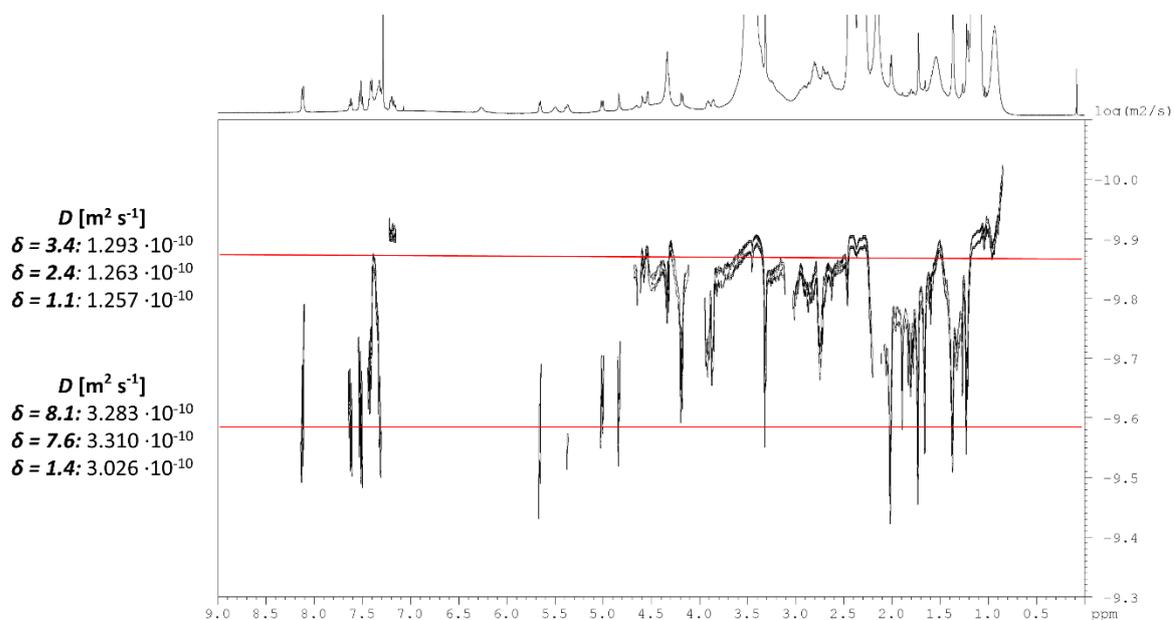


Abbildung 123: GPC-Eluogramme der CTX-funktionalisierten Polymere **P7.5/6** im Vergleich mit dem unfunktionalisierten Polymer **P7**.

Abbildung 124 zeigt das erhaltene Spektrum für **P7.5**. Die Signale waren auf zwei verschiedene Diffusionskoeffizienten aufgeteilt. So besaßen alle Signale des Wirkstoffs

einen deutlich größeren Diffusionskoeffizienten (ca.  $3 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ) als die Signale des Polymers (ca.  $1 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ). Dieser deutliche Unterschied ließ sich nur durch die nicht kovalente Bindung des Wirkstoffs an das Polymer erklären. Damit unterstützten die DOSY-Messungen die Ergebnisse der GPC-Messungen und es musste davon ausgegangen werden, dass der Wirkstoff, welcher im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum sichtbar war, nicht kovalent mit dem Polymer verbunden war.

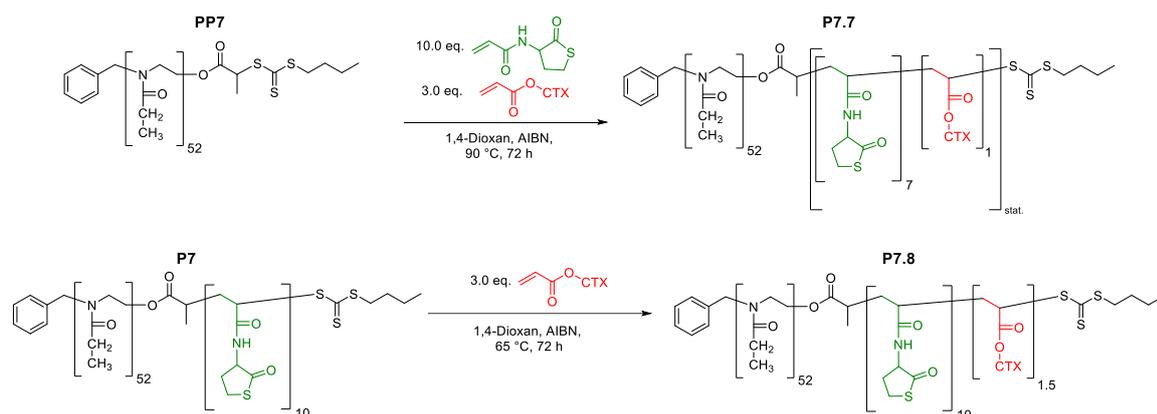


**Abbildung 124:** Ausschnitt des DOSY-NMR-Spektrums von **P7.5** mit zugehörigen Diffusionskoeffizienten der Komponenten in  $\text{CDCl}_3$  (600 MHz).

Da die polymeranaloge Funktionalisierung des Polymers **P7** nicht erfolgreich war, sollte der Acrylat-funktionalisierte Wirkstoff im nächsten Schritt durch eine RAFT-Polymerisation mit dem Polymer verknüpft werden.

### Funktionalisierung durch Polymerisation

Da das funktionalisierte Cabazitaxel eine Acrylat-Funktion enthält, sollte es möglich sein den Wirkstoff durch eine Polymerisation in ein Polymer einzubringen. Um diese Hypothese zu untersuchen, sollten zwei Polymere ausgehend von **PP7** bzw. **P7** synthetisiert werden (Abbildung 125). So sollte zum einen in einer Copolymerisation mit dem Thiolactonhaltigen Monomer (**M1**) ein statistischer Block des vernetzenden Monomers und des Wirkstoffs erhalten werden (**P7.7**). Zum anderen sollte der Wirkstoff allein als dritter Polymerblock polymerisiert werden (**P7.8**).



**Abbildung 125:** Synthese der Polymere **P7.7/8** ausgehend von **PP7** bzw. **P7** mittels RAFT-Polymerisation.

Die Ergebnisse der NMR-, GPC- und DLS-Messungen sind in Tabelle 34 dargestellt. Es zeigte sich, dass 2.0 bzw. 1.5 Einheiten des Wirkstoffs polymerisiert werden konnten. Das entspricht in etwa 50 % des eingesetzten Wirkstoffs und einer Beladungskapazität (**LC**) von etwa 15-20 %. Dies wären erneut gut mit der Literatur vergleichbare Werte.<sup>[224]</sup> Polymer **P7.7** besaß nur sieben der zehn theoretischen Wiederholungseinheiten des Thiolacton-Monomers (**M1**). Da die Polymerisation für alle anderen Polymere nahezu quantitativ verlief, muss davon ausgegangen werden, dass der funktionalisierte Wirkstoff nur schlecht mit dem Monomer **M1** copolymerisierbar ist. Sowohl das NMR-Spektrum von **P7.7** als auch das von **P7.8** zeigten noch Reste des funktionalisierten Wirkstoffs (Abbildung 126). Die Signale **5** und **6** entsprachen den Acrylat-Protonen und deuten daher auf einen nicht vollständigen Umsatz hin. Ihre Intensität war jedoch geringer (ca. 0.5 Wiederholungseinheiten) als die des zur Bestimmung der Wirkstoffmenge benutzten Signals **4**. Der Wirkstoff war also offenbar nicht vollständig am Polymer gebunden.

**Tabelle 34:** Analytische Daten der Polymere **P7.7/8** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P7.7</b>	52/7/2 (52/10/3)	10000	9460	1.11	9670	1.12	17 ± 1 (0.292 ± 0.021)
<b>P7.8</b>	52/10/1.5 (52/10/3)	9500	9630	1.14	9800	1.14	18 ± 3 (0.269 ± 0.023)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L).

Die GPC-Messungen ließen den gleichen Schluss zu. Obwohl die Dispersitäten gering waren und die polymeren Signale eine enge Verteilung zeigten, war in beiden Elugrammen ein zusätzliches niedermolekulares Signal zu erkennen (Abbildung 127).

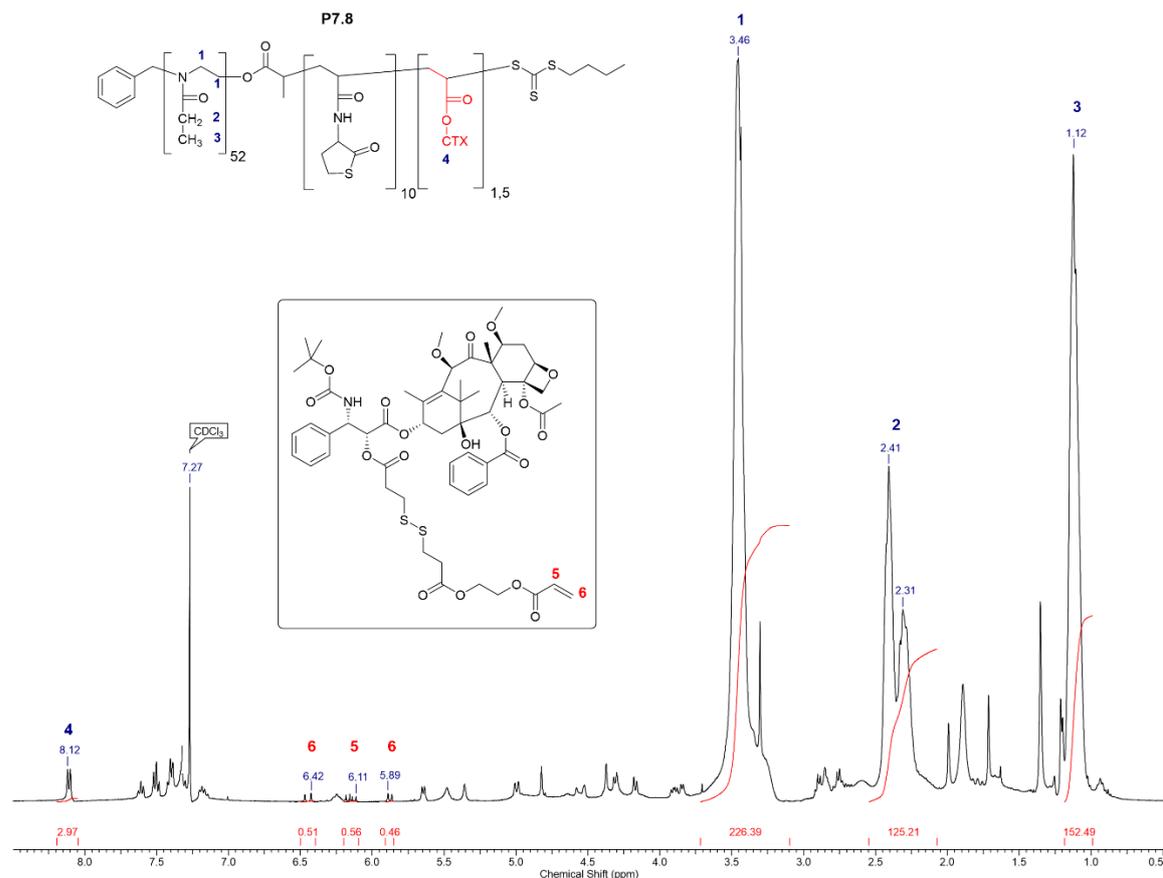
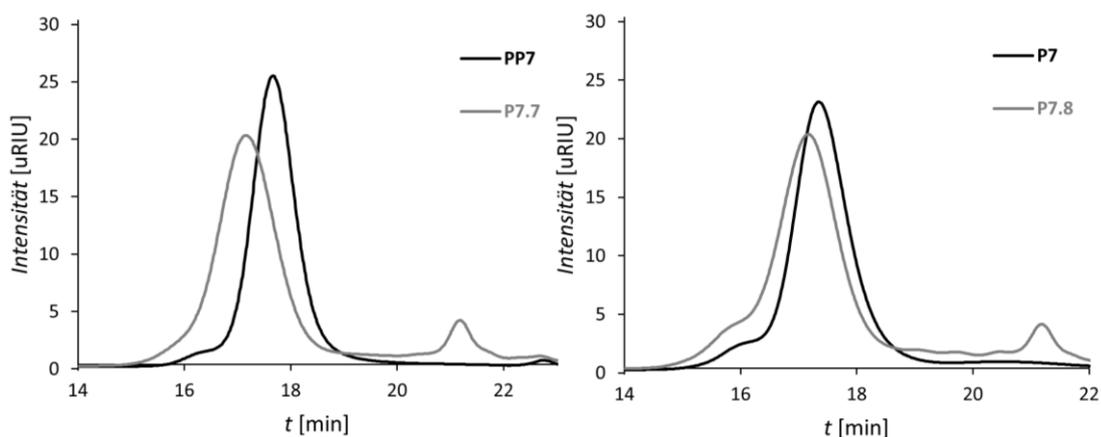


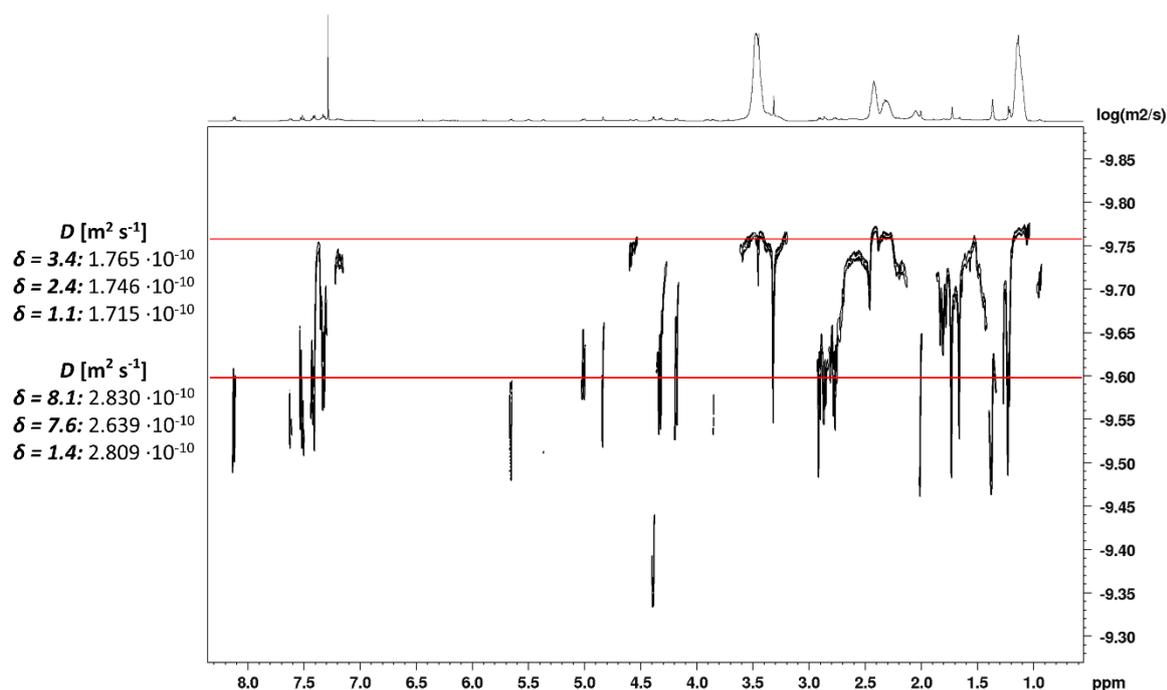
Abbildung 126:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von **P7.8** in  $\text{CDCl}_3$  (400 MHz).

Die Molmasse entsprach der des funktionalisierten Wirkstoffs. Dies war erneut ein Hinweis auf eine nicht quantitative Funktionalisierung des Polymers. Da die Maxima der polymeren Signale jedoch bei beiden Polymeren zu kürzeren Retentionszeiten verschoben waren, konnte vermutet werden, dass zumindest ein Teil des Wirkstoffs kovalent an das Polymer gebunden war. Die DLS-Messungen ließen erneut keine Rückschlüsse zu, da sich die Mizellgrößen in Wasser für die funktionalisierten Polymere (**P7.7/8**) und das unfunktionalisierte Polymer (**P7**) nicht signifikant unterschieden. Um die Annahme der teilweisen Funktionalisierung zu bestätigen, wurden DOSY-Messungen durchgeführt. Abbildung 128 zeigt das DOSY-Spektrum für **P7.8**. Wie zuvor bei der polymeranalogen Funktionalisierung waren erneut deutlich Signale für zwei unterschiedliche Diffusionskoeffizienten detektierbar. Signale, die eindeutig dem Wirkstoff zugeordnet werden konnten (z.B.  $\delta = 8.1$ ) besaßen einen größeren Diffusionskoeffizienten (ca.  $2.8 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ) als die Signale des Polymers (ca.  $1.7 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$ ).



**Abbildung 127:** GPC-Elugramme der CTX-funktionalisierten Polymere **P7.7/8** im Vergleich mit den unfunktionalisierten Polymeren **PP7/P7**.

Da die Signale des Wirkstoffs ausschließlich bei dem größeren Diffusionskoeffizienten sichtbar waren, ließen die Ergebnisse der DOSY-Messungen vermuten, dass der Wirkstoff überhaupt nicht oder nur zu sehr geringem Maße kovalent mit dem Polymer verknüpft werden konnte.

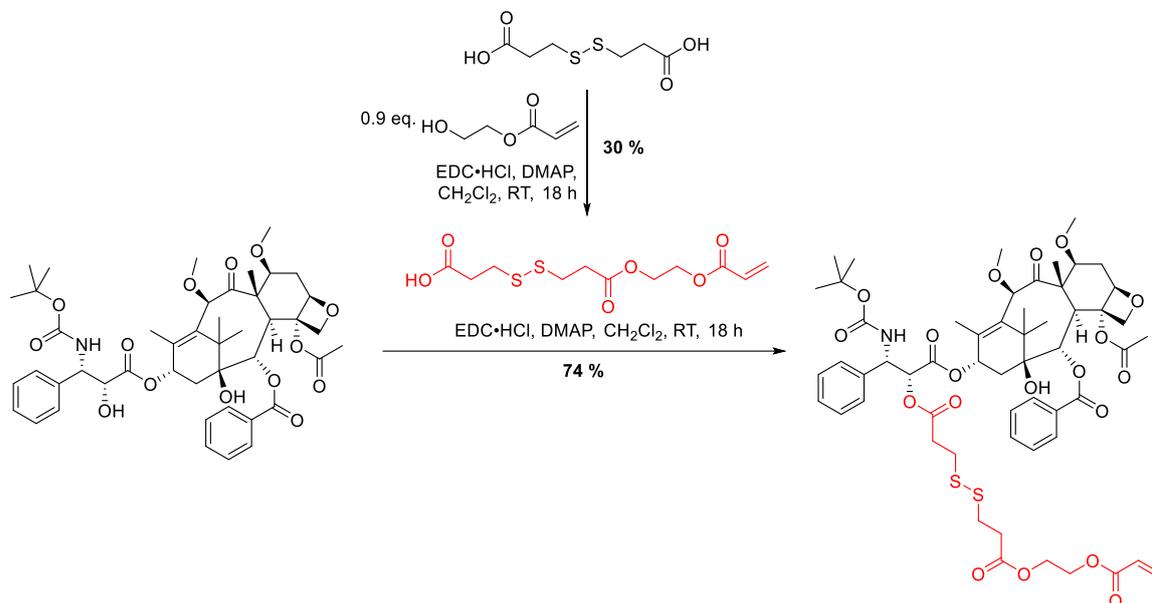


**Abbildung 128:** Ausschnitt des DOSY-Spektrums von **P7.8** mit zugehörigen Diffusionskoeffizienten der Komponenten in  $\text{CDCl}_3$  (600 MHz).

Da die Ergebnisse der NMR-, GPC- und DOSY-Messungen keinen eindeutigen Beweis für die kovalente Bindung des Wirkstoffs an das Polymer lieferten, musste davon ausgegangen werden, dass der Wirkstoff, wenn überhaupt, nur zu einem kleinen Teil polymerisiert werden konnte. Der Grund für dieses unerwartete Verhalten bei der Polymerisation bedarf noch weiterer Untersuchungen und ist noch nicht abschließend geklärt.

## Zusammenfassung

In diesem Abschnitt konnte ein Acrylat-funktionalisiertes Derivat des Zytostatikums Cabazitaxel erfolgreich in einer zweistufigen Synthese mit einer Ausbeute von 74 % dargestellt werden (Abbildung 129).



**Abbildung 129:** Synthese des Acrylat-funktionalisierten Cabazitaxels (CTX).

Die quantitative Funktionalisierung konnte dabei sowohl durch NMR- als auch durch GPC-Messungen bestätigt werden. Des Weiteren konnte in Voruntersuchungen zur teilweisen Öffnung der Thiolactone des Polymer **P7** und der darauffolgenden Nanopartikelsynthese (**NP7.3/4**) gezeigt werden, dass auch bereits funktionalisierte Polymere zu Nanopartikeln vernetzt werden können (Tabelle 35).

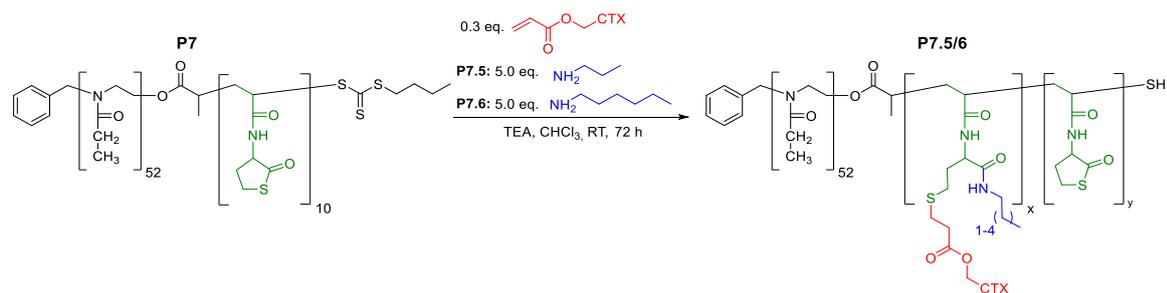
**Tabelle 35:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP7.3/4** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\mathcal{D}^d$
<b>7.3</b>	17 ± 3 (0.179 ± 0.036)	18 ± 3 (0.193 ± 0.042)	83	82	128 000	1.13
<b>7.4</b>	15 ± 2 (0.209 ± 0.028)	16 ± 1 (0.176 ± 0.029)	80	83	132 200	1.16

a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

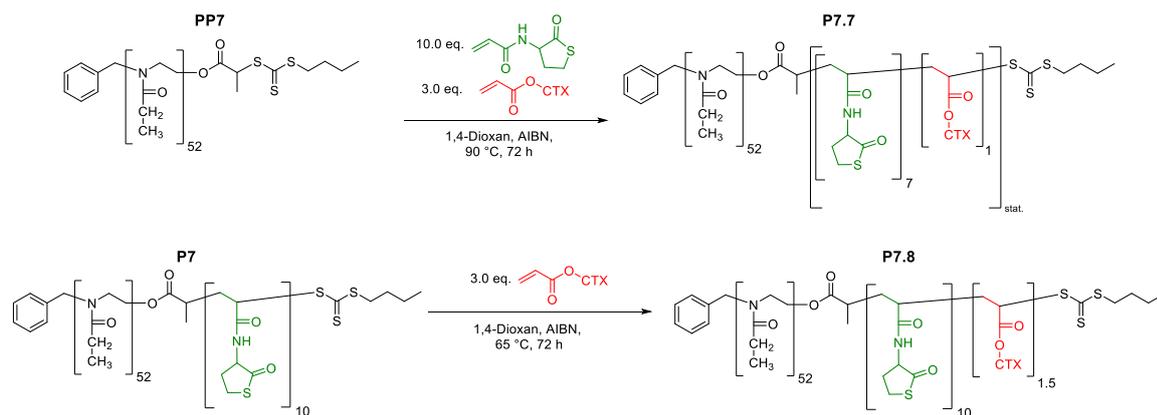
Nun sollten diese Ergebnisse mit dem Acrylat-funktionalisierten Wirkstoff bestätigt werden. Es zeigte sich, dass die polymeranalogue Funktionalisierung (Abbildung 130) mit dem Wirkstoff nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Obwohl im NMR-Spektrum

einige Signale dem Wirkstoff zugeordnet werden konnten, zeigten sowohl GPC- als auch DOSY-Messungen, dass der Wirkstoff nicht kovalent am Polymer gebunden war.



**Abbildung 130:** Funktionalisierung des Polymers **P7** durch Michael-Addition mit 1-Propyl- (**P7.5**) oder 1-Hexylamin (**P7.6**) mit dem Acrylat-funktionalisierten **CTX**.

In weiteren Versuchen sollte der Wirkstoff daher durch Polymerisation in das Polymer eingebracht werden. Dazu wurden die beiden in Abbildung 131 gezeigten Ansätze verfolgt. Die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie zeigten, dass der Wirkstoff zumindest teilweise erfolgreich polymerisiert werden konnte. GPC- und DOSY-Messungen widerlegten diese Annahme und es musste davon ausgegangen werden, dass der im NMR-Spektrum sichtbare Wirkstoff nicht kovalent an das Polymer gebunden war.



**Abbildung 131:** Synthese der Polymere **P7.7/8** ausgehend von **PP7** bzw. **P7** mittels RAFT-Polymerisation.

## 6 Zusammenfassung und Ausblick

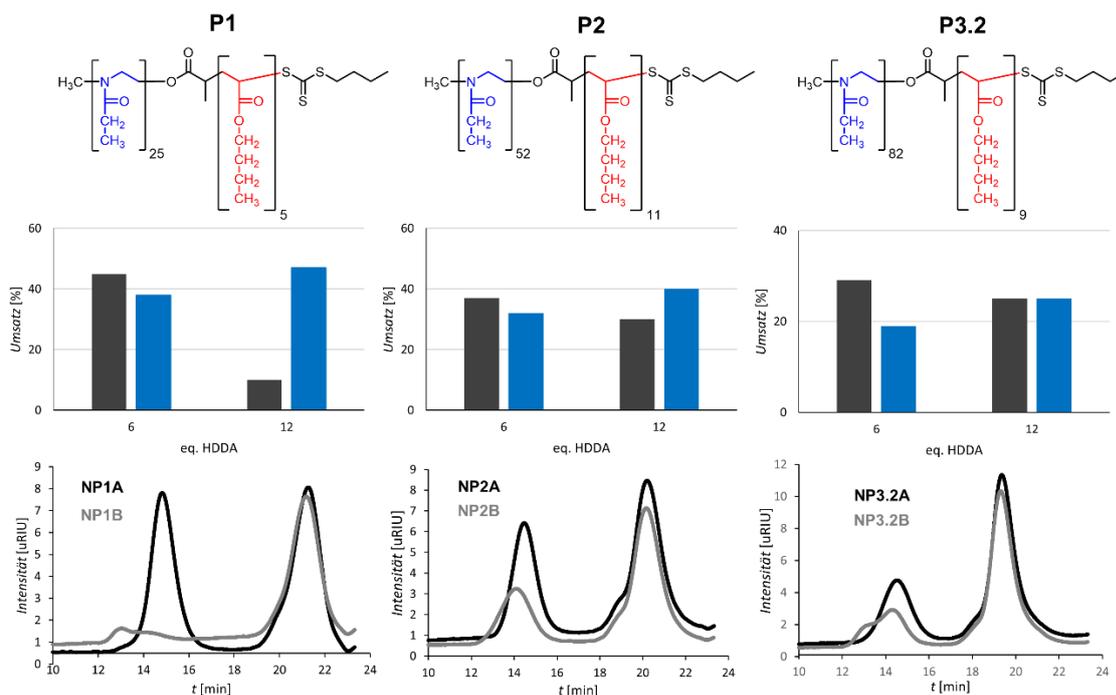
Tumorerkrankungen zählen neben Herz-Kreislaufkrankungen immer noch zu den häufigsten frühzeitigen Todesarten weltweit. Daher ist neben der Entwicklung neuartiger Wirkstoffe und Diagnostika auch die Optimierung bereits etablierter Therapien und diagnostischen Verfahren von zentraler Wichtigkeit. Besonders die Formulierung von Wirkstoffen oder Diagnostika konnte in den vergangenen Jahrzehnten durch die Verwendung von Trägersystemen wie z.B. polymeren Nanopartikeln signifikant verbessert werden. Dazu zählen z.B. die *stimulus*-induzierte Freisetzung eines Wirkstoffs oder die Anreicherung eines Wirkstoffs oder Diagnostikums im Zielgewebe durch passives oder aktives *targeting*. Dadurch konnte die Effizienz der jeweiligen Verfahren teils deutlich erhöht werden. Die Vergangenheit zeigte jedoch, dass die verwendeten Nanopartikel durch Akkumulation im Körper teils toxische Reaktionen hervorgerufen haben. Um diese Toxizität zu umgehen, wurde in den vergangenen Jahrzehnten vermehrt auf dem Gebiet der bioabbaubaren Nanopartikel geforscht. Die Vernetzung dieser Nanopartikel ist reversibel und kann durch körpereigene Prozesse, wie z.B. pH-Wert-Veränderung oder reduktive Umgebungen gespalten werden. Das Ziel dieser Arbeit sollte daher die Synthese und Charakterisierung bioabbaubarer polymerer Nanopartikel für biomedizinische Anwendungen sein. Im ersten Kapitel (5.1) dieser Arbeit konnte eine erfolgreiche Synthese von kovalent kernvernetzten Nanopartikeln vorgestellt werden.

**Tabelle 36:** Analytische Daten der Polymere **P1/2/3.1-3** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

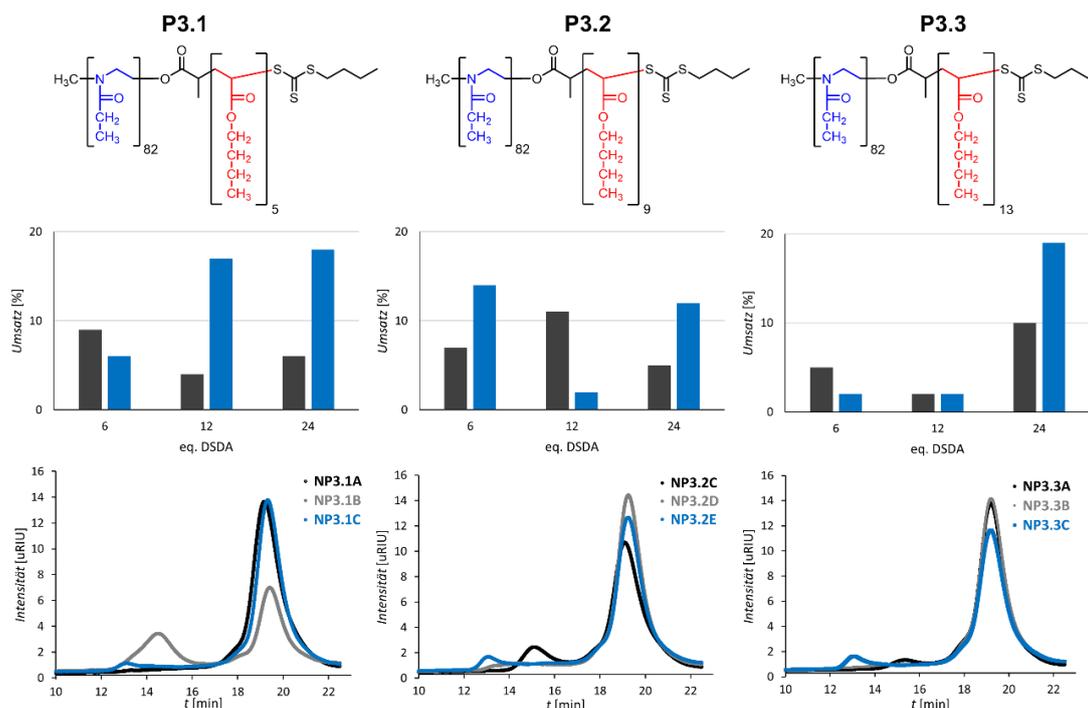
Polymer	$DP^a$ x/y (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$D^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$D^c$	$d_h^{d)}$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P1</b>	25/5 (25/7)	3470	4410	1.16	4530	1.16	9 ± 1 (0.293 ± 0.041)
<b>P2</b>	52/11 (52/12)	6950	7200	1.17	7390	1.18	25 ± 1 (0.194 ± 0.015)
<b>P3.1</b>	82/5 (82/5)	9020	10320	1.16	10680	1.17	14 ± 1 (0.253 ± 0.028)
<b>P3.2</b>	82/9 (82/12)	9530	10850	1.18	11260	1.19	20 ± 1 (0.188 ± 0.023)
<b>P3.3</b>	82/13 (82/18)	10050	11170	1.19	11610	1.20	22 ± 2 (0.186 ± 0.010)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L).

Dazu wurden zunächst drei Präpolymere durch eine kationische ringöffnende Polymerisation und anschließend insgesamt fünf Blockcopolymere mittels RAFT-Polymerisation erfolgreich synthetisiert und charakterisiert (Tabelle 36). Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die kovalente Verknüpfung der beiden Polymerblöcke gelegt. Die nun folgende Kernvernetzung mit den Vernetzern HDDA und DSDA im Sinne einer weiteren RAFT-Polymerisation wurde mittels GPC-, DLS- und DOSY-Messungen analysiert. Dabei stellte sich heraus, dass der Umsatz der Vernetzungsreaktion für HDDA als Vernetzer maximal 47 % betrug. Polymere mit kleineren Molmassen führten dabei zu höheren Umsätzen. Auch die Erhöhung der Vernetzermenge hatte einen positiven Einfluss auf den Umsatz der Reaktion, jedoch in geringerem Maße (Abbildung 132). Die Verwendung von DSDA als bioabbaubarer Vernetzer führte zu geringeren Umsätzen (ca. 20 %). Auch die Einflüsse der Molmasse der Polymere sowie der Vernetzermenge waren nicht mehr eindeutig zu erkennen (Abbildung 133).



**Abbildung 132:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers HDDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Eluogrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

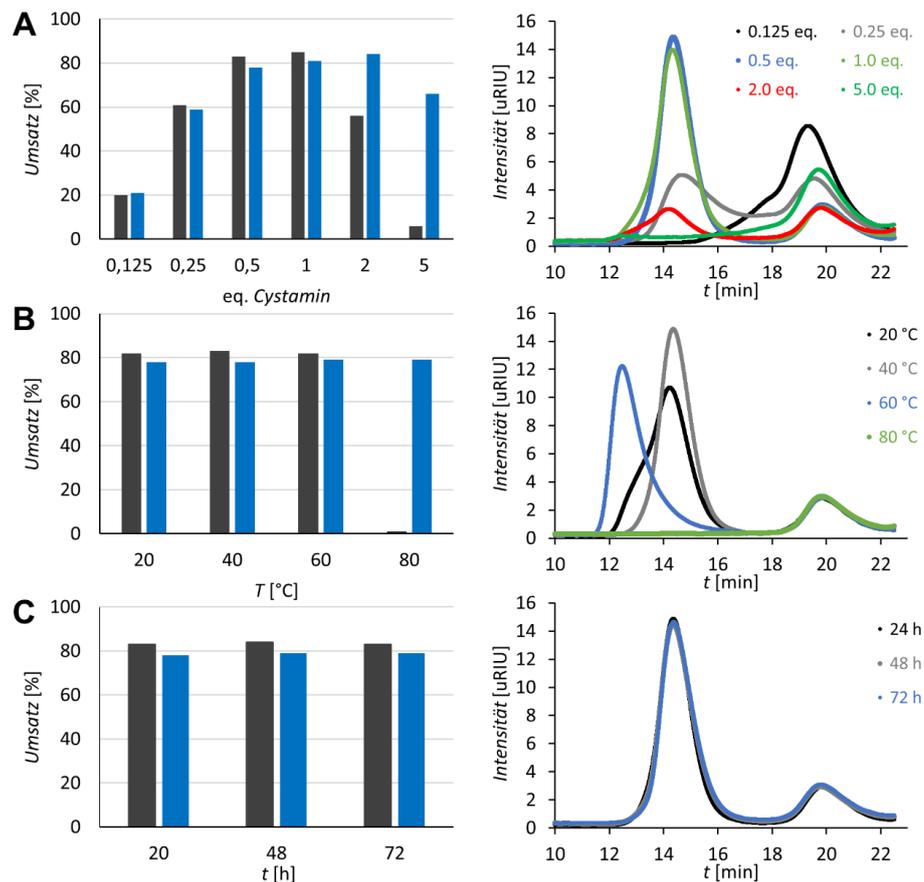


**Abbildung 133:** Oben: Einfluss der Menge des vernetzenden Monomers DSDA auf die mittels GPC bestimmte Nanopartikelbildung (schwarz: direkter Vergleich der Eluogramflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz.); Unten: entsprechende GPC-Eluogramme der Nanopartikel.

Die Abbauxperimente zeigten, dass die Nanopartikel in Abhängigkeit der DTT-Konzentration zwischen vier und 14 Tagen für einen vollständigen Abbau benötigten. Da eine weitere Optimierung der Vernetzungsreaktion nicht ohne weiteres möglich war und ca. 50 % Umsatz für die geplanten biomedizinischen Anwendungen zu wenig waren, um eindeutige Ergebnisse zu erhalten, sollte im nächsten Abschnitt eine neue Vernetzungsmethode untersucht werden.

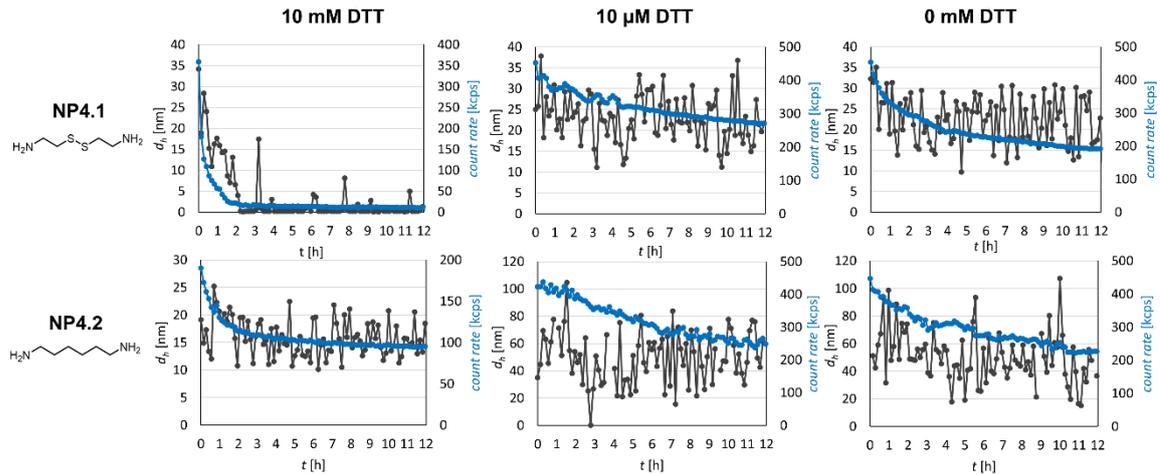
Im nächsten Kapitel (5.2) konnte die Synthese von biokompatiblen Nanopartikeln auf Basis der Thiolacton-Chemie vorgestellt werden. Es konnten Umsätze von bis zu 90 % zum kovalent vernetzten Nanopartikel erreicht werden. Die Reaktionsoptimierung zeigte, dass die Menge des Vernetzers Cystamin (Abbildung 134) einen entscheidenden Einfluss auf den Umsatz der Vernetzungsreaktion besaß und dass die Reaktion bereits unter milden Reaktionsbedingungen (40 °C, 20 h) effektiv abläuft. Auch die Polymerarchitektur hatte Einfluss auf den Umsatz der Reaktion. Eine effektive Vernetzung benötigte mindestens zehn Wiederholungseinheiten des vernetzenden Thiolacton-Monomers (**M1**). Die zusätzliche Copolymerisation von *n*-Butylacrylat im hydrophoben Block konnte den Umsatz ebenfalls in geringem Maße steigern. Die Partikel sollten durch die Verwendung des reduktiv spaltbaren Vernetzers Cystamin biologisch abbaubar sein. Dieses

Abbauverhalten wurde zunächst mittels GPC-Messungen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass alle mit Cystamin vernetzten Nanopartikel vollständig innerhalb von 24 h unter intrazellulären Bedingungen abgebaut werden.



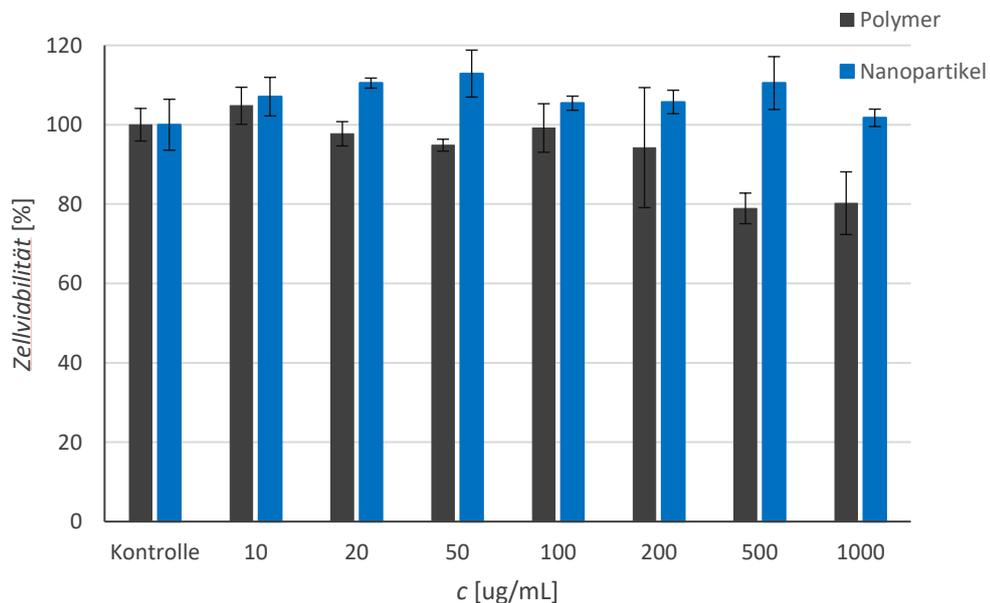
**Abbildung 134:** Links: Einfluss der (A) Vernetzer-Äquivalente, (B) Reaktionstemperatur und (C) Reaktionszeit auf den Umsatz von Polymer **P4** zum vernetzten Nanopartikel, bestimmt *via* GPC. (schwarz: direkter Vergleich der Elugrammflächen; blau: Vergleich mit polymerer Referenz); rechts: entsprechende GPC-Eluogramme der verschiedenen Nanopartikel.

Anschließend wurden DLS-Langzeitmessungen bei unterschiedlich stark reduktiven Bedingungen durchgeführt, um mehr Informationen über die Kinetik des Abbaus zu erlangen. Es zeigte sich, dass die mit Cystamin vernetzten Nanopartikel nur unter der intrazellulären Konzentration (10 mM) des Spaltungsreagenzes DTT abgebaut werden.



**Abbildung 135:** DLS-Abbauxperimente der Nanopartikel NP4.1+2 mit verschiedenen Konzentrationen von DTT, gemessen in MeOH mit 1 % v/v TEA.

Eine extrazelluläre Konzentration (10  $\mu\text{M}$ ) führte nicht zum Abbau der Partikel innerhalb von zwölf Stunden. Ein Referenznanopartikel ohne reduktiv spaltbare Bindungen zeigte weder für intra- noch für extrazelluläre Umgebungen ein Abbauverhalten. Die Polymerarchitektur besaß einen Einfluss auf die Kinetik der Abbaureaktion. Polymere, welche mehr Thiolacton-Funktionalitäten besaßen, wiesen eine längere Abbauezeit auf. Die zusätzliche Copolymerisation von *n*-Butylacrylat führte, bislang ungeklärter Weise, zu einer Verkürzung der Abbauezeit.



**Abbildung 136:** *In-vitro* Zellviabilität von COS-7-Zellen nach 24-stündiger Inkubation mit verschiedenen Konzentrationen von Polymer P4 (schwarz) und Nanopartikel NP4.1 (blau) im Vergleich zu Proben ohne Polymer oder Nanopartikel ( $n = 3$ ). Bestimmung mittels CCK-8.

Im letzten Schritt wurde die Biokompatibilität der Nanopartikel untersucht (Abbildung 136). Weder die Polymere noch die Nanopartikel zeigten im untersuchten

Konzentrationsbereich (bis 1 mg/mL) nennenswerte zytotoxische Eigenschaften. Die biokompatiblen Nanopartikel eignen sich daher hervorragend für eine ganze Bandbreite an medizinischen Anwendungen. Die vielen verschiedenen Modifizierungsmöglichkeiten können zur Synthese multifunktionaler Nanopartikel genutzt werden. Einige Funktionalisierungsmöglichkeiten konnten in dieser Arbeit bereits untersucht werden.

Zuerst wurde die Synthese SiFA-funktionalisierter Polymere für Anwendungen im Bereich der PET-Diagnostik untersucht (Abschnitt 5.3.1). Dazu konnte erfolgreich eine vierstufige Synthese des SiFA-funktionalisierten Initiators **I1** für die CROP von 2-Ethyl-2-Oxazolin durchgeführt werden. Die daraus synthetisierten Polymere zeigten eine unerwartet schlechte Wasserlöslichkeit (Tabelle 37), sodass sie sich nicht für mögliche diagnostische Anwendungen eigneten.

**Tabelle 37:** Analytische Daten der Polymere **P8/9** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

Polymer	$DP^a$ x/y/z (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^d$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P8</b>	33/4/8 (33/5/10)	5620	5340	1.21	5480	1.21	83 ± 11* (0.293 ± 0.019)
<b>P9</b>	52/0/10 (52/0/10)	7650	7890	1.19	8480	1.17	504 ± 30* (0.300 ± 0.030)

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) (*c* = 3 mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser (*c* = 0.1-0.5 mmol/L); \*: Probe schlecht löslich.

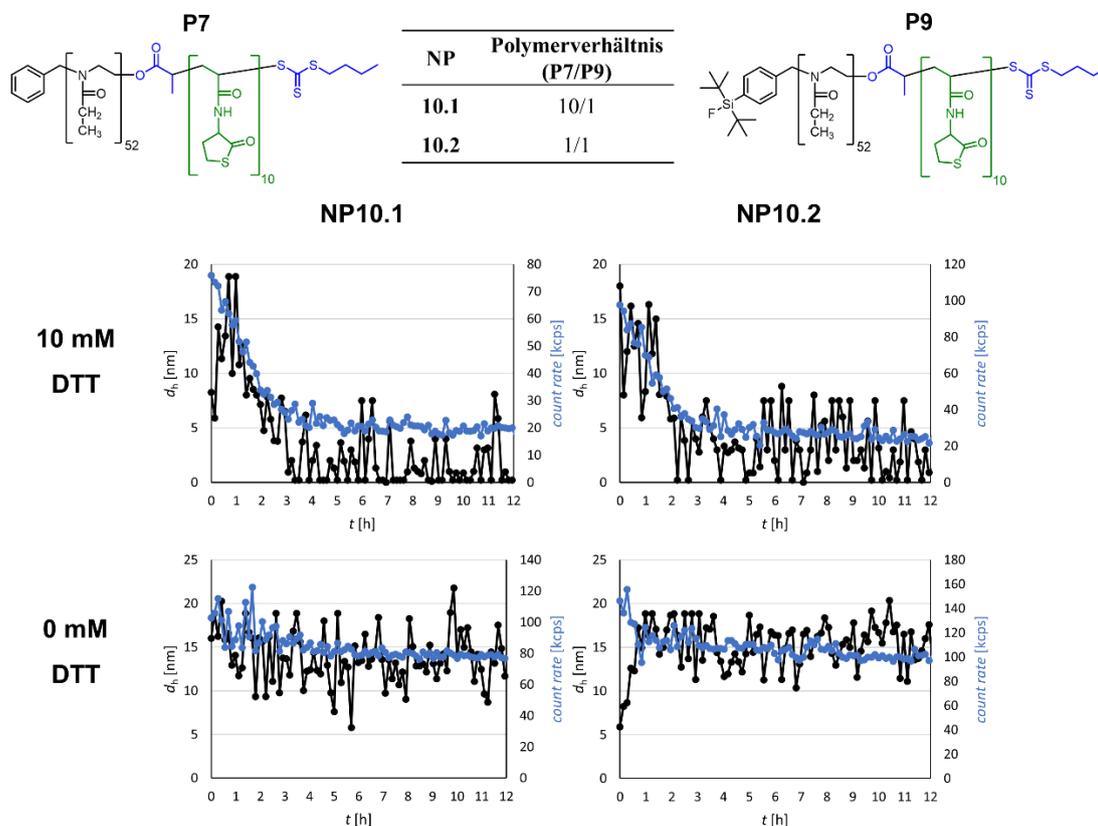
Durch die Mischung von einem SiFA-funktionalisierten Polymer (**P9**) mit einem unfunktionalisierten Polymer (**P7**) konnten dennoch gut wasserlösliche Nanopartikel synthetisiert werden (Tabelle 38).

**Tabelle 38:** Analytische Daten der Nanopartikel **NP10.1/2** bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\bar{D}^d$
<b>10.1</b>	13 ± 2 (0.287 ± 0.128)	17 ± 3 (0.194 ± 0.033)	82	83	131 000	1.21
<b>10.2</b>	10 ± 2 (0.373 ± 0.020)	16 ± 4 (0.236 ± 0.051)	82	82	123 400	1.20

a) bestimmt durch DLS-Messungen (*c* = 1 mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) (*c* = 3 mg/mL).

Diese war dabei unabhängig vom eingesetzten Verhältnis der beiden Polymere (10/1 und 1/1). Das Abbauverhalten dieser funktionalisierten Nanopartikel glich dem von nicht funktionalisierten Nanopartikeln und die Abbauezeiten lagen mit 3.0-3.5 Stunden ebenfalls im identischen Bereich (Abbildung 137).



**Abbildung 137:** DLS-Abbauxperimente der gemischten Nanopartikel **NP10.1/2** mit und ohne DTT, gemessen in MeOH mit 1 %v/v TEA.

Da die Nanopartikel alle Voraussetzungen für mögliche diagnostische Anwendungen erfüllen, könnten sie zukünftig in *in vitro* oder *in vivo* Experimenten eingesetzt werden. Dabei wäre von besonderem Interesse, welche Menge an SiFA-Funktionalitäten für eine effektive Diagnostik benötigt wird und in welchem Maße weitere Funktionalitäten, wie beispielsweise ein Wirkstoff, in die Nanopartikel eingebracht werden kann. Auch der Aufbau einer Polymerbibliothek für multifunktionelle Nanopartikel wäre von großem Interesse.

Im nächsten Abschnitt (5.3.2) konnte der Wirkstoff **4-MU** erfolgreich in Polymermizellen und Nanopartikeln verkapselt werden. Für die Polymere wurden die beiden, jeweils mit einem Amin und einem Acrylat modifizierten, Polymere **P7.1/2** verwendet (Tabelle 39). Für die Einlagerung des Wirkstoffs wurden die Wirkstoffkonzentration (**DC**), die Beladungskapazität (**LC**) und die Beladungseffizienz (**LE**) als kritische Parameter

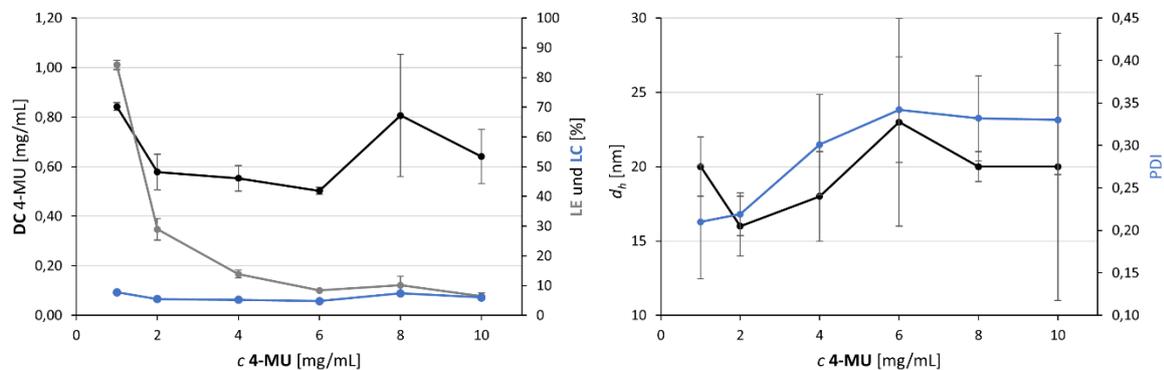
identifiziert und untersucht. Die Variation des Verhältnisses zwischen Polymer und Wirkstoff zeigte, dass ein Verhältnis von 10:1 sowohl für **P7.1** als auch für **P7.2** die optimalen Ergebnisse lieferte (Abbildung 138).

**Tabelle 39:** Analytische Daten der Polymere **P7.1/2** bestimmt *via* NMR, GPC und DLS.

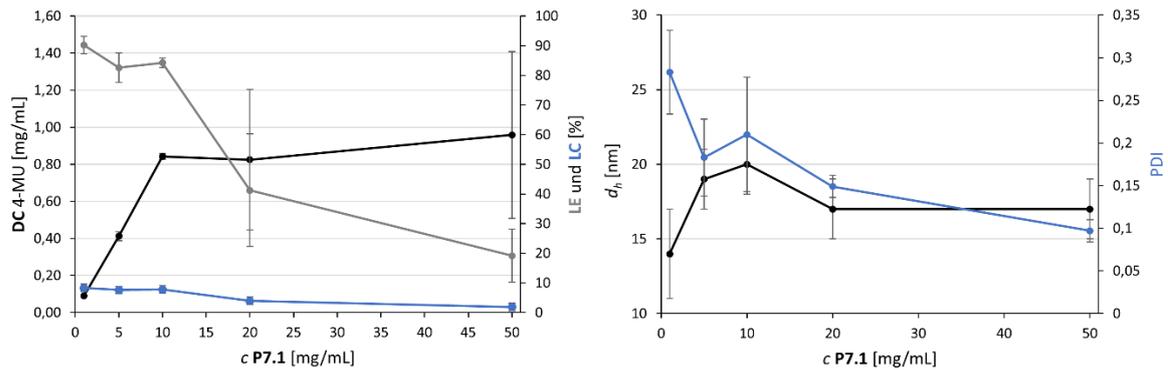
Polymer	$DP^a$ Acry./Amin (theo.)	$M_n^a$ [g/mol]	$M_n^b$ [g/mol]	$\bar{D}^b$	$M_n^c$ [g/mol]	$\bar{D}^c$	$d_h^{d)}$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)
<b>P7.1</b>	10/9 (10/10)	8630	8580	1.14	9180	1.13	$19 \pm 2$ ( $0.143 \pm 0.019$ )
<b>P7.2</b>	9/9 (10/10)	9020	7830	1.15	8409	1.14	$14 \pm 2$ ( $0.169 \pm 0.039$ )

a) bestimmt *via* <sup>1</sup>H-NMR Endgruppenanalyse; b) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PS Standard) ( $c = 3$  mg/mL); d) bestimmt durch DLS-Messungen in VE-Wasser ( $c = 0.1$ - $0.5$  mmol/L).

Bei der Variation der Polymerkonzentration bei einem konstanten Verhältnis von Polymer zu Wirkstoff von 10:1 stellte sich eine Polymerkonzentration von 10 mg/mL als die Beste heraus (Abbildung 139). Besonders der Wert für die Beladungskapazität (**LC**) blieb mit maximal 8 % jedoch deutlich unter den vergleichbaren Literaturwerten.<sup>[219]</sup>

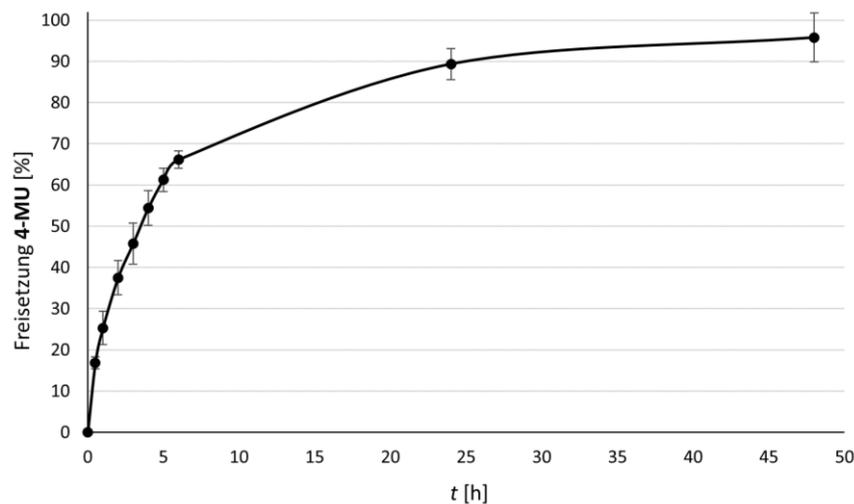


**Abbildung 138:** Einfluss der 4-MU Konzentration auf die (links) Solubilisierung von 4-MU in **P7.1** Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch Wirkstoffkonzentration (**DC**), Beladungseffizienz (**LE**) und Beladungskapazität (**LC**) und (rechts) gemittelte Partikelgröße und Polydispersitätsindex. Die Konzentration von **P7.1** wurde auf 10 mg/mL eingestellt und die 4-MU Konzentration wurde von 1 bis 10 mg/mL variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).



**Abbildung 139:** Wirkung der P7.1 und 4-MU Konzentrationen auf die (links) Solubilisierung von 4-MU in P7.1 Mizellen in VE-Wasser bei Raumtemperatur, dargestellt durch die Wirkstoffkonzentration (DC), die Beladungseffizienz (LE) und die Beladungskapazität (LC), und (rechts) die gemittelte Partikelgröße und den Polydispersitätsindex. Die Konzentration von P7.1 wurde von 1 bis 50 mg/mL bei einem konstanten Gewichtsverhältnis von P7.1 zu 4-MU (10:1) variiert. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

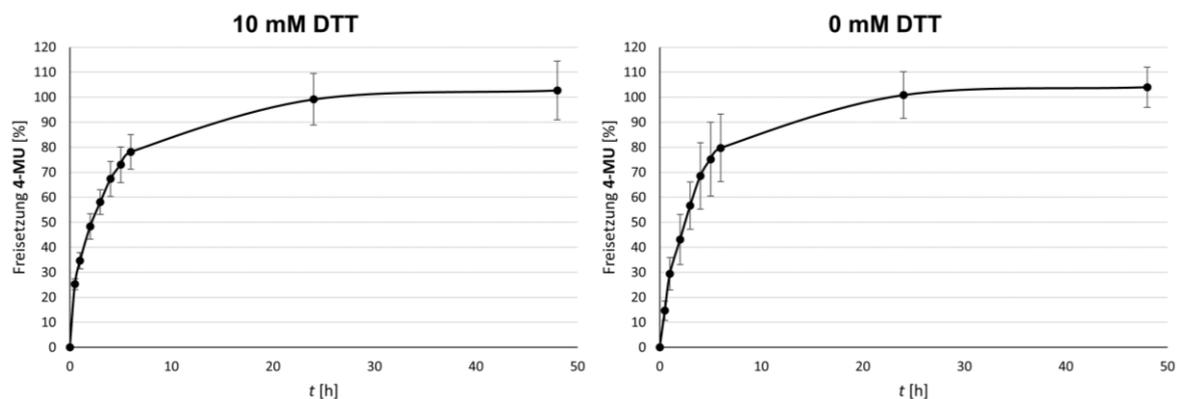
Die Freisetzung des Wirkstoffs wurde ebenfalls untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass bereits ein Großteil des Wirkstoffs ( $66 \pm 2 \%$ ) nach sechs Stunden freigesetzt worden war. Der gesamte Wirkstoff war nach ca. 48 Stunden freigesetzt (Abbildung 140).



**Abbildung 140:** Freisetzung von 4-MU aus P7.1 Mizellen (10:1 Verhältnis; 10 mg/mL Polymer) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD ( $n = 3$ ).

Mit den zuvor ermittelten optimalen Parametern für die mizellare Verkapselung wurde ein Nanopartikel (NP7) hergestellt. Dabei hatte der Wirkstoff keinerlei Einfluss auf die Vernetzungsreaktion mit Cystamin. Auch den Abbau der Nanopartikel beeinträchtigte er nicht. Die Freisetzung von 4-MU aus dem Nanopartikel wurde mit und ohne das Spaltungsreagenz DTT untersucht (Abbildung 141). Dabei zeigte sich, dass die Spaltung der Vernetzungspunkte des Nanopartikels keinen Einfluss auf die Freisetzung des Wirkstoffs besaß. Der Grund hierfür bedarf weiterer Untersuchungen. Eine mögliche Erklärung wäre jedoch, dass der Wirkstoff sich nicht in den Kern des Nanopartikels, sondern sich nur an der Grenze zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Segment der

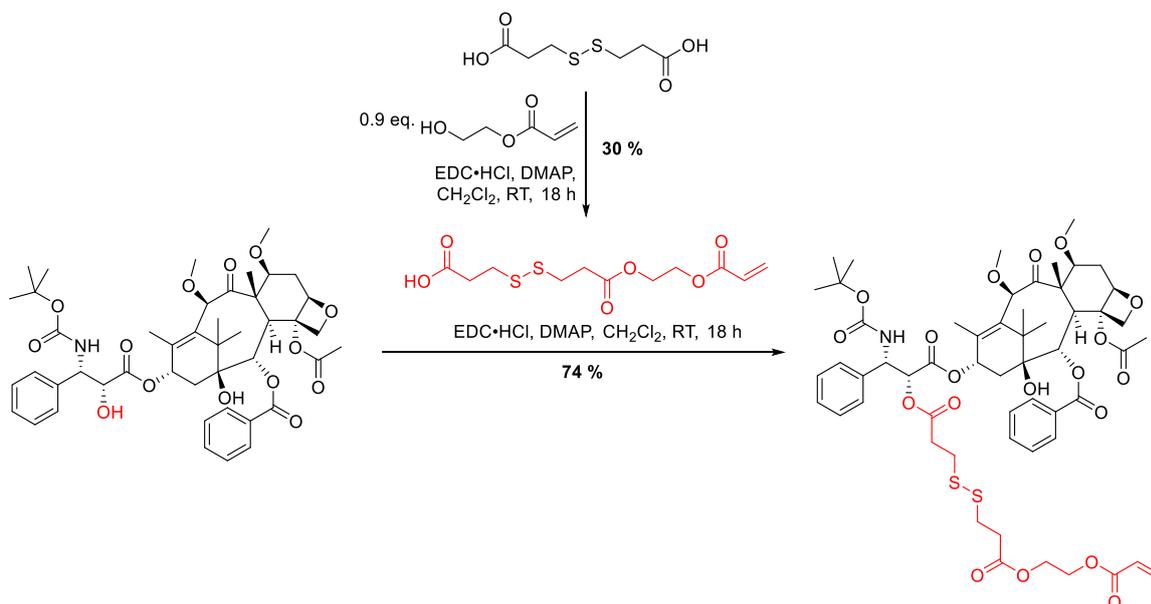
Polymerketten eingelagert hat. Im Vergleich zu den Polymermizellen beschleunigte sich die Freisetzung innerhalb der ersten sechs Stunden sogar auf  $80 \pm 14 \%$ .



**Abbildung 141:** Freisetzung von **4-MU** aus **NP7** (Verhältnis 10:1; 10 mg/mL Nanopartikel) in PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) mit (links) oder ohne (rechts) 10 mM DTT bei 36 °C. Die Daten sind Mittelwerte  $\pm$  SD (n = 3).

Die Nanopartikel eignen sich daher nur bedingt als Wirkstoffträgersystem für **4-MU** und es müssen weitere Untersuchungen zur Optimierung der Beladungskapazität (**LC**) durchgeführt werden.

Im letzten Kapitel (5.3.3) sollte das Zytostatikum Cabazitaxel (**CTX**) kovalent an ein Polymer gebunden werden. Dazu konnte ein Acrylat-funktionalisiertes Derivat des Zytostatikums Cabazitaxel erfolgreich in einer zweistufigen Synthese mit einer Ausbeute von 74 % dargestellt werden (Abbildung 142).



**Abbildung 142:** Synthese des Acrylat-funktionalisierten Cabazitaxels (**CTX**).

Die quantitative Funktionalisierung konnte dabei sowohl durch NMR- als auch durch GPC-Messungen bestätigt werden. Des Weiteren konnte in Voruntersuchungen zur teilweisen Öffnung der Thiolactone des Polymers **P7** und der darauffolgenden

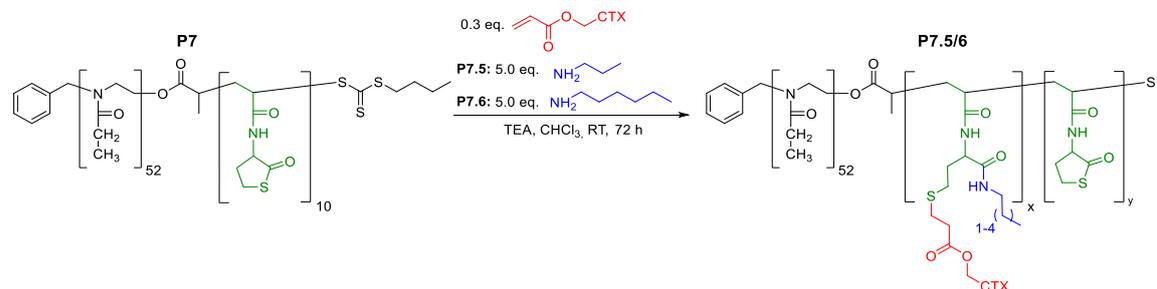
Nanopartikelsynthese (NP7.3/4) gezeigt werden, dass auch bereits funktionalisierte Polymere zu Nanopartikeln vernetzt werden können (Tabelle 40).

**Tabelle 40:** Analytische Daten der Nanopartikel NP7.3/4 bestimmt *via* GPC und DLS.

NP	$d_h^a$ (H <sub>2</sub> O) [nm] (PDI)	$d_h^a$ (MeOH) [nm] (PDI)	Umsatz <sup>b</sup> [%]	Umsatz <sup>c</sup> [%]	$M_n^d$ [g/mol]	$\mathcal{D}^d$
7.3	17 ± 3 (0.179 ± 0.036)	18 ± 3 (0.193 ± 0.042)	83	82	128 000	1.13
7.4	15 ± 2 (0.209 ± 0.028)	16 ± 1 (0.176 ± 0.029)	80	83	132 200	1.16

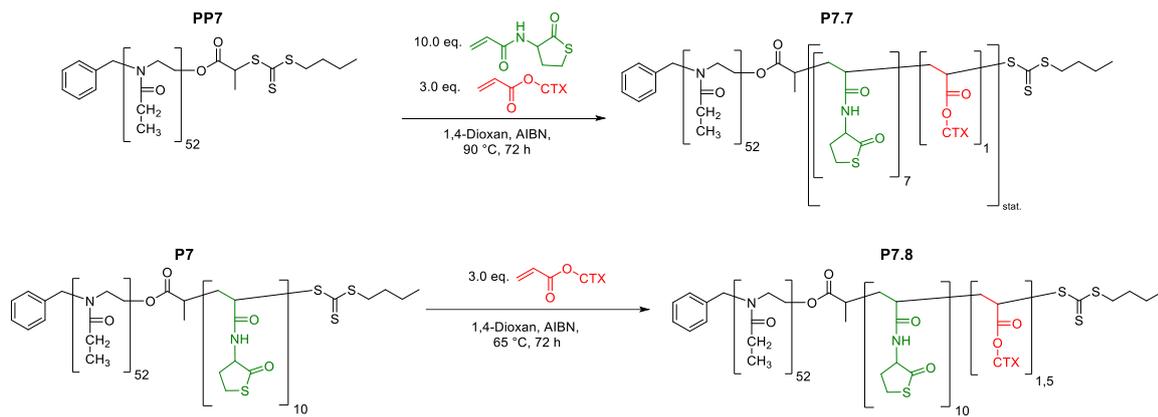
a) bestimmt durch DLS-Messungen ( $c = 1$  mg/mL); b) bestimmt durch Flächenvergleich des GPC-Elugramms, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL); c) bestimmt durch GPC mit nicht vernetztem Polymer als Referenz; d) bestimmt durch GPC, gemessen in DMF + 5 g/L LiBr (PMMA Standard) ( $c = 3$  mg/mL).

Nun sollten diese Ergebnisse mit dem Acrylat-funktionalisierten Wirkstoff bestätigt werden. Es zeigte sich, dass die polymeranaloge Funktionalisierung (Abbildung 143) mit dem Wirkstoff nicht erfolgreich durchgeführt werden konnte. Obwohl im NMR-Spektrum einige Signale dem Wirkstoff zugeordnet werden konnten, zeigten sowohl GPC- als auch DOSY-Messungen, dass der Wirkstoff nicht kovalent am Polymer gebunden war.



**Abbildung 143:** Funktionalisierung des Polymers P7 durch Michael-Addition mit 1-Propyl-(P7.5) oder 1-Hexylamin (P7.6) mit dem Acrylat-funktionalisierten CTX.

In weiteren Versuchen sollte der Wirkstoff daher durch Polymerisation in das Polymer eingebracht werden. Dazu wurden die beiden in Abbildung 144 gezeigten Ansätze verfolgt. Die Ergebnisse der NMR-Spektroskopie zeigten, dass der Wirkstoff zumindest teilweise erfolgreich polymerisiert werden konnte. GPC- und DOSY-Messungen widerlegten diese Annahme und es musste davon ausgegangen werden, dass der im NMR-Spektrum sichtbare Wirkstoff nicht kovalent an das Polymer gebunden war.



**Abbildung 144:** Synthese der Polymere **P7.7/8** ausgehend von **PP7** bzw. **P7** mittels RAFT-Polymerisation.

## 7 Experimentelles

### 7.1 Allgemeines

#### Lösungsmittel

Die benötigten trockenen Lösungsmittel wurden über ein *SPS-5* System der Firma *MBraun* gereinigt. Die technischen Lösungsmittel wurden mit einem Rotationsverdampfer *Rotavapor 210* der Firma *Büchi* destilliert. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Lösemittel bei einer Temperatur von 40 °C in einem Rotationsverdampfer entfernt. Anschließend wurde, falls nötig, das restliche Lösemittel am Hochvakuum durch eine Vakuumpumpe *RZ 6* der Firma *Vacuubrand GmbH* entfernt.

#### Feuchtigkeits-/Sauerstoffempfindliche Reaktionen

Wenn das Arbeiten unter Schutzgasatmosphäre nötig war, wurden Feststoffe im Argongegenstrom und Flüssigkeiten mittels Einmalspritzen und Kanülen zugegeben. Die Reaktionsgefäße wurden zuvor im Vakuum bei 630 °C oder mit Hilfe eines Bunsenbrenners ausgeheizt.

#### Polymerdialyse

Zur Polymerdialyse wurde, wenn nicht anders angegeben, ein Dialyseschlauch mit MWCO 1000 verwendet.

#### NMR-Spektroskopie

Die  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wurden mit FT-NMR-Geräten der Firma *Bruker* des Typs *DRX-400* (400 MHz), *DRX-500* (500 MHz) oder *DRX-600* (600 MHz) aufgenommen. Die chemische Verschiebung  $\delta$  wurde in ppm gemessen und die Kopplungskonstanten  $J$  in Hz angegeben. Sämtliche Spektren wurden mit dem Programm *ACD Labs 12.0* ausgewertet.

#### FT-IR Spektroskopie

Die FT-IR Spektren wurden mit einem Gerät der Firma *Bruker* des Typs *Tensor 27* aufgenommen und mit dem Programm *Opus* ausgewertet.

### **Dynamische Lichtstreuung**

Für die DLS-Messungen wurde ein *ZetaPALS* der Firma *Brookhaven Instruments Cooperation* verwendet. Die Messungen wurden mit der Software *BIC Particle Solutions* ausgewertet. Zur Probenmessungen wurden Polymerlösungen mit einer Konzentration von 0.5 mmol/L und Nanopartikellösungen mit einer Konzentration von 1 mg/mL verwendet.

### **DLS Abbauxperimente**

Für die Experimente zum Abbau der Nanopartikel wurde 1 mg jedes Partikels in 5 mL Methanol mit 1 % v/v Triethylamin gelöst. Nun wurde die Probe 30 Minuten lang mit Argon entgast, und anschließend wurde, falls erforderlich, Dithiothreitol hinzugefügt, um eine 10 mM- oder 10  $\mu$ M-Lösung zu erhalten. Die Probe wurde dann in eine Küvette überführt und 12 Stunden lang in insgesamt 90 Einzelmessungen mittels DLS vermessen.

### **Gelpermeationschromatographie**

Für die GPC-Messungen wurde ein *L-5000 LC Controller, 655A-11 Liquid Chromatograph* der Firma *Merck Hitachi* genutzt. Die vermessenen Polymere wurden in DMF (HPLC-Grade + 5 g/L LiBr) gelöst, sodass die Massenkonzentration 3 mg·mL<sup>-1</sup> betrug. Die Proben wurden vor der Messung mit einem 0.2  $\mu$ m PTFE-Spritzenvorsatzfilter filtriert. Für die Messungen wurden eine Vorsäule (PSS GRAM) und zwei Säulen (PSS GRAM analytical 1000 Å und PSS GRAM analytical 30 Å) verwendet. Die Säulentemperatur betrug 35 °C und die Flussrate 1 mL/min. Die Signaldetektion erfolgte mittels eines *RI Detector Smartline 2300* der Firma *Knauer*. Ein PMMA und ein Polystyrol-Kalibrierkit der Firma *PSS* wurde zur Kalibrierung der Anlage verwendet.

### **GPC Abbauxperimente**

Zum Nachweis des Abbaus der Nanopartikel durch GPC-Messungen wurden 4 mg der Partikel in 20 mL PBS-Puffer (10 mM) gelöst und 30 Minuten lang mit Argon entgast. Falls erforderlich, wurde der Lösung Dithiothreitol zugesetzt, um eine 10 mM-Lösung zu erhalten. Nach 18-stündigem Rühren bei 37 °C wurde die Probe lyophilisiert. Der Rückstand wurde in wenig Chloroform aufgelöst und der unlösliche Feststoff abzentrifugiert. Die abgebauten Nanopartikel wurden durch Ausfällen des Überstandes aus kaltem Diethylether gewonnen. Der erhaltene Feststoff wurde in 0.5 mL *N,N*-Dimethylformamid (5 g/L LiBr) aufgelöst und mittels GPC analysiert.

### **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 Wolfrumphosphorsäure 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 Herrn V. Brand aufgenommen.

### **UV/vis Spektroskopie**

Für die UV/vis-Messungen wurde ein 6300-pc Spektralphotometer der Firma *VWR* verwendet.

### **Wirkstoffbeladung**

Für die Bestimmung der Wirkstoffkonzentration (**DC**), der Beladungskapazität (**LC**) und der Beladungseffizienz (**LE**) von **4-MU** wurden zunächst zwei Kalibrierungen bei pH = 5.0 und 7.5 im Bereich von 0.0005 - 0.05 mmol/L durchgeführt. Nun wurden das Polymer und der Wirkstoff in den entsprechenden Konzentrationen in Ethanol gelöst, vereinigt und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nun wurde die Probe in der gleichen Menge Wasser aufgenommen und für 15 min bei 40 °C gerührt und für 5 min zentrifugiert. Nun wurden 10 µL der Probe entnommen und auf 2 mL mit PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) aufgefüllt und vermessen. Die restliche Probe wurde ebenfalls auf 2 mL mit Wasser aufgefüllt und mit der DLS vermessen.

### **Wirkstofffreisetzung**

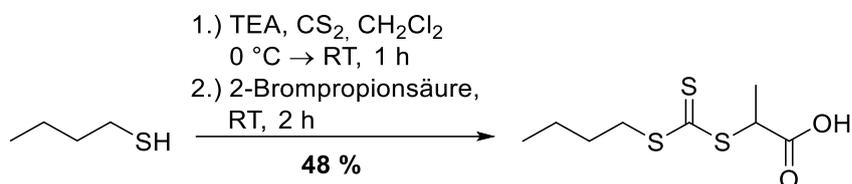
Für die Freisetzungsexperimente wurden Stammlösungen des Polymers (10 mg/mL) und des **4-MU**'s (1 mg/mL) in Ethanol hergestellt. Je 0.75 mL der Lösungen wurden gemischt und das Lösungsmittel wurde entfernt. Nun wurde die Probe in Wasser (0.75 mL) gelöst und für 15 min bei 40 °C gerührt sowie für 5 min zentrifugiert. Nun wurde die Probe auf 2 mL verdünnt und in eine Dialysekassette (MWCO 2000) überführt. Die Probe wurde anschließend für 48 h gegen PBS-Puffer (10 mM, pH = 7.5) dialysiert und zu festen Zeiten wurden je 2 mL des Mediums als Probe entnommen, durch neues Medium ersetzt und mittels UV/vis-Messungen analysiert.

**Zellviabilität**

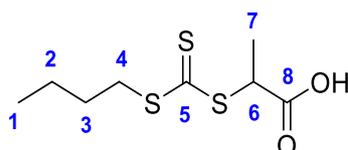
Um die Biokompatibilität der Nanopartikel zu überprüfen, wurden Lebensfähigkeitstests mit dem *Cell Counting Kit 8* (CCK-8) durchgeführt. Zu diesem Zweck wurden COS-7-Zellen (ca. 10000 Zellen pro Vertiefung) in einer 96-Well-Platte in je 90  $\mu\text{L}$  eines Mediums, bestehend aus DMEM, 10 % FBS, Natriumpyruvat und Penicillin-Streptavidin, und 10  $\mu\text{L}$  verschiedener Konzentrationen von Nanopartikeln oder Polymerlösungen (in PBS-Puffer) für 24 h bei 37 °C und 5 %  $\text{CO}_2$  kultiviert. Anschließend wurden 10  $\mu\text{L}$  CCK-8-Lösung in die Vertiefungen gegeben und für weitere 4 h inkubiert. Nach dem Mischen der Lösungen für 1 min wurden die Absorptionsproben bei einer Wellenlänge von 450 nm mit einem Mikroplattenlesegerät *Synergy 2* von *BioTeK* analysiert und mit der Software *Gen 5* ausgewertet. Alle Proben wurden in Triplets hergestellt und gemessen und auf Proben ohne Polymer oder Nanopartikel bezogen.

## 7.2 Monomersynthese

### 7.2.1 Synthese des RAFT-Reagenzes (T1)



Eine Lösung von 1-Butanthiol (2.51 mL, 23.29 mmol, 1.00 eq.) und Triethylamin (3.68 mL, 26.78 mmol, 1.15 eq.) in trockenem Dichlormethan (50 mL) wurde auf 0 °C gekühlt und nach 30 min wurde Kohlenstoffdisulfid (1.55 mL, 25.61 mmol, 1.10 eq.) unter Eisbadkühlung zugegeben. Nach erwärmen auf RT über einen Zeitraum von 30 Minuten wurde 2-Brompropionsäure (2.30 mL, 25.61 mmol, 1.10 eq.) zugegeben und die Reaktion wurde weitere 2 h bei RT gerührt. Nun wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Cyclohexan (100 mL) aufgenommen. Anschließend wurde die organische Phase je dreimal mit 10 % HCl und VE-Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat, 20:1→3:1→2:1) aufgereinigt. Das Produkt wurde als gelber Feststoff (2.66 g, 11.20 mmol, 48 %) erhalten.

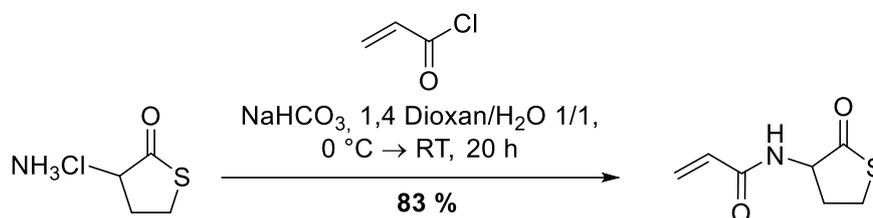


**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.95 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.34 Hz, 3 H, **1**), 1.45 (sext, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.41 Hz, 2 H, **2**), 1.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.34 Hz, 3 H, **7**), 1.70 (m, 2 H, **3**), 3.38 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.52 Hz, 2 H, **4**), 4.88 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.34 Hz, 1 H, **6**) ppm.

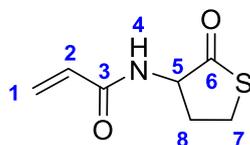
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 13.55 (**C1**), 16.56 (**C7**), 22.02 (**C2**), 29.84 (**C3**), 37.09 (**C4**), 47.41 (**C6**), 177.08 (**C8**) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 239.37 [M+H]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 239.08 [M+H]<sup>+</sup>.

## 7.2.2 Synthese des Thiolactonacrylamids (M1)



Das Homocystein-Hydrochlorid (7.00 g, 45.57 mmol, 1.00 eq.) wurde zusammen mit dem NaHCO<sub>3</sub> (19.14 g, 227.83 mmol, 5.00 eq.) in einem 1/1 Gemisch aus 1,4-Dioxan und H<sub>2</sub>O (100 mL) vorgelegt. Nach Kühlen der Reaktionslösung auf 0 °C wurde das Acryloylchlorid (7.36 mL, 91.13 mmol, 2.00 eq.) tropfenweise zugegeben und die Reaktionslösung wurde anschließend über Nacht bei RT gerührt. Als nächstes wurde der entstandene Feststoff abfiltriert und dem Filtrat wurde gesätt. NaCl-Lösung (100 mL) zugesetzt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt nach Umkristallisation aus DCM als weißer Feststoff erhalten (6.44 g, 37.61 mmol, 83 %).

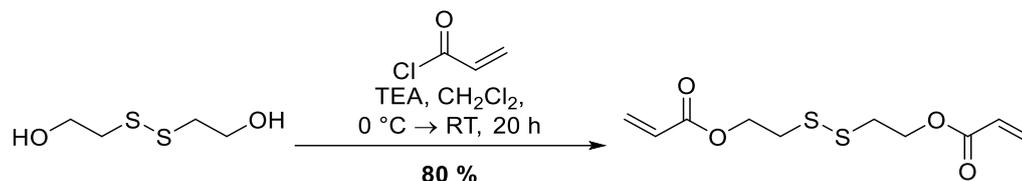


**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.99 (dq, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 12.59, 6.97 Hz, 1 H, **8**), 2.95 (qun, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 5.75 Hz, 1 H, **8**), 3.27 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.10 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.25, 6.85 Hz, 1 H, **7**), 3.39 (dt, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 11.37, 5.14 Hz, 1 H, **7**), 4.62 (qun, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 6.36 Hz, 1 H, **5**), 5.70 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 1.47 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.27 Hz, 1 H, **1**), 6.17 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.00, 10.15 Hz, 1 H, **2**), 6.31 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.47 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.00 Hz, 1 H, **1**) ppm.

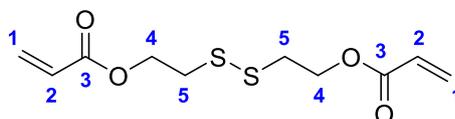
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 27.59 (**C8**), 31.84 (**C7**), 59.42 (**C5**), 127.60 (**C1**), 129.92 (**C2**), 165.82 (**C3**), 205.62 (**C6**) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 172.04 [M+H]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 171.83 [M+H]<sup>+</sup>.

### 7.2.3 Synthese des Bis(2-acryloyloxyethyl)disulfids (DSDA)



Bis(2-hydroxyethyl)disulfid (4.00 mL, 32.68 mmol, 1.00 eq.) wurde mit Triethylamin (27.09 mL, 195.40 mmol, 5.98 eq.) in trockenem Dichlormethan (70 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Nun wurde tropfenweise das Acryloylchlorid (7.81 mL, 95.74 mmol, 2.93 eq.) zugegeben und die Lösung wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das entstandene Hydrochlorid abfiltriert und die organische Phase dreimal mit 5 Gew.% Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>-Lösung und dreimal mit VE-Wasser gewaschen und über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand in Diethylether (150 mL) aufgenommen und durch eine Säule aus basischem Aluminiumoxid und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (70:30 in zwei separaten Phasen) aufgereinigt um letzte Reste der entstandenen Acrylsäure zu entfernen. Das Produkt wurde nach entfernen des Lösemittels als farbloses Öl erhalten. (3.38 g, 12.87 mmol, 40 %)

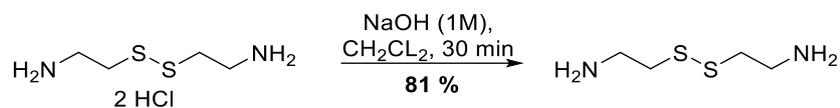


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.98 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.02 Hz, 4 H, **5**), 4.43 (t, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.02 Hz, 4 H, **4**), 5.88 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.46 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz, 2 H, **1**), 6.15 (q, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.2 Hz 2 H, **2**), 6.42 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.46 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.13 Hz, 2 H, **1**) ppm.

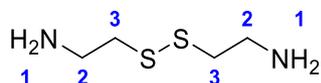
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 37.22 (C**5**), 62.35 (C**4**), 128.05 (C**1**), 131.33 (C**2**), 165.87 (C**3**) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 285.04 [M+Na]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 284.71 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 7.2.4 Deprotonierung Cystamin



Zu einer Suspension von Cystamindihydrochlorid (200.00 mg, 0.90 mmol, 1.00 eq.) in 20 ml DCM, wurde tropfenweise eine wässrige 1 M NaOH Lösung (78.15 mg, 1.95 mmol, 2.20 eq.) zugegeben. Nach Ende der Zugabe wurde 30 min bei RT gerührt. Nun wurden 20 ml H<sub>2</sub>O zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit DCM extrahiert und anschließend wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet. Nach Entfernung des Lösemittels wurde das Produkt als leicht gelbliches Öl erhalten (108.25 mg, 0.71 mmol, 80 %).

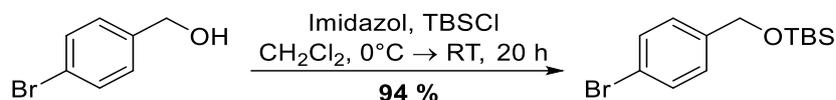


**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.36 (br s, 4 H, **1**), 2.72 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 4 H, **2**), 2.97 (t,  $J$  = 6.2 Hz, 4 H, **3**) ppm.

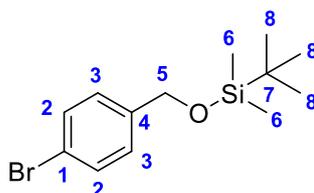
**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 40.59 (C2), 42.57 (C3) ppm.

## 7.2.5 Synthese des SiFa-Benzylbromids (I1)

### 1. Schritt



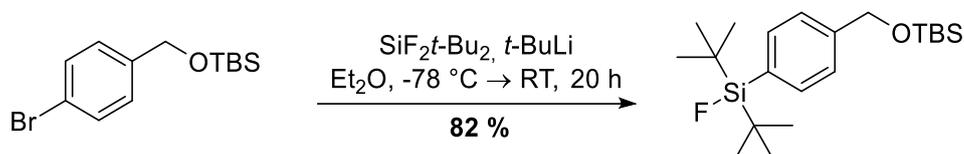
Zu einer Lösung von 4-Bromobenzylalkohol (4.00 g, 21.39 mmol, 1.00 eq.) zusammen mit Imidazol (3.64 g, 53.47 mmol, 2.50 eq.) in trockenem Dichlormethan (125 mL) wurde langsam bei 0 °C TBSCl (8.06 g, 53.48 mmol, 2.50 eq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktion über Nacht bei RT gerührt. Nun wurde VE-Wasser (125 mL) zugegeben und die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach entfernen des Lösungsmittels wurde das Produkt säulenchromatographisch (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/Ethylacetat: 20/1) aufgereinigt und als farbloses Öl (6.06 g, 20.13 mmol, 94 %) erhalten.



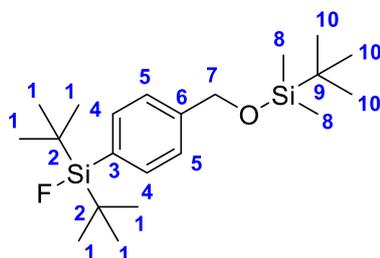
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.10 (s, 6 H, **6**), 0.95 (s, 9 H, **8**), 4.69 (s, 2 H, **5**), 7.21 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.56 Hz, 2 H, **2**), 7.46 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 8.44 Hz, 2 H, **3**) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = -5.29 (**C6**), 18.37 (**C7**), 25.90 (**C8**), 64.30 (**C5**), 120.55 (**C1**), 127.70 (**C1**), 127.70 (**C2**), 131.26 (**C3**), 140.45 (**C4**) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 339.01 [M+K]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 338.94 [M+K]<sup>+</sup>.

**2. Schritt**

Der TBS-geschützte Alkohol (2.30 g, 7.63 mmol, 1.00 eq.) wurde in trockenem Diethylether (50 mL) auf  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  gekühlt. Nun wurde eine 1.70 M Lösung von *t*-BuLi in Pentan (8.98 mL, 15.27 mmol, 2.00 eq.) über einen Zeitraum von 25 min zugegeben. Anschließend wurde Ditertbutyldifluorosilan (1.51 g, 8.40 mmol, 1.10 eq.) bei  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  zugegeben und die Reaktion anschließend über Nacht bei RT gerührt. Die Lösung wurde durch die Zugabe von gesätt. NaCl-Lösung (50 mL) hydrolysiert und die wässrige Phase wurde viermal mit Diethylether extrahiert und über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (2.39 g, 6.26 mmol, 82 %).

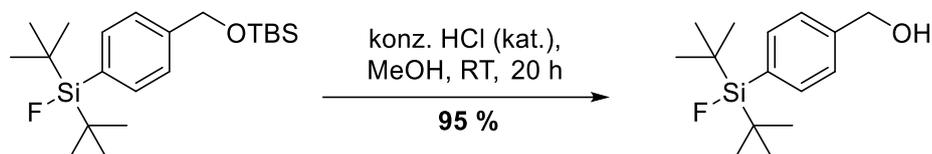


**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.12$  (s, 6 H, **8**),  $0.96$  (s, 9 H, **10**),  $1.07$  (s, 18 H, **1**),  $4.78$  (s, 2 H, **7**),  $7.35$  (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.70$  Hz, 2 H, **5**),  $7.58$  (d,  $^3J_{\text{HH}} = 7.95$  Hz, 2 H, **4**) ppm.

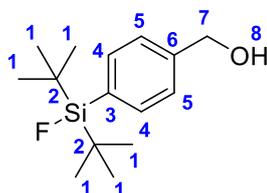
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = -5.28$  (**C8**),  $18.44$  (**C9**),  $20.24$  (d,  $^2J_{\text{CF}} = 12.47$  Hz, **C2**),  $25.96$  (**C10**),  $27.33.09$  (**C1**),  $64.84$  (**C7**),  $125.17$  (**C5**),  $131.82$  (d,  $^2J_{\text{CF}} = 13.94$  Hz, **C3**),  $133.91$  (d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.40$  Hz, **C4**),  $142.82$  (**C6**) ppm.

**$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $-188.98$  (s,  $^1J_{\text{FSi}} = 297.55$  Hz) ppm.

**ESI-MS:**  $m/z$  (theo.) =  $274.15$  [ $\text{M}(-\text{OTBS})+\text{Na}$ ] $^+$ ;  $m/z$  (meas.) =  $274.29$  [ $\text{M}(-\text{OTBS})+\text{Na}$ ] $^+$ .

**3. Schritt**

Der TBS-geschützte Alkohol (2.04 g, 5.33 mmol, 1.00 eq.) wurde in Methanol (50 mL) vorgelegt und mit einer katalytischen Menge konzentrierter Salzsäure versetzt. Nach Rühren über Nacht bei RT wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand in Et<sub>2</sub>O aufgenommen. Die organische Phase wurde mit gesätt. NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gewaschen und die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit Et<sub>2</sub>O extrahiert. Nun wurden die vereinigten organischen Phasen über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösemittel wurde entfernt. Das Produkt (1.35 g, 5.02 mmol, 95 %) wurde als weißer Feststoff erhalten und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

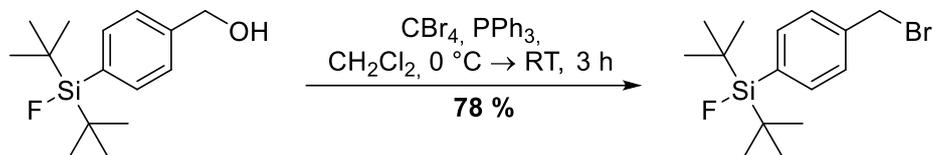


**<sup>1</sup>H-NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 1.07 (s, 18 H, **1**), 1.71 (br s, 1 H, **8**), 4.73 (s, 2 H, **7**), 7.39 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.84 Hz, 2 H, **4**), 7.62 (d, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.93 Hz, 2 H, **5**) ppm.

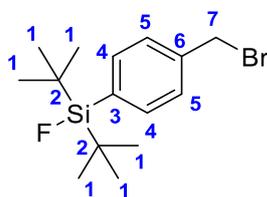
**<sup>13</sup>C-NMR (150 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 20.24 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 12.38 Hz, **C2**), 27.30 (**C1**), 65.27 (**C7**), 126.11 (**C5**), 132.94 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 13.75 Hz, **C3**), 134.23 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.26 Hz, **C4**), 142.11 (**C6**) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -188.89 (s, <sup>1</sup>J<sub>FSi</sub> = 298.46 Hz) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 251.16 [M(-OH)]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 251.08 [M(-OH)]<sup>+</sup>.

**4. Schritt**

Der Alkohol (1.20 g, 4.47 mmol, 1.00 eq.) wurde mit Tetrabromkohlenstoff (1.63 g, 4.92 mmol, 1.10 eq.) in trockenem DCM (50 mL) vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Anschließend wurde das Triphenylphosphin (1.29 g, 4.92 mmol, 1.10 eq.) in kleinen Portionen über einen Zeitraum von 30 Minuten zugegeben. Nach zwei weiteren Stunden Rühren bei RT wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand wurde in Cyclohexan aufgenommen. Der entstandene weiße Niederschlag wurde abfiltriert und das Filtrat wurde eingengt. Das Produkt wurde nach säulenchromatographischer Aufreinigung (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan) als farbloses Öl erhalten, welches sich nach kurzer Zeit verfestigte (1.15 g, 3.47 mmol, 78 %).



**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 1.07$  (s, 18 H, **1**), 4.51 (s, 2 H, **7**), 7.41 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.09 Hz, 2 H, **4**), 7.59 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 8.09 Hz, 2 H, **5**) ppm.

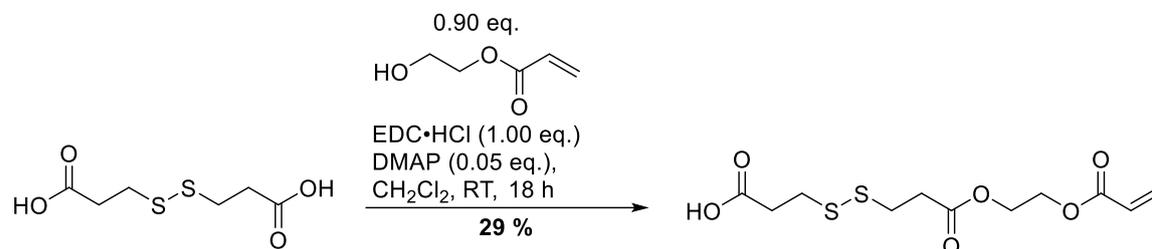
**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta = 20.29$  (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 12.49 Hz, **C2**), 27.27 (**C1**), 33.35 (**C7**), 128.14 (**C5**), 134.14 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 13.63 Hz, **C3**), 134.38 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 4.31 Hz, **C4**), 138.88 (**C6**) ppm.

**<sup>19</sup>F-NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** -188.92 (s, <sup>1</sup>*J*<sub>F<sub>Si</sub></sub> = 298.23 Hz) ppm.

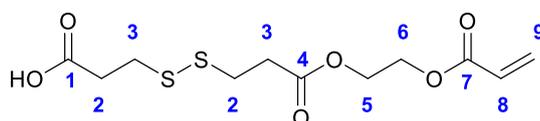
**ESI-MS:** *m/z* (theo.) = 353.04 [M+Na]<sup>+</sup>; *m/z* (meas.) = 353.34 [M+Na]<sup>+</sup>.

## 7.2.6 Synthese des funktionalisierten Cabazitaxels

### 1. Schritt



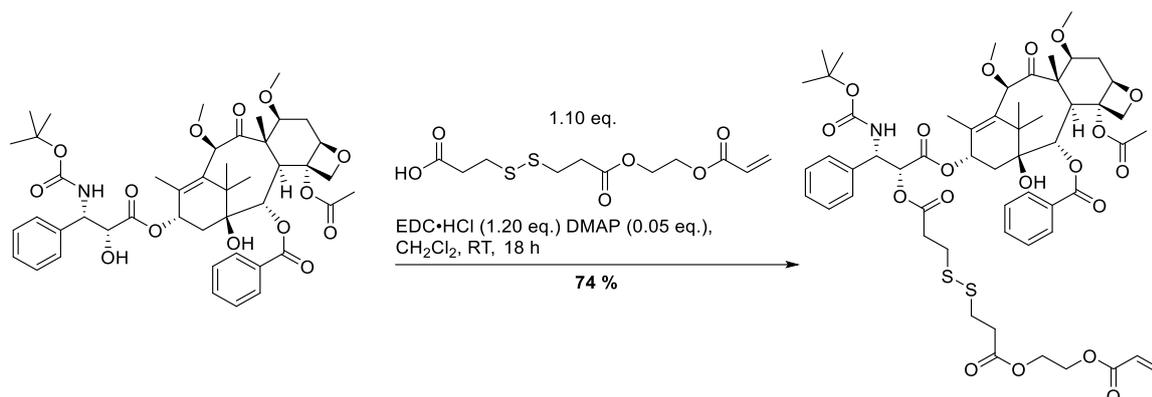
Die Disäure (5.00 g, 23.78 mmol, 1.00 eq.) wurde zusammen mit 2-Hydroxyethylacrylat (2.49 g, 21.40 mmol, 0.90 eq.) in trockenem DCM (100 mL) vorgelegt und anschließend bei RT mit EDC·HCl (4.56 g, 23.78 mmol, 1.00 eq.) und DMAP (145.26 mg, 1.19 mmol, 0.05 eq.) versetzt und über Nacht gerührt. Nun wurde das Lösemittel entfernt und das Produkt wurde in 200 mL einer Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O Mischung (3:1) aufgenommen und insgesamt sechsmal mit je 50 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase und Entfernen des Lösemittels wurde das Produkt säulenchromatographisch aufgereinigt (SiO<sub>2</sub>, Cyclohexan/EtOAc 5/1 – 1/1) und als weißer Feststoff erhalten (2.14 g, 6.94 mmol, 29 %).



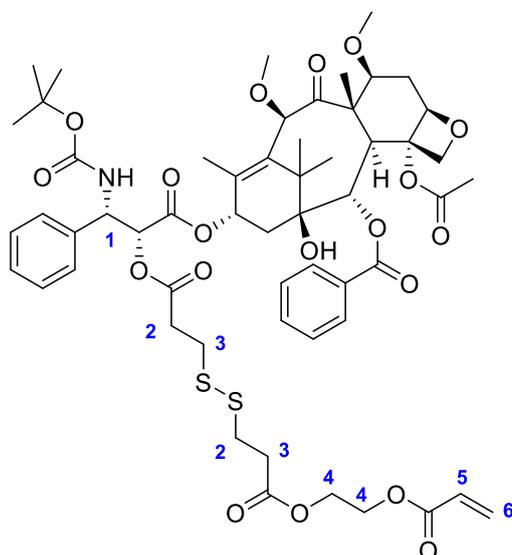
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 2.78 (m, 4 H, **2**), 2.49 (m, 4 H, **3**), 4.36 (m, 4 H, **5,6**), 5.90 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.51 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.34 Hz, 1 H, **9**), 6.16 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.39 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.36 Hz, 2 H, **8**), 6.43 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.24 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.47 Hz, 1 H, **9**) ppm.

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 32.95 (**C2**), 33.92 (**C3**), 62.12 (**C5**), 62.49 (**C6**), 127.89 (**C9**), 131.57 (**C9**), 156.95 (**C4**), 171.46 (**C7**), 176.93 (**C1**) ppm.

ESI-MS: m/z (theo.) = 331.01 [M+Na]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 331.02 [M+Na]<sup>+</sup>.

**2. Schritt**

Zu einer Lösung von Cabazitaxel (200.00 mg, 239.26  $\mu\text{mol}$ , 1.00 eq.) in trockenem DCM (50 mL) wurden der Disulfid-Linker (81.15 mg, 263.18  $\mu\text{mol}$ , 1.10 eq.), sowie EDC·HCl (55.04 mg, 287.10  $\mu\text{mol}$ , 1.20 eq.) und DMAP (2.92 mg, 23.92  $\mu\text{mol}$ , 0.10 eq.) zugegeben. Nach Reaktion über Nacht bei Raumtemperatur wurde das Lösemittel entfernt und der Rückstand wurde in 50 mL einer Et<sub>2</sub>O/H<sub>2</sub>O Mischung (3:1) aufgenommen und insgesamt sechsmal mit je 20 mL H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach Trocknung der organischen Phase über MgSO<sub>4</sub> und Entfernung des Lösemittels wurde das Produkt als weißer Feststoff erhalten (198.00 mg, 175.79  $\mu\text{mol}$ , 74 %).

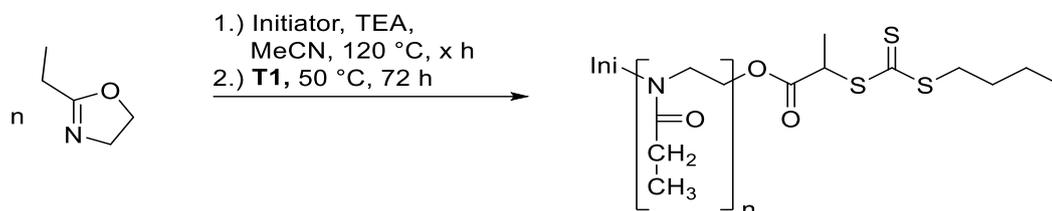


**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 2.68 - 2.83 (m, 9 H, **2,3**), 4.31 (m, 4 H, **4**), 5.82 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.41 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.32 Hz, 1 H, **6**), 6.09 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.39 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.36 Hz, 2 H, **5**), 6.36 (dd, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 17.24 Hz, <sup>2</sup>J<sub>HH</sub> = 1.37 Hz, 1 H, **6**) ppm.

**ESI-MS:** m/z (theo.) = 1148.39 [M+Na]<sup>+</sup>, 1126.41 [M+H]<sup>+</sup>; m/z (meas.) = 1148.39 [M+Na]<sup>+</sup>, 1126.41 [M+H]<sup>+</sup>.

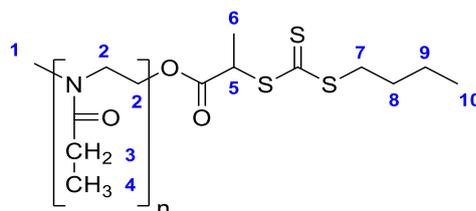
## 7.3 Polymersynthese

### 7.3.1 Synthese der Poly(2-Ethyl-2-Oxazolin)-Makroinitiatoren



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

2-Ethyl-2-Oxazolin (n eq.) wurde in trockenem Acetonitril (1mL pro 3mmol) gelöst und anschließend bei RT mit dem Initiator (MeOTf, Benzylbromid, I1) (1.00 eq.) versetzt. Nach Rühren für x Stunden bei 120 °C wurde die Polymerisation durch Zugabe des RAFT-Reagenzes **T1** (2.00 eq.) und Triethylamin (3.00 eq.) und rühren für 72 h bei 50 °C terminiert. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und der Rückstand in Chloroform aufgenommen und zweimal mit 5 Gew% NaHSO<sub>4</sub> Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösemittel wurde größtenteils entfernt. Das Polymer wurde mindestens dreimal aus kaltem Diethylether ausgefällt. Das Produkt wurde nach Trocknung im Hochvakuum als gelber Feststoff erhalten.



#### PP1

<b>MeOTf</b>	168.39 $\mu$ L, 1.49 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	3.00 mL, 29.76 mmol, 20.00 eq.
<b>TEA</b>	618.76 $\mu$ L, 4.46 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	709.37 mg, 2.89 mmol, 2.00 eq.

<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.93 (m, 3 H, **10**), 1.12 (s, 74 H, **4**), 1.44 (m, 2 H, **9**), 1.58 (m, 3 H, **6**), 1.68 (m, 2 H, **8**), 2.28 - 2.40 (m, 51 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.44 - 3.48 (m, 99 H, **2**), 4.26 (s, 2H, **2'**), 4.51 (s, 1 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 2.51 g (0.89 mmol, 71 %).

---

**PP2**


---

<b>MeOTf</b>	55.94 $\mu$ L, 0.49 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	2.00 mL, 19.77 mmol, 30.00 eq.
<b>TEA</b>	205.55 $\mu$ L, 1.48 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	235.65 mg, 0.99 mmol, 2.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (m, 3 H, **10**), 1.11 (s, 113 H, **4**), 1.41 (m, 2 H, **9**), 1.57 (m, 3 H, **6**), 1.66 (m, 2 H, **8**), 2.28 - 2.40 (m, 76 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.44 - 3.48 (m, 99 H, **2**), 4.26 (s, 2H, **2'**), 4.51 (s, 1 H, **5**).

**Ausbeute:** 1.80 g (0.45 mmol, 84 %).

---

**PP3**

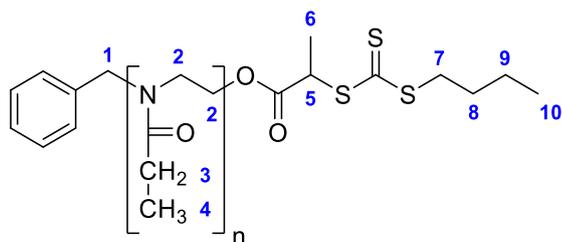

---

<b>MeOTf</b>	48.11 $\mu$ L, 0.43 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	3.00 mL, 29.76 mmol, 20.00 eq.
<b>TEA</b>	176.79 $\mu$ L, 1.28 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	202.68 mg, 0.85 mmol, 2.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (m, 4 H, **10**), 1.12 (s, 246 H, **4**), 1.42 (m, 2 H, **9**), 1.56 (m, 3 H, **6**), 1.64 (m, 2 H, **8**), 2.28 - 2.40 (m, 163 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.44 - 3.48 (m, 330 H, **2**), 4.24 (s, 2H, **2'**), 4.78 (s, 1 H, **5**).

**Ausbeute:** 2.82 g (0.34 mmol, 92 %).



## PP4

<b>BzBr</b>	46.97 $\mu$ L, 0.39 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	2.00 mL, 19.77 mmol, 50.00 eq.
<b>TEA</b>	164.44 $\mu$ L, 1.19 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	188.52 mg, 0.79 mmol, 2.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (600.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.91$  (m, 3 H, **10**), 1.09 (s, 167 H, **4**), 1.41 (m, 2 H, **9**), 1.55 (m, 3 H, **6**), 1.65 (m, 2 H, **8**), 2.28 - 2.37 (m, 113 H, **3**), 3.43 (s, 228 H, **2**), 4.24 (s, 2 H, **2'**), 4.49 (m, 2 H, **1**), 4.78 (s, 1 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 1.34 g (0.23 mmol, 66 %).

## PP5

<b>BzBr</b>	78.28 $\mu$ L, 0.66 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	2.00 mL, 19.77 mmol, 30.00 eq.
<b>TEA</b>	274.07 $\mu$ L, 1.98 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	314.20 mg, 1.32 mmol, 2.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (500.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.89$  (m, 3 H, **10**), 1.08 (s, 93 H, **4**), 1.39 (m, 2 H, **9**), 1.54 (m, 3 H, **6**), 1.64 (m, 2 H, **8**), 2.27 - 2.37 (m, 65 H, **3**), 3.41 (s, 139 H, **2**), 4.24 (s, 2 H, **2'**), 4.49 (m, 2 H, **1**), 4.76 (s, 1 H, **5**).

**Ausbeute:** 1.66 g (0.47 mmol, 75 %) ppm.

---

**PP6**

---

<b>BzBr</b>	70.59 $\mu$ L, 0.59 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	3.00 mL, 29.76 mmol, 50.00 eq.
<b>TEA</b>	247.17 $\mu$ L, 1.78 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	283.36 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.91 (m, 3 H, **10**), 1.09 (s, 150 H, **4**), 1.40 (m, 2 H, **9**), 1.55 (m, 3 H, **6**), 1.66 (m, 2 H, **8**), 2.27 - 2.37 (m, 102 H, **3**), 3.43 (s, 205 H, **2**), 4.24 (s, 2 H, **2'**), 4.49 (m, 2 H, **1**), 4.77 (s, 1 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 2.70 g (0.50 mmol, 86 %).

---

**PP7**

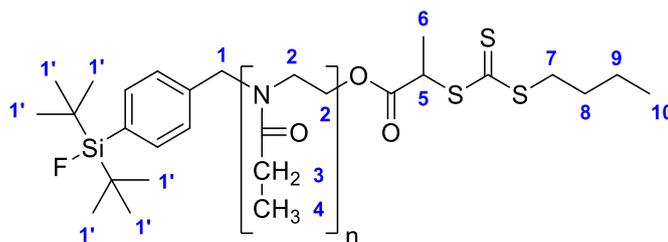
---

<b>BzBr</b>	70.59 $\mu$ L, 0.59 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	3.00 mL, 29.76 mmol, 50.00 eq.
<b>TEA</b>	247.17 $\mu$ L, 1.78 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	283.36 mg, 1.19 mmol, 2.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (m, 3 H, **10**), 1.12 (s, 153 H, **4**), 1.44 (m, 2 H, **9**), 1.58 (m, 3 H, **6**), 1.68 (m, 2 H, **8**), 2.31 - 2.40 (m, 105 H, **3**), 3.45 (s, 207 H, **2**), 4.26 (s, 2 H, **2'**), 4.52 (m, 2 H, **1**), 4.81 (s, 1 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 2.77 g (0.51 mmol, 88 %).

**PP8**

<b>I1</b>	54.70 mg, 0.17 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	0.50 mL, 4.95 mmol, 30.00 eq.
<b>TEA</b>	68.66 $\mu$ L, 0.49 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	78.71 mg, 0.33 mmol, 2.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.91 (m, 3 H, **10**), 1.02 (s, 17 H, **1'**), 1.09 (s, 97 H, **4**), 1.39 (m, 2 H, **9**), 1.56 (m, 3 H, **6**), 1.65 (m, 2 H, **8**), 2.28 - 2.38 (m, 70 H, **3**), 3.44 (s, 136 H, **2**), 4.24 (s, 2 H, **2'**), 4.51 (m, 2 H, **1**), 4.78 (s, 1 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 0.38 g (0.11 mmol, 62 %).

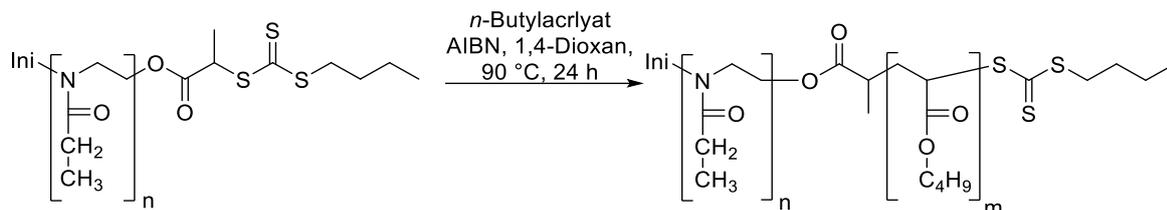
**PP9**

<b>I1</b>	134.11 mg, 0.39 mmol, 1.00 eq.
<b>2-Ethyl-2-Oxazolin</b>	2.00 mL, 19.77 mmol, 50.00 eq.
<b>TEA</b>	168.30 $\mu$ L, 1.19 mmol, 3.00 eq.
<b>T1</b>	192.85 mg, 0.79 mmol, 2.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (m, 3 H, **10**), 1.05 (s, 16 H, **1'**), 1.12 (s, 161 H, **4**), 1.44 (m, 2 H, **9**), 1.58 (m, 3 H, **6**), 1.68 (m, 2 H, **8**), 2.30 - 2.40 (m, 110 H, **3**), 3.46 (s, 222 H, **2**), 4.26 (s, 2 H, **2'**), 4.53 (m, 2 H, **1**), 4.81 (s, 1 H, **5**) ppm.

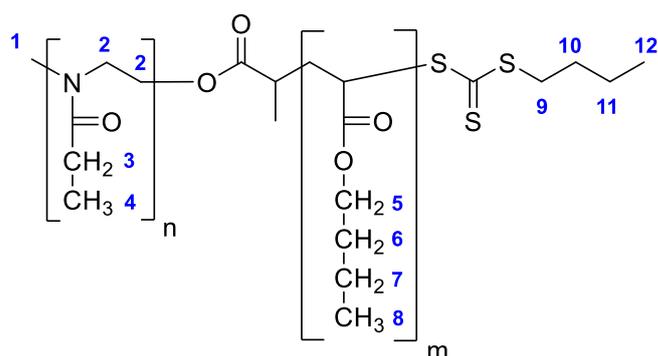
**Ausbeute:** 1.46 g (0.30 mmol, 77 %).

### 7.3.2 Synthese der Blockcopolymerere



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Der Makroinitiator (1.00 eq.) sowie die hydrophoben Monomere *n*-Butylacrylat (m eq.) und/oder **M1** (o eq.) wurden in 1,4-Dioxan (0.5 mL/mmol) gelöst und dreimal mittels der *Freeze-Pump-Thaw* Methode entgast. Anschließend wurde AIBN (0.2 eq.) zugegeben und die Reaktion wurde für 24 h bei 90 °C gerührt. Nun wurde das Polymer durch Ausfällen aus kaltem Diethylether aufgereinigt. Das Produkt wurde nach Trocknung im Hochvakuum als gelblicher Feststoff erhalten.



#### P1

<b>PP1</b>	1.00 g, 0.35 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	11.59 mg, 0.07 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	351.90 µl, 2.47 mmol, 7.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (500.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ = 0.93 (s, 13 H, **8/12**), 1.12 (s, 78 H, **4**), 1.37 (s, 10 H, **7/11**), 1.59 (s, 11 H, **6/10**), 2.28 - 2.40 (m, 57 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.44 - 3.48 (m, 101 H, **2**), 4.04 (s, 10 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 0.96 g (0.17 mmol, 20 %).

**P2**

<b>PP1</b>	800.00 mg, 0.19 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	6.54 mg, 0.04 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	311.74 $\mu$ l, 2.19 mmol, 11.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (500.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91 (s, 60 H, **8/12**), 1.12 (s, 156 H, **4**), 1.35 (s, 26 H, **7/11**), 1.57 (s, 35 H, **6/10**), 2.28 - 2.38 (m, 118 H, **3**), 2.97 - 3.00 (m, 3 H, **1**), 3.44 (s, 203 H, **2**), 4.02 (s, 26 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 0.96 g (0.17 mmol, 20 %).

**P3.1**

<b>PP1</b>	700.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	2.74 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	59.46 $\mu$ l, 0.42 mmol, 5.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (500.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89 (s, 14 H, **8/12**), 1.08 (s, 246 H, **4**), 1.33 (s, 9 H, **7/11**), 1.56 (s, 9 H, **6/10**), 2.26 - 2.36 (m, 154 H, **3**), 2.97 - 2.99 (m, 3 H, **1**), 3.41 (s, 322 H, **2**), 4.04 (s, 10 H, **5**) ppm.

**Ausbeute:** 0.96 g (0.17 mmol, 20 %).

**P3.2**

<b>PP1</b>	700.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	2.74 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	142.70 $\mu$ l, 1.00 mmol, 12.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (500.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91 (s, 26 H, **8/12**), 1.09 (s, 246 H, **4**), 1.35 (s, 18 H, **7/11**), 1.57 (s, 22 H, **6/10**), 2.27 - 2.48 (m, 176 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.4 (m, 325 H, **2**), 4.04 (s, 18 H, **5**) ppm.

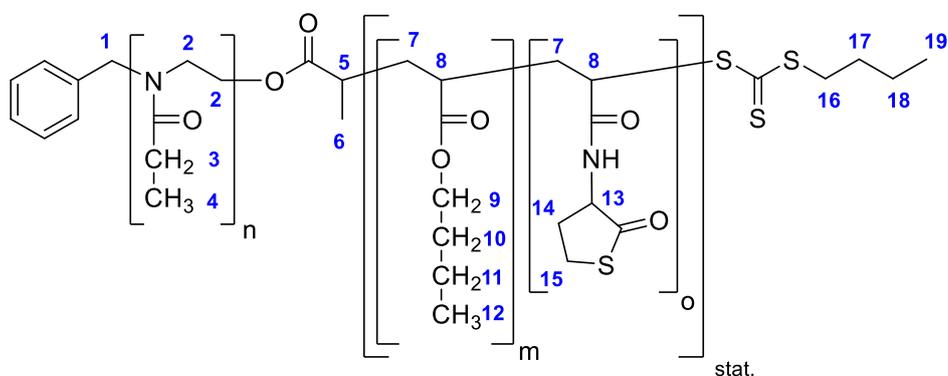
**Ausbeute:** 0.96 g (0.17 mmol, 20 %).

**P3.3**

<b>PP1</b>	700.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	2.74 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	214.00 $\mu$ l, 1.50 mmol, 18.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (500.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89 (s, 38 H, **8/12**), 1.08 (s, 245 H, **4**), 1.34 (s, 25 H, **7/11**), 1.56 (s, 33 H, **6/10**), 2.26 - 2.36 (m, 181 H, **3**), 2.97 - 3.02 (m, 3 H, **1**), 3.42 (m, 327 H, **2**), 4.01 (s, 26 H, **5**).

**Ausbeute:** 0.96 g (0.17 mmol, 20 %) ppm.

**P4.1**

<b>PP4</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.56 mg, 3.40 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	24.21 $\mu$ l, 0.17 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	29.11 mg, 0.17 mmol, 10.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 30 H, **12/19**), 1.10 (s, 167 H, **4**), 1.34 (s, 26 H, **11/18**), 1.58 (s, 43 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 141 H, **3/7/8/14**), 3.44 (s, 233 H, **2/15**), 4.02 (s, 22 H, **9**), 4.51 - 4.97 (m, 11 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.11 g (0.013 mmol, 76 %).

**P4.2**

<b>PP4</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.56 mg, 3.40 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	24.21 $\mu$ l, 0.17 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	29.11 mg, 0.17 mmol, 10.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91 (s, 28 H, **12/19**), 1.10 (s, 167 H, **4**), 1.34 (s, 25 H, **11/18**), 1.57 (s, 42 H, **10/17**), 2.27 - 2.38 (m, 146 H, **3/7/8/14**), 3.45 (s, 243 H, **2/15**), 4.01 (s, 21 H, **9**), 4.50 - 4.94 (m, 12 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.11 g (0.013 mmol, 75 %).

**P4.3**

<b>PP4</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.56 mg, 3.40 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	24.21 $\mu$ l, 0.17 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	29.11 mg, 0.17 mmol, 10.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 35 H, **12/19**), 1.11 (s, 167 H, **4**), 1.35 (s, 30 H, **11/18**), 1.58 (s, 43 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 136 H, **3/7/8/14**), 3.44 (s, 228 H, **2/15**), 4.02 (s, 25 H, **9**), 4.51 - 4.97 (m, 12 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.13 g (0.014 mmol, 86 %).

**P4.4**

<b>PP4</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.56 mg, 3.40 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	24.21 $\mu$ l, 0.17 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	29.11 mg, 0.17 mmol, 10.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91 (s, 32 H, **12/19**), 1.09 (s, 167 H, **4**), 1.33 (s, 29 H, **11/18**), 1.56 (s, 42 H, **10/17**), 2.28 - 2.38 (m, 137 H, **3/7/8/14**), 3.43 (s, 227 H, **2/15**), 4.00 (s, 24 H, **9**), 4.50 - 4.94 (m, 12 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.13 g (0.015 mmol, 88 %).

---

**P4.6**

---

<b>PP4</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.56 mg, 3.40 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	24.21 $\mu$ l, 0.17 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	29.11 mg, 0.17 mmol, 10.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 30 H, **12/19**), 1.11 (s, 167 H, **4**), 1.35 (s, 27 H, **11/18**), 1.58 (s, 42 H, **10/17**), 2.28 - 2.39 (m, 146 H, **3/7/8/14**), 3.45 (s, 240 H, **2/15**), 4.02 (s, 22 H, **9**), 4.51 - 4.97 (m, 12 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.14 g (0.015 mmol, 90 %).

---

**P4.7**

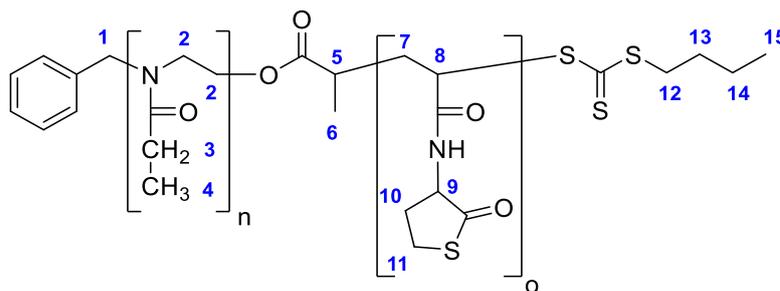
---

<b>PP4</b>	495.00 mg, 0.08 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	2.76 mg, 0.02 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	119.88 $\mu$ l, 0.84 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	144.13 mg, 0.84 mmol, 10.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.89 (s, 32 H, **12/19**), 1.08 (s, 167 H, **4**), 1.32 (s, 26 H, **11/18**), 1.55 (s, 35 H, **10/17**), 2.26 - 2.36 (m, 135 H, **3/7/8/14**), 3.42 (s, 234 H, **2/15**), 3.99 (s, 21 H, **9**), 4.49 - 4.94 (m, 13 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.71 g (0.081 mmol, 96 %).




---

**P5.1**


---

<b>PP5</b>	200.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	1.87 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	48.80 mg, 0.28 mmol, 5.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90 (s, 4 H, **15**), 1.08 (s, 93 H, **4**), 1.39 (s, 3 H, **14**), 1.63 (s, 6 H, **13**), 2.27 - 2.37 (m, 70 H, **3/7/8/10**), 3.42 (s, 161 H, **2/11**), 4.14 (s, 2 H, **2'**), 4.49 - 4.92 (m, 7 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.24 g (0.055 mmol, 97 %).

---

**P5.2**


---

<b>PP5</b>	200.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	1.87 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	97.59 mg, 0.57 mmol, 10.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.90 (s, 4 H, **15**), 1.09 (s, 93 H, **4**), 1.30 (s, 3 H, **14**), 1.63 (s, 8 H, **13**), 2.27 - 2.37 (m, 80 H, **3/7/8/10**), 3.41 (s, 171 H, **2/11**), 4.14 (s, 2 H, **2'**), 4.49 - 4.92 (m, 12 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.28 g (0.053 mmol, 94 %).

**P6.1**

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	23.80 mg, 0.14 mmol, 5.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 3 H, **15**), 1.12 (s, 150 H, **4**), 1.40 (s, 4 H, **14**), 1.65 (s, 6 H, **13**), 2.30 - 2.39 (m, 110 H, **3/7/8/10**), 3.45 (s, 208 H, **2/11**), 4.12 (s, 3 H, **2'**), 4.51 - 4.96 (m, 7 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.15 g (0.025 mmol, 89 %).

**P6.2**

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	47.60 mg, 0.28 mmol, 10.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.91 (s, 3 H, **15**), 1.11 (s, 150 H, **4**), 1.40 – 1.64 (m, 20 H, **13/14**), 2.29 - 2.38 (m, 118 H, **3/7/8/10**), 3.43 (s, 223 H, **2/11**), 4.12 (s, 3 H, **2'**), 4.51 - 4.94 (m, 11 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.18 g (0.026 mmol, 95 %).

**P6.3**

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	71.40 mg, 0.42 mmol, 15.00 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.93 (s, 3 H, **15**), 1.12 (s, 150 H, **4**), 1.42 – 1.66 (m, 32 H, **13/14**), 2.30 - 2.40 (m, 135 H, **3/7/8/10**), 3.45 (s, 230 H, **2/11**), 4.12 (s, 3 H, **2'**), 4.52 - 4.95 (m, 15 H, **1/9**) ppm.

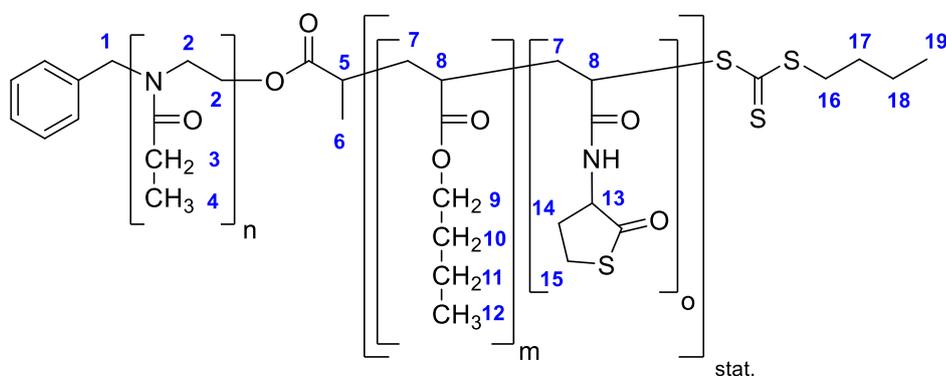
**Ausbeute:** 0.20 g (0.026 mmol, 92 %).

## P6.4

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	95.19 mg, 0.56 mmol, 20.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.90$  (s, 3 H, **15**), 1.09 (s, 150 H, **4**), 1.40 – 1.63 (m, 43 H, **13/14**), 2.28 - 2.37 (m, 142 H, **3/7/8/10**), 3.43 (s, 229 H, **2/11**), 4.12 (s, 3 H, **2'**), 4.59 - 4.91 (m, 21 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.25 g (0.029 mmol, 99 %).



## P5.3

<b>PP5</b>	200.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	1.87 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	40.59 $\mu$ l, 0.29 mmol, 5.00 eq.
<b>M1</b>	68.31 mg, 0.40 mmol, 7.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.87$  (s, 16 H, **12/19**), 1.05 (s, 93 H, **4**), 1.29 (s, 13 H, **11/18**), 1.53 (s, 22 H, **10/17**), 2.24 - 2.34 (m, 76 H, **3/7/8/14**), 3.38 (s, 164 H, **2/15**), 3.97 (s, 10 H, **9**), 4.51 - 4.92 (m, 9 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.29 g (0.055 mmol, 96 %).

**P5.4**

<b>PP5</b>	200.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	1.87 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	40.59 $\mu$ l, 0.29 mmol, 5.00 eq.
<b>M1</b>	97.59 mg, 0.57 mmol, 10.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.89$  (s, 18 H, **12/19**), 1.07 (s, 93 H, **4**), 1.33 (s, 15 H, **11/18**), 1.55 (s, 25 H, **10/17**), 2.24 - 2.36 (m, 81 H, **3/7/8/14**), 3.40 (s, 169 H, **2/15**), 3.99 (s, 12 H, **9**), 4.51 - 4.92 (m, 11 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.32 g (0.055 mmol, 95 %).

**P6.5**

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	19.80 $\mu$ l, 0.14 mmol, 5.00 eq.
<b>M1</b>	23.80 mg, 0.14 mmol, 5.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.92$  (s, 15 H, **12/19**), 1.11 (s, 155 H, **4**), 1.35 (s, 14 H, **11/18**), 1.58 (s, 20 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 122 H, **3/7/8/14**), 3.45 (s, 210 H, **2/15**), 4.02 (s, 12 H, **9**), 4.54 - 4.97 (m, 7 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.13 g (0.019 mmol, 70 %).

**P6.6**

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	19.80 $\mu$ l, 0.14 mmol, 5.00 eq.
<b>M1</b>	47.60 mg, 0.28 mmol, 10.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.87$  (s, 16 H, **12/19**), 1.06 (s, 155 H, **4**), 1.29 (s, 17 H, **11/18**), 1.53 (s, 27 H, **10/17**), 2.24 - 2.34 (m, 124 H, **3/7/8/14**), 3.39 (s, 219 H, **2/15**), 3.97 (s, 12 H, **9**), 4.51 - 4.90 (m, 11 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.16 g (0.022 mmol, 77 %).

---

**P6.7**


---

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	19.80 $\mu$ l, 0.14 mmol, 5.00 eq.
<b>M1</b>	71.40 mg, 0.42 mmol, 15.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.93 (s, 17 H, **12/19**), 1.12 (s, 155 H, **4**), 1.35 (s, 18 H, **11/18**), 1.59 (s, 30 H, **10/17**), 2.30 - 2.40 (m, 135 H, **3/7/8/14**), 3.45 (s, 231 H, **2/15**), 4.03 (s, 14 H, **9**), 4.56 - 4.95 (m, 16 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.20 g (0.024 mmol, 85 %).

---

**P6.8**


---

<b>PP5</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	39.59 $\mu$ l, 0.28 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	23.80 mg, 0.14 mmol, 5.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.92 (s, 26 H, **12/19**), 1.12 (s, 155 H, **4**), 1.36 (s, 19 H, **11/18**), 1.59 (s, 26 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 118 H, **3/7/8/14**), 3.45 (s, 220 H, **2/15**), 4.03 (s, 19 H, **9**), 4.57 - 4.96 (m, 6 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.17 g (0.024 mmol, 84 %).

---

**P6.9**

---

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	39.59 $\mu$ l, 0.28 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	47.60 mg, 0.28 mmol, 10.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 29 H, **12/19**), 1.11 (s, 155 H, **4**), 1.35 (s, 27 H, **11/18**), 1.58 (s, 30 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 133 H, **3/7/8/14**), 3.44 (s, 234 H, **2/15**), 4.02 (s, 24 H, **9**), 4.57 - 4.96 (m, 12 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.20 g (0.024 mmol, 88 %).

---

**P6.10**

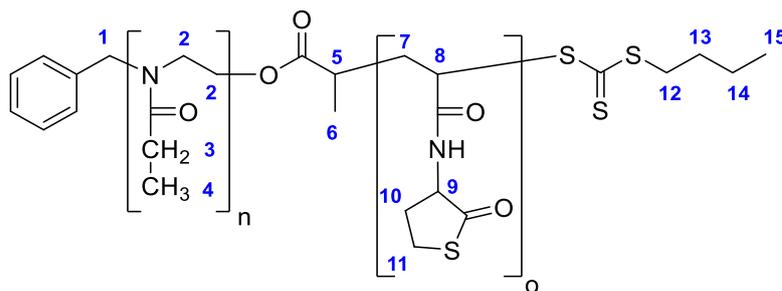
---

<b>PP6</b>	150.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.91 mg, 5.56 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b><i>n</i>-Butylacrylat</b>	39.59 $\mu$ l, 0.28 mmol, 10.00 eq.
<b>M1</b>	71.40 mg, 0.42 mmol, 15.00 eq.

---

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 26 H, **12/19**), 1.10 (s, 155 H, **4**), 1.34 (s, 25 H, **11/18**), 1.57 (s, 47 H, **10/17**), 2.29 - 2.39 (m, 141 H, **3/7/8/14**), 3.44 (s, 236 H, **2/15**), 4.01 (s, 22 H, **9**), 4.54 - 4.96 (m, 16 H, **1/13**) ppm.

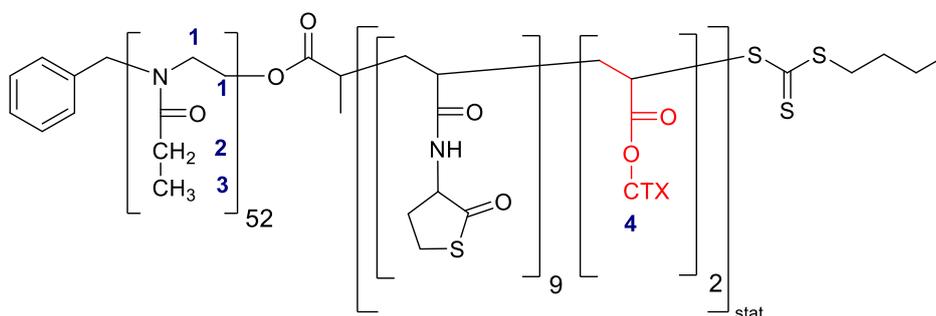
**Ausbeute:** 0.21 g (0.024 mmol, 82 %).

**P7**

<b>PP7</b>	1.32 g, 0.24 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	7.90 mg, 48.09 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	411.65 mg, 2.40 mmol, 10.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.94$  (s, 3 H, **15**), 1.12 (s, 152 H, **4**), 2.31 - 2.41 (m, 118 H, **3/7/8/10**), 3.45 (s, 229 H, **2/11**), 4.51 - 4.96 (m, 12 H, **1/9**) ppm.

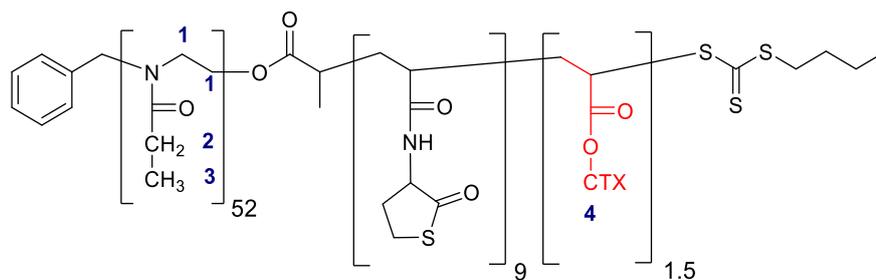
**Ausbeute:** 1.69 g (0.23 mmol, 98 %).

**P7.7**

<b>PP7</b>	100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.59 mg, 3.64 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	31.18 mg, 0.18 mmol, 10.00 eq.
<b>CTX-Acrylat</b>	61.53 mg, 0.06 mmol, 3.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (s, 152 H, **3**), 2.31 - 2.41 (m, 116 H, **2**), 3.46 (s, 206 H, **1**), 8.12 (s, 4 H, **4**) ppm.

**Ausbeute:** 0.13 g (0.02 mmol, 94 %).

**P7.8****PP7**

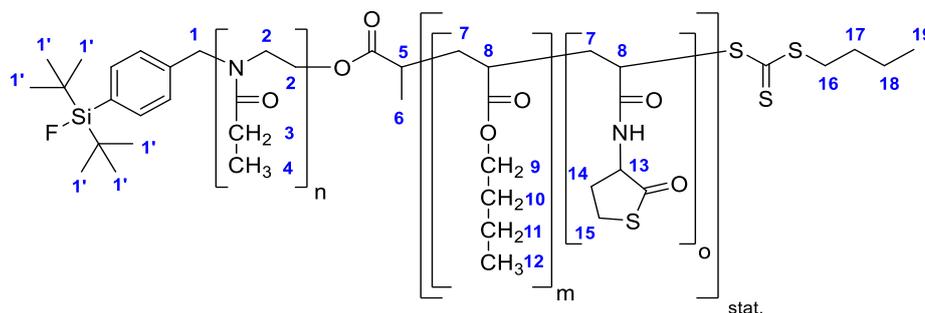
100.00 mg, 0.02 mmol, 1.00 eq.

**AIBN**0.59 mg, 3.64  $\mu$ mol, 0.20 eq.**CTX-Acrylat**

61.53 mg, 0.06 mmol, 3.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.12$  (s, 152 H, **3**), 2.31 - 2.41 (m, 125 H, **2**), 3.46 (s, 226 H, **1**), 8.12 (s, 3 H, **4**) ppm.

**Ausbeute:** 0.10 g (0.02 mmol, 88 %).

**P8****PP8**

200.00 mg, 0.05 mmol, 1.00 eq.

**AIBN**

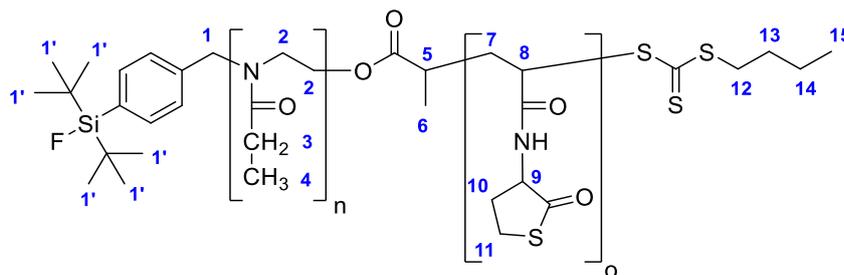
1.76 mg, 0.01 mmol, 0.20 eq.

***n*-Butylacrylat**38.08  $\mu$ l, 0.27 mmol, 5.00 eq.**M1**

91.57 mg, 0.53 mmol, 10.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.84$  (s, 11 H, **12/19**), 0.95 (s, 14 H, **1'**), 1.03 (s, 99 H, **4**), 1.27 (s, 11 H, **11/18**), 1.50 (s, 19 H, **10/17**), 2.21 - 2.31 (m, 83 H, **3/7/8/14**), 3.37 (s, 150 H, **2/15**), 3.94 (s, 8 H, **9**), 4.44 - 4.87 (m, 9 H, **1/13**) ppm.

**Ausbeute:** 0.28 g (0.04 mmol, 86 %).

**P9**

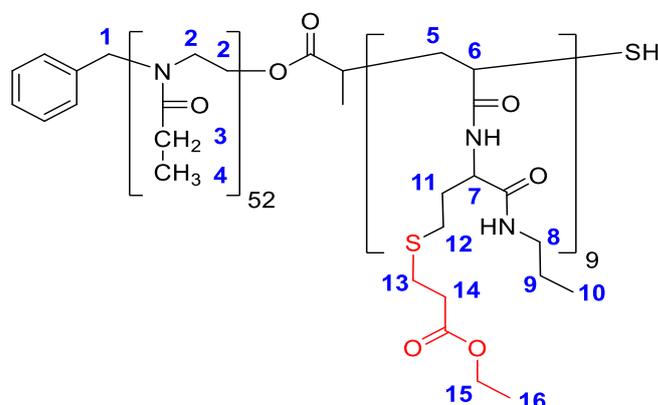
<b>PP9</b>	0.70 g, 0.12 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	3.89 mg, 23.67 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>M1</b>	202.63 mg, 1.18 mmol, 10.00 eq.

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.94 (s, 3 H, **15**), 1.05 (s, 15 H, **1'**), 1.12 (s, 161 H, **4**), 2.31 - 2.40 (m, 128 H, **3/7/8/10**), 3.45 (s, 237 H, **2/11**), 4.53 - 4.96 (m, 12 H, **1/9**) ppm.

**Ausbeute:** 0.90 g (0.11 mmol, 90 %).

### 7.3.3 Thiolacton-Ringöffnung

Zunächst wurde das Block Copolymer (1.00 eq. bezogen auf die Thiolacton-Einheiten pro Polymerkette) in Chloroform unter Schutzgasatmosphäre gelöst (1 mM Polymerlösung) und anschließend wurde das primäre Amin (x eq.) zugegeben. Nach Rühren für eine Stunde bei RT wurde nun das Acrylat (y eq.) zugegeben und die Reaktion wurde über Nacht bei RT gerührt. Nun wurde der Großteil des Chloroforms entfernt und der Rückstand aus Diethylether ausgefällt. Das Produkt wurde nach Trocknung im Vakuum als weißlicher Feststoff erhalten.



#### P7.1

<b>P7</b>	1.00 g, 1.38 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Propylamin</b>	569.65 $\mu$ L, 6.90 mmol, 5.00 eq.
<b>Ethylacrylat</b>	767.56 $\mu$ L, 6.90 mmol, 5.00 eq.

$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  = 0.92 (s, 28 H, **10**), 1.12 (s, 152 H, **4**), 1.26 (s, 29 H, **16**), 1.53 (s, 26 H, **9/5**), 2.07 (s, 34 H, **11/6**), 2.31 - 2.41 (m, 106 H, **3**), 2.60 (s, 32 H, **12/13**), 2.79 (s, 19 H, **14**), 3.35 (s, 15 H, **8**), 3.46 (s, 205 H, **2**), 4.15 (s, 19 H, **15**), 4.52 (m, 12 H, **1/7**) ppm.

**Ausbeute:** 0.98 g (0.11 mmol, 82 %).

**P7.3**

<b>P7</b>	100.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Propylamin</b>	5.73 $\mu$ L, 0.07 mmol, 0.50 eq.
<b>Ethylacrylat</b>	7.72 $\mu$ L, 0.07 mmol, 0.50 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 20 H, **10**), 1.12 (s, 152 H, **4**), 1.26 (s, 3 H, **16**), 1.53 (s, 13 H, **9/5**), 2.07 (s, 23 H, **11/6**), 2.30 - 2.41 (m, 109 H, **3**), 2.59 (s, 10 H, **12/13**), 2.78 (s, 3 H, **14**), 3.46 (s, 215 H, **2/8**), 4.15 (s, 5 H, **15**), 4.52 (m, 9 H, **1/7**) ppm.

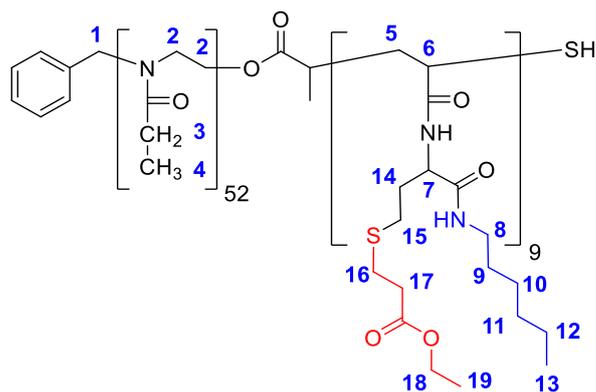
**Ausbeute:** 0.08 g (0.01 mmol, 75 %).

**P7.4**

<b>P7</b>	100.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Propylamin</b>	5.73 $\mu$ L, 0.07 mmol, 0.50 eq.
<b>Ethylacrylat</b>	7.72 $\mu$ L, 0.07 mmol, 0.50 eq.
<b>TEA</b>	9.62 $\mu$ L, 0.07 mmol, 0.50 eq.

**<sup>1</sup>H-NMR (400.00 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  = 0.92 (s, 11 H, **10**), 1.12 (s, 152 H, **4**), 1.26 (s, 5 H, **16**), 1.53 (s, 15 H, **9/5**), 2.14 (s, 24 H, **11/6**), 2.31 - 2.40 (m, 107 H, **3**), 2.59 (s, 12 H, **12/13**), 2.78 (s, 4 H, **14**), 3.45 (s, 215 H, **2**), 4.15 (s, 6 H, **15**), 4.52 – 5.98 (m, 9 H, **1/7**) ppm.

**Ausbeute:** 0.08 g (0.01 mmol, 71 %).




---

**P7.2**

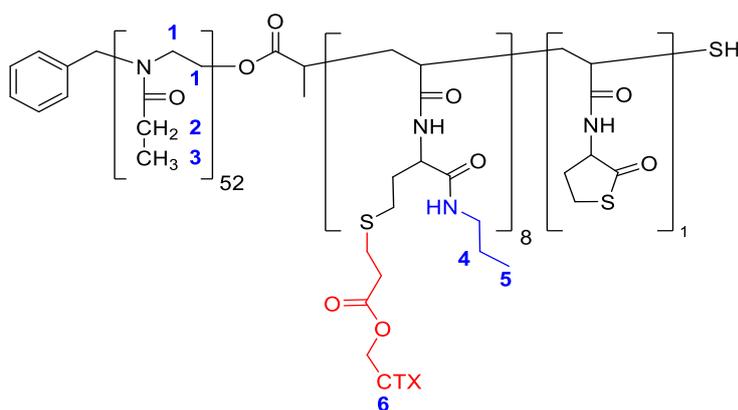

---

<b>P7</b>	100.00 mg, 0.13 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Hexylamin</b>	84.55 $\mu$ L, 0.64 mmol, 5.00 eq.
<b>Ethylacrylat</b>	67.62 $\mu$ L, 0.64 mmol, 5.00 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  = 0.81 (s, 31 H, **13**), 1.05 (s, 152 H, **4**), 1.21 (s, 87 H, **10/11/12/19**), 1.43 (s, 24 H, **9/5**), 1.93 (s, 56 H, **14/6**), 2.24 - 2.34 (m, 109 H, **3**), 2.53 (s, 35 H, **15/16**), 2.71 (s, 21 H, **17**), 3.38 (s, 210 H, **2/8**), 4.08 (s, 21 H, **18**), 4.45 (m, 12 H, **1/7**) ppm.

**Ausbeute:** 0.09 g (0.01 mmol, 85 %).




---

**P7.5**

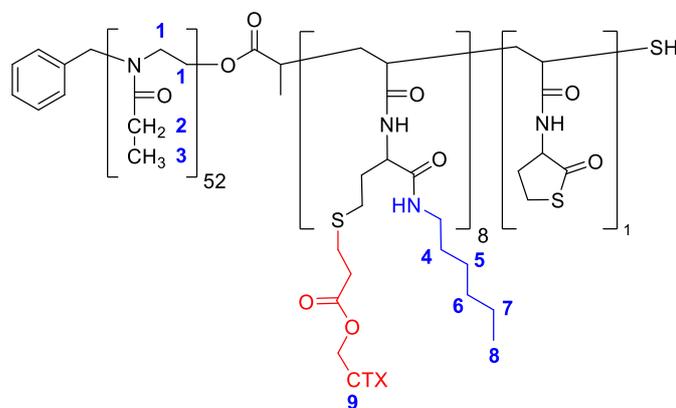

---

<b>P7</b>	100.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Propylamin</b>	48.13 $\mu$ L, 0.58 mmol, 5.00 eq.
<b>CTX-Acrylat</b>	39.40 mg, 0.04 mmol, 0.30 eq.

---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.92$  (s, 23 H, **5**), 1.12 (s, 152 H, **3**), 1.53 (s, 20 H, **4**), 2.31 - 2.41 (m, 108 H, **2**), 3.46 (s, 214 H, **1**), 8.10 (s, 2 H, **6**) ppm.

**Ausbeute:** 0.10 g (0.01 mmol, 89 %).




---

### P7.6

<b>P7</b>	100.00 mg, 0.12 mmol, 1.00 eq.
<b>1-Hexylamin</b>	77.63 $\mu\text{L}$ , 0.58 mmol, 5.00 eq.
<b>CTX-Acrylat</b>	39.40 mg, 0.04 mmol, 0.30 eq.

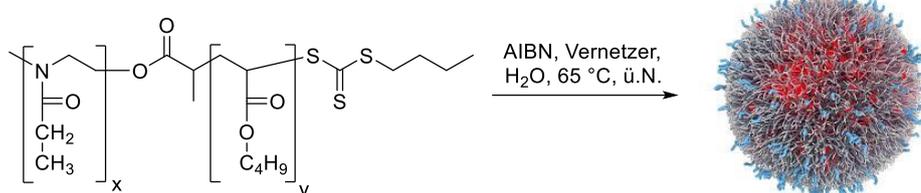
---

**$^1\text{H-NMR}$  (400.00 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta = 0.82$  (s, 24 H, **8**), 1.05 (s, 152 H, **3**), 1.22 (s, 48 H, **5/6/7**), 1.43 (s, 19 H, **4**), 2.24 - 2.34 (m, 107 H, **2**), 3.39 (s, 214 H, **1**), 8.05 (s, 1 H, **6**) ppm.

**Ausbeute:** 0.10 g (0.01 mmol, 89 %).

## 7.4 Nanopartikelsynthese

### 7.4.1 Makro-RAFT Vernetzung



#### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das Block Copolymer (1.00 eq.) und der Vernetzer (n eq.) wurden zusammen mit AIBN (0.2 eq.) in VE-Wasser gelöst, sodass eine 1 mM Polymerlösung entstand. Nach mindestens 30 min entgasen der Reaktion mit Argon, wurde sie für 5 min in ein Ultraschallbad getaucht. Anschließend wurde sie über Nacht bei 65 °C gerührt. Nun wurde die Lösung lyophilisiert und in wenig Chloroform aufgenommen. Das Produkt wurde durch Ausfällen aus kaltem Diethylether und Trocknen im Hochvakuum als weißer bis gelblicher Feststoff erhalten.

---

#### NP1A

---

<b>P1</b>	100.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.92 mg, 5.60 µmol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	38.01 mg, 0.17 mmol, 6.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.10 g

**Vernetzungseffektivität:** 38 %

---

#### NP1B

---

<b>P1</b>	100.00 mg, 0.03 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.92 mg, 5.60 µmol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	76.02 mg, 0.34 mmol, 12.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.13 g

**Vernetzungseffektivität:** 47 %

---

**NP2A**

---

<b>P2</b>	100.00 mg, 0.01 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.46 mg, 2.80 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	19.01 mg, 0.08 mmol, 6.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.09 g

**Vernetzungseffektivität:** 32 %

---

**NP2B**

---

<b>P2</b>	100.00 mg, 0.01 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.46 mg, 2.80 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	38.02 mg, 0.16 mmol, 12.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.11 g

**Vernetzungseffektivität:** 40 %

---

**NP3.2A**

---

<b>P3.2</b>	100.00 mg, 0.01 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.34 mg, 2.10 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	16.01 mg, 0.06 mmol, 6.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.11 g

**Vernetzungseffektivität:** 19 %

---

**NP3.2B**

---

<b>P3.2</b>	100.00 mg, 0.01 mmol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	0.34 mg, 2.10 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>HDDMA</b>	32.02 mg, 0.12 mmol, 12.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.11 g

**Vernetzungseffektivität:** 25 %

---

**NP3.1A**

---

<b>P3.1</b>	25.00 mg, 2.77 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	90.97 $\mu$ g, 0.55 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	4.36 mg, 0.02 mmol, 6.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.02 g

**Vernetzungseffektivität:** 6 %

---

**NP3.1B**

---

<b>P3.1</b>	25.00 mg, 2.77 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	90.97 $\mu$ g, 0.55 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	8.72 mg, 0.04 mmol, 12.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** --- %

---

**NP3.1C**

---

<b>P3.1</b>	25.00 mg, 2.77 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	90.97 $\mu$ g, 0.55 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	17.44 mg, 0.08 mmol, 24.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 18 %

---

**NP3.2C**

---

<b>P3.2</b>	25.00 mg, 2.62 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	86.05 $\mu$ g, 0.52 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	4.12 mg, 0.02 mmol, 6.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 14 %

---

**NP3.2D**

---

<b>P3.2</b>	25.00 mg, 2.62 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	86.05 $\mu$ g, 0.52 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	8.24 mg, 0.04 mmol, 12.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 2 %

---

**NP3.2E**

---

<b>P3.2</b>	25.00 mg, 2.62 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	86.05 $\mu$ g, 0.52 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	16.50 mg, 0.08 mmol, 24.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 65 °C

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 12 %

---

**NP3.3A**

---

<b>P3.3</b>	25.00 mg, 2.48 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	81.45 $\mu$ g, 0.49 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	3.90 mg, 0.02 mmol, 6.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 65 °C

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 2 %

---

**NP3.3B**

---

<b>P3.3</b>	25.00 mg, 2.48 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	81.45 $\mu$ g, 0.49 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	7.80 mg, 0.04 mmol, 12.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 65 °C

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 2 %

---

**NP3.3C**

---

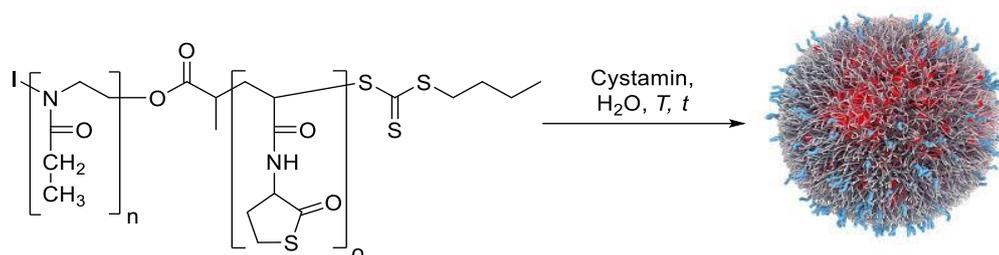
<b>P3.3</b>	25.00 mg, 2.48 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>AIBN</b>	81.45 $\mu$ g, 0.49 $\mu$ mol, 0.20 eq.
<b>DSDA</b>	15.60 mg, 0.08 mmol, 24.00 eq.

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 19 %

## 7.4.2 Thiolacton Vernetzung



### Allgemeine Arbeitsvorschrift

Das Blockcopolymer (1.00 eq. bezogen auf die Thiolactoneinheiten (**M1**) pro Polymerkette) und Cystamin (n eq.) wurden in VE-Wasser gelöst, sodass eine 1 mM Polymerlösung entsteht. Nach fünfminütiger Behandlung in einem Ultraschallbad wurde die Reaktionslösung über Nacht bei 40 °C gerührt. Nun wurde die Lösung lyophilisiert und in wenig Chloroform aufgenommen. Das Produkt wurde durch Ausfällen aus kaltem Diethylether und Trocknen im Hochvakuum als weißer bis gelblicher Feststoff erhalten.

---

#### NP4.1

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.43 mg, 22.54 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b>t, T</b>	18 h, 20 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 78 %

---

#### NP4.2

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.43 mg, 22.54 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b>t, T</b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 78 %

---

**NP4.3**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.43 mg, 22.54 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 60 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 79 %

---

**NP4.4**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.43 mg, 22.54 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 80 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 79 %

---

**NP4.5**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	0.86 mg, 5.64 $\mu$ mol, 0.125 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 21 %

---

**NP4.6**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	1.72 mg, 11.27 $\mu$ mol, 0.25 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 59 %

---

**NP4.7**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	6.86 mg, 45.08 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 81 %

---

**NP4.8**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	13.72 mg, 90.16 $\mu$ mol, 2.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 84 %

---

**NP4.9**

---

<b>P4.7</b>	40.00 mg, 45.09 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	34.30 mg, 225.40 $\mu$ mol, 5.00 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 66 %

---

**NP5.1**

---

<b>P5.1</b>	50.00 mg, 57.33 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.36 mg, 28.67 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 71 %

---

**NP5.2**

---

<b>P5.2</b>	50.00 mg, 95.78 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	7.29 mg, 47.89 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 90 %

---

**NP5.3**

---

<b>P5.3</b>	50.00 mg, 65.54 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.99 mg, 32.77 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %

---

**NP5.4**

---

<b>P5.4</b>	50.00 mg, 77.45 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	5.90 mg, 38.73 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 89 %

---

**NP6.1**

---

<b>P6.1</b>	40.00 mg, 32.00 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	2.44 mg, 16.00 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 49 %

---

**NP6.2**

---

<b>P6.2</b>	40.00 mg, 56.33 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.29 mg, 28.17 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 77 %

---

**NP6.3**

---

<b>P6.3</b>	40.00 mg, 71.88 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	5.47 mg, 35.94 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 84 %

---

**NP6.4**

---

<b>P6.4</b>	40.00 mg, 87.96 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	6.70 mg, 43.98 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 86 %

---

**NP6.5**

---

<b>P6.5</b>	40.00 mg, 29.02 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	2.21 mg, 14.51 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 65 %

---

**NP6.6**

---

<b>P6.6</b>	40.00 mg, 51.68 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.93 mg, 25.84 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 80 %

---

**NP6.7**

---

<b>P6.7</b>	40.00 mg, 68.73 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	5.23 mg, 34.37 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 83 %

**NP6.8**

<b>P6.8</b>	40.00 mg, 27.03 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	2.06 mg, 13.52 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 62 %

**NP6.9**

<b>P6.9</b>	40.00 mg, 47.06 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.58 mg, 23.53 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %

**NP6.10**

<b>P6.10</b>	40.00 mg, 61.74 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.70 mg, 30.87 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.05 g

**Vernetzungseffektivität:** 86 %

**NP7**

<b>P6.10</b>	50.00 mg, 64.01 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.87 mg, 32.01 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b>4-MU</b>	5 mg
<b><i>t, T</i></b>	4 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %

**NP7.3**

<b>P7.3</b>	40.00 mg, 36.96 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	2.81 mg, 18.48 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 83 %

**NP7.4**

<b>P7.4</b>	40.00 mg, 31.00 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	2.36 mg, 15.50 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 80 %

**NP8**

<b>P8</b>	40.00 mg, 56.93 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	4.33 mg, 28.46 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 56 %

**NP9**

<b>P9</b>	40.00 mg, 52.28 $\mu$ mol, 1.00 eq.
<b>Cystamin</b>	3.55 mg, 26.14 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

**Ausbeute:** 0.03 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %

---

**NP10.1**

---

<b>P7</b>	40.00 mg, 46.64 $\mu$ mol, 0.90 eq.
<b>P9</b>	4.00 mg, 5.28 $\mu$ mol, 0.10 eq.
<b>Cystamin</b>	3.55 mg, 23.32 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %

---

**NP10.2**

---

<b>P7</b>	20.00 mg, 26.76 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b>P9</b>	20.00 mg, 22.75 $\mu$ mol, 0.5 eq.
<b>Cystamin</b>	3.77 mg, 24.73 $\mu$ mol, 0.50 eq.
<b><i>t, T</i></b>	18 h, 40 °C

---

**Ausbeute:** 0.04 g

**Vernetzungseffektivität:** 82 %



## 8 Literaturverzeichnis

- [1] "Cancer today", zu finden unter [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode\\_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=7&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&half\\_pie=0&donut=0](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&half_pie=0&donut=0), **2022**.
- [2] Q. Luo, X. Xiao, X. Dai, Z. Duan, D. Pan, H. Zhu, X. Li, L. Sun, K. Luo, Q. Gong, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 1575.
- [3] Robert Koch-Institut Krebs in Deutschland für 2017/2018.
- [4] L. Esser, N. P. Truong, B. Karagoz, B. A. Moffat, C. Boyer, J. F. Quinn, M. R. Whittaker, T. P. Davis, *Polym. Chem.* **2016**, *7*, 7325.
- [5] "Predicting the best treatment- Georgetown | Lombardi Center for Cancer Systems Biology", zu finden unter <http://cancersystemsbiology.net/predicting.html>, **2015**.
- [6] K. Ulbrich, K. Holá, V. Šubr, A. Bakandritsos, J. Tuček, R. Zbořil, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 5338.
- [7] K. Park, *J. Control. Release* **2014**, *190*, 3.
- [8] "nanoparticle | Definition, Size Range, & Applications", zu finden unter <https://www.britannica.com/science/nanoparticle>, **2020**.
- [9] M. De, P. S. Ghosh, V. M. Rotello, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4225.
- [10] R. A. Petros, J. M. DeSimone, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2010**, *9*, 615.
- [11] A. C. Balazs, T. Emrick, T. P. Russell, *Science* **2006**, *314*, 1107.
- [12] K. Yamamoto, T. Imaoka, M. Tanabe, T. Kambe, *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1397.
- [13] R. Shenhar, T. B. Norsten, V. M. Rotello, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 657.
- [14] "Size-comparison-Bio-nanoparticles nanometer scale comparison nanoparticle size comparison nanotechnology chart ruler", zu finden unter

- <https://www.wichlab.com/nanometer-scale-comparison-nanoparticle-size-comparison-nanotechnology-chart-ruler-2/>, **2017**.
- [15] D. A. Richards, A. Maruani, V. Chudasama, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 63.
- [16] J. B. Vines, J.-H. Yoon, N.-E. Ryu, D.-J. Lim, H. Park, *Front. Chem.* **2019**, *7*, 167.
- [17] A. Roy, O. Bulut, S. Some, A. K. Mandal, M. D. Yilmaz, *RSC Adv.* **2019**, *9*, 2673.
- [18] Y. Hu, S. Mignani, J.-P. Majoral, M. Shen, X. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1874.
- [19] G. Yang, L. Xu, J. Xu, R. Zhang, G. Song, Y. Chao, L. Feng, F. Han, Z. Dong, B. Li, *Nano Lett.* **2018**, *18*, 2475.
- [20] H. Cabral, K. Miyata, K. Osada, K. Kataoka, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 6844.
- [21] C. Zylberberg, S. Matosevic, *Drug Deliv.* **2016**, *23*, 3319.
- [22] Y. Kim, E. J. Park, D. H. Na, *Arch. Pharm. Res.* **2018**, *41*, 571.
- [23] J. Jacob, J. T. Haponiuk, S. Thomas, S. Gopi, *Mater. Today Chem.* **2018**, *9*, 43.
- [24] Z. Tang, C. He, H. Tian, J. Ding, B. S. Hsiao, B. Chu, X. Chen, *Prog. Polym. Sci.* **2016**, *60*, 86.
- [25] M. Baba, Y. Matsumoto, A. Kashio, H. Cabral, N. Nishiyama, K. Kataoka, T. Yamasoba, *J. Control. Release* **2012**, *157*, 112.
- [26] M. Chen, M. Yin, *Prog. Polym. Sci.* **2014**, *39*, 365.
- [27] T. Skotland, T.-G. Iversen, K. Sandvig, *Nanomedicine* **2014**, *9*, 1295.
- [28] K. Taira, K. Kataoka, T. Niidome, *Non-viral Gene Therapy. Gene Design and Delivery*, Springer-Verlag Tokyo, Tokyo, **2005**.
- [29] A. Reisch, A. S. Klymchenko, *Small* **2016**, *12*, 1968.
- [30] T. K. Dash, V. B. Konkimalla, *J. Control. Release* **2012**, *158*, 15.
- [31] W. Sun, Q. Hu, W. Ji, G. Wright, Z. Gu, *Physiol. Rev.* **2017**, *97*, 189.
- [32] R. A. Revia, M. Zhang, *Mater. Today* **2016**, *19*, 157.

- [33] S. Tenzer, D. Docter, S. Rosfa, A. Wlodarski, J. Kuharev, A. Rekić, S. K. Knauer, C. Bantz, T. Nawroth, C. Bier et al., *ACS nano* **2011**, *5*, 7155.
- [34] C. M. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs, D. Attwell, *Nature* **2006**, *443*, 700.
- [35] H. Maeda, J. Wu, T. Sawa, Y. Matsumura, K. Hori, *J. Control. Release* **2000**, *65*, 271.
- [36] S. K. Hobbs, W. L. Monsky, F. Yuan, W. G. Roberts, L. Griffith, V. P. Torchilin, R. K. Jain, *PNAS* **1998**, *95*, 4607.
- [37] F. Yuan, M. Dellian, D. Fukumura, M. Leunig, D. A. Berk, V. P. Torchilin, R. K. Jain, *Cancer Res.* **1995**, *55*, 3752.
- [38] R. Haag, F. Kratz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1198.
- [39] L. Tang, X. Yang, Q. Yin, K. Cai, H. Wang, I. Chaudhury, C. Yao, Q. Zhou, M. Kwon, J. A. Hartman, *PNAS* **2014**, *111*, 15344.
- [40] V. P. Chauhan, R. K. Jain, *Nat. Mater.* **2013**, *12*, 958.
- [41] Y. Geng, P. Dalhaimer, S. Cai, R. Tsai, M. Tewari, T. Minko, D. E. Discher, *Nat. Nanotechnol.* **2007**, *2*, 249.
- [42] S. Muro, C. Garnacho, J. A. Champion, J. Leferovich, C. Gajewski, E. H. Schuchman, S. Mitragotri, V. R. Muzykantov, *Mol. Ther.* **2008**, *16*, 1450.
- [43] N. P. Truong, M. R. Whittaker, C. W. Mak, T. P. Davis, *Expert Opin. Drug Del.* **2015**, *12*, 129.
- [44] J. A. Champion, S. Mitragotri, *PNAS* **2006**, *103*, 4930.
- [45] T. Yeung, G. E. Gilbert, J. Shi, J. Silvius, A. Kapus, S. Grinstein, *Science* **2008**, *319*, 210.
- [46] C. He, Y. Hu, L. Yin, C. Tang, C. Yin, *Biomaterials* **2010**, *31*, 3657.
- [47] A. Verma, F. Stellacci, *Small* **2010**, *6*, 12.
- [48] R. R. Arvizo, O. R. Miranda, M. A. Thompson, C. M. Pabelick, R. Bhattacharya, J. D. Robertson, V. M. Rotello, Y. S. Prakash, P. Mukherjee, *Nano Lett.* **2010**, *10*, 2543.

- [49] T. Yu, A. Malugin, H. Ghandehari, *ACS nano* **2011**, *5*, 5717.
- [50] A. E. Nel, L. Mädler, D. Velegol, T. Xia, E. M. V. Hoek, P. Somasundaran, F. Klaessig, V. Castranova, M. Thompson, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 543.
- [51] Y. Fang, J. Xue, S. Gao, A. Lu, D. Yang, H. Jiang, Y. He, K. Shi, *Drug Deliv.* **2017**, *24*, 22.
- [52] H. Hatakeyama, H. Akita, H. Harashima, *Biol. Pharm. Bull.* **2013**, *36*, 892.
- [53] N. Bertrand, J. Wu, X. Xu, N. Kamaly, O. C. Farokhzad, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2014**, *66*, 2.
- [54] J. M. Nemunaitis, J. Nemunaitis, *Future Oncol.* **2008**, *4*, 759.
- [55] C. H. J. Choi, C. A. Alabi, P. Webster, M. E. Davis, *PNAS* **2010**, *107*, 1235.
- [56] S. L. Goodman, G. Hölzemann, G. A. G. Sulyok, H. Kessler, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 1045.
- [57] M. HASHIDA, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, *52*, 187.
- [58] J. M. Bergen, H. A. von Recum, T. T. Goodman, A. P. Massey, S. H. Pun, *Macromol. Biosci.* **2006**, *6*, 506.
- [59] A. R. Hilgenbrink, P. S. Low, *J. Pharm. Sci.* **2005**, *94*, 2135.
- [60] Y. Barenholz, *J. Control. Release* **2012**, *160*, 117.
- [61] K. Kataoka, T. Matsumoto, M. Yokoyama, T. Okano, Y. Sakurai, S. Fukushima, K. Okamoto, G. S. Kwon, *J. Control. Release* **2000**, *64*, 143.
- [62] J. Li, Y. Zhou, C. Li, D. Wang, Y. Gao, C. Zhang, L. Zhao, Y. Li, Y. Liu, X. Li, *Bioconjugate Chem.* **2015**, *26*, 110.
- [63] Y. Liu, X. Ji, W. W. L. Tong, D. Askhatova, T. Yang, H. Cheng, Y. Wang, J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1510.
- [64] Q. Liu, L. Song, S. Chen, J. Gao, P. Zhao, J. Du, *Biomaterials* **2017**, *114*, 23.
- [65] H. Schieferstein, A. Kelsch, A. Reibel, K. Koynov, M. Barz, H.-G. Buchholz, N. Bausbacher, O. Thews, R. Zentel, T. L. Ross, *Macromol. Biosci.* **2014**, *14*, 1396.

- [66] G. L. Brownell, W. H. Sweet, *Nucleonics* **1953**, 40.
- [67] M. M. Ter-Pogossian, M. E. Phelps, E. J. Hoffman, N. A. Mullani, *Radiology* **1975**, 89.
- [68] M. E. Phelps, E. J. Hoffmann, N. A. Mullani, M. M. Ter-Pogossian, *J. Nucl. Med.* **1975**, 210.
- [69] K. Pant, O. Sedláček, R. A. Nadar, M. Hrubý, H. Stephan, *Adv. Healthc. Mater.* **2017**, 6.
- [70] S. N. Reske, J. Kotzerke, *Eur. J. Nucl. Med.* **2001**, 28, 1707.
- [71] M. M. Herth, M. Barz, D. Moderegger, M. Allmeroth, M. Jahn, O. Thews, R. Zentel, F. Rösch, *Biomacromolecules* **2009**, 10, 1697.
- [72] S. Berke, A.-L. Kampmann, M. Wuest, J. J. Bailey, B. Glowacki, F. Wuest, K. Jurkschat, R. Weberskirch, R. Schirmacher, *Bioconjugate Chem.* **2018**, 29, 89.
- [73] F. Seidi, R. Jenjob, D. Crespy, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 3965.
- [74] R. Ghosh Chaudhuri, S. Paria, *Chem. Rev.* **2012**, 112, 2373.
- [75] G. Lagaly, O. Schulz, R. Zimehl (Hrsg.) *Dispersionen und Emulsionen. Eine Einführung in die Kolloidik feinverteilter Stoffe einschließlich der Tonminerale*, Steinkopff, Darmstadt, **1997**.
- [76] J. P. Rao, K. E. Geckeler, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, 36, 887.
- [77] A.-L. Kampmann, M. Luksin, I. Pretzer, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2016**, 217, 1704.
- [78] L. Zhang, K. Katapodi, T. P. Davis, C. Barner-Kowollik, M. H. Stenzel, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2006**, 44, 2177.
- [79] X. Han, F. Gong, L. Chi, C. Feng, J. Sun, Y. Chen, J. Liu, Y. Shen, *Nanotechnology* **2019**, 30, 55601.
- [80] Y. Kim, M. H. Pourgholami, D. L. Morris, M. H. Stenzel, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 12777.

- [81] M. Hartlieb, D. Pretzel, M. Wagner, S. Hoepfener, P. Bellstedt, M. Görlach, C. Englert, K. Kempe, U. S. Schubert, *J. Mater. Chem. B* **2015**, *3*, 1748.
- [82] A. Li, H. P. Luehmann, G. Sun, S. Samarajeeva, J. Zou, S. Zhang, F. Zhang, M. J. Welch, Y. Liu, K. L. Wooley, *ACS nano* **2012**, *6*, 8970.
- [83] M. J. Joralemon, R. K. O'Reilly, C. J. Hawker, K. L. Wooley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16892.
- [84] S. Piogé, A. Nesterenko, G. Brotons, S. Pascual, L. Fontaine, C. Gaillard, E. Nicol, *Macromolecules* **2011**, *44*, 594.
- [85] X. Han, F. Gong, J. Sun, Y. Li, X. Liu, D. Chen, J. Liu, Y. Shen, *J. Nanopart. Res.* **2018**, *20*, 139.
- [86] R. Hoogenboom, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 18.
- [87] V. R. de La Rosa, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2014**, *25*, 1211.
- [88] A. Krieg, C. Weber, R. Hoogenboom, C. R. Becer, U. S. Schubert, *ACS Macro Lett.* **2012**, *1*, 776.
- [89] B. Verbraeken, B. D. Monnery, K. Lava, R. Hoogenboom, *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 451.
- [90] T. Lorson, M. M. Lübtow, E. Wegener, M. S. Haider, S. Borova, D. Nahm, R. Jordan, M. Sokolski-Papkov, A. V. Kabanov, R. Luxenhofer, *Biomaterials* **2018**, *178*, 204.
- [91] R. Luxenhofer, Y. Han, A. Schulz, J. Tong, Z. He, A. V. Kabanov, R. Jordan, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1613.
- [92] P. Wilson, P. C. Ke, T. P. Davis, K. Kempe, *Eur. Polym. J.* **2017**, *88*, 486.
- [93] M. Bauer, C. Lautenschlaeger, K. Kempe, L. Tauhardt, U. S. Schubert, D. Fischer, *Macromol. Biosci.* **2012**, *12*, 986.
- [94] B. Pidhatika, M. Rodensteinm Y. Chen, E. Rakhmatullina, R. Kornadi, *Biointerphases* **2012**, *7*.

- [95] O. Sedlacek, B. D. Monnery, S. K. Filippov, R. Hoogenboom, M. Hruby, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1648.
- [96] R. Luxenhofer, Y. Han, A. Schulz, J. Tong, Z. He, A. V. Kabanov, R. Jordan, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1613.
- [97] F. Pätzold, N. Stamm, D. Kamps, M. Specht, P. Bolduan, L. Dehmelt, R. Weberskirch, *Macromol. Biosci.* **2022**, *22*, e2100453.
- [98] X. Dong, Y. Ding, P. Wu, C. Wang, C. G. Schäfer, *J. Mater. Sci.* **2017**, *52*, 7625.
- [99] F. Su, S. Agarwal, T. Pan, Y. Qiao, L. Zhang, Z. Shi, X. Kong, K. Day, M. Chen, D. Meldrum, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2018**, *10*, 1556.
- [100] B. Sun, R. M. Straubinger, J. F. Lovell, *Nano Res.* **2018**, *11*, 5193.
- [101] C. Boyer, V. Bulmus, T. P. Davis, V. Ladmiral, J. Liu, S. Perrier, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5402.
- [102] D. A. Tomalia, D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. A-1 Polym. Chem.* **1966**, *4*, 2253.
- [103] W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, H. Hellmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1966**, *5*, 875.
- [104] T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui, *J. Polym. Sci. B Polym. Lett.* **1966**, *4*, 441.
- [105] A. Levy, M. Litt, *J. Polym. Sci. B Polym. Lett.* **1967**, *5*, 881.
- [106] T. Saegusa, H. Ikeda, H. Fujii, *Polym. J.* **1972**, *3*, 35.
- [107] J. S. Hrkach, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1992**, *25*, 2070.
- [108] M. Beck, P. Birnbrich, U. Eicken, H. Fischer, W. E. Fristad, B. Hase, H.-J. Krause, *Angew. Makromol. Chemie* **1994**, *223*, 217.
- [109] M. D. Lechner, K. Gehrke, E. H. Nordmeier, *Makromolekulare Chemie*, 5. Aufl., Springer Spektrum, Berlin, **2014**.
- [110] M. Litt, A. Levy, J. Herz, *J. Macromol. Sci.* **1975**, *9*, 703.
- [111] K. Aoi, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 151.

- [112] Y. Chujo, E. Ihara, H. Ihara, T. Saegusa, *Macromolecules* **1989**, *22*, 2040.
- [113] C. Giardi, V. Lapinte, C. Charnay, J. J. Robin, *React. Funct. Polym.* **2009**, *69*, 643.
- [114] S. Kobayashi, H. Uyama, *Macromolecules* **1991**, *24*, 5473.
- [115] S. Kobayashi, H. Uyama, Y. Narita, J. Ishiyama, *Macromolecules* **1992**, *25*, 3232.
- [116] S. Kobayashi, M. Kaku, S. Sawada, T. Saegusa, *Polym. Bull.* **1985**, *13*, 447.
- [117] T. Bartz, M. Klapper, K. Müllen, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, *195*, 1097.
- [118] K. Kempe, R. Hoogenboom, M. Jaeger, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2011**, *44*, 6424.
- [119] M. W. M. Fijten, C. Haensch, B. M. van Lankvelt, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, *209*, 1887.
- [120] S. Kobayashi, H. Uyama, T. Mori, Y. Narita, *Chem. Lett.* **1991**, *20*, 1771.
- [121] B. Guillermin, V. Darcos, V. Lapinte, S. Monge, J. Coudane, J.-J. Robin, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2879.
- [122] R. Obeid, C. Scholz, *Biomacromolecules* **2011**, *12*, 3797.
- [123] M. Reif, R. Jordan, *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 1815.
- [124] S. Zalipsky, C. B. Hansen, J. M. Oaks, T. M. Allen, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 133.
- [125] S. Kobayashi, *Prog. Polym. Sci.* **1990**, *15*, 751.
- [126] F. Franco, J. M. Muchowski, *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 1613.
- [127] H. Witte, W. Seeliger, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 287.
- [128] S. Kumar, K. Kandasamy, H. B. Singh, R. J. Butcher, *New J. Chem.* **2004**, *28*, 640.
- [129] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965.
- [130] M. Hartlieb, D. Pretzel, K. Kempe, C. Fritzsche, R. M. Paulus, M. Gottschaldt, U. S. Schubert, *Soft Matter* **2013**, *9*, 4693.
- [131] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Chemistry* **2003**, *9*, 3228.

- [132] T.-X. Lav, P. Lemechko, E. Renard, C. Amiel, V. Langlois, G. Volet, *React. Funct. Polym.* **2013**, *73*, 1001.
- [133] T. B. Bonn , K. L dtke, R. Jordan, P.  t p nek, C. M. Papadakis, *Colloid. Polym. Sci.* **2004**, *282*, 833.
- [134] J. C. Rueda, H. Komber, J. C. Cedr n, B. Voit, G. Shevtsova, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204*, 947.
- [135] R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, *39*, 3509.
- [136] N. Zhang, S. Huber, A. Schulz, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2215.
- [137] P. van Caeter, E. J. Goethals, V. Gancheva, R. Velichkova, *Polym. Bull.* **1997**, *39*, 589.
- [138] R. Luxenhofer, M. Lopez-Garcia, A. Frank, H. Kessler, R. Jordan, *PMSE Prepr.*, *95*, 283.
- [139] M. Miyamoto, K. Naka, M. Tokumizu, T. Saegusa, *Macromolecules* **1989**, *22*, 1604.
- [140] G. David, A. Ioanid, *J. Appl. Polym. Sci.* **2001**, *80*, 2191.
- [141] C. Weber, A. Krieg, R. M. Paulus, H. M. L. Lambermont-Thijs, C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Symp.* **2011**, *308*, 17.
- [142] C. Weber, C. Remzi Becer, W. Guenther, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2010**, *43*, 160.
- [143] C. Weber, K. Babiuch, S. Rogers, I. Y. Perevyazko, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 2976.
- [144] G. Volet, T.-X. Lav, J. Babinot, C. Amiel, *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, *212*, 118.
- [145] G.-H. Hsiue, H.-Z. Chiang, C.-H. Wang, T.-M. Juang, *Bioconjugate Chem.* **2006**, *17*, 781.
- [146] T. Loontjens, L. Rique-Lurbet, *Des. Monomer Polym.* **1999**, *2*, 217.

- [147] T. X. Viegas, M. D. Bentley, J. M. Harris, Z. Fang, K. Yoon, B. Dizman, R. Weimer, A. Mero, G. Pasut, F. M. Veronese, *Bioconjugate Chem.* **2011**, *22*, 976.
- [148] A. Mero, Z. Fang, G. Pasut, F. M. Veronese, T. X. Viegas, *J. Control. Release* **2012**, *159*, 353.
- [149] O. Nuyken, G. Maier, A. Groß, *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 83.
- [150] J. Chiefari, Y. K. Chong, F. Ercole, J. Krstina, J. Jeffery, T. P. T. Le, R. T. A. Mayadunne, G. F. Meijs, C. L. Moad, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **1998**, 5559.
- [151] G. F. Meijs, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **1988**, *21*, 3122.
- [152] P. Cacioli, D. G. Hawthorne, R. L. Laslett, E. Rizzardo, D. H. Solomon, *J. Macromol. Sci. A.* **1986**, *23*, 839.
- [153] J. Krstina, G. Moad, E. Rizzardo, C. L. Winzor, C. T. Berge, M. Fryd, *Macromolecules* **1995**, 5381.
- [154] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379.
- [155] C. Barner-Kowollik, M. Buback, B. Charleux, M. L. Coote, M. Drache, T. Fukuda, A. Goto, B. Klumperman, A. B. Lowe, J. B. Mcleary et al., *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2006**, *44*, 5809.
- [156] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 1402.
- [157] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2012**, *65*, 985.
- [158] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polymer* **2008**, *49*, 1079.
- [159] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2006**, *59*, 669.
- [160] C. Barner-Kowollik, *Handbook of RAFT polymerization*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**.
- [161] Y. K. Chong, J. Krstina, T. P. T. Le, G. Moad, A. Postma, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **2003**, *36*, 2256.
- [162] G. Moad, J. Chiefari, B. Y. K. Chong, J. Krstina, R. T. A. Mayadunne, A. Postma, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polym. Int.* **2000**, 993.

- [163] K. Matyjaszewski (Hrsg.) *ACS symposium series, Vol. 768*, American Chemical Society, Washington, DC, **2000**.
- [164] E. Rizzardo, J. Chiefari, R. T. A. Mayadunne, G. Moad, S. H. Thang in *ACS symposium series, Vol. 768* (Hrsg.: K. Matyjaszewski), American Chemical Society, Washington, DC, **2000**, S. 278–296.
- [165] D. J. Keddie, G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 5321.
- [166] J. M. Pelet, D. Putnam, *Macromolecules* **2009**, *42*, 1494.
- [167] A. E. Smith, X. Xu, S. E. Kirkland-York, D. A. Savin, C. L. McCormick, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1210.
- [168] M. M. Stamenović, P. Espeel, W. van Camp, F. E. Du Prez, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5619.
- [169] A. H. Alidedeoglu, C. A. Harris, N. Martinez-Castro, A. W. York, C. L. McCormick, S. E. Morgan in *ACS symposium series, Vol. 768* (Hrsg.: K. Matyjaszewski), American Chemical Society, Washington, DC, **2000**, S. 113–129.
- [170] W. Zhang, A. H. Müller, *Polymer* **2010**, *51*, 2133.
- [171] W. Lv, L. Liu, Y. Luo, X. Wang, Y. Liu, *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *356*, 16.
- [172] E. Soto-Cantu, B. S. Lokitz, J. P. Hinestroza, C. Deodhar, J. M. Messman, J. F. Ankner, S. M. Kilbey, *Langmuir* **2011**, *27*, 5986.
- [173] K. Zhang, L. Gao, Y. Chen, *Polymer* **2010**, *51*, 2809.
- [174] A. J. Inglis, P. Pierrat, T. Muller, S. Bräse, C. Barner-Kowollik, *Soft Matter* **2010**, *6*, 82.
- [175] N. A. Cortez-Lemus, R. Salgado-Rodríguez, A. Licea-Claveríe, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 3033.
- [176] G. N. Grover, J. Lee, N. M. Matsumoto, H. D. Maynard, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4858.
- [177] G. Couture, B. Améduri, *Eur. Polym. J.* **2012**, *48*, 1348.
- [178] K. T. Wiss, P. Theato, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *48*, 4758.

- [179] R. J. Mancini, J. Lee, H. D. Maynard, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8474.
- [180] K. L. Heredia, L. Tao, G. N. Grover, H. D. Maynard, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2010**, *1*, 168.
- [181] J. Yang, K. Luo, H. Pan, P. Kopečková, J. Kopeček, *React. Funct. Polym.* **2011**, *71*, 294.
- [182] C. Xiao, D. Lu, S. Xu, L. Huang, *Starch* **2011**, *63*, 209.
- [183] G. B. H. Chua, P. J. Roth, H. T. T. Duong, T. P. Davis, A. B. Lowe, *Macromolecules* **2012**, *45*, 1362.
- [184] P. Escalé, S. R. S. Ting, A. Khoukh, L. Rubatat, M. Save, M. H. Stenzel, L. Billon, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5911.
- [185] B. Kaur, L. D'Souza, L. A. Slater, T. H. Mourey, S. Liang, R. H. Colby, W. T. Ford, *Macromolecules* **2011**, *44*, 3810.
- [186] Z. Jia, J. Liu, T. P. Davis, V. Bulmus, *Polymer* **2009**, *50*, 5928.
- [187] A. B. J. Withey, G. Chen, T. L. U. Nguyen, M. H. Stenzel, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3215.
- [188] X. Xu, A. E. Smith, S. E. Kirkland, C. L. McCormick, *Macromolecules* **2008**, *41*, 8429.
- [189] X. Jiang, M. Ahmed, Z. Deng, R. Narain, *Bioconjugate Chem.* **2009**, *20*, 994.
- [190] G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Polym. Int.* **2011**, *60*, 9.
- [191] C. Boyer, A. Granville, T. P. Davis, V. Bulmus, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 3773.
- [192] J. Xu, L. Tao, C. Boyer, A. B. Lowe, T. P. Davis, *Macromolecules* **2010**, *43*, 20.
- [193] T. Gruending, M. Dietrich, C. Barner-Kowollik, *Aust. J. Chem.* **2009**, *62*, 806.
- [194] M. Dietrich, M. Glassner, T. Gruending, C. Schmid, J. Falkenhagen, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 634.
- [195] M. Chen, G. Moad, E. Rizzardo, *J. Polym. Sci. A Polym. Chem.* **2009**, *47*, 6704.

- [196] A. Favier, B. Luneau, J. Vinas, N. Laïssaoui, D. Gigmes, D. Bertin, *Macromolecules* **2009**, *42*, 5953.
- [197] W. Li, J. Li, J. Gao, B. Li, Y. Xia, Y. Meng, Y. Yu, H. Chen, J. Dai, H. Wang, *Biomaterials* **2011**, *32*, 3832.
- [198] J. Akimoto, M. Nakayama, K. Sakai, T. Okano, *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 1331.
- [199] J. P. Rao, K. E. Geckeler, *Prog. Polym. Sci.* **2011**, *36*, 887.
- [200] A.-L. Kampmann, T. Grabe, C. Jaworski, R. Weberskirch, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 99752.
- [201] G. Moad, *Polym. Int.* **2015**, *64*, 15.
- [202] N. Sanson, J. Rieger, *Polym. Chem.* **2010**, *1*, 965.
- [203] J. Rosselgong, S. P. Armes, *Macromolecules* **2012**, *45*, 2731.
- [204] A.-K. Trützscher, M. N. Leiske, M. Strumpf, J. C. Brendel, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2019**, *40*, 1800398.
- [205] S. Takae, K. Miyata, M. Oba, T. Ishii, N. Nishiyama, K. Itaka, Y. Yamasaki, H. Koyama, K. Kataoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6001.
- [206] P. Espeel, F. E. Du Prez, *Eur. Polym. J.* **2015**, *62*, 247.
- [207] S. Reinicke, P. Espeel, M. M. Stamenović, F. E. Du Prez, *ACS Macro Lett.* **2013**, *2*, 539.
- [208] D. Steinhilber, A. L. Sisson, D. Mangoldt, P. Welker, K. Licha, R. Haag, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 4133.
- [209] L. Zhang, Z. Chen, Y. Li, *Int. J. Nanomed.* **2013**, *8*, 3689.
- [210] K. Pant, O. Sedláček, R. A. Nadar, M. Hrubý, H. Stephan, *Adv. Healthc. Mater.* **2017**, *6*.
- [211] Y. Li, *Sci. China Chem.* **2013**, *56*, 1682.

- [212] C. Wängler, A. Kostikov, J. Zhu, J. Chin, B. Wängler, R. Schirmacher, *Appl. Sci.* **2012**, *2*, 277.
- [213] A. Wiegand, V. Wiese, B. Glowacki, L. Iovkova, R. Schirmacher, K. Jurkschat, N. Krause, *Synthesis* **2019**, *51*, 1196.
- [214] N. Nagy, H. F. Kuipers, A. R. Frymoyer, H. D. Ishak, J. B. Bollyky, T. N. Wight, P. L. Bollyky, *Front. Immunol.* **2015**, *6*, 123.
- [215] Y. Seo, A. Schulz, Y. Han, Z. He, H. Bludau, R. Luxenhofer, R. Jordan, A. V. Kabanov, *Polym. Adv. Technol.* **2015**, *26*, 837.
- [216] L. Hahn, M. M. Lübtow, T. Lorson, F. Schmitt, A. Appelt-Menzel, R. Schobert, R. Luxenhofer, *Biomacromolecules* **2018**, *19*, 3119.
- [217] Y. Chen, Y. Pan, D. Hu, J. Peng, Y. Hao, M. Pan, L. Yuan, Y. Yu, Z. Qian, *Biomed. Mater.* **2021**.
- [218] J. Jeevanandam, Y. S. Chan, M. K. Danquah, *Biochimie* **2016**, *128-129*, 99.
- [219] O. Sedlacek, R. Hoogenboom, *Adv. Therap.* **2020**, *3*, 1900168.
- [220] R. Luxenhofer, *Nanomedicine* **2015**, *10*, 3109.
- [221] A. K. Jangid, D. Pooja, P. Jain, S. V. K. Rompicharla, S. Ramesan, H. Kulhari, *Mater. Adv.* **2020**, *1*, 738.
- [222] L. H. Reddy, D. Bazile, *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2014**, *71*, 34.
- [223] Y.-F. Wang, Q.-W. Shi, M. Dong, H. Kiyota, Y.-C. Gu, B. Cong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7652.
- [224] C. A. Metcalf, S. Svenson, J. Hwang, S. Tripathi, G. Gangal, S. Kabir, D. Lazarus, R. Cole, B. Sweryda-Krawiec, P. Shum et al., *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 9541.

## 9 Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: ÜBERSICHT DER WELTWEITEN NEUERKRANKUNGEN UND TODESFÄLLE DURCH TUMORE. <sup>[1]</sup> .....	1
ABBILDUNG 2: ALTERSSPEZIFISCHE NEUERKRANKUNGSRATEN FÜR TUMORERKRANKUNGEN NACH GESCHLECHT, DEUTSCHLAND 2017-2018. <sup>[3]</sup> .....	2
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE GRÖßENDARSTELLUNG VON NANOPARTIKEL IM VERGLEICH ZU ANDEREN OBJEKTEN. <sup>[14]</sup> .....	3
ABBILDUNG 4: BEISPIELE FÜR ORGANISCHE UND ANORGANISCHE NANOPARTIKEL. <sup>[15]</sup> .....	3
ABBILDUNG 5: STRUKTURELLE MODIFIKATIONEN VON NANOPARTIKELN FÜR BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN. <sup>[31]</sup> .....	5
ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES EPR-EFFEKTS. <sup>[37]</sup> .....	6
ABBILDUNG 7: VERGLEICH DER BLUT- UND ZELLKONZENTRATION VON DOXIL IM VERGLEICH ZU FREIEM DOX BEL.....	9
ABBILDUNG 8: PEG-B-PBLA POLYMER FÜR DIE EINLAGERUNG VON DOX .....	9
ABBILDUNG 9: DARSTELLUNG DER SELBSTASSEMBLIERUNG UND TRANSFEKTION DER POLY(2-ETHYL-2-OXAZOLIN)-WIRKSTOFFKONJUGATE. <sup>[61]</sup> .....	10
ABBILDUNG 10: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER FUNKTIONSWEISE DER PET. <sup>[69]</sup> .....	11
ABBILDUNG 11: ZERFALL DER RADIOAKTIV MARKIERTEN 2-[ <sup>18</sup> F]FLUOR-2-DESOXY-D-GLUCOSE (FDG).....	12
ABBILDUNG 12: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER RADIOAKTIVEN MARKIERUNG DER HPMA POLYMERE MIT [ <sup>18</sup> F]FETOS. <sup>[71]</sup> .....	13
ABBILDUNG 13: SYNTHESE DER SiFA-FUNKTIONALISIERTEN NANOPARTIKEL MITTELS MIKROEMULSIONSPOLYMERISATION. <sup>[72]</sup> .....	13
ABBILDUNG 14: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES RADIOISOTOPENAUSTAUSCHES DES SiFA-MOLEKÜLS. <sup>[72]</sup> .....	14
ABBILDUNG 15: STATISCHE PET-AUFNAHMEN DER NANOPARTIKEL NP1 (19.6 ± 5.9 NM), NP2 (32.8 ± 3.5 NM), NP3 (45.1 ± 5.8 NM) UND NP4 (71.9 ± 9.3 NM) IN EMT6 TUMORTRAGENDEN MÄUSEN 4 H P.I.. <sup>[72]</sup> .....	14
ABBILDUNG 16: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER EMULSION .....	16
ABBILDUNG 17: DARSTELLUNG VON NANOPARTIKELN AUF BASIS VON POLY(2-OXAZOLIN)EN. <sup>[77]</sup> .....	16
ABBILDUNG 18: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER NANOPARTIKELSYNTHESE VIA RAFT-POLYMERISATION NACH STENZEL ET AL. <sup>[78]</sup> .....	17
ABBILDUNG 19: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER KERNVERNETZUNG MIT GLUTARALDEHYD. <sup>[81]</sup> .....	18
ABBILDUNG 20: STRUKTUR DES PEG-PLA-(LA) <sub>4</sub> POLYMERS FÜR DIE KOVALENTE VERNETZUNG MIT DISULFIDEN. <sup>[85]</sup> .....	19
ABBILDUNG 21: LEBENDE, KATIONISCH RINGÖFFNENDE POLYMERISATION (CROP) EINES 2-OXAZOLINS. <sup>[109]</sup> .....	22
ABBILDUNG 22: ABRUCH- UND KETTENÜBERTRAGUNGSREAKTIONEN BEI DER POLYMERISATION VON 2-OXAZOLINEN AM BEISPIEL VON 2-METHYL-2-OXAZOLIN. <sup>[110]</sup> .....	23
ABBILDUNG 23: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER MÖGLICHEN FUNKTIONALISIERUNGEN VON POLY(2-OXAZOLIN)EN. ..	24
ABBILDUNG 24: AUSGEWÄHLTE, FUNKTIONALISIERTE INITIATOREN FÜR DIE POLYMERISATION VON 2-OXAZOLINEN. <sup>[72,119,122,123]</sup> .....	24
ABBILDUNG 25: SYNTHESE VON 2-OXAZOLINEN IN ZWEI SCHRITTEN AUSGEHEND VON EINER CARBONSÄURE. <sup>[111]</sup> .....	25
ABBILDUNG 26: EINSCHRITTIGE SYNTHESE VON 2-OXAZOLINEN AUSGEHEND VON EINEM NITRIL UND ETHANOLAMIN. <sup>[127,128]</sup> .....	25

ABBILDUNG 27: BEISPIELE FÜR FUNKTIONALISIERTE POLY(2-OXAZOLIN)E. <sup>[90]</sup> .....	26
ABBILDUNG 28: BEISPIELE FÜR TERMINIERUNGSREAGENZIEN FÜR DIE POLYMERISATION VON 2-OXAZOLINEN. <sup>[133,138,144,145]</sup> .....	27
ABBILDUNG 29: ALLGEMEINER MECHANISMUS EINER RAFT-POLYMERISATION. <sup>[157]</sup> .....	28
ABBILDUNG 30: STRUKTURELLE EIGENSCHAFTEN VON THIOCARBONYLTHIO-BASIERTEN RAFT-REAGENZIEN. <sup>[158]</sup> .....	29
ABBILDUNG 31: STRUKTUREN UND REAKTIVITÄTEN DER WICHTIGSTEN RAFT-REAGENZ-KLASSEN. <sup>[159]</sup> .....	29
ABBILDUNG 32: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER MÖGLICHEN FUNKTIONALISIERUNGEN VON RAFT-POLYMEREN.....	30
ABBILDUNG 33: BEISPIELE FÜR FUNKTIONALISIERTE RAFT-REAGENZIEN. <sup>[166,172,182]</sup> .....	31
ABBILDUNG 34: HÄUFIGSTE MONOMERKLASSEN FÜR DIE RAFT-POLYMERISATION.....	31
ABBILDUNG 35: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER MÖGLICHEN SYNTHESE VON (METH)ACRYLATEN BZW. (METH)ACRYLAMIDEN.....	31
ABBILDUNG 36: BEISPIELE FÜR FUNKTIONALISIERTE (METH)ACRYLATE. <sup>[183-187]</sup> .....	31
ABBILDUNG 37: BEISPIELE FÜR ENDGRUPPENFUNKTIONALISIERUNGEN VON RAFT-POLYMEREN. <sup>[156]</sup> .....	32
ABBILDUNG 38: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER SYNTHESE UND CHARAKTERISIERUNG BIOABBAUBARER, POLYMERER NANOPARTIKEL FÜR BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN. ....	34
ABBILDUNG 39: SYNTHESKEMA DER AMPHIPHILEN BLOCKCOPOLYMERE P1-3 FÜR DIE VERNETZUNG MIT DSDA. ....	37
ABBILDUNG 40: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM VON 2-(BUTYLTHIOCARBONTHIOYLTHIO)PROPANSÄURE T1 IN CDCl <sub>3</sub> . ....	38
ABBILDUNG 41: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM VON P3.2 GEMESSEN IN CDCl <sub>3</sub> (400 MHz).....	40
ABBILDUNG 42: DOSY-NMR-SPEKTRUM VON P3.2 GEMESSEN IN CD <sub>3</sub> OD (700 MHz). ....	41
ABBILDUNG 43: SYNTHESKEMA DER NANOPARTIKEL NP1A-NP3.2B MIT HDDA ALS VERNETZER.....	42
ABBILDUNG 44: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS HDDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL .....	43
ABBILDUNG 45: DOSY-NMR-SPEKTRUM VON NP2A GEMESSEN IN CD <sub>3</sub> OD (700 MHz).....	46
ABBILDUNG 46: SYNTHESKEMA DER NANOPARTIKEL NP3.1A-NP3.3C MIT DSDA ALS VERNETZER. ....	47
ABBILDUNG 47: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM VON BIS(2-ACRYLOYLOXYETHYL)DISULFID (DSDA) IN CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	48
ABBILDUNG 48: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS DSDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL .....	49
ABBILDUNG 49: MITTELS DLS-MESSUNGEN BESTIMMTE GRÖßEN DER NANOPARTIKEL NP3.X IN ABHÄNGIGKEIT DER POLYMERARCHITEKTUR UND DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS DSDA. ....	49
ABBILDUNG 50: DLS-ABBAU-EXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP3.1A/C GEMESSEN IN METHANOL (1 %V/V TEA) BEI VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN DES SPALTUNGSREAGENZES DTT (10/100 mM). ....	51
ABBILDUNG 51: DOSY-NMR-SPEKTRUM VON P3.2 GEMESSEN IN CD <sub>3</sub> OD (700 MHz). ....	53
ABBILDUNG 52: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS HDDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL .....	54

ABBILDUNG 53: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS DSDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	55
ABBILDUNG 54: NUKLEOPHILE RINGÖFFNUNG EINES THIOLACTONS MIT EINEM PRIMÄREN AMIN GEFOLGT VON EINER MICHAEL-ADDITION. ....	56
ABBILDUNG 55: EINTOPF DOPPELMODIFIKATION VON POLY(NIPAA- <i>co</i> -TLAAM) DURCH RINGÖFFNUNG UND MICHAEL-ADDITION. <sup>[207]</sup> .....	56
ABBILDUNG 56: SYNTHESE DER AMPHIPHILEN BLOCKCOPOLYMERE P4-6 FÜR DIE VERNETZUNG MIT CYSTAMIN. ....	57
ABBILDUNG 57: <sup>1</sup> H-NMR SPEKTRUM VON P4 GEMESSEN IN CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	59
ABBILDUNG 58: LINKS: EINFLUSS DER (A) VERNETZER-ÄQUIVALENTE, (B) REAKTIONSTEMPERATUR UND (C) REAKTIONSZEIT AUF DEN UMSATZ VON POLYMER P4 ZUM VERNETZTEN NANOPARTIKEL, BESTIMMT VIA GPC. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ); RECHTS: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER VERSCHIEDENEN NANOPARTIKEL.....	60
ABBILDUNG 59: NANOPARTIKELUMSATZ IN ABHÄNGIGKEIT DER REAKTIONSZEIT (40 °C, 0,5 EQ. CYSTAMIN), BESTIMMT VIA GPC DURCH DIREKTEN VERGLEICH DER SIGNALE (SCHWARZ) UND VERGLEICH MIT DER POLYMEREN REFERENZ (BLAU). ....	62
ABBILDUNG 60: TEM-AUFNAHMEN VON NP4.1 IN H <sub>2</sub> O (c = 0.01 mg/mL). ANFÄRBUNG MIT URANYLACETAT. ....	63
ABBILDUNG 61: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS M1 UND DES HYDROPHOBEN MONOMERS <i>N</i> -BUTYLACRYLAT SOWIE DEREN VERHÄLTNIS AUF DIE, MITTELS GPC BESTIMMTE, NANOPARTIKELBILDUNG. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	64
ABBILDUNG 62: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS M1 UND DES HYDROPHOBEN MONOMERS <i>N</i> -BUTYLACRYLAT SOWIE DEREN VERHÄLTNIS AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	67
ABBILDUNG 63: ERGEBNISSE DER DLS-LANGZEITMESSUNGEN DER NANOPARTIKEL NP6.1-10 ÜBER 12 MONATE IN H <sub>2</sub> O (c = 0.1 mg/mL). ....	69
ABBILDUNG 64: ABBAUVERHALTEN DER NANOPARTIKEL NP4.1 (A) UND NP4.2 (B), ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. LINKS: GPC-ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (BLAU) DER VERNETZUNG. RECHTS: GPC-ELUGRAMME NACH ABBAU DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5) UND 10 mM DTT. ....	70
ABBILDUNG 65: ABBAUVERHALTEN DES NANOPARTIKELS NP4.1 ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. SCHWARZ: POLYMER VOR DER VERNETZUNG; BLAU: NANOPARTIKEL NACH DER VERNETZUNG; ROT: NANOPARTIKEL NACH ABBAU FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5) UND 10 mM DTT; GRAU: NANOPARTIKEL NACH ABBAU FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 mM). ....	71
ABBILDUNG 66: ABBAUVERHALTEN DES POLYMERS P6.9 GEMESSEN VIA GPC. POLYMER VOR (SCHWARZ) UND NACH SIEBEN TAGEN (BLAU) IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5) UND 10 mM DTT BEI 36 °C.....	72
ABBILDUNG 67: ABBAUVERHALTEN DES NANOPARTIKELS NP4.13 ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. LINKS: GPC-ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (BLAU) DER VERNETZUNG. RECHTS: GPC-ELUGRAMME NACH ABBAU DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5) UND 10 mM DTT.....	73

ABBILDUNG 68: ABBAUVERHALTEN DER NANOPARTIKEL NP5.1-4 ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (BLAU) DER VERNETZUNG SOWIE NACH DEM ABBAU (ROT) DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) UND 10 MM DTT. ....	74
ABBILDUNG 69: ABBAUVERHALTEN DER NANOPARTIKEL NP6.1-4/6/9 ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (BLAU) DER VERNETZUNG SOWIE NACH DEM ABBAU (ROT) DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) UND 10 MM DTT. ....	75
ABBILDUNG 70: DLS-ABBAUEXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP4.1+2 MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA. ....	76
ABBILDUNG 71: DLS-ABBAUEXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP6.1-4/6/9 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA. ....	77
ABBILDUNG 72: <i>IN-VITRO</i> ZELLVIABILITÄT VON COS-7-ZELLEN NACH 24-STÜNDIGER INKUBATION MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON POLYMER P4 (SCHWARZ) UND NANOPARTIKEL NP4.1 (BLAU) IM VERGLEICH ZU PROBEN OHNE POLYMER ODER NANOPARTIKEL (N = 3). BESTIMMUNG MITTELS CCK-8. ....	79
ABBILDUNG 73: LINKS: EINFLUSS DER (A) VERNETZER-ÄQUIVALENTE, (B) REAKTIONSTEMPERATUR UND (C) REAKTIONSZEIT AUF DEN UMSATZ VON POLYMER P4 ZUM VERNETZTEN NANOPARTIKEL, BESTIMMT VIA GPC. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ); RECHTS: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER VERSCHIEDENEN NANOPARTIKEL. ....	80
ABBILDUNG 74: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS M1 UND DES HYDROPHOBEN MONOMERS N-BUTYLACRYLAT SOWIE DEREN VERHÄLTNISS AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	81
ABBILDUNG 75: ABBAUVERHALTEN DER NANOPARTIKEL NP4.1 (A) UND NP4.2 (B), ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. LINKS: GPC-ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (BLAU) DER VERNETZUNG. RECHTS: GPC-ELUGRAMME NACH ABBAU DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) UND 10 MM DTT. ....	81
ABBILDUNG 76: DLS-ABBAUEXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP4.1+2 MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA. ....	82
ABBILDUNG 77: <i>IN-VITRO</i> ZELLVIABILITÄT VON COS-7-ZELLEN NACH 24-STÜNDIGER INKUBATION MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON POLYMER P4 (SCHWARZ) UND NANOPARTIKEL NP4.1 (BLAU) IM VERGLEICH ZU PROBEN OHNE POLYMER ODER NANOPARTIKEL (N = 3). BESTIMMUNG MITTELS CCK-8. ....	83
ABBILDUNG 78: SYNTHESKEMA DES AMPHIPHILEN BLOCK COPOLYMERS P7 FÜR BIOMEDIZINISCHE ANWENDUNGEN. ..	84
ABBILDUNG 79: ALLGEMEINE FUNKTIONSWEISE DER POSITRONEN-EMISSIONS-TOMOGRAPHIE (PET). [] .....	86
ABBILDUNG 80: ALLGEMEINE STRUKTUR EINES SILIZIUM-FLUOR-AKZEPTORS. ....	87
ABBILDUNG 81: SYNTHESKEMA VON SiFA-FUNKTIONALISIERTEN POLY(2-OXAZOLIN) BASIERTEN POLYMEREN NANOPARTIKELN. <sup>[72]</sup> .....	87
ABBILDUNG 82: SYNTHESE DER SiFA-FUNKTIONALISIERTEN BLOCKCOPOLYMERE P8/9 FÜR DIE THIOLACTON-BASIERTE VERNETZUNG MIT CYSTAMIN. ....	88
ABBILDUNG 83: SYNTHESKEMA DES SiFA-FUNKTIONALISIERTEN INITIATORS I1 FÜR DIE CROP VON 2-ETHYL-2-OXAZOLIN. ....	88

ABBILDUNG 84: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM DES SiFA-FUNKTIONALISIERTEN INITIATORS I1 FÜR DIE CROP VON 2-ETHYL-2-OXAZOLIN IN CDCl <sub>3</sub> (500 MHz).....	89
ABBILDUNG 85: <sup>1</sup> H-NMR SPEKTRUM DES POLYMERS P9 IN CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	91
ABBILDUNG 86: GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL NP8/9 VOR UND NACH DER VERNETZUNG SOWIE DES ABBAUS FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5) UND 10 mM DTT IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5). ....	92
ABBILDUNG 87: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP8/9 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA.....	93
ABBILDUNG 88: SYNTHESKEMA DER GEMISCHTEN NANOPARTIKEL NP10.1/2 AUS P7/9. ....	93
ABBILDUNG 89: GPC-ELUGRAMME DER GEMISCHTEN NANOPARTIKEL NP10.1/2 VOR UND NACH DER VERNETZUNG SOWIE DES ABBAUS FÜR 24 H BEI 36 °C UND 10 mM DTT IN PBS-PUFFER (10 mM, pH = 7.5). ....	95
ABBILDUNG 90: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DER GEMISCHTEN NANOPARTIKEL NP10.1/2 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA. ....	95
ABBILDUNG 91: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DER GEMISCHTEN NANOPARTIKEL NP10.1/2 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN MeOH MIT 1 %v/v TEA. ....	98
ABBILDUNG 92: 4-METHYLBELLIFERON (4-MU).....	99
ABBILDUNG 93: WIRKMECHANISMUS DER INHIBIERUNG DER HYALURONAN SYNTHESE VON 4-MU. LINKS: NORMALE SYNTHESE DES HYALURONANS; RECHTS: 4-MU BINDET STATT UDP AN DIE GLUCURONSÄURE, WODURCH DIESE NICHT MEHR FÜR DIE SYNTHESE VON HYALURONAN ZUR VERFÜGUNG STEHT. <sup>[214]</sup> .....	100
ABBILDUNG 94: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER VERKAPSELUNG DES WIRKSTOFFS 4-METHYLBELLIFERON 4-MU MIT ANSCHLIEßENDER OPTIONALER VERNETZUNG ZUM NANOPARTIKEL.....	100
ABBILDUNG 95: POLYMERANALOGE FUNKTIONALISIERUNG VON P7 MITTELS NUKLEOPHILER RINGÖFFNUNG MIT ANSCHLIEßENDER MICHAEL-ADDITION. ....	101
ABBILDUNG 96: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM VON P7.1 IN CDCl <sub>3</sub> (400 MHz). ....	102
ABBILDUNG 97: LINKS: UV/VIS-SPEKTRUM VON 4-MU BEI VERSCHIEDENEN pH-WERTEN; RECHTS: ERGEBNISSE DER KALIBRIERUNGEN FÜR pH = 5.0 UND 7.5.....	103
ABBILDUNG 98: EINFLUSS DER 4-MU KONZENTRATION AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC, SCHWARZ), BELADUNGSEFFIZIENZ (LE, GRAU) UND BELADUNGSKAPAZITÄT (LC, BLAU) UND (RECHTS) GEMITTELTE PARTIKELGRÖßE (SCHWARZ) UND POLYDISPERSITÄTSINDEX (BLAU). DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE AUF 10 MG/ML EINGESTELLT UND DIE 4-MU KONZENTRATION WURDE VON 1 BIS 10 MG/ML VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3). ....	104
ABBILDUNG 99: EINFLUSS DER 4-MU KONZENTRATION AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.2 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC, SCHWARZ), BELADUNGSEFFIZIENZ (LE, GRAU) UND BELADUNGSKAPAZITÄT (LC, BLAU) UND (RECHTS) GEMITTELTE PARTIKELGRÖßE (SCHWARZ) UND POLYDISPERSITÄTSINDEX (BLAU). DIE KONZENTRATION VON P7.2 WURDE AUF 10 MG/ML EINGESTELLT UND DIE 4-MU KONZENTRATION WURDE VON 1 BIS 10 MG/ML VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3). ....	105
ABBILDUNG 100: DLS-LANGZEITMESSUNGEN VON 4-MU BELADENEN MIZELLEN VON P7.1. LINKS: HYDRODYNAMISCHE DURCHMESSER; RECHTS: POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3). ....	106

ABBILDUNG 101: DLS-LANGZEITMESSUNGEN VON 4-MU BELADENEN MIZELLEN VON P7.2. LINKS: HYDRODYNAMISCHE DURCHMESSER; RECHTS: POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	106
ABBILDUNG 102: WIRKUNG DER P7.1 UND 4-MU KONZENTRATIONEN AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH DIE WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC, SCHWARZ), DIE BELADUNGSEFFIZIENZ (LE, GRAU) UND DIE BELADUNGSKAPAZITÄT (LC, BLAU), UND (RECHTS) DIE GEMITTELTE PARTIKELGRÖÙE (SCHWARZ) UND DEN POLYDISPERSITÄTSINDEX (BLAU). DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE VON 1 BIS 50 MG/ML BEI EINEM KONSTANTEN GEWICHTSVERHÄLTNIS VON P7.1 ZU 4-MU (10:1) VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	107
ABBILDUNG 103: DLS-LANGZEITMESSUNGEN VON 4-MU BELADENEN MIZELLEN VON P7.1 IN ABHÄNGIGKEIT DER POLYMERKONZENTRATION. LINKS: HYDRODYNAMISCHE DURCHMESSER; RECHTS: POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	108
ABBILDUNG 104: FREISETZUNG VON 4-MU AUS P7.1 MIZELLEN (10:1 VERHÄLTNIS; 10 MG/ML POLYMER) IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	109
ABBILDUNG 105: SYNTHESKEMA DES BIOABBAUBAREN, MIT 4-MU BELADENEN NANOPARTIKELS NP7.....	109
ABBILDUNG 106: ABBAUVERHALTEN DES NANOPARTIKELS NP7 ANALYSIERT VIA GPC-MESSUNGEN. ELUGRAMME VOR (SCHWARZ) UND NACH (GRAU) DER VERNETZUNG SOWIE NACH DEM ABBAU (ROT) DER NANOPARTIKEL FÜR 24 H BEI 36 °C IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) UND 10 MM DTT.....	110
ABBILDUNG 107: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DES NANOPARTIKELS NP7 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN ME OH MIT 1 %V/V TEA.....	111
ABBILDUNG 108: FREISETZUNG VON 4-MU AUS NP7 (VERHÄLTNIS 10:1; 10 MG/ML NANOPARTIKEL) IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) MIT (LINKS) ODER OHNE (RECHTS) 10 MM DTT BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	112
ABBILDUNG 109: EINFLUSS DER 4-MU KONZENTRATION AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC), BELADUNGSEFFIZIENZ (LE) UND BELADUNGSKAPAZITÄT (LC) UND (RECHTS) GEMITTELTE PARTIKELGRÖÙE UND POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE AUF 10 MG/ML EINGESTELLT UND DIE 4-MU KONZENTRATION WURDE VON 1 BIS 10 MG/ML VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	113
ABBILDUNG 110: WIRKUNG DER P7.1 UND 4-MU KONZENTRATIONEN AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH DIE WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC), DIE BELADUNGSEFFIZIENZ (LE) UND DIE BELADUNGSKAPAZITÄT (LC), UND (RECHTS) DIE GEMITTELTE PARTIKELGRÖÙE UND DEN POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE VON 1 BIS 50 MG/ML BEI EINEM KONSTANTEN GEWICHTSVERHÄLTNIS VON P7.1 ZU 4-MU (10:1) VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	114
ABBILDUNG 111: FREISETZUNG VON 4-MU AUS P7.1 MIZELLEN (10:1 VERHÄLTNIS; 10 MG/ML POLYMER) IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	114
ABBILDUNG 112: FREISETZUNG VON 4-MU AUS NP7 (VERHÄLTNIS 10:1; 10 MG/ML NANOPARTIKEL) IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5) MIT (LINKS) ODER OHNE (RECHTS) 10 MM DTT BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE $\pm$ SD (N = 3).....	115

ABBILDUNG 113: STRUKTUR DER TAXANE PACLITAXEL (PTX), DOCETAXEL (DTX) (1. GENERATION) SOWIE CABAZITAXEL (CTX) (2.GENERATION).....	116
ABBILDUNG 114: MÖGLICHE FUNKTIONALISIERUNGEN DES POLYMERS P7 MIT DEM ACRYLAT MODIFIZIERTEN CTX. ....	117
ABBILDUNG 115: SYNTHESKEMA DER PARTIELLEN RINGÖFFNUNG DES THIOLACTONS MIT ANSCHLIEßENDER MICHAEL-ADDITION VON P7. ....	118
ABBILDUNG 116: KOVALENTE VERNETZUNG DER POLYMERE P7.3/4 MIT CYSTAMIN ZU DEN NANOPARTIKELN NP7.3/4. ....	119
ABBILDUNG 117: GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL NP7.3/4 VOR UND NACH DER VERNETZUNG SOWIE DES ABBAUS FÜR 24 H BEI 36 °C UND 10 MM DTT IN PBS-PUFFER (10 MM, PH = 7.5). ....	120
ABBILDUNG 118: SYNTHESE DES ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS (CTX). ....	121
ABBILDUNG 119: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM DES FUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS (CTX) IN CDCL <sub>3</sub> (400 MHz). ....	121
ABBILDUNG 120: GPC-ELUGRAMM DES ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN UND UNFUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS. ....	122
ABBILDUNG 121: FUNKTIONALISIERUNG DES POLYMERS P7 DURCH RINGÖFFNUNG MIT 1-PROPYL-(P7.5) ODER 1-HEXYLAMIN (P7.6) UND ANSCHLIEßENDER MICHAEL-ADDITION MIT DEM ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CTX. ....	123
ABBILDUNG 122: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM DES CTX-FUNKTIONALISIERTEN POLYMERS P7.5 IN CDCL <sub>3</sub> (400 MHz). ....	124
ABBILDUNG 123: GPC-ELUGRAMME DER CTX-FUNKTIONALISIERTEN POLYMERE P7.5/6 IM VERGLEICH MIT DEM UNFUNKTIONALISIERTEN POLYMER P7. ....	124
ABBILDUNG 124: AUSSCHNITT DES DOSY-NMR-SPEKTRUMS VON P7.5 MIT ZUGEHÖRIGEN DIFFUSIONSKOEFFIZIENTEN DER KOMPONENTEN IN CDCL <sub>3</sub> (600 MHz). ....	125
ABBILDUNG 125: SYNTHESE DER POLYMERE P7.7/8 AUSGEHEND VON PP7 BZW. P7 MITTELS RAFT-POLYMERISATION. ....	126
ABBILDUNG 126: <sup>1</sup> H-NMR-SPEKTRUM VON P7.8 IN CDCL <sub>3</sub> (400 MHz). ....	127
ABBILDUNG 127: GPC-ELUGRAMME DER CTX-FUNKTIONALISIERTEN POLYMERE P7.7/8 IM VERGLEICH MIT DEN UNFUNKTIONALISIERTEN POLYMEREN PP7/P7. ....	128
ABBILDUNG 128: AUSSCHNITT DES DOSY-SPEKTRUMS VON P7.8 MIT ZUGEHÖRIGEN DIFFUSIONSKOEFFIZIENTEN DER KOMPONENTEN IN CDCL <sub>3</sub> (600 MHz). ....	128
ABBILDUNG 129: SYNTHESE DES ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS (CTX). ....	129
ABBILDUNG 130: FUNKTIONALISIERUNG DES POLYMERS P7 DURCH MICHAEL-ADDITION MIT 1-PROPYL-(P7.5) ODER 1-HEXYLAMIN (P7.6) MIT DEM ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CTX. ....	130
ABBILDUNG 131: SYNTHESE DER POLYMERE P7.7/8 AUSGEHEND VON PP7 BZW. P7 MITTELS RAFT-POLYMERISATION. ....	130
ABBILDUNG 132: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS HDDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	132
ABBILDUNG 133: OBEN: EINFLUSS DER MENGE DES VERNETZENDEN MONOMERS DSDA AUF DIE MITTELS GPC BESTIMMTE NANOPARTIKELBILDUNG (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ.); UNTEN: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER NANOPARTIKEL. ....	133

ABBILDUNG 134: LINKS: EINFLUSS DER (A) VERNETZER-ÄQUIVALENTE, (B) REAKTIONSTEMPERATUR UND (C) REAKTIONSZEIT AUF DEN UMSATZ VON POLYMER P4 ZUM VERNETZTEN NANOPARTIKEL, BESTIMMT VIA GPC. (SCHWARZ: DIREKTER VERGLEICH DER ELUGRAMMFLÄCHEN; BLAU: VERGLEICH MIT POLYMERER REFERENZ); RECHTS: ENTSPRECHENDE GPC-ELUGRAMME DER VERSCHIEDENEN NANOPARTIKEL.....	134
ABBILDUNG 135: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DER NANOPARTIKEL NP4.1+2 MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON DTT, GEMESSEN IN MEOH MIT 1 %V/V TEA. ....	135
ABBILDUNG 136: <i>IN-VITRO</i> ZELLVIABILITÄT VON COS-7-ZELLEN NACH 24-STÜNDIGER INKUBATION MIT VERSCHIEDENEN KONZENTRATIONEN VON POLYMER P4 (SCHWARZ) UND NANOPARTIKEL NP4.1 (BLAU) IM VERGLEICH ZU PROBEN OHNE POLYMER ODER NANOPARTIKEL (N = 3). BESTIMMUNG MITTELS CCK-8. ....	135
ABBILDUNG 137: DLS-ABBAU EXPERIMENTE DER GEMISCHTEN NANOPARTIKEL NP10.1/2 MIT UND OHNE DTT, GEMESSEN IN MEOH MIT 1 %V/V TEA. ....	137
ABBILDUNG 138: EINFLUSS DER 4-MU KONZENTRATION AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC), BELADUNGSEFFIZIENZ (LE) UND BELADUNGSKAPAZITÄT (LC) UND (RECHTS) GEMITTELTE PARTIKELGRÖÖE UND POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE AUF 10 MG/ML EINGESTELLT UND DIE 4-MU KONZENTRATION WURDE VON 1 BIS 10 MG/ML VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3).....	138
ABBILDUNG 139: WIRKUNG DER P7.1 UND 4-MU KONZENTRATIONEN AUF DIE (LINKS) SOLUBILISIERUNG VON 4-MU IN P7.1 MIZELLEN IN VE-WASSER BEI RAUMTEMPERATUR, DARGESTELLT DURCH DIE WIRKSTOFFKONZENTRATION (DC), DIE BELADUNGSEFFIZIENZ (LE) UND DIE BELADUNGSKAPAZITÄT (LC), UND (RECHTS) DIE GEMITTELTE PARTIKELGRÖÖE UND DEN POLYDISPERSITÄTSINDEX. DIE KONZENTRATION VON P7.1 WURDE VON 1 BIS 50 MG/ML BEI EINEM KONSTANTEN GEWICHTSVERHÄLTNISS VON P7.1 ZU 4-MU (10:1) VARIERT. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3). ....	139
ABBILDUNG 140: FREISETZUNG VON 4-MU AUS P7.1 MIZELLEN (10:1 VERHÄLTNISS; 10 MG/ML POLYMER) IN PBS-PUFFER (10 mM, PH = 7.5) BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3).....	139
ABBILDUNG 141: FREISETZUNG VON 4-MU AUS NP7 (VERHÄLTNISS 10:1; 10 MG/ML NANOPARTIKEL) IN PBS-PUFFER (10 mM, PH = 7.5) MIT (LINKS) ODER OHNE (RECHTS) 10 mM DTT BEI 36 °C. DIE DATEN SIND MITTELWERTE ± SD (N = 3).....	140
ABBILDUNG 142: SYNTHESE DES ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CABAZITAXELS (CTX). ....	140
ABBILDUNG 143: FUNKTIONALISIERUNG DES POLYMERS P7 DURCH MICHAEL-ADDITION MIT 1-PROPYL-(P7.5) ODER 1-HEXYLAMIN (P7.6) MIT DEM ACRYLAT-FUNKTIONALISIERTEN CTX. ....	141
ABBILDUNG 144: SYNTHESE DER POLYMERE P7.7/8 AUSGEHEND VON PP7 BZW. P7 MITTELS RAFT-POLYMERISATION. ....	142

## 9.2 Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: ZUGELASSENE BZW. IN KLINISCHEN STUDIEN BEFINDENDE WIRKSTOFFTRANSPORTSYSTEME. <sup>[31]</sup> .....	8
TABELLE 2: ANALYTISCHE DATEN DER PRÄPOLYMERE PP1-3 BESTIMMT VIA NMR UND GPC. ....	38
TABELLE 3: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P1/2/3.1-3 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	39
TABELLE 4: DIFFUSIONSKOEFFIZIENTEN DER POLYMERE P1-P3.2 SOWIE S1-2 AUS DER LITERATUR <sup>[204]</sup> , BESTIMMT MITTELS DOSY-NMR-MESSUNGEN IN CD <sub>3</sub> OD. ....	41
TABELLE 5: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP1A-NP3.2B BESTIMMT VIA DLS UND GPC. ....	44
TABELLE 6: HYDRODYNAMISCHE DURCHMESSER UND UMSÄTZE DER NANOPARTIKEL NP1A-NP3.2B BESTIMMT VIA NMR, DLS UND GPC. ....	47
TABELLE 7: MOLMASSEN UND DISPERSITÄTEN DER NP3.1A-NP3.3C BESTIMMT VIA GPC. ....	50
TABELLE 8: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P1/2/3.1-3 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	53
TABELLE 9: ANALYTISCHE DATEN DER PRÄPOLYMERE PP4-6, BESTIMMT VIA <sup>1</sup> H-NMR UND GPC. ....	58
TABELLE 10: ANALYTISCHE DATEN DES POLYMERS P4, BESTIMMT VIA <sup>1</sup> H-NMR, GPC UND DLS. ....	59
TABELLE 11: ERGEBNISSE DER DLS- UND GPC-MESSUNGEN DER OPTIMIERUNG DER VERNETZUNGSREAKTION. ....	61
TABELLE 12: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P5.1-4 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	64
TABELLE 13: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP5.1-4 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	65
TABELLE 14: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P6.1-10 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	66
TABELLE 15: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP6.1-10 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	68
TABELLE 16: ANALYTISCHE ERGEBNISSE DER LANGZEITMESSUNG VON POLYMER P6.9 IN PBS-PUFFER (10 mM) BEI 36 °C. .....	72
TABELLE 17: ABBAUZEITEN DER NANOPARTIKEL NP6.1-4/6/9 GEMESSEN VIA DLS. ....	78
TABELLE 18: ABBAUZEITEN DER NANOPARTIKEL NP6.1-4/6/9 GEMESSEN VIA DLS. ....	82
TABELLE 19: ANALYTISCHE DATEN DES PRÄPOLYMERS PP7, BESTIMMT VIA <sup>1</sup> H-NMR UND GPC. ....	84
TABELLE 20: ANALYTISCHE DATEN DES POLYMERS P7 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	85
TABELLE 21: ANALYTISCHE DATEN DER PRÄPOLYMERE PP8/9, BESTIMMT VIA <sup>1</sup> H-NMR UND GPC. ....	90
TABELLE 22: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P8/9 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	90
TABELLE 23: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP8/9 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	92
TABELLE 24: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP10.1/2 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	94
TABELLE 25: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P8/9 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	97
TABELLE 26: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP10.1/2 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	97
TABELLE 27: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7.1/2 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	101
TABELLE 28: ANALYTISCHE DATEN DES NANOPARTIKELS NP7 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	110
TABELLE 29: ANALYTISCHE DATEN DES NANOPARTIKELS NP7 BESTIMMT VIA UV/VIS. ....	111
TABELLE 30: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7.1/2 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	113
TABELLE 31: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7/7.3/4 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	118
TABELLE 32: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP7.3/4 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	119
TABELLE 33: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7/7.5/6 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	123
TABELLE 34: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7.7/8 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	126

TABELLE 35: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP7.3/4 BESTIMMT VIA GPC UND DLS.....	129
TABELLE 36: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P1/2/3.1-3 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS. ....	131
TABELLE 37: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P8/9 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS.....	136
TABELLE 38: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP10.1/2 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	136
TABELLE 39: ANALYTISCHE DATEN DER POLYMERE P7.1/2 BESTIMMT VIA NMR, GPC UND DLS.....	138
TABELLE 40: ANALYTISCHE DATEN DER NANOPARTIKEL NP7.3/4 BESTIMMT VIA GPC UND DLS. ....	141

### 9.3 Abkürzungsverzeichnis

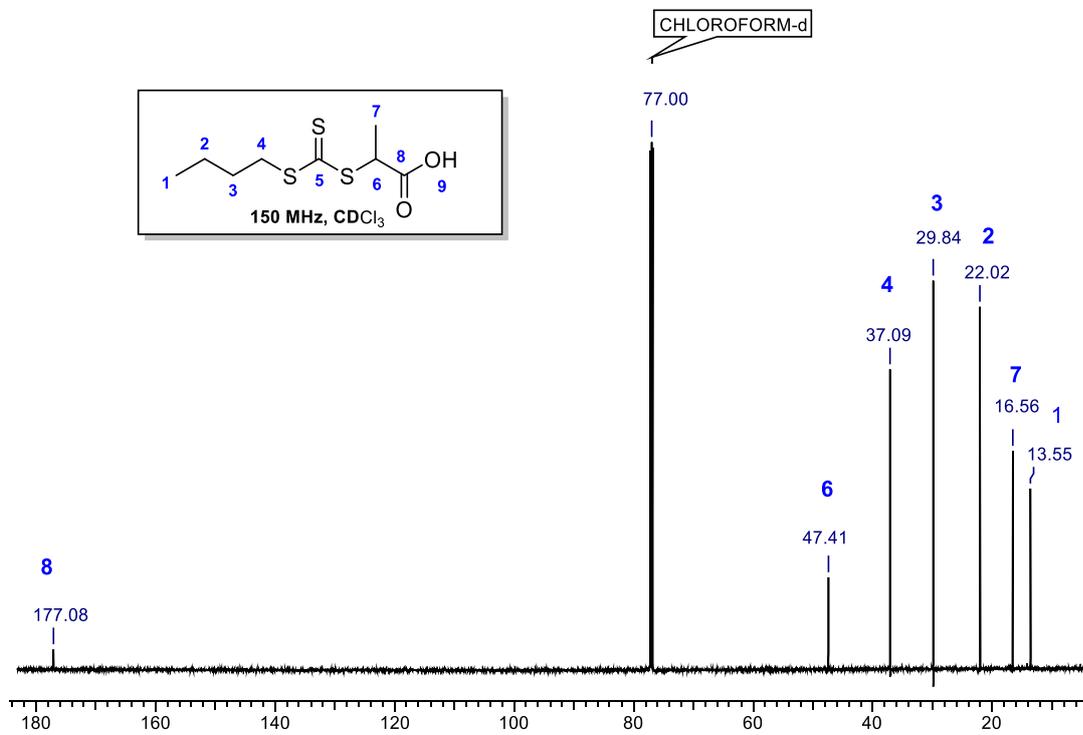
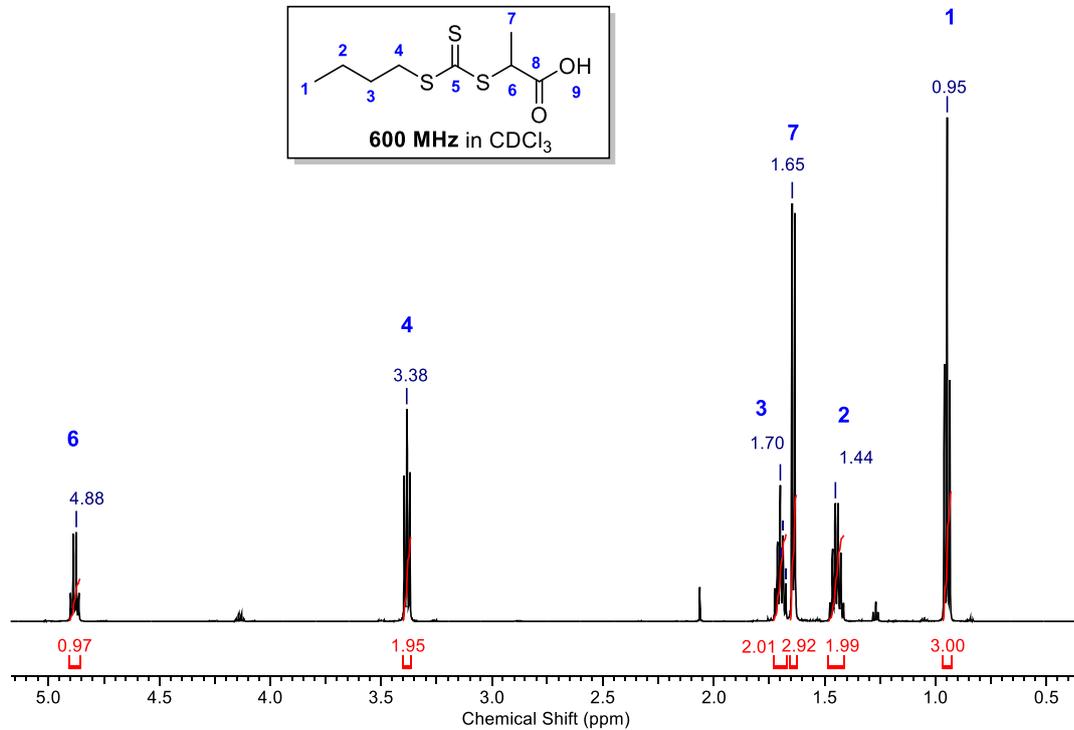
Folgende Abkürzungen wurden im Text und in den Abbildungen verwendet:

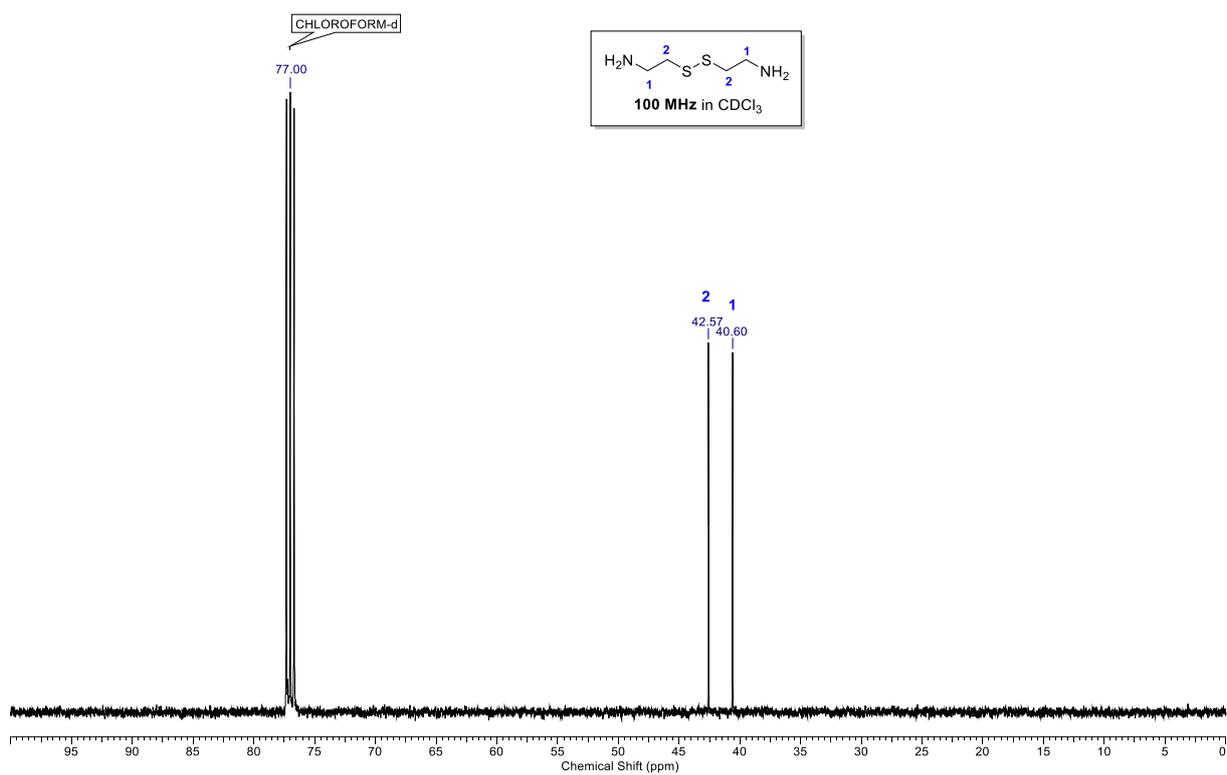
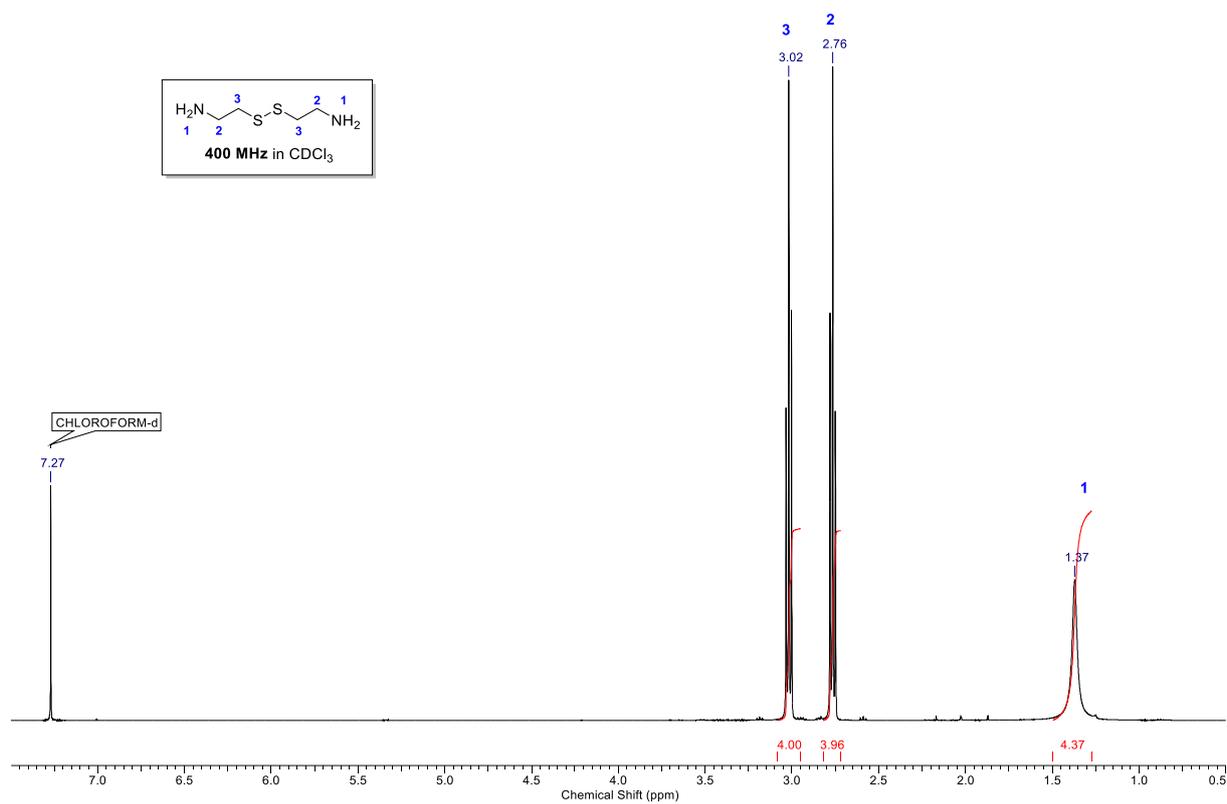
4-MU	4-Methylumbelliferon
AIBN	Azo- <i>bis</i> -(isobutyronitril)
ATRP	<i>atom transfer radical polymerization</i>
<i>b</i>	Block
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
<i>c</i>	Konzentration
°C	Grad Celsius
cmc	<i>critical micelle concentration</i>
CROP	<i>cationic ringopening polymerisation</i>
CRP	<i>controlled radical polymerization</i>
CTX	Cabazitaxel
$d_h$	Hydrodynamischer Durchmesser
$\mathcal{D}$	Dispersität
DCM	Dichlormethan
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DOSY	<i>diffusion ordered spectroscopy</i>
DOX	Doxorubicin
DSDA	Disulfidodiacrylat
DTT	Dithiothreitol
DTX	Docetaxel
EPR	<i>enhanced permeability and retention</i>
<i>et al.</i>	Et altera

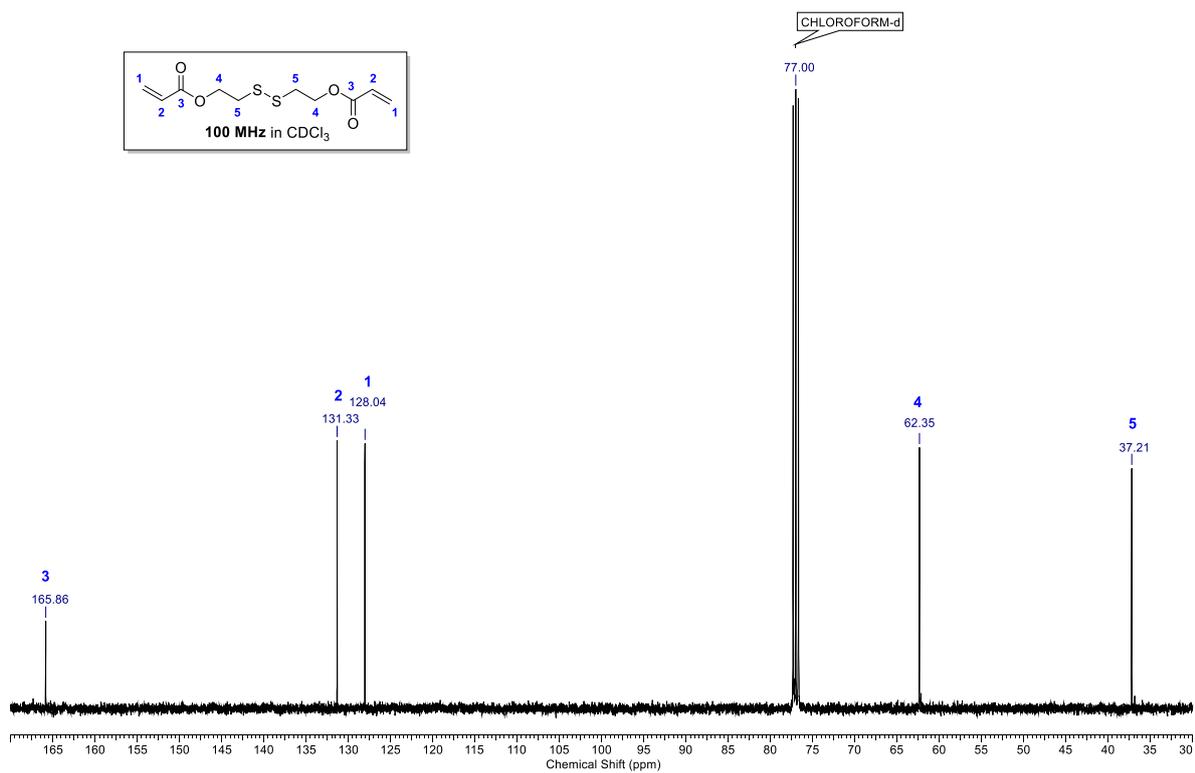
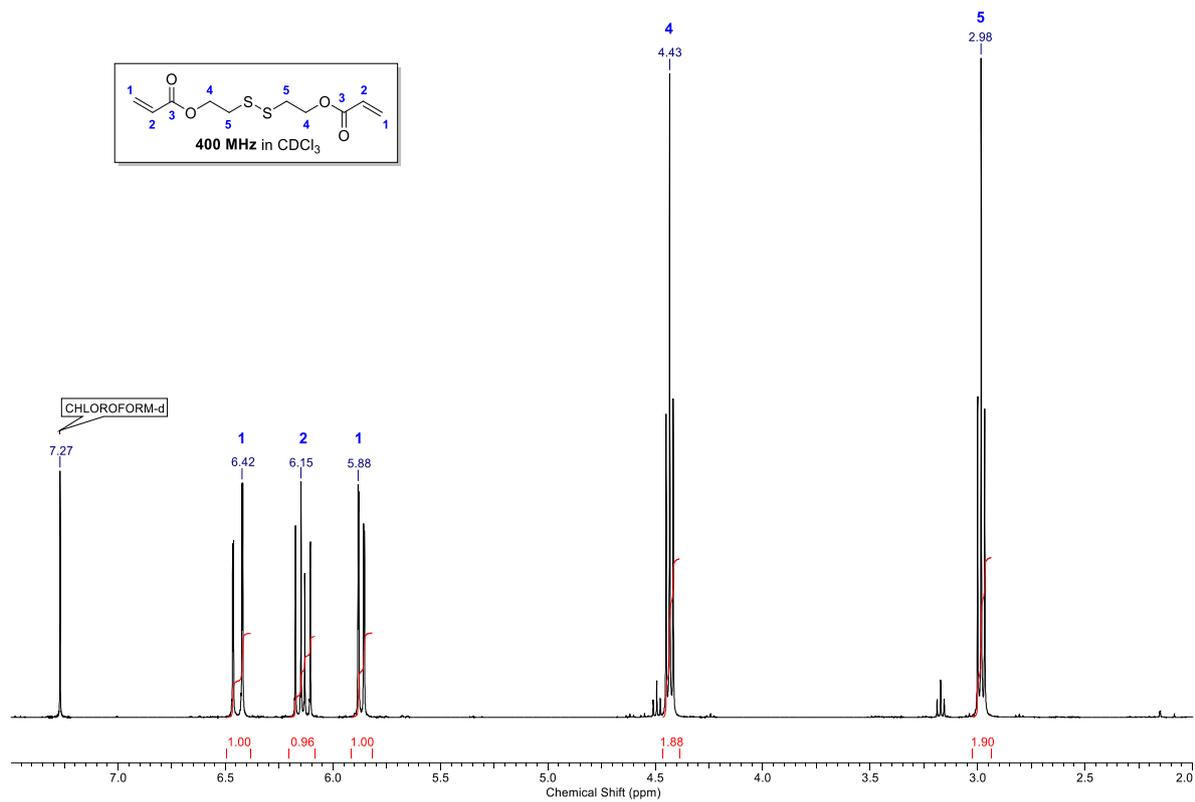
eq.	Äquivalente
FDA	<i>food and drug administration</i>
FT-IR	Fouriertransformation-Infrarot
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
GSH	Glutathion
<i>h</i>	Stunde
HDDA	1,6-Hexandioldiacrylat
Kryo-TEM	Kryo-Transmissionselektronenmikroskopie
MeCN	Acetonitril
$M_n$	Molare Masse
NMP	<i>nitroxide-mediated polymerization</i>
NMR	<i>nuclear magnetic resonance</i>
OTf	Triflat-Anion
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Poly(ethylenglycol)
PEtOx	Poly(-2-Ethyl-2-Oxazolin)
POx	Poly(-2-Oxazolin)
PG	Polymerisationsgrad
<i>ppm</i>	<i>parts per million</i>
PTX	Paclitaxel
RAFT	<i>reversible addition fragmentation chain transfer</i>
RT	Raumtemperatur
stat.	statistisch
TEA	Triethylamin
TEM	Transmissionselektronenmikroskopie
theor.	theoretisch
Wdh.	Wiederholungseinheiten

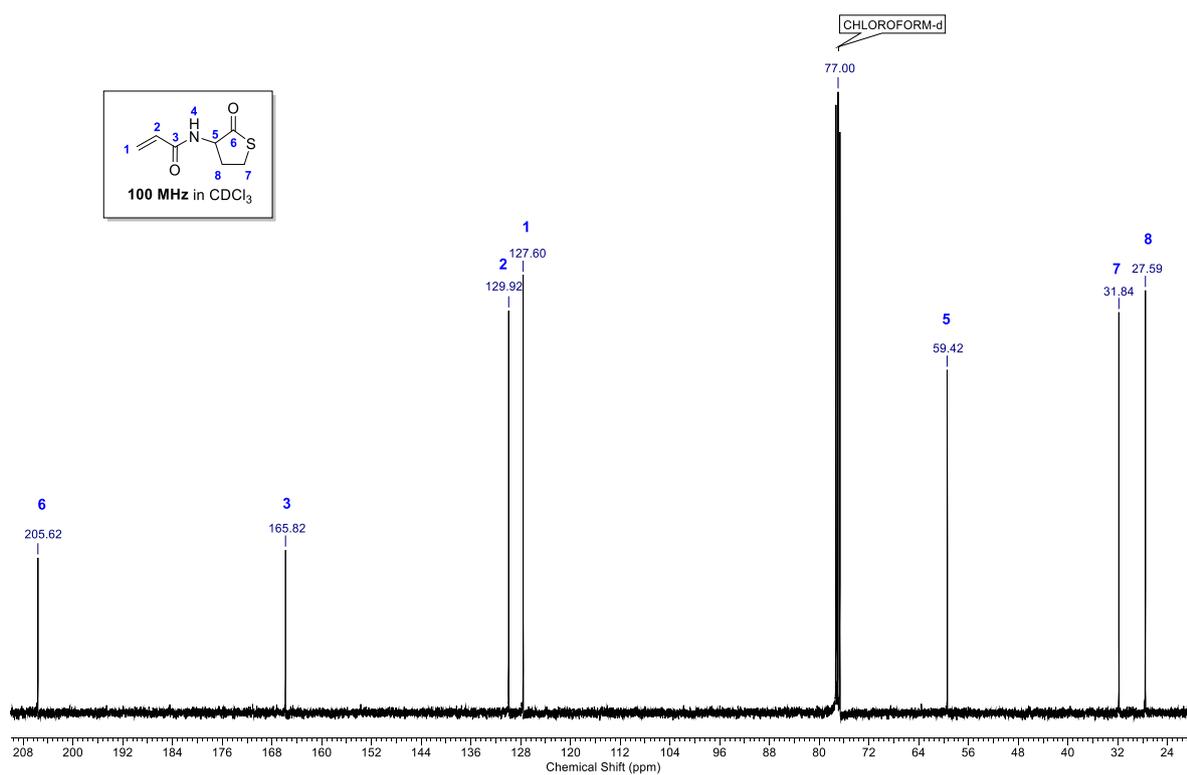
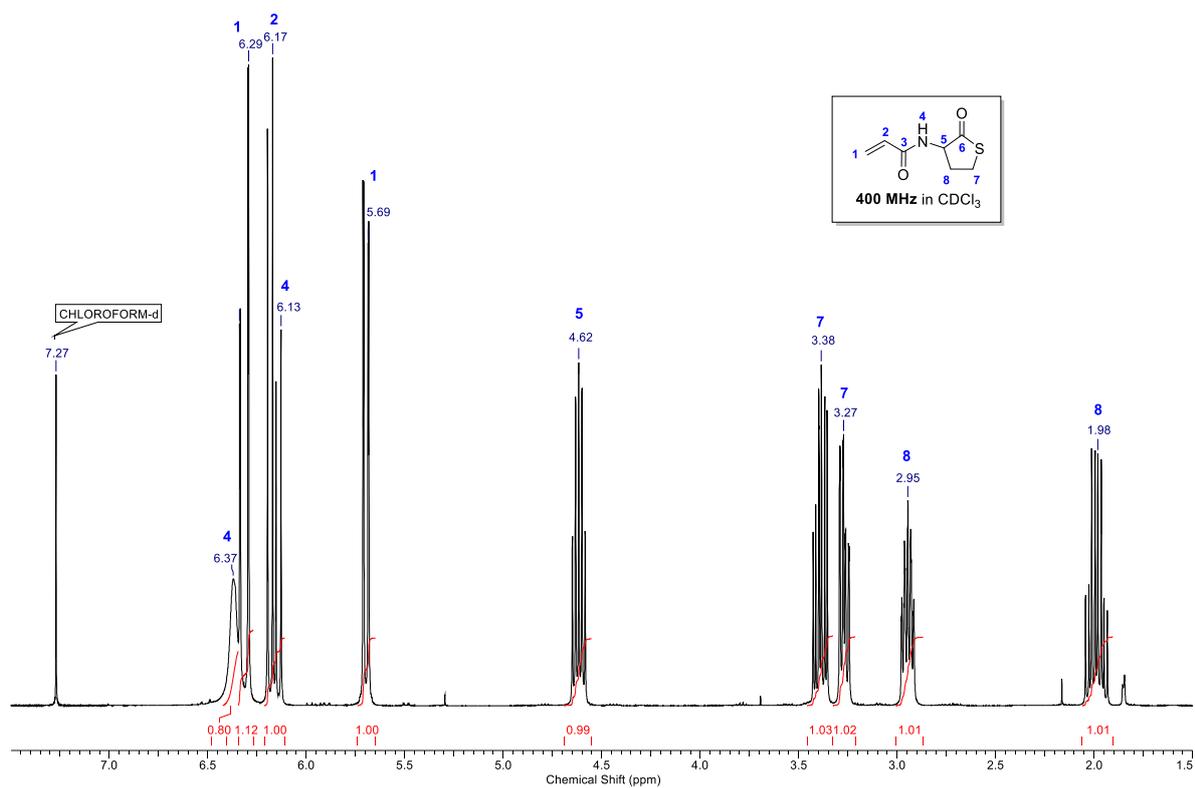
## 9.4 Spektren

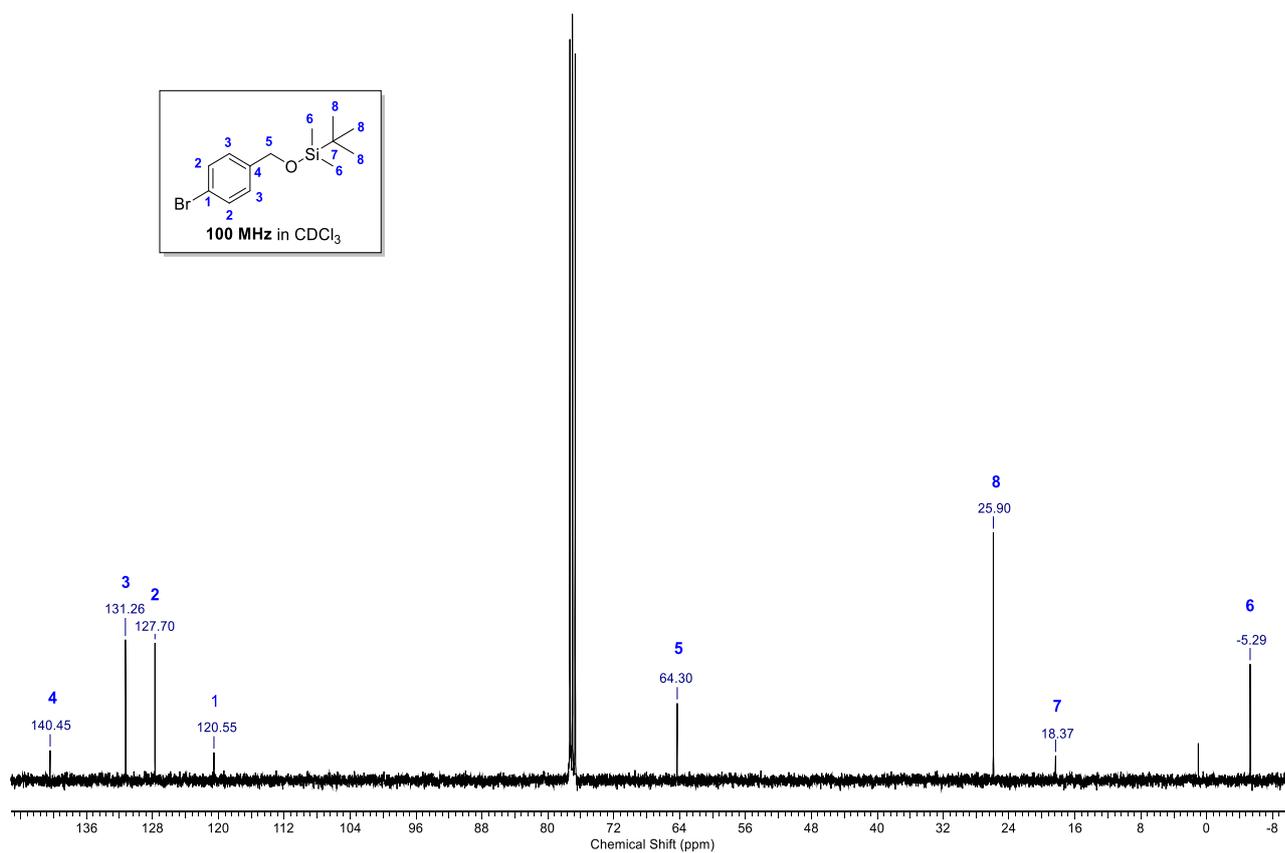
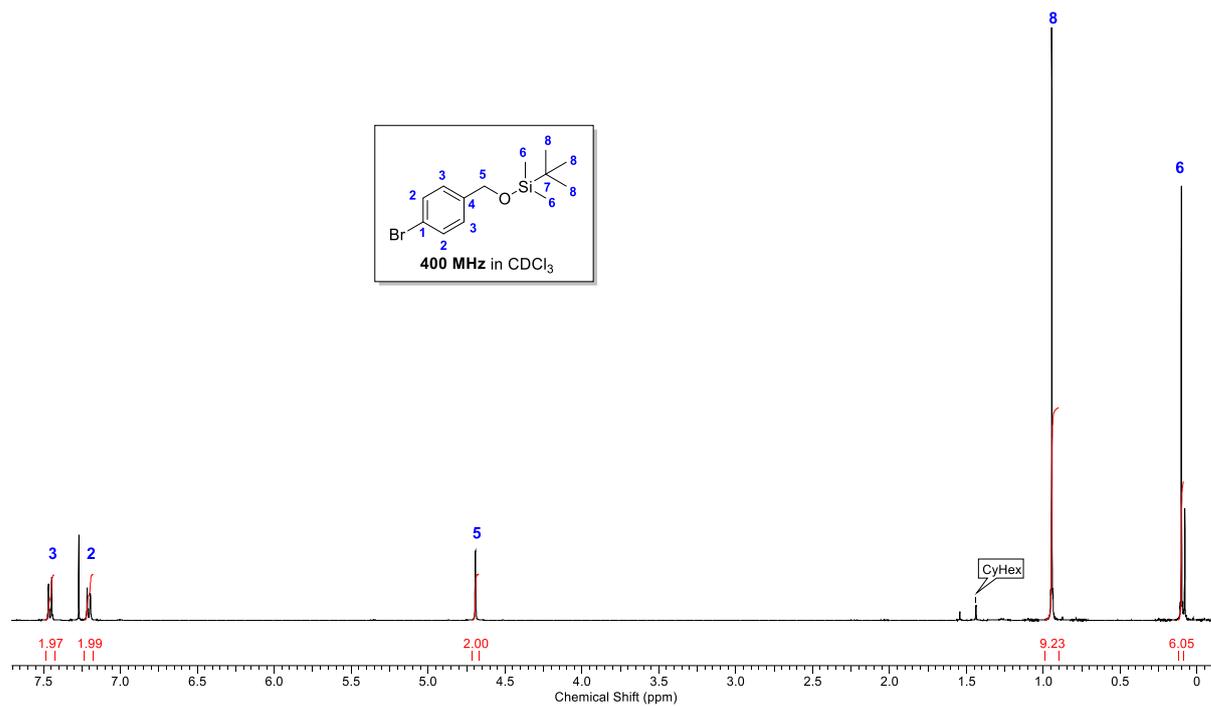
### 9.4.1 NMR-Spektren

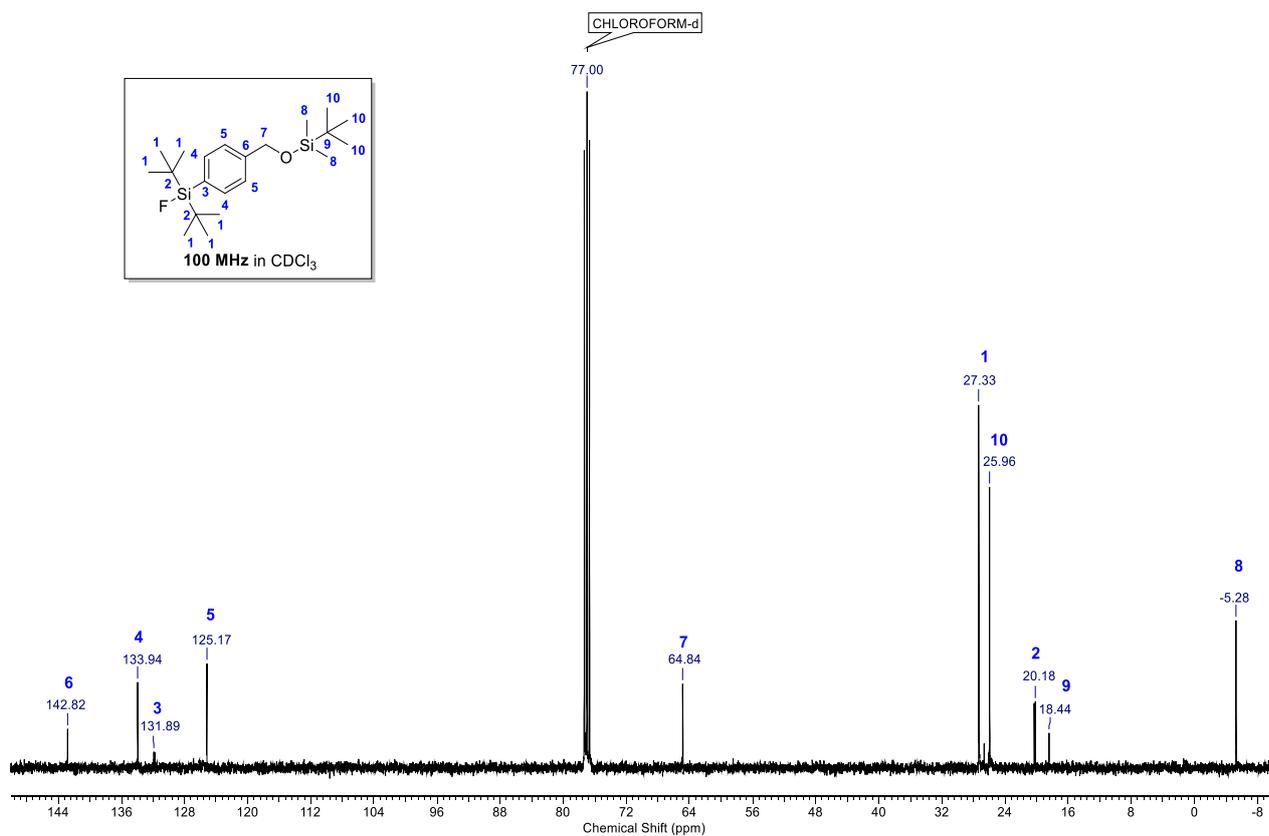
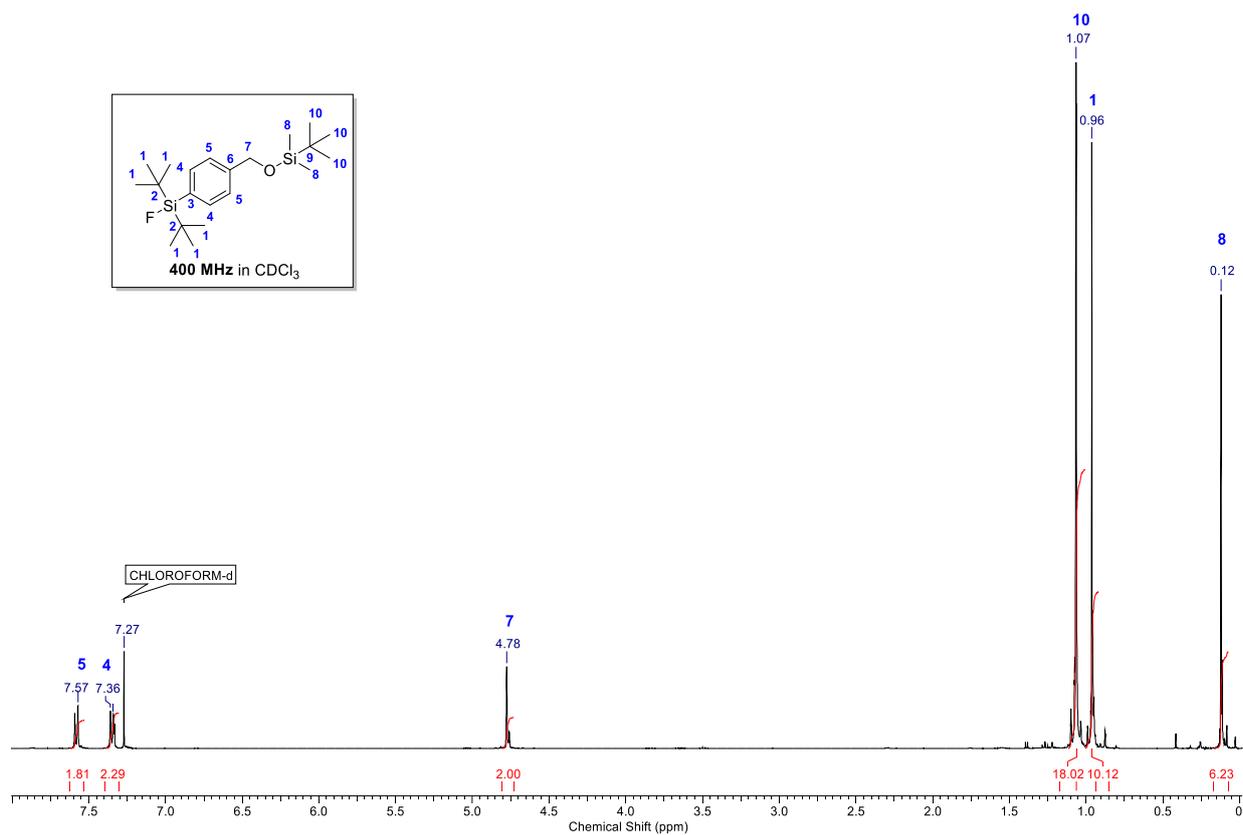


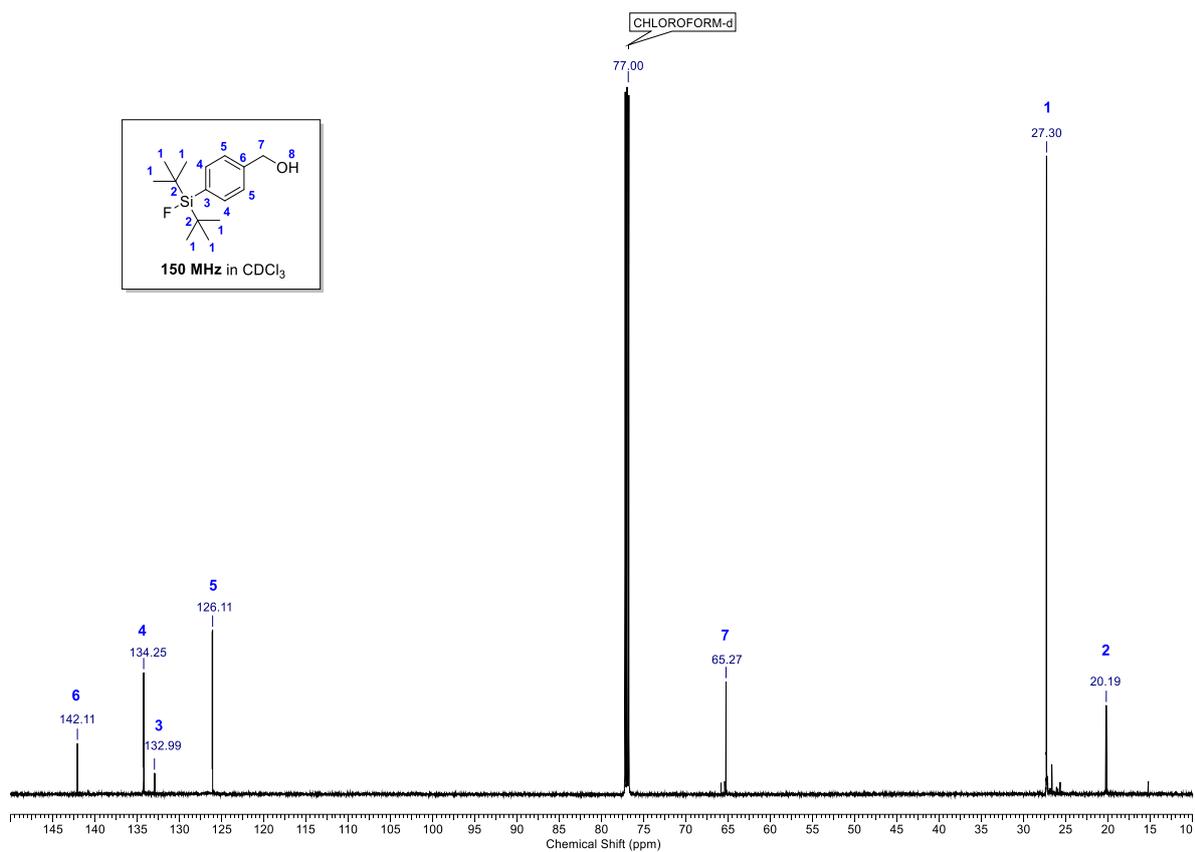
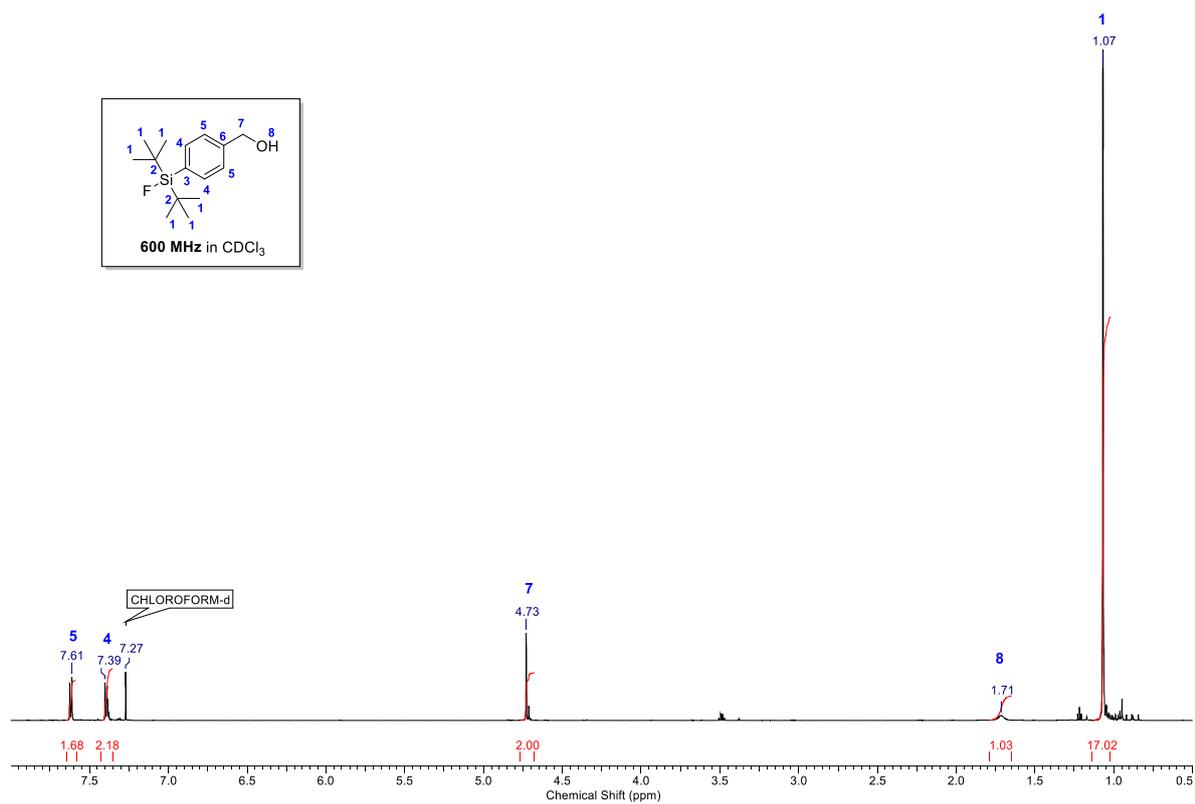


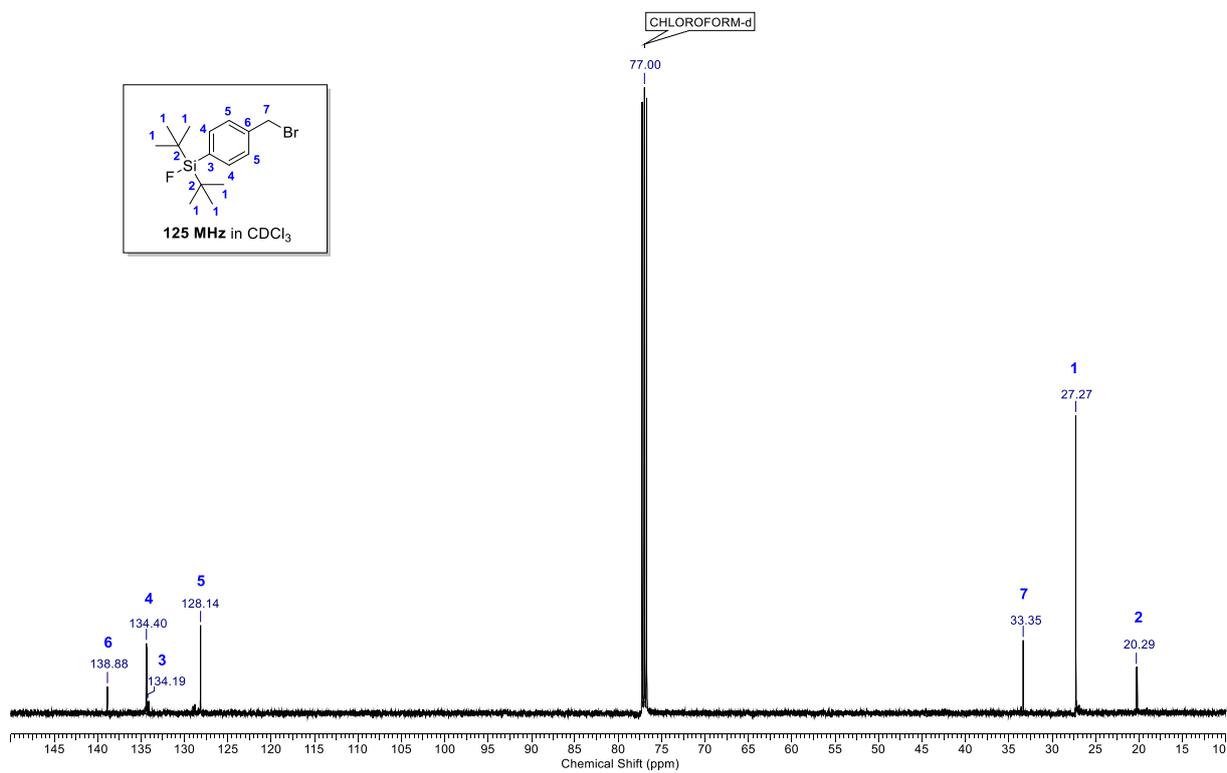
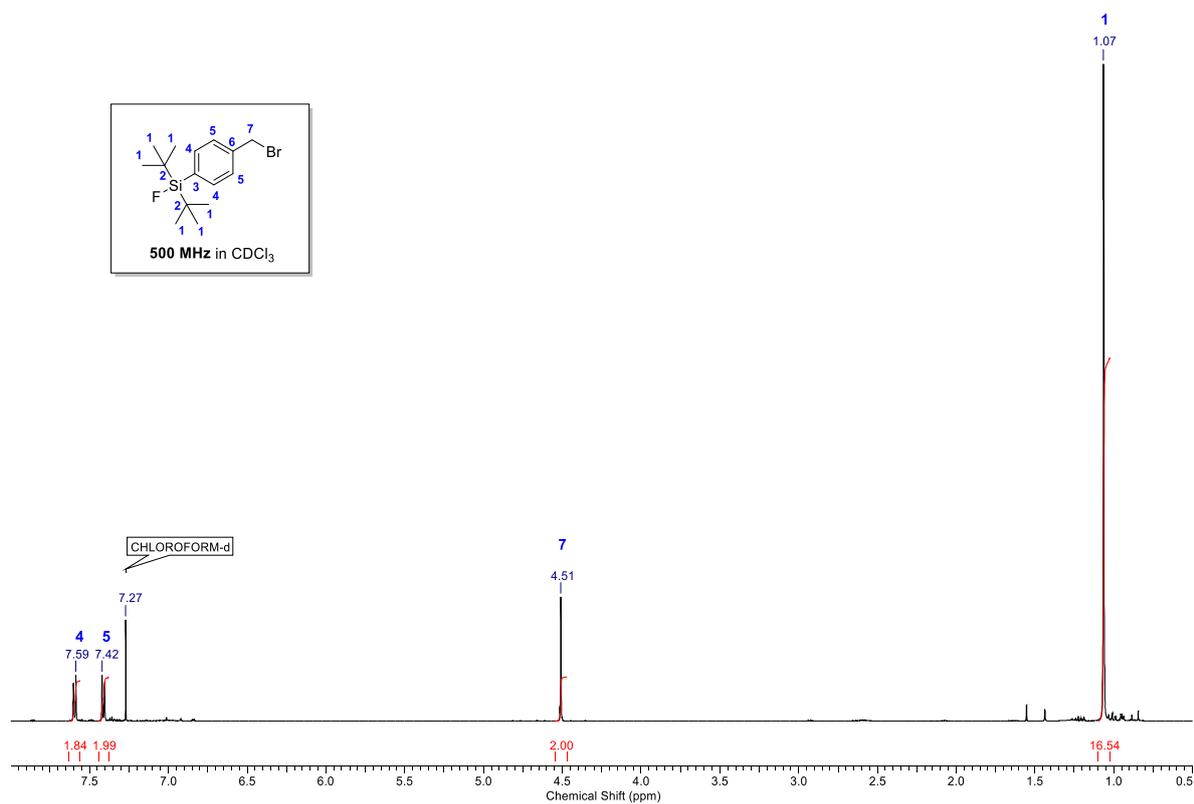


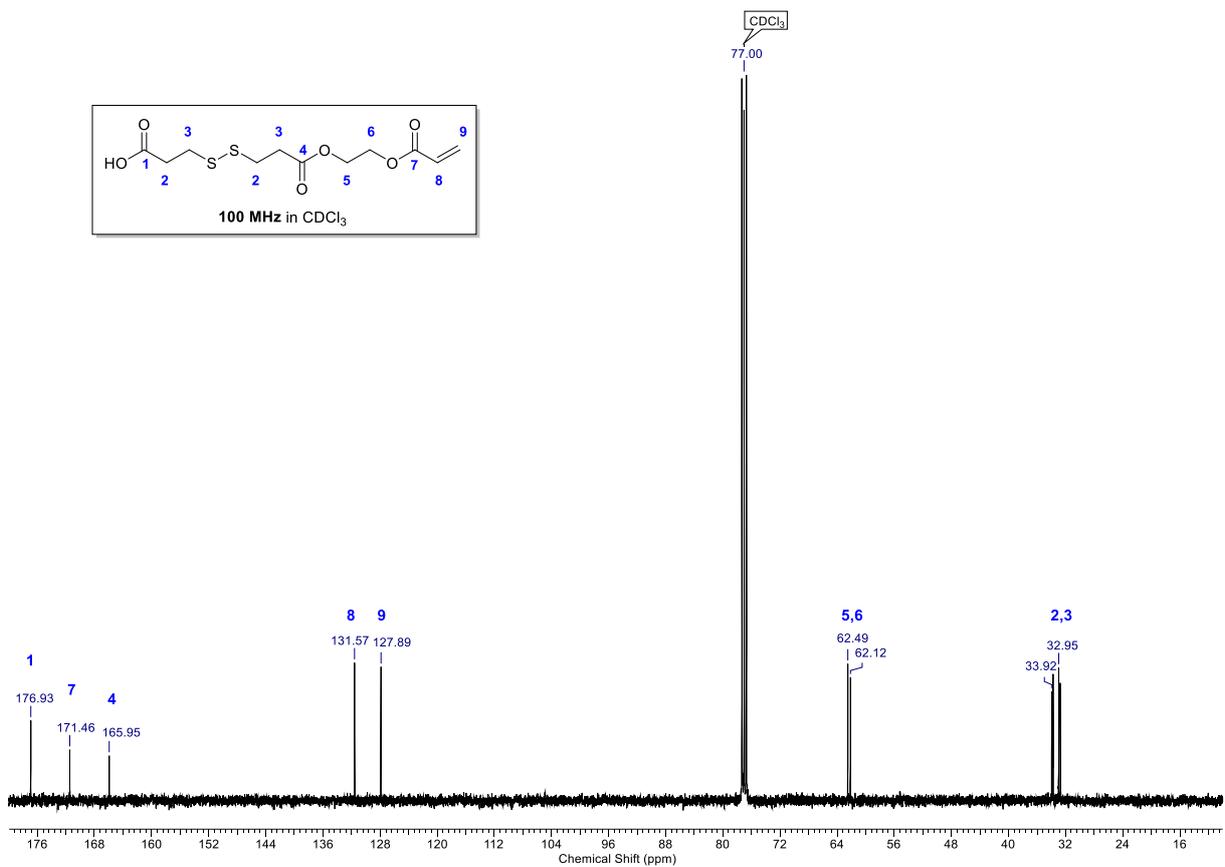
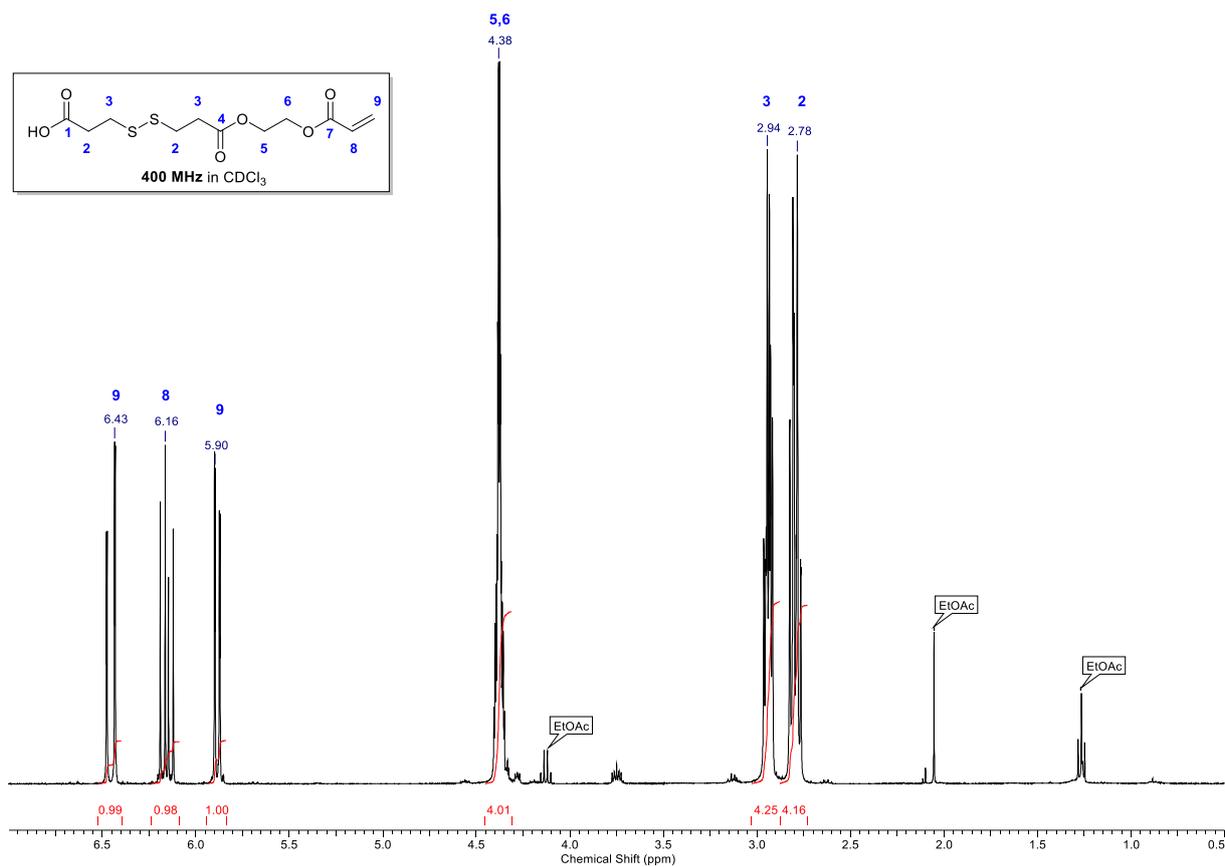


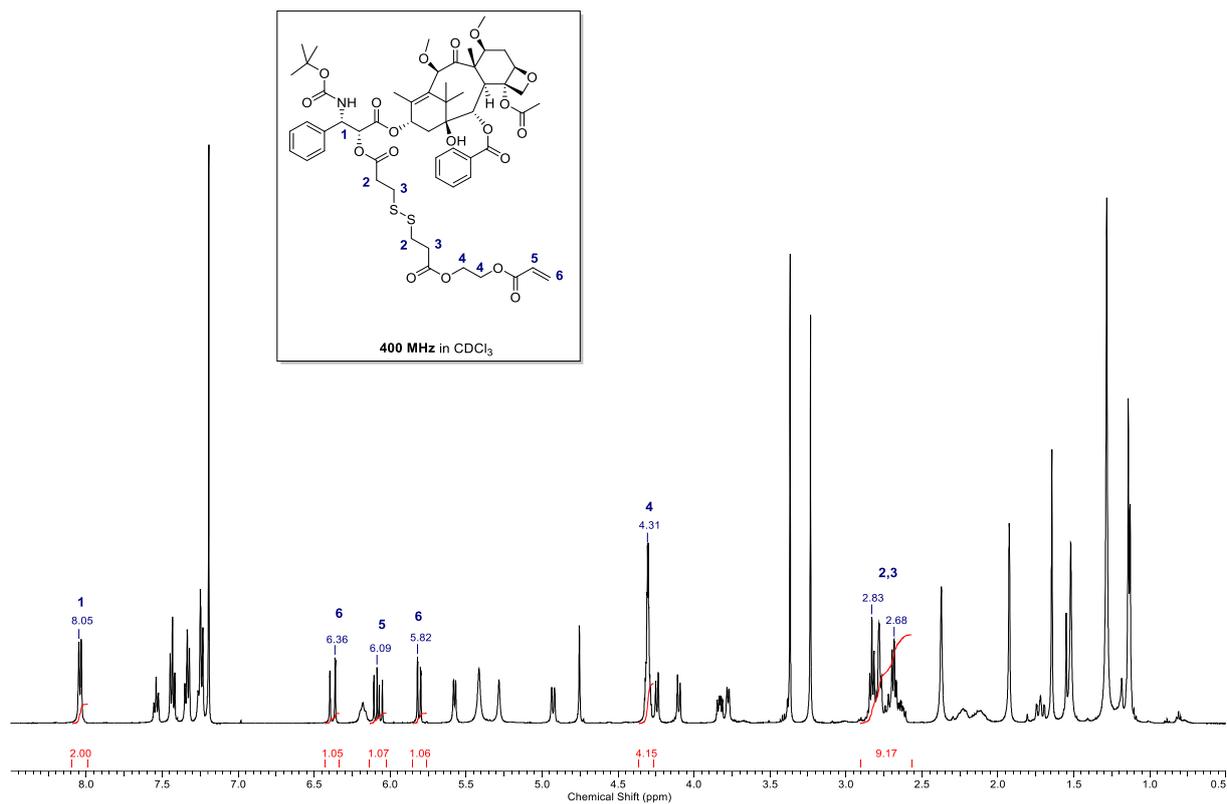


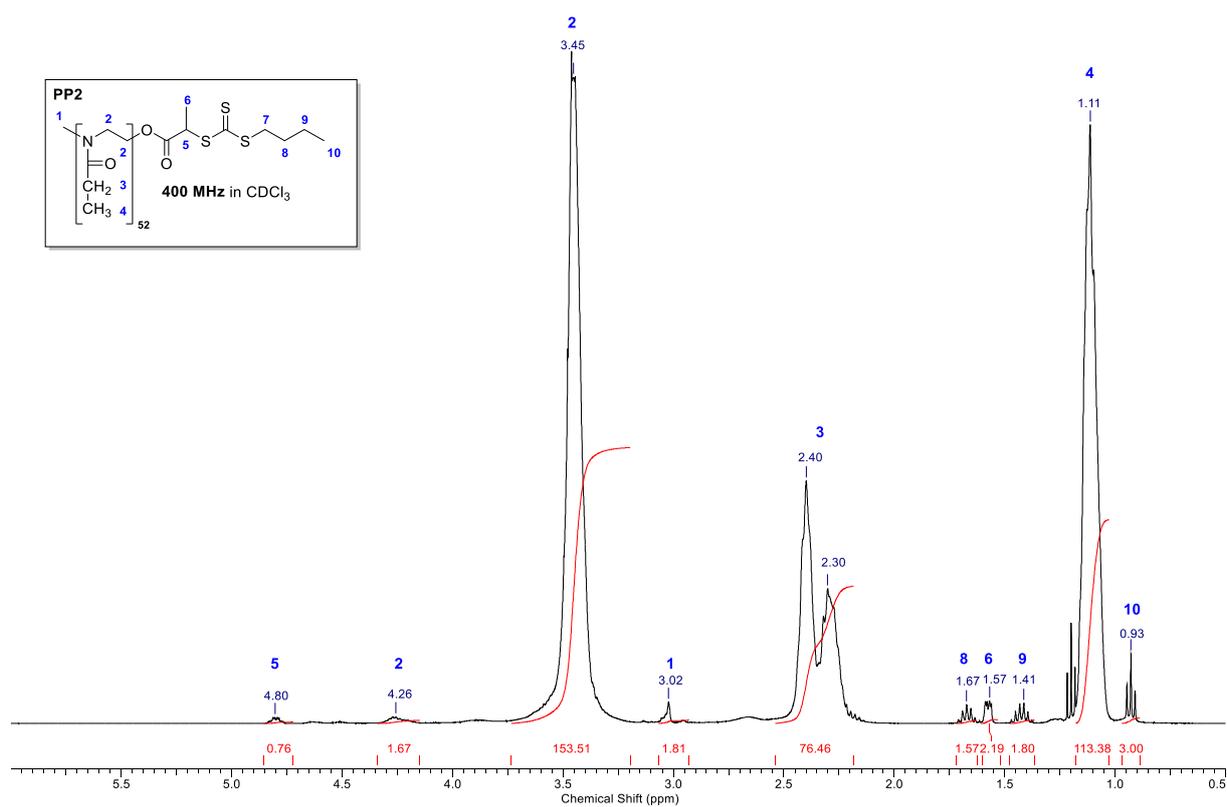
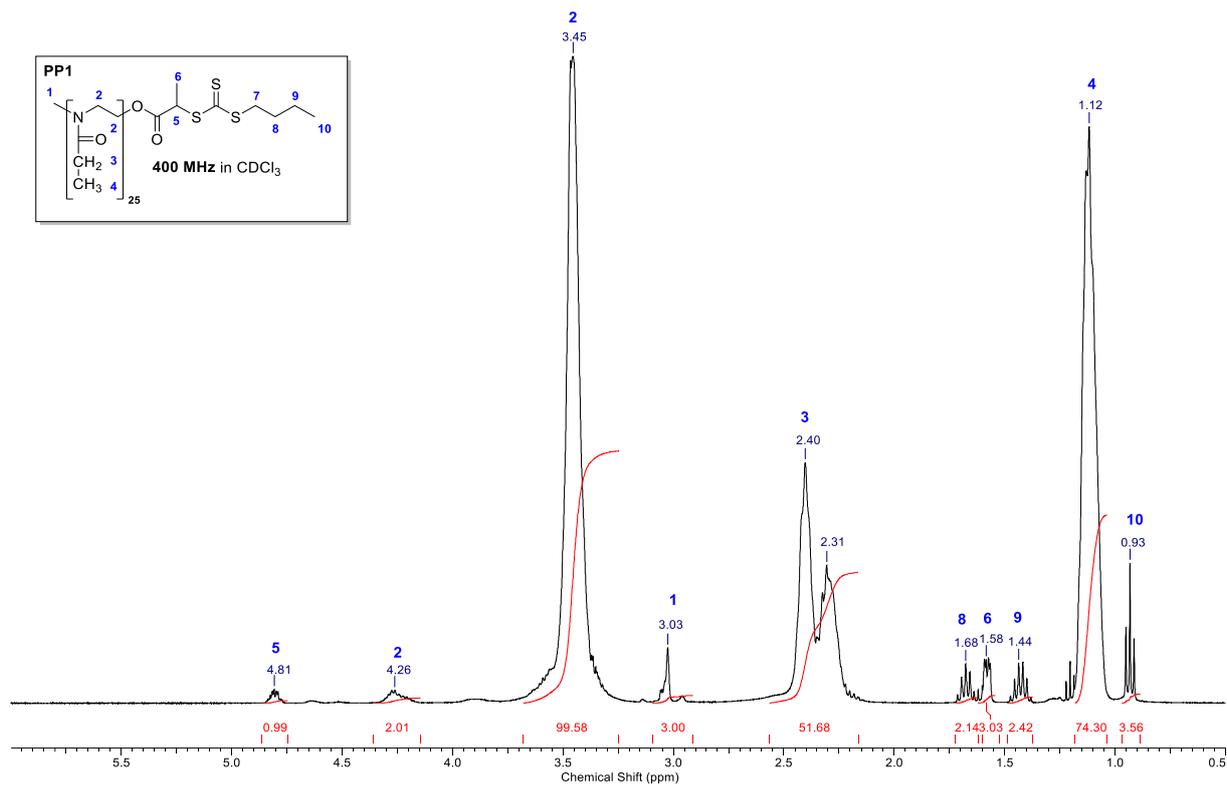


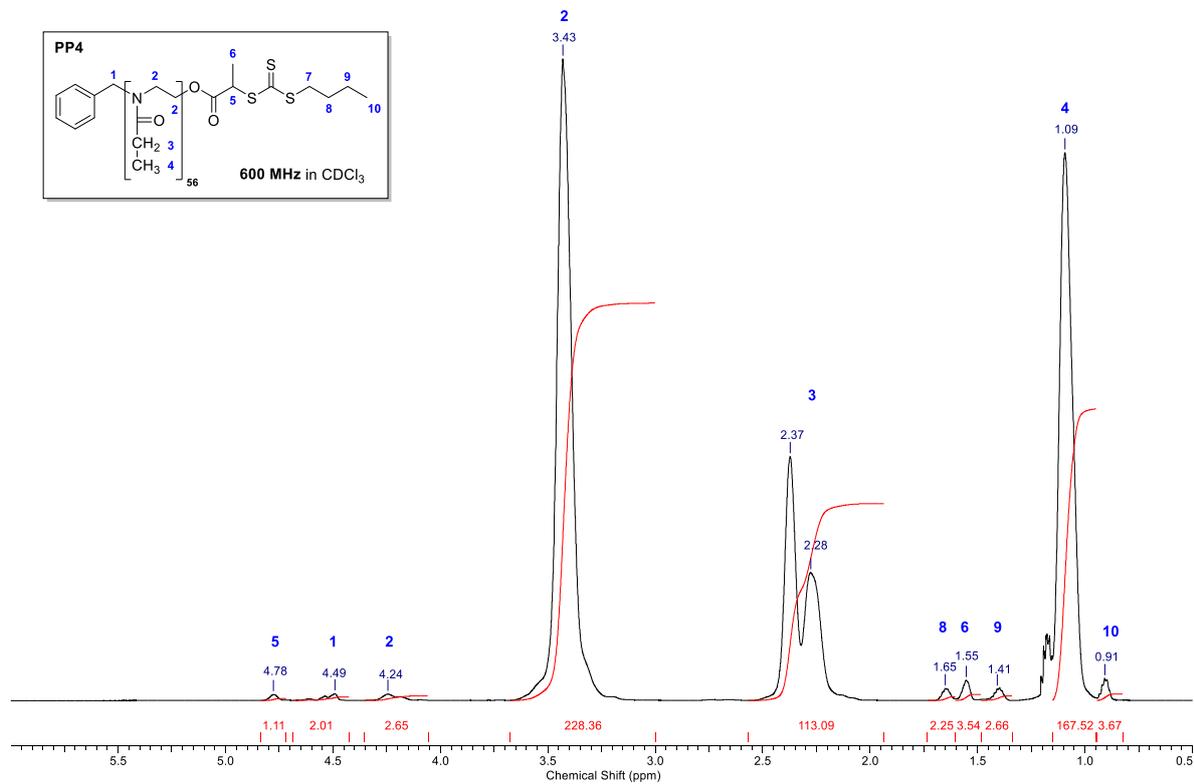
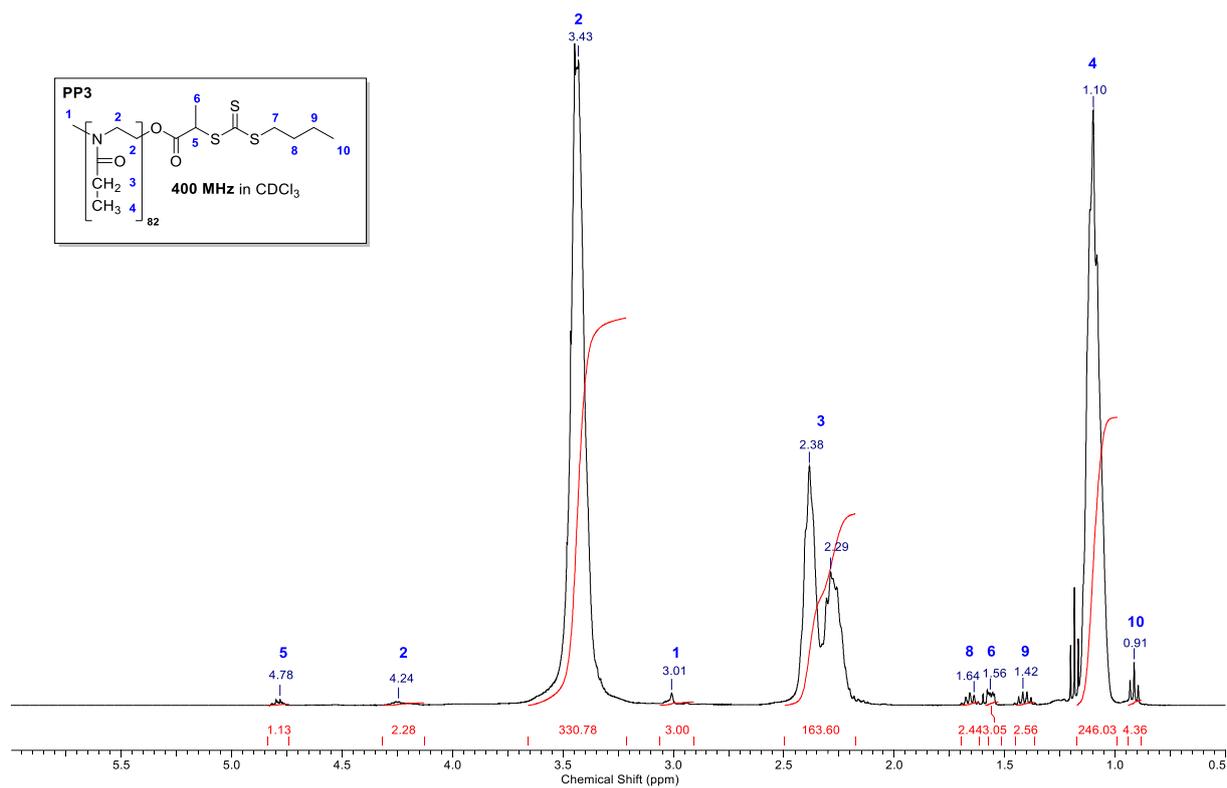


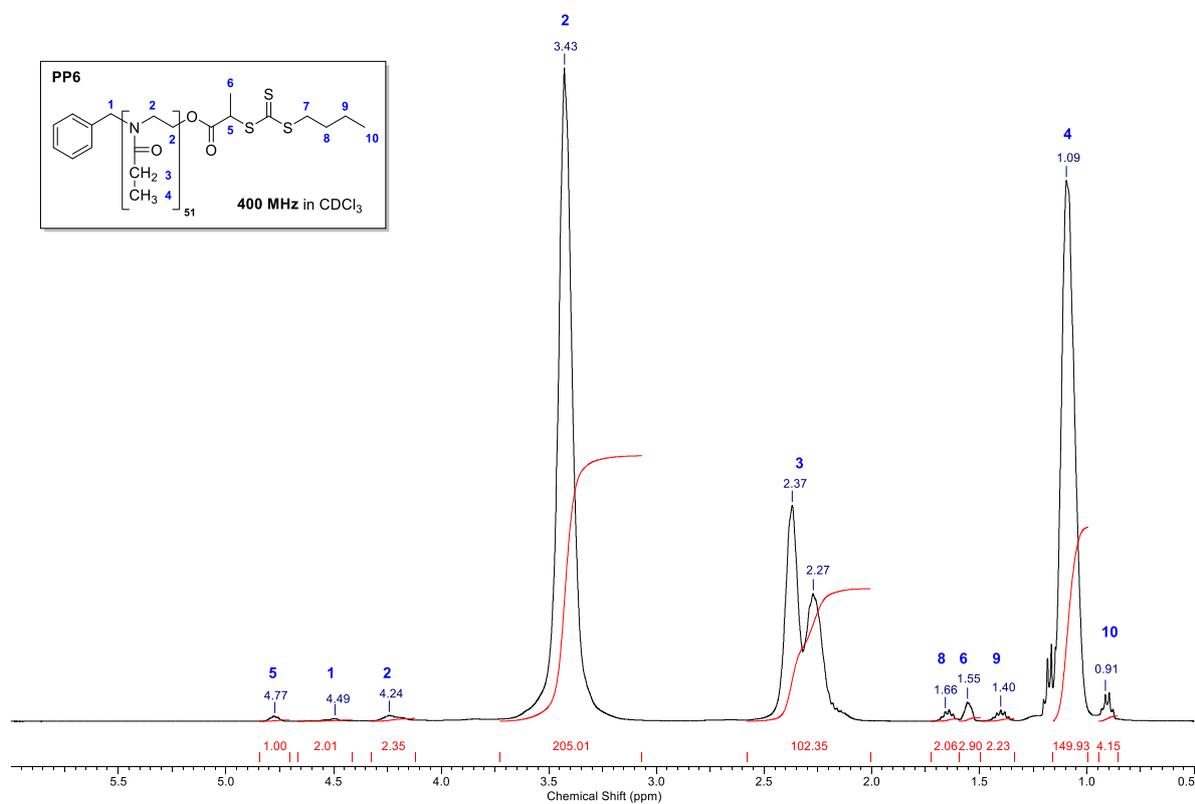
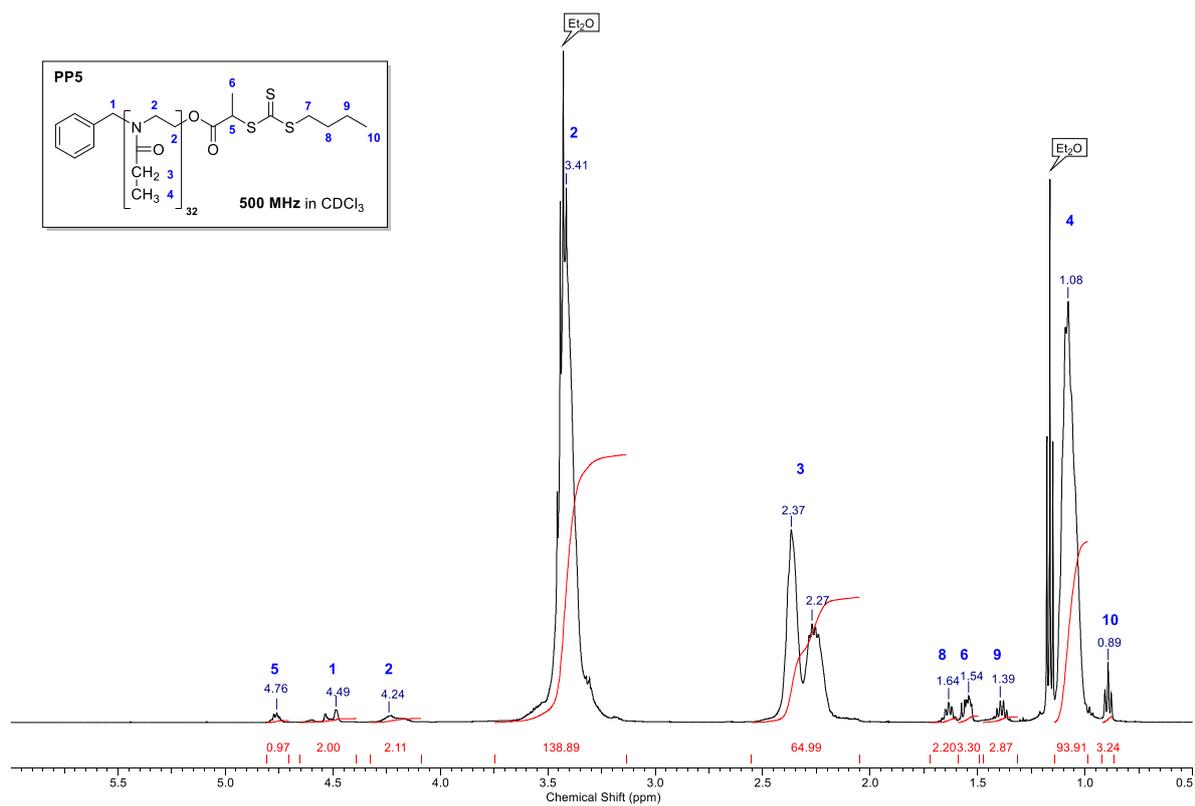


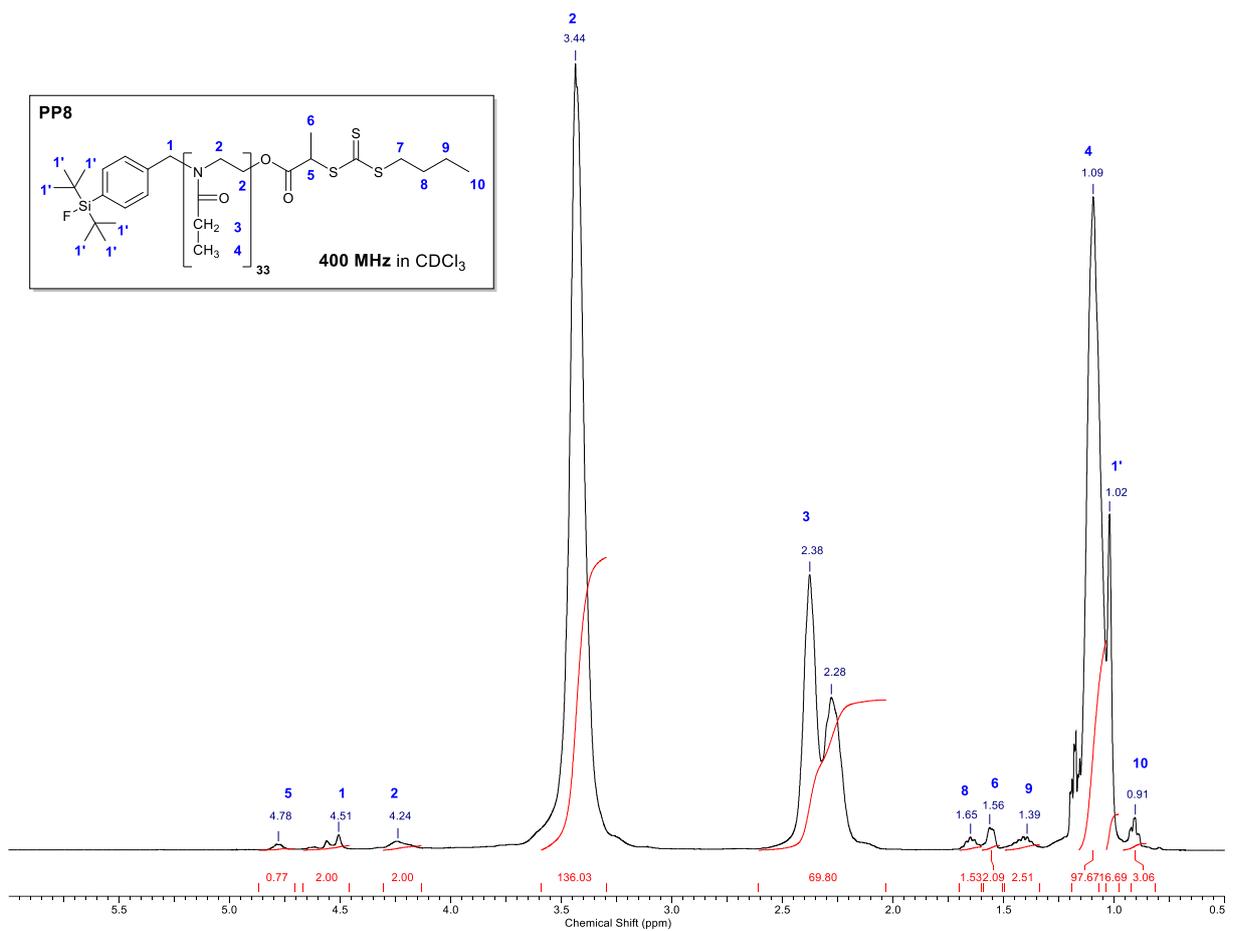
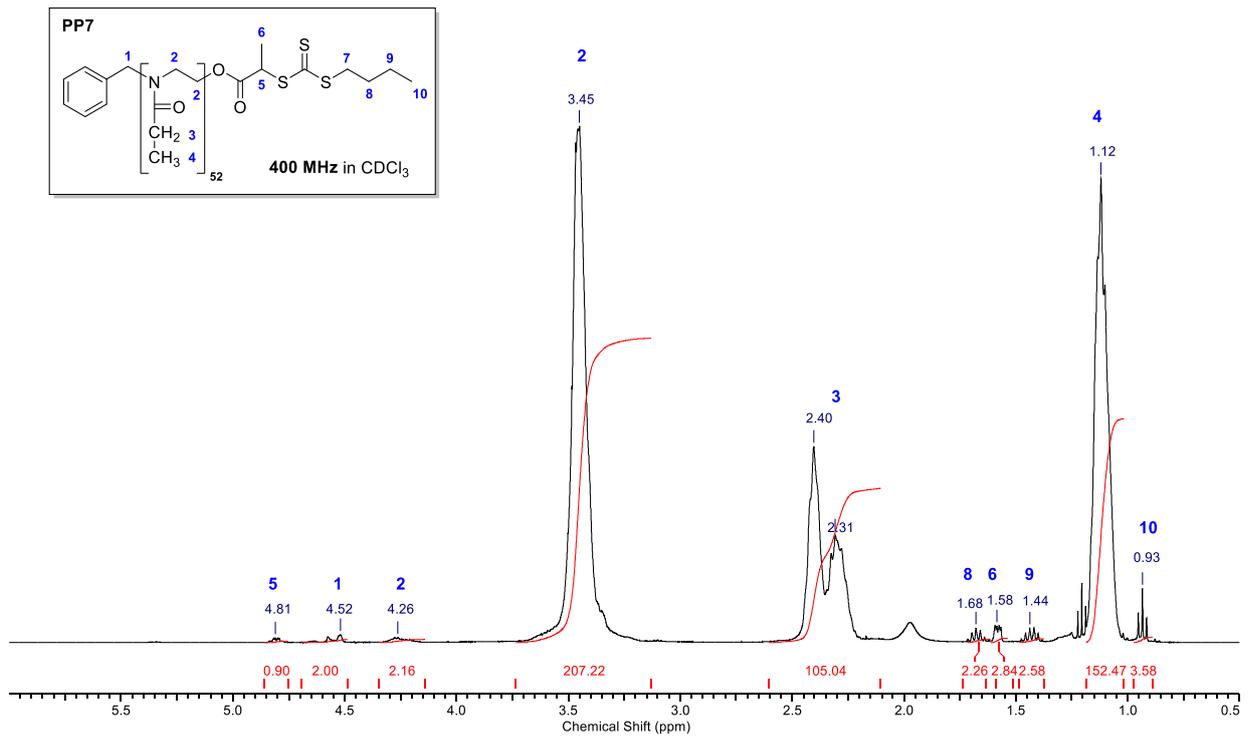


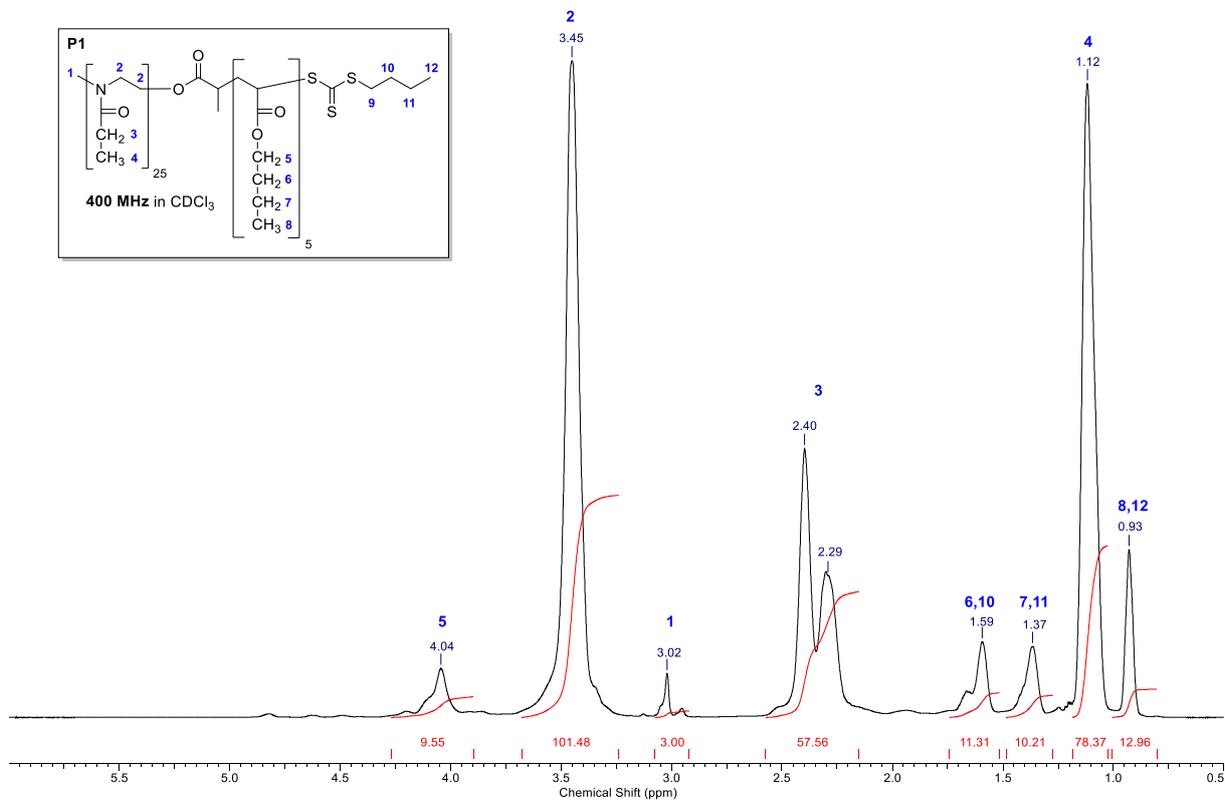
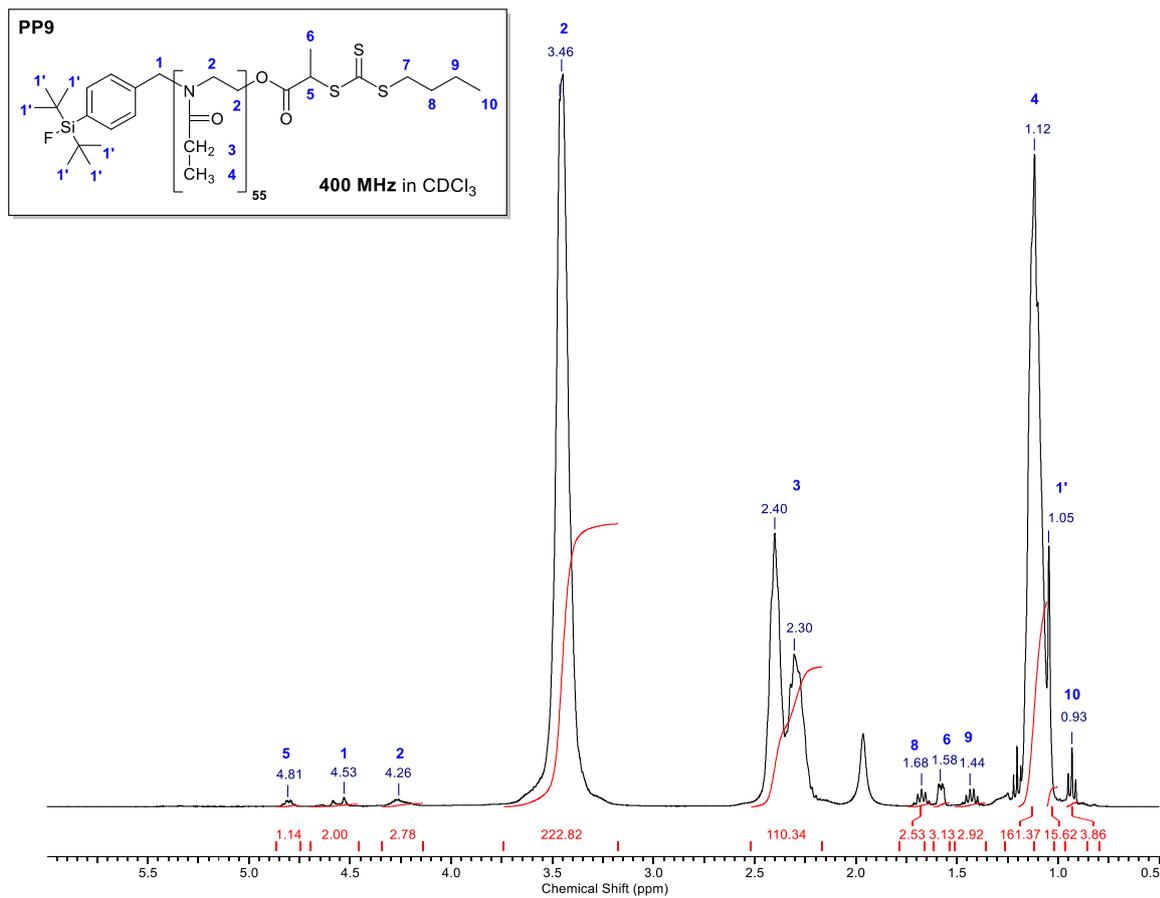


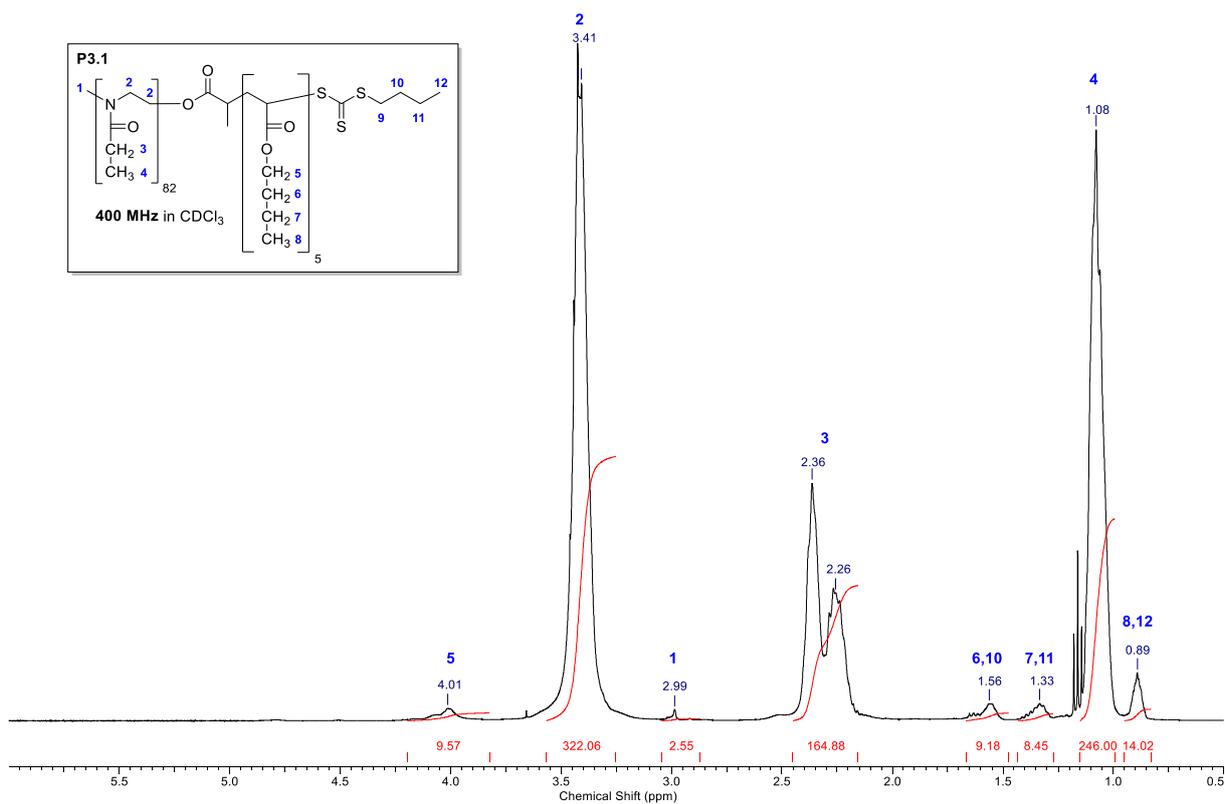
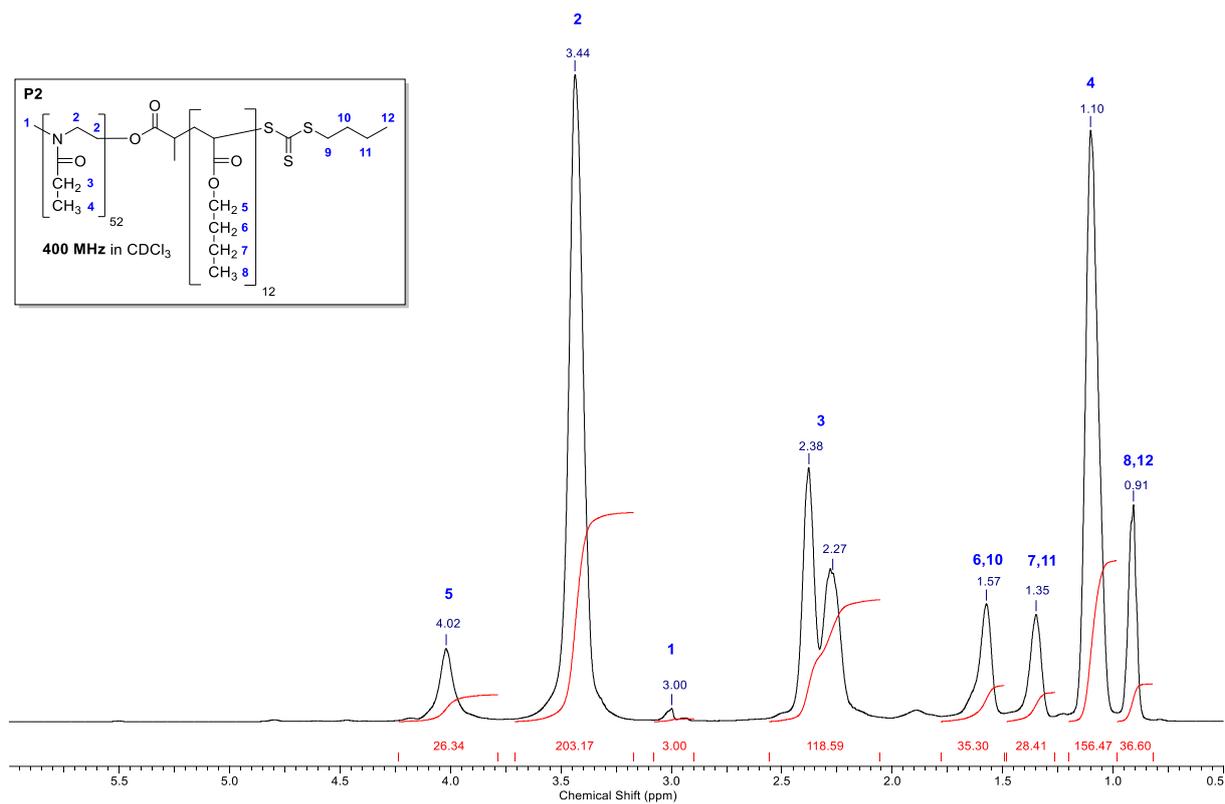


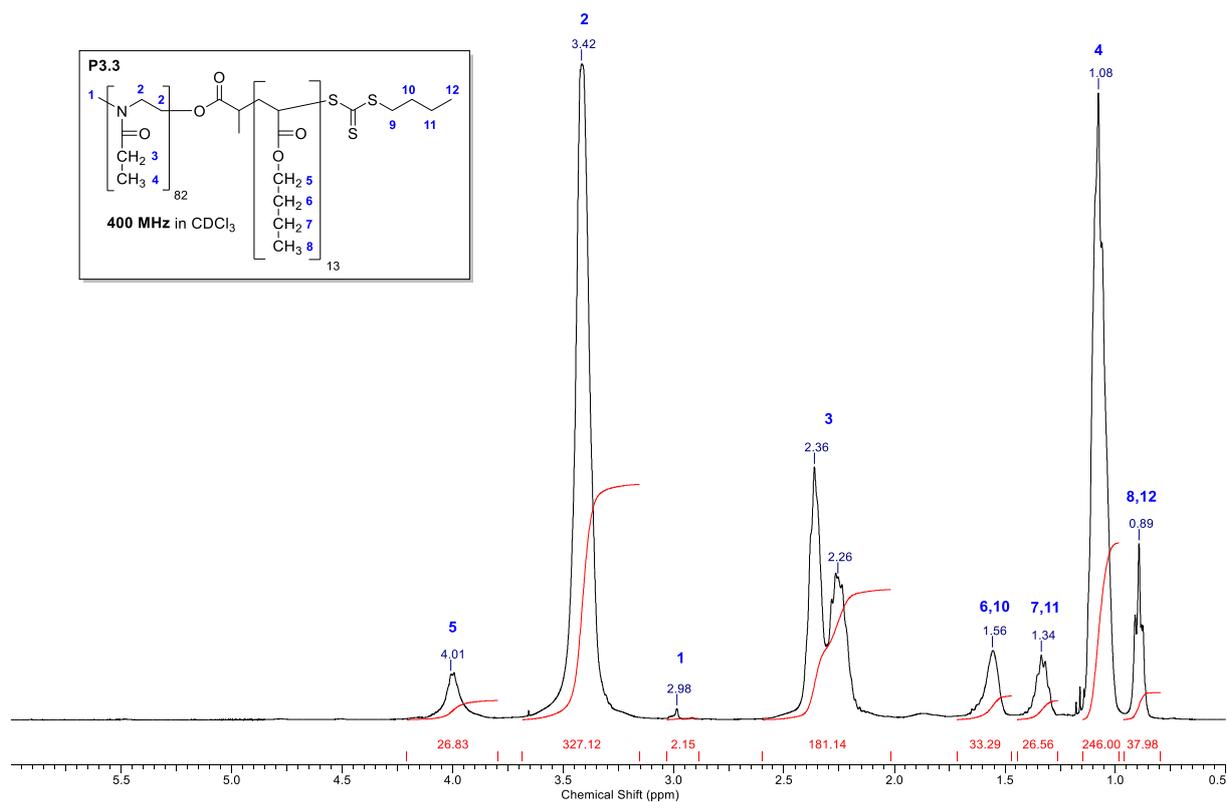
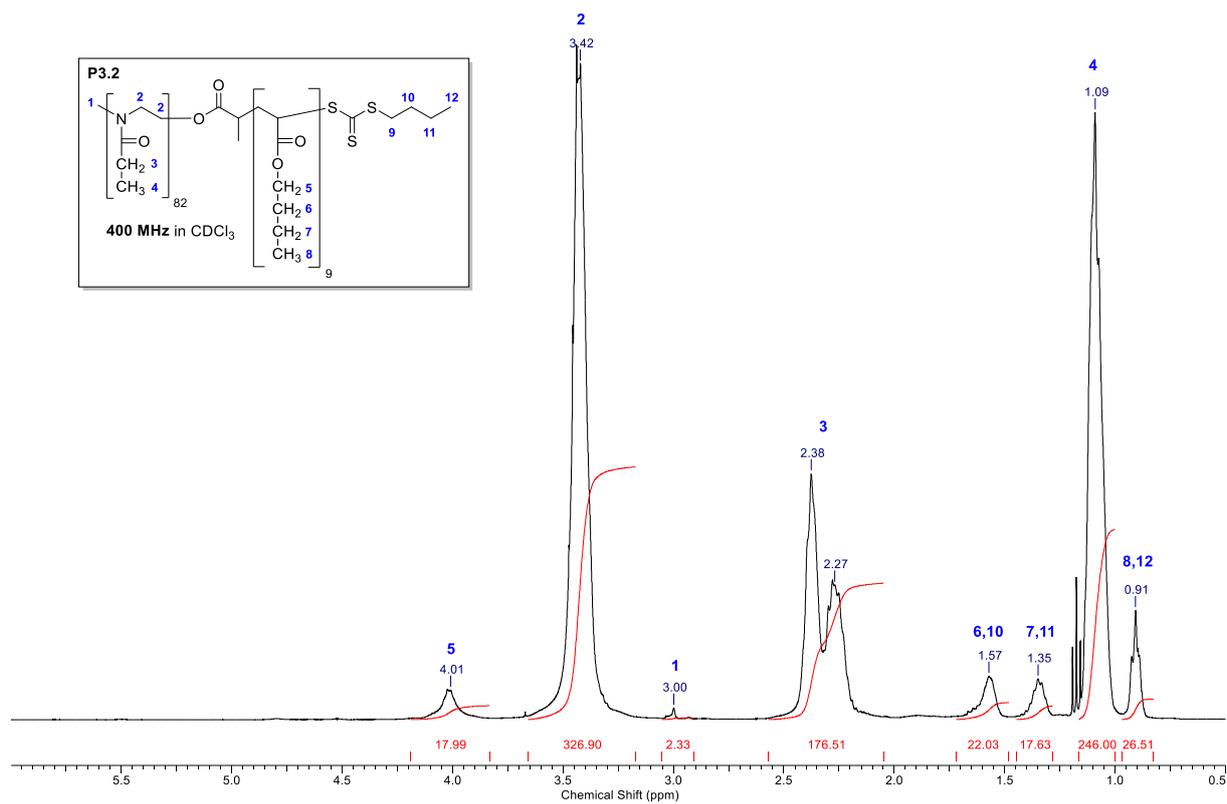


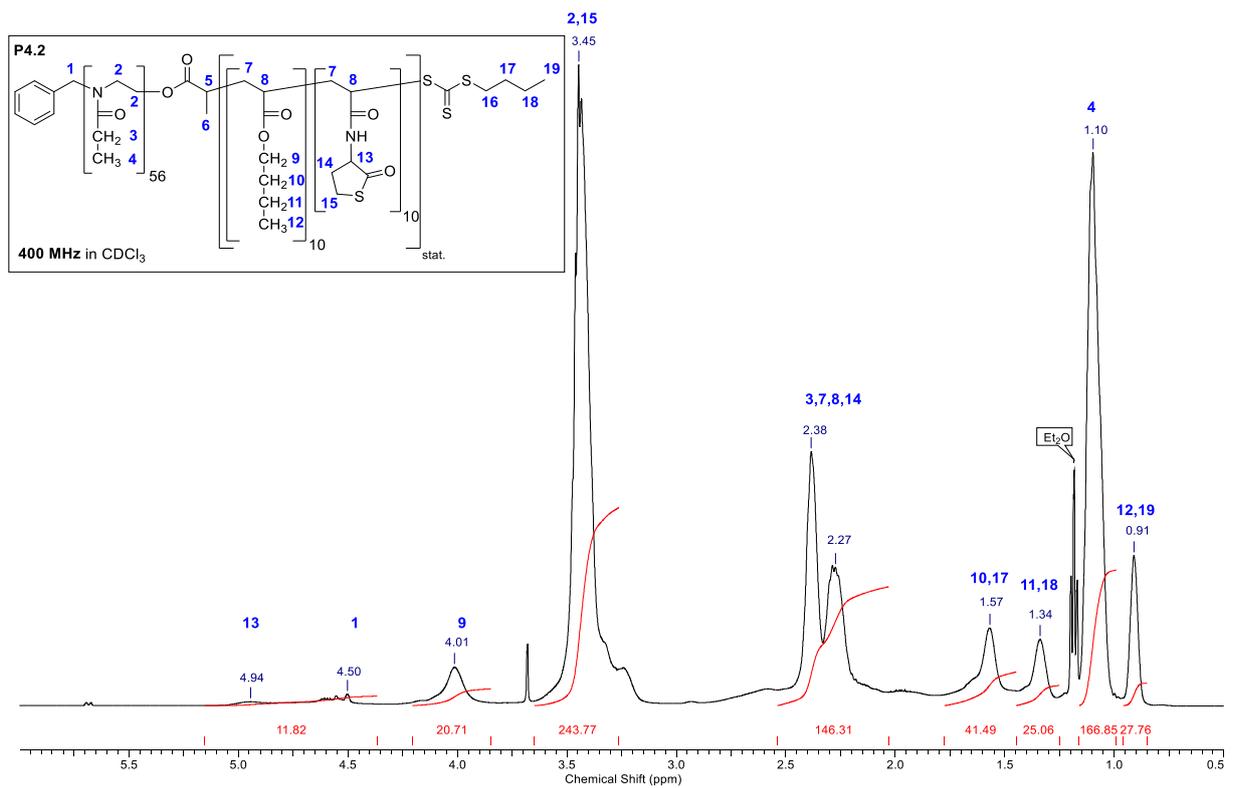
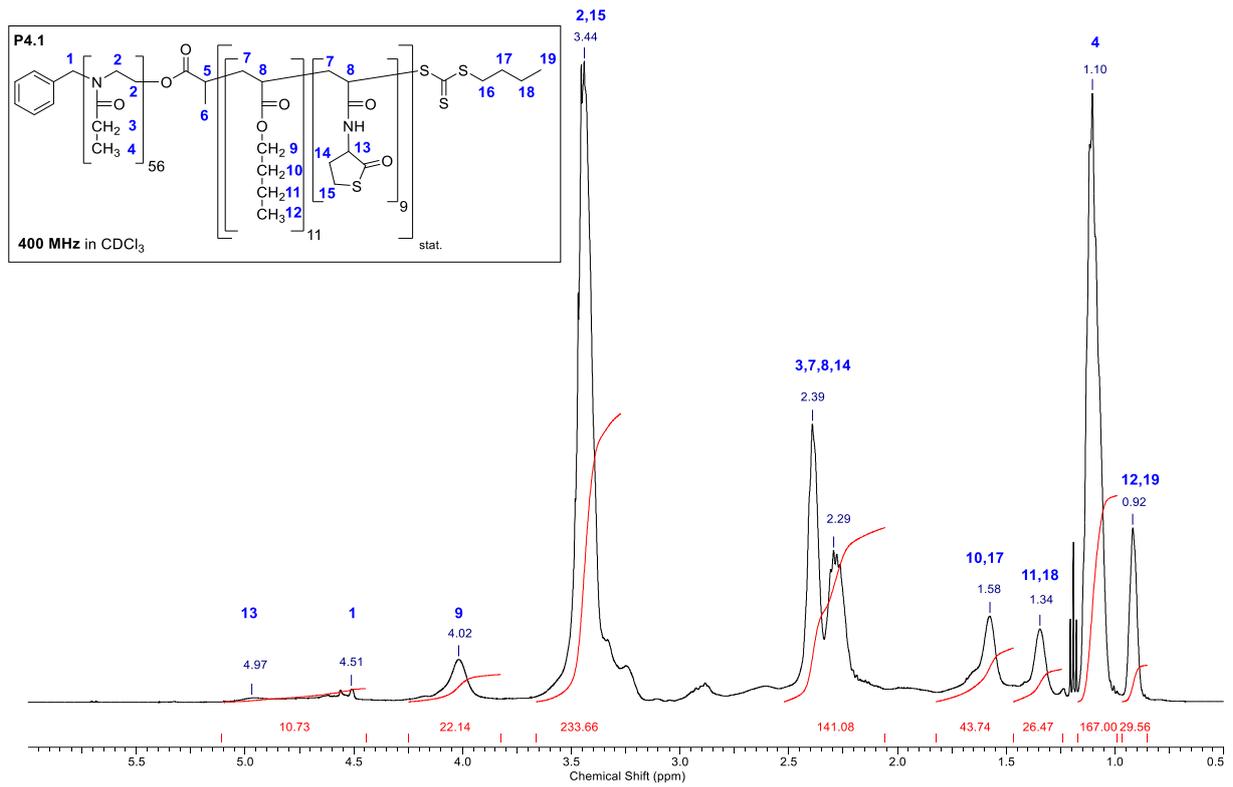


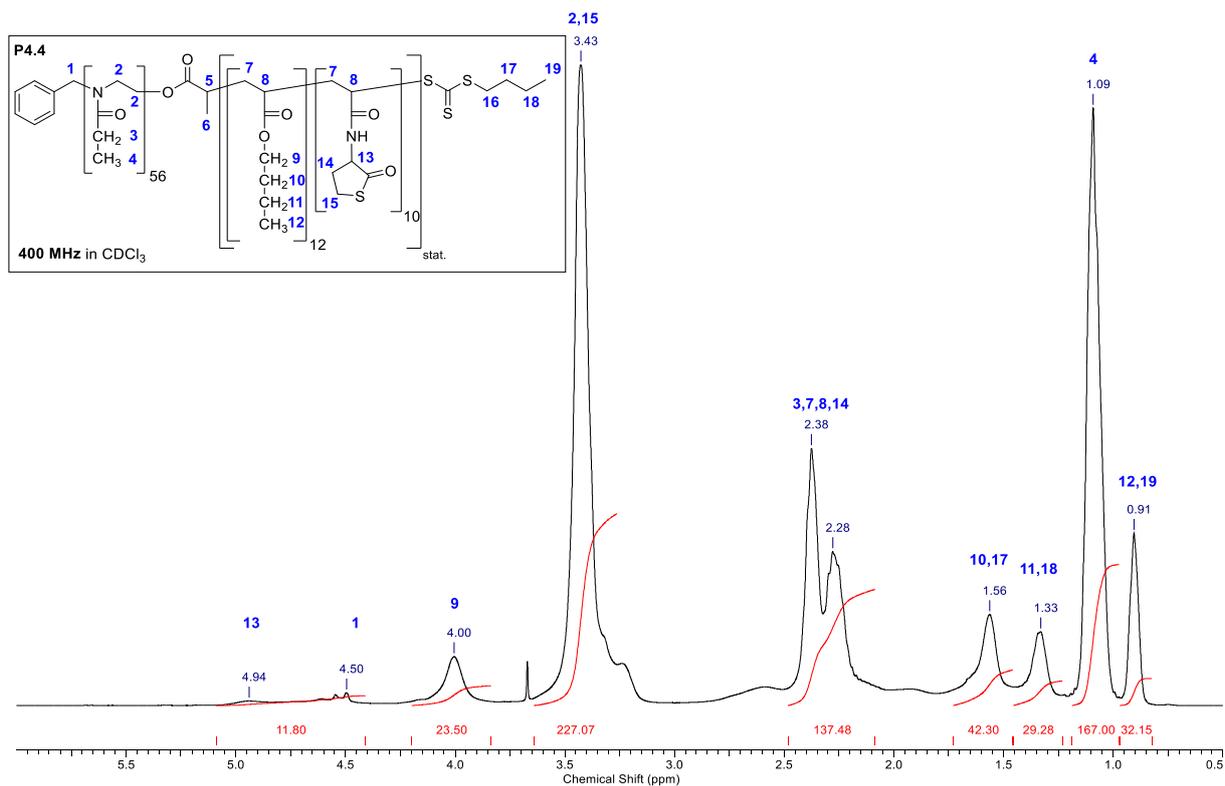
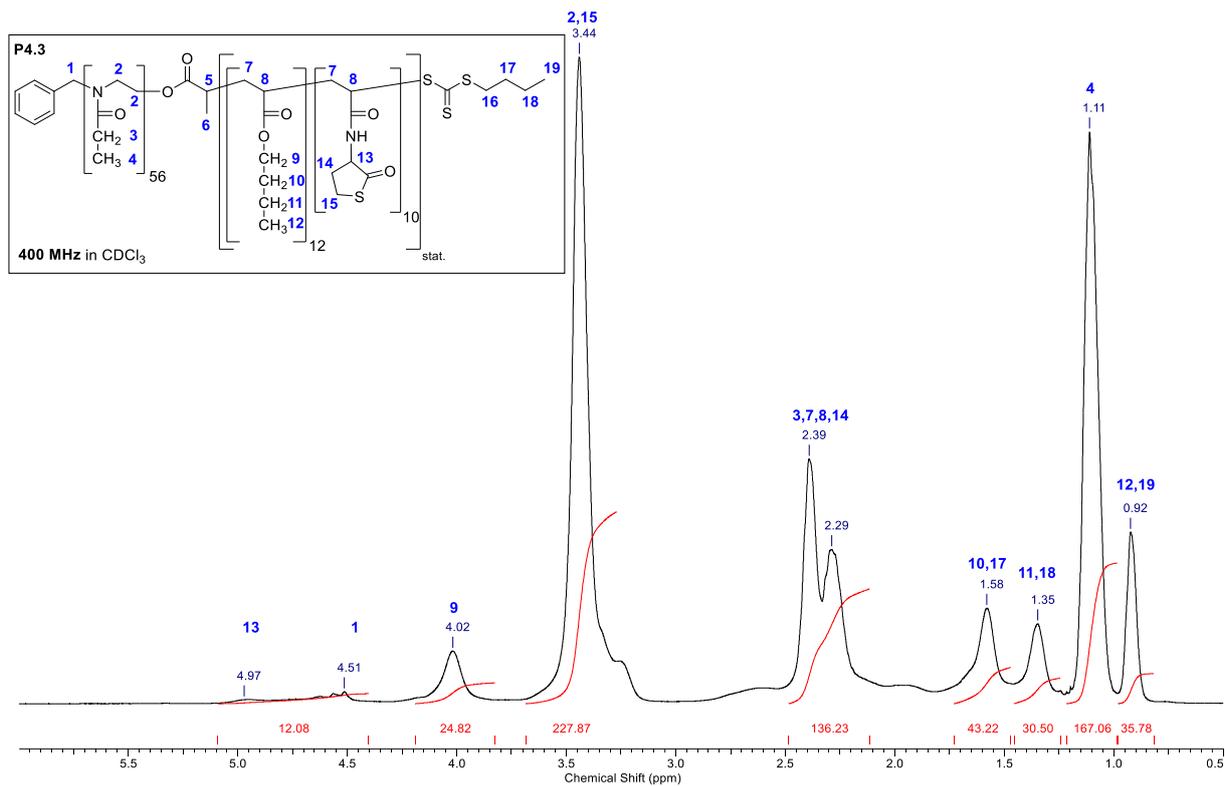


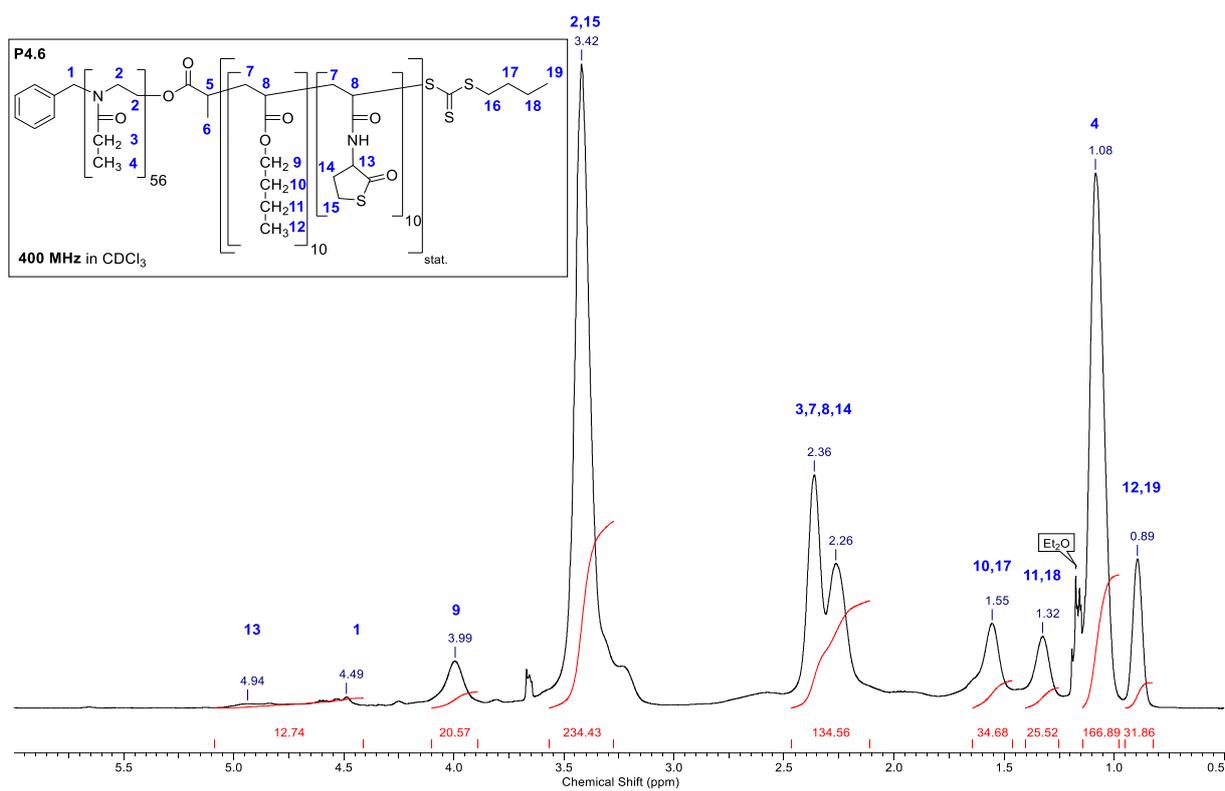
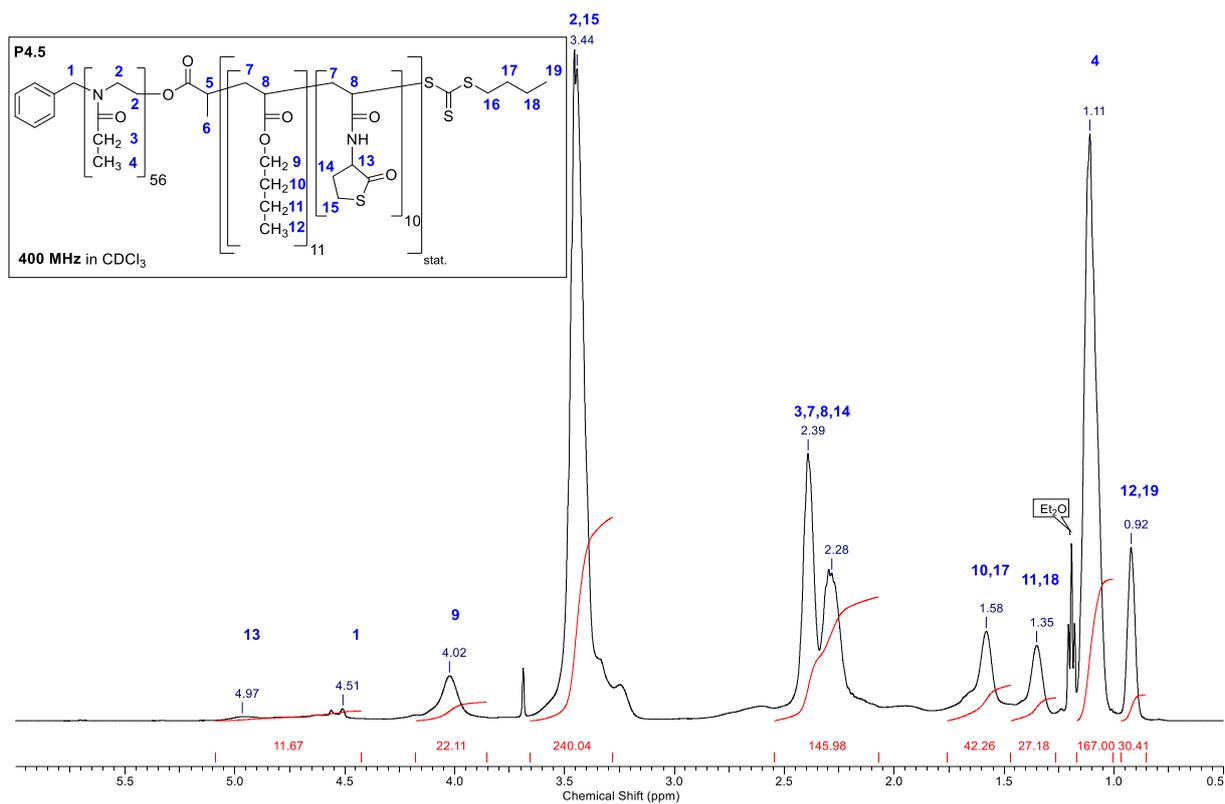


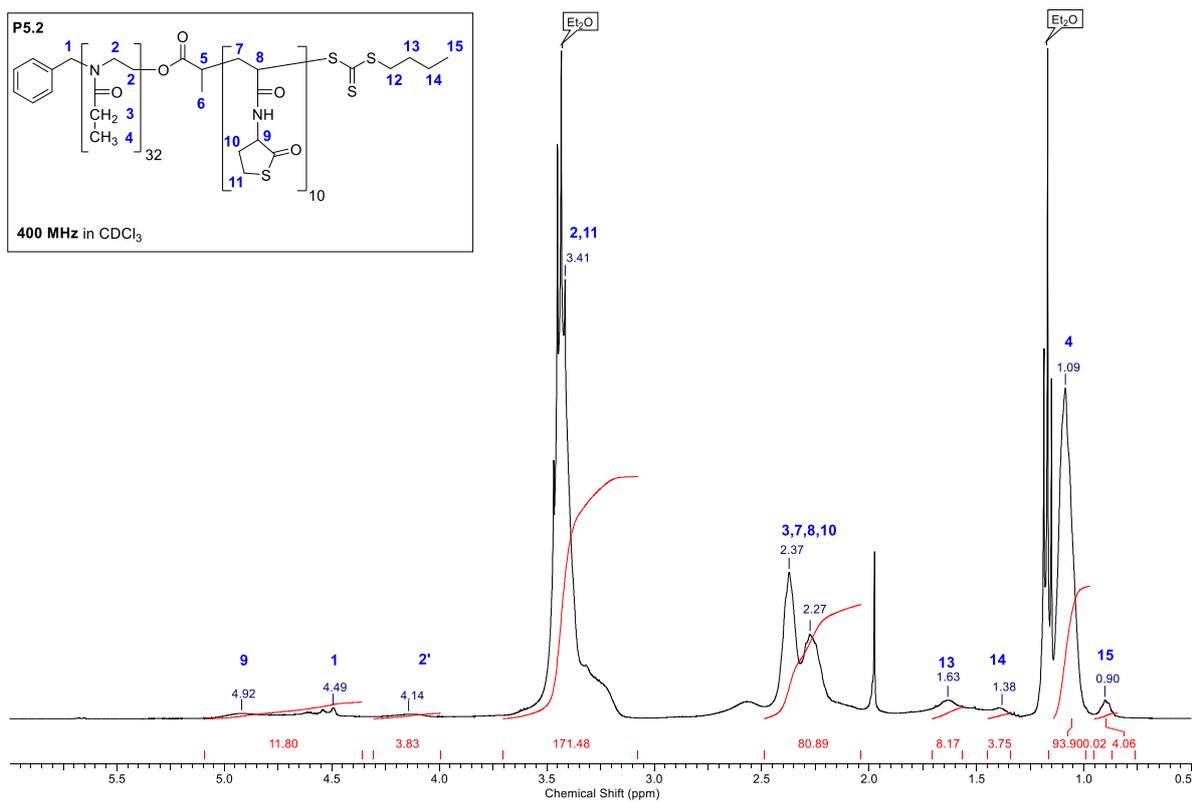
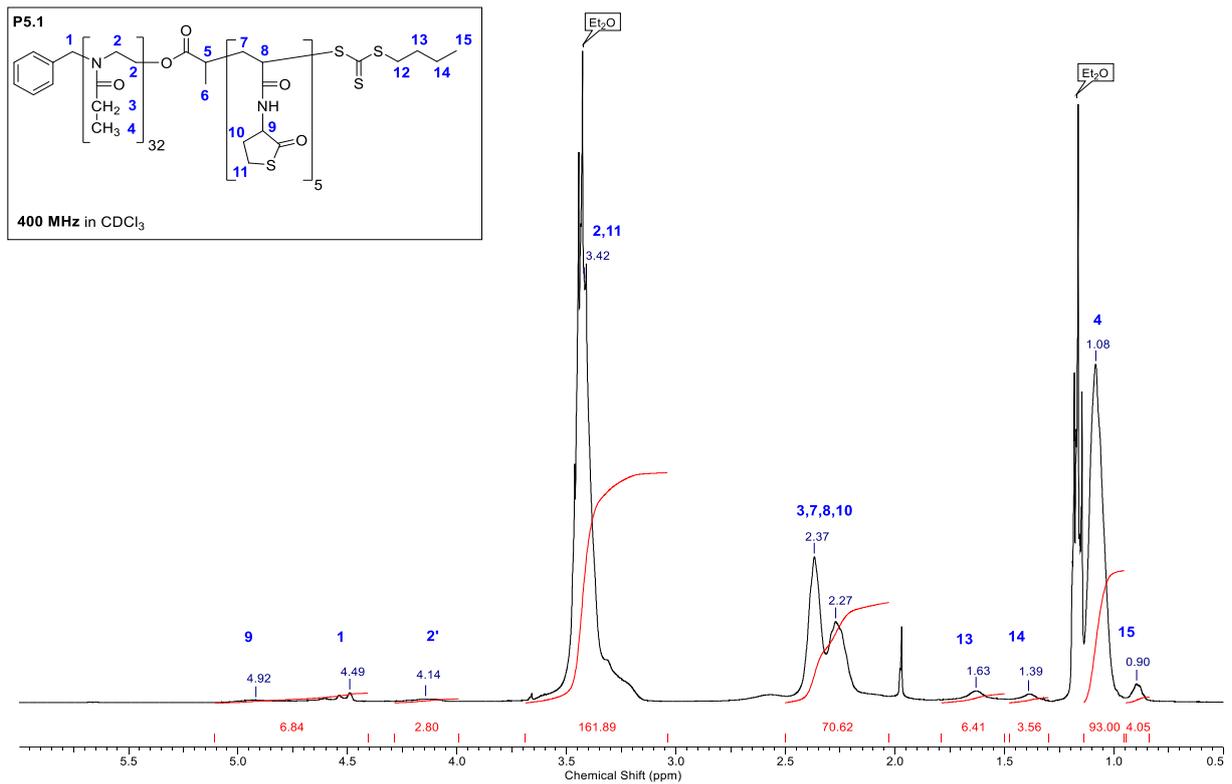




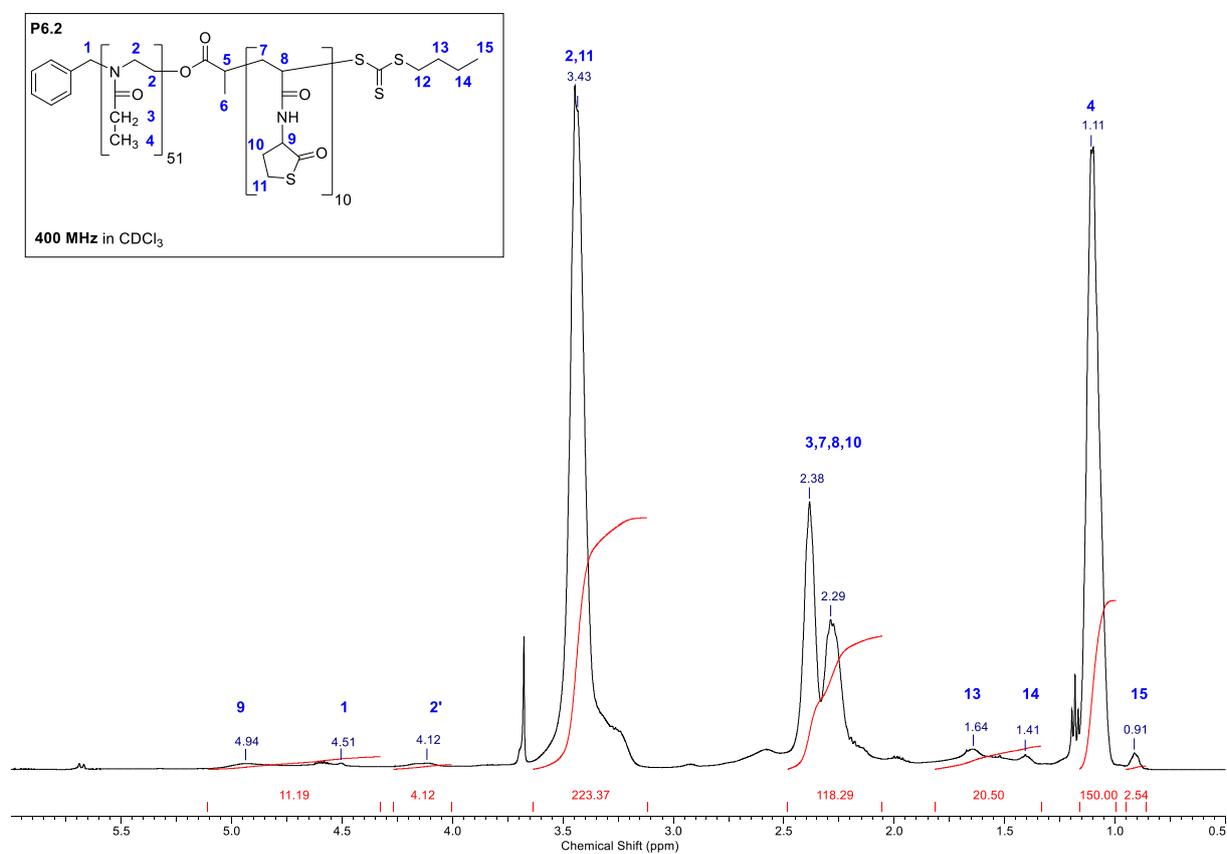
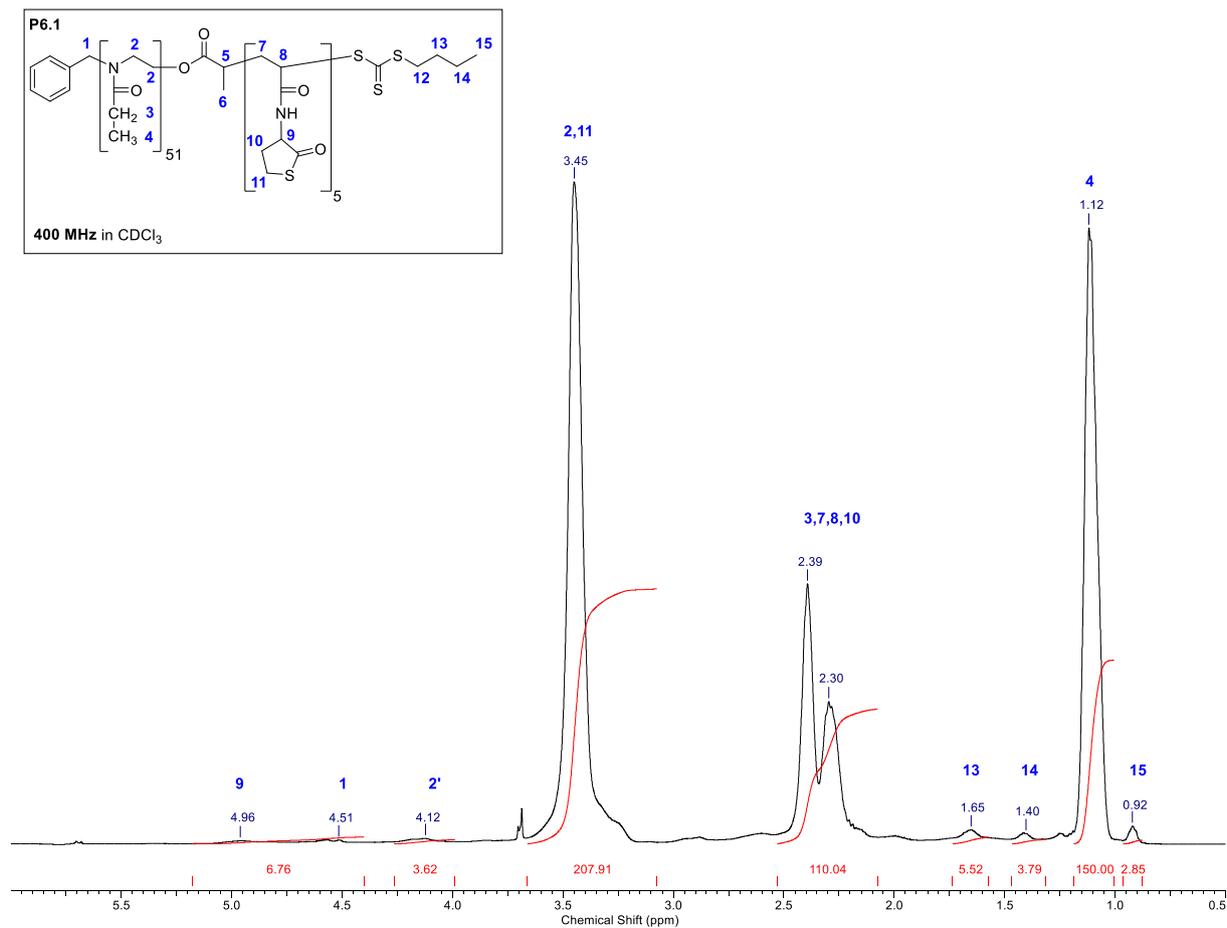


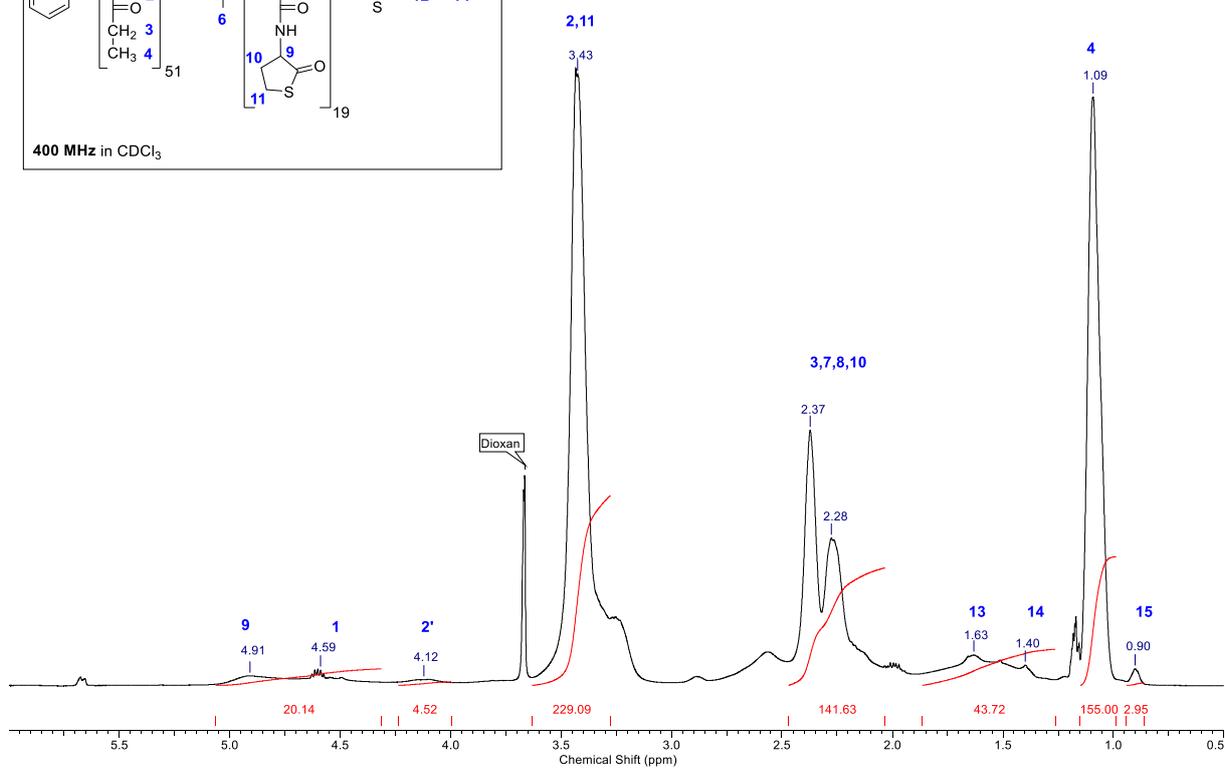
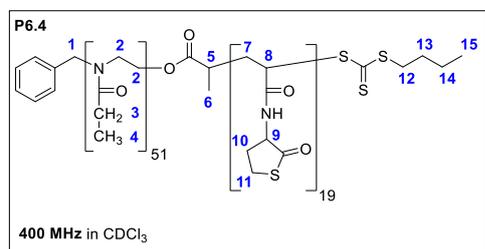
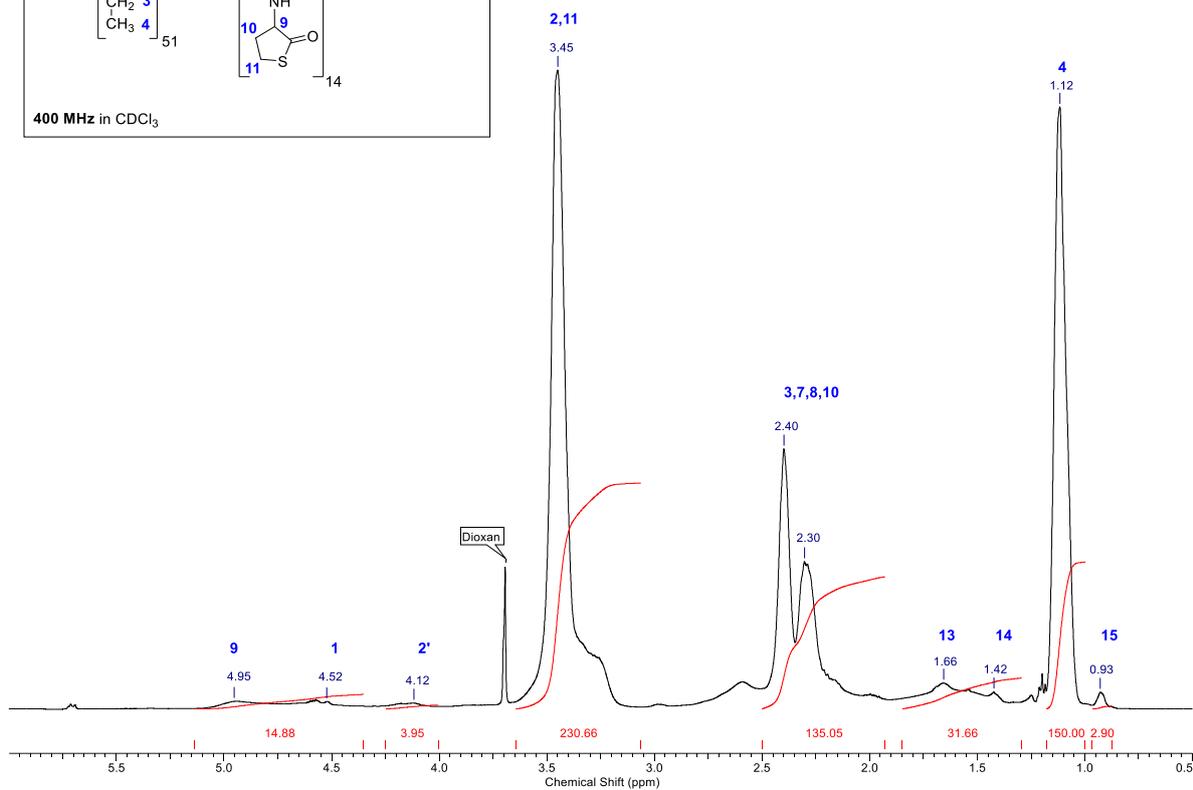
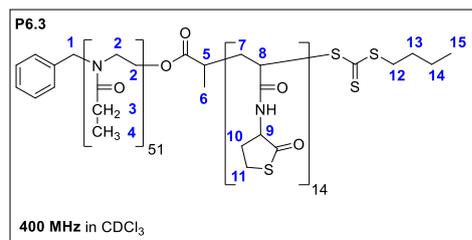


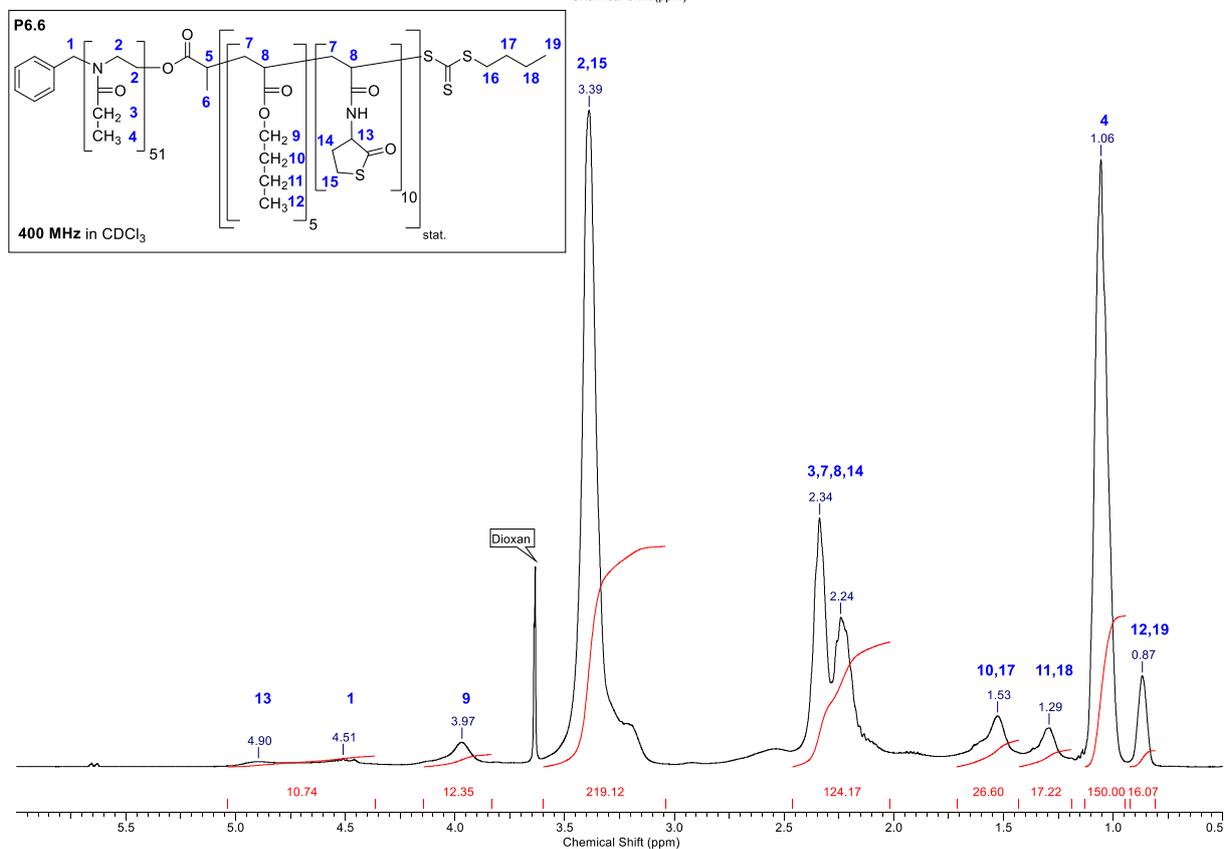
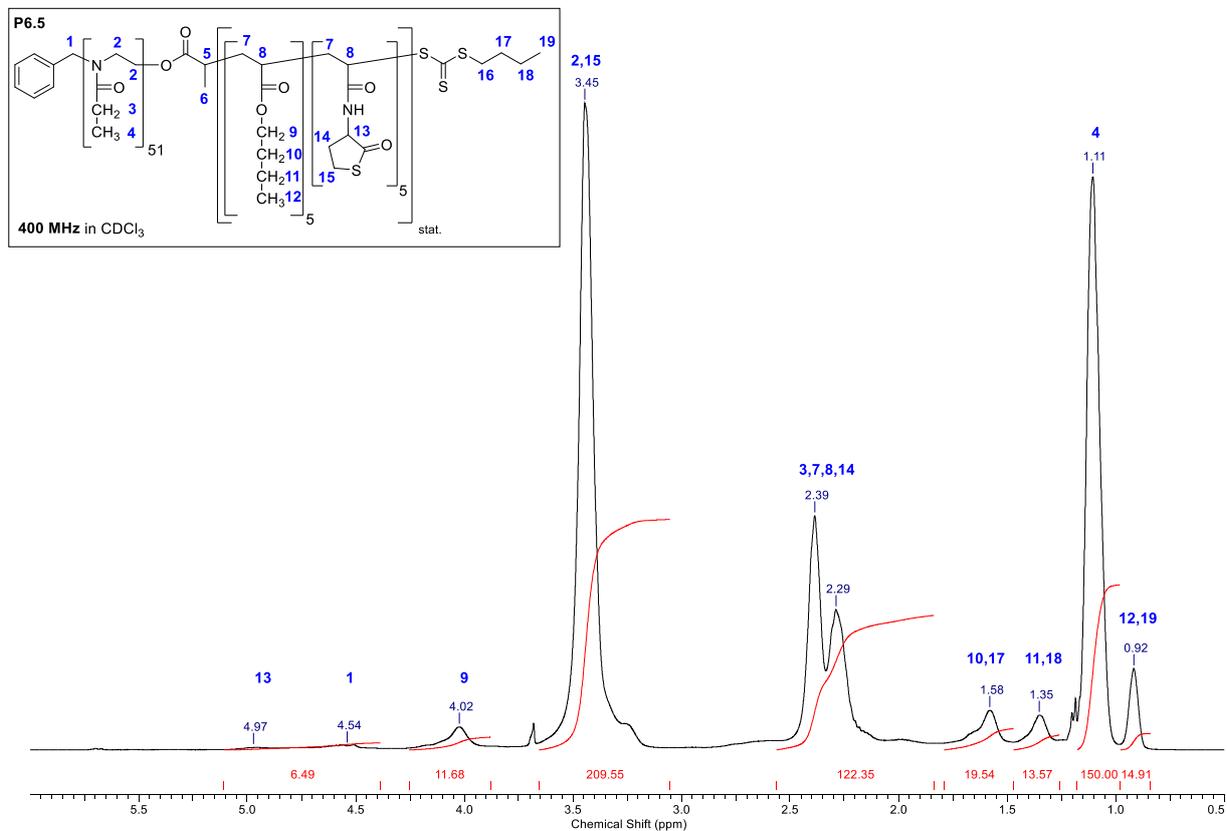


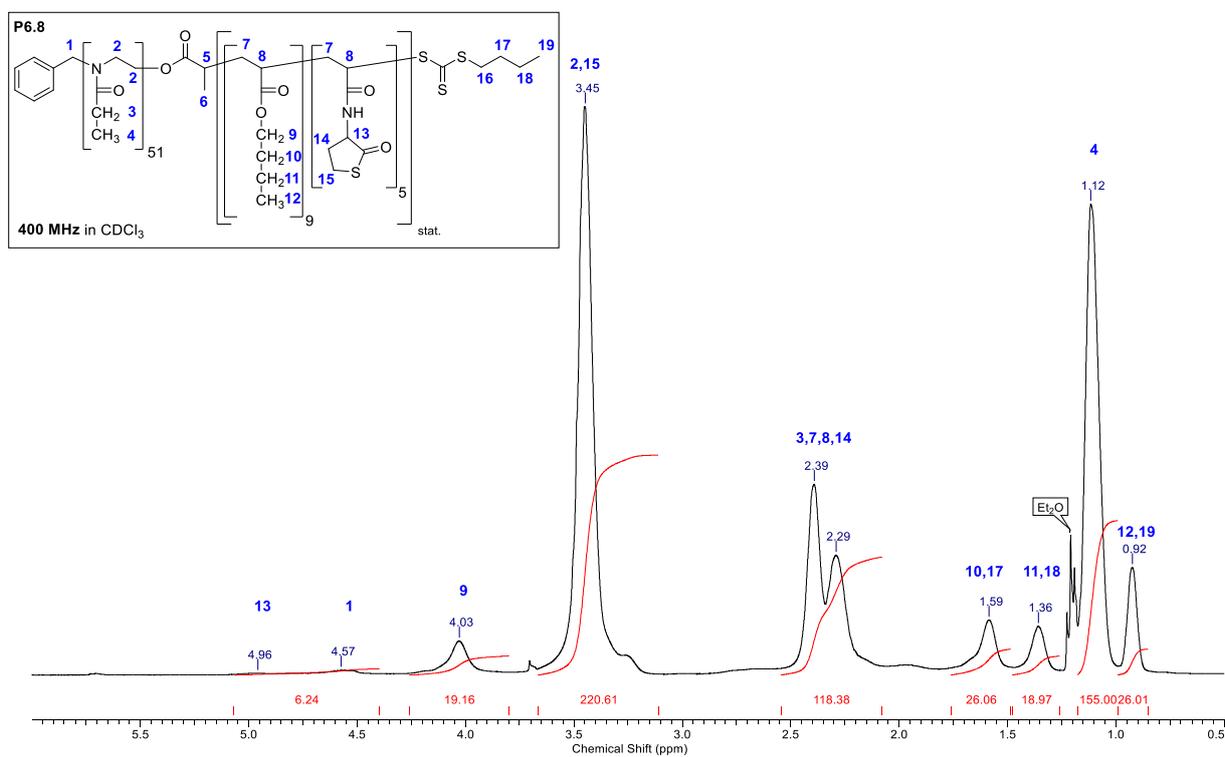
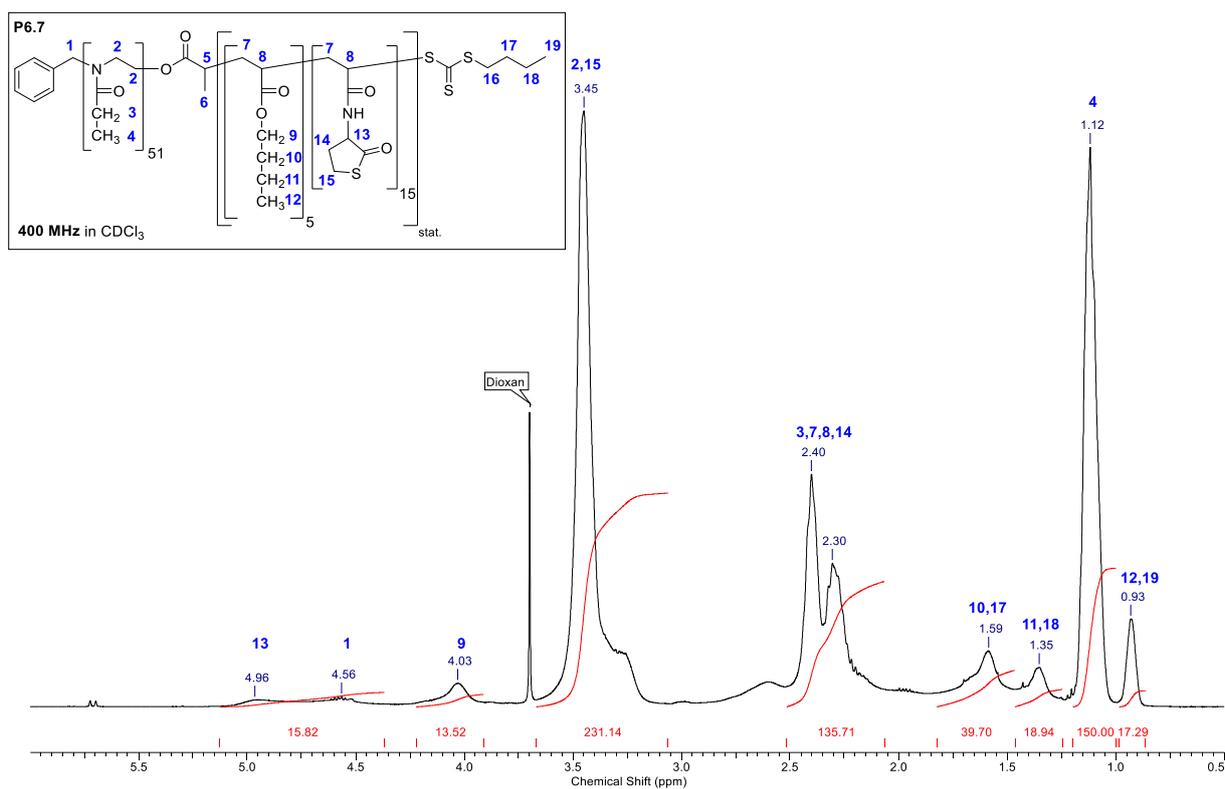


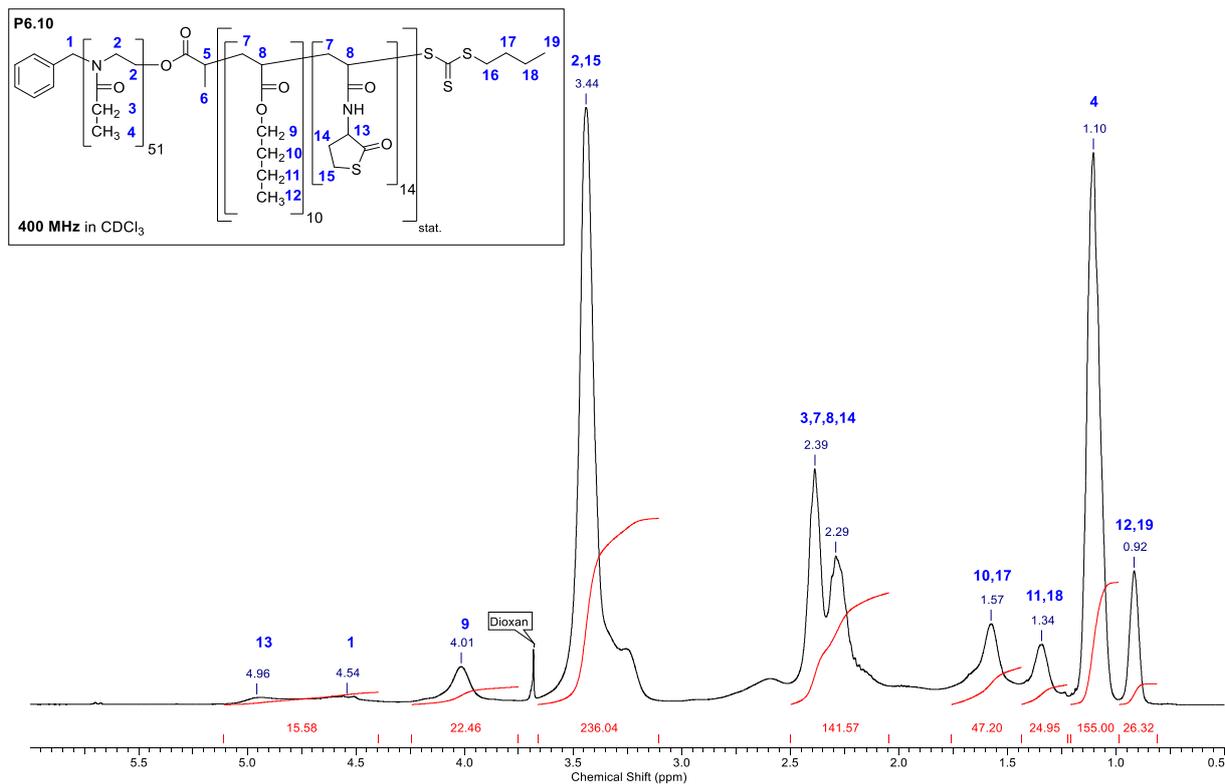
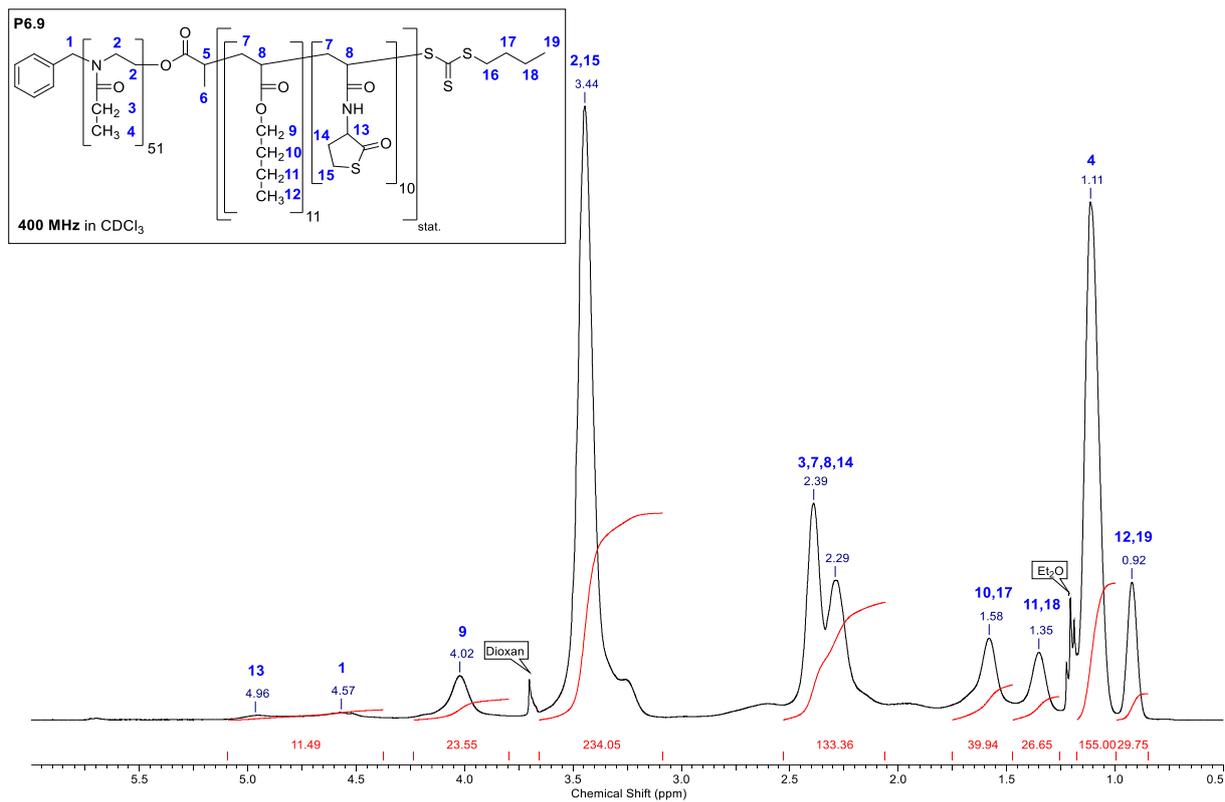


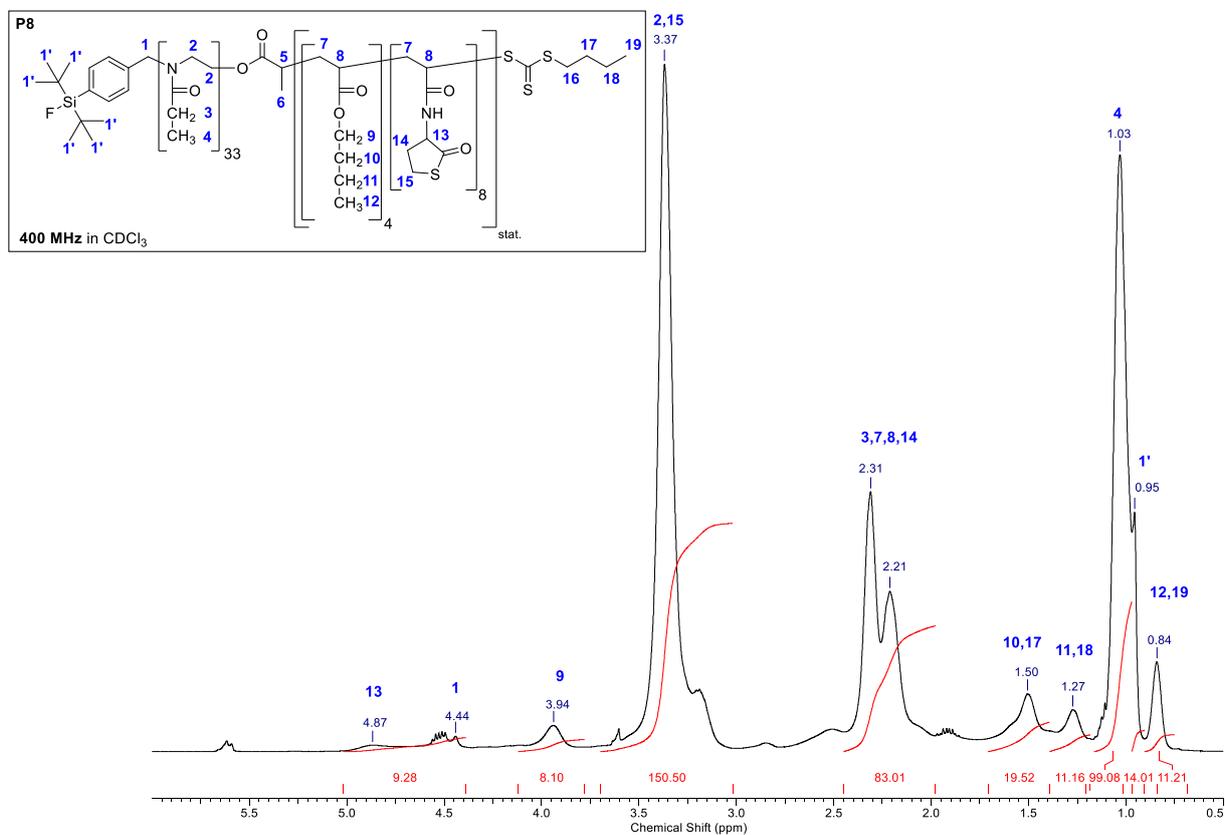
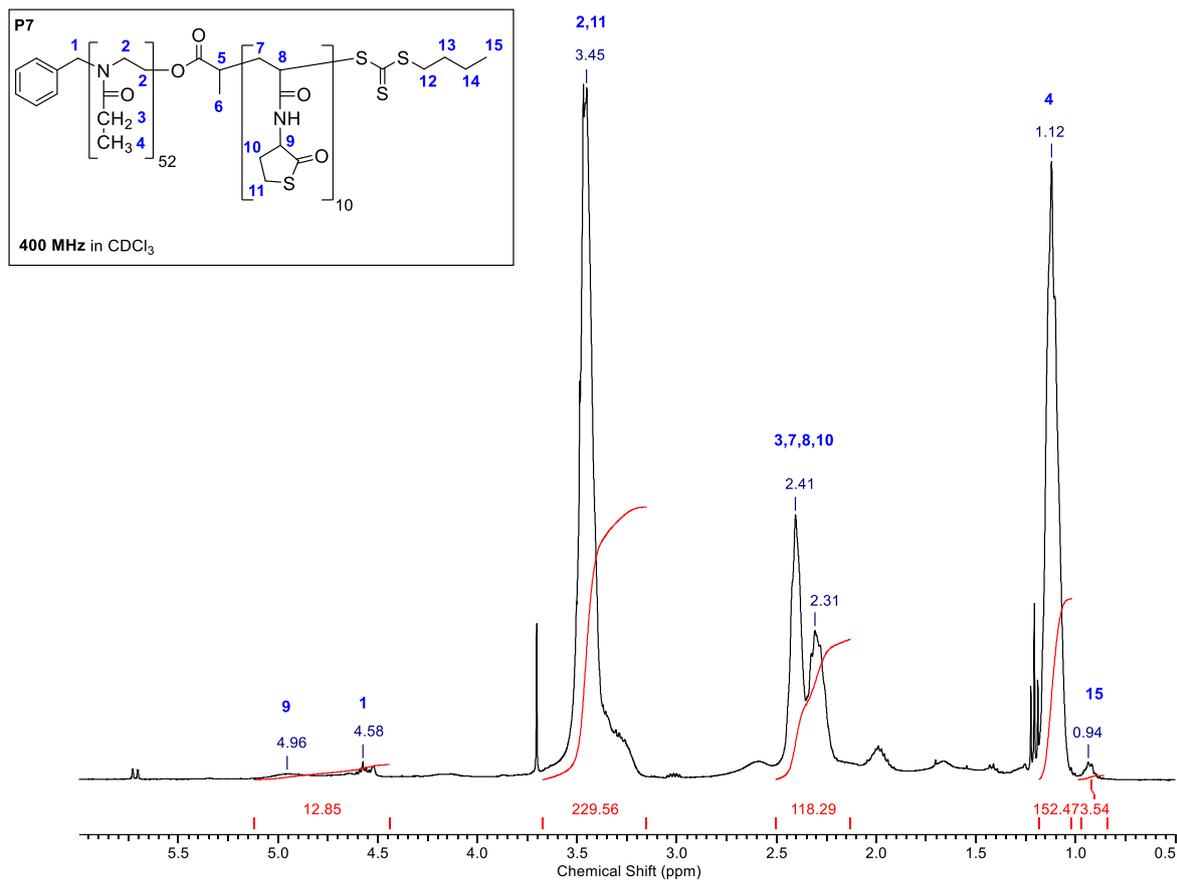


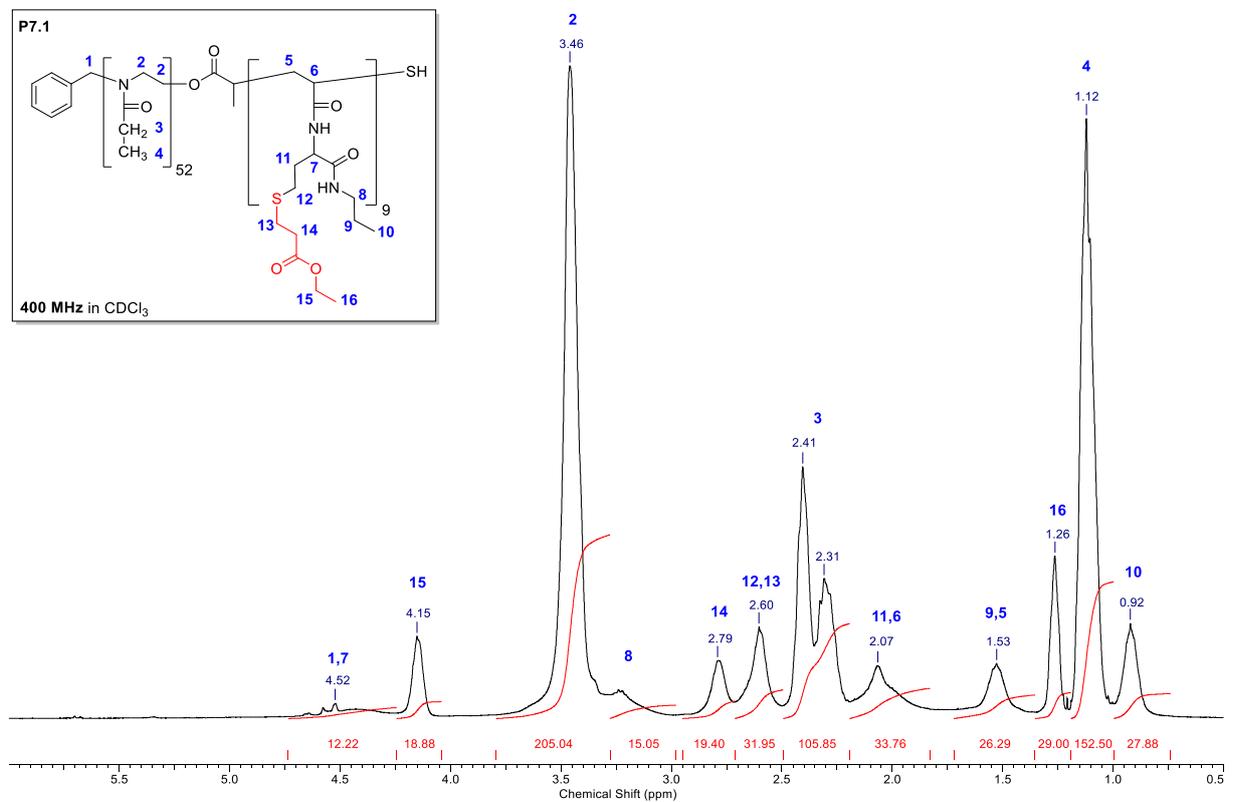
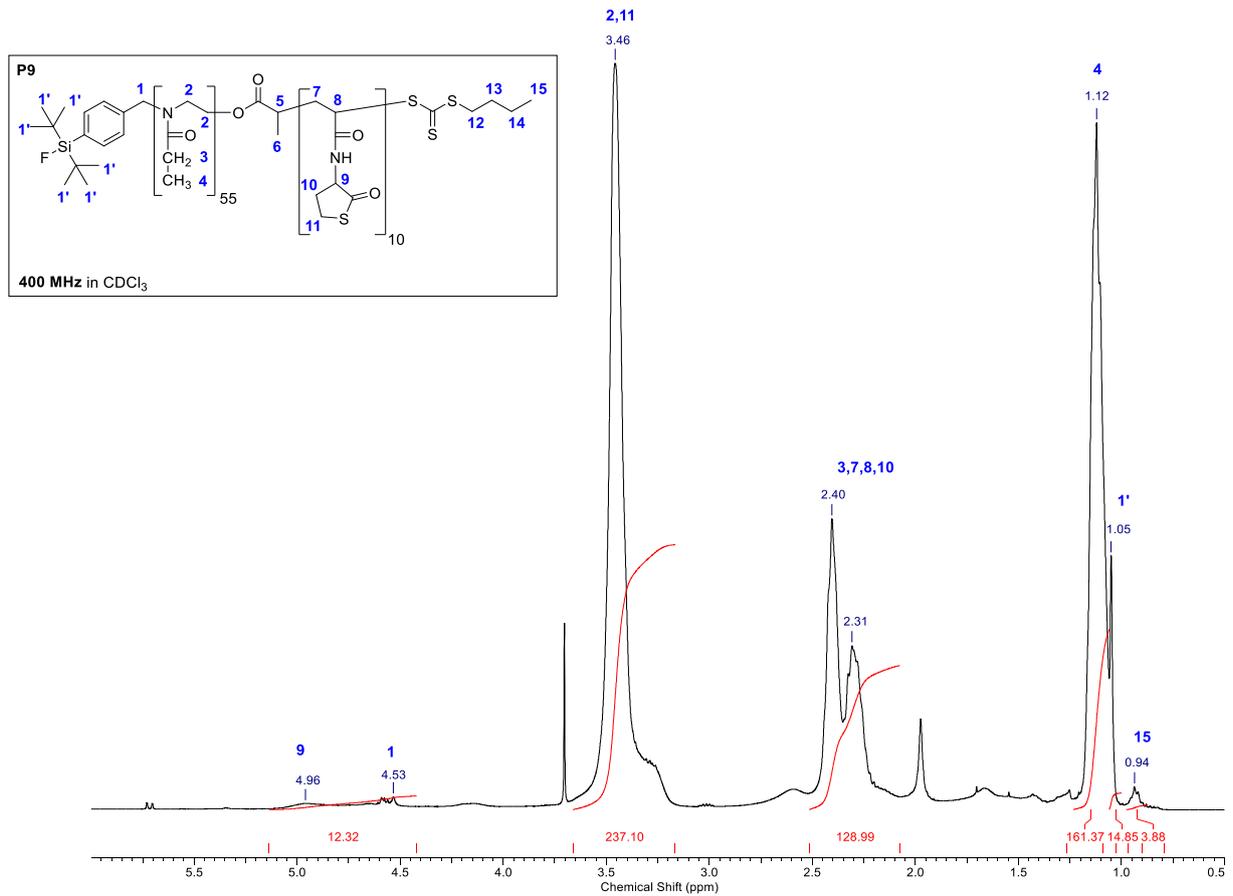


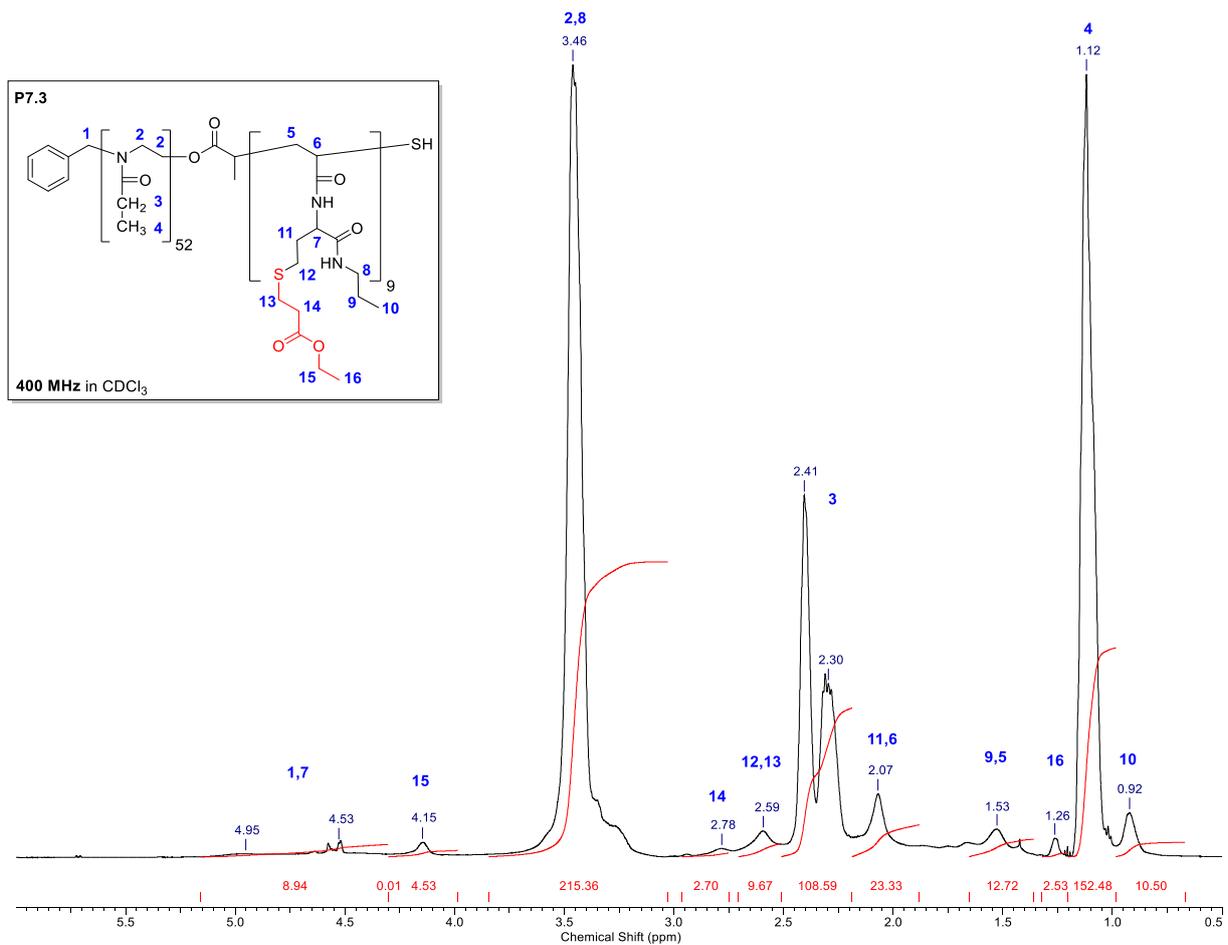
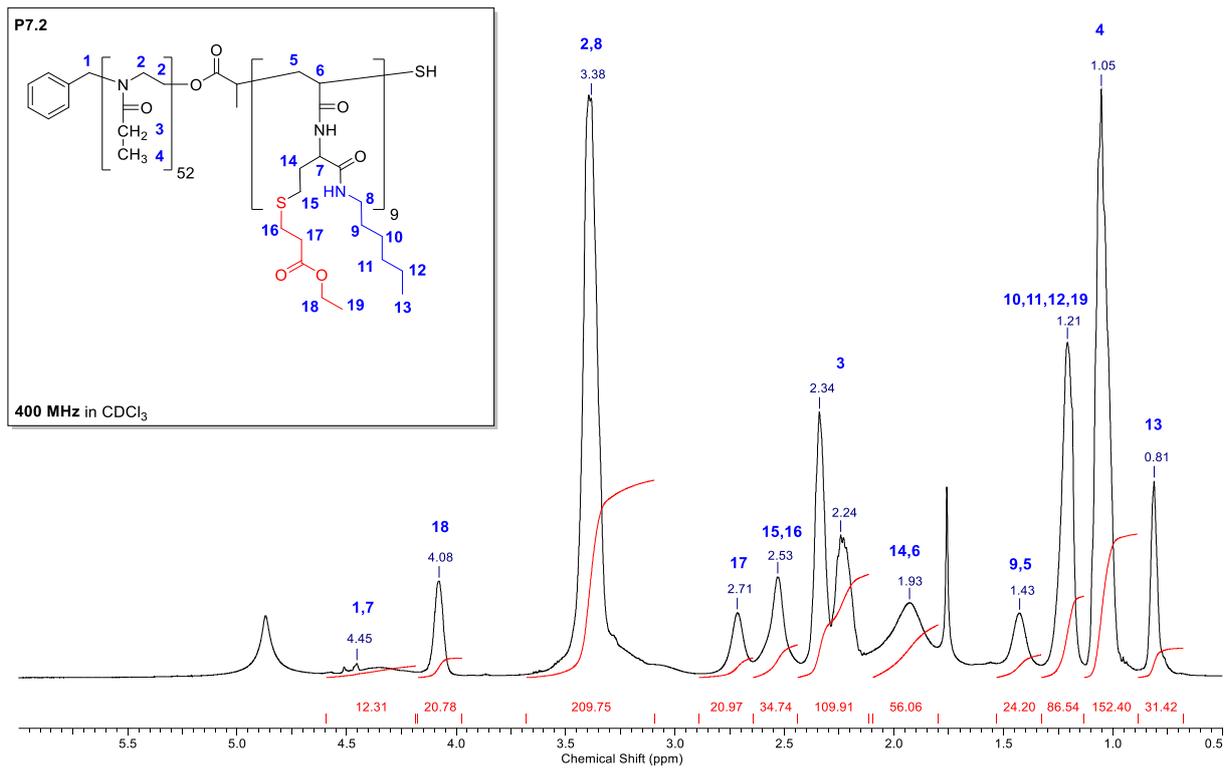


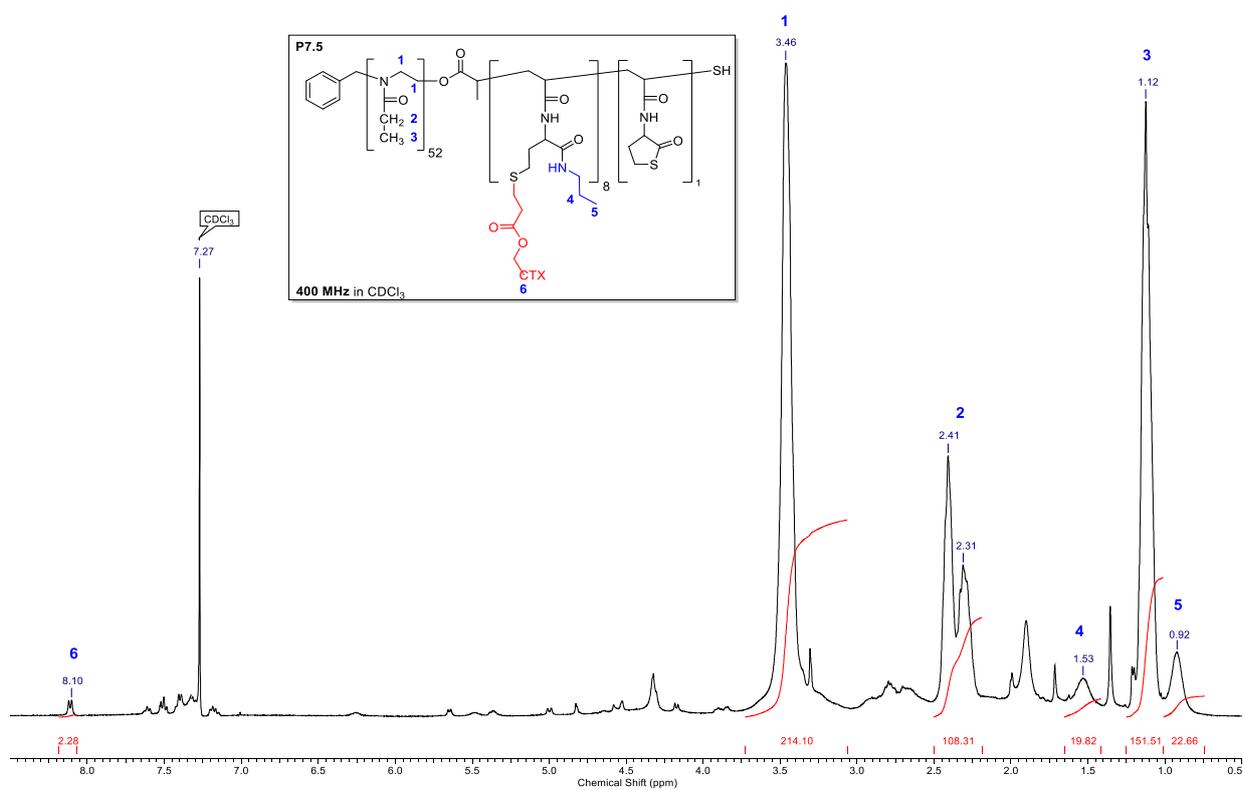
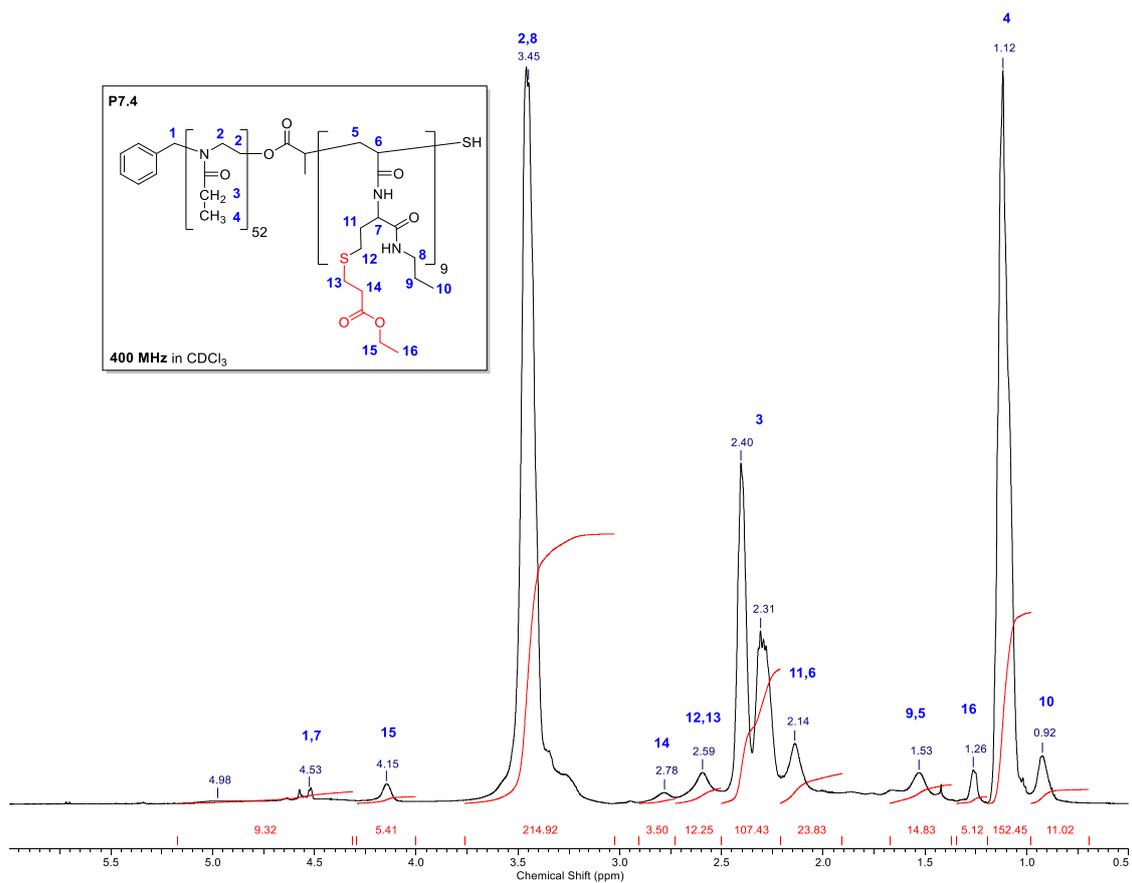


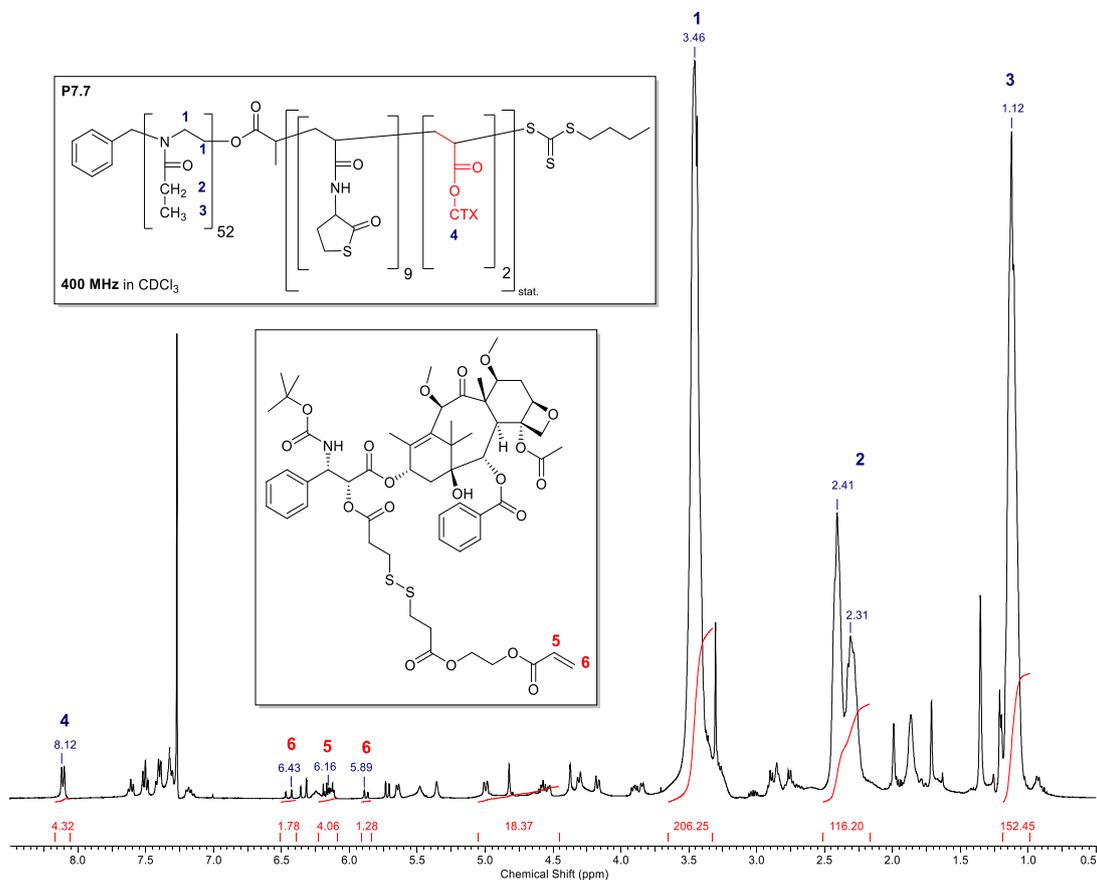
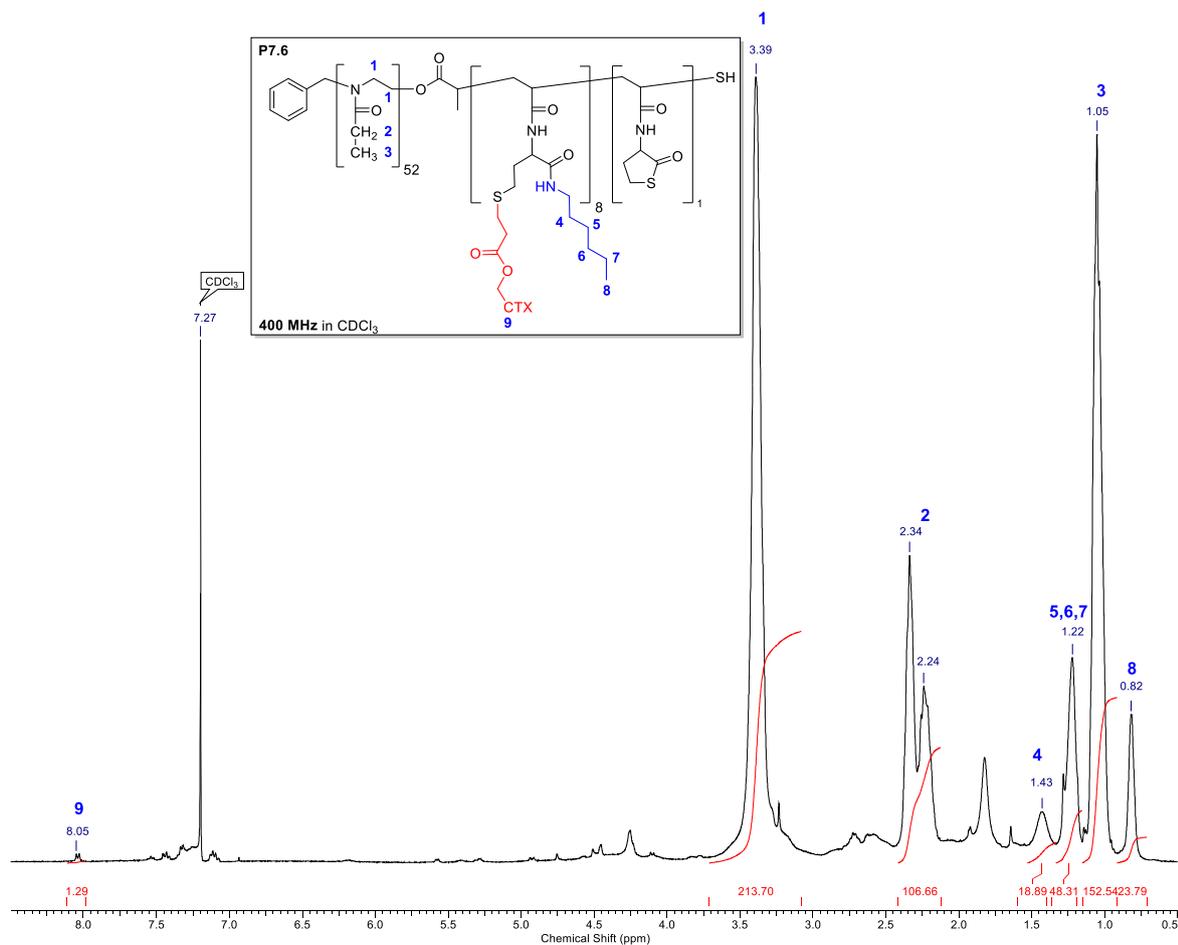


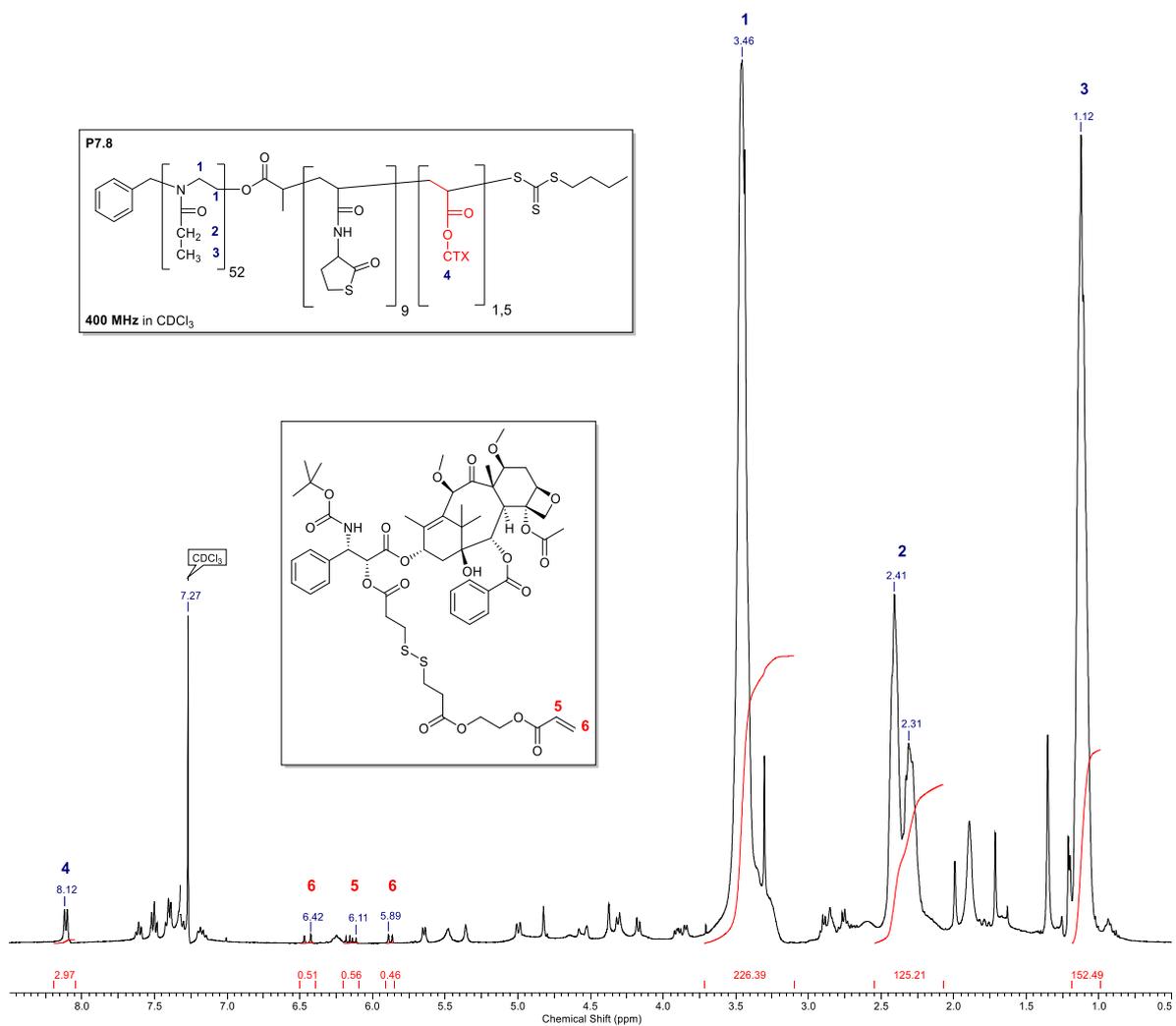












## Eidesstattliche Versicherung (Affidavit)

Olszowy, Yannik

Name, Vorname  
(Surname, first name)

156479

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, § 156 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 156 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.

Herne,

Ort, Datum  
(Place, date)

Unterschrift  
(Signature)

Titel der Dissertation:  
(Title of the thesis):

Synthese und Charakterisierung bioabbaubarer, polymerer Nanopartikel

für biomedizinische Anwendungen

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.

Herne,

Ort, Datum  
(Place, date)

Unterschrift  
(Signature)