

Endgruppenfunktionalisierte Poly(2-R-2-oxazoline) zum Design neuartiger Hochpolymere, Netzwerke und antimikrobieller Polymere

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Dr. rer. nat.
von der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen
der Technischen Universität Dortmund
genehmigte Dissertation

vorgelegt von
M. Sc. Lena Benski (geb. Richter)
aus
Dortmund

Tag der mündlichen Prüfung: 18.06.2025

1. Gutachter/-in: Prof. Dr. Jörg C. Tiller
2. Gutachter/-in: Prof. Dr. Ralf Weberskirch

Dortmund 2026

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 2017 bis Dezember 2026 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. Jörg C. Tiller am Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften an der Fakultät Bio- und Chemieingenieurwesen der Technischen Universität Dortmund angefertigt.

Publikationen

Richter, L.; Hijazi, M.; Arfeen, F.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Telechelic, Antimicrobial Hydrophilic Polycations with Two Modes of Action. *Macromolecular Bioscience* **2018**, 18 (4), 1700389.

Benski, L.; Tiller, J. C., Telechelic biocidal poly(2-oxazoline)s and polycations. *European Polymer Journal* **2019**, 120, 109233.

Benski, L.; Viran, I.; Katzenberg, F.; Tiller, J. C., Small-Angle X-Ray Scattering Measurements on Amphiphilic Polymer Conetworks Swollen in Orthogonal Solvents. *Macromol. Chem. Phys.* **2021**, 222 (1), 2000292.

Vorträge

Benski, L.; Hijazi, M.; Arfeen, F.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Telechelic, Antimicrobial Hydrophilic Telechelic Poly(ethylene imines) with Two antimicrobial Modes of Actions, ACS National Meeting and Exposition, Orlando, USA, March, 2019.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei allen bedanken, die zur Durchführung und Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Jörg C. Tiller der dieses hochinteressante Thema bereitgestellt hat und mich hervorragend betreut hat und mir in vielen Diskussionen Rat gegeben hat. Besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater dafür bedanken, dass er über die ganze Zeit der Promotion an mich geglaubt und mich unterstützt hat.

Ich danke Prof. Dr. Ralf Weberskirch für die Übernahme des Zweitgutachters und Prof. Dr. Markus Thommes und Prof. Dr. Dieter Vogt für die Bereitschaft Teil der Prüfungskommission zu sein.

Mein weiterer Dank gilt Herrn Dr. Frank Katzenberg für seine fachliche Unterstützung und die vielen aufmunternden und unterhaltenden Momente. Herrn Dr. Christian Krumm danke ich für die hervorragende fachliche und didaktische Unterstützung. Ich bedanke mich bei Herrn Thorsten Moll für die technische Unterstützung im Labor und die Durchführung der GPC-Messungen. Bei Frau Monika Meuris und Herrn Volker Brandt danke ich für die Durchführung der AFM-Messungen. Herrn Dr. Wolf Hiller und seinem Arbeitskreis danke ich für die Durchführung der NMR-Messungen. Bei Frau Kristine Katzmarczyk und Frau Alexandra Riedel danke ich für die Hilfe bei allen bürokratischen Fragestellungen und die netten Gespräche.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Bürokollegen Dr. Alina Romanovska und Dr. Montasser Hijazi für die schöne Arbeitsatmosphäre und die vielen lustigen und bereichernden Gespräche. Ich möchte mich auch bei Dr. Dominik Segiet, Dr. Marko Milovanovic, Paola Benitez Rengifo, Sascha Wilhelm, Dr. Martin Schmidt, Dr. Nikolas Rauner, Dr. Melanie Leurs, Dr. Arne Strassburg und Ramona Plothe für die vielen gemeinsamen lustigen Momente und die tolle fachliche und persönliche Unterstützung bedanken. Weiterhin möchte ich mich bei meinen Masterstudenten Eleonora Buchholz, Felix Matulla, Claudia Thölke, Purathani Jeganeethan und Valeria Blöhm, sowie meinen Bachelorstudenten Ismail Viran, Mathias Schmitz, Jeton Barileva und Maren Ellinghaus und allen weiteren Praktikanten, die ich während meiner Promotion betreut habe, für die tatkräftige Unterstützung im Labor bedanken. Es hat mir sehr viel Freude bereitet, mit euch zusammenzuarbeiten.

Ein besonderer Dank gilt auch meiner Familie, meiner Mutter Elke Richter und meiner Schwester Anne Richter für die finanzielle und vor allem emotionale Unterstützung während des gesamten Studiums.

Zum Schluss möchte ich meinem Mann Francesco Benski danken, der mich während der gesamten Arbeit unterstützt und an mich geglaubt hat. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Kurzzusammenfassung

Poly(2-*R*-2-oxazoline) (POx) bilden eine vielseitige Polymerisationsklasse und können für ein breites Spektrum an Anwendungsmöglichkeiten eingesetzt werden. Hierbei lag der Fokus bisher oft auf der Variation des Polymerrückgrats und es wurden diverse funktionelle Seitengruppen in die Polymerketten eingebaut. Da POx über eine lebende kationische Ringöffnungspolymerisation polymerisiert werden, können auch an den Polymerenden gezielt funktionelle Gruppen eingebaut werden. Dies eröffnet ein großes Potential für weitere Anwendungsgebiete von POx. Im Rahmen dieser Arbeit wurden POx mit diversen Endgruppen beidseitig ausgestattet, um neuartige Hochpolymere, Netzwerke und antimikrobielle Polymere zu designen.

Zunächst wurden die POx mit Hydroxyl-, Amino-, Thiol- und Acrylatendgruppen versetzt, um Makromonomere mit zwei funktionellen Endgruppen zu gewinnen. Diese wurden dann in diversen Stufenreaktionen polymerisiert. So konnte gezeigt werden, dass sich POx mit lebenden Kettenenden direkt verlinken lassen und dass POx zu Polyurethanen, Polyestern und Polyamiden, sowie über Michael-Additionen polymerisiert werden können. Dabei konnten Hochpolymere mit Molekulargewichten von bis zu etwa $M_n = 12000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ und bis zu 12 Makrowiederholungseinheiten erfolgreich hergestellt werden.

Die bifunktionellen POx wurden ebenfalls als Makroverlinker mit Poly(2-ethylhexylacrylat) in amphiphilen Polymerconetzwerken (APCNs) eingesetzt. Durch die Untersuchung der in Wasser und Toluol gequollenen APCNs mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) ist es erstmals gelungen die Topologie der gequollenen Netzwerke zu bestimmen. Dabei hat sich gezeigt, dass nur die Poly(2-ethylhexylacrylat)-Phase ein homogenes Quellverhalten durch das gesamte Netzwerk hindurch aufweist. Die PMOx-Phase hingegen liegt teilweise isoliert im gequollenen Netzwerk vor. Dieses Erkenntnis ist vor allem für die Anwendung von APCNs als Trägersysteme von Bedeutung.

Werden Poly(2-methyl-2-oxazoline) (PMOx) mit quartären Ammoniumendgruppen ausgestattet, weisen sie eine hohe antimikrobielle Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterienstämme auf. Durch die Hydrolyse des Polymerrückgrats zu Polyethylenimin (PEI) konnte die antimikrobielle Wirksamkeit gegen Gram-negative Stämme erweitert werden. Die Untersuchung des Wirkmechanismus zeigte einen synergetischen Effekt zwischen dem Polymerrückgrat und den Endgruppen, welcher die antimikrobielle Wirksamkeit sowohl gegen Gram-negative als auch Gram-positive Bakterienstämme erhöht.

Abstract

Poly(2-*R*-2-oxazolines) (POx) are a versatile class of polymers with a broad spectrum of applications. So far the focus of studies on POx was laid on the variation of the polymer backbone and its numerous functional side chains. The polymerization mechanism of POx allows the introduction of functional end groups during the termination process. This enlarges the field of possible applications of POx. The aim of this work was to use POx with versatile functional end groups to design novel polymers with high molecular weights, networks, and antimicrobial polymers.

Initially POx with hydroxyl, amino, thiol and acrylate end groups were synthesized to gain macromonomers with two functional end groups. These were polymerized in different step growth reactions. It could be shown, that POx with living end groups can be directly polymerized. Additionally POx could be used in polyurethane, polyester, and polyamide polymerizations, as well as in Michael additions to gain polymers with molecular weights of up to $M_n = 12000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ and 12 macromer repeating units.

Bifunctional POx was also used as macro cross linker with poly(2-ethylhexylacrylate) to form amphiphilic polymer conetworks (APCNs). By studying the networks in the swollen states in the orthogonal solvents water and toluene with small-angle X-ray scattering, it was possible to analyze the topology of the swollen networks for the first time. It could be shown, that only the poly(2-ethylhexylacrylate) phase swells homogeneously throughout the whole network. Whereas the PMOx-Phase showed partially isolated phases in the swollen APCNs.

Poly(2-methyl-2-oxazolines) (PMOx) with quaternary ammonium end groups are highly active against gram-positive bacteria. In this study, the polymer backbone was hydrolyzed to polyethyleneimine. This led to an additional activity against gram-negative bacterial strains. Analysis of the mode of action revealed a synergetic effect of the polymer backbone and the end groups, which increased the antimicrobial activity against both types of bacterial strains.

Inhaltsverzeichnis

1 Motivation	1
1.1 Poly(2-oxazoline)	2
1.2 Endgruppenfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) für den sequenzdefinierten Einbau in Stufenreaktionen.....	4
1.3 Endgruppenfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) in Netzwerken aus Poly(2-R-2-oxazolinen)	7
1.4 Telechele Poly(2-oxazoline) mit biomedizinischen Anwendungen.....	10
2 Zielsetzung	13
3 Ergebnisse und Diskussion.....	14
3.1 Endgruppenfunktionalisierte Makromonomere	14
3.1.1 OH-Terminierung	15
3.1.2 Acrylat-Endgruppen.....	20
3.1.3 Thiol-Endgruppen	21
3.1.4 Amino-Endgruppen.....	24
3.1.5 EDA-PMOx-EDA.....	25
3.2 Stufenreaktionen	27
3.2.1 Einleitung	27
3.2.2 Direktverlinkung	29
3.2.3 Polyurethane auf Basis von PMOx-Makromonomeren.....	41
3.2.4 Polyester und Polyamide auf Basis von PMOx-Makromonomeren	46
3.2.5 Polymerisation mittels Michael-Additionen.....	49
3.2.6 Zusammenfassung	52
3.3 Untersuchung von in orthogonalen Lösungsmitteln gequollenen amphiphilen Polymerconetwerken mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung	54
3.3.1 Einleitung	54
3.3.2 Synthese von APCNs auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin) und Poly(2-ethylhexylacrylat).....	57
3.3.3 Untersuchung von trockenen PEhAc-I-PMOx Conetwerken mittels SAXS.....	63
3.3.4 Untersuchung von in Toluol gequollenen PEhAc-I-PMOx Conetwerken mittels SAXS	65
3.3.4 Untersuchung von in Wasser gequollenen PEhAc-I-PMOx Conetwerken mittels SAXS.....	68
3.3.4 Vergleich der SAXS-Messungen mit den gravimetrische bestimmten Quellgraden.....	71
3.3.4 Zusammenfassung	72

3.4 Antimikrobielle, telechele, hydrophile Polykationen mit zwei Wirkmechanismen	73
3.4.1 Einleitung	75
3.4.2 Synthese von telechelen Poly(2-methyl-2-oxazolinen) mit quartären Ammoniumendgruppen.....	78
3.4.3 Untersuchung der Antimikrobielle Wirksamkeit der telechelen Polymere	82
3.4.4 Aufbau der Zellwände von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.....	83
3.4.5 Einfluss der Endgruppen auf die antimikrobielle Wirksamkeit	84
3.4.6 Einfluss des Polymerisationsgrades auf die antimikrobielle Wirksamkeit	86
3.4.7 Untersuchung des Wirkmechanismus der telechelen Poly(ethylenimine)	89
3.4.8 Zusammenfassung	93
4 Zusammenfassung.....	95
4.1 Endgruppenfunktionalisierte Makromonomere	95
4.2 Stufenreaktionen	96
4.3 Untersuchung von in orthogonalen Lösungsmitteln gequollenen amphiphilen Polymerconetzwirken mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung	97
4.4 Antimikrobielle, telechele, hydrophile Polykationen mit zwei Wirkmechanismen	98
5 Experimenteller Teil	100
5.1 Chemikalien	100
5.2 Geräte und Methoden.....	101
5.2.1 Rasterkraftmikroskopie (AFM)	101
5.2.2 Gelpermeationschromatographie (GPC)	102
5.2.3 Infrarot-Spektroskopie	102
5.2.4 Kleinwinkelröntgenstreuung/ Small-Angle X-Ray Scattering (SAXS).....	102
5.2.5 NMR.....	103
5.2.6 Bestimmung des Quellgrades	103
5.2.7 Minimale Inhibierungskonzentration (MIC).....	104
5.3 Synthesen	105
5.3.1 Trocknung von Chloroform	105
5.3.2 Trocknung von <i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon (NMP)	105
5.3.3 Destillation der 2-R-2-Oxazoline	106
5.3.4 Destillation der niedermolekularen Edukte	107
5.3.5 Umkristallisation von trans-1,4-Dibrom-2-buten	109
5.4 Synthese von Poly(2-methyl-2-oxazolinen).....	109
5.4.1 Allgemeine Synthese von Poly(2-methyl-2-oxazolinen) nach Fik et al. ³	109

5.4.2 Terminierung von Poly(2-methyl-2-oxazolin)	110
5.4.3 Hydrolyse von Poly(2-methyl-2-oxazolin) zu Polyethylenimin	115
5.4.4 Umsetzung von Poly(2-methyl-2-oxazolin) in Stufenreaktionen	116
5.5 Synthese von amphiphilen Polymerconetzwirken	121
6 Literaturverzeichnis	122
Erklärung zur Vervielfältigung bereits veröffentlichter Inhalte	139
9 Anhang	140
9.1 ¹ H-NMR-Spektren	140
9.2 FTIR-Spektren	146
9.3 MALDI-TOF-Spektren.....	149

Abkürzungsverzeichnis

Å	Ångström
AFM	engl. Atomic Force Microscopy
APCN	engl. Amiphilic Polymer Conetwork
°C	Grad Celcius
c	Konzentration
CDCl ₃	Deuteriertes Chloroform
D ₂ O	Deuteriertes Wasser
DBB	<i>trans</i> -1,4-Dibrom-2-buten
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMAp-MAA	<i>N</i> -[3-(Dimethylamino)-propyl]-methacrylamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	engl. Degree of Polymerisaiton
E. coli	Escherichia coli
EDA	Ethylendiamin
EHAc	2-Ethylhexylacrylat
eq.	Äquivalent
Et ₂ O	Diethylether
EtOx	2-Ethyl-oxazolin
FT-IR	Fouriertransformierte Infrarotspektroskopie
g	Gramm
Gew. %	Gewichtprozent
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde
HC ₅₀	Hämokompatibilitäts Konzentration
<i>i</i> PrOx	2- <i>iso</i> -Propyl-2-oxazolin
L	Liter
μ	Mikro
m	Milli
M	Molare Masse
M _n	Zahlenmittleres Molekulargewicht
M _w	Gewichtsmittleres Molekulargewicht
Me	Methyl

MOx	Methyloxazolin
Min	Minuten
MIC	engl. Minimal inhibitory concentration
NMR	engl. Nuclear magnetic resonance
PDI	Polydispersitätsindex
PEG	Polyethylenglycol
PEtOx	Poly(2-ethyl-2-oxazolin)
PiPrOx	Poly(2- <i>iso</i> -propyl-2-oxazolin)
PMOx	Poly(2-methyl-2-oxazolin)
POx	Poly(2-R-2-oxazolin)
ppm	engl. parts per million
ρ	Dichte
R	Rest
RT	Raumtemperatur
S	Volumenquellgrad
S. aureus	Staphylococcus aureus
SAXS	Kleinwinkel-Röntgenstreuung
T	Temperatur
UV/Vis	Ultraviolett/Visible
Vol. %	Volumenprozent

1 Motivation

Polymerbasierte Materialien bieten ein hohes Potential für innovative Werk- und Wirkstoffe. Dabei sind die Anforderungen an diese in den letzten Jahrzehnten stetig gestiegen. Die Nachfrage nach funktionellen Materialien mit maßgeschneiderten Morphologien konnte zum Beispiel durch die Weiterentwicklung in der Nanotechnologie gedeckt werden.¹ So führt die Selbstorganisation von Blockcopolymeren in Lösung zu unterschiedlich aufgebauten Nanostrukturen.² Um solche neuen und innovativen Materialien zu entwickeln und sie mit den gewünschten Funktionen auszustatten, muss ihr Aufbau kontrolliert und gezielt erfolgen. Bisher liegt der Fokus hierbei vor allem auf dem Aufbau des Polymerrückgrats. So werden zum einen die Wiederholungseinheiten selbst mit unterschiedlichen funktionellen Gruppen ausgestattet, um die Eigenschaften der Materialien zu verändern. Zum anderen wird auch die Architektur der Polymere kontrolliert. So können durch die Verwendung von Blockcopolymeren oder Sternpolymeren verschiedene Überstrukturen erzeugt werden.

Oft wird dabei jedoch der Effekt der Endgruppen auf die Eigenschaften der Polymere vernachlässigt. Dabei können dem Polymer durch den Einbau von speziellen Endgruppen charakteristische Funktionen verliehen werden. So ist es möglich allein durch die Endgruppen die antimikrobielle Wirkung von bestimmten Polymeren zu steuern.³⁻⁶ Des Weiteren ermöglicht die gezielte Einbringung von funktionellen Gruppen in diesem Kontext, die Polymere als Bausteine für den Aufbau komplexer Strukturen zu verwenden.

Diese Arbeit soll daher einen Beitrag zur Endgruppenfunktionalisierung von Polymeren am Beispiel von Poly(2-R-2-oxazolin) und deren Potential zum Aufbau komplexer, polymerer Architekturen und für biologische Wirkweisen liefern.

1.1 Poly(2-oxazoline)

Poly(2-oxazoline) (POx) bieten aufgrund ihrer großen synthetischen Vielfalt und ihrer guten biokompatiblen Eigenschaften ein hohes Potential für diverse Anwendungsmöglichkeiten. In den Jahren 1966/1967 wurde die Synthese von POx zum ersten Mal von vier Forschungsgruppen unabhängig voneinander entwickelt. Sie wurden jedoch lange nicht für industrielle Anwendungen in Betracht gezogen.⁷ Dies liegt an ihrer langen Polymerisationszeit und der aufwändigen und teuren Herstellung, wodurch sie nicht mit anderen kommerziellen Polymeren konkurrieren können. Durch die Entwicklung der Mikrowellensynthese von POx konnte die Reaktionszeit jedoch deutlich verkürzt werden.⁸⁻¹¹ Außerdem ermöglicht sie die POx-Synthese mit einem hohen Durchsatz. Aufgrund der vereinfachten Synthesebedingungen, ihrer engen Molmassenverteilung, ihrer vielfältigen Eigenschaften und vor allem ihrer herausragenden Biokompatibilität sind POx in den letzten Jahren wieder stärker in den Fokus der wissenschaftlichen Forschung gerückt.¹² Dies gilt besonders für Spezialanwendungen wie dem biomedizinischen Bereich. Für Poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMOx) und Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOx) konnte eine hohe Biokompatibilität festgestellt werden.⁷ Durch die Ähnlichkeit ihrer Struktur mit natürlichen Peptiden (s. **Abbildung 1.1.1**) werden sie auch zur Klasse der Pseudopeptide gezählt.

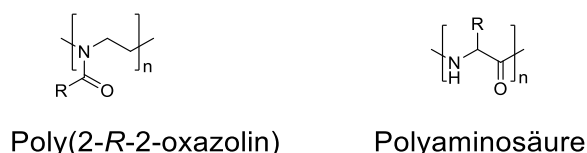


Abbildung 1.1.1: Gegenüberstellung von Poly(2-R-2-oxazolin) und Polyamino säuren.

Sie sind sehr gut wasserlöslich, nicht toxisch, amphiphil und können mit einer geringen Molmassenverteilung hergestellt werden.¹² Das macht sie zu einer vielversprechenden Alternative zu Polyethylenglycol (PEG), welches bereits vielfältig in biomedizinischen Produkten eingesetzt wird, gegen das sich jedoch Antikörper ausgebildet haben.¹³⁻¹⁴ So zeigten PMOx und PEtOx ähnliche Blutzirkulationszeiten, Verteilungen in den Organen und Stealth-Verhalten wie PEG auf.¹² PEtOx ist bereits als indirektes Nahrungsergänzungsmittel von der US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) zugelassen und derzeit befindet sich bereits ein auf POx basiertes Medikament gegen die Parkinson-Krankheit in Phase I der klinischen Studie.^{7, 15-16} Der besondere Vorteil von POx gegenüber PEG ist, dass ein breiterer Bereich an physicochemischen Eigenschaften und Funktionalisierungen über das Polymerrückgrat eingebaut werden können. Dies wird durch die Synthese der POx ermöglicht.

POx werden über eine lebende, kationische Ringöffnungspolymerisation synthetisiert. In **Abbildung 1.1.2** ist der Mechanismus schematisch dargestellt.

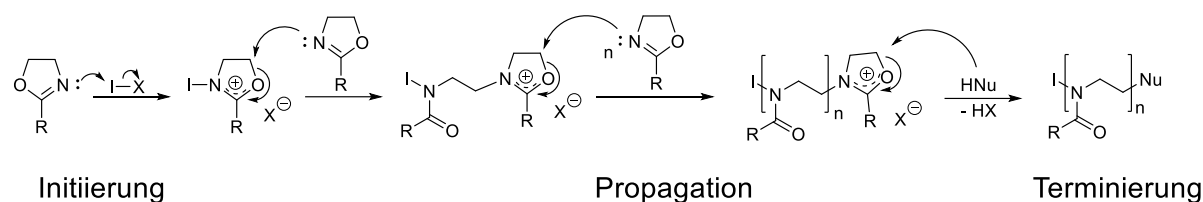


Abbildung 1.1.2: Reaktionsmechanismus der lebenden kationischen Ringöffnungspolymerisation von Poly(2-R-2-oxazolinen).

Die Initiierung der Polymerisation erfolgt durch einen nucleophilen Angriff durch den Stickstoff des 2-Oxazolins auf den Initiator. Dabei wird ein Oxazolinium-Kation gebildet, welches von einem weiteren 2-Oxazolin angegriffen werden kann. Dadurch wird der Ring des Oxazolinium-Ions geöffnet und die positive Ladung auf den angreifenden Ring übertragen. Während der Propagation bildet sich ein Gleichgewicht am lebenden Kettenende zwischen der aktiven kationischen Spezies und einer kovalenten Spezies aus. Bei der kovalenten Spezies greift das Gegenion des Initiators den Oxazolinium-Ring am Kettenende an, wodurch dieser geöffnet und damit für eine weitere Propagation inaktiv wird. Die Lage des Gleichgewichts ist neben dem Lösemittel und der Seitengruppe des eingesetzten Monomers auch von der Wahl des Gegenions des Initiators abhängig. Durch den Einsatz von Gegenionen bei denen die negative Ladung gut stabilisiert wird, wird die ionische Spezies und damit die Geschwindigkeit der Propagation gefördert. Als gute Gegenionen für die Polymerisation von POx haben sich Triflate, Tosylate aber auch Bromide erwiesen. Nach Ablauf der Polymerisation kann das lebende Kettenende durch die Reaktion mit einem Nucleophil oder einem Austausch des Gegenions terminiert werden.¹⁷

Aufgrund des lebenden Charakters der Polymerisation, finden unter idealen Reaktionsbedingungen keine Abbruch- oder Übertragungsreaktionen statt. Zudem läuft die Initiierung wesentlich schneller als die Propagation ab ($v_i \gg v_p$) und es findet in der Regel eine vollständige Umsetzung der Monomere statt.¹⁷ Dies bewirkt eine enge Molmassenverteilung und ermöglicht einen maßgeschneiderten Aufbau der Polymere. So können, da die lebenden Kettenenden auch nach der Polymerisation erhalten bleiben, zum Beispiel Blockcopolymere durch die Polymerisation mehrerer Monomere hintereinander leicht realisiert werden.¹⁸ Da über die Seitengruppe vielfältige Funktionalisierungen möglich sind und somit die Copolymerisation verschiedenster Monomere miteinander möglich ist, lässt sich so unter anderem die Hydrophilie

und das thermoresponsive Verhalten der Polymere steuern.¹⁹⁻²² Zusätzlich ist es möglich über polymeranaloge Reaktionen die Seitenketten weiter zu modifizieren. Durch die Wahl eines multifunktionellen Initiators kann die Architektur der Polymere gesteuert werden. Es lassen sich Sternpolymere synthetisieren oder Kammpolymere, bei denen das POx an den Seitengruppen auf ein anderes Polymer aufgepfropft wird.²³⁻²⁴

Ein weiterer wichtiger Vorteil von POx ist, dass durch den lebenden Charakter der Polymerisation über den Initiator und das Terminierungsmittel funktionelle Gruppen an den Endgruppen eingebaut werden können. Es hat sich gezeigt, dass zum Beispiel die antimikrobielle Aktivität von POx alleine durch die Endgruppen gesteuert werden kann.^{4, 6, 25} Zudem ermöglichen funktionelle Gruppen Folgereaktionen über die Endgruppen, so dass sich zum Beispiel hoch geordnete Netzwerke herstellen lassen.^{18, 26} In den folgenden Kapiteln soll näher auf die Bedeutung der Endgruppen für die Eigenschaften von POx eingegangen werden.

1.2 Endgruppenfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) für den sequenzdefinierten Einbau in Stufenreaktionen

Durch den gezielten Aufbau von Materialien lassen sich ihre Eigenschaften beeinflussen und steuern. In der Natur finden sich dafür zahlreiche Beispiele. So erhalten Proteine unter anderem nur dann ihre Funktion, wenn sie in ihrer spezifischen dreidimensionalen Struktur vorliegen. Im Laufe der Evolution wurde die Synthese von natürlichen Polymeren perfektioniert, sodass hochkomplexe Makromoleküle mit einem sequenziell definierten Aufbau gebildet werden können. Die industrielle Synthese solcher Polymere stellt jedoch weiterhin eine große Herausforderung dar.^{2, 27}

Eine Möglichkeit Polymere mit einem geordneten Aufbau zu synthetisieren bildet die Festphasensynthese.²⁸ Diese wird bereits zur künstlichen Herstellung von Proteinen angewendet. Hierbei werden die Monomere einzeln in das Polymer eingebaut, sodass maßgeschneiderte Makromonomere mit individuellem Aufbau hergestellt werden können. Allerdings sind die Kettenlänge und die strukturelle Vielfalt bei der Festphasensynthese limitiert und die Synthese mit einem hohen Materialaufwand und hohen Kosten verbunden, sodass sie nur für spezialisierte Produkte vor allem im biochemischen Bereich Anwendung findet.

Eine weitere Möglichkeit sequenzdefinierte Polymere herzustellen, bietet die kontrolliert radikalische Polymerisation, wie die Atom Transfer Radical Polymerisation (ATRP)²⁹⁻³⁰, Nitroxide Mediated Polymerisation (NMP)³¹ oder Reversible Addition Fragmentation Chain Transfer

Polymerisation (RAFT)³²⁻³³ hergestellt werden. Durch den Einsatz von aufeinander abgestimmten Comonomeren lassen sich sequenzierte Strukturen aufbauen. So ist bei der Copolymerisation von Styrol mit den zyklischen Monomeren Maleinsäureanhydrid oder *N*-substituierten Maleimiden die Propagation mit dem Comonomer gegenüber der Homopolymerisation bevorzugt und es können alternierende Blockcopolymere synthetisiert werden.³⁴⁻³⁶ Durch die Zugabe von Maleimiden zu bestimmten Zeiten, können verschiedene Monomere in einem engen Sequenzbereich innerhalb des Polymers eingebaut werden (s. **Abbildung 1.2.1**). Diese Synthesestrategie ist jedoch auf wenige Comonomergruppen begrenzt und somit in ihrem Anwendungsgebiet stark limitiert.

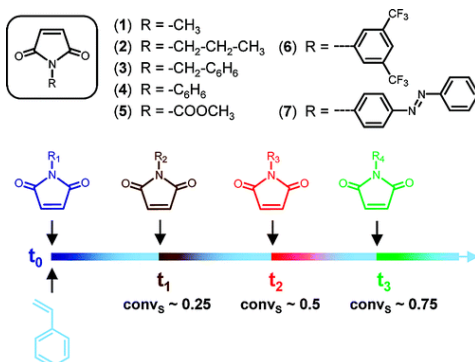


Abbildung 1.2.1: Sequenzierter Einbau von verschiedenen *N*-substituierten Maleimiden in Polystyrol mittels ATRP.³⁴

Eine weitere Möglichkeit Sequenzkontrollierte Polymere zu erhalten bieten die Stufenreaktionen Polyaddition und Polykondensation. Hierbei werden Monomere mit zwei reaktiven Gruppen eingesetzt, die dann als Homopolymer (Monomere des AB-Typs) oder alternierend (Monomere des AA- und BB-Typs) polymerisiert werden. Als Monomere können kurzkettige Polymere, so genannte Makromonomere eingesetzt werden. Um sequenzkontrollierte Polymere zu erhalten, müssen die Makromonomere eine Polydispersität von nahezu eins aufweisen und mit zwei reaktiven Endgruppen ausgestattet sein. POx bieten sich aufgrund der lebenden kationischen Ringöffnungspolymerisation für den Einsatz als Makromonomere an. Es ist bereits bekannt, dass sie mit reaktiven Endgruppen versehen werden, die dann für Folgereaktionen genutzt werden können. Schmidt et al. und Romanovska et al. terminierten verschiedene POx mit einem primären Amin, um das Kettenende anschließend mit Ciprofloxacin zu Antibiotikakoniugaten umzusetzen.^{5, 37-38} Konieczny et al. nutzen Pyromellitsäureanhydrid als Linker um PO-Enzym-Konjugate herzustellen (s. **Abbildung 1.2.2**).³⁹⁻⁴⁰

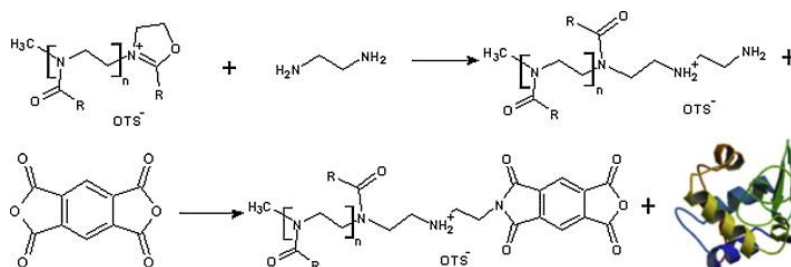


Abbildung 1.2.2: Synthese von POx-Enzymkonjugaten mit Pyromellitsäureanhydrid als Linker.³⁹

Li et al., Kempe et al. und Kim et al. nutzten eine Reaktion der Kettenenden mittels Click-Chemie, um Dendrimer-Copolymere herzustellen.⁴¹⁻⁴³ Isaacman et al. stellten aus Polysiloxane mit Azidendgruppen und PMOx mit einer Methylidindgruppe über Click-Chemie Triblockcopolymer her (s. **Abbildung 1.2.3**).⁴⁴⁻⁴⁶

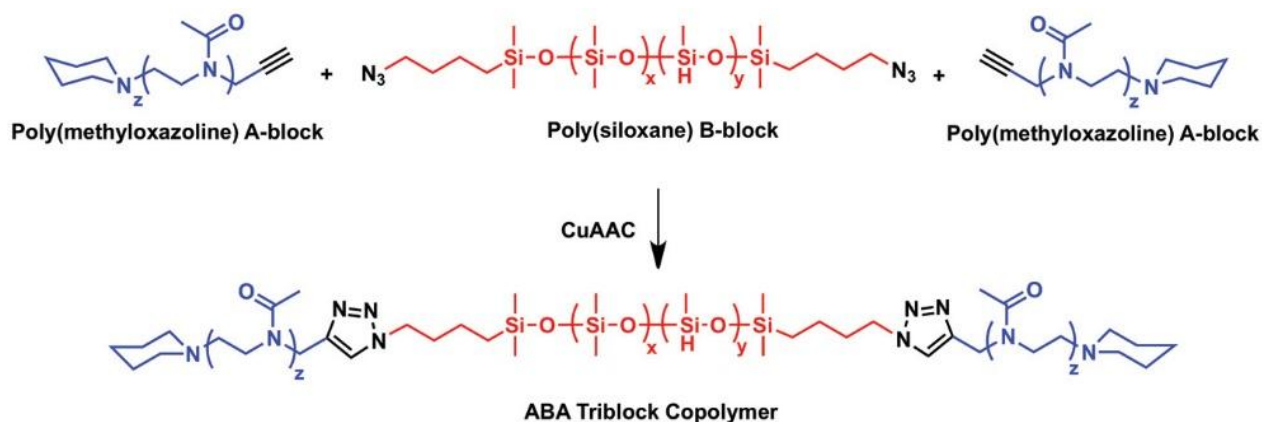


Abbildung 1.2.3: Synthese von PMOx-Polysiloxan-PMOx Triblockcopolymeren mittels Click-Chemie.⁴⁴

Diese Beispiele zeigen wie vielfältig die Endgruppen genutzt werden können, um weitere Moleküle und sogar Polymere an das Poly(oxazolin)-Rückgrat anzuknüpfen. Jedoch wurde diese Tatsache bisher noch nicht dazu genutzt, Poly(oxazoline) in Stufenreaktionen zu unverzweigten Hochpolymeren umzusetzen. Dadurch, dass Poly(oxazoline) mit verschiedenen funktionellen Endgruppen ausgestattet werden können, bieten sie ein hohes Potential für verschiedene Stufenreaktionen wie zum Beispiel Polyurethane, Polyester und Polyamide. Wenn dabei Poly(oxazoline) mit bestimmten funktionellen Gruppen als Makromonomere eingesetzt würden, wäre es möglich Poly(oxazoline) mit sich wiederholenden Sequenzen zu gewinnen.

1.3 Endgruppenfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) in Netzwerken aus Poly(2-R-2-oxazolinen)

Makromonomere auf Basis von POx bieten nicht nur den Einsatz in Stufenreaktionen zu langkettigen Polymeren, sie können auch zu Netzwerken verlinkt werden. Wenn an Poly(oxazoline) mit reaktiven Seitengruppen eingesetzt werden, können diese miteinander reagieren und Netzwerke bilden. Benetti et al. und Zenobi-Wong et al. modifizierten Poly(oxazoline) und statteten sie mit Peptiden an den Seitengruppen aus.⁴⁷⁻⁴⁸ Mit Hilfe des Enzyms Sortase A konnten sie die Polymere über die Peptidseitengruppen vernetzen. Wiesbrock et al. nutzten eine Doppelbindung in der Seitengruppe, um Poly(oxazoline) mit einem zyklischen Pentapeptid zu vernetzen.⁴⁹ Benitez-Duif et al. gelang es durch die Herstellung von Doppelnetzwerken Hydrogele auf der Basis von Poly(oxazolinen) zu entwickeln, die ähnliche mechanische Eigenschaften wie Knorpel aufwiesen.⁵⁰

Um amphiphile Polymerkonetzwerke mit Segmenten aus verschiedenen Polymereinheiten zu erhalten, bietet es sich an, die Poly(oxazoline) mit reaktiven Endgruppen auszustatten und sie als Makrolinker einzusetzen. Du Prez et al. vernetzten hydrophiles Poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMOx) und Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOx) mit Acrylatendgruppen mit hydrophobem Polymethylmethacrylat.⁵¹ Krumm et al. statteten PMOx, Poly(2-butyl-2-oxazolin) (PBuOx) und Poly(2-phenyl-2-oxazolin) (PPhOx), sowie Triblockcopolymere aus PMOx und PBuOx bzw. PMOx und PPhOx mit zwei *N,N*-Bis(2-aminoethyl)ethylendiamin (TREN) aus, über die sie mit 1,4-Dibrom-2-buten (DBB) zu Polymerconetzwerken vernetzt wurden.⁵² Die Triblockcopolymere wiesen aufgrund der lebenden kationischen Ringöffnungspolymerisation eine sehr enge Molmassenverteilung auf. Dadurch konnten nahezu perfekte amphiphile Polymerconetzwerke erhalten werden. Untersuchungen mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM) und des Quellgrads zeigten, dass die Nanostruktur der Netzwerke abhängig davon ist, ob zwei verschiedenen Homopolymere miteinander vernetzt werden oder Triblockcopolymere mit den gleichen Polymerphasen (s. **Abbildung 1.3.1**).

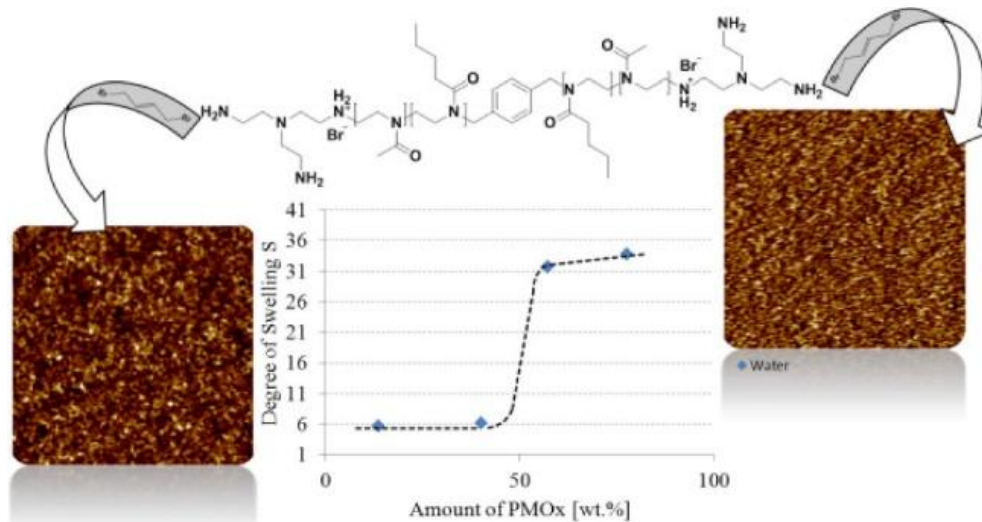


Abbildung 1.3.1: Amphiphile Polymerconetzwerke auf Basis von PBUx und PMOx. ⁵²

Schmidt et al. stellten ebenfalls nahezu perfekte amphiphile Polymerconetzwerke aus POx her.²⁶ Als hydrophobes Polymer wählten sie Poly(2-heptyl-2-oxazolin) (PHepOx). Durch die langen Alkylketten in der PHepOx Seitenkette formten sich kristalline Phasen in den Netzwerken (s. **Abbildung 1.3.2**). Diese wiesen für Netzwerke mit einem PHepOx-Anteil von 20 Vol.-% bis 80 Vol.-% die gleiche Größe auf, was darauf hindeutet, dass eine gleichmäßige Struktur der miteinander Verbundenen Polymerphasen über größere Bereiche typisch für amphiphile Polymerconetzwerke sind.

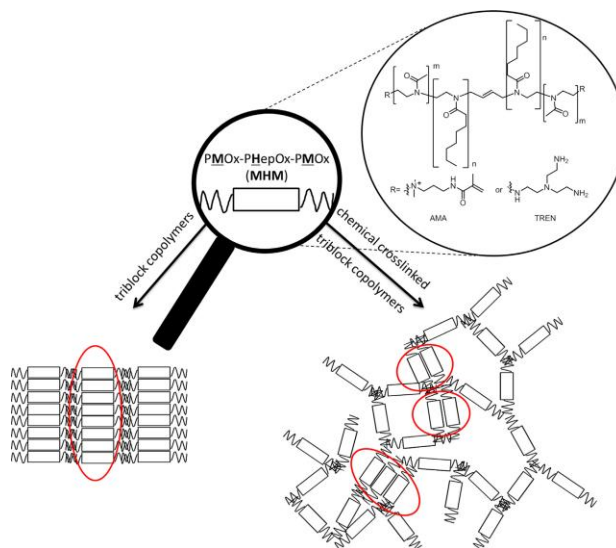


Abbildung 1.3.2: Kristalline Phasen in amphiphilen Polymerconetzwerken aus PHepOx und PMOx. ²⁶

Werden die POx mit Acrylamidgruppen ausgestattet, können die Makromonomere ebenfalls mit einem weiteren Acrylat über eine radikalische Polymerisation vernetzt werden. Dech et al.⁵³ und Sittko et al.⁵⁴ stellten so amphiphile Polymerconetzwerke auf Basis von Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOx) und Poly(2-hydroxyethyl)acrylat (PHEA) bzw. PMOx und Poly(butylacrylat) (PBUAc) bzw. Poly(2-ethylhexylacrylat) (PEhAc) her. Wie in **Abbildung 1.3.3** dargestellt wurde das Enzym Lipase in den Netzwerken eingeschlossen und durch den amphiphilen Charakter des Netzwerkes so die Aktivität des Enzyms in organischen Lösemitteln um das bis zu zwanzig fache erhöht. Sittko et al. konnten zeigen, dass die Erhöhung der Aktivität hierbei durch die Zusammensetzung und damit durch die Nanostruktur der Netzwerke hervorgerufen wird.

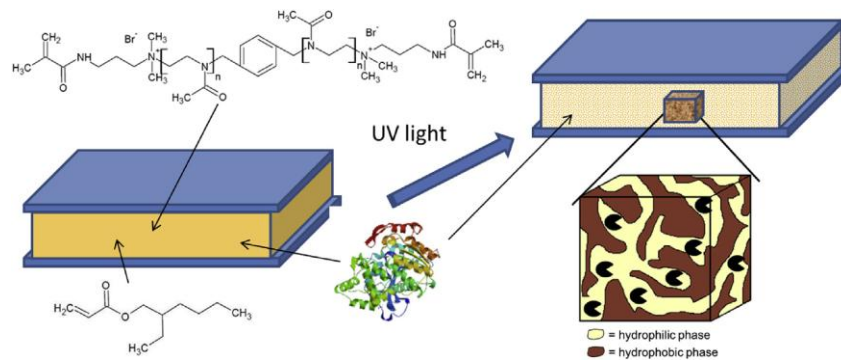


Abbildung 1.3.3: Amphiphile Polymerconetzwerke auf Basis von PMOx und PEhAc als Enzymträger.⁵⁴

Christova et al. nutzten ähnliche Netzwerke auf der Basis von PEtOx und Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) und Poly(2-hydroxypropylacrylat) als Trägersystem für den Wirkstoff Ibuprofen.⁵⁵ Es konnte gezeigt werden, dass das Ibuprofen anhaltend über einen Zeitraum von 15 Stunden langsam freigesetzt wurde.

Die Ergebnisse zu den hergestellten Netzwerken zeigen, dass die Nanostruktur der Phasen innerhalb von Polymerconetzwerken einen großen Einfluss auf die Funktion der Netzwerke hat. Um das Verhalten der Polymerconetzwerke besser verstehen zu können, ist es daher notwendig die detaillierte Strukturierung der Netzwerke zu verstehen. Allerdings ist die genaue Topologie innerhalb von Polymerconetzwerken noch nicht ausreichend erforscht. Um das Verhalten der Netzwerke insbesondere in den verschiedenen Lösemitteln besser verstehen zu können, muss daher die Topologie dieser Netzwerke aufgeklärt werden.

1.4 Telechele Poly(2-oxazoline) mit biomedizinischen Anwendungen

Bereits 1989 berichteten Goddard et al. von der Biokompatibilität von PMOx.⁵⁶ Zudem konnten Zalipsky et.al. zeigen, dass PMOx und PEOx genau wie PEG ein Stealth-Verhalten aufweisen und demnach nicht mit Proteinen oder dem menschlichen Immunsystem wechselwirken.⁵⁷ Dies macht sie für die Anwendung als Konjugate mit Biomolekülen interessant. Viegas et al. konnten PEOx erfolgreich mit diversen Biomolekülen konjugieren.⁵⁸ Darunter waren Rinderserumalbumin, Katalase, Ribonuklease, Uricase und Insulin. Die Bioaktivität dieser Konjugate war vergleichbar mit der von PEG-Konjugaten. Auch die Enzyme L-Asparaginase, Lysozym und α -Chymotrypsin konnten erfolgreich mit POx konjugiert werden.^{39, 59} Dargaville et al. gelang es POx-Netzwerke als Träger für den ACE-Hemmer Benazepril zu entwickeln.⁶⁰ Durch Variation der eingesetzten POx-Monomere bzw. der Technik, mit der der Hemmer an das Netzwerk geknüpft wurde, konnten sie Freisetzungszeiträume von Stunden bis zu Monaten realisieren. Hruby et al. und Hoogenboom et al. konjugierten PEOx mit dem Wirkstoff Doxorubicin, welcher unter anderem in der Krebstherapie Einsatz findet.⁶¹⁻⁶² Olanow et al. und Moredith et al. gelang es ein POx-Rotigotin-Konjugat herzustellen und es als Medikament in der Therapie bei der Parkinson-Krankheit zu untersuchen.⁶³⁻⁶⁴ Die Tatsache, dass dieses Konjugat die Phase-Ia der klinischen Studie als Medikament bei der Parkinson-Krankheit erfolgreich bestanden hat, zeigt das hohe Potential von POx-Wirkstoffkonjugaten als neuartiger Wirkstoffträger.

Auch die Konjugation von POx mit den Antibiotika Ciprofloxacin und Penicillin konnte bereits erfolgreich durchgeführt werden.^{5, 37-38, 65} Die Polymer-Antibiotika-Konjugate zeigten hohe antimikrobielle Aktivitäten sowohl gegen Gram-positive als auch GRAM-negative Bakterienstämme. Wobei das CIP-Konjugat gegen den Gram-positiven Stamm *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) sogar eine höhere Aktivität als das freie CIP aufwies. Bemerkenswert ist, dass durch die Konjugation der Antibiotika mit POx eine Resistenzbildung für beide Antibiotika deutlich verlangsamt werden konnte.

Neben der Ausstattung mit Antibiotika-Endgruppen können POx wie PMOx und PEOx, deren Polymerrückgrat selbst nicht antimikrobiell wirksam ist, auch durch die Terminierung mit *N,N*-Alkylaminen eine biozide Aktivität erhalten.^{3, 6, 25, 66} Die Alkylkette muss mindestens 12 Kohlenstoffketten lang sein, damit die Polymere eine antimikrobielle Aktivität von 300 bis 400 $\mu\text{g mL}^{-1}$ zeigten (s. **Abbildung 1.4.1**).

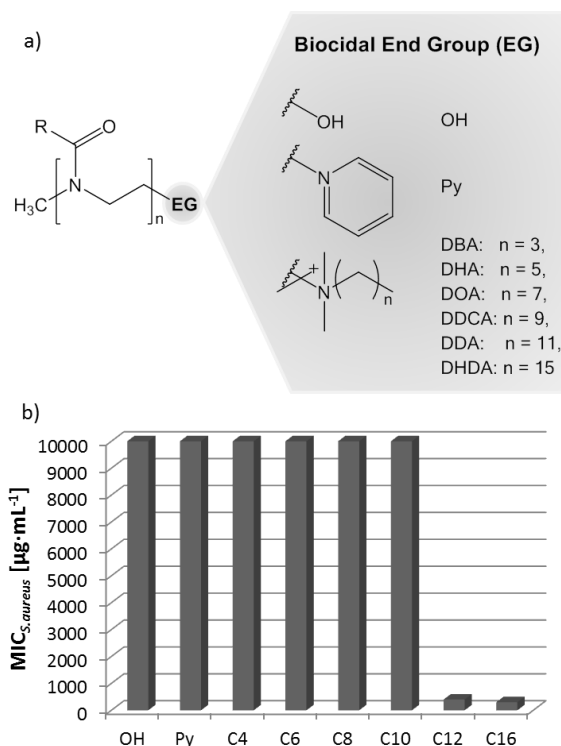


Abbildung 1.4.1: Schematische Darstellung von endgruppenfunktionalisierten C₁-PMOx₃₀-EG (oben) und deren antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) gegen *S. aureus*.⁶⁷

Die synthetisierten Polymere zeigten eine deutliche höhere antimikrobielle Aktivität gegen den Gram-positiven Bakterienstamm *S. aureus* als gegen den Gram-negativen Stamm *Escherichia coli* (*E. coli*). Waschinski et al. konnten ferner zeigen, dass die antimikrobielle Wirksamkeit der Polymere durch die Endgruppe am anderen Ende des Polymerrückgrats, der sogenannten Satellitengruppe, kontrolliert werden kann.⁶ Um diesen Effekt genauer zu untersuchen, synthetisierten sie mit *N,N*-Dodecylamin terminierte PMOx mit unterschiedlich langen Alkylresten als Satellitengruppen (s. **Abbildung 1.4.2**).⁶ Obwohl die Alkylreste selbst nicht antimikrobiell aktiv sind, konnten sie die antimikrobielle Aktivität sowohl gegen *Staphylococcus aureus* als auch gegen *Escherichia coli* stark beeinflussen. Die höchste biozide Wirkung wurde mit dem PMOx mit einer Decylgruppe als Satellitengruppe erzielt, welches mit einem minimalen Inhibierungskonzentration (MIC) von 6 μmol mL⁻¹ gegen *S. aureus* und 56 μmol L⁻¹ gegen *E. coli* eine höhere antimikrobielle Wirksamkeit aufweist, als das entsprechende niedermolekulare DTAC.⁶

Krumm et al. gelang es durch die Verwendung von Alkylestern als Satellitengruppen die telechelen bioziden Polymere mit schaltbarer antimikrobieller Aktivität weiter zu entwickeln.⁴ Dazu verknüpften sie die Satellitengruppe über eine Estergruppe mit dem Polymer. Durch Hydrolyse der Estergruppe mittels wässriger Natronlauge oder Lipase verloren die Polymere ihre antimikrobielle Wirksamkeit.

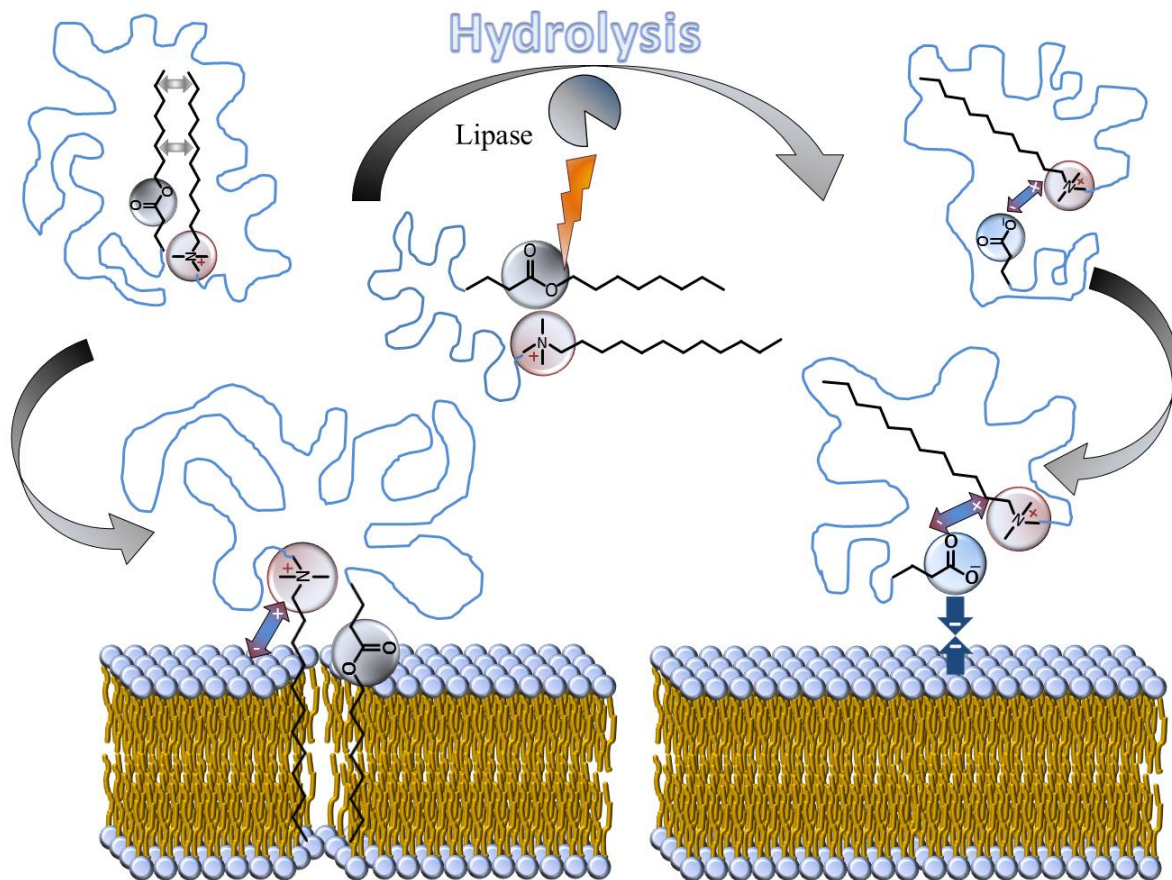


Abbildung 1.4.3: Schematische Darstellung der Schaltbarkeit der antimikrobiellen Aktivität von PMOx mittels Lipase.⁴

Dies zeigt die besondere Bedeutung der Endgruppen für die antimikrobielle Wirkungsweise von PMOx, welches an sich nicht antimikrobiell aktiv ist. Allerdings weisen die hier gezeigten telechelen bioziden Polymere vor allem eine gute antimikrobielle Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterienstämme auf, wodurch das Anwendungsgebiet limitiert ist. Um telechele biozide Polymere mit einem breiten Wirkungsspektrum zu erhalten, muss die Aktivität gegen Gram-negative Bakterienstämme erhöht werden.

2 Zielsetzung

Poly(2-oxazoline) bilden eine vielseitige Polymerklasse mit einer großen Bandbreite an Eigenschaften. Hierbei stellt besonders, die Möglichkeit der Endgruppenfunktionalisierung von POx eine hohe Bedeutung für die Entwicklung von neuartigen und innovativen Materialien dar. Über die Einführung von funktionellen Endgruppen lassen sich neue Eigenschaften für das Gesamtmolekül erzeugen. Außerdem bieten funktionelle Gruppen am Polymerende die Möglichkeit die Polymere linear zu verknüpfen und somit zu verlängern oder Polymerketten mit definierter Kettenlänge in Netzwerke einzubauen. Ziel dieser Arbeit war es, das große Potential der Endgruppenfunktionalisierung von POx zum Design neuartiger Hochpolymere, Netzwerke und antimikrobieller Polymere zu nutzen.

Durch die beidseitige Endgruppenfunktionalisierung, bieten POx die Möglichkeit sie als Makromonomere in Stufenreaktionen einzusetzen. Im Rahmen dieser Arbeit sollten geeignete Strategien entwickelt werden, um auf Basis von Stufenreaktionen möglichst hochmolekulare POx herzustellen.

Die geringe Molmassenverteilung und die hohe Endgruppenfunktionalisierbarkeit von POx ermöglichen es außerdem über eine radikalische Vernetzung Netzwerke zu erhalten, die je nach eingesetzten Monomeren in unterschiedlichen Lösemitteln quellbar sind. Mittels Kleinwinkel-Röntgenstrahlung (SAXS) sollte die bisher unbekannte Topologie solcher amphiphiler Polymerconetzwerke in gequollenem Zustand aufgeklärt werden.

POx mit tertiären Ammoniumendgruppen gehören zu den telechelen bioziden Polymeren und weisen aufgrund ihrer Endgruppen eine hohe antibakterielle Wirksamkeit gegen Gram-positive Bakterienstämme auf. Die antimikrobiellen POx sollten so modifiziert werden, dass sie ebenfalls gegen Gram-negative Bakterienstämme antimikrobiell aktiv werden und somit gegen ein breites Spektrum an Bakterien wirksam sind.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Endgruppenfunktionalisierte Makromonomere

Um POx als Makroinitiator in Stufenreaktionen einsetzen zu können, muss das Polymer mit zwei funktionellen Gruppen an den Enden ausgestattet werden. Dabei ist es wichtig, dass die funktionellen Gruppen an beiden Enden des Polymers vollständig eingebaut werden. Die Synthese von POx läuft über eine lebende kationische Ringöffnungspolymerisation ab. Durch die Wahl eines bifunktionellen Initiators wie 1,4-Dibrom-2-buten (DBB) findet die Propagation zweiseitig statt, sodass Polymere mit zwei lebenden Kettenenden gebildet werden. Im Terminierungsschritt können dann beide Kettenenden mit den gleichen funktionellen Gruppen ausgestattet werden. In der Literatur sind bereits viele Terminierungsreaktionen von POx bekannt.⁶⁸ Eine Klasse bilden die stickstoffbasierten Terminierungsmittel. Darunter fällt zum einen die Terminierung mit primären^{5, 69-71}, sekundären^{8, 72-76} und tertiären^{4, 6, 25, 77-78} Aminen, zum anderen aber auch die Terminierung mit Aziden.⁷⁹⁻⁸¹ Eine Terminierung mit Thiolaten ist ebenfalls möglich.⁵⁸ All diese Terminierungen erfolgen über einen nukleophilen Angriff des Terminierungsmittels an die lebenden Kettenenden.⁷² Eine weitere Gruppe an Terminierungsmitteln bilden Carbonsäure-Derivate wie Essigsäure, Acrylsäure⁸²⁻⁸³ und Methacrylate⁸⁴. In diesen Fällen wird das Gegenion am lebenden Kettenende gegen das Carbonsäureion getauscht und das Gleichgewicht verlagert sich auf die Seite der kovalent gebundenen Spezies (s. **Abbildung 3.1.1**). In Zusammenarbeit mit Mathias Schmidt im Rahmen seiner Bachelorarbeit und Eleonora Buchholz und Felix Matulla im Rahmen ihrer Masterarbeiten sollte PMOx mit unterschiedlich funktionalisierten Endgruppen über die Terminierung ausgestattet werden (s. **Abbildung 3.1.1**), um sie als Makromonomere in Stufenreaktionen einsetzen zu können.⁸⁵⁻⁸⁷

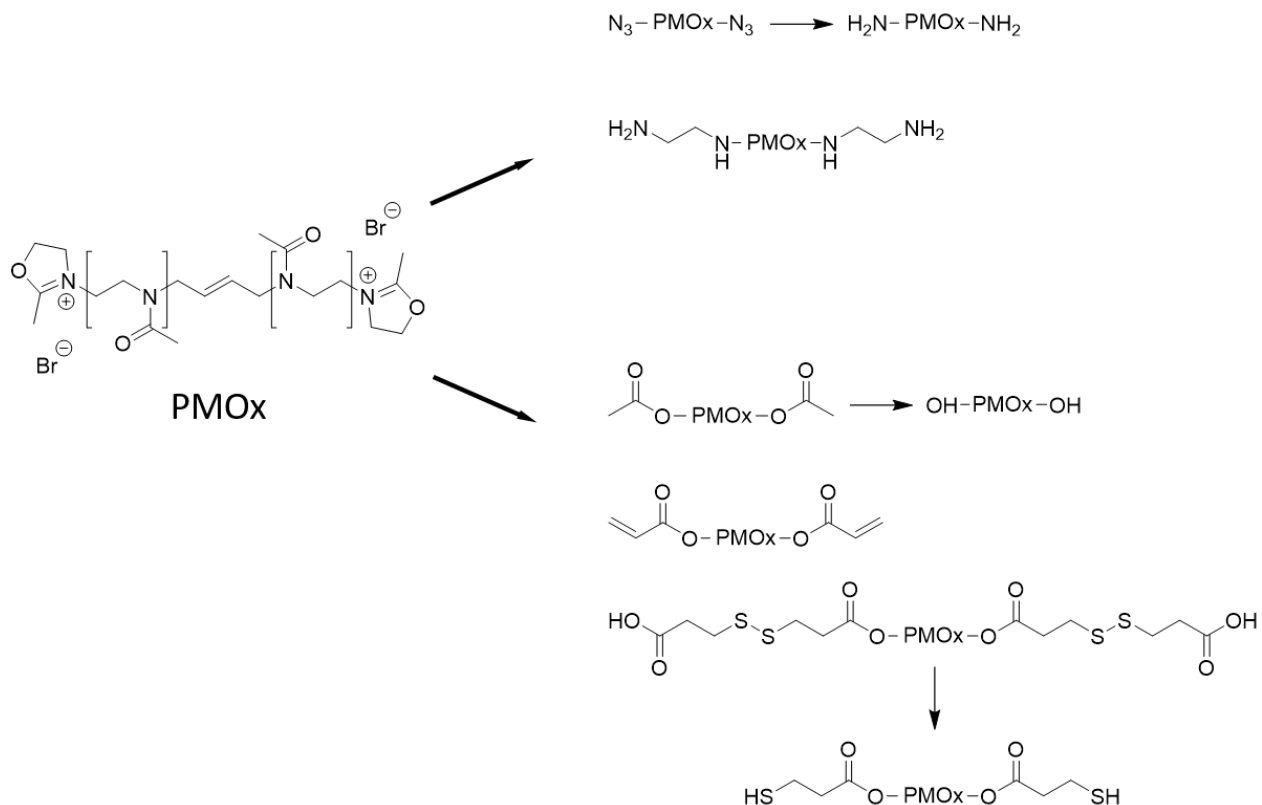


Abbildung 3.1.1: Schematische Darstellung der Terminierung von Poly(2-methyl-2-oxazilinen) mit stickstoffbasierten (oben) und Carbonsäure-basierten Terminierungsmitteln.

3.1.1 OH-Terminierung

In der Literatur sind mehrere Terminierungsstrategien um POx mit OH-Endgruppen zu erhalten, beschrieben. Dabei werden zur Terminierung häufig wässrige NaOH- oder KOH-Lösungen⁸⁸⁻⁸⁹ aber auch methanolische NaOH-Lösungen⁷⁰ eingesetzt. Im Folgenden wurde PMOx zunächst mit einer wässrigen KOH-Lösung terminiert (s. **Abbildung 3.1.1.1 links**).

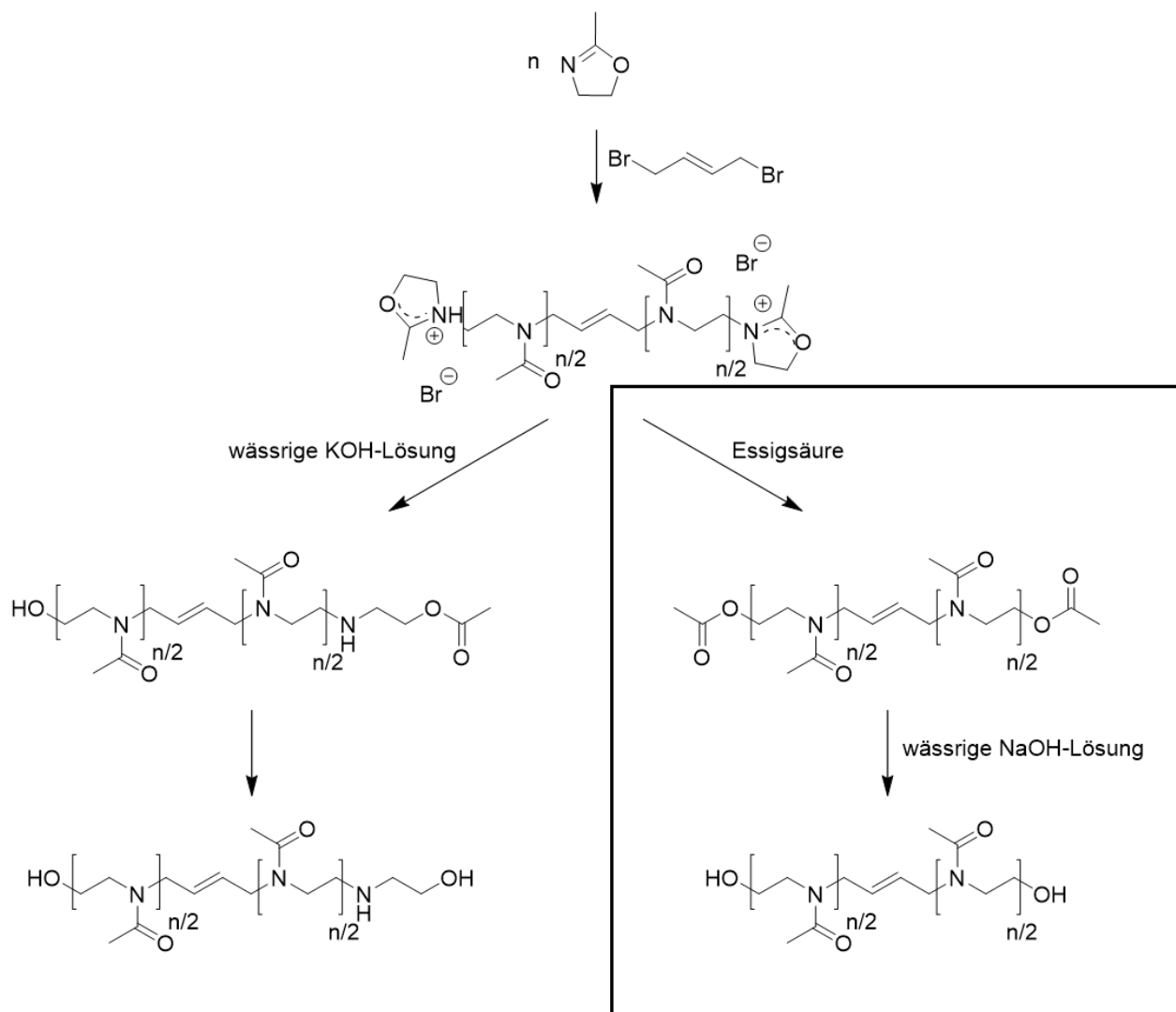


Abbildung 3.1.1.1: Schematische Darstellung der OH-Terminierung von PMOx mit wässriger KOH-Lösung (links) und Essigsäure mit anschließender Hydrolyse (rechts).

Die Synthese von Poly(2-R-2-oxazolin) läuft über eine lebende kationische Ringöffnungspolymerisation ab. Um Polymere mit zwei gleichen Endgruppen zu erhalten wurde der bifunktionelle Initiator 1,4-Dibrom-2-buten (DBB) gewählt. Durch das Verhältnis von Monomer zu Initiator lässt sich der Polymerisationsgrad einstellen. Das Monomer 2-Methyl-2-oxazolin und das DBB wurden in trockenem Chloroform gelöst und in einer Labormikrowelle bei 100 °C polymerisiert. Anschließend wurde zu den lebenden Kettenenden eine wässrige KOH-Lösung (0,2 M) gegeben und die Terminierung erfolgte bei RT für 16 h. Die Charakterisierung des Polymers erfolgte mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

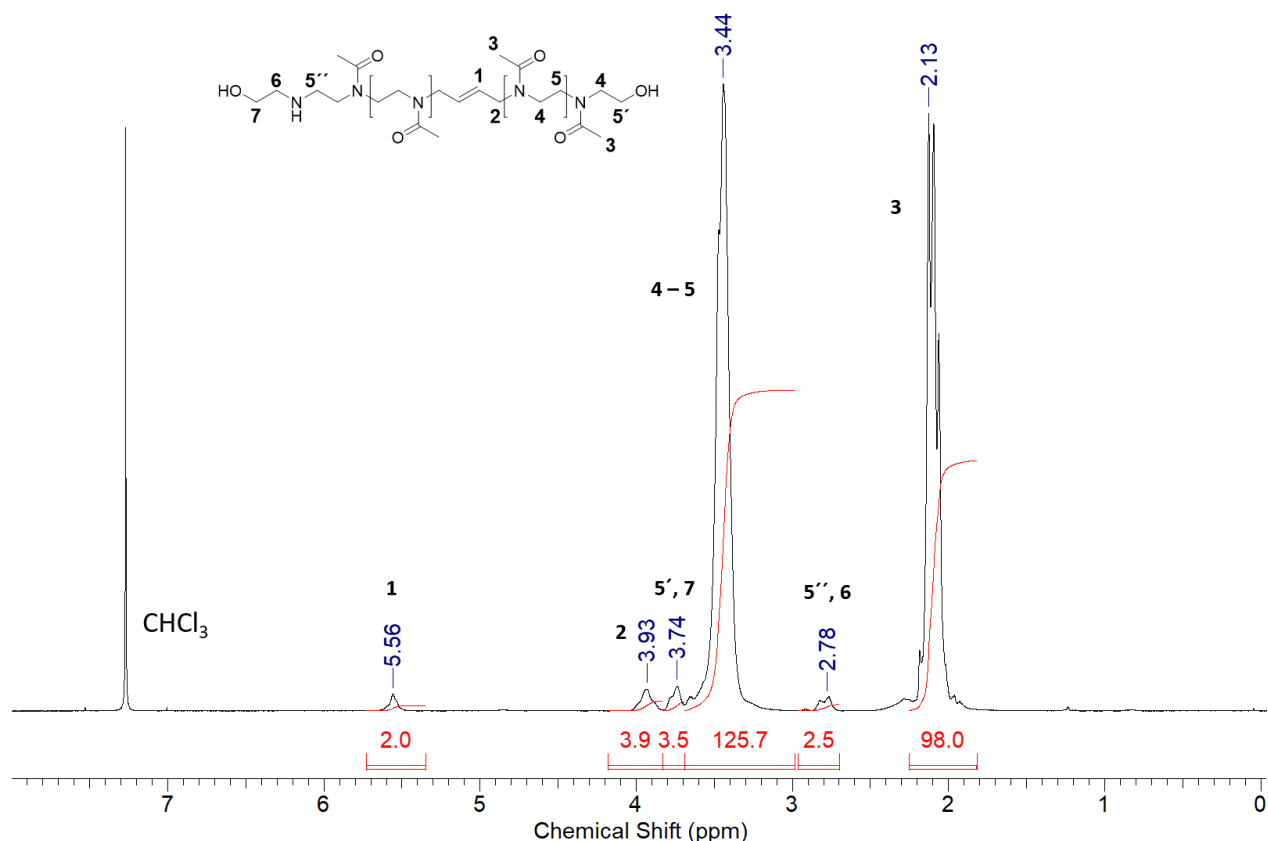


Abbildung 3.1.1.2: ^1H -NMR-Spektrum eines mit wässriger KOH-Lösung terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) aufgenommen in CDCl_3 mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.

In **Abbildung 3.1.1.2** ist das ^1H -NMR-Spektrum von HO-PMOx-OH abgebildet. Zur Referenzierung der Integrale wurde das Signal der Doppelbindungsprotonen des Initiators bei 5,56 ppm (**1**) auf 2 gesetzt. Das Signal bei 2,13 ppm (**3**) kann den Protonen der Methylgruppen der Wiederholungseinheit zugeordnet werden und das Signal bei 3,44 ppm (**4** und **5**) den Protonen der Methylgruppen des Polymerrückgrats. Das Signal bei 3,74 ppm (**5'**) wird durch die Protonen der Endständigen Methylgruppen mit Bindung zur OH-Gruppe erzeugt. Anhand der Integrale der Signale des Polymerrückgrats kann ein Polymerisationsgrad von $\text{DP} = 33$ bestimmt werden. Dieser stimmt gut mit dem eingestellten Polymerisationsgrad ($\text{DP}_{\text{set}} = 30$) überein. Der Terminierungsgrad lässt sich anhand des Integrals der Endständigen Methylgruppen (**5**, **7**) bestimmen und beträgt für das oben gezeigte Polymer 87 %. Allerdings liegt ein weiteres Signal bei 2,78 ppm vor. Dieses deutet darauf hin, dass es während der Terminierung zu einer Umlagerung (s. Abbildung) gekommen ist.⁷²

Dabei bildet sich eine sekundäre Aminogruppe, die in möglichen Folgereaktionen in Konkurrenz zur OH-Endgruppe steht. Somit ist die vorgeschlagene Terminierungsstrategie für OH-terminierte PMOx, die z. B. zur Synthese von Polyurethanen oder Polyestern eingesetzt werden sollen, nicht geeignet. Um die Bildung von sekundären Aminen während der Terminierung zu verhindern, wurde eine neue Terminierungsroute entwickelt. Diese basiert, wie die zeitgleich zu dieser Promotion von Schubert et al. entwickelte und veröffentlichten Strategie, auf der Hydrolyse von Essigsäureterminierten Polymeren.⁹⁰

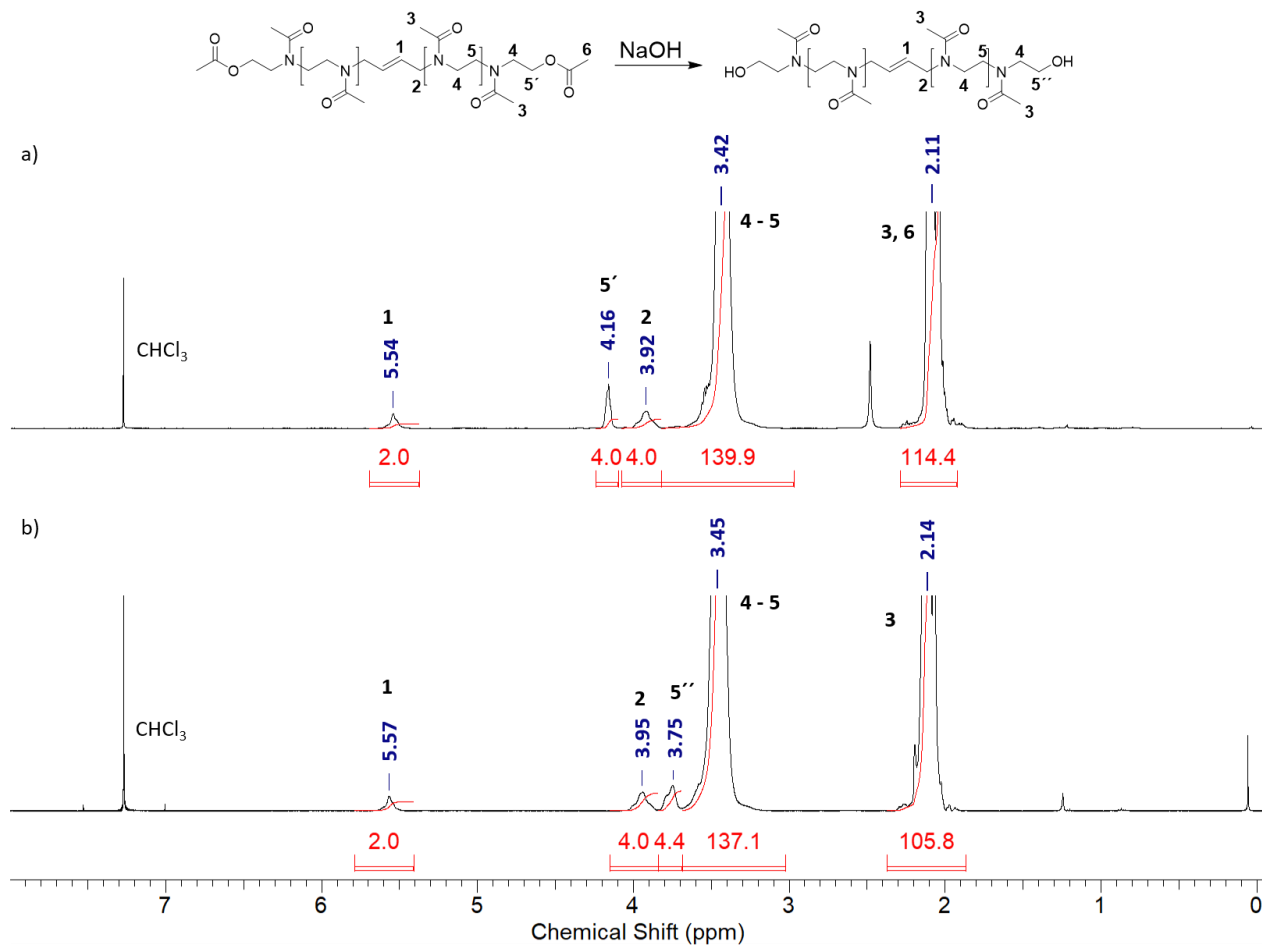


Abbildung 3.1.1.3: ¹H-NMR-Spektrum eines a) mit Essigsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) und b) anschließender Hydrolyse der Endgruppen aufgenommen in CDCl₃ mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.

Während Schubert et al. die Terminierung nur einseitig durchführten, gelang es im Rahmen dieser Promotion das PMOx beidseitig zu terminieren. Die Terminierung von Poly(2-R-2-oxazolin) mit Säuren erfolgt quantitativ über einen Austausch des Gegenions am lebenden Kettenende. Daher wurden die lebenden Kettenenden zunächst mit einem Überschuss an Essigsäure umgesetzt und

die Estergruppen anschließend mit wässriger NaOH-Lösung gespalten (s. **Abbildung 3.1.1.1**). Die Charakterisierung der Polymere erfolgte mittels ^1H -NMR-Spektroskopie.

In **Abbildung 3.1.1.3 a)** ist das ^1H -Spektrum des essigsäureterminierten PMOx zu sehen. Anhand der Signale des Polymerrückgrats lässt sich ein Polymerisationsgrad von 36 bestimmen. Da das Signal der Methylgruppe der Endgruppe (**6**) mit dem Signal der Methylgruppen des Polymerrückgrats (**3**) überlagert, wurde zur Bestimmung des Terminierungsgrads das Signal der Endständigen Methylengruppen bei 4,16 ppm (**5'**) verwendet. Dieses weist auf eine vollständige Terminierung hin. Des Weiteren kann kein Signal bei 2,7 – 2,8 ppm beobachtet werden. Somit haben sich keine sekundären Amine während der Terminierung gebildet. Nach der Hydrolyse der Endgruppen in 0,015 M wässriger NaOH-Lösung (s. **Abbildung 3.1.1.3 b)**) ist das Signal das der Estergruppe bei 4,16 ppm vollständig verschwunden. Stattdessen ist ein Signal bei 3,75 ppm zu beobachten, welches der Methylengruppe (**5''**) neben der OH-Gruppe zugeordnet werden kann. Die Bestimmung der Molmasse mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) ergab einen Wert von $M_n = 4000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ mit einem Polydispersitätsindex ($\bar{D}$) von 1,12. Die Polymere konnten demnach mit einer für eine lebende kationische Polymerisation typischen engen Molmassenverteilung hergestellt werden.

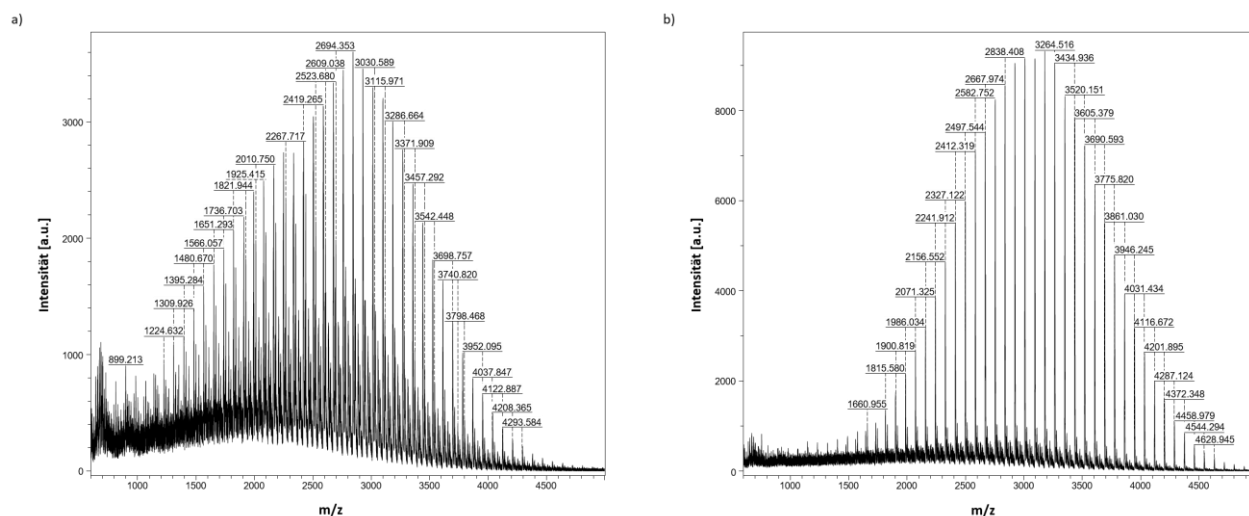


Abbildung 3.1.1.4: MALDI-TOF-MS-Spektrum a) mit wässriger KOH-Lösung terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) und b) eines mit Essigsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) mit anschließender Hydrolyse der Endgruppen.

Um genauer zu überprüfen, ob über die Terminierung mit Essigsäure und anschließender Hydrolyse der Endgruppen tatsächlich ausschließlich OH-terminierte PMOx erhalten wurden, wurden die Polymere zusätzlich mittels matrixunterstützter Laser-Desorption-Ionisierung mit

Flugzeitmassenspektrometer-Detektion (MALDI-TOF-MS) untersucht. In **Abbildung 3.1.1.4** sind die Ergebnisse für das in wässriger KOH-Lösung terminierte und das über Essigsäureterminierung hergestellte HO-PMOx-OH dargestellt.

Es ist zu erkennen, dass das HO-PMOx-OH, welches direkt in wässriger KOH-Lösung terminiert wurde (s. **Abbildung 3.1.1.4 a**)) eine hohe Verteilung an verschiedenen Polymergenerationen aufweist. Dies rührt daher, dass bei der Terminierung sowohl OH-Terminierungen als auch Umlagerungsreaktionen stattgefunden haben, sodass Polymere mit unterschiedlichen Endgruppen entstanden sind. In **Abbildung 3.1.1.4 b**) ist nur eine Generation erkennbar. Somit haben nahezu alle Polymere zwei OH-Endgruppen. Dies zeigt, dass über die neue Synthesestrategie erfolgreich OH-terminierte PMOx hergestellt werden können.

Zusätzlich hat sich gezeigt, dass die OH-Terminierung auch in einer Eintopfreaktion erfolgen kann, was eine Weiterentwicklung zu der von Schubert et al. gezeigten Syntheseroute darstellt.⁹⁰ Zur Hydrolyse der Endgruppen wird hierbei eine 0,15 M wässrige NaOH-Lösung zur Polymerlösung gegeben und ebenfalls bei 50 °C über Nacht gerührt. Dadurch fällt die Aufreinigung des essigsäureterminierten Zwischenprodukts weg und es können ebenfalls erfolgreich OH-terminierte PMOx erhalten werden.

3.1.2 Acrylat-Endgruppen

Durch die Terminierung von PMOx mit Acrylsäure kann das Polymer mit einer Acrylatgruppe als Endgruppe funktionalisiert werden.⁸²⁻⁸³ Dazu wird ein Überschuss an Acrylsäure und Triethylamin zu den lebenden Kettenenden des Polymers gegeben und die Reaktionslösung für 72 h bei 45 °C gerührt. **Abbildung 3.1.2.1** zeigt das ¹H-NMR Spektrum eines mit Acrylsäure terminierten PMOx.

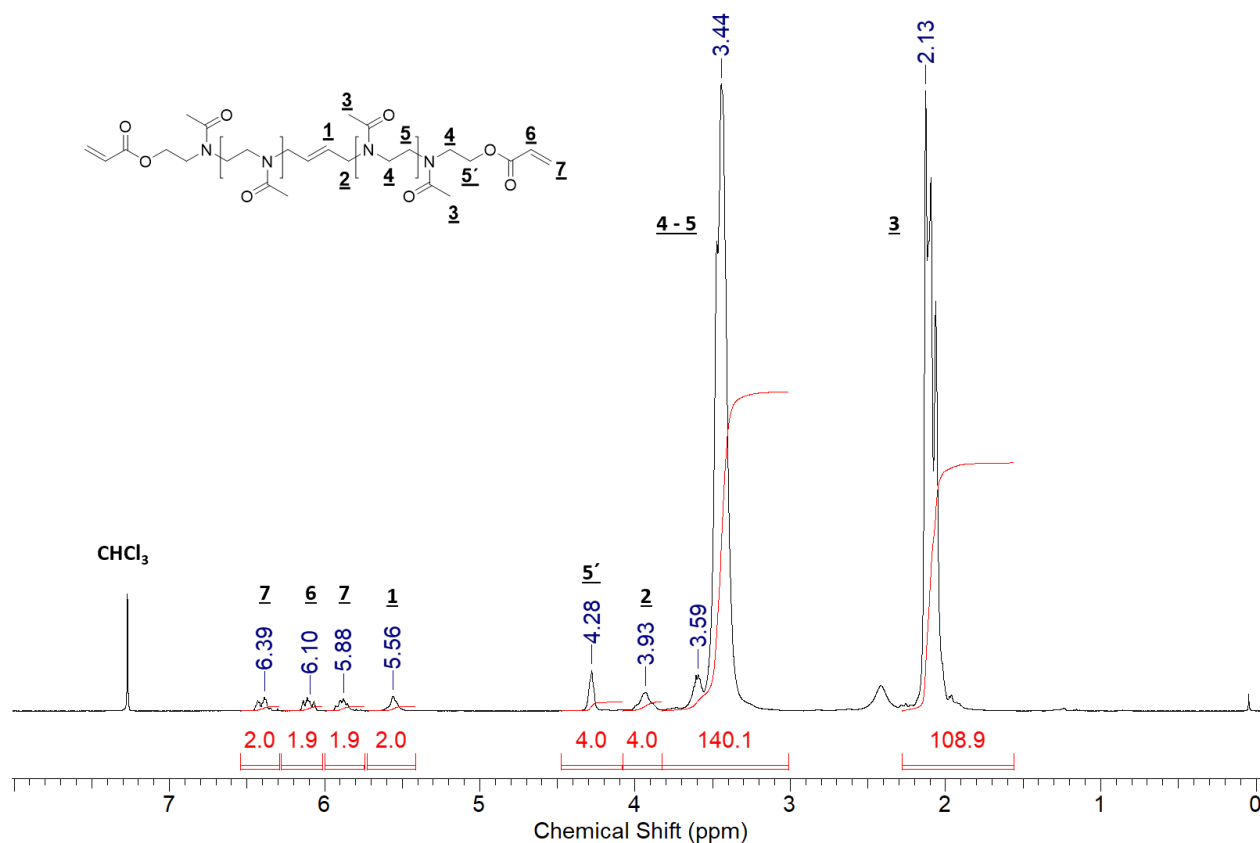


Abbildung 3.1.2.1: ^1H -NMR-Spektrum eines mit Acrylsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) aufgenommen in CDCl_3 mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.

Für den Polymerisationsgrad ergibt sich aus den Integralen der Signale des Polymerrückgrats bei 1,70 – 2,20 ppm (Methylgruppen) und 3,00 – 3,90 ppm (Methylengruppen) ein Wert von $\text{DP} = 36$. Die Terminierung erfolgte, wie anhand des Signals der endständigen Methylengruppe bei einer chemischen Verschiebung von 4,28 ppm (5') beobachtet werden kann, vollständig.

3.1.3 Thiol-Endgruppen

Die Funktionalisierung der PMOx Endgruppen mit Thiolgruppen erfolgte ebenfalls über eine Säureterminierung. Aus der Literatur ist die Terminierung mit 3-Mercaptopropionsäure bekannt.⁵⁸ Hierbei steht die Terminierung über die Säuregruppe jedoch in Konkurrenz zur Terminierung mit der nukleophilen Thiolgruppe. Um zu gewährleisten, dass das PMOx mit einer reaktiven Thiolgruppe an der Endgruppe ausgestattet wird, wurde das Polymer zunächst mit 3,3'-

Dithiodipropionsäure terminiert und anschließend die Disulfidbrücke mit Dithiothreitol gespalten (s. **Abbildung 3.1.3.1**).

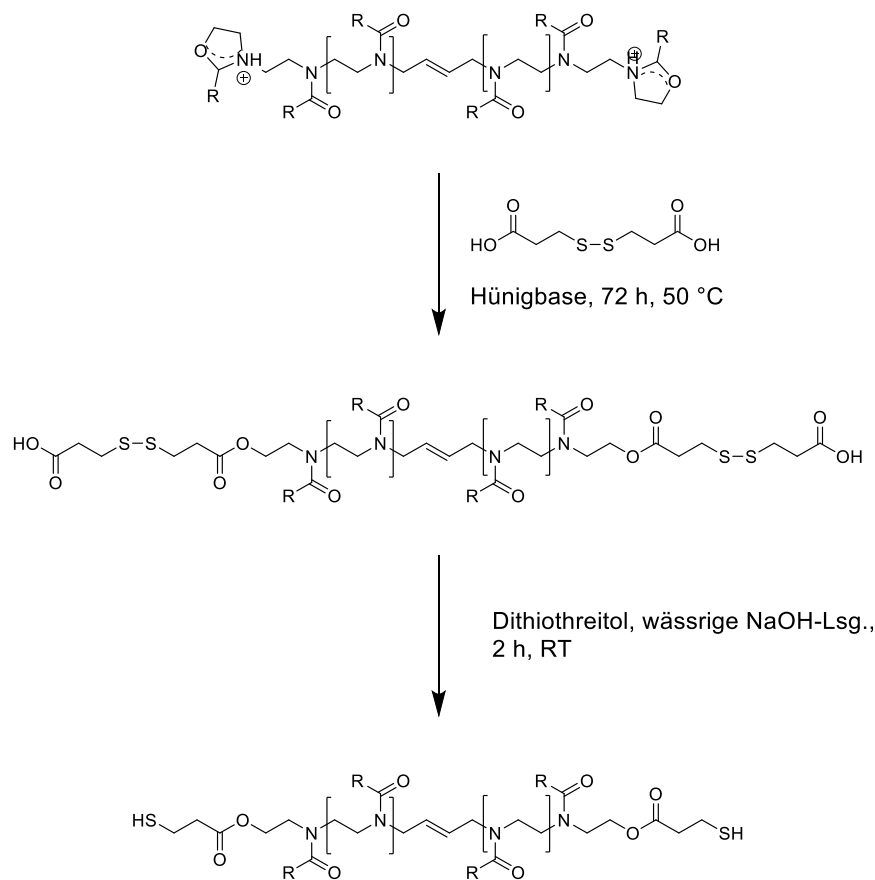


Abbildung 3.1.3.1: Schematische Darstellung der Synthese von Poly(2-R-2-oxazolin) mit Thiolendgruppen.

In **Abbildung 3.1.3.2** ist das $^1\text{H-NMR}$ Spektrum des PMOx mit Thiol Endgruppen nach Spaltung der Disulfidbrücken zu sehen. Die Integrale wurden auf das Signal der der Doppelbindung des Initiators bei 5,61 ppm referenziert. Aus den Integralen der Signale des Polymerrückgrats lässt sich ein Polymerisationsgrad von 35 bestimmen. Anhand des Signals der endständigen Methylengruppe des Polymerrückgrats neben der Estergruppe (**5'**) und der Methylengruppen der Endgruppe (**6** und **7**) lässt sich erkennen, dass 98 % der Endgruppen terminiert wurden. Mittels GPC-Messung wurde ein zahlenmittleres Molekulargewicht von $3700 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ mit einem $\bar{D}$ von 1,28 ermittelt.

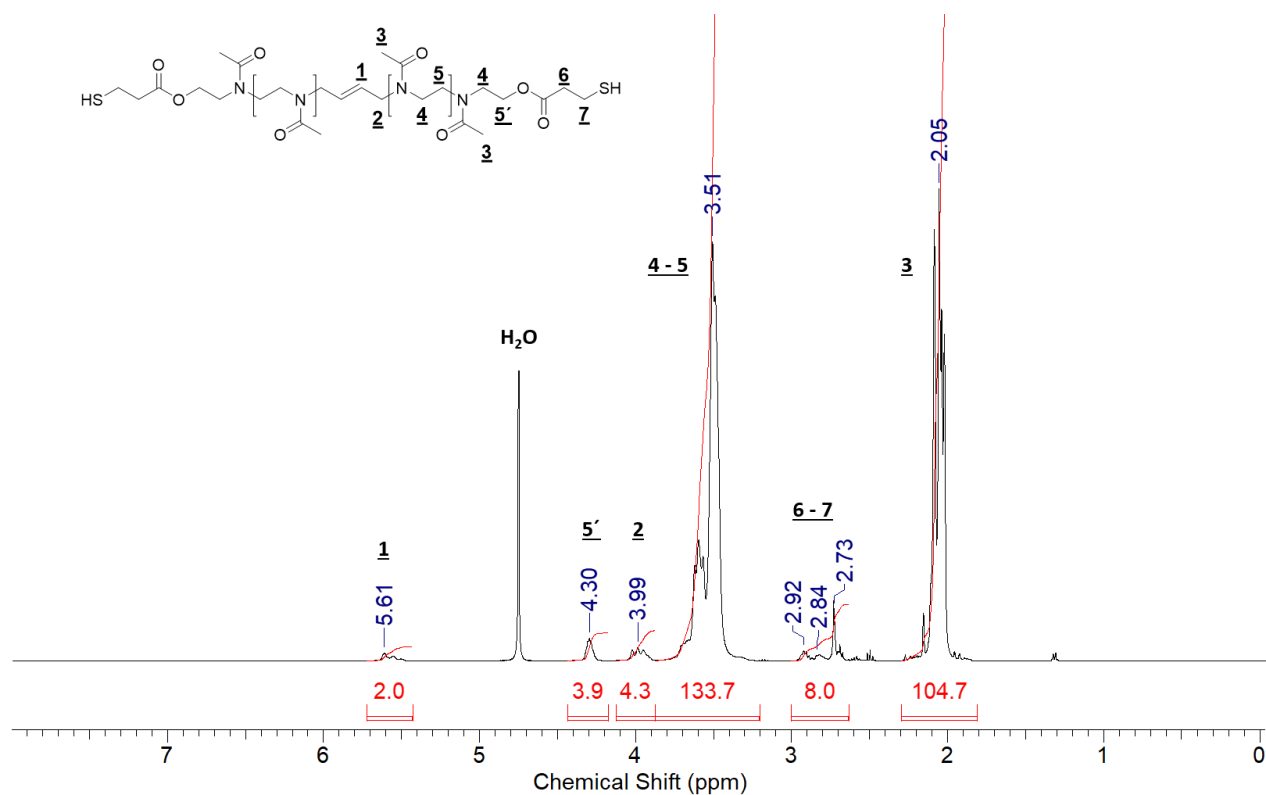


Abbildung 3.1.3.2: ^1H -NMR-Spektrum eines mit Dithiothreitol terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) und anschließender Spaltung der Disulfidbrücke aufgenommen in D_2O mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.

3.1.4 Amino-Endgruppen

Die Terminierung von PMOx mit einer primären Aminogruppe erfolgte nach einer Syntheseroute von Weberskirch et al.⁸¹ Wie in **Abbildung 3.1.4.1** abgebildet, wurden hierbei die lebenden Kettenenden des mit DBB beidseitig gestarteten PMOx zunächst mittels Natriumazid terminiert. Die Endgruppen von N₃-PMOx-N₃ wurden dann in einer Staudinger-Reaktion mit Triphenylphosphin und Wasser zu primären Aminogruppen umgewandelt (NH₂-PMOx-NH₂). In **Abbildung 3.1.4.2** sind die ¹H-NMR-Spektren der beiden Polymere dargestellt.

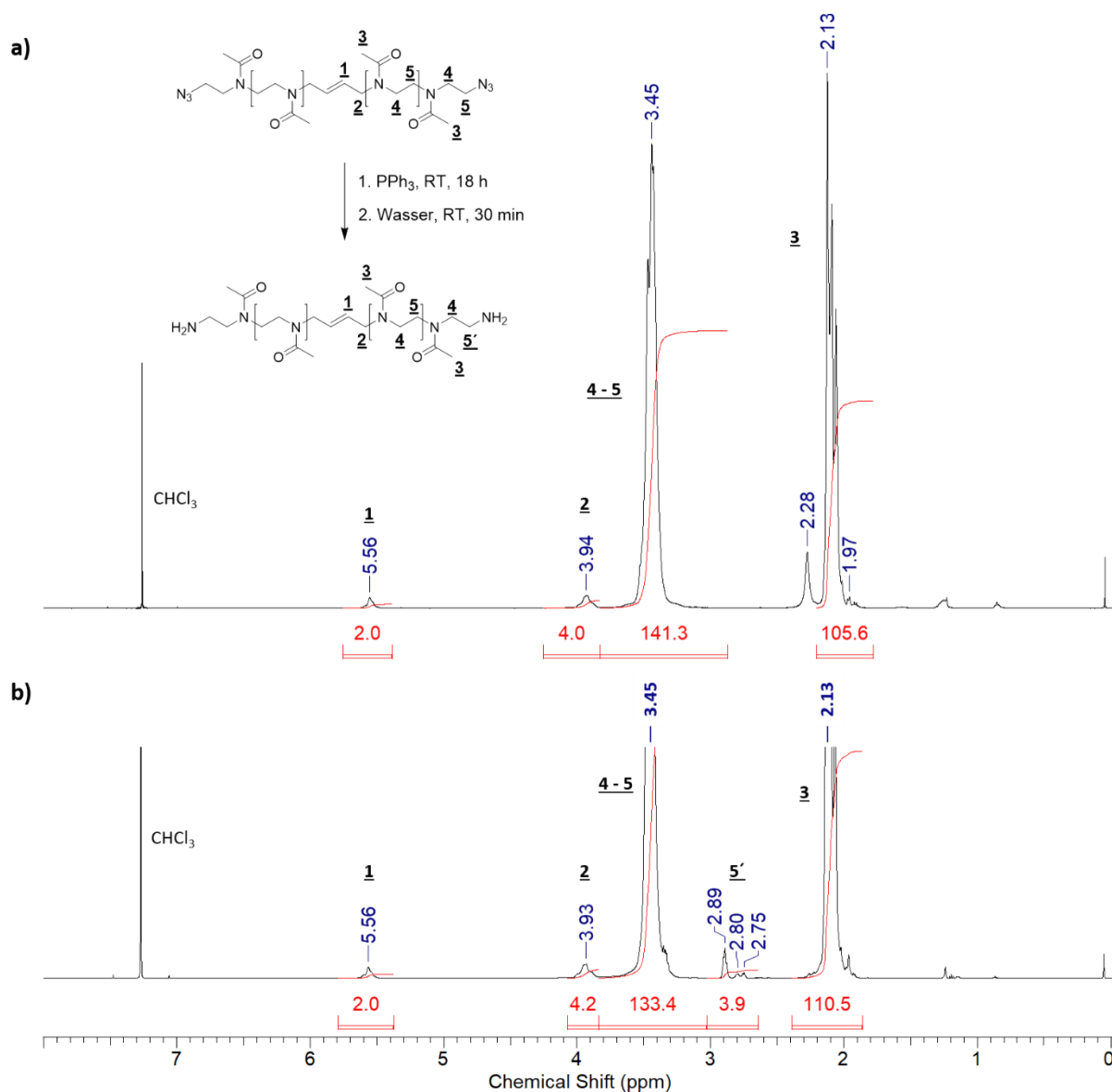


Abbildung 3.1.4.2: ¹H-NMR-Spektrum a) eines mit Natriumazid terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolin)s und b) anschließender Aminierung der Endgruppe aufgenommen in CDCl₃ mit einer Resonanzfrequenz von 500 MHz.

Die Integrale des Polymers $\text{N}_3\text{-PMOx}_{35}\text{-N}_3$ (s. **Abbildung 3.1.4.2a**) wurden auf das Signal der Doppelbindungsprotonen des Initiators bei 5.56 ppm (**1**) referenziert. Anhand der Integrale der Methylengruppen (bei 3,20 – 3,90 ppm) und der Methylgruppen (bei 1,90 – 2,20 ppm) des Polmyerrückgrats kann ein Polymerisationsgrad von 35 ermittelt werden. Der Terminierungsgrad kann nicht anhand des NMR-Spektrums bestimmt werden. Das FTIR-Spektrum des Polymers weist jedoch eine Bande bei 2100 cm^{-1} auf, welche durch die Schwingung der Azidgruppe erzeugt wird und zeigt somit, dass die Endgruppe erfolgreich in das Polymer eingebaut wurde. Nach der Reaktion des Polymers mit Triphenylphosphin und Wasser ist die Bande bei 2100 cm^{-1} nicht mehr zu sehen. Dies deutet auf eine vollständige Umsetzung der Endgruppen zu Amino-Gruppen hin. Im ^1H -NMR-Spektrum deutet das Signal bei 2,70 – 2,95 ppm (**5'**), welches der endständigen Methylengruppe neben der Aminogruppe zugeordnet werden kann, auf die Bildung von Amino-Endgruppen hin. Aus dem Integral des Signals lässt sich ein Terminierungsgrad von 98 % bestimmen.

3.1.5 EDA-PMOx-EDA

Eine weitere Möglichkeit die Endgruppen von PMOx mit Amino-Funktionalitäten auszustatten bietet die Terminierung mit Ethylendiamin (EDA).³ Hierbei werden neben primären auch sekundäre Aminogruppen in das Polymer eingebaut. Die Terminierung mit EDA erfolgt bei $45\text{ }^\circ\text{C}$ für 72 h.

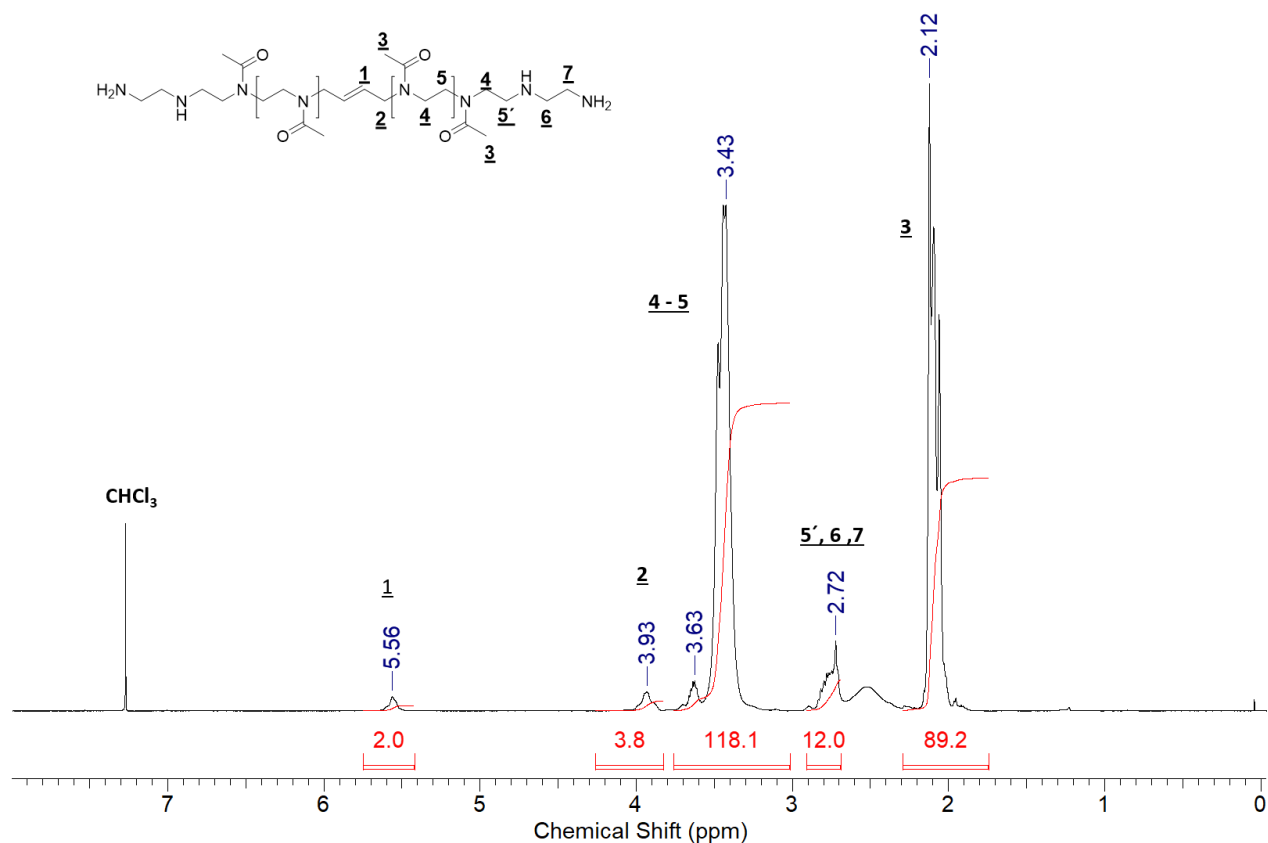


Abbildung 3.1.5.1: ^1H -NMR-Spektrum eines mit Ethylendiamin terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) aufgenommen in CDCl_3 mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.

In **Abbildung 3.1.5.1** ist das ^1H -NMR-Spektrum eines EDA-PMOx-EDA abgebildet. Anhand der Signale der Methylgruppen (bei 1,90 – 2,20 ppm) und der Methylengruppen (bei 2,27 ppm und 3,0 – 3,9 ppm) des Polymerrückgrats lässt sich ein Polymerisationsgrad von 30 bestimmen. Das Integral des Signals bei einer chemischen Verschiebung von 2,72 ppm beträgt 12. Dies deutet darauf hin, dass eine vollständige Terminierung stattgefunden hat. Das Polymer wurde zusätzlich mit Hilfe der GPC untersucht und es wurde ein Molekulargewicht von $M_n = 3500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ mit einem $\bar{D}$ von 1,18 bestimmt.

Insgesamt konnten PMOx mit OH-, Acrylat-, Thiol- und unterschiedlichen Amino-Endgruppen beidseitig, quantitativ terminiert werden. Diese Polymere sollten im nächsten Schritt in unterschiedlichen Stufenreaktionen als Makromonomere eingesetzt werden.

3.2 Stufenreaktionen

3.2.1 Einleitung

Polymere, die mittels Stufenreaktionen hergestellt werden, haben eine hohe wirtschaftliche Bedeutung in der Kunststoffindustrie. So stieg allein die weltweite Polyurethanproduktion seit 2011 von 12,9 Mt auf 16,1 Mt im Jahr 2016 an.⁹¹ Den größten Anteil der Materialien, die aus Polyurethanen hergestellt werden, bilden Weich- und Hartschäume. Durch Variation der einzelnen Komponenten wie der eingesetzten Diisocyanate und Polyole lassen sich maßgeschneiderte Polymere herstellen. Dies führt zu einem breiten Anwendungsgebiet von Polyurethanen unter anderem als Schäume für Matratzen⁹²⁻⁹³ und als Isoliermaterial z. B. in Gebäuden⁹⁴⁻⁹⁵ und Kühlschränken⁹⁶, in Lacken und Beschichtungsmaterialien⁹⁷⁻⁹⁸, als Vergussmassen in der Elektronik⁹⁹, sowie für Bekleidungen.¹⁰⁰⁻¹⁰¹ Aber auch für Spezialanwendungen in biologischen Anwendungsbereichen wie Implantate¹⁰²⁻¹⁰³, künstliche Gefäße¹⁰⁴⁻¹⁰⁶ und Herzklappen¹⁰⁷⁻¹⁰⁸ eignen sich Polyurethane aufgrund ihrer hohen Vielseitigkeit. Neben den Polyurethanen weisen auch Polyamide, die ebenfalls über Stufenreaktionen hergestellt werden können, ein hohes Anwendungsgebiet auf. Sie werden hauptsächlich als Fasern in der Textilindustrie eingesetzt¹⁰⁹⁻¹¹⁰, finden aber auch Anwendung als Motorenbauteile in der Automobilindustrie¹¹¹. Eine weitere für die Industrie bedeutende Kunststoffklasse sind die Polyester. Sie werden ebenfalls als Synthesefasern für Textilien verwendet.¹⁰⁹ Des Weiteren werden sie als PET-Flaschen eingesetzt, dienen als Polyesterharze in Isoliermaterialien und Lacken und sind teilweise sogar bioabbaubar, wie die Polyhydroxyalkanoate.¹¹²

Der Vorteil von Stufenreaktionen wie Polykondensationen und Polyadditionen ist, dass in einem einzigen Syntheseschritt Polymere mit alternierenden Polymersequenzen aufgebaut werden können. Wählt man Monomere mit Funktionalisierungen wie z. B. antimikrobiell aktiven Gruppen, können diese so in regelmäßigen Abständen in das Polymer eingebaut werden. Um den Abstand zwischen diesen funktionellen Gruppen einzustellen, können Makromonomere mit unterschiedlichen Polymerisationsgraden als Spacer eingesetzt werden. Damit Polymere mit hohen Molmassen erhalten werden, muss ein möglichst hoher Umsatz der Polymerisationsreaktion erzielt werden. Dazu müssen die funktionellen Gruppen des Makromonomers und des Linkers in äquimolaren Mengen eingesetzt werden. Dies kann nur gelingen, wenn die Endgruppen der Makromonomere vollständig funktionalisiert vorliegen.

Bereits 1947 berichtete Bayer von dem erfolgreichen Einsatz von Polyestern als Polyole in der Synthese von Polyurethanen. Heutzutage bilden Polyetherglycole die bedeutendste Gruppe an

Makromonomeren in der Polyurethansynthese.¹¹³ Ein besonderer Fokus liegt hier auf Polyethylenglycol (PEG). PEG zeichnet sich dadurch aus, dass es günstig herzustellen, wenig toxisch und biokompatibel ist.¹¹⁴ Die Synthese von PEG erfolgt über eine lebende anionische Polymerisation, wodurch Makromonomere mit geringen Polydispersitäten und vollständig funktionalisierten OH-Endgruppen erhalten werden, die sich gut zur weiteren Umsetzung zu Polyurethanen eignen.¹¹⁵ Yen et al. konnten zeigen, dass die mechanischen Eigenschaften von Polyurethanen auf Basis von Polycaprolacton und PEG durch den Anteil und das Molekulargewicht des als Weichsegment eingesetzten PEG beeinflusst wurden.¹¹⁶ Die biokompatiblen Eigenschaften von PEG bieten ein hohes Potential für den Einsatz von Polyurethanen für medizinische Anwendungen, wie pH-sensitive Polyurethan-Mizellen als Träger von Krebsmedikamenten,¹¹⁷ NO-freisetzende PEG-PU-Copolymere zur Verhinderung von Thrombusbildungen in Blutgefäßen¹¹⁸ und als antimikrobielle Polymere in Kombination mit quartären Ammoniumgruppen in den Seitenketten.¹¹⁹ Des Weiteren kann PEG für Polyurethane mit Formgedächtniseigenschaften eingesetzt werden.¹²⁰ Auch in der Synthese von Polyestern kann PEG als Diol eingesetzt werden. So berichteten Zalipsky et al. bereits 1984, dass PEG mit einer Reihe von Carbonsäuren unter milden Reaktionsbedingungen zu Polyestern umgesetzt werden können.¹²¹ Hoffmann et al. veresterten PEG mit Itaconsäure enzymatisch. Über die in das Polymerrückgrat eingebauten Doppelbindungen konnten Polyester mit Polyethylenimin in einer Aza-Michaeladdition zu Hydrogelen vernetzt werden.¹²² Auch Jo et al. nutzten die Verlinkung von PEG-Oligomeren mit Fumarylchlorid mittels Veresterung aus, um einen Polyester mit Doppelbindungen in regelmäßigen Abständen zu erhalten, über die die Polymere vernetzt werden konnten.¹²³ Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten zeigen die hohe Bedeutung von PEG als Diol. Jedoch führte der erhöhte Einsatz von PEG in Alltagsprodukten und biomedizinischen Anwendungen zu einer Ausbildung von PEG-Antikörpern.^{90, 114} Eine Alternative für PEG bilden die Poly(2-alkyl-2-oxazoline) (POX). Die beiden wasserlöslichen POX-Derivate Poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMOx) und Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOx) weisen genau wie PEG Stealth-Verhalten auf und eignen sich daher ebenfalls für biomedizinische Anwendungen. Durch die Synthese von POx mittels lebender kationischer Ringöffnungspolymerisation lassen sich die Endgruppen mit vielfältigen funktionellen Gruppen wie OH-Gruppen, Amino-Gruppen oder Thiol-Gruppen ausstatten, wodurch POx ein großes Potential als Makromonomere in diversen Stufenreaktionen aufweisen. Zudem sind POx mit diversen Seitengruppen bekannt, die ein breites Spektrum an Eigenschaften und damit auch an Anwendungsmöglichkeiten von POx bieten.^{5, 124-127} Im Rahmen dieser Arbeit sollte das Potential von PMOx mit verschiedenen Endgruppen als Makromonomere untersucht werden und Synthesestrategien für den Einsatz von Makromonomeren als Alternative

zu PEG in unterschiedlichen Stufenreaktionen wie Polyurethansynthesen, Polyestersynthesen und Michael-Additionen entwickelt werden.

3.2.2 Direktverlinkung

Zunächst sollten POx ohne vorherige Terminierung direkt über die lebenden Kettenenden verlinkt werden (s. **Abbildung 3.2.2.1**). Durch die Wahl eines bifunktionellen Initiators können POx mit zwei lebenden Kettenenden synthetisiert werden und es kann direkt im Anschluss an die Polymerisation der Verlinker zur Polymerlösung hinzugegeben werden. Dies hat den Vorteil, dass das Makromonomer nicht aufgereinigt werden muss. Zudem kann über die Einwaage des Initiators die Stoffmenge des Makromonomers genau bestimmt werden, sodass das Makromonomer und der Linker in äquimolaren Mengen eingesetzt werden können. Die Ergebnisse in diesem Kapitel wurden in Zusammenarbeit mit Valeria Blöhm im Rahmen ihrer Masterarbeit erhalten.¹²⁸

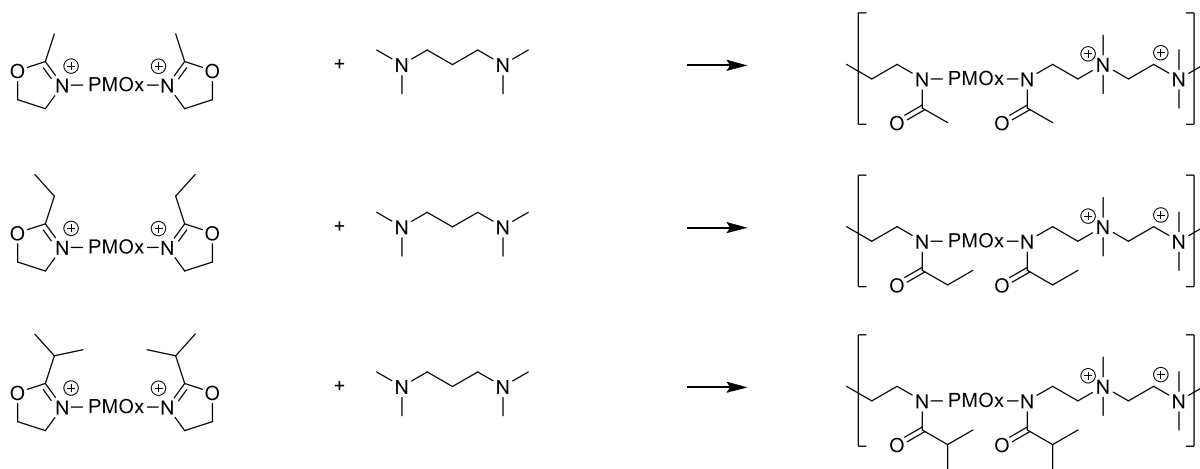


Abbildung 3.2.2.1: Schematische Darstellung der Direktverlinkung von unterschiedlichen Poly(2-*R*-2-oxazolin) mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin.

Zunächst wurde PMOx als Makromonomer synthetisiert. Die Polymerisation von 2-Methyl-2-oxazolin erfolgte mit dem bifunktionellen Initiator 1,4-Dibrom-2-buten (DBB) in einer Labormikrowelle. Der Polymerisationsgrad wurde hierbei durch das Verhältnis von Monomer zu Initiator eingestellt. Zur Charakterisierung der Makromonomere wurde jeweils 1 mL der Polymerisationslösung entnommen und in Diethylether ausgefällt. In **Abbildung 3.2.2.2** ist

exemplarisch das ^1H -NMR-Spektrum eines PMOx mit 13 Wiederholungseinheiten (PMOx_{13}) dargestellt.

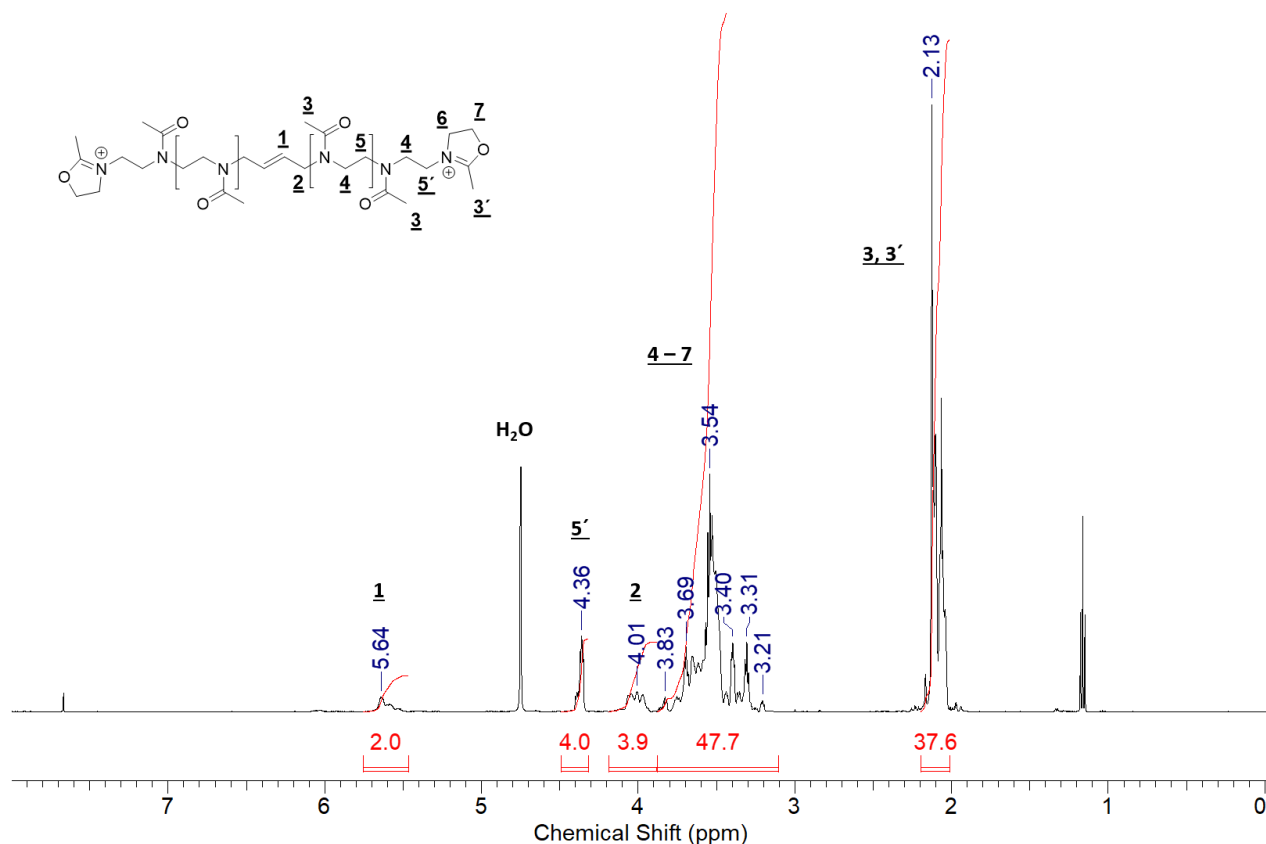


Abbildung 3.2.2.2: ^1H -NMR-Spektrum eines mit 1,4-Dibrom-2-buten gestarteten Poly(2-methyl-2-oxazolines) aufgenommen in D_2O mit einer Resonanzfrequenz von 500 MHz.

Die Referenzierung der Integrale erfolgte über das Signal der Methingruppe des Initiators bei 5,64 ppm (**1**). Die Methylgruppen der Wiederholungseinheiten werden durch das Signal bei 2,13 ppm (**3**) abgebildet. Das Signal der Methylengruppen des Polymerrückgrats befindet sich bei 3,45 – 3,85 ppm. Die Signale der Methylengruppen der endständigen Wiederholungseinheiten befinden sich bei einer chemischen Verschiebung von 3,25 – 3,45 ppm und 4,36 ppm. Anhand der Polymerrückgratsignale lässt sich der Polymerisationsgrad ermitteln. Er beträgt für das abgebildete Polymer 13 und stimmt damit gut mit dem eingestellten Polymerisationsgrad ($\text{DP}_{\text{set}} = 10$) überein. Für das Molekulargewicht des Makromonomers ergibt sich daraus ein Wert von 1320 g mol^{-1} .

Zu der restlichen Polymerisationslösung wurde *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin (TMPDA) in äquimolarem Verhältnis als Linker gegeben. **Abbildung 3.2.2.3** zeigt das ^1H -NMR-Spektrum des mit TMPDA verlinkten PMOx_{13} ($-\text{PMOx}_{13}\text{-TMPDA-}$) nach 4 Tagen.

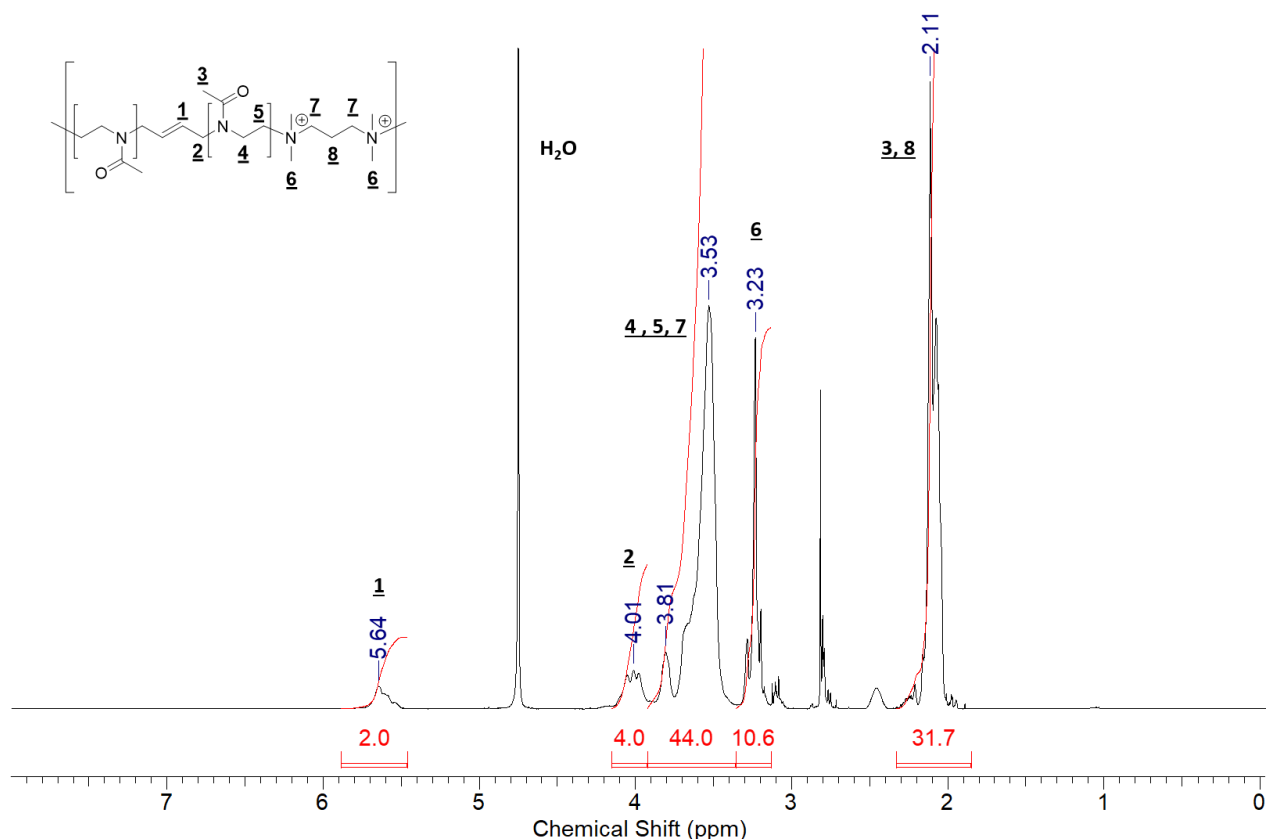


Abbildung 3.2.2.3: ^1H -NMR-Spektrum eines mit N,N,N',N' -Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolines) aufgenommen in D_2O mit einer Resonanzfrequenz von 500 MHz.

Es ist zu erkennen, dass die Aufspaltung des Signals der Methylengruppen bei einer chemischen Verschiebung von 3,35 – 3,85 ppm reduziert wurde. Außerdem hat sich nach der Verlinkung ein neues Signal bei 3,23 ppm (**6**) gebildet, welches sich den Methylgruppen des verlinkten TMPDAs zuordnen lässt. Da die beiden Monomere jedoch in einem äquimolaren Verhältnis zueinander eingesetzt wurden und somit keine Referenzierung innerhalb des Polymers erfolgen kann, kann der Polymerisationsgrad des verlinkten Polymers nicht anhand des ^1H -NMR-Spektrums ermittelt werden. Deshalb wurde das verlinkte Polymer zusätzlich mittels GPC untersucht. In **Abbildung 3.2.2.4** ist das Elutionsprofil des mit TMPDA verlinkten PMOx_{13} abgebildet. Es konnte ein mittleres Molekulargewicht (M_n) von 8645 g mol^{-1} mit einem $\bar{D}$ von 1,68 bestimmt werden.

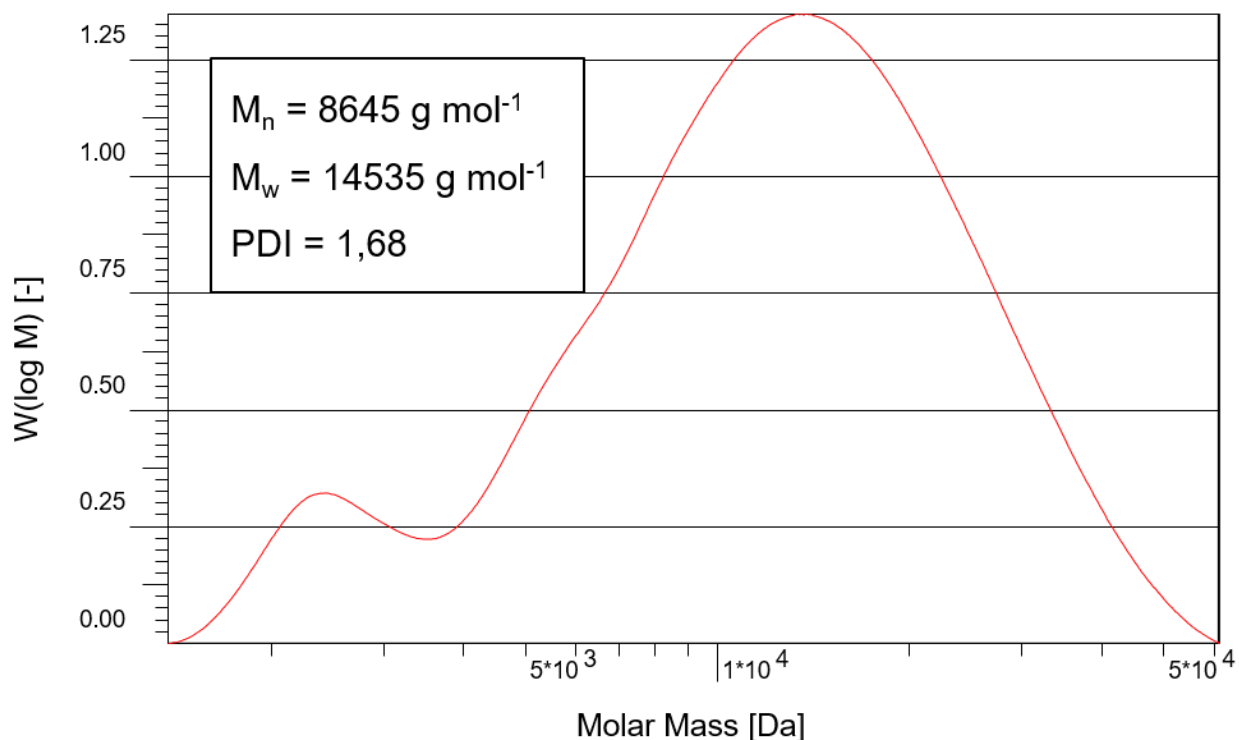


Abbildung 3.2.2.4: GPC-Messung in Wasser eines mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolines).

Der $\bar{D}$ von 1,68 weicht von dem für eine Stufenpolymerisation typischen $\bar{D}$ von 2 ab. Dies deutet zusammen mit der Aufteilung des Elutionsprofil in zwei Peaks von jeweils 2310 g mol^{-1} und 12230 g mol^{-1} darauf hin, dass die Polymerisation nicht vollständig abgelaufen ist. Zum einen wurden Polymere mit mehr als 8 Wiederholungseinheiten während der Polyaddition gebildet, zum anderen sind aber auch immer noch Dimere in der Polymerisationsmischung vorhanden. Aus der Anzahl an Wiederholungseinheiten $\bar{x}_n$ lässt sich anhand der Carothers-Gleichung (s. **Gleichung 3.2.2.1**) der Umsatz p bestimmen.

$$\bar{x}_n = \frac{1}{1-p} \quad (3.2.2.1)$$

Die Anzahl an Wiederholungseinheiten im Polymer kann aus der molaren Masse des Polymers $M_{n,\text{Poly}}$ und der molaren Masse der Wiederholungseinheit $M_{n,\text{Wiederh.}}$ bestimmt werden. Bei Reaktionen, wie in diesem Fall, in denen zwei Monomere mit jeweils unterschiedlichen funktionellen Gruppen miteinander reagieren (A-A + B-B) muss berücksichtigt werden, dass zur Bildung der Wiederholungseinheit bereits ein Reaktionsschritt der beiden Monomere nötig ist. Damit die Gleichung gültig bleibt, wird in diesem Fall das gemittelte Molekulargewicht der beiden Monomere für die molare Masse der Wiederholungseinheit eingesetzt (s. **Gleichung 3.2.2.2**).¹²⁹

$$\bar{x}_n = \frac{M_{n,Poly}}{\frac{1}{2}(M_{Monomer A} + M_{Monomer B})} \quad (3.2.2.2)$$

Für das oben gezeigte Polymer ergibt sich damit ein Umsatz von 91% ($\bar{x}_n = 11$).

Im Folgenden wurden die Polymerisationsbedingungen variiert, um die Reaktionsbedingungen zu optimieren. Dazu wurde jeweils das mittlere Molekulargewicht der gesamten Polymermischung betrachtet.

Untersuchung der Polymerisationsbedingungen für die Direktverlinkung von POx

Zunächst wurde der zeitliche Verlauf der Polymerisation von POx mittels Direktverlinkung betrachtet. Beispielhaft wurde Reaktionsverlauf von PMOx₁₀ mit TMPDA über einen Zeitraum von 20 Tagen beobachtet, indem in regelmäßigen Abständen 1 mL der Polymerisationslösung entnommen wurde und mittels GPC die Molmasse bestimmt wurde (s. **Abbildung 3.2.2.5**).

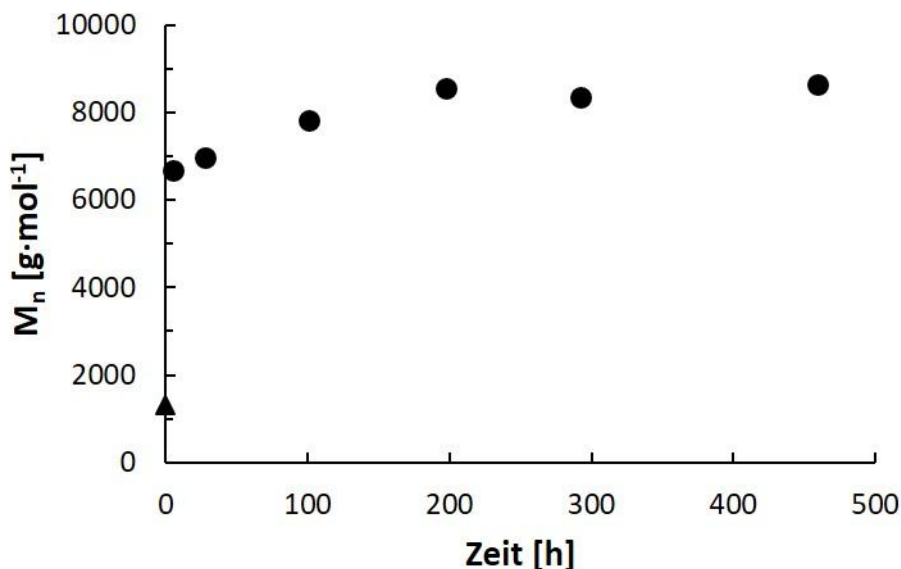


Abbildung 3.2.2.5: Auftragung des Molekulargewichts M_n (gemessen mittels GPC-Messung) eines mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin in Chloroform verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolines) über die Reaktionszeit.

Es ist zu sehen, dass bereits in den ersten 5 Stunden ein starker Anstieg des Molekulargewichts auf 6700 g·mol⁻¹ erfolgt und danach nur noch eine geringe Zunahme des Molekulargewichts auf 8600 g·mol⁻¹ nach 100 min Reaktionszeit stattfindet. Dies entspricht einem Umsatz von 92 %. Da

nach einer Reaktionszeit von etwa 100 min eine Entmischung beobachtet werden konnte, ist die Polymerisation vermutlich durch die schlechte Löslichkeit des verlinkten Polymers in Chloroform limitiert. Deshalb wurde die Reaktion in trockenem Acetonitril, in dem sich POx ebenfalls polymerisieren lassen, wiederholt. Dabei kam es jedoch ebenfalls zu einer Entmischung und es wurden Polymere mit $M_n = 7400 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erhalten. Demnach konnte das Molekulargewicht durch den Wechsel des Lösungsmittels nicht signifikant erhöht werden. Weshalb in allen folgenden Versuchen trockenes Chloroform als Lösemittel eingesetzt wurde.

Um den Einfluss der Temperatur auf den Polymerisationsprozess zu untersuchen, wurde die Reaktion bei Raumtemperatur, 70 °C, 100 °C und 120 °C durchgeführt. In **Abbildung 3.2.2.6** sind die Polymerisationsverläufe für die verschiedenen Temperaturen abgebildet.

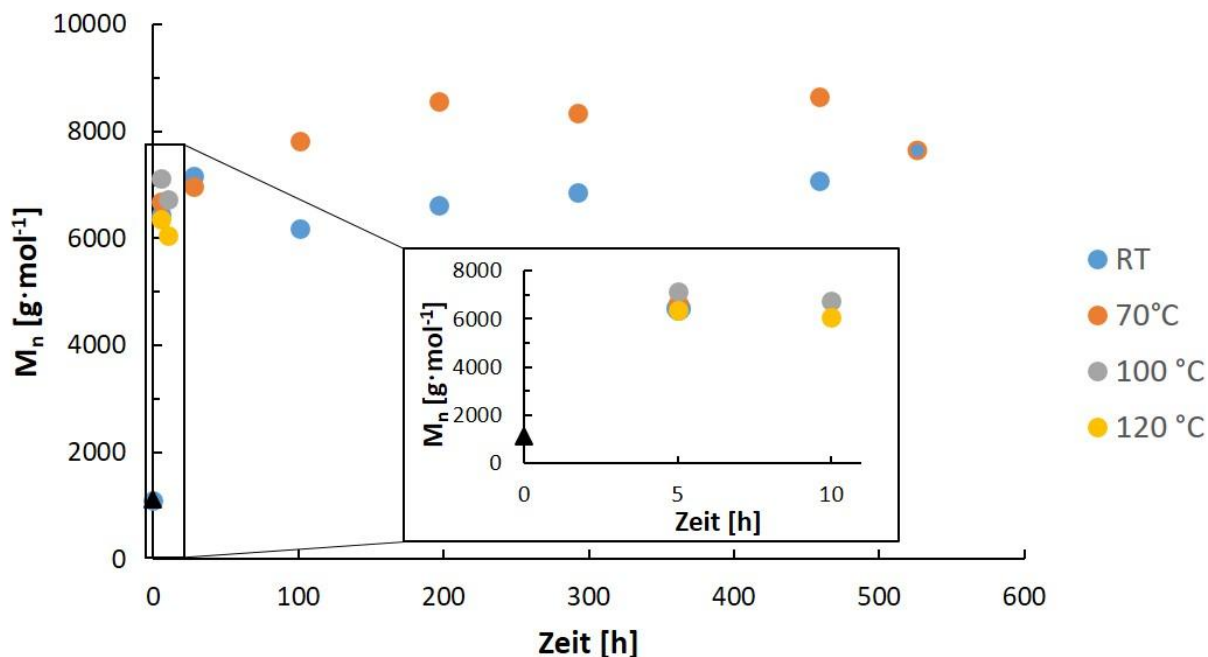


Abbildung 3.2.2.6: Auftragung des Molekulargewichts M_n (gemessen mittels GPC-Messung) von mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolin) über die Reaktionszeit bei Reaktionstemperaturen von RT, 70 °C, 100 °C und 120 °C. Die Temperatur bei der Reaktion bei RT wurde nach 500 h auf 70 °C erhöht (blauer Kreis mit orangefarbenem Rand). Als Makromonomer wurde jeweils ein PMOx mit einem Molekulargewicht von $M_n = 1200 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ eingesetzt (schwarzes Dreieck).

Bei Raumtemperatur steigt das Molekulargewicht M_n in den ersten 5 Stunden der Polymerisation auf etwa $6500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ stark an. Danach ist keine Veränderung des Molekulargewichts mehr zu beobachten. Da die Terminierung von PMOx mit anderen tertiären Aminen bei einer Temperatur von 70°C abläuft,⁴ wurde die Temperatur erhöht. Nach einer weiteren Polymerisationszeit von etwa 3 Tagen fand ein erneutes Wachstum der Polymere auf $7700 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ statt. Daher wurde die Polymerisation bei 70°C erneut durchgeführt. Wie in **Abbildung 3.2.2.6** zu erkennen ist, fand auch hier in den ersten 5 Stunden die größte Zunahme des Polymerisationsgrads statt. Allerdings setzte sich das Wachstum bis zu einer Polymerisationszeit von 200 Stunden auf etwa $8500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ weiter fort. Dies entspricht etwa einer Wiederholungseinheit mehr als bei der Polymerisation bei Raumtemperatur erzielt werden konnte. Um zu überprüfen, ob eine weitere Erhöhung der Temperatur einen weiteren Anstieg des Molekulargewichts bewirken kann, wurden die Reaktion bei 100°C und 120°C wiederholt. Allerdings konnte hier in den ersten 10 Stunden, in denen das Wachstum der Polymere am stärksten ist, kein Unterschied im Reaktionsverlauf zu den Reaktionen bei RT und 70°C beobachtet werden. Deshalb wurde im Folgenden eine Temperatur von 70°C für die Polymerisation gewählt.

Die erweiterte Carothers-Gleichung (s. **Gleichung 3.2.2.3**) zeigt, dass der Umsatz der Polymerisationsreaktion von dem Verhältnis der eingesetzten Monomere r abhängig ist.

$$\bar{x}_n = \frac{1+r}{1+r-2rp}, \text{ mit } r = \frac{[\text{Monomer 1}]}{[\text{Monomer 2}]} \quad (3.2.2.3)$$

Daher wurde das Verhältnis der eingesetzten Monomere, also des Linkers und des Makromonomers, variiert, um zu überprüfen, ob so der Umsatz optimiert werden kann. In **Abbildung 3.2.2.7** sind die Molekulargewichte bei verschiedenen Verhältnissen von TMPDA zu PMOx₁₀ nach einer Polymerisationszeit von 8 Tagen dargestellt. Das höchste Molekulargewicht mit etwa $9500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ konnte bei einem Verhältnis von TMPDA : PMOx₁₀ von 0,8 : 1 und 0,9 : 1 erzielt werden. Dies lässt sich dadurch erklären, dass es bei der Polymerisation vermutlich zu Übertragungsreaktionen gekommen ist. Dies hat zur Folge, dass nicht alle Polymere auf beiden Seiten mit lebenden Kettenenden ausgestattet wurden. Somit muss PMOx₁₀ in einem leichten Überschuss eingesetzt werden, um ein Äquimolares Verhältnis der funktionellen Gruppen zu gewährleisten. Mit zunehmendem PMOx₁₀-Anteil werden Polymere mit niedrigeren Polymerisationsgraden erhalten. Allerdings ist das Molekulargewicht bei einem äquimolaren Verhältnis der Monomere mit $8500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ nur um eine Wiederholungseinheit geringer als das der Polymere, bei denen ein Überschuss an PMOx₁₀ eingesetzt wurde. Wird ein Überschuss an TMPDA eingesetzt, werden Polymere mit einem Molekulargewicht von fast $8000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erhalten.

Damit konnte die Polymerisation nicht signifikant durch die Variation des Verhältnisses der Monomere beeinflusst werden.

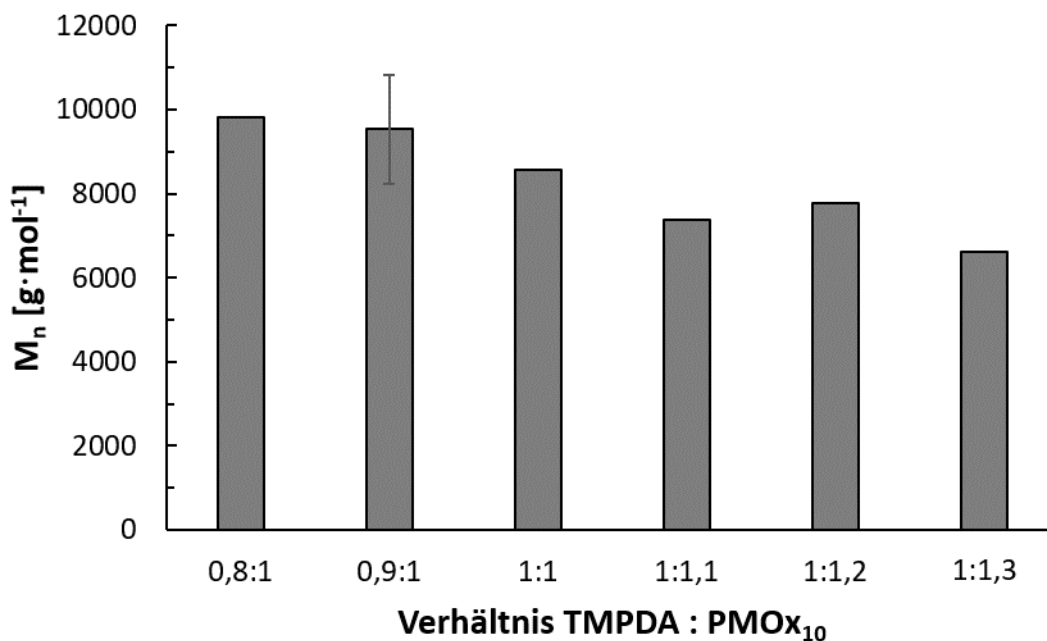


Abbildung 3.2.2.7: Auftragung des Molekulargewichts M_n (gemessen mittels GPC-Messung) von mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolinen) für verschiedene Verhältnisse der eingesetzten Monomere.

Die Ergebnisse der Untersuchungen anhand des Makromonomers PMOx₁₀ sollten auch auf weitere Makromonomere übertragen werden. Dazu wurde zunächst die Länge des eingesetzten PMOx von 6 bis 60 Wiederholungseinheiten variiert.

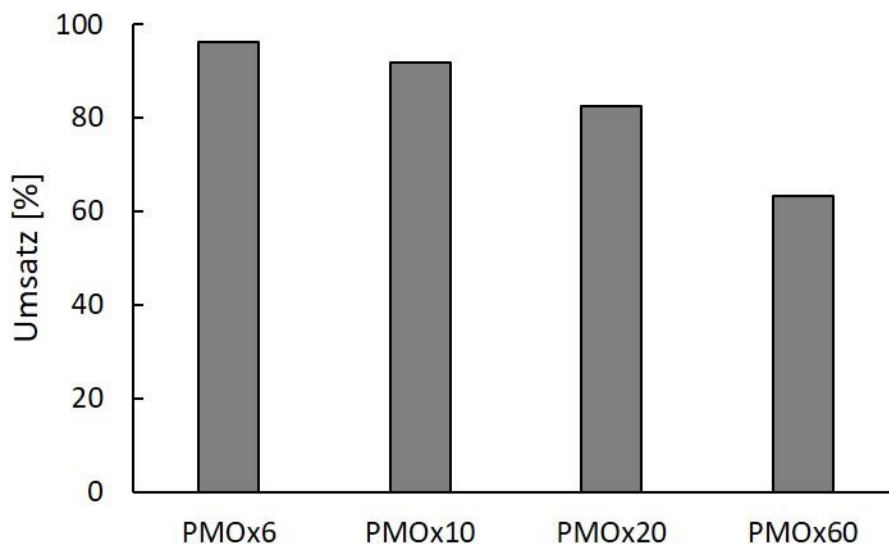


Abbildung 3.2.2.8: Auftragung des Umsatzes (berechnet mittels der Carothers Gleichung (1)) von mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolinen) nach einer Polymerisationszeit von 200 h für PMOx mit 6 – 60 Wiederholungseinheiten.

Die Polymerisation wurde für alle Makromonomere für 200 h durchgeführt. Anschließend wurden die Molekulargewichte mittels GPC bestimmt und daraus mit Hilfe der Carothers Gleichung (**Gleichung 3.2.2.2**) der Umsatz berechnet. In **Abbildung 3.2.2.8** sind die Umsätze der Polymerisation mit unterschiedlichen langen PMOx abgebildet. Es ist zu beobachten, dass für das Makromonomer mit 6 Wiederholungseinheiten mit 96 % der höchste Umsatz erzielt werden konnte. Mit zunehmender Kettenlänge der Makromonomere verringert sich der erzielte Umsatz. So liegt der Umsatz für PMOx₆₀ mit 63 % am niedrigsten. Dies ist vor allem dadurch zu erklären, dass mit zunehmendem Molekulargewicht die Beweglichkeit der Polymere eingeschränkt wird und die Endgruppen schlechter für die Polymerisation zugänglich werden. Des Weiteren sinkt mit zunehmendem Polymerisationsumsatz die Konzentration an reaktiven funktionellen Gruppen und somit auch der Stoßfaktor. Dadurch wird die Reaktion verlangsamt (s. **Gleichung 3.2.2.4**).

$$k = A \cdot e^{-\frac{E_a}{R \cdot T}} \quad (3.2.2.4)$$

Um einen genaueren Einblick in die Polymerisationskinetik zu erlangen wurde das Kettenwachstum der verschiedenen PMOx über die Zeit betrachtet (s. **Abbildung 3.2.2.9**). Für das PMOx mit 6 Wiederholungseinheiten konnte mit 11000 g·mol⁻¹ das höchste Molekulargewicht erreicht werden. Die Makromonomere mit 10 und 60 Wiederholungseinheiten konnten zu Polymeren mit jeweils 8500 g·mol⁻¹ und 7500 g·mol⁻¹ umgesetzt werden und das M_n des Polymers aus PMOx₂₀ beträgt 6000 g·mol⁻¹. Insgesamt lässt sich damit keine Abhängigkeit des erreichten

Molekulargewichts von der Länge des eingesetzten Makromonomers beobachten, sondern der Umsatz nimmt mit steigendem Molekulargewicht ab. Der Polymerisationsprozess wird demnach durch das Erreichen eines maximalen Molekulargewichts limitiert. Dies liegt vermutlich daran, dass die Polymere ab einer bestimmten Länge ausfallen und somit nicht weiter reagieren können. Auffällig ist jedoch, dass für die Polymerisation mit PMOx_6 nach Erreichen von etwa $8500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ein weiterer Anstieg des Molekulargewichts beobachtet werden konnte. Um eine Reaktion in der Polyaddition eingehen zu können, müssen die Endgruppen von zwei Polymeren für die Reaktion zugänglich sein. Es ist möglich, dass die Endgruppen in den größeren Molekülen von dem Polymerrückgrat abgeschirmt werden und nur Polymere bis zu einer gewissen Größe beweglich genug sind, um mit dem größeren Polymer zu reagieren. Bei der Reaktion von TMPDA mit PMOx_6 liegen vermutlich auch bei einem Umsatz von 96 % noch kurze PMOx_6 -Ketten vor, die mit den größeren Polymeren reagieren können. Eine weitere Möglichkeit ist, dass es während der Reaktion zu einem Ringschluss gekommen ist und die Kettenenden desselben Polymeres miteinander reagiert haben. Dies würde dazu führen, dass keine weiteren reaktiven Kettenenden für eine weitere Polymerisation zur Verfügung stehen.

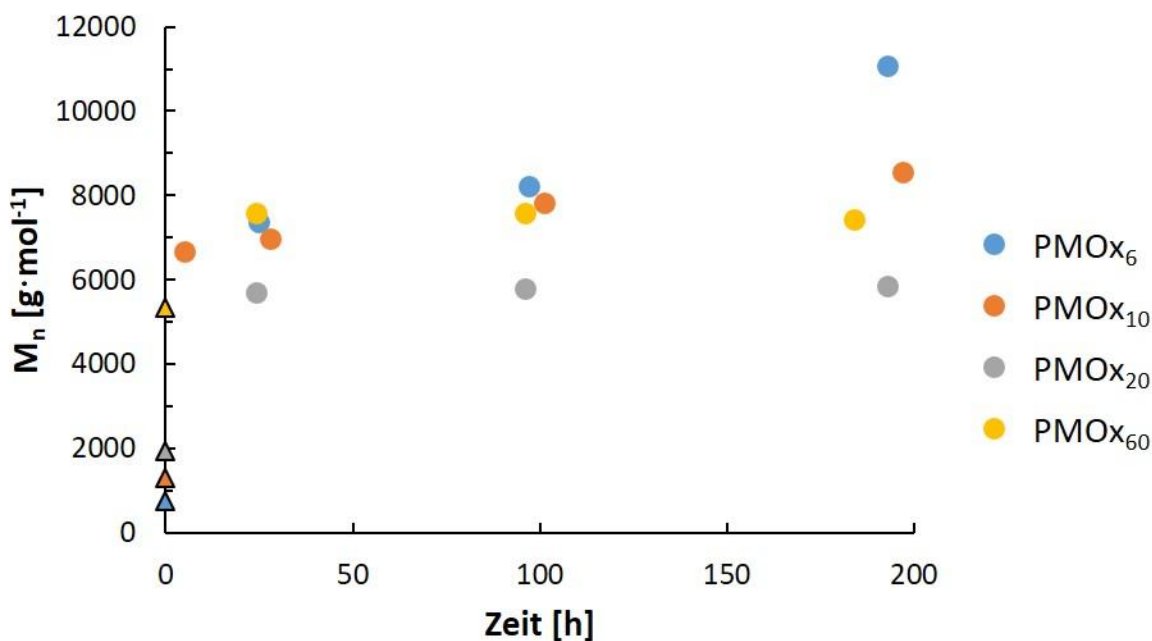


Abbildung 3.2.2.9: Auftragung des Molekulargewichts M_n (gemessen mittels GPC-Messung) von mit N,N,N',N' -Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolin) über die Reaktionszeit für PMOx mit 6 – 60 Wiederholungseinheiten. Die Molekulargewichte der Makromonomere sind jeweils als Dreiecke dargestellt.

Neben der Länge wurde auch die Seitenkette des Makromonomers mit 10 Wiederholungseinheiten variiert (s. **Abbildung 3.2.2.10**). Es konnte beobachtet werden, dass das erreichte Molekulargewicht mit zunehmender Hydrophilie von etwa $5200 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ für PiPrOx₁₀ als Makromonomer auf $8500 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ für PMOx₁₀ als Makromonomer ansteigt. Somit konnten verschiedene POx polymerisiert werden, auch wenn für PiPrOx nur 4 Wiederholungseinheiten miteinander verlinkt werden konnten.

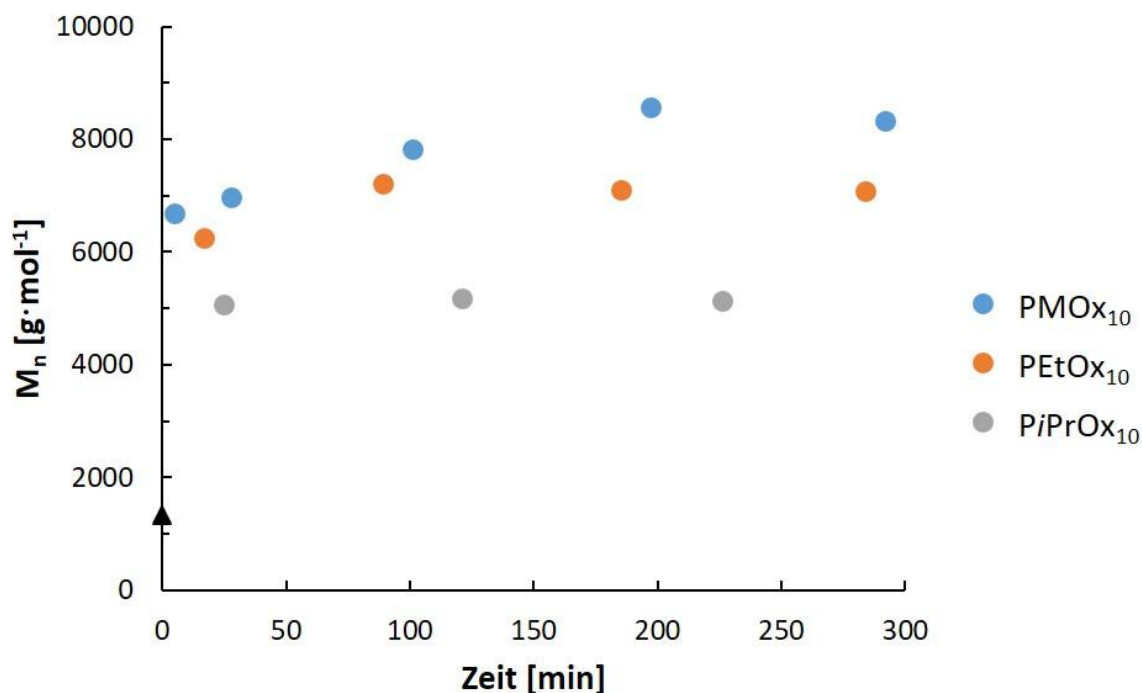


Abbildung 3.2.2.10: Verlauf des Molekulargewichts M_n (gemessen mittels GPC-Messungen) mit der Zeit von mit *N,N,N',N'*-Tetramethyl-1,3-propandiamin verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolin), Poly(2-ethyl-2-oxazolin) und Poly(2-*iso*-propyl-2-oxazolin).

Insgesamt konnte die direkte Verlinkung von POx mit lebenden Kettenenden mit TMPDA erfolgreich durchgeführt werden. Das höchste Molekulargewicht mit $M_n = 11000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ konnte für PMOx₆ erzielt werden. Die Variation der Länge der eingesetzten PMOx hatte dabei jedoch keinen signifikanten Einfluss auf das Molekulargewicht der erhaltenen Polymere. Dies deutet darauf hin, dass die PMOx ab einem Molekulargewicht von etwa $8000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ nicht mehr untereinander reagieren können und es nur noch zu Reaktionen kommt, wenn noch kleinere Polymere in der Reaktionslösung vorhanden sind, deren Endgruppen für die Reaktion zugänglich sind. Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Kettenenden desselben Polymeres

Ergebnisse und Diskussion

miteinander reagiert haben und sich somit Ringe gebildet haben. Auch dies würde eine weitere Polymerisation verhindern. Die Reaktion konnte auch auf weitere POx übertragen werden. So war es möglich auch P*Et*Ox und P*i*PrOx mit TMPDA zu verlinken, wobei mit abnehmender Hydrophilie der Seitengruppe das maximal erreichte Molekulargewicht auf $5200 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ für P*i*PrOx₁₀ sank.

3.2.3 Polyurethane auf Basis von PMOx-Makromonomeren

Ein vielversprechendes Einsatzgebiet von PMOx-Makromonomeren ist die Polyurethansynthese. Bereits 1999 publizierten Narumi et al. einen Syntheseweg für segmentierte Polyurethane auf der Basis von Poly(oxazolin).¹³⁰ Dabei wurden OH-terminierte PMOx mit Methylendiphenylisocyanat (MDI) und Hexamethyldiisocyanat (HDI) funktionalisiert und anschließend mit verschiedenen Diolen, Diaminen und Dihydraziden polymerisiert. Die Auswertung mittels GPC zeigte, dass Polymere mit Molekulargewichten von bis zu 24000 g·mol⁻¹ erhalten wurden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen sollten ebenfalls Polyurethane auf Basis von PMOx hergestellt werden. Dazu wurden HO-PMOx-OH mit unterschiedlichen Polymerisationsgraden mit den Diisocyanaten MDI und HDI in Dimethylformamid (DMF) umgesetzt (s **Abbildung 3.2.3.1**). Die Ergebnisse wurden in Zusammenarbeit mit Claudia Thölke im Rahmen ihrer Masterarbeit erzielt.¹³¹

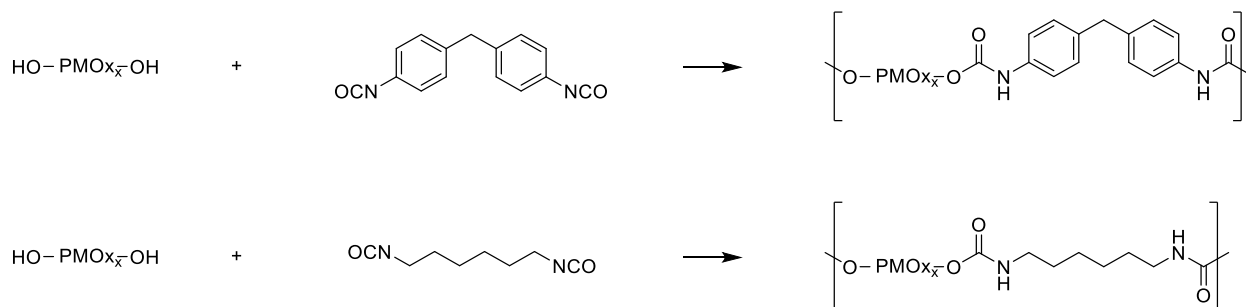


Abbildung 3.2.3.1: Schematische Darstellung der Polyurethansynthese auf Basis von HO-PMOx-OH und Methylendiphenylisocyanat (oben) bzw. Hexamethyldiisocyanat (unten).

Die erhaltenen Polymere wurden zunächst mittels ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert. In **Abbildung 3.2.3.2** ist beispielhaft das ¹H-NMR-Spektrum von HO-PMOx₃₅-OH, welches mit MDI umgesetzt wurde, abgebildet.

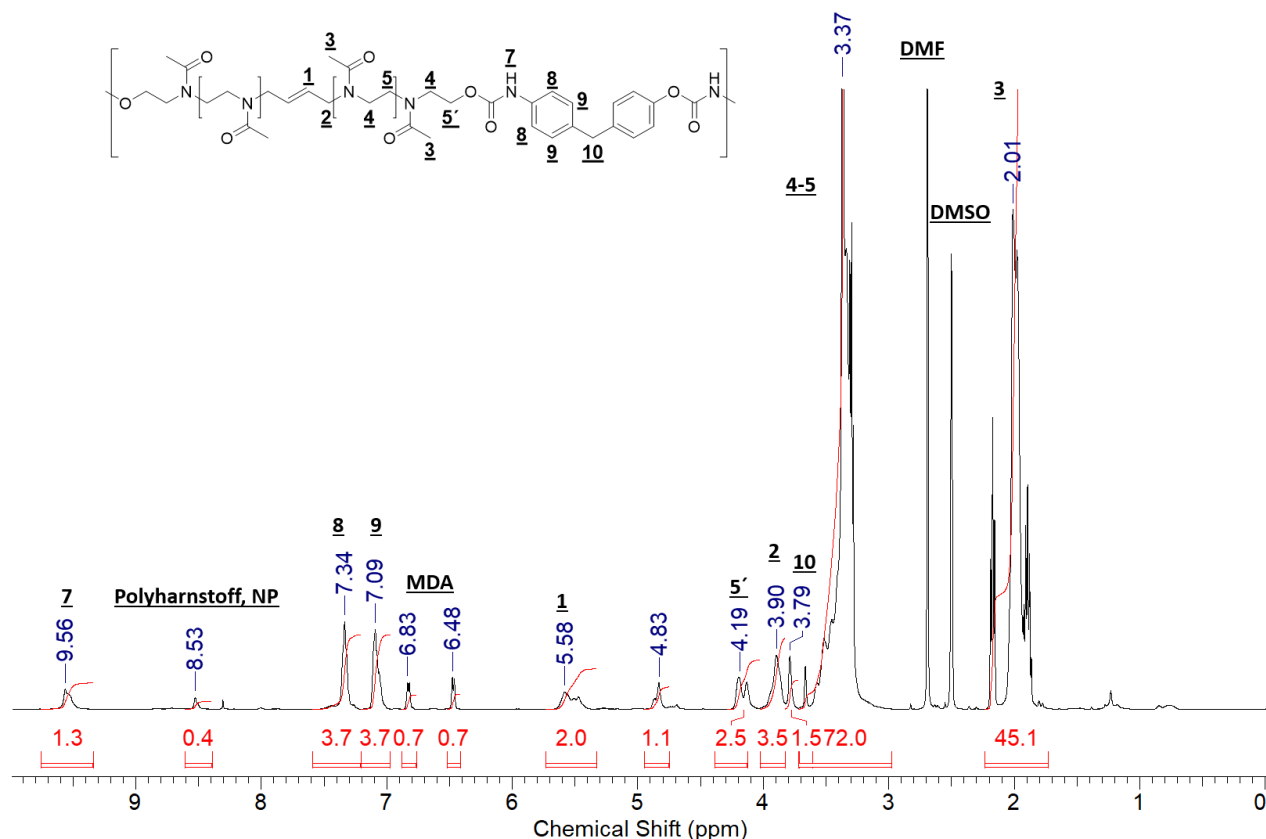


Abbildung 3.2.3.2: ^1H -NMR-Spektrum eines Polyurethans auf der Basis von Methylendiphenylisocyanat verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolines) aufgenommen in DMSO mit einer Resonanzfrequenz von 500 MHz.

Die Integrale wurden auf das Signal der Doppelbindungsprotonen des Initiators (**1**) bei 5,58 ppm referenziert. Zu den Signalen des PMOx-Rückgrats bei 1,8 ppm – 2,2 ppm (**3**) und 3,0 – 3,75 ppm (**4**) ist ein Signal bei einer chemischen Verschiebung von 4,19 ppm hinzugekommen. Dieses entspricht den Protonen der Methylengruppe neben der Urethangruppe (**5'**). Das Integral dieses Signals beträgt 2,5. Somit wurden nur 62 % der PMOx-Endgruppen zu Urethanbindungen umgesetzt. Die Signale bei 6,48 ppm und 6,83 ppm deuten darauf hin, dass etwa 16 % des MDIs mit Wasser, welches als Restfeuchte im Lösemittel enthalten war, zu Diaminodiphenylmethan (MDA) reagiert ist. 36 % des gebildeten MDAs haben dann mit überschüssigem MDI zu einem Polyharnstoff reagiert (s. Signal bei 8,53 ppm). Dies erklärt, warum die PMOx-Ketten nicht vollständig mit dem MDI reagiert haben. Die Reaktion wurde mit PMOx mit 10 und 36 Wiederholungseinheiten sowie mit den beiden Katalysatoren Triethylamin und Dibutylzinnlaurat

(DBTL) in Dimethylformamid (DMF) durchgeführt. In **Tabelle 3.2.3.1** sind die Ergebnisse der ^1H -Spektroskopie zusammen mit dem Wassergehalt der eingesetzten Lösemittel aufgeführt.

Tabelle 3.2.3.1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der ^1H -NMR-Spektroskopie der Reaktionen von $\text{HO-PMOx}_{10}\text{-OH}$ und $\text{HO-PMOx}_{36}\text{-OH}$ mit MDI mittels des Katalysators TEA bzw. DBTL in DMF.

PMOx	Katalysator	Lösemittel (Restfeuchte)	PU-Bildung ^{a)}	MDA ^{b)}	Polyharnstoff-Bildung ^{c)}
$\text{HO-PMOx}_{10}\text{-OH}$	TEA	DMF (65 ppm)	62 %	16 %	36 %
$\text{HO-PMOx}_{10}\text{-OH}$	DBTL	DMF (65 ppm)	73 %	17 %	6 %
$\text{HO-PMOx}_{36}\text{-OH}$	TEA	DMF (34,8 ppm)	53 %	19 %	5 %
$\text{HO-PMOx}_{36}\text{-OH}$	DBTL	DMF (34,8 ppm)	44 %	29 %	13 %

a) Ermittelt mittels ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei $\delta = 4,19$ ppm.

b) Ermittelt mittels ^1H -NMR-Spektroskopie anhand der Signale bei $\delta = 6,48$ ppm und $\delta = 6,83$ ppm.

c) Anteil an Polyharnstoff aus MDA ermittelt durch ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei $\delta = 8,53$ ppm.

Aus der Untersuchung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie lässt sich feststellen, dass die Reaktionen unabhängig vom eingesetzten Katalysator zu 44% bis 73% und somit nicht vollständig abgelaufen sind. Dies liegt vermutlich daran, dass das eingesetzte MDI mit der im Lösemittel enthaltenen Restfeuchte reagiert zu MDA reagiert hat und somit nicht mehr mit dem eingesetzten HO-PMOx-OH reagieren konnte. Dabei konnte die Restfeuchte auch nach mehrmaligem Trocknen der Lösemittel nicht weiter reduziert werden. Da die erhaltenen Polyurethane weder in Wasser noch in DMF löslich waren, konnte das Molekulargewicht der Polyurethane nicht mittels GPC bestimmt werden. Daher wurde zur Analyse die etwas ungenauere Methode der statischen Lichtstreuung gewählt, um das Molekulargewicht und daraus den Polymerisationsgrad und den Umsatz zu ermitteln. In **Abbildung 3.2.3.3** ist der Debye-Plot für die Messung des PMOx_{10} -Polyurethans, welches mit DBTL als Katalysator polymerisiert wurde, dargestellt.

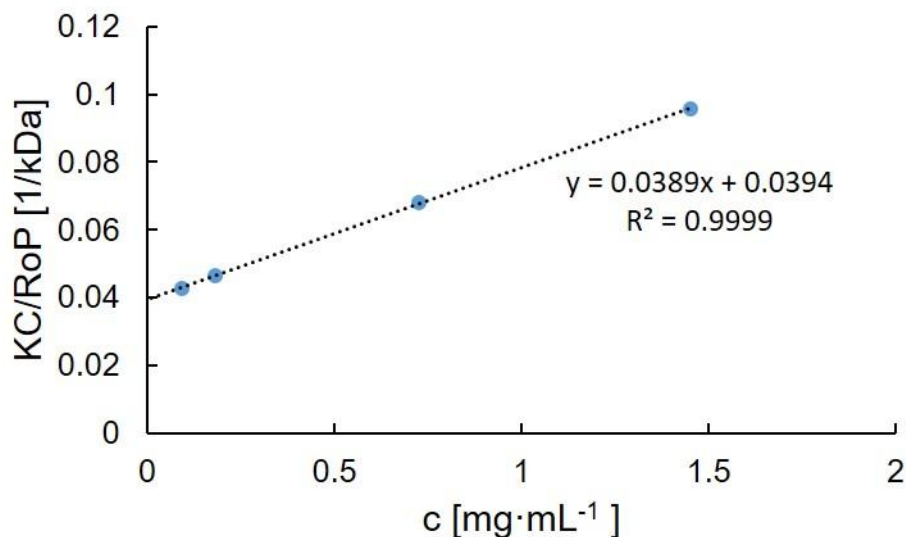


Abbildung 3.2.3.3: Debye-Plot eines Polyurethans auf der Basis von Methylen-diphenylisocyanat und HO-PMOx₁₀-OH (Katalysator: DBTL) aufgenommen mittels statischer Lichtstreuung in DMSO.

Aus dem Kehrwert des y-Achsenabschnitts ergibt sich ein Molekulargewicht von $M_w = 25400 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ dies entspricht etwa 21 Wiederholungseinheiten. Wenn für den $\bar{D}$ ein Wert von 2, der für eine Polyaddition typisch ist, angenommen wird, ergibt sich aus der Carothers-Gleichung ein Umsatz von etwa 95 %. Dieser Wert, weicht deutlich von dem mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmten Umsatz (72%) ab. Dies kann dadurch erklärt werden, dass bei der ^1H -NMR-Spektroskopie der einzig der Umsatz der Endgruppen des eingesetzten PMOx betrachtet wurde. Tatsächlich kommt es bei der Polyurethansynthese jedoch zu Nebenreaktionen, so dass unter anderem auch Polyharnstoffbindungen gebildet werden, wodurch das Molekulargewicht erhöht wird.

Um den Umsatz noch weiter zu steigern, wurde die Polymerisation in der Schmelze in einer Heizpresse wiederholt. Dazu wurde das HO-PMOx₁₀-OH mit dem MDI gemörsert und in eine Messingform gegeben. Nach der Zugabe von TEA wurde die Polymerisation bei 40 kN bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. In **Tabelle 3.2.3.2** sind die Ergebnisse aus den ^1H -NMR-Messungen aufgelistet.

Tabelle 3.2.3.2: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der ^1H -NMR-Spektroskopie und statischen Lichtstreuung der Reaktionen von $\text{HO-PMOx}_{10}\text{-OH}$ mit MDI in Gegenwart des Katalysators TEA in der Heizpresse für verschiedene Reaktionstemperaturen und Reaktionszeiten.

Reaktions- temperatur [°C]	Reaktionszeit [min]	PU-Bildung ^{a)} (%)	MDA ^{b)} (%)	Polyharnstoff- Bildung ^{c)} (%)	M_w ^{d)} [g·mol ⁻¹]
100	5	8	16	76	7200
60	5	8	5	34	22900
60	30	5	7	38	16200

- a) Ermittelt mittels ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei $\delta = 4,19$ ppm.
- b) Ermittelt mittels ^1H -NMR-Spektroskopie anhand der Signale bei $\delta = 6,48$ ppm und $\delta = 6,83$ ppm.
- c) Anteil an Polyharnstoff aus MDA ermittelt durch ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei $\delta = 8,53$ ppm.
- d) Bestimmt aus dem Debeye-Plot aus der statischer Lichtstreuung.

Es ist zu beobachten, dass bei der Synthese in der Heizpresse nur maximal 8% der PMOx-Endgruppen zu Polyurethanbindungen reagiert sind. Gleichzeitig sieht man im ^1H -NMR-Spektrum, dass ein verhältnismäßig hoher Anteil des Polyharnstoff-Nebenprodukts gebildet wurde. Dies kann damit erklärt werden, dass die Reaktion in der Heizpresse nicht unter Argon durchgeführt werden konnte. Dadurch ist möglicherweise Feuchtigkeit an das Reaktionsgemisch gelangt, sodass das MDI unter Abspaltung von CO_2 mit sich selbst reagiert hat. Außerdem ist es möglich, dass in der Heizpresse der Katalysator nicht vollständig durch die gesamte Probe diffundiert ist, und somit die Reaktion nicht homogen in der gesamten Probe stattgefunden hat.

Die Bestimmung der Molmasse mittels statischer Lichtstreuung zeigte, dass bei einer kurzen Reaktionszeit von 5 min und einer Temperatur knapp oberhalb des Schmelzpunktes von PMOx bei 60 °C das höchste Molekulargewicht mit $M_w = 22900$ g·mol⁻¹ erzielt wurde. Dies steht im Widerspruch zu den Ergebnissen aus der ^1H -NMR-Spektroskopie, nach denen vor allem das MDI mit sich selbst reagiert hat und nur wenig von dem PMOx umgesetzt wurde. Es ist allerdings möglich, dass es aufgrund der geringen Durchmischung in der Heizpresse nur zu lokalen Reaktionen gekommen ist, bei denen sich Polyurethane mit hohem Molekulargewicht gebildet haben.

Um diese Annahme zu überprüfen, wurde die Diffusion des Katalysators mit Hilfe des Farbstoffs Ölrot simuliert. Dazu wurden einige Tropfen Ölrot im Katalysator gelöst. Drei Tropfen der angefärbten Katalysatorlösung wurden auf die POx₁₀-MDI-Reaktionsmischung gegeben (s. **Abbildung 3.2.3.4**) und die Reaktion wurde für 30 min bei 60 °C in der Heizpresse durchgeführt.

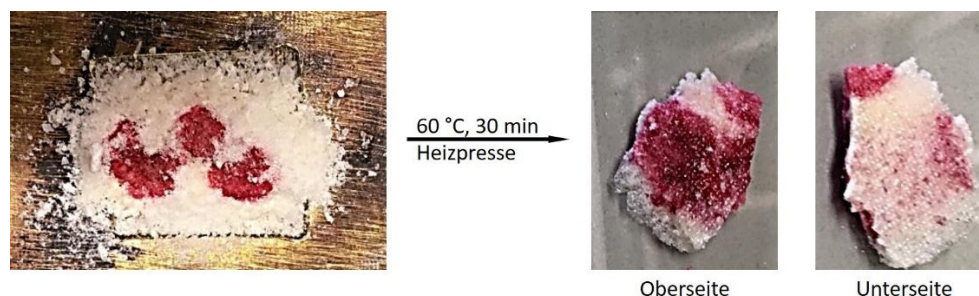


Abbildung 3.2.3.4: Darstellung der mit rotgefärbter Katalysatorlösung versetzten POx₁₀-MDI-Reaktionsmischung vor (links) und nach (rechts) der Polyurethansynthese in der Heizpresse.

Es kann beobachtet werden, dass während der Reaktion nicht die gesamte Polymermischung mit dem Farbstoff eingefärbt wurde. Dies deutet darauf hin, dass auch der Katalysator nicht vollständig in die Reaktionsmischung diffundiert ist und die Reaktion aus diesem Grund nur lokal innerhalb des Reaktionsgemisches stattgefunden hat.

Um eine Erhöhung der Durchmischung zu erreichen, wurde der Versuch im Extruder wiederholt. Dabei konnte beobachtet werden, dass das Molekulargewicht zunächst anstieg. Allerdings konnte auch hier nur ein Molekulargewicht von $M_w = 8400 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ gebildet

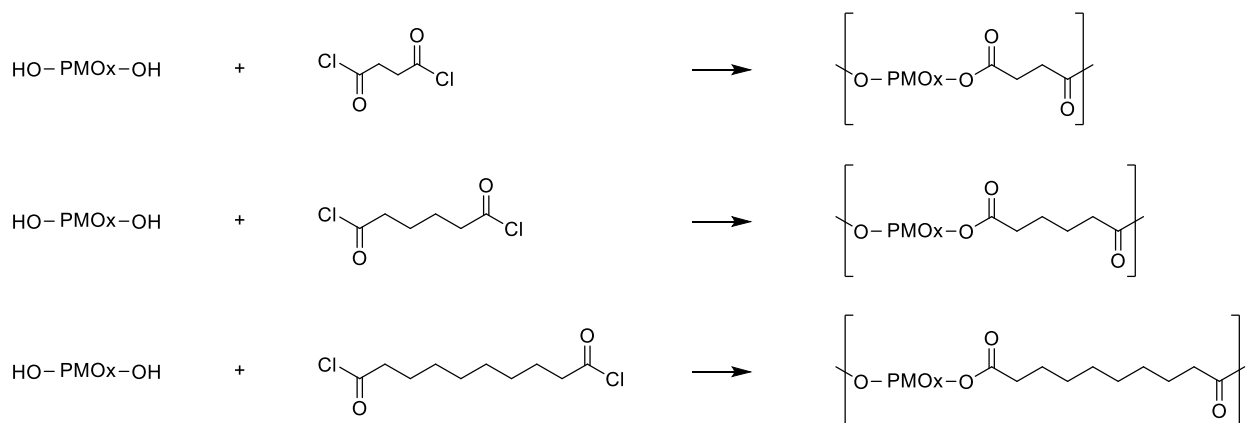
Insgesamt lässt sich feststellen, dass durch die Polyurethansynthese Polymere mit einem maximalen Molekulargewicht von $M_w = 25400 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ gebildet wurden. Dies ist fast doppelt so hoch wie bei der Direktverlinkung von PMOx₁₀ ($M_w = 14500 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$). Allerdings wurden die Molekulargewichte mit unterschiedlichen Methoden gemessen und sind somit nicht direkt miteinander vergleichbar. Zudem ist die Bestimmung mittels statischer Lichtstreuung weniger genau, als mittels GPC.

3.2.4 Polyester und Polyamide auf Basis von PMOx-Makromonomeren

Eine weitere Möglichkeit zur Verlinkung von PMOx Makromonomeren bildet die Polykondensation zu Polyestern und Polyamiden (s. **Abbildung 3.2.4.1**). Die Terminierung von POx mit Carbonsäuren ist bereits gut etabliert, sodass zahlreiche POx mit Esterendgruppen hergestellt

wurden. Auch die Seitengruppenfunktionalisierung durch Hydrolyse des Polymerrückgrats zu Poly(ethylenimin) und anschließender Umsetzung mit Säurechloriden zu POx mit neuen Seitengruppen wurde bereits erfolgreich durchgeführt.¹³² Die Verlinkung von mehreren POx-Molekülen über die Endgruppen mittels einer Veresterung, ist jedoch noch nicht bekannt. In Zusammenarbeit mit Eleonora Buchholz und Felix Matulla im Rahmen ihrer Masterarbeiten wurden verschiedene Polyester und Polyamide auf Basis von PMOx synthetisiert.⁸⁶⁻⁸⁷

Polyester:



Polyamid:

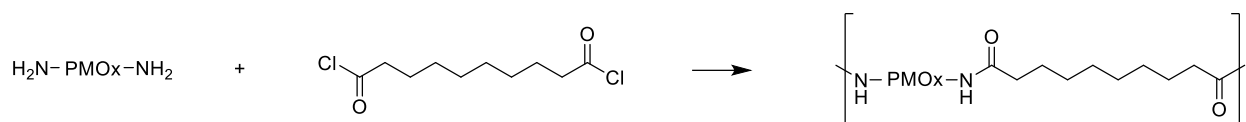


Abbildung 3.2.4.1: Überblick über die synthetisierten Polyester und Polyamide auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin).

Zur Bildung von Polyestern wurden OH-terminierte PMOx mit Molmassen von 1400 g·mol⁻¹ bzw. 3700 g·mol⁻¹ als Makromonomere mit den Disäurechloriden Succinylchlorid (C4), Adipoylchlorid (C6) und Sebacoylchlorid (C10) in Chloroform umgesetzt (s. **Tabelle 3.2.4.1**).

Tabelle 3.2.4.1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Gelpermeationschromatographie der Reaktionen von HO-PMOx-OH und HO-PMOx₃₆-OH mit den Disäurechloriden Succinylchlorid (C₄), Adipoylchlorid (C₆) und Sebacoylchlorid (C₁₀) in Chloroform.

Disäurechlorid	M _n Makromonomer (GPC) [g·mol ⁻¹]	M _n Polyester (GPC) [g·mol ⁻¹]	Đ	Umsatz (GPC) ^{a)} [%]
C ₄	1400	4500	1,8	67
	3600	5800	1,5	36
C ₆	1400	2700	1,9	42
	3700	5500	1,5	31
C ₁₀	1400	4700	9,8	65
	3700	10400	2,7	68

a) Bestimmt durch Gelpermeationschromatographie in DMF.

Das höchste Molekulargewicht mit 10400 g·mol⁻¹ konnte für die Reaktion des HO-PMOx-OH mit 3700 g·mol⁻¹ mit Sebacoylchlorid erreicht werden. Dies entspricht einem Polymerisationsgrad von etwa 3. Die restlichen Ansätze führten zu Polymeren mit einem maximalen Molekulargewicht von M_n = 5800 g·mol⁻¹. Eine mögliche Ursache für diese niedrigen Umsätze ist, dass es während der Reaktion zu intramolekularen Ringbildungen gekommen ist. Mit steigendem Molekulargewicht nimmt die Konzentration an funktionellen Gruppen ab, sodass möglicherweise bevorzugt Ringe gebildet werden, die dann nicht weiterreagieren können. Um eine mögliche Ringbildung zu verhindern, wurde die Reaktion in der Schmelze wiederholt. Durch die Reaktion ohne Lösemittel ist die Konzentration an Polymeren im Reaktionsgemisch höher. Dadurch steigt die Wahrscheinlichkeit, dass die Polymere mit einem benachbarten Polymer und nicht mit sich selbst reagieren. Die Polymerisationen in der Schmelze wurden mit dem HO-PMOx₃₀-OH Makromonomer und Sebacoylchlorid als Linker in einem Extruder bei 60 °C durchgeführt. Dabei ergab sich ein Molekulargewicht von 8000 g·mol⁻¹ für den Polyester. Das Elugramm der GPC-Messung zeigt jedoch einen bimodalen Verlauf (s. **Abbildung 3.2.4.2**). Die Schulter weist daraufhin, dass in der Polymermischung Polyester mit einem höheren Molekulargewicht von M_n = 16500 g·mol⁻¹ (M_w = 20900 g·mol⁻¹) vorliegen und somit ein Teil der Polymere mit einem höheren Umsatz reagiert hat. Die Reaktion in der Schmelze ist also erfolgreicher als im Lösemittel gewesen, jedoch konnte auch in der Schmelze nur ein Molekulargewicht von insgesamt M_n = 8000 g·mol⁻¹ erreicht werden.

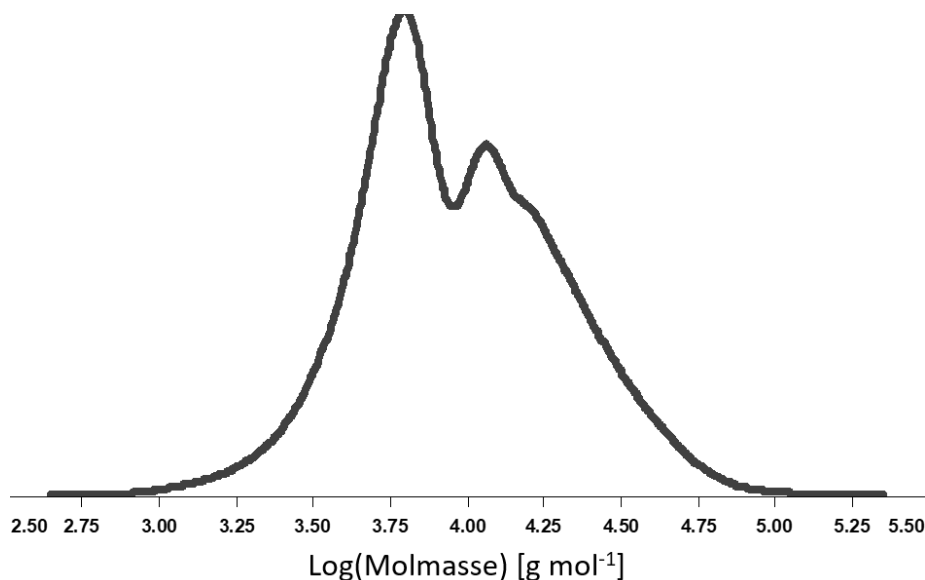


Abbildung 3.2.4.2: Elugramm der GPC-Messung eines Polyesters aus einem HO-PMOx₃₀-OH Makromonomer und Sebacylchlorid als Linker in einem Extruder bei 60 °C

Die Reaktion mit Sebacylchlorid als Linker wurde zusätzlich mit dem aminterminierten H₂N-PMOx-NH₂ durchgeführt. Dabei konnte ein Polyamid mit einem Molekulargewicht von $M_n = 10000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($M_w = 23000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$) synthetisiert werden. Dies entspricht in etwa dem Molekulargewicht, welches auch bei der Reaktion mit dem OH-terminierten POx erreicht werden konnte. Somit können sowohl Polyester als auch Polyamide auf Basis von PMOx mit Disäurechloriden synthetisiert werden, führen jedoch nicht zu hohen Umsätzen.

3.2.5 Polymerisation mittels Michael-Additionen

Eine weitere Möglichkeit Makromonomere zu verlinken, bildet die Michael-Addition (s. **Abbildung 3.2.5.1**). Hierbei wird ein Nucleophil (Michael-Donator) an eine α,β -ungesättigte Carbonylverbindung (Michael-Akzeptor) addiert. Im ersten Reaktionsschritt wird das Nucleophil durch eine Base deprotoniert. Mit dem entstandenen Anion greift der Michael-Donator an der C-C-Doppelbindung der Carbonylverbindung an. Anschließend findet eine Protonierung gefolgt von einer Tautomerisierung statt. Michael-Additionen wurden bereits erfolgreich mit POx durchgeführt. Allerdings wurden sie bisher nur genutzt, um die Seitengruppen oder die Endgruppen zu modifizieren.^{7, 133} Da Michael-Additionen bereits erfolgreich zur Verlinkung und Vernetzung von anderen Makromonomeren eingesetzt wurden, sollten Michael-Additions-Reaktionen auf die Verlinkung von PMOx mit verschiedenen Endgruppen übertragen werden.

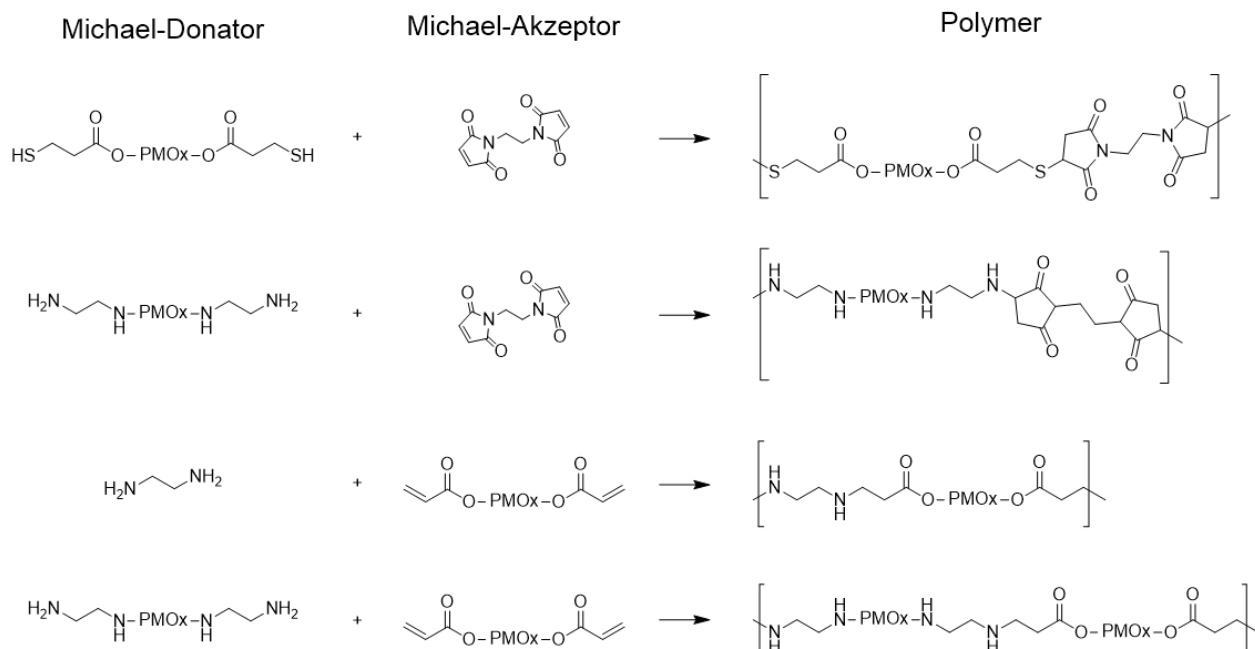


Abbildung 3.2.5.1: Schematische Darstellung der Verknüpfung unterschiedlich terminierter PMOx mittels Michael-Addition.

Um langkettige PMOx zu erhalten, wurde das PMOx-Makromonomer zunächst als Michael-Donator eingesetzt. Hierfür wurden sowohl Thiol-terminierte als auch Amino-terminierte Polymere mit jeweils 10 Wiederholungseinheiten verwendet. Als Michael-Akzeptor wurde Ethylendimaleimid (EDM) eingesetzt. Die Reaktionen erfolgten unter äquimolaren Verhältnissen der funktionellen Gruppen in Dichlormethan unter Zugabe von Triethylamin als Base. Dabei wurde stets darauf geachtet, dass nach der Zugabe aller Reagenzien schnellstmöglich eine Homogenisierung der Reaktionsmischung erfolgte. In **Tabelle 3.2.5.1** sind die Ergebnisse der einzelnen Polymerisationen aufgeführt.

Tabelle 3.2.5.1: Übersicht über die Reaktionsbedingungen und die Molmassen der mittels Michael-Addition verlinkten PMOx mit Thiol, Amino- und Acrylat-Endgruppen.

Makromonomer	Linker	Base	T _{Poly} [°C]	M _n ^{a)} [g·mol ⁻¹]	M _w ^{a)} [g·mol ⁻¹]	Đ
HS-PMOx ₃₅ -SH	EDM	TEA (20 µL)	RT	9300	28700	3,1
EDA-PMOx ₁₀ -EDA	EDM	TEA (20 µL)	RT	8900	21400	2,1
EDA-PMOx ₃₀ -EDA	EDM	TEA (20 µL)	40	9200	19700	2,4
Acryl-PMOx ₁₀ -Acryl	EDA	-	RT	6000	11200	1,9
Acryl-PMOx ₃₆ -Acryl	EDA	-	40	11700	37000	3,2
EDA-PMOx ₃₀ -EDA	Acryl-PMOx ₃₆ -Acryl	TEA (20 µL)	40	12300	80000	6,5

^{b)} Bestimmt durch Gelpermeationschromatographie in DMF.

Sowohl das Thiol-terminierte als auch das Amino-terminierte Makromonomer konnten erfolgreich mittels einer Michael-Addition umgesetzt werden. In beiden Fällen wurden Polymere mit einem zahlenmittleren Molekulargewicht von etwa 9000 g·mol⁻¹ erhalten. Die hohen M_w von 28700 g·mol⁻¹ für das mittels Thiol-En-Klick-Chemie und 21400 g·mol⁻¹ für das mittels Aza-Michael-Addition synthetisierte Polymer zeigen, dass jeweils eine hohe Molekulargewichtsverteilung vorliegt und somit auch Polymere mit deutlich höheren Polymerisationsgraden synthetisiert wurden. Die Erhöhung der Polymerisationstemperatur auf 40 °C hatte keinen Einfluss auf den Umsatz.

Die Polymerisation mittels Aza-Michael-Addition wurde mit dem Makromonomer als Michael-Akzeptor wiederholt. Dazu wurde das Makromonomer mit Acrylsäure terminiert und anschließend mit Ethylendiamin als Nucleophil umgesetzt. Die Reaktion erfolgte zunächst bei RT und es wurden Polymere mit Molekulargewicht von M_n = 6000 g·mol⁻¹ und einem Đ von 1,9 erhalten. Durch die Erhöhung der Polymerisationstemperatur auf 40 °C konnte das Molekulargewicht auf M_n = 11700 g·mol⁻¹ verdoppelt werden. Dieser Wert ist vergleichbar mit den Reaktionen, die auf

HS-PMOx₃₅-SH und EDA-PMOx₃₀-EDA basieren. Das PMOx-Makromonomer konnte somit sowohl als Michael-Donor als auch als Michael-Akzeptor erfolgreich eingesetzt werden.

Im nächsten Schritt sollten die beiden Synthesestrategien kombiniert und ein Polymer aus den zwei PMOx-Makromonomeren EDA-PMOx₃₀-EDA und Acryl-PMOx₃₆-Acryl synthetisiert werden (s. **Abbildung 3.2.5.1**). Hierbei konnte ein Molekulargewicht von $M_n = 12300 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($M_w = 80000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$) erreicht und somit erfolgreich zwei PMOx miteinander verknüpft werden. Der hohe $\bar{D}$ von 6,5 deutet darauf hin, dass die Reaktion nicht vollständig abgelaufen ist. Dennoch bieten die Michael-Additionen ein hohes Potential zur Verknüpfung von PMOx.

3.2.6 Zusammenfassung

Es ist erfolgreich gelungen, Makromonomere auf Basis von POx in verschiedenen Stufenreaktionen zu verlinken. Zunächst wurden POx direkt über ihre lebenden Kettenenden mit dem bifunktionellen Linker TMPDA verknüpft. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Reaktion vor allem in den ersten 5 Stunden ablief und sich der Umsatz danach nur noch leicht steigerte. Der Einsatz von PMOx-Makromonomeren mit 6 bis 60 Wiederholungseinheiten zeigte, dass für PMOx-Makromonomere mit einem geringeren Molekulargewicht ein höherer Umsatz erzielt werden konnte. Das Molekulargewicht, das durch die Verlinkung mit TMPDA erreicht wurde, lag für alle PMOx-Makromonomere bei etwa $M_n = 8000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Lediglich für das PMOx₆ konnte ein höheres Molekulargewicht von $11000 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ erreicht werden. Dies kann damit erklärt werden, dass in der Reaktionsmischung vermutlich noch nichtreagierte PMOx₆ vorlagen, die mit den großen Polymeren weiterreagieren konnten. Des Weiteren konnten die Verlinkung auch auf POx mit anderen Seitengruppen (PEtOx₁₀ und P*i*PrOx₁₀) übertragen werden. Hierbei nahm die Reaktivität mit sinkender Hydrophilie der Seitengruppe ab, sodass für die Verlinkung von P*i*PrOx₁₀ Polymere mit einem Molekulargewicht von $5200 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ erhalten wurden.

Um den Einsatz von PMOx als Makromonomer auf weitere Reaktionen übertragen zu können, wurden sie zunächst terminiert. Dabei wurden die PMOx beidseitig mit OH-, Amino-, Thiol- und Acrylat-Gruppen als Endgruppe ausgestattet. Die Terminierung erfolgte in allen Fällen quantitativ. Die OH-terminierten PMOx konnten erfolgreich zu Polyurethanen und Polyestern umgesetzt werden. Dabei wurde für die Umsetzung von HO-PMOx-OH mit MDI ein Molekulargewicht von $M_w = 25400 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ mittels statischer Lichtstreuung bestimmt. Die Umsetzung zu Polyestern wurde mit Succinylchlorid, Adipoylchlorid, und Sebacoylchlorid durchgeführt. Hierbei konnten die besten Ergebnisse für das mit Sebacoylchlorid verlinkte PMOx mit einem Molekulargewicht von

$M_n = 10400 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erreicht werden. Die Reaktion mit Sabacoylchlorid als Linker wurde mit $\text{H}_2\text{N-PMOx-NH}_2$ als Makromonomer wiederholt. Hierbei konnte mit einem Molekulargewicht von $M_n = 10000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ ein vergleichbares Ergebnis erzielt werden. Zudem wurde PMOx erfolgreich in Michael-Additionen umgesetzt. Dabei zeigte sich, dass die Makromonomere sowohl als Michael-Donator als auch als Michael-Akzeptor erfolgreich eingesetzt und sogar PMOx mit Amino- und Acrylat-Endgruppen miteinander verknüpft werden können. Dabei wurden Polymere mit einem Molekulargewicht von bis zu $12300 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erhalten.

Insgesamt konnten so vielfältige Möglichkeiten zur Verknüpfung von POx als Makromonomer aufgezeigt werden. Unabhängig von der Verlinkungsstrategie und der Länge des eingesetzten PMOx konnten Makromoleküle von einem Molekulargewicht von etwa $M_n = 10000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ hergestellt werden. Diese Limitierung deutet darauf hin, dass ab diesem Molekulargewicht die Polymere nicht weiter reaktiv sind. Dies kann zum einen darin begründet sein, dass sich während der Reaktion Ringe bilden und somit die Reaktion gestoppt wird. Des Weiteren ist es möglich, dass durch Verringerung der Konzentration an reaktiven Kettenenden und der Abnahme der Beweglichkeit der Polymere mit Zunehmendem Molekulargewicht der Stoßfaktor so stark abnimmt, dass die Reaktion gestoppt wird. Ein weiterer limitierender Faktor für die Polymerisation von POx ist, dass es trotz des lebenden Charakters der kationischen Polymerisation zu Übertragungsreaktionen kommt, sodass nicht alle Kettenenden mit funktionellen Gruppen ausgestattet werden. Trotz des begrenzten Molekulargewichts bietet die Stufenpolymerisation von ein POx ein großes Potential. Bei dem Einsatz des niedermolekularen PMOx_6 als Makromonomer konnten so etwa 12 Eiderholungseinheiten verlinkt werden. Dies bietet ein großes Potential für POx als Basis von speziell designten Polymeren. Wird zur Verlinkung der Makromonomere ein Linker mit einer funktionellen Gruppe gewählt, ist es so möglich diese funktionellen Gruppen in sehr regelmäßigen Abständen in das Polymer einzubauen. Somit könnte die antimikrobielle Aktivität von POx noch weiter gesteigert werden oder es könnten Ankergruppen in das POx eingebaut werden, um POx auf innovative Weise mit Biomolekülen wie Enzymen zu konjugieren. Im weiteren Verlauf sollte weiter untersucht werden, welche funktionellen Gruppen sich in das POx Rückgrat durch Stufenpolymerisationen einfügen lassen und welche Einsatzmöglichkeiten diese Polymere bieten.

3.3 Untersuchung von in orthogonalen Lösungsmitteln gequollenen amphiphilen Polymerconetzwerken mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung

Amphiphile Polymerconetzwerke sind sowohl in hydrophilen als auch in hydrophoben Lösemitteln quellbar, wodurch sie vielfältig einsetzbar sind. Ihre Quelleigenschaften erhalten sie durch die Synthesestrategie, nach der sie hergestellt wurden. Eine Strategie solche Netzwerke herzustellen, ist es ein Monomer über ein bifunktionelles Makromonomer zu vernetzen. Durch die geringe Polydispersität von Poly(oxazolinen) und Möglichkeit sie mit reaktiven Acrylat-Endgruppen auszustatten, bieten sie sich als makromolekularer Vernetzer in radikalischen Polymerisationen an. Durch die Wahl eines hydrophilen POx und eines hydrophoben Acrylates können so amphiphile Netzwerke hergestellt werden.⁵³ Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, wie das Quellverhalten von der Netzwerktopologie abhängt. Die hier dargestellten Ergebnisse wurden teilweise in Zusammenhang mit Ismail Viran in seiner Bachelorarbeit erarbeitet und bereits im Journal Macromolecular Chemistry and Physics veröffentlicht.¹³⁴⁻¹³⁵

3.3.1 Einleitung

Amphiphile Polymerconetzwerke (APCNs) bestehen aus mindestens zwei unterschiedlichen, nicht mischbaren Polymeren, die miteinander vernetzt sind, wodurch sich Nanostrukturen mit Nanophasenseparationen bilden. Dadurch sind APCNs sowohl in hydrophilen als auch in hydrophoben Lösemitteln quellbar.¹³⁶⁻¹³⁷ Dies ermöglicht ein breites Einsatzgebiet für diese Materialien. Die bedeutendste Anwendung von APCNs sind weiche Kontaktlinsen.¹³⁸ Neben dieser kommerziellen Anwendung können APCNs aber auch als Wirkstoffträger zum Beispiel von Insulin oder als antimikrobielle Beschichtungen eingesetzt werden.¹³⁹ Weitere Anwendungsbereiche schließen optische, chemische und biomedizinische Sensoren zu Detektion von Peroxiden¹⁴⁰⁻¹⁴¹, Membranen mit pH-¹⁴²⁻¹⁴⁹ und thermoresponsivem Quellverhalten¹⁵⁰⁻¹⁵¹, Enantiomerentrennung¹⁵²⁻¹⁵³ und ionisch leitfähige¹⁵⁴ sowie selbstheilende Materialien¹⁵⁵ mit ein. Zudem können APCNs als aktivierende Träger von Enzymen dienen.¹⁵⁶⁻¹⁵⁹ So konnten Bruns et al. zeigen, dass unter Einsatz von APCNs als Träger von Enzymen die Aktivität dieser in superkritischem CO₂ erhöht werden kann.¹⁶⁰⁻¹⁶¹ Des Weiteren können APCNs Enzyme wie Lipase in organischen Medien aktivieren.⁵³⁻⁵⁴ Nach Sittko et al. wird die Aktivierung der Enzyme durch die Nanostruktur der APCNs hervorgerufen.⁵⁴ Diese wird laut Kennedy et al. durch die kovalente Verknüpfung von hydrophilen und hydrophoben Phasen, die im Netzwerk nebeneinander vorliegen, und durch Phasencokontinuität bestimmt.¹³⁶

Es gibt verschiedene Synthesestrategien für APCNs, die jeweils unterschiedliche Topologien im Netzwerk bewirken (s. **Abbildung 3.3.1.1**). Werden Makromonomere als Vernetzer eingesetzt, ist eine Phase des Netzwerks vermutlich durchgehend verbunden, während die andere isolierte Domänen bildet.¹⁶²⁻¹⁶³ Bei der Vernetzung von Blockcopolymeren und Sternpolymeren wird eine zusammenhängende Phase und eine unverbundene Phase gebildet, die jeweils in definierten Abständen zu den Vernetzungspunkten vorliegen.¹⁶⁴⁻¹⁶⁵ Eine homogenere Verbindung zwischen den Phasen kann durch die Vernetzung von unterschiedlichen Homopolymeren erreicht werden.^{52, 166-168}

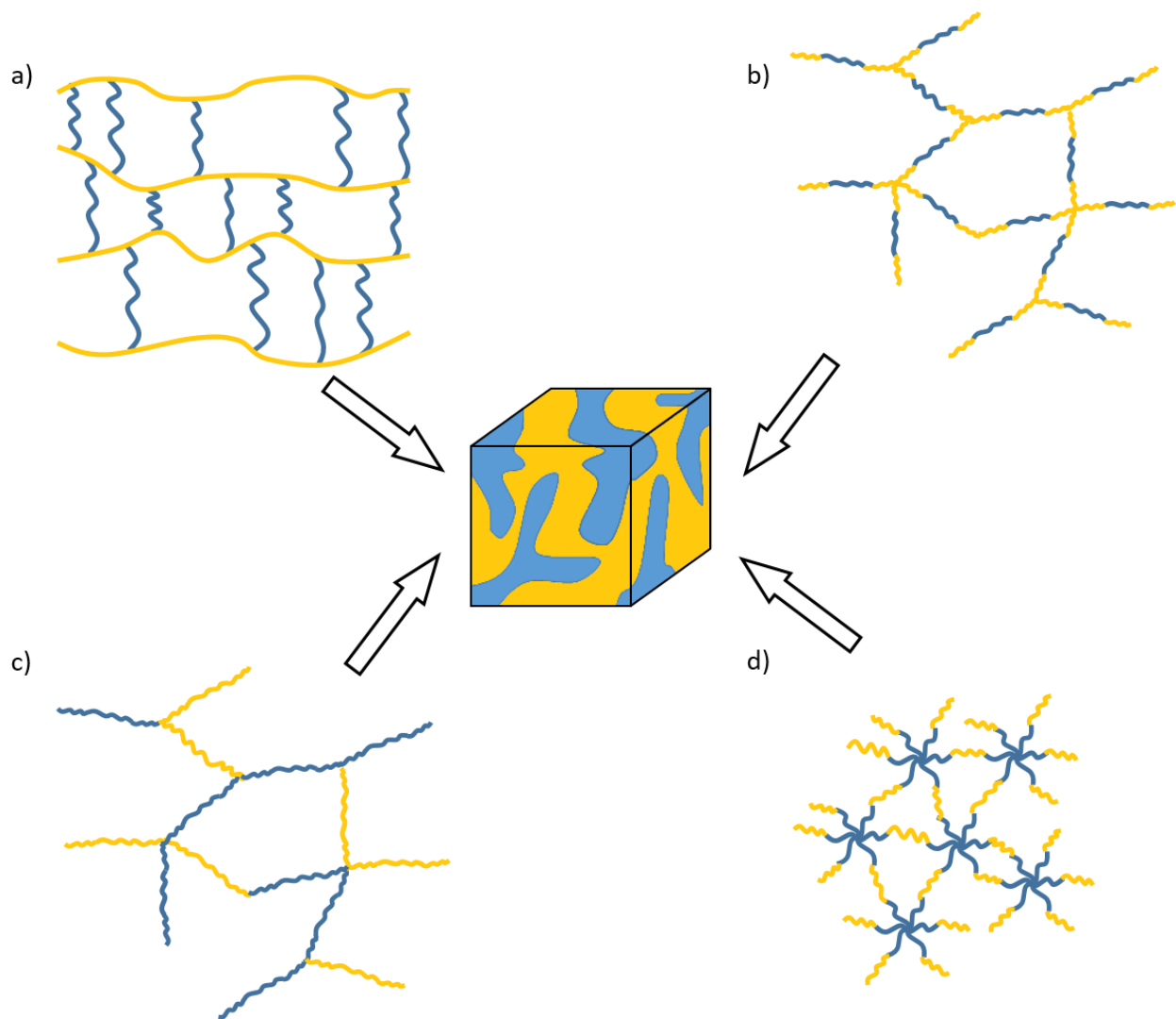


Abbildung 3.3.1.1: Schematische Darstellung von APCNs basierend auf a) Makromonomeren als Vernetzer, b) Vernetzung von Blockcopolymeren, c) Vernetzung von Homopolymeren und d) Vernetzung von Sternpolymeren.

Unabhängig von der Synthesestrategie kommt es durch die amphiphile Struktur der Polymersegmente zu einer Nanophasenseparation, die die charakteristische Struktur der APCNs ausmacht. Es wird normalerweise davon ausgegangen, dass das Quellverhalten der APCNs hauptsächlich durch diese Nanostruktur bestimmt wird und zusätzlich nur durch die Glasübergangstemperatur T_g der Polymere beeinflusst wird. Der Einfluss der Topologie der Netzwerksysteme auf das Quellverhalten wurde hingegen kaum betrachtet.

Die Nanostruktur der APCNs kann neben kokontinuierlichen Phasen auch aus sphärischen bzw. sphäroidalen sowie aus lamellaren Morphologien bestehen und wurde bereits unter anderem mittels Rasterkraftmikroskopie (AFM)^{52, 169-171}, Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)¹⁷² und Festphasen-NMR-Spektroskopie¹⁷³⁻¹⁷⁵ charakterisiert. Anhand dieser Analysemethoden können die Materialien jedoch in der Regel nur im trockenen Zustand untersucht werden. Mit Hilfe der Rasterkraftmikroskopie können zwar auch gequollene Proben untersucht werden, jedoch kann mit dieser Methode nur die Oberfläche betrachtet werden, die ein anderes Quellverhalten aufweist als der Kern der Probe. Um ein besseres Verständnis von der Struktur im Inneren der Netzwerkmaterialien zu erhalten, können Streutechniken wie Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) oder Kleinwinkel-Neutronenstreuung (SANS) angewendet werden. Hoffmann et al. haben mittels SANS-Messungen vernetzte amphiphile „in-out“ Sternkopopolymere untersucht.¹⁷⁶ Sie konnten einen Zusammenhang zwischen der Höhe der Ordnung der Netzwerkstruktur und der makroskopischen Elastizität feststellen. Auch SAXS-Messungen wurden bereits vielfältig genutzt, um Netzwerke zu charakterisieren. Grossmann et al. haben mit Hilfe von SAXS-Messungen die Wasseraufnahme von Hydrogelen aus Poly(ethylenglycol) untersucht.¹⁷⁷ Papadakis et al. nutzten SAXS, um das Quellverhalten von APCNs mit einem hydrophoben Block aus 2-Ethylhexylmethacrylat oder Laurylmethacrylat, welcher von hydrophilem 2-(Dimethylamino)ethylmethacrylat umgeben ist, zu untersuchen.¹⁷⁸⁻¹⁷⁹ Sie beobachteten, dass bei der Quellung in Wasser eine starke Mikrophasenseparation auftritt, bei der dichtgepackte hydrophobe Phasen von einer gequollenen hydrophilen Matrix umgeben sind. Dies lässt sich durch den sternförmigen Aufbau der vernetzten Copolymere begründen. Shibayama et al. vernetzten Poly(ethylenglycol) mit Poly(dimethylsiloxan).¹⁸⁰ Sie untersuchten die gequollenen APCNs ebenfalls mittels SAXS und beobachteten, dass wenn sie das Lösemittel gegen Methanol und Wasser tauschten, eine Mikrophasenseparation stattfand und sich die makroskopische Größe des Netzwerks verringerte. Kennedy et al. nutzten SAXS um das Quellverhalten von APCNs in Lösemitteln mit orthogonalen Eigenschaften zu untersuchen.¹⁸¹ Dazu vernetzten sie Polyisobutylen mit Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) und Poly(*N,N*-dimethylacrylamid) in unterschiedlichen Zusammensetzungen. Die trockenen Netzwerke zeigten Domänenabstände

von 6 – 17 nm. Der Abstand zwischen den Domänen des Netzwerks mit Acrylamid vergrößerte sich in Heptan um einen Faktor von 1,3. In Wasser konnten diese Netzwerke jedoch nicht untersucht werden, da hier die Differenz der Elektronendichte zu gering war. Die Domänenabstände der Methacrylat-Netzwerke vergrößerten sich bei der Quellung in Heptan um einen Faktor von bis zu 1,2 und in Wasser um 1,02.

In keiner der veröffentlichten Studien wurde jedoch ein Zusammenhang zwischen der Netzwerktopologie und dem Quellverhalten der beiden Phasen in APCNs untersucht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Potential von SAXS-Untersuchungen zur Bestimmung der Domänengrößen in APCNs im gequollenen Zustand genutzt, um diesen Zusammenhang genauer zu analysieren. Dazu wurde als Synthesestrategie die Vernetzung mittels eines makromolekularen Vernetzers auf Basis von hydrophilem PMOx gewählt. Als hydrophobe Phase wurde 2-Ethylhexylacrylat durch radikalische Polymerisation in das Netzwerk eingebaut.

3.3.2 Synthese von APCNs auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin) und Poly(2-ethylhexylacrylat)

Es wird davon ausgegangen, dass die Struktur der Nanophasen amphiphiler Polymerconetze das Quellverhalten der einzelnen Phasen und damit auch ihre Wirkweise bei zum Beispiel der Aktivierung von Enzymen in organischen Medien beeinflusst. Die genaue Strukturänderung der Nanophasen während der Quellung ist jedoch noch nicht bekannt. In dieser Arbeit soll ein Einblick in die Struktur von in Wasser beziehungsweise organischem Lösemittel gequollenen APCNs gewonnen werden. Dazu wurde PMOx, welches als hydrophiler Vernetzer diente, mit hydrophobem 2-Ethylhexylacrylat vernetzt (s. **Abbildung 3.3.2.1**). Das Quellverhalten der APCNs in Wasser und Toluol wurde anschließend mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung (SAXS) untersucht.

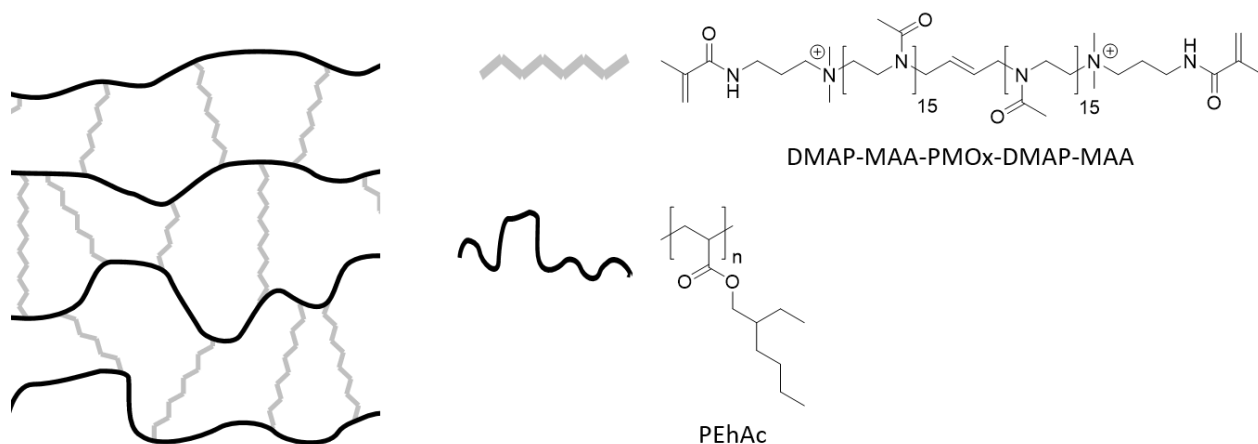


Abbildung 3.3.2.1: Schematische Darstellung der APCNs auf Basis von DMAP-MAA terminierten PMOx und PEhAc.¹³⁴

Die Synthese des Vernetzers und der APCNs wurde in Zusammenarbeit mit Ismail Viran im Rahmen seiner Bachelorarbeit nach dem Syntheseprotokoll von Sittko et al.⁵⁴ durchgeführt.

Zunächst wurde der Vernetzer synthetisiert. Dazu wurde ein PMOx mit 30 Wiederholungseinheiten und DBB als Initiator polymerisiert und anschließend mit *N*-[3-(Dimethylamino)-propyl]-methacrylamid (DMAP-MAA) terminiert. In **Abbildung 3.3.2.2** ist das ¹H-NMR-Spektrum zu sehen.

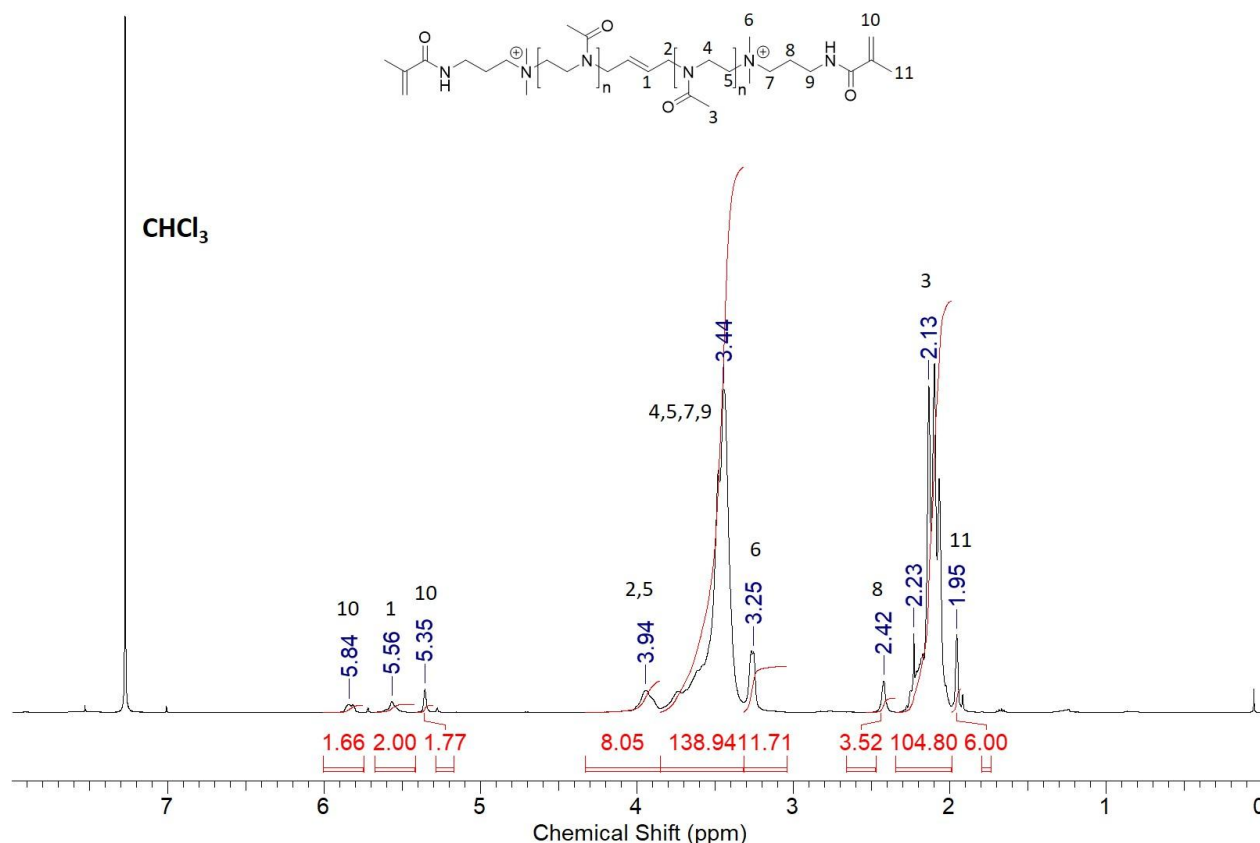


Abbildung 3.3.2.2: ^1H -NMR-Spektrum eines mit *N*-[3-(Dimethylamino)-propyl]-methacrylamid (DMAP-MAA) terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolin)s aufgenommen in CDCl_3 mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.¹³⁴

Die Integrale des Spektrums wurden auf das Integral des Initiators (C-1) referenziert. Anhand der Signale der Methylengruppen des Polymerrückgrats bei 3,15 – 4,15 ppm und der Methylgruppen des PMOx bei 2,00 – 2,15 ppm kann ein Polymerisationsgrad von 34 bestimmt werden. Der Terminierungsgrad wurde anhand der Signale der Doppelbindungsprotonen des Terminierungsmittels (C-10) bestimmt und beträgt 86%.

PEhAc wurde mit dem so dargestellten DMAP-MAA-PMOx₃₄-DMAP-MAA zu APCNs mit 30 – 100 Gew.-% (PEhAc-*l*-PMOx(30) bis *x*-PMOx(100)) vernetzt. Alle Netzwerke waren optisch klar und wiesen somit keine Makrophasenseparation auf. Nachdem die Netzwerke in Chloroform gewaschen wurden, wurde ihr Solanteil bestimmt, der in allen Fällen weniger als 25 % betrug. Die genaue Zusammensetzung der APCNs nach dem Waschen wurde mittels FTIR-Spektroskopie bestimmt. Es wurden zunächst IR-Spektren von ungewaschenen Netzwerken, deren Zusammensetzung bekannt ist, aufgenommen, um eine Kalibrierkurve zu erstellen. In **Abbildung 3.3.2.3** ist das IR-Spektrum von PEhAc-*l*-PMOx(50) beispielhaft dargestellt. Die

Bande bei einer Wellenzahl von 1630 cm^{-1} kann der Carbonylschwingung der Amidgruppe des PMOx-Rückgrats und die Bande bei 1732 cm^{-1} der Carbonylschwingung der Estergruppe des EAc-Rückgrats zugeordnet werden. Das Verhältnis der Intensität der Estergruppe zur Amidgruppe wurde gegen den molaren Anteil des PMOx im Netzwerk aufgetragen und so eine Kalibrierkurve erhalten (s. **Abbildung 3.3.2.4**).

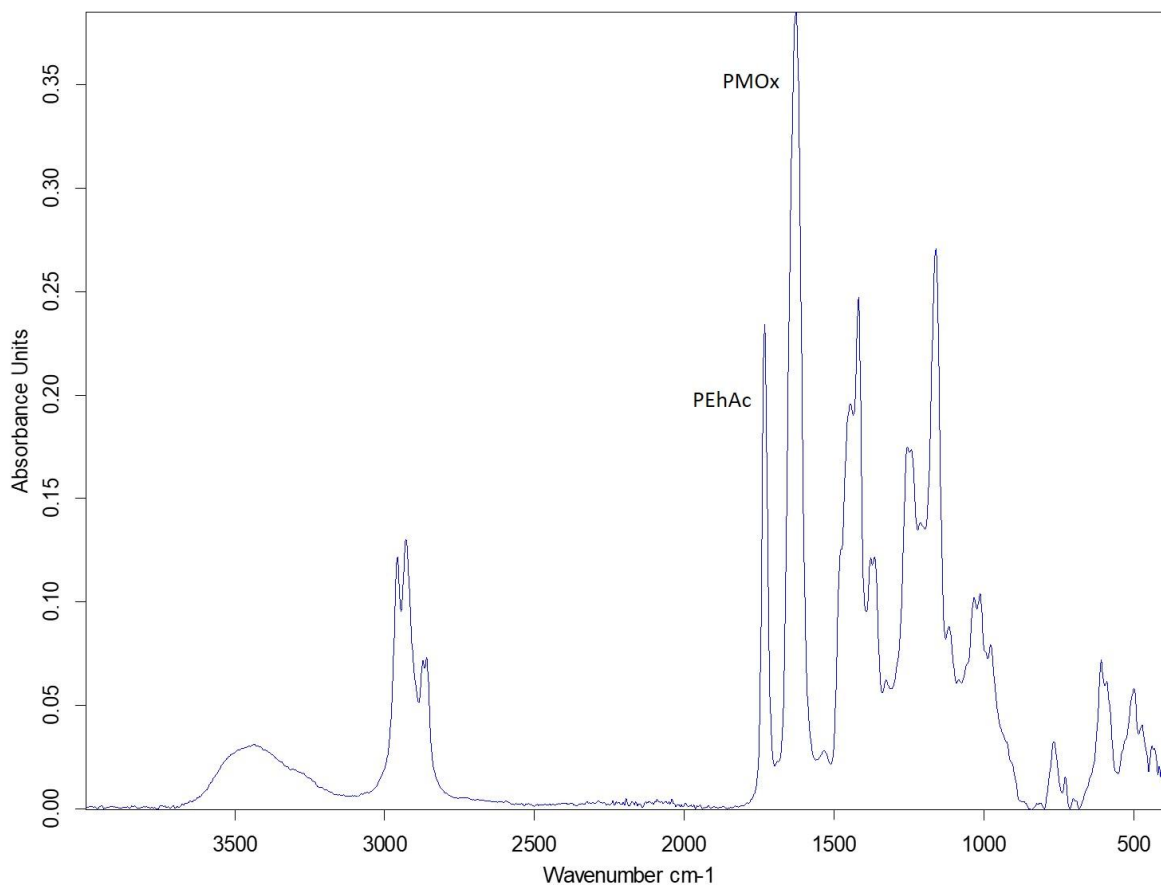


Abbildung 3.3.2.3: FTIR-Spektrum des amphiphilen Polymerconetzwerks PEhAc-/-PMOx(50). Das Signal bei 1630 cm^{-1} wird durch die Schwingung der Amidgruppe des PMOx und die Bande bei 1732 cm^{-1} der Esterschwingung des PEhAc erzeugt.¹³⁴

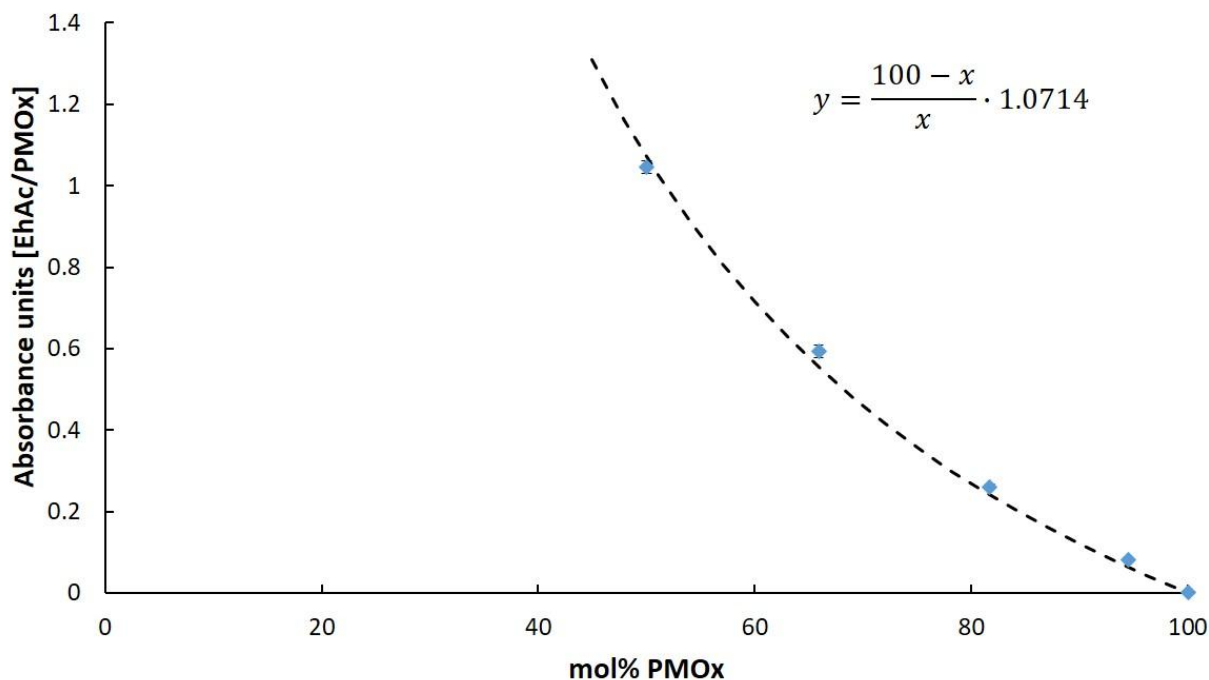


Abbildung 3.3.2.4: Kalibrierkurve der IR-spektroskopischen Untersuchung von PEhAc-I-PMOx APCNs.¹³⁴

$$\frac{I_{Ester}}{I_{Amid}} = \frac{100 - mol\%_{PMOx}}{mol\%_{PMOx}} \cdot 1,0714$$

Anhand **Gleichung 3.3.2.1** konnte die Zusammensetzung der gewaschenen Proben berechnet werden. Die Zusammensetzungen sind in **Tabelle 3.3.2.1** aufgetragen.

Tabelle 3.3.2.1: PMOx-Gehalt nach dem Waschen für PEhAc-I-PMOx-APCNs mit unterschiedlichen Zusammensetzungen.

APCN	PMOx-Gehalt nach dem Waschen
	[Gew.-%]
PEhAc-I-PMOx(30)	32 ± 3.6
PEhAc-I-PMOx(50)	53 ± 4.1
PEhAc-I-PMOx(70)	70 ± 5.0
PEhAc-I-PMOx(90)	91 ± 2.4
x-PMOx(100)	100

Die Abweichungen des PMOx-Gehalts der gewaschenen Netzwerke vom eingesetzten PMOx-Gehalt liegt im Rahmen des Fehlers der FTIR-Messungen. Somit wiesen alle gewaschenen APCNs die gewünschte Zusammensetzung auf.

Im Folgenden wurde der gequollene Zustand der APCNs in Wasser und Toluol charakterisiert. Dazu wurde zunächst der Quellgrad S gravimetrisch bestimmt. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 3.3.2.5** aufgetragen. Wie erwartet steigt der Quellgrad in Wasser mit zunehmendem Anteil des hydrophilen PMOx von $S_{\text{Wasser}} = 1,6$ für PEhAc-*l*-PMOx(30) auf $S_{\text{Wasser}} = 6,8$ für reine PMOx-Netzwerk. In Toluol sinkt der Quellgrad mit $S_{\text{Toluol}} = 4,6$ für PEhAc-*l*-PMOx(30) auf $S_{\text{Toluol}} = 1,0$ für PEhAc-*l*-PMOx(70). Die Netzwerke mit mehr als 70 Gew.-% PMOx zeigten keine Quellung. Das gegensätzliche Quellverhalten in Wasser und Toluol lässt sich mit dem amphiphilen Charakter der Netzwerke erklären und ist analog zu dem Verhalten der APCNs von Sittko et al.⁵⁴

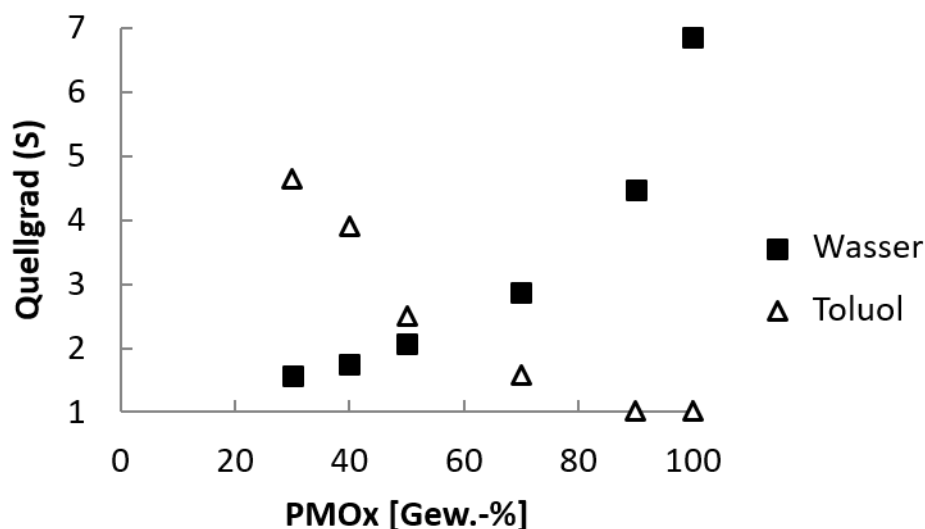


Abbildung 3.3.2.5: Auftragung der Quellgrade S von PEhAc-*l*-PMOx APCNs in Wasser (schwarze Quadrate) und Toluol (weiße Dreiecke). Der Fehler beträgt weniger als 10 % für alle Messwerte.¹³⁴

Aus den Ergebnissen der gravimetrischen Quellgradbestimmungen lässt sich erkennen, dass die Netzwerkzusammensetzung das Quellverhalten der APCNs bestimmt. Im Rahmen dieser Arbeit sollte untersucht werden, ob das Quellverhalten und damit einhergehende strukturelle

Veränderungen während des Quellens noch von weiteren Faktoren abhängen. Dazu wurde die Struktur der Netzwerke mittels SAXS untersucht.

3.3.3 Untersuchung von trockenen PEhAc-I-PMOx Conetzwirken mittels SAXS

Zunächst wurden die Phasengrößen der trockenen Netzwerke bestimmt. In **Abbildung 3.3.3.1** sind die Streukurven der trockenen Proben abgebildet. Die Streuintensitäten wurden jeweils auf die Anzahl der Counts der jeweiligen Messung normiert. Links ist die Streuintensität $I(q)$ des reinen PMOx-Netzwerks gegen den Streuvektor q aufgetragen. Es ist kein lokales Maximum der Streuintensität und damit keine Phasenseparation zu erkennen. Dies ist dadurch zu erklären, dass x-PMOx(100) nur aus vernetztem DMAP-MAA-PMOx₃₄-DMAP-MAA besteht. Mögliche separate Phasen, die sich durch die Endgruppen bilden, sind so klein, dass sie mittels SAXS-Messungen nicht detektierbar sind.

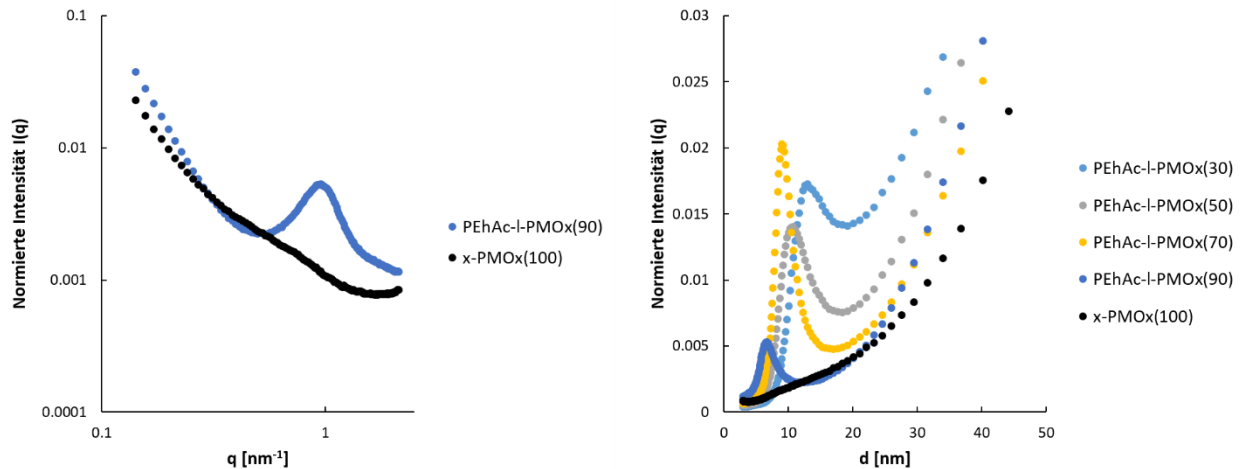


Abbildung 3.3.3.1: Streukurven der SAXS-Messungen von trockenen PEhAc-I-PMOx Conetzwirken mit PMOx-Gehalten von 30 – 100 Gew.-% (links: q -Werte, rechts: Domänengröße $d = 2\pi/q$). Die Streukurven wurden über 4 Stunden aufgenommen und die Intensitäten auf die Gesamtcountzahl der jeweiligen Messungen normiert.¹³⁴

Werden nur 10 Gew.% PEhAc zu dem Netzwerk gegeben, ist ein lokales Maximum der Streuintensität bei einem Streuvektor von $q^* = 0,95 \text{ nm}^{-1}$ zu beobachten. Es kommt folglich zu einer Phasenseparation. Mittels der **Gleichung 3.3.3.1** lässt sich die Phasenabstand d^* aus dem Streuvektor berechnen. Dieser beträgt für PEhAc-I-PMOx(90) $d^* = 6,6 \text{ nm}$.

$$d = \frac{2\pi}{q} \quad (3.3.3.1)$$

Zur besseren Übersicht wurden die Streukurven der Netzwerke gegen den Phasenabstand d aufgetragen (s. **Abbildung 3.3.3.1 rechts**). Die Phasengrößen der einzelnen Netzwerke sind in **Tabelle 3.3.3.1** aufgeführt. Mit abnehmendem PMOx-Anteil werden die Phasen in den Netzwerken größer. So beträgt d^* für PEhAc-/PMOx(70) 9,2 nm. Eine weitere Senkung des hydrophilen Anteils auf 50 Gew.-% und 30 Gew.-% bewirkt eine weitere Erhöhung der Phasenabstände auf 10,8 nm und 12,6 nm und eine breitere Verteilung der Phasengrößen. Das war zu erwarten, da sich der Phasenabstand d aus den Phasengrößen des PMOx und des PEhAc zusammensetzt. Das eingesetzte DMAP-MAA-PMOx₃₄-DMAP-MAA wurde mittels lebender kationischer Ringöffnungspolymerisation hergestellt und hat dadurch nur eine geringe Molmassenverteilung. Daraus folgt, dass auch die PMOx-Phasen nur eine geringe Dispersität aufweisen. Die hydrophobe Phase besteht aus frei radikalisch polymerisiertem PEhAc mit einem höheren $\bar{M}$. Dadurch steigt mit zunehmendem PEhAc-Gehalt auch die Breite der Verteilung der Phasenabstände d . Dies stimmt mit AFM-Messungen von Sittko et al. überein, die ebenfalls APCNs basierend auf PMOx und PEhAc untersuchten und dabei eine homogene Phasenseparation innerhalb der Netzwerke feststellten.⁵⁴ Die AFM-Bilder zeigten, dass die Größe der PMOx-Phase unabhängig von der Zusammensetzung der APCNs ist, wohingegen die Größe der Acrylatphase mit steigendem PEhAc-Anteil zunimmt.

Aus den SAXS-Messungen wurden ebenfalls die Größen der hydrophilen und der hydrophoben Phasen bestimmt. Dazu wurden die Phasengrößen unter Berücksichtigung der Dichte des jeweiligen Polymers nach **Gleichung 3.3.3.2** unter der Annahme einer kubischen Struktur der Phasen berechnet ($\rho_{\text{PMOx}} = 1,14 \text{ g cm}^{-3}$, $\rho_{\text{PEhAc}} = 0,903 \text{ g cm}^{-3}$).

$$d_{\text{PMOx}} = \frac{d_{\text{dry}}^*}{1 + \left(\frac{(100 - \text{wt\% PMOx}) \cdot \rho_{\text{PEhAc}}}{\text{wt\% PMOx} \cdot \rho_{\text{PMOx}}} \right)^{1/3}} \quad (3.3.3.1)$$

Die Ergebnisse sind in **Tabelle 3.3.3.1** dargestellt. Analog zu den Erkenntnissen aus den AFM-Messungen beträgt die Größe der PMOx-Domäne unabhängig von der Zusammensetzung des APCNs 4,5 nm bis 5,2 nm. Die PEhAc-Phase erhöht sich von $d_{\text{EhAc}}^* = 2,3 \text{ nm}$ für PEhAc-/PMOx(90) auf $d_{\text{EhAc}}^* = 7,4 \text{ nm}$ für das APCN mit 70 Gew.-% EhAc.

Tabelle 3.3.3.1: Größe der PMOx- und PEhAc-Phasen in APCNs mit unterschiedlichen Zusammensetzungen berechnet aus SAXS-Messungen.

APCN	wt% PMOx_set	d _{dry} [nm]	d _{PMOx} [nm] ^{a)}	d _{EhAc} [nm] ^{b)}
PEhAc-I-PMOx(30)	30	12.6	5.2	7.4
PEhAc-I-PMOx(50)	50	10.8	5.2	5.6
PEhAc-I-PMOx(70)	70	9.2	5.1	4.1
PEhAc-I-PMOx(90)	90	6.8	4.5	2.3

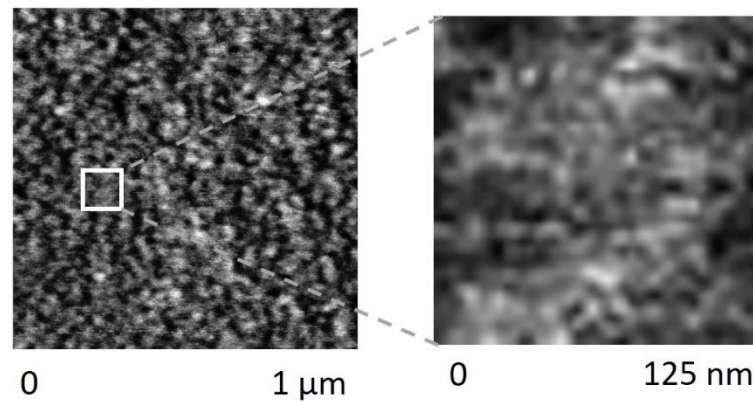
a) Berechnet nach Gleichung 3.3.3.2

b) $d_{\text{EhAc}} = d_{\text{dry}} - d_{\text{PMOx}}$

3.3.4 Untersuchung von in Toluol gequollenen PEhAc-I-PMOx Conetzwirken mittels SAXS

Als nächstes sollte die Strukturveränderung während der Quellung in Wasser und Toluol der APCNs untersucht werden. Vermutet wurde, dass die Quellung durch die Topologie der Netzwerke beeinflusst wird. Das AFM-Bild von PEhAc-I-PMOx(70) zeigt, dass die PMOx-Domänen separat in der PEhAc-Matrix vorliegen (s. **Abbildung 3.3.3.1**). Die gleiche Beobachtung kann auch für die anderen APCNs gemacht werden, wobei nur die Größe der hydrophoben Phase variiert. Die PMOx-Polymere wirken als Vernetzer und können somit nur durch Aggregation Phasen ausbilden. Diese werden kovalent durch die PEhAc-Ketten verbunden und sind somit immer durch hydrophobe PEhAc-Ketten voneinander getrennt. Die Acrylatphasen sind hingegen miteinander verbunden. Dies ist in Abbildung 4 schematisch dargestellt. Quillt das Netzwerk in Toluol, so quillt die gesamte Acrylatphase. Dadurch, dass die hydrophoben Phasen untereinander verbunden sind, sind alle PEhAc-Bereiche für das Toluol zugänglich und es kommt zu einer gleichmäßigen Quellung der hydrophoben Phase, in der die ungequollenen PMOx-Phasen verteilt vorliegen. Durch die hohe Phasengrößenverteilung der PEhAc-Bereiche ist es möglich, dass die Netzwerke durch die Quellung ihre geordnete Struktur verlieren. In Wasser quellen die hydrophilen PMOx-Phasen und lagern sich zu größeren Domänen zusammen. Dadurch, dass die PMOx-Phasen durch das hydrophobe PEhAc getrennt voneinander vorliegen, kann es zu PMOx-Phasen kommen, die nicht quellen. Um zu überprüfen, ob diese Theorie zutrifft, wurden die gequollenen APCNs ebenfalls mittels SAXS-Messungen untersucht.

AFM



Schematische Darstellung

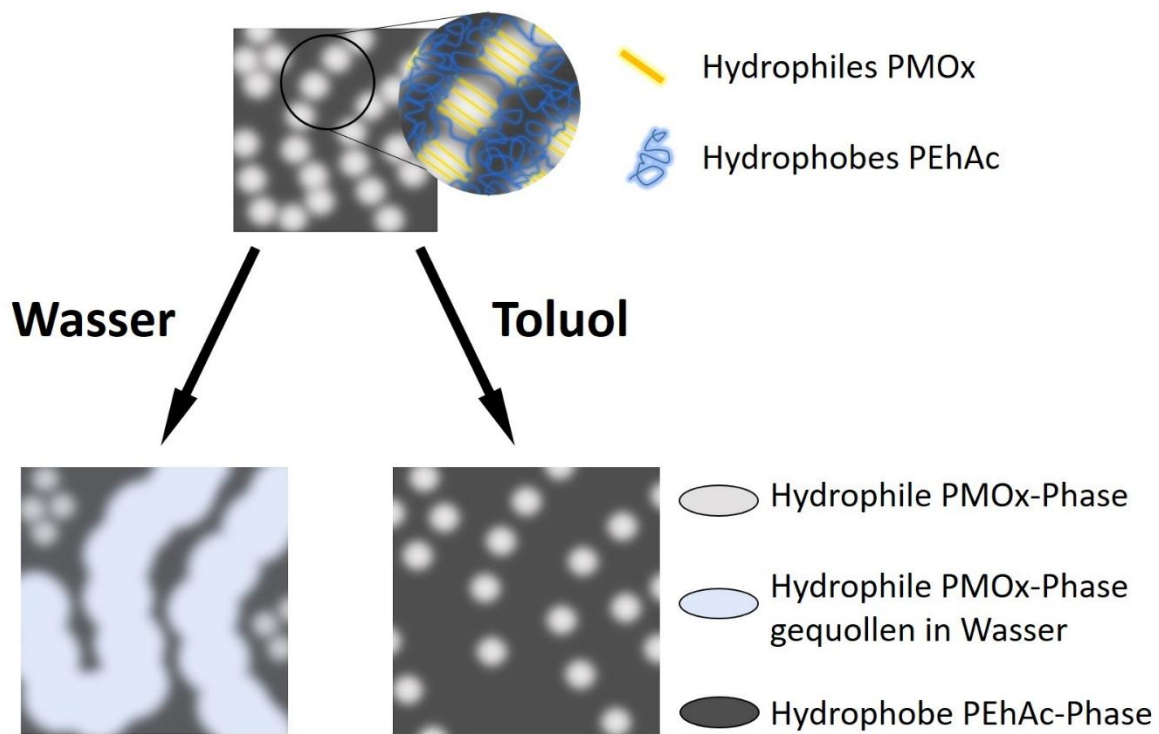


Abbildung 3.3.3.1: Abbildung der AFM-Messung ($1 \times 1 \mu\text{m}$) des trockenen Conetzwerts PEhAc-*l*-PMOx(70) (oben) und schematische Darstellung der vergrößerten Abbildung des trockenen (Mitte) und des in Wasser (unten links) und Toluol (unten rechts) gequollenen Netzwerks.¹³⁴

Zunächst wurde das Quellverhalten der APCNs in Toluol betrachtet. Zur Aufnahme der Streukurven wurden die Netzwerke in Toluol gefüllte Quarzglaskapillaren gegeben und diese verschlossen. Für alle Netzwerke konnte eine Vergrößerung der Phasen im Vergleich zu den trockenen Proben beobachtet werden (s. **Abbildung 3.3.3.2**). Der d^* -Wert des APCNs, das mit 10 Gew.-% PEhAc den geringsten hydrophoben Anteil besitzt, vergrößert sich von 6,6 nm für das trockene Netzwerk nur geringfügig auf 7,2 nm im gequollenen Zustand. Dass die Quellung so niedrig ist, obwohl die PEhAc-Phasen miteinander verbunden sind, kann anhand der Glasübergangstemperaturen der beiden Polymerphasen erklärt werden. Die Glasübergangstemperatur für das isolierte PMOx liegt mit 80 °C deutlich höher als die des hydrophoben PEhAc ($T_g = -66$ °C). Die hohe T_g von PMOx verhindert eine Ausdehnung der hydrophoben Phase und bewirkt somit einen niedrigen Quellgrad. Eine Erhöhung des hydrophoben Anteils führt zu einer stärkeren Quellung der Netzwerke. So erhöht sich d^* von 10,8 nm auf 13,8 nm für PEhAc-*l*-PMOx(50) und von 12,6 auf 18,4 nm für PEhAc-*l*-PMOx(30). Gleichzeitig verbreitert sich das Signal von d^* bei einer Zunahme des hydrophoben Anteils. Das deutet auf einen Verlust der Ordnung der Struktur der APCNs während der Quellung hin. Das Netzwerk mit einem PEhAc-Gehalt von 70 Gew.-% weist kein lokales Maximum, sondern eine breite Schulter in der Streukurve auf, die auf einen starken Verlust der strukturellen Ordnung innerhalb des Netzwerks hindeutet. Dies bestätigt die aufgestellte These zum Quellverhalten der APCNs in Toluol. Die ursprüngliche Struktur bleibt aufgrund der hohen Glasübergangstemperatur von PMOx erhalten. Die PMOx-Phasen sind von einer PEhAc-Matrix mit einer großen Molmassenverteilung umgeben. Quillt das Netzwerk in Toluol, kommt es zu einer hohen Varianz an lokalen Quellgraden im Netzwerk und somit zu einem hohen Verlust der Strukturordnung.

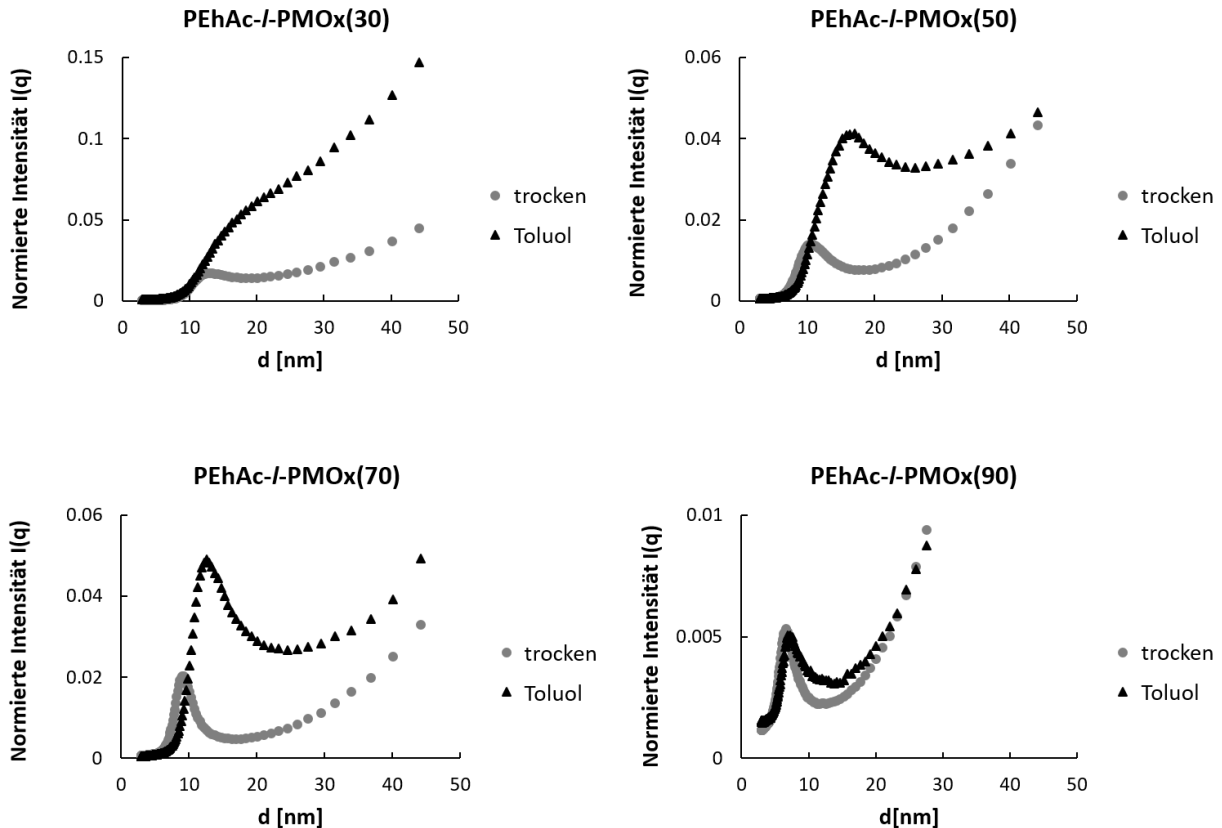


Abbildung 3.3.3.2: Streukurven der SAXS-Messungen von in Toluol gequollenen PehAc-I-PMOx Conetzwirken mit PMOx-Gehalten von 30 – 90 Gew.-%. Die Streukurven wurden über 4 Stunden aufgenommen und die Intensitäten auf die Gesamtcountzahl der jeweiligen Messungen normiert.¹³⁴

3.3.4 Untersuchung von in Wasser gequollenen PehAc-I-PMOx Conetzwirken mittels SAXS

Die oben beschriebenen SAXS-Messungen zur Untersuchung der strukturellen Änderung der Netzwerke während der Quellung in Toluol wurden ebenfalls für die Quellung in Wasser durchgeführt. Hierbei quillt die Phase mit der hohen T_g und die Acrylat-Phase dehnt sich aufgrund ihrer niedrigen T_g mit aus. In **Abbildung 3.3.4.1** sind die entsprechenden Streukurven abgebildet. Für das in Wasser gequollene Polymerconetzwirk mit 30 Gew.-% PMOx bildet sich eine breite Schulter in der Streukurve aus. Daraus folgt, dass die strukturelle Ordnung innerhalb des Netzwerks bei der Quellung verloren geht. Gleichzeitig vergrößert sich der Phasenabstand d^* deutlich von 12,6 nm auf 26,7 nm. Dieses starke Quellverhalten weicht deutlich von dem

gravimetrisch bestimmten Quellgrad von $S_{\text{Wasser}} = 1,8$ ab. Die deutliche Erhöhung der Phasengröße in der SAXS-Messung kann durch die Aneinanderlagerung von verschiedenen PMOx-Phasen durch den Quellvorgang herrühren. Dadurch wird in der SAXS-Messung nicht die Größe einzelner PMOx-Phasen, sondern von PMOx-Aggregaten gemessen. Eine genauere Betrachtung der Streukurve zeigt einen weiteren schwachen Peak bei $d^* = 7$ nm. Dieser wird durch die Auftragung der Streukurve als Kratky-Plot deutlicher (s. **Abbildung 3.3.4.1 unten**). Dies deutet darauf hin, dass die hydrophile Phase nicht durchgängig verbunden ist und einzelne PMOx-Bereiche isoliert in der PEhAc-Matrix vorliegen. Die Phasengröße entspricht der des trockenen Netzwerks mit 90 Gew.-% PMOx. Das legt nahe, dass es sich bei Phasen dieser Größe um PMOx-angereicherte Bereiche handelt, die vermutlich durch eine partielle Phasenseparation verursacht wurden.

Die Streukurve von PEhAc-/PMOx(50) besitzt einen ausgeprägten Peak bei $d^* = 17$ nm, der auf eine hohe Ordnung im gequollenen Netzwerk hindeutet. Zusätzlich ist eine Schulter im Bereich der Phasengröße des trockenen Netzwerks vorhanden. Demnach liegen in dem gequollenen APCN PMOx-Bereiche vor, die nicht gequollen sind. Dies liegt vermutlich daran, dass sie so von der PEhAc-Matrix umgeben sind, dass kein Wasser zu ihnen dringen kann. Ein weiteres schwaches Signal bei $d^* = 7$ nm zeigt, dass auch in diesem Netzwerk die bereits beschriebenen PMOx reichen Phasen vorliegen.

Ergebnisse und Diskussion

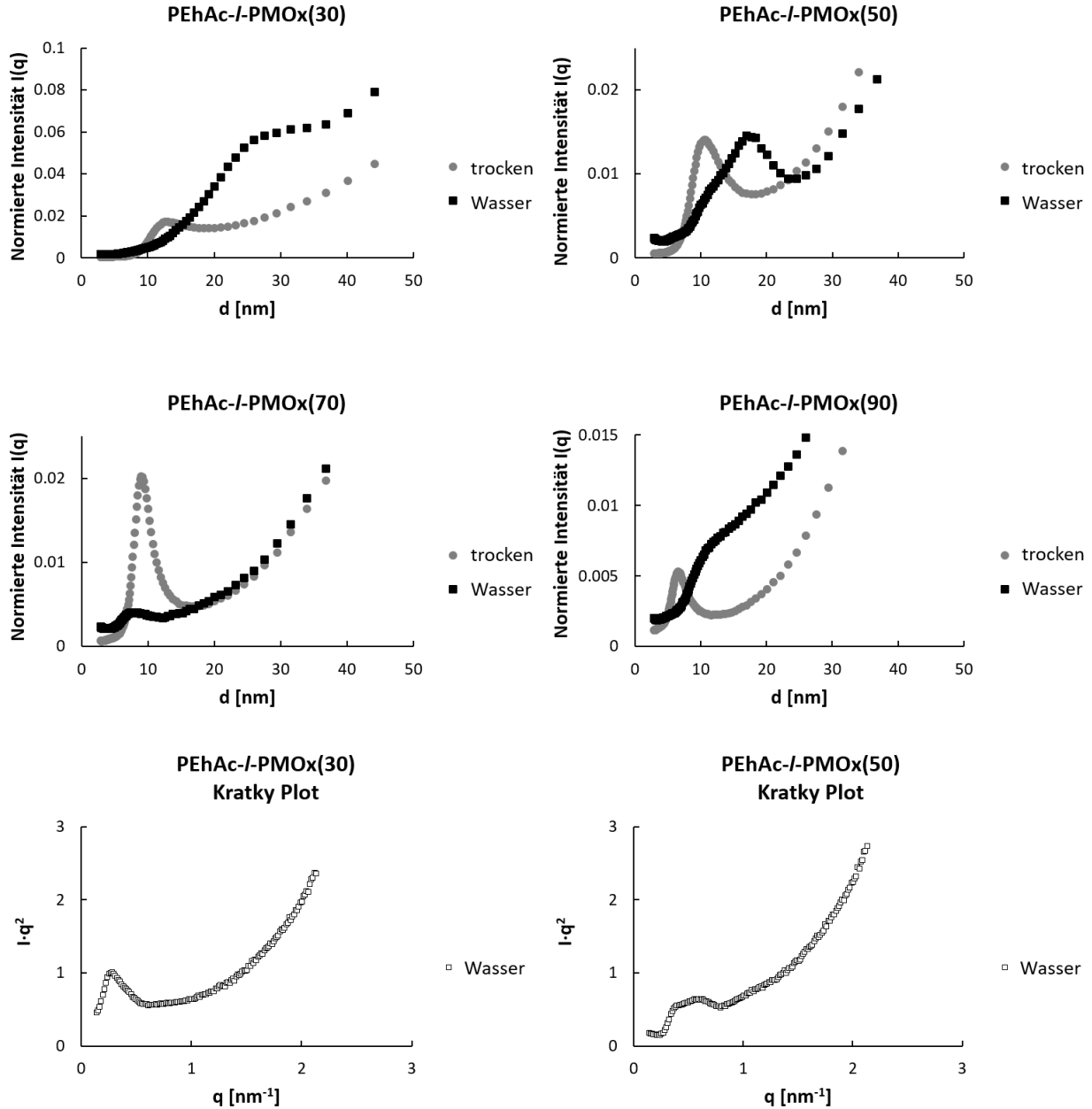


Abbildung 3.3.4.1: Streukurven der SAXS-Messungen von in Wasser gequollenen PehAc-/PMOx Conetzwirken mit PMOx-Gehalten von 30 – 90 Gew.-% und Kratky Plots der der Netzwerke mit 30 und 50 Gew.-% PMOx. Die Streukurven wurden über 18 Stunden aufgenommen und die Intensitäten auf die Gesamtcountzahl der jeweiligen Messungen normiert.¹³⁴

Für das gequollene APCN mit 70 Gew.-% PMOx wird kein deutlicher Peak in der Streukurve angezeigt, was bedeutet, dass das Netzwerk vermutlich durch die Quellung seine Ordnung verloren hat. Allerdings ist auch hier ein schwaches Signal bei 7 nm erkennbar. Es liegen also

auch in diesem Netzwerk nichtgequollene PMOx reiche Phasen vor. Ein ähnlicher Verlauf der Streukurve ist für das in Wasser gequollene PEhAc-I-PMOx(90) zu beobachten. Hier sind jedoch die gequollenen Phasen durch eine schwache Schulter zu erkennen.

3.3.4 Vergleich der SAXS-Messungen mit den gravimetrisch bestimmten Quellgraden

Die Ergebnisse der SAXS-Messungen wurden mit den gravimetrisch bestimmten Quellgraden verglichen. Dazu wurden die Phasengrößen mittels des Quellgrads berechnet. Es wurde angenommen, dass die hydrophile und die hydrophobe Phase selektiv im entsprechenden Lösemittel quellen und dass die Struktur während der Quellung erhalten bleibt. Anhand der gravimetrischen Quellgrade und der berechneten Größen der einzelnen Phasen der trockenen Netzwerke (**s. Tabelle 3.3.3.1**) wurden die Domänengrößen im gequollenen Zustand berechnet. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 3.3.4.1** den mittels SAXS gemessenen Werten gegenübergestellt.

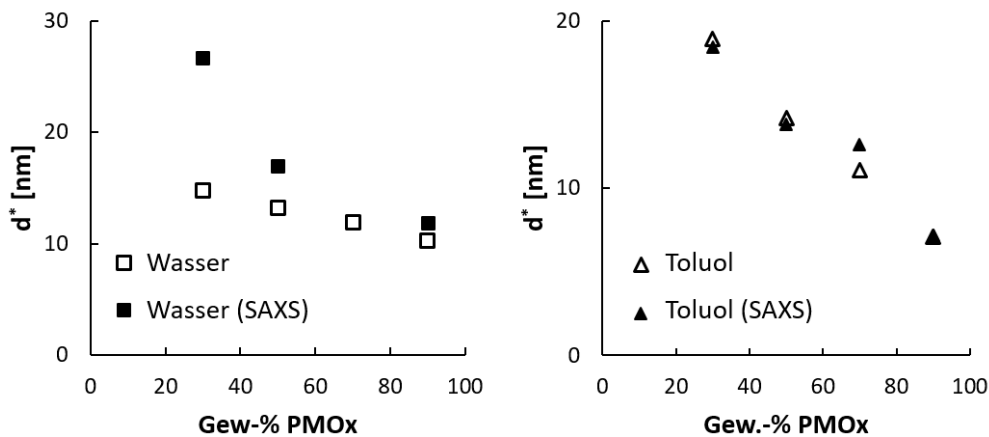


Abbildung 3.3.4.1: Phasengrößen der PEhAc-I-PMOx Conetzwerke berechnet anhand der Quellgrade in Wasser (weiße Quadrate) und Toluol (weiße Dreiecke) verglichen mit den entsprechenden d^* -Werten der SAXS-Messungen (schwarze Dreiecke und Quadrate).¹³⁴

Für die Quellung in Toluol stimmen die berechneten und die gemessenen Werte gut überein. Die Werte der in Wasser gequollenen Proben folgen dem gleichen Trend. Jedoch sind die mittels SAXS gemessenen Werte immer größer. Eine mögliche Erklärung für die Differenz zwischen den gemessenen und den berechneten Werten ist, dass in den Streukurven nicht die einzelnen PMOx-Bereiche, sondern sich durch die Quellung zusammengelagerte PMOx-Phasen abgebildet

werden. Eine weitere mögliche Ursache ist, dass die Netzwerke nicht vollständig in Wasser quellen, sondern isolierte PMOx reiche Phasen so von der hydrophoben Matrix umgeben sind, dass sie nicht von dem Wasser erreicht werden können. Die Phasen, die quellen, nehmen dem zu folge mehr Wasser auf und dehnen sich stärker aus.

Insgesamt können die strukturellen Veränderungen während der Quellung in Wasser und Toluol die in den SAXS-Messungen beobachtet wurden, gut mit der Netzwerktopologie, die in **Abbildung 3.3.3.1** schematisch dargestellt ist, erklärt werden.

3.3.4 Zusammenfassung

Die Ergebnisse aus den SAXS-Messungen haben gezeigt, dass das Quellverhalten der untersuchten APCNs in den orthogonalen Lösemitteln Wasser und Toluol stark von der Topologie im Netzwerk abhängt. Die APCNs wurden über die Strategie der Vernetzung mittels eines makromolekularen Vernetzers hergestellt. Dazu wurde das hydrophobe 2-Ethylhexylacrylat über eine freie radikalische Polymerisation mit dem hydrophilen Vernetzerpolymer DMAP-MAA-PMOx₃₄-DMAP-MAA, welcher eine enge Molmassenverteilung aufweist, polymerisiert. In AFM- und TEM-Aufnahmen ließ sich deutlich eine Phasenseparation innerhalb der Netzwerke beobachten. Zusammen mit dem makroskopischen Quellverhalten der APCNs deutet dies auf homogenes Quellverhalten der einzelnen Phasen im jeweiligen Lösemittel über eine breite Zusammensetzung hinweg hin. Die SAXS-Messungen zeigen jedoch, dass dies nur für die radikalisch polymerisierte PEhAc-Phase zutrifft. Die Vernetzer-Phase liegt hingegen isolierter vor, als dies in AFM-Aufnahmen beobachtet werden konnte. Dadurch werden diese Phasen nicht gleichmäßig durch das entsprechende Lösemittel gequollen und es kommt unter anderem zu isolierten nicht gequollenen PMOx-Phasen. Die gewonnenen Erkenntnisse sind von besonderem Interesse für die Anwendung von APCNs. Dies trifft vor allem auf die Verwendung von APCNs als Wirkstoffträger zu. In weiterführenden Untersuchungen zeigten Wilhelm et al., dass das hier gezeigte Quellverhalten auch in anderen APCN-Systemen gefunden werden kann.¹⁸² Zusätzlich konnten sie mittels SAXS-Messungen zeigen, dass APCNs, in denen Wasserstoffbrücken zwischen den Phasen vorliegen, ein ideales Quellverhalten in orthogonalen Lösemitteln aufweisen. Um einen noch genaueren Einblick in das Quellverhalten der einzelnen Phasen in Abhängigkeit der Netzwerktopologie zu erlangen, sollte das Quellverhalten von APCNs noch weitgehender mit Streutechniken wie SAXS untersucht werden.

3.4 Antimikrobielle, telechele, hydrophile Polykationen mit zwei Wirkmechanismen

Poly(oxazoline) weisen selbst keine antimikrobiellen Eigenschaften auf. Stattet man diese an sich unwirksamen Polymere jedoch mit quartären Ammoniumendgruppen aus, werden Polymere mit einer hohen Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien erhalten. Durch eine Kombination einer quartären Ammoniumendgruppen und einer Alkylendgruppe kann die Wirksamkeit durch den sogenannten Satellitengruppeneffekt sogar noch gesteigert werden.⁶ Dies zeigt die besondere Bedeutung der Endgruppen für POx auf. Durch die Hydrolyse des Polymerrückgrats können telechele Poly(ethylenimine) erzeugt werden.¹⁸³ Diese Polymere vereinen die Eigenschaften von telechelen bioziden Polymeren und hydrophilen Polykationen in einem Polymer, wodurch sie sowohl gegen grampositive als auch gegen gramnegative Bakterienstämme wirksam sind (s. **Abbildung 3.4.1**). Während meiner Masterarbeit wurden bereits erste Synthesen von telechelen, hydrophilen polykationischen Poly(ethylenimin) und deren Potential auch gegen gramnegative Bakterien untersucht. Bei der Synthese POx mit Satellitengruppen wurde eine Kurzschlussreaktion des Initiators mit dem Terminierungsmittel beobachtet, und ein ebenfalls antimikrobiell aktives Molekül als Nebenprodukt erhalten, welches genauere Untersuchungen des antimikrobiellen Mechanismus der Polymere erschwerte.¹⁸⁴

Im Rahmen dieser Arbeit sollten antimikrobielle, telechele, hydrophile Polykationen, welche frei von antimikrobiellen Nebenprodukten sind, hergestellt werden und der Wirkmechanismus dieser Polymere genauer betrachtet werden. Zudem sollte untersucht werden, welchen Einfluss sowohl das Polymerrückgrat als auch die Endgruppen auf verschiedene Bakterienstämme haben.¹⁸⁵ Die Ergebnisse, die in diesem Kapitel dargestellt sind, wurden bereits im Journal Macromolecular Bioscience veröffentlicht.⁸⁹

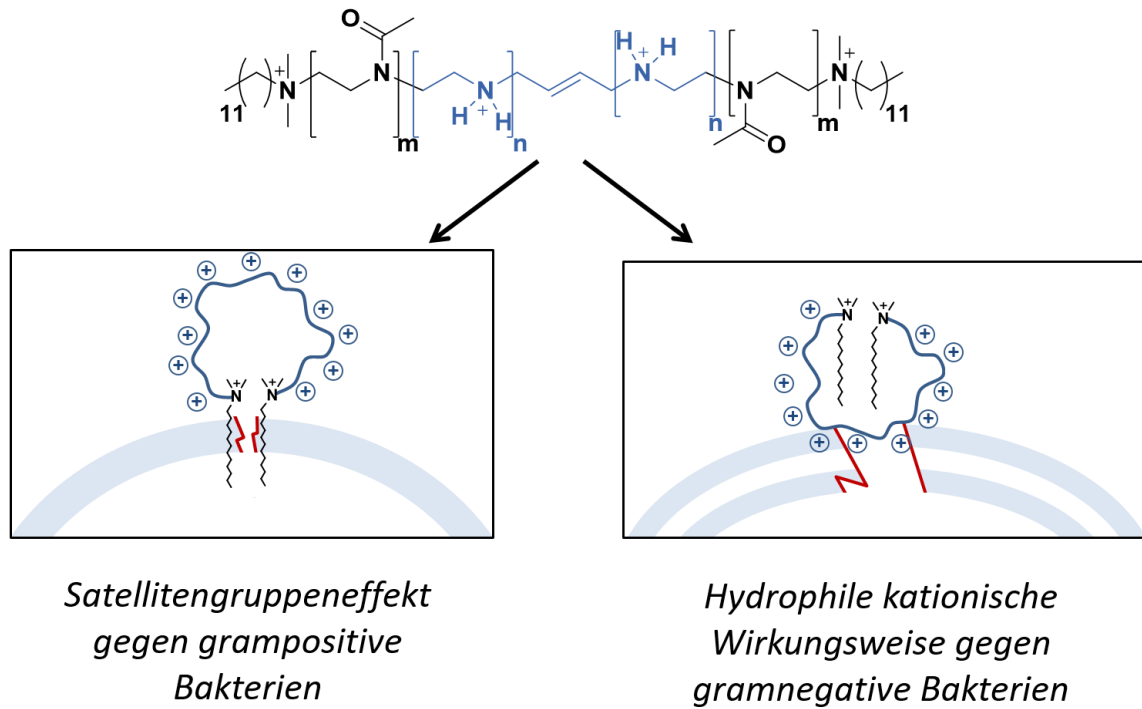


Abbildung 3.4.1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus von telechelen Poly(ethylenimininen) gegen grampositive und gramnegative Bakterienstämme.⁸⁹

3.4.1 Einleitung

Die Gefahr durch pathogene Mikroorganismen konnte durch die Entwicklung von antimikrobiellen Wirkstoffen wie Bioziden und Antibiotika weitestgehend eingedämmt werden. Seitdem ist die Lebenserwartung gestiegen und der allgemeine Gesundheitszustand hat sich stetig verbessert. Vor allem Epidemien wie Tuberkulose und Syphilis konnten so in wohlhabenden Gesellschaften fast vollständig bekämpft werden.¹⁸⁶⁻¹⁸⁹ Jedoch haben die pathogenen Erreger in den letzten Jahrzehnten vermehrt Resistenzen gegen die eingesetzten Antibiotika ausgebildet. Dies wurde durch einen erhöhten und oft unsachgemäßen Einsatz von Antibiotika verstärkt. Die Weltgesundheitsorganisation fürchtet, dass die momentane Entwicklung von Resistenzen schließlich zu einem postantibiotischen Zeitalter führen wird.¹⁹⁰⁻¹⁹⁴ Daher ist der Bedarf an alternativen und effizienten Bioziden mit neuen Wirkmechanismen so groß wie nie zuvor.

Antimikrobielle Polymere stellen eine vielversprechende Alternative zu niedermolekularen Bioziden und Antibiotika dar.¹⁹⁵ Im Gegensatz zu niedermolekularen Antibiotika, die den Metabolismus der Bakterien angreifen, destabilisieren antimikrobielle Polymere ähnlich wie antimikrobielle membranaktive Peptide in der Regel die Zellmembran der Bakterien.¹⁹⁶⁻¹⁹⁷ Dadurch sind sie widerstandsfähiger gegen die Abwehrmechanismen der Bakterien.¹⁹⁸ Antimikrobielle Polymere können anhand ihres Aufbaus und ihrer Wirkungsweise in drei große Gruppen eingeteilt werden: biozid freisetzende Polymere, polymerisierte Biozide und biozide Polymere.¹⁹⁹ Bei Biozid freisetzenden Polymeren dient das Polymer als Träger, welches das niedermolekulare Biozid an der gewünschten Stelle im Körper freisetzt.²⁰⁰⁻²⁰¹ Polymerisierte Biozide bestehen aus bioziden Wiederholungseinheiten.²⁰²⁻²⁰³ Die Wirksamkeit dieser beiden Arten wird also durch die niedermolekulare antimikrobielle Einheit bestimmt. Bei bioziden Polymeren hingegen geht die antimikrobielle Wirksamkeit von dem gesamten Molekül aus. Biozide Polymere lassen sich wie in **Abbildung 3.4.1.1** dargestellt in amphiphile Polykationen²⁰⁴⁻²⁰⁷, telechele biozide Polymere^{4, 208-210} und hydrophile Polykationen²¹¹⁻²¹⁴ unterteilen.

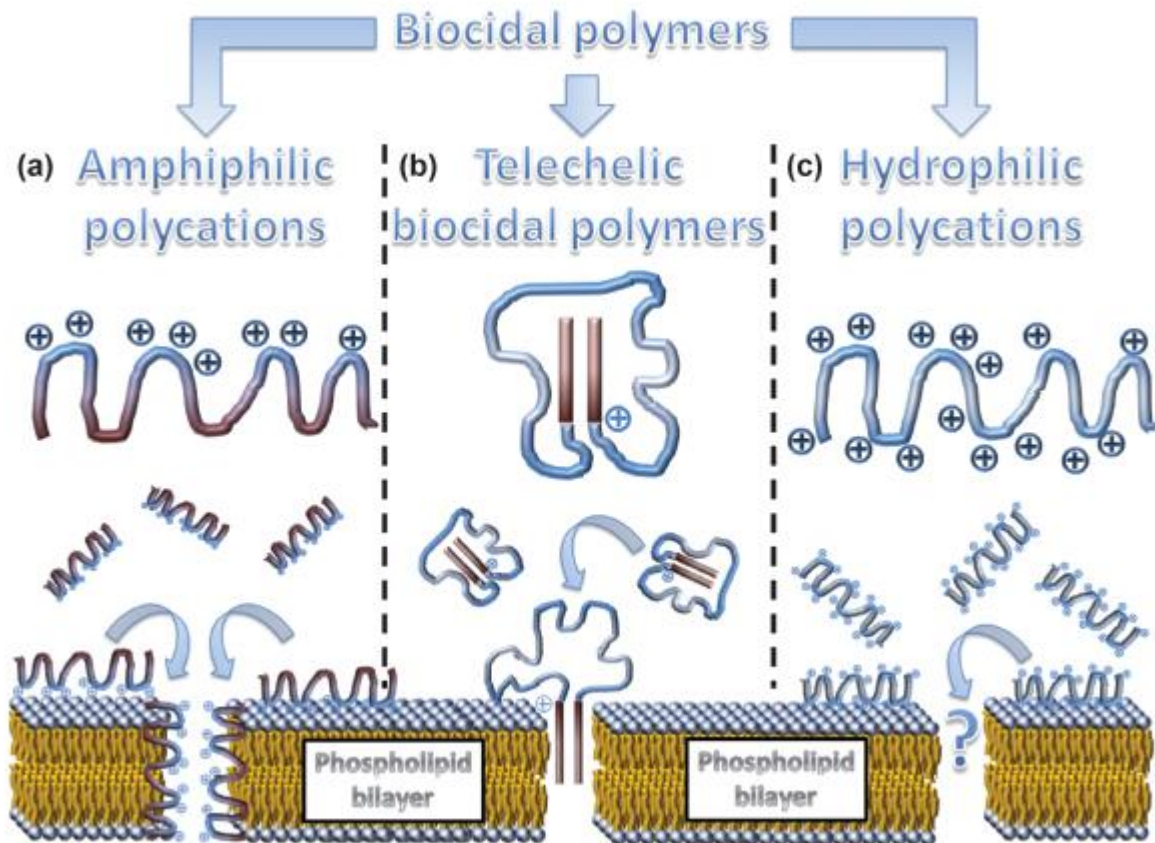


Abbildung 3.4.1.1: Einteilung von bioziden Polymeren in a) amphiphile Polykationen, b) telechele biozide Polymere und c) hydrophile Polykationen.²¹⁵

Telechele biozide Polymere haben sich bereits als antimikrobielle Mittel bewährt. Zu den telechelen bioziden Polymeren zählen unter anderem Poly(2-*R*-2-oxazoline) (POx), welche unter anderem als Abstandhalter für antimikrobielle Oberflächen²¹⁶⁻²¹⁷ oder als wasserlösliche Biozide^{4, 208-210} dienen können. Sie erhalten ihre antimikrobielle Wirksamkeit durch eine biozide Endgruppe mit einer quartären Ammoniumgruppe und einer weiteren nicht bioziden Endgruppe am anderen Ende des Polymerrückgrats (Satellitengruppe).⁶ Durch die gezielte Auswahl der nicht aktiven Satellitengruppe ist es möglich, die antimikrobielle Wirksamkeit der Polymere zu kontrollieren oder die antimikrobielle Wirksamkeit über mehrere Größenordnungen zu schalten.⁴ Die antimikrobielle Wirksamkeit von telechelen bioziden POx mit quartären Ammoniumendgruppen richtet sich jedoch nur gegen grampositive Bakterienstämme wie *Staphylococcus aureus*. Gegen gramnegative Bakterien wie *Escherichia coli* sind sie hingegen kaum aktiv.⁶ Dadurch wird ihre Anwendung als Breitbandbiozide stark limitiert. Hydrophile Polykationen sind dagegen oft gegen ein breites Spektrum an Bakterienstämmen wirksam. Zudem ist ihre hemolytische Aktivität gegen Erythrozyten deutlich schwächer ausgeprägt als bei amphiphilen Polykationen oder telechelen

bioziden Polymeren.²¹¹ Diese beiden Faktoren deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von hydrophilen Polykationen auf einem nicht Membran disruptiven Mechanismus und auf einem anderen Wirkmechanismus als die von telechelen bioziden Polymeren beruht. Strassburg et al. konnten zudem zeigen, dass sich die antimikrobielle Aktivität von hydrophilen Polykationen ebenfalls durch die Endgruppen beeinflussen lässt.²¹¹

Poly(ethylenimin) (PEI) ist ein interessanter und leicht zugänglicher Vertreter der hydrophilen Polykationen und zeigt eine gute Wirkung sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterienstämme.²¹⁸⁻²¹⁹ Wiegand et al. verglichen die antimikrobielle Wirksamkeit von linearem und verzweigtem PEI von Molekülen mit Molekulargewichten von 0,8 bis 5,0 kDa.²¹⁸ Sowohl gegen *S. aureus* ($MIC_{S. aureus} = 40 \mu\text{g mL}^{-1}$) als auch gegen *E. coli* ($MIC_{E. coli} = 70 \mu\text{g mL}^{-1}$) zeigte das lineare PEI eine bis zu dreimal höhere Aktivität. Für Polymere mit höheren Molekulargewichten von bis zu 25 kDa konnte gegen *S. aureus* ebenfalls festgestellt werden, dass das lineare PEI eine höhere Wirksamkeit zeigte als das verzweigte. Gegen *E. coli* konnte für Moleküle mit höheren Molekulargewichten keine Abhängigkeit vom Verzweigungsgrad festgestellt werden. Kuroda et al. konnten ebenfalls eine höhere Aktivität von linearem PEI als von verzweigtem PEI besonders gegen *E. coli* beobachten.²¹⁹ Demnach betrug der MIC-Wert von linearem PEI unabhängig vom Molekulargewicht (4,4 – 6,5 kDa) gegen den gramnegativen Bakterienstamm $31 \mu\text{g mL}^{-1}$, wohingegen die Aktivität der verzweigten PEI (0,5 – 12 kDa) mit $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ wesentlich niedriger war. Gegen *S. aureus* lagen die ermittelten Werte hingegen sowohl für die linearen als auch die verzweigten Polymere für alle Molekulargewichte bei $8 - 32 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Eigenschaften von telechelen bioziden Polymeren und hydrophilen Polykationen in einem einzigen Molekül vereint werden. Dazu wurden telechele PMOx mit bioziden Endgruppen hergestellt und das Polymerrückgrat anschließend zu PEI hydrolysiert. Die Polymere wurden systematisch auf den Einfluss ihrer Endgruppen und ihres Molekulargewichts auf die bioziden Eigenschaften untersucht.

3.4.2 Synthese von telechelen Poly(2-methyl-2-oxazolinen) mit quartären Ammoniumendgruppen

Um die Wirkungsweise der bioziden Polymere untersuchen zu können, wurden zunächst Poly(2-methyl-2-oxazoline) (PMOx) über eine lebende kationische Ringöffnungspolymerisation synthetisiert und anschließend mit *N,N*-Dimethylalkylaminen terminiert. Dabei wurden telechele Polymere mit bioziden quartären Ammoniumendgruppen mit Alkylketten von Octyl- (C8) bis zu einer Hexadecylgruppen (C16) erhalten. Zudem sollte der Polymerisationsgrad des Polymers C12-PMOx-C12 von 10 bis 60 variiert werden (s. **Abbildung 3.4.2.1**).

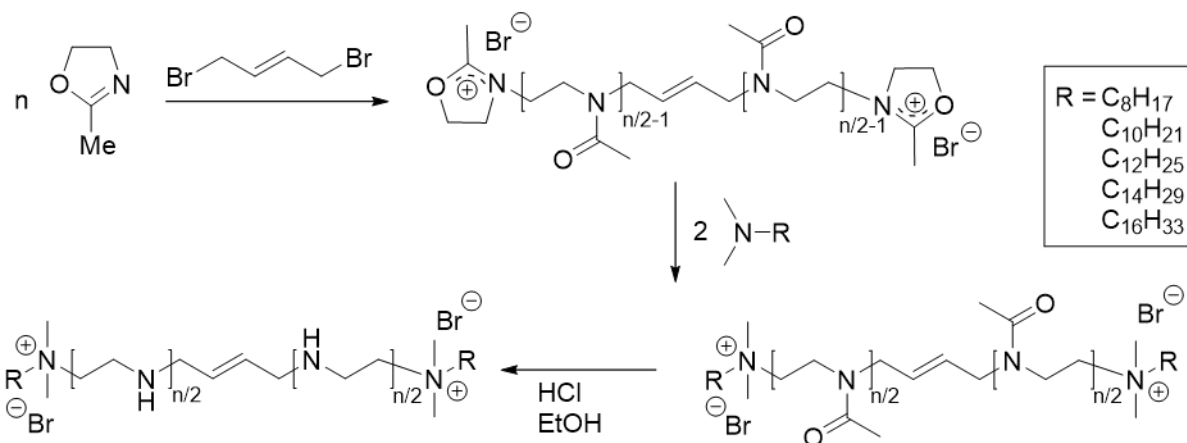


Abbildung 3.4.2.1: Schematischer Reaktionsverlauf für die Polymerisation von Poly(2-methyl-2-oxazolin), gefolgt von ihrer Endgruppenfunktionalisierung mit quartären Ammoniumgruppen und anschließender Hydrolyse des Polymerrückgrats zu Poly(ethylenimin).⁸⁹

Die telechelen PMOx wurden mit DBB als Initiator in trockenem Chloroform polymerisiert und anschließend mit *N,N*-Dimethylalkylaminen terminiert. Die Charakterisierung der so erhaltenen telechelen Polymere erfolgte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und soll nachfolgend am Beispiel von C14-PMOx₃₁-C14 exemplarisch dargestellt werden (s. **Abbildung 3.4.2.2a**). Das Integral des Signals **1** bei einer chemischen Verschiebung von 5.62 ppm kann dem Initiator DBB zugeordnet werden und wird analog zu den Auswertungen aus **Kapitel 3.1** zur Referenzierung verwendet. Anhand der Integrale der Signale bei 2.06 und 3.51 ppm, die eindeutig den Methyl- und Methylengruppen des PMOx-Rückgrades zugeordnet werden können, lässt sich ein Polymerisationsgrad von 31 bestimmen. Die Signale bei 0.85 – 1.78 ppm und 3.15 ppm werden durch die Protonen des Terminierungsmittels erzeugt. Da das Signal von Position **8** (1.78 ppm) nur durch eine erfolgreiche Terminierung erzeugt wird, wurde dieses zur Bestimmung des

Terminierungsgrads verwendet. Der resultierende Terminierungsgrad von 99 % deutet auf eine quantitative Terminierung hin.

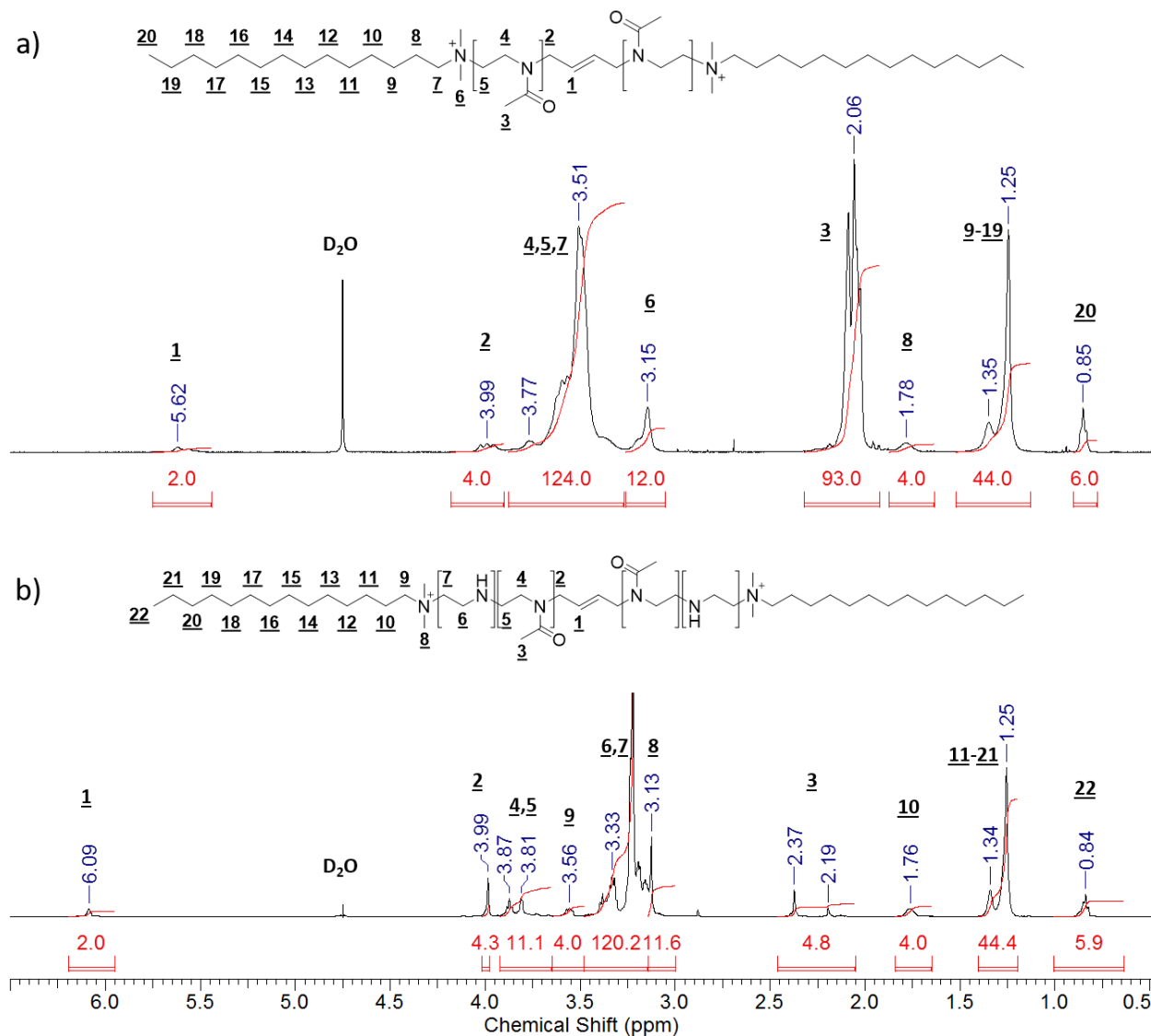


Abbildung 3.4.2.2: ¹H-NMR-Spektrum eines mit *N,N*-Dimethyltetradecylamin (C14) terminierten a) Poly(2-methyl-2-oxazolins) (C14-PMOx₃₁-C14) und eines b) Poly(ethylenimins) (C14-PEI₃₁-C14) aufgenommen in D₂O mit einer Resonanzfrequenz von 400 MHz.⁸⁹

In **Tabelle 3.4.2.1** und **Tabelle 3.4.2.2** sind die Ergebnisse der Charakterisierung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie und GPC aller C_x-PMOx_x-C_x aufgeführt. Alle dargestellten PMOx weisen eine nahezu vollständige Funktionalisierung mit tertiären Aminogruppen von mindestens 90 % auf.

Tabelle 3.4.2.1: Zusammenfassung der Polymerisationsgrade, der Molekulargewichte und der Funktionalisierungsgrade der telechelen C12-PMO_x-C12.

	DP _{NMR} ^{a)}	M _{n,NMR} ^{a)} [g mol ⁻¹]	M _{n,GPC} ^{b)} [g mol ⁻¹]	Đ	Terminierungsgrad F _{NMR} ^{d)}
C12-PMO _{x11} -C12	11	1600	1200	1.14	98 %
C12-PMO _{x22} -C12	22	2500	2000	1.24	98 %
C12-PMO _{x32} -C12	32	3400	3000	1.22	96 %
C12-PMO _{x44} -C12	42	4200	4100	1.21	93 %
C12-PMO _{x76} -C12	76	7100	6300	1.31	95 %

a) Ermittelt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Methylgruppe der MO_x-Wiederholungseinheit bei 1.86 – 2.41 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm.

b) Bestimmt mittels Gelpermeationschromatographie anhand der Precursor-Polymere vor der Terminierung.

c) Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Endgruppen bei 1.78 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm unter der Annahme einer beidseitigen Endgruppenfunktionalisierung.

Tabelle 3.4.2.2: Zusammenfassung der Polymerisationsgrade, der Molekulargewichte und der Terminierungsgrade der telechelen Cx-PMOx₃₀-Cx.

	DP _{NMR} ^{a)}	M _{n,NMR} ^{a)} [g/mol]	Funktionalisierungsgrad F ^{d b)}
C8-PMOx ₃₂ -C8	32	3200	99 %
C10-PMOx ₃₃ -C10	33	3400	100 %
C14-PMOx ₃₁ -C14	31	3300	99 %
C16-PMOx ₃₁ -C16	31	3400	90 %

a) Ermittelt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Methylgruppe der MOx-Wiederholungseinheit bei 1.86 – 2.41 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm.

b) Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Endgruppen bei 1.78 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm unter der Annahme einer beidseitigen Endgruppenfunktionalisierung.

Um telechele polykationische Polymere zu erhalten, wurde das Polymerrückgrat der Cx-PMOx_x-Cx nach einer Versuchsvorschrift von Hoogenboom et al. in einer Ethanol/Salzsäure/Wasser-Lösung für 16 h zu Poly(ethylenimin) (PEI) hydrolysiert und die Polymere durch Dialyse in Wasser aufgereinigt.¹⁸³ Die resultierenden Cx-PEI_x-Cx wurden ebenfalls mittels ¹H-NMR-Spektroskopie charakterisiert. In **Abbildung 3.4.2.2b** ist beispielhaft das ¹H-NMR-Spektrum von C14-PEI₃₁-C14 dem Spektrum des entsprechenden C14-PMOx₃₁-C14 gegenübergestellt. Die Integrale der Signale der Protonen des Initiators und des Terminierungsmittels ändern sich durch die Hydrolyse nicht. Jedoch wird das Signal der Methylengruppen des Polymerrückgrats in die Protonen der Methylengruppen der PEI-Wiederholungseinheiten bei 3.15 – 3.45 ppm und der nicht hydrolysierten PMOx-Wiederholungseinheiten bei 3.81 – 3.87 ppm aufgespalten. Zudem wird das Signal der Methylgruppen der verbliebenen PMOx-Einheiten in zwei Signale bei 2.19 ppm und 2.37 ppm aufgespalten. Aus den Integralen der Signale des Polymerrückgrats lässt sich ein Hydrolysegrad von 91 % ermitteln. Die restlichen Cx-PEI_x-Cx wurden analog charakterisiert und die Ergebnisse

sind in **Tabelle 3.4.2.3** aufgeführt. Alle Polymere weisen einen Hydrolysegrad von 89 – 93 % auf und sind somit nahezu vollständig zu PEI umgesetzt.

Tabelle 3.4.2.3: Zusammenfassung der Polymerisationsgrader, der Molekulargewichte, der Terminierungsgrade und der Hydrolysegrade der C_x-PEI_x-C_x.

	DP _{NMR} ^{a)}	M _{n,NMR} ^{a)} [g/mol]	Terminierungsgrad (F ^d _{NMR}) ^{b)}	Hydrolysegrad (H ^d _{NMR}) ^{c)}
C12-PEI ₁₁ -C12	11	1100	97 %	89 %
C12-PEI ₂₂ -C12	22	1700	93 %	93 %
C12-PEI ₃₂ -C12	32	2200	93 %	93 %
C12-PEI ₄₂ -C12	42	2700	92 %	90 %
C12-PEI ₇₆ -C12	76	4200	100 %	92 %
C8-PEI ₃₂ -C8	32	2000	100 %	92 %
C10-PEI ₃₃ -C10	33	2200	97 %	92 %
C14-PEI ₃₁ -C14	31	2100	99 %	91 %
C16-PEI ₃₁ -C16	31	2300	92 %	92 %

a) Ermittelt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Methylgruppe der MOx-Wiederholungseinheit bei 1.86 – 2.41 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm.

b) Bestimmt mittels ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses der Integrale der Endgruppen bei 1.78 ppm und des Initiators bei 5.62 ppm unter der Annahme einer beidseitigen Endgruppenfunktionalisierung.

c) Ermittelt durch ¹H-NMR-Spektroskopie anhand des Verhältnisses des Integrals des PEI-Rückgrats bei 3.15 – 3.45 ppm und des Integrals aller Methylengruppen des Polymerrückgrats (3.15 – 3.90 ppm).

3.4.3 Untersuchung der Antimikrobielle Wirksamkeit der telechelen Polymere

Die antimikrobielle Aktivität der synthetisierten Polymere wurde gegen die grampositiven Bakterien *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) und die gramnegativen Bakterien *Escherichia coli*

(*E. coli*) getestet. Dazu wurde die minimal inhibierende Konzentration (MIC) der Polymere gegen die jeweiligen Bakterienstämme bestimmt. Der MIC-Wert gibt die Konzentration an, bei der 99 % der Bakterien am Wachstum gehemmt werden. Zur Bestimmung des MIC-Wertes wurden 10^5 Zellen mL^{-1} mit verschiedenen Konzentrationen an Polymer für 24 h bei 37 °C inkubiert. Die niedrigste Konzentration, bei der keine Trübung auftritt, ist die MIC-Konzentration.

3.4.4 Aufbau der Zellwände von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien

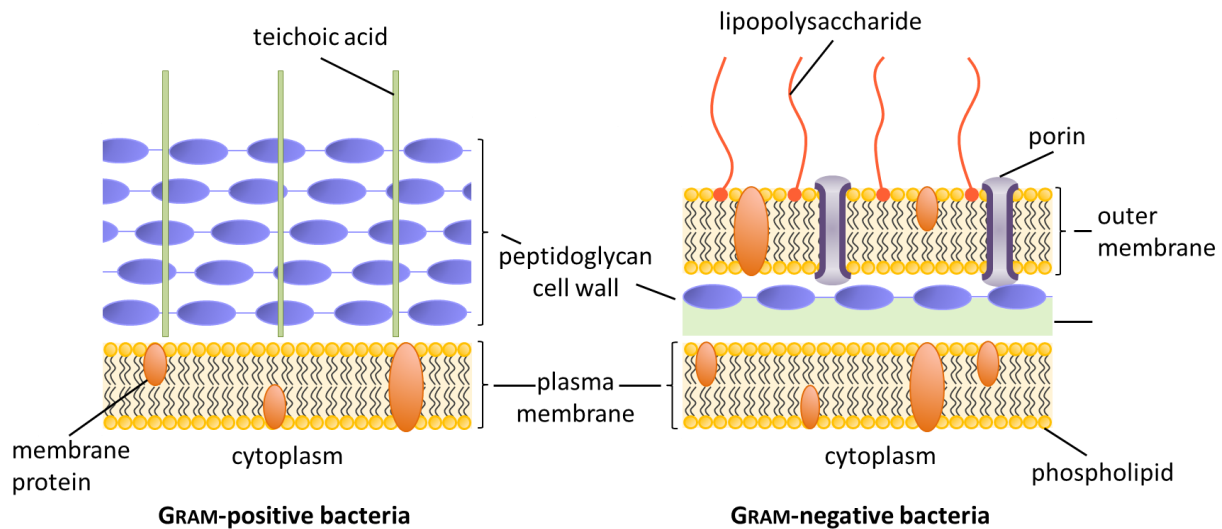


Abbildung 3.4.4.1: Schematische Darstellung des Aufbaus der Zellwand von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien.⁶⁷

Um den Wirkmechanismus der Polymere gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien zu verstehen, soll zunächst der Aufbau der bakteriellen Zellwände betrachtet werden (s. **Abbildung 3.4.4.1**).⁶⁷ Bakterien gehören zu den Prokaryoten. Ihre Zellen werden von einer stabilen Zellwand umgeben, deren Aufbau sich von Gram-positiven und Gram-negativen Bakterien unterscheidet. Gram-positive Bakterien, wie *S. aureus* besitzen eine zytoplasmatische Phospholipidmembran, welche durch eine dicke Zellwand stabilisiert wird. Nach außen ist die Membran negativ geladen. Die Zellwand besteht aus Polysacchariden, welche durch kurze Peptide miteinander verbunden sind und ist von Teichonsäuren durchzogen. Insgesamt ist die Zellwand bis zu 80 nm dick.

Gram-negative Bakterien besitzen ebenfalls eine zytoplasmatische Membran aus Phospholipiden. Diese ist durch eine dünne Zellwand aus Peptidoglykan umgeben. Zusätzlich werden die Bakterien durch eine äußere Membran geschützt. Calciumionen stabilisieren die Zellwand und die Membranen. Die äußere Membran ist durch Lipopolysaccharide negativ geladen.

3.4.5 Einfluss der Endgruppen auf die antimikrobielle Wirksamkeit

Zunächst wurde die antimikrobielle Aktivität der PMOx mit unterschiedlichen Alkylendgruppen von Octyl- bis Hexadecylgruppen (C8 - C16) bestimmt. Dazu wurden PMOx mit vergleichbaren Polymerisationsgraden von 31 – 33 Wiederholungseinheiten mit den verschiedenen Endgruppen gegen *S. aureus* und *E. coli* getestet. Wie in **Abbildung 3.4.5.1** zu sehen ist, weist C₈-PMOx₃₂-C₈ mit einem MIC-Wert von 1200 µg mL⁻¹ eine schwache Wirksamkeit gegen *S. aureus* auf. Mit steigender Länge der Alkylkette der Endgruppe, nimmt die antimikrobielle Aktivität zu, sodass die PMOx mit C14 – C16-Endgruppen eine moderate Wirksamkeit von 165 µg mL⁻¹ zeigen. Gegen *E. coli* sind alle PMOx mit MIC-Werten über 1000 µg mL⁻¹ nur sehr schwach aktiv. Dieses Verhalten ist vergleichbar mit dem anderer telecheler PMOx. So beobachteten Waschinski et al. keine signifikante Wirksamkeit gegen den gramnegativen Stamm *E. coli*.⁶ Gegen *S. aureus* zeigen die hier synthetisierten PMOx eine etwas geringere Aktivität als die literaturbekannten telechelen PMOx, deren aktivsten Poly(oxazoline) einen MIC-Wert von 1 µg mL⁻¹ haben.²⁰⁸ Dies kann dadurch erklärt werden, dass diese Polymere einen starken Satellitengruppeneffekt aufweisen. Dieser kommt dadurch zustande, dass die Alkylkette der Initiatorgruppe um 2 Methylengruppen kürzer ist als die terminale Endgruppe mit einer quartären Ammoniumgruppe. Da die Endgruppen in dieser Arbeit beide durch den Terminierungsschritt in das Polymer eingeführt wurden, sind diese gleich und entsprechen somit nicht dem optimalen Verhältnis der Endgruppen zueinander. Dennoch entspricht die Zunahme der bioziden Wirksamkeit mit zunehmender Länge der Endgruppen dem Verhalten der literaturbekannten telechelen bioziden PMOx.

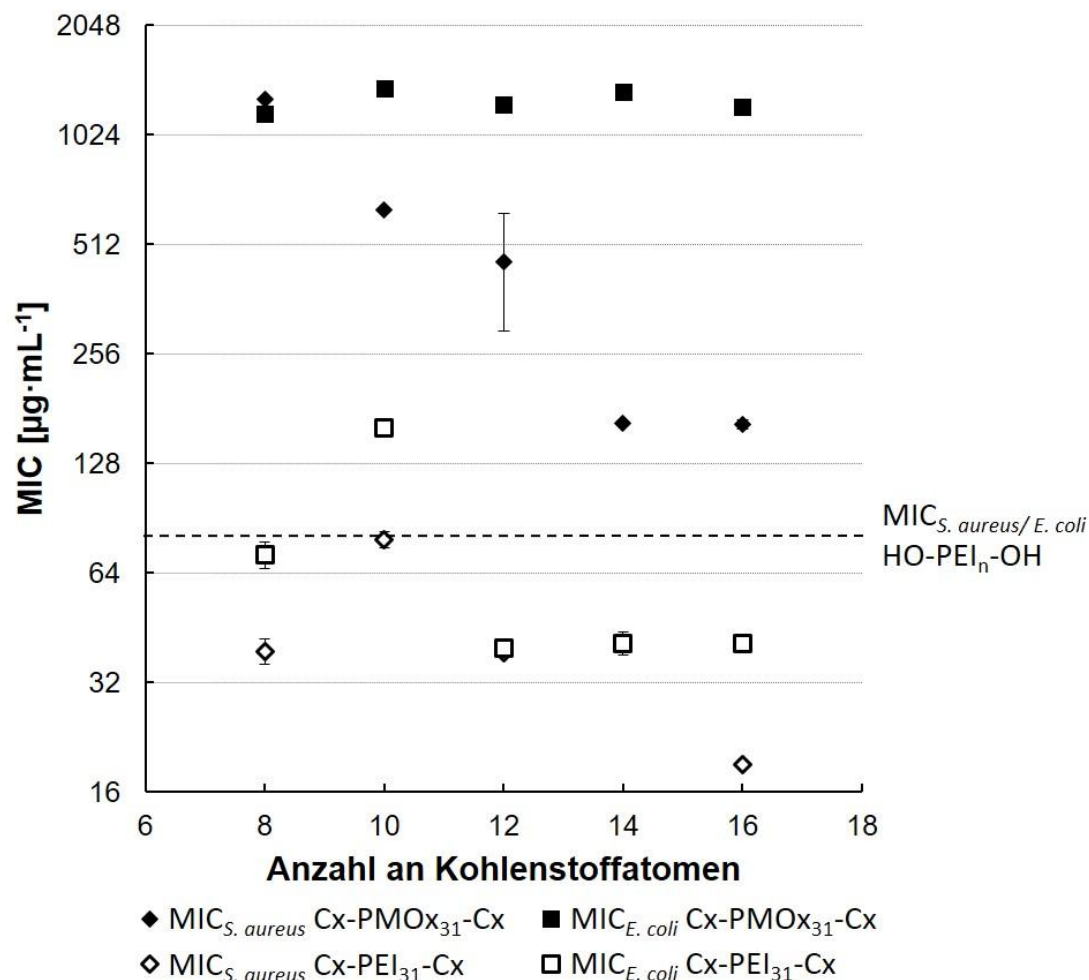


Abbildung 3.4.5.1: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von endgruppenfunktionalisierten Cx-PMOx₃₁-Cx und Cx-PEI₃₁-Cx gegen *S. aureus* und *E. coli* in Abhängigkeit der Länge der Alkylkette der Endgruppe.⁸⁹

Durch die Hydrolyse des Polymerrückgrats zu Poly(ethylenimin) (PEI) konnte die antimikrobielle Aktivität aller Polymere gesteigert werden. **Abbildung 3.4.5.1** zeigt, dass die MIC-Werte aller PEI sowohl gegen *S. aureus* als auch *E. coli* zwischen 30 und 130 µg mL⁻¹ liegen. Damit ist die Wirksamkeit dieser Polymere vergleichbar oder leicht höher als die eines OH-terminierten PEI, welches einen MIC-Wert von 82 µg mL⁻¹ gegen *S. aureus* und einen MIC-Wert von 78 µg mL⁻¹ gegen *E. coli* hat. Einzig die Aktivität von C16-PEI₃₁-C16 ist mit einem MIC-Wert von 18 µg mL⁻¹ gegen *S. aureus* viermal so hoch wie die des reinen PEI. Die Zunahme der MIC-Werte sowohl gegenüber der Cx-PMOx-Cx Polymere als auch gegenüber des OH-terminierten PEIs weisen auf einen synergistischen Effekt zwischen den Endgruppen und dem Polymerrückgrad hin.

3.4.6 Einfluss des Polymerisationsgrades auf die antimikrobielle Wirksamkeit

Um den Einfluss der quartären Ammoniumendgruppen und des PEI-Polymerrückgrats auf die biozide Wirksamkeit näher zu untersuchen, wurden C12-PMO_x-C12 und OH-PEI_x-OH mit unterschiedlichen Polymerisationsgraden synthetisiert. In **Abbildung 3.4.6.1** ist zu sehen, dass die antimikrobielle Aktivität der telechelen PMO_x mit steigendem Polymerisationsgrad abnimmt. Während C12-PMO_{x11}-C12 mit einem MIC_{*S. aureus*} von $23 \pm 7 \mu\text{g mL}^{-1}$ sehr aktiv ist, erhöht sich der MIC_{*S. aureus*} auf $142 \mu\text{g mL}^{-1}$ bei einer Verdopplung der Anzahl an Wiederholungseinheiten und auf $2500 \mu\text{g mL}^{-1}$ bei 75 Wiederholungseinheiten. Eine solch starke Abhängigkeit der antimikrobiellen Wirksamkeit von der Kettenlänge konnte bisher nicht für C12-terminierte PMO_x beobachtet werden. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten ist, dass bei den beidseitig C12-terminierten PMO_x ein Satellitengruppeneffekt vorliegt. Um dies zu überprüfen, wurde der Einfluss des Polymerisationsgrades des Polymers Oktyl-PMO_x-C12, bei welchem bereits ein Satellitengruppeneffekt nachgewiesen wurde, untersucht. **Abbildung 3.4.6.2** ist zu entnehmen, dass die Aktivitäten der telechelen Polymere C12-PMO_x-C12 und Oktyl-PMO_x-C12 beide mit steigendem Molekulargewicht abgeschwächt werden. Dies kann durch den Mechanismus des Satellitengruppeneffekts, nach dem die beiden Endgruppen gemeinsam die Zellmembran der Bakterien durchdringen. Ein erhöhtes Molekulargewicht bewirkt eine Erhöhung der räumlichen Trennung der Endgruppen, wodurch ein kooperatives Eindringen erschwert und die antimikrobielle Aktivität herabgesetzt wird.

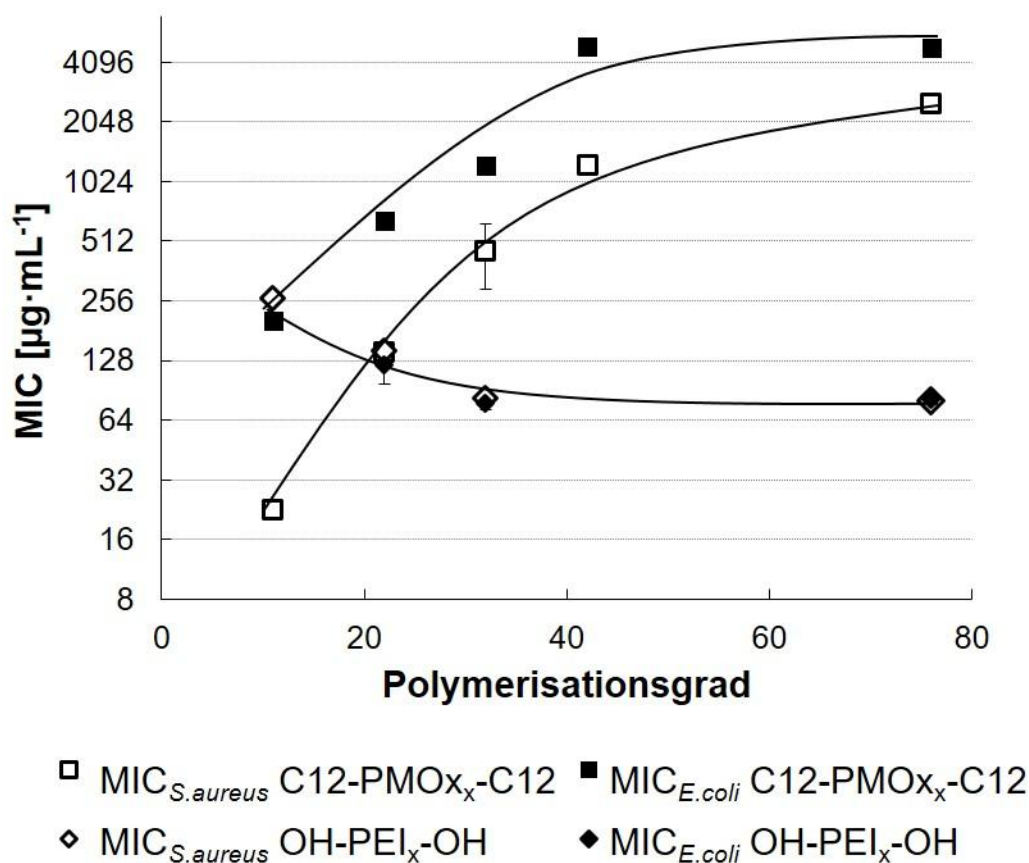


Abbildung 3.4.6.1: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von C12-PMOx_x-C12 und OH-PEI_x-OH gegen *S. aureus* und *E. coli* in Abhängigkeit ihres Polymerisationsgrades.⁸⁹

Das lineare PEI weist ein entgegengesetztes Verhalten auf. Sowohl gegen *S. aureus* als auch gegen *E. coli* steigt die antimikrobielle Aktivität bei niedrigen Polymerisationsgraden an. Ab einem Polymerisationsgrad von 40 bleibt der MIC-Wert mit etwa 80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ konstant. Dies entspricht dem Verhalten anderer hydrophiler Polykationen.²¹¹ Dies war zu erwarten, das getestete PEI keine wirksamen Endgruppen aufweist und somit nach einem anderen Wirkmechanismus aktiv ist, als die telechelen antimikrobiellen PMOx mit quartären Amoniumendgruppen.

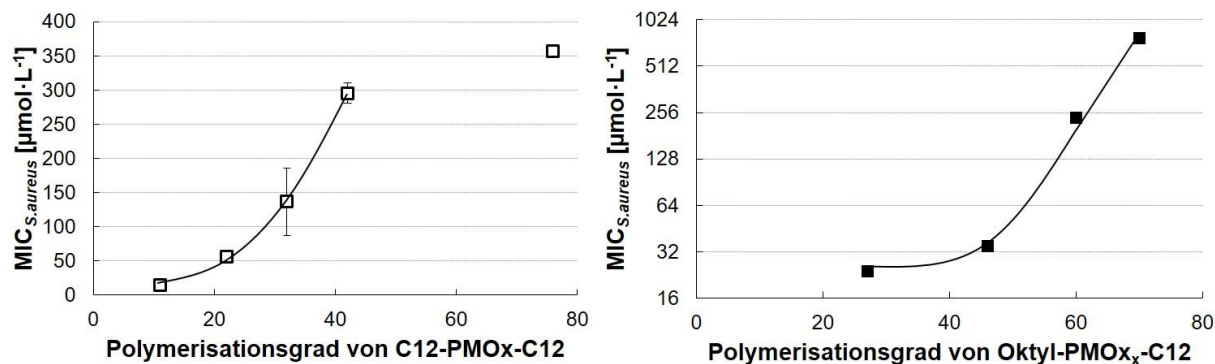


Abbildung 3.4.6.2: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von telechelen C12-PMOx_x-C12 (links) und Oktyl-PMOx_x-C12 (mit 1-Bromoctan gestartet) (rechts) gegen *S. aureus* in Abhängigkeit ihres Polymerisationsgrades.⁸⁹

In **Abbildung 3.4.6.3** sind die MIC-Werte der C12-PEI_x-C12 mit unterschiedlichen Polymerisationsgraden zu sehen. Gegen *E. coli* können für alle Polymere MIC-Werte von 40 bis 80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ beobachtet werden. Wie das lineare PEI ohne biozide Endgruppen zeigen sie somit keine Abhängigkeit vom Molekulargewicht auf. Die antimikrobielle Aktivität wird somit durch das polykationische Polymerrückgrat hervorgerufen. Gegen *S. aureus* hingegen lässt sich eine Zunahme des MIC-Wertes von 3 $\mu\text{g mL}^{-1}$ für C12-PMOx₁₁-C12 auf 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ für C12-PEI₇₆-C12 beobachten. Dies zeigt, dass die Wirksamkeit durch den Satellitengruppeneffekt der Endgruppen dominiert wird. Insgesamt sind die MIC-Werte niedriger als die der C12-PMOx_x-C12-Derivate, die durch den Satellitengruppeneffekt hervorgerufen werden, und als die der OH-PEI_x-OH Polymere, die ihre Wirksamkeit, durch das polykationische Rückgrat erhalten. Dies deutet auf einen synergetischen Effekt der beiden Mechanismen hin. Aus **Abbildung 3.4.6.1** geht hervor, dass bei kurzkettigen Polymeren der Endgruppeneffekt überwiegen sollte. Bei einem Polymerisationsgrad von 20 sollte der Beitrag beider Mechanismen gleich sein und bei höheren Molekulargewichten sollte die biozide Wirksamkeit durch das polykationische Polymerrückgrat bewirkt werden.

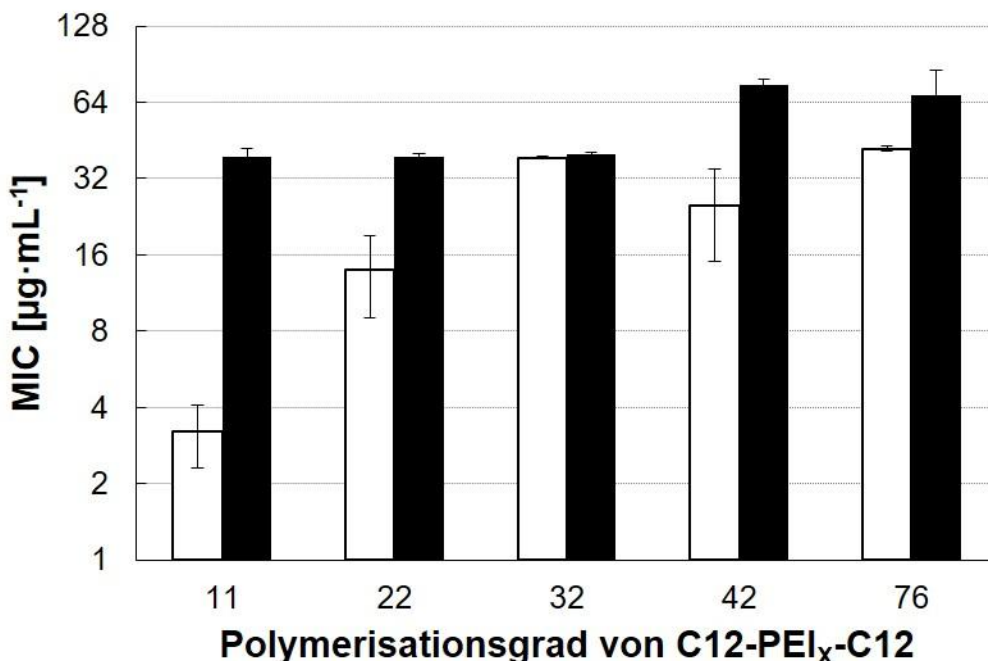
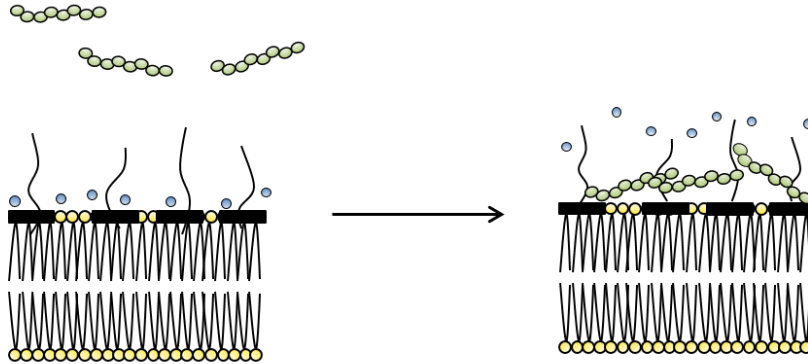


Abbildung 3.4.6.3: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von endgruppenfunktionalisierten C12-PEI_x-C12 gegen *S. aureus* (weiß) und *E. coli* (schwarz) abhängig vom Polymerisationsgrad.⁸⁹

3.4.7 Untersuchung des Wirkmechanismus der telechelen Poly(ethylenimine)

Um zu klären, welcher Mechanismus tatsächlich vorliegt, wurde die Aktivität des Polymerrückgrats unterdrückt. Die genaue Wirkweise von PEI ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Man ist sich jedoch sicher, dass hydrophile Polykationen mit ihrer positiven Ladung elektrostatische Wechselwirkungen mit der negativ geladenen Zellmembran eingehen. Daraus können sich Cluster ergeben, welche das Potential der Membran stören und zur Zerstörung der Zellmembran führen. Es wird davon ausgegangen, dass die hydrophilen Polykationen und insbesondere PEI dabei Ca²⁺-Ionen austauschen. Diese fungieren als wichtige Stabilisatoren der Membran. Durch den Ionenaustausch wird die Membran geschwächt und die Membran kann leichter zerstört werden. Durch Zugabe eines Überschusses an Ca²⁺-Ionen kann ein Austausch mit den Polykationen verhindert und somit ihre antimikrobielle Wirksamkeit unterdrückt werden (s. **Abbildung 3.4.7.1**).

Wirkmechanismus von hydrophilen Polykationen



Inhibierung des Wirkmechanismus durch Überschuss an Ca^{2+} -Ionen

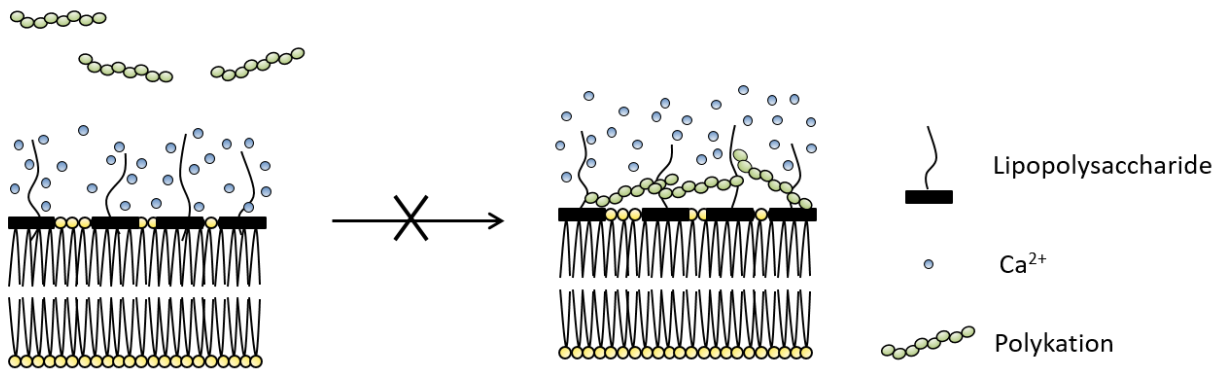


Abbildung 3.4.7.1: Schematische Darstellung der Wirkweise von hydrophilen Polykationen durch den Austausch von Ca^{2+} -Ionen (oben) und der Inhibierung des Austauschs in Gegenwart eines Ca^{2+} -Überschusses.

Zunächst wurde der MIC-Wert von HO-PEI₃₀-OH in Gegenwart einer $80 \times 10^{-3} \text{ M}$ CaCl_2 -Lösung gemessen. Die Anwesenheit der Ca^{2+} -Ionen bewirkte eine Verschlechterung sowohl des MIC_{*S. aureus*} als auch des MIC_{*E. coli*} von etwa $40 \mu\text{g mL}^{-1}$ auf über $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$. Dies bestätigt den Effekt der Ca^{2+} -Ionen auf den Wirkmechanismus von PEI. Daher wurden die C12-terminierten PEI ebenfalls mit einem Überschuss an Ca^{2+} -Ionen versetzt und ihre MIC-Werte erneut bestimmt. Diese sind in **Abbildung 3.4.7.2** dargestellt. Gegen *S. aureus* kann bis zu einem Polymerisationsgrad von 40 kein Einfluss der Ca^{2+} -Ionen auf den MIC-Wert beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass für die kurzkettigen C12-PEI_x-PEI die Endgruppen für die Wirkweise verantwortlich sind. Der MIC-Wert des Polymers C12-PEI₇₆-C12 wird durch die Zugabe des CaCl_2 um das 10-fache auf $512 \mu\text{g mL}^{-1}$ erhöht. Somit geht die antimikrobielle Wirksamkeit hauptsächlich vom Polymerrückgrat aus. Anhand der Ergebnisse von **Abbildung 3.4.5.1** wurde

dies bereits für Polymere ab 20 Wiederholungseinheiten erwartet. Die Abweichung kann durch einen möglichen synergistischen Effekt des Polymerrückgrats und der Endgruppen erklärt werden.

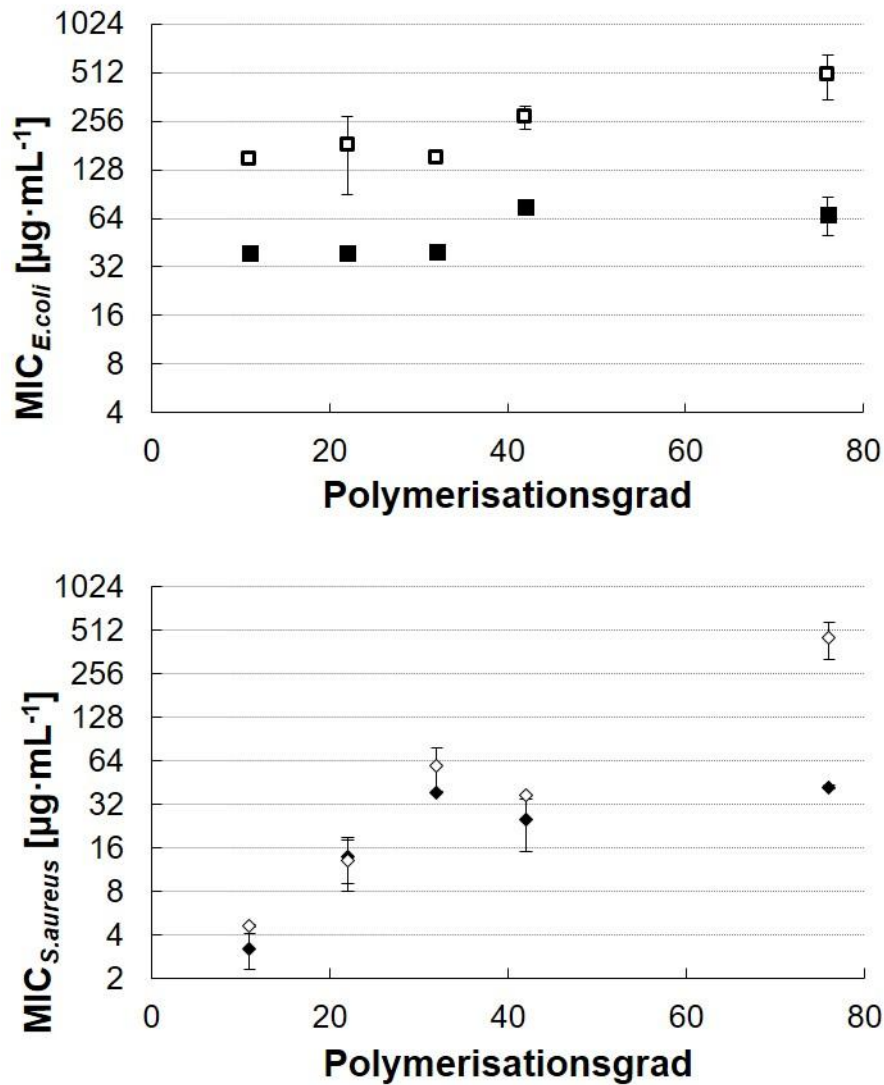


Abbildung 3.4.7.2: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von endgruppenfunktionalisierten C12-PEI_x-C12 mit unterschiedlichen Polymerisationsgraden gegen *E. coli* (oben) und *S. aureus* (unten) ohne (schwarz) und mit (weiß) der Zugabe von 80×10^{-3} M CaCl₂. Alle MIC-Tests wurden mindestens zwei Mal durchgeführt und die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.⁸⁹

Gegen *E. coli* haben sich alle MIC-Werte der C12-PEI_x-C12 mindestens verdoppelt. Die Anwesenheit der Ca²⁺-Ionen hemmt somit die Wirksamkeit der PEI signifikant. Dies zeigt, dass

das PEI-Rückgrat für die antimikrobielle Wirksamkeit verantwortlich ist. Das war zu erwarten, da die doppelte Membran der gramnegativen Bakterien einen Angriff über die Endgruppen erschwert. Da die MIC-Werte jedoch alle unterhalb der entsprechenden PMOx-Derivate liegen, kann davon ausgegangen werden, dass auch gegen *E. coli* ein synergistischer Effekt des Rückgrats und der Endgruppen vorliegt.

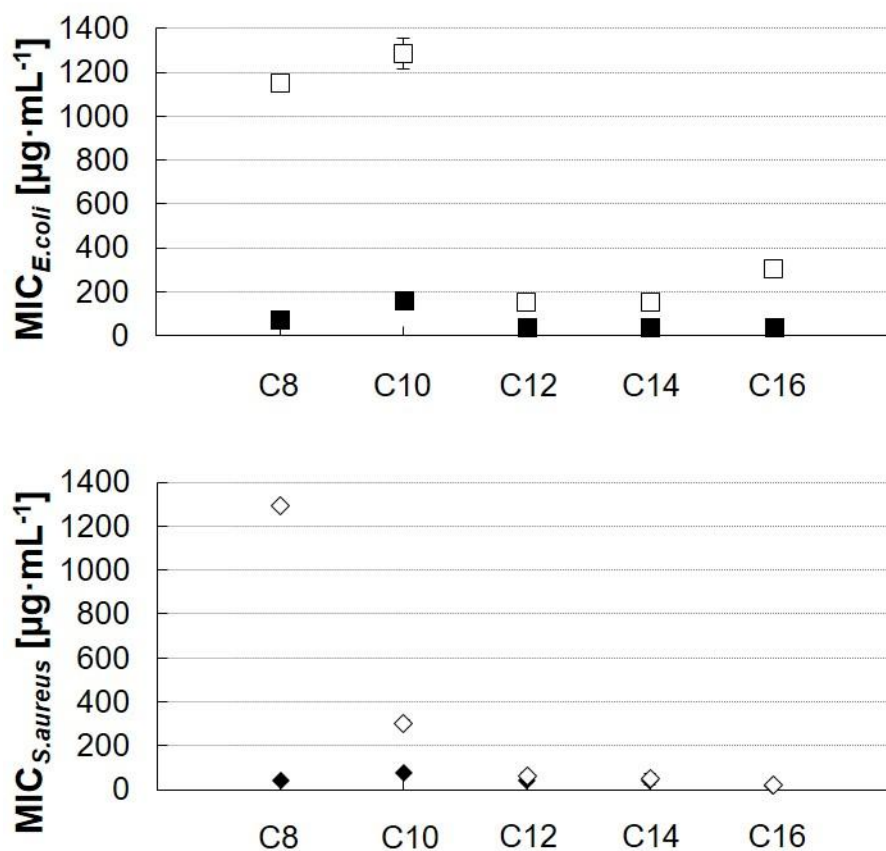


Abbildung 3.4.7.4: Antimikrobielle Aktivität (MIC-Werte) von endgruppenfunktionalisierten Cx-PEI₃₁-Cx mit unterschiedlichen Endgruppen gegen *E. coli* (oben) und *S. aureus* (unten) ohne (schwarz) und mit (weiß) der Zugabe von 80 x 10⁻³ M CaCl₂. Alle MIC-Tests wurden mindestens zwei Mal durchgeführt und die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar.⁸⁹

Um dies genauer zu untersuchen, wurde der Einfluss der Ca²⁺-Ionen auf die PEI mit unterschiedlichen Endgruppen getestet. In **Abbildung 3.4.7.3** sind die Ergebnisse dargestellt. Gegen *E. coli* konnte wie erwartet für alle PEI eine Erhöhung des MIC-Werts und damit eine dominierende Aktivität des Polymerrückgrats beobachtet werden. Allerdings ist die Diskrepanz der MIC-Werte der PEI mit C8 und C10-Endgruppen mit einem Faktor von 8-16 wesentlich größer als bei den PEI mit C12 – C16-Endgruppen. Deren MIC-Werte verschlechtern sich nur um einen

Faktor von 4 – 7. Womit ihre Aktivität auch in Präsenz der Ca^{2+} -Ionen signifikant höher ist als die der entsprechenden PMOx-Derivate.

Gegen *S. aureus* ist nur für die PEI mit C8 und C10-Endgruppen eine signifikante Abschwächung der antimikrobiellen Aktivität durch die Ca^{2+} -Ionen zu beobachten. Die Wirksamkeit der PEI mit C12 – C16-Endgruppen wird durch die CaCl_2 -Lösung nicht beeinflusst. Dies zeigt, dass die Endgruppen den Wirkmechanismus dieser Polymere dominiert.

Zusätzlich zu den genannten Bakterienstämmen wurde das Polymer C16-PEI₃₁-C16 gegen den grampositiven Stamm *S. mutans* ($\text{MIC}_{S. mutans} = 8 \pm 2,8 \mu\text{g mL}^{-1}$) und die beiden gramnegativen Stämme *K. pneumoniae* ($\text{MIC}_{K. pneumoniae} = 71 \pm 3 \mu\text{g mL}^{-1}$) und *P. aeruginosa* ($\text{MIC}_{P. aeruginosa} = 72 \pm 6 \mu\text{g mL}^{-1}$) getestet. Die Zugabe von CaCl_2 ergab keine Veränderung des MIC-Werts gegen *S. mutans* ($\text{MIC}_{S. mutans} = 8 \pm 2,8 \mu\text{g mL}^{-1}$). Dies ist analog zu dem Verhalten gegen *S. aureus* und bestätigt die Annahme, dass die Wirksamkeit gegen grampositive Bakterien durch den Mechanismus der Endgruppen bestimmt wird. Die MIC-Werte der gramnegativen Bakterienstämme erhöhten sich um einen Faktor von etwa 16 in Anwesenheit der Ca^{2+} -Ionen ($\text{MIC}_{K. pneumoniae} = 1163 \pm 5 \mu\text{g mL}^{-1}$, $\text{MIC}_{P. aeruginosa} > 1200 \mu\text{g mL}^{-1}$). Dies zeigt, dass das Polymerrückgrat für die antimikrobielle Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien verantwortlich ist.

3.4.8 Zusammenfassung

Telechele antimikrobielle PMOx mit hydrophoben quartären Ammoniumendgruppen, die selektiv gegen grampositive Bakterienstämme aktiv sind, konnten durch Hydrolyse des Polymerrückgrats zu PEI mit einer weiteren antimikrobiell aktiven Funktion ausgestattet werden. Dadurch konnte die Aktivität der telechelen PMOx, die mit einem MIC-Wert von $2000 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen den gramnegativen Bakterienstamm *E. coli* kaum Wirkung zeigten, signifikant gesteigert werden. So sind die telechelen PEI mit MIC-Werten von $40 - 160 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *E. coli* und $20 - 40 \mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *S. aureus* deutlich aktiver als die entsprechenden PMOx-Derivate. Um den Einfluss des Polymerrückgrats und der Endgruppen auf den Wirkmechanismus näher zu untersuchen, wurde die aus der Literatur bekannte Tatsache ausgenutzt, dass die Wirkung von PEI durch Ca^{2+} -Ionen ausgeschaltet werden kann. Die PEIs mit C8 und C10 Endgruppen zeigten ähnlich wie lineares PEI ohne antimikrobielle Endgruppen in der Gegenwart von Ca^{2+} -Ionen keine Aktivität gegen *E. coli*. Die Aktivität der PEIs mit längeren Alkylketten wurde ebenfalls durch die Ca^{2+} -Ionen herabgesetzt. Allerdings war die Deaktivierung in diesem Fall nicht so stark ausgeprägt, was auf

einen synergistischen Effekt der Endgruppen und des Polymerrückgrats hindeutet. Gegen *S. aureus* konnte ein ähnliches Verhalten für die PEIs mit verschiedenen Endgruppen beobachtet werden. Die Variation des Polymerisationsgrades verdeutlichte, dass die telechelen PEIs einen starken Satellitengruppen-Effekt aufweisen. Dieser wurde durch die starke Abhängigkeit der antimikrobiellen Wirksamkeit vom Molekulargewicht bestätigt. Erst ab einer Kettenlänge von etwa 80 Wiederholungseinheiten überwiegt der Effekt des Polymerrückgrats.

Es konnte gezeigt werden, dass die Wirkungsmechanismen von telechelen bioziden Polymeren und hydrophilen Polykationen in einem einzigen Molekül erfolgreich vereint werden konnten. Dies führte zu einem synergistischen Effekt der beiden Wirkungsmechanismen, wodurch eine höhere antimikrobielle Aktivität sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterienstämme erreicht werden konnte. Der Beitrag der beiden Wirkmechanismen kann durch den Polymerisationsgrad kontrolliert werden.

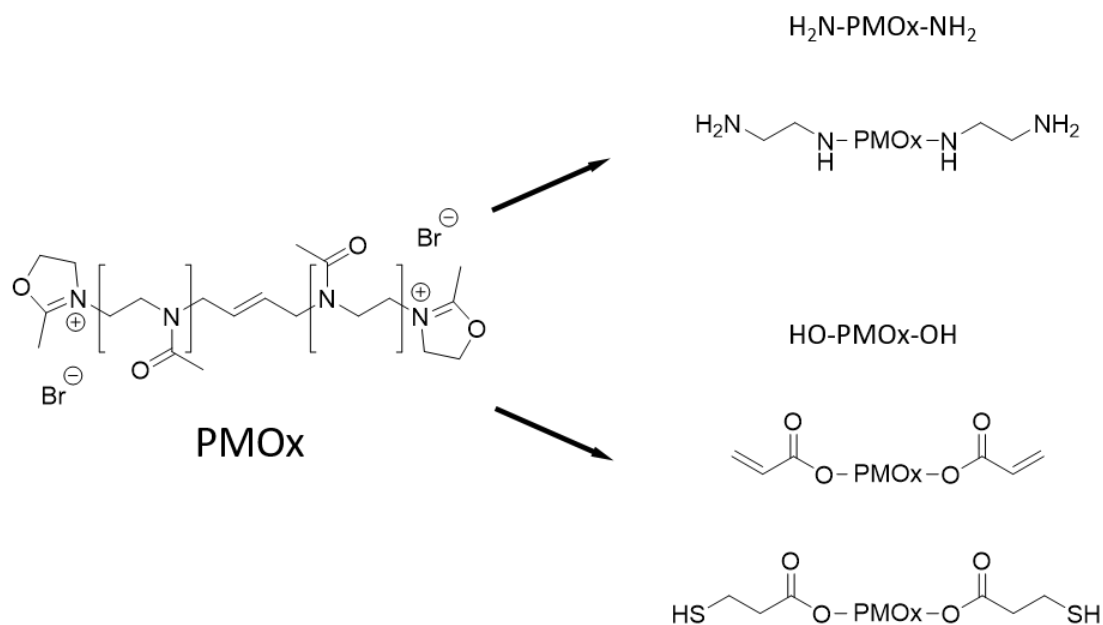
4 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es die Endgruppenfunktionalisierbarkeit von Poly(2-*R*-2-oxazolinen) auszunutzen, um neuartige Polymere mit vielfältigen Eigenschaften und Anwendungsmöglichkeiten zu designen. POx stellen eine große Polymerklasse mit sehr variablen Eigenschaften dar. In der Regel wird hierbei ausgenutzt, dass die Seitengruppe mit verschiedenen Resten ausgestattet werden kann, um die Eigenschaften der Polymere zu steuern. Durch den lebenden kationischen Polymerisationsmechanismus, können POx mit sehr engen Molmassenverteilungen erhalten werden. Gleichzeitig bietet diese Polymerisationsart aber auch die Möglichkeit Endgruppen mit funktionellen Resten einzubauen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden POx mit einem bifunktionellen Initiator polymerisiert und mit verschiedenen funktionellen Endgruppen terminiert. Diese telechelen POx wurden dann in Stufenreaktionen zu hochmolekularen Polymeren umgesetzt, als Makroverlinker in amphiphilen Polymerconetzwerken eingesetzt, um die Struktur von gequollenen APCNs genauer zu ermitteln und hydrolysiert, um antimikrobielle Polymere zu erhalten.

4.1 Endgruppenfunktionalisierte Makromonomere

Im Rahmen dieser Arbeit wurden POx zunächst mit möglichst vielen unterschiedlichen funktionellen Endgruppen ausgestattet. Die so erhaltenen Polymere wurden mittels ^1H -NMR-Spektroskopie analysiert und so der Terminierungsgrad bestimmt. Um die gleichen funktionellen Gruppen an beiden Endgruppen zu erhalten, wurden die Polymerisation mit dem bifunktionellen Initiator 1,4-Dibrom-2-buten gestartet. Die Terminierung der lebenden Kettenenden erfolgte zum einen mittels stickstoffbasierter Terminierungsmittel. Dazu zählte die Terminierung mit einem Azid, um in einer weiteren Umsetzung primäre Aminogruppen an den Kettenenden zu erhalten. Auswertung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie zeigte, dass eine Terminierung zu 98% stattgefunden hat. Zudem wurde eine Terminierung mit EDA durchgeführt, wobei eine primäre und eine sekundäre Aminogruppe an jedem Kettenende erhalten werden konnte. Hierbei konnte eine vollständige Umsetzung der lebenden Kettenenden erzielt werden. Um weitere Endgruppen an den Polymerenden einzubringen, wurden die lebenden Kettenenden mit einer Säure versetzt. Bei dieser Art der Terminierung kommt es zu einem Austausch des negativ geladenen Gegenions am lebenden Kettenende, sodass das Acetat als Endgruppe eingefügt wird. Diese Strategie wurde ausgenutzt, um die Polymere zunächst mit Essigsäure zu terminieren. In einem weiteren Schritt wurden die Kettenenden hydrolysiert. Die Terminierung konnte auch ohne Aufreinigung des

Zwischenprodukts erfolgreich in einer One-Pot-Reaktion durchgeführt werden. Auf diese Weise konnten vollständig terminierte POx mit OH-Endgruppen erhalten werden. Des Weiteren wurden POx erfolgreich mit Acrylsäure und Dithiodipropionsäure terminiert. Die Disulfidbrücke des Dithiodipropionsäure-terminierten POx wurde anschließend gespalten. So konnten POx mit Acrylat- und Thiol-Endgruppen erfolgreich synthetisiert werden. In **Abb. 4.1.1** ist ein Überblick über die eingeführten Endgruppen dargestellt.



4.2 Stufenreaktionen

Die in **Kapitel 4.1** dargestellten endgruppenfunktionalisierten POx konnten erfolgreich als Makromonomere in Stufenreaktionen eingesetzt werden, um hochmolekulare POx zu erhalten. Aufgrund der vielfältigen funktionellen Endgruppen gelang es die Makromonomere über verschiedene Mechanismen zu verlinken.

In einem ersten Schritt wurde POx mit lebenden Kettenenden auf beiden Seiten mit dem bifunktionellen Linker TMPDA verknüpft. Analog zur Terminierung mit tertiären Amino-Gruppen konnten so die Polymere miteinander verknüpft werden. Eine Analyse der Reaktionsgeschwindigkeit zeigte, dass die Polymerisation nach den ersten 5 Stunden stoppte. Eine Variierung der Kettenlänge der eingesetzten PMOx-Makromonomere zeigte, dass für PMOx mit einem niedrigeren Molekulargewicht höhere Umsätze erzielt werden konnten. Das durch die Polymerisation erreichte Molekulargewicht war für die PMOx-Polymere mit allen Kettenlängen

vergleichbar und betrug etwa $M_n = 8000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Lediglich für das PMOx_6 konnte ein höheres Molekulargewicht von $11000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erreicht werden. Auch PEtOx und PiPrOx konnten mit TMPDA über eine Direktverlinkung verknüpft werden. Allerdings nahm der Polymerisationsgrad mit sinkender Hydrophilie der Seitengruppen ab.

Die endgruppenfunktionalisierten POx wurden auch über weitere Polymerisationsarten miteinander verknüpft. So wurden die OH -terminierten POx erfolgreich zu Polyurethanen und Polyestern umgesetzt. Die NH_2 -terminierten POx wurden zu Polyamiden polymerisiert. Außerdem wurden die NH_2 -terminierten POx , die Thiol-terminierten und die Acrylat-terminierten POx als Makromonomere in Michael-Additionen eingesetzt. Alle Polymerisationsarten konnten erfolgreich durchgeführt werden. Dabei zeigte sich, dass unabhängig von der gewählten Syntheseroute Makromoleküle von etwa $M_n = 10000 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erhalten wurden. Dies deutet darauf hin, dass die Polymerisation von POx über Stufenreaktionen limitiert ist. Zum einen kann dies darin begründet liegen, dass sich während der Polymerisation Ringe bilden, sodass die Polymere nicht weiter reagieren können. Des Weiteren nimmt mit zunehmender Polymerisation das Molekulargewicht der Polymere und damit auch die Viskosität zu. Dadurch sind die Polymere nicht mehr so beweglich und es finden weniger Reaktionen der Kettenenden statt. Ein weiterer Grund für die Limitierung des Molekulargewichts könnte sein, dass möglicherweise nicht alle Kettenenden vollständig terminiert und somit nicht vollständig mit funktionellen Endgruppen ausgestattet wurden.

Trotz der Limitierung des erreichten Molekulargewichts konnten die Polymerisationen erfolgreich durchgeführt und bis zu 12 Makrowiederholungseinheiten erreicht werden. Daher bietet sich dieses Vorgehen an, um in regelmäßigen Abständen funktionelle Gruppen in POx Moleküle einzubauen. Dazu müssten Linker mit den gewünschten funktionellen Gruppen entwickelt werden und diese dann über die oben genannten Polymerisationen in POx eingebettet werden.

4.3 Untersuchung von in orthogonalen Lösungsmitteln gequollenen amphiphilen Polymerconetzwerken mittels Kleinwinkel-Röntgenstreuung

POx , welche beidseitig mit Acrylat-Endgruppen ausgestattet sind, können mit anderen Acrylaten zu amphiphilen Polymerconetzwerken vernetzt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das hydrophobe 2-Ethylhexylacrylat über eine freie radikalische Polymerisation mit dem hydrophilen Vernetzerpolymer $\text{DMPA-MAA-PMOx}_{34}\text{-DMPA-MAA}$ verlinkt und die Topologie der Netzwerke genauer untersucht.

Zunächst wurden die trocknen Polymerconetze mittels AFM- und TEM-Messungen untersucht. Es konnte eine deutliche Phasenseparation innerhalb der Netzwerke beobachtet werden. Auch das makroskopische Quellverhalten der APCNs in den orthogonalen Lösemitteln Wasser und Toluol deutete auf ein homogenes Quellverhalten der einzelnen Phasen im jeweiligen Lösemittel hin. Um die Topologie der gequollenen APCNs genauer untersuchen zu können wurden SAXS-Messungen durchgeführt. Diese zeigten erstmalig, dass nur die radikalisch polymerisierten PEhAc-Phase ein homogenes Quellverhalten durch das gesamte Netzwerk hindurch aufweist. Die PMOx-Phasen, liegen jedoch teilweise isoliert vor, sodass nicht alle Phasen gleichmäßig durch das entsprechende Lösemittel gequollen werden und einige isolierte Phasen nicht durch das Lösemittel erreicht und somit nicht gequollen werden.

Diese neuartigen Erkenntnisse der Topologie gequollener APCNs ist besonders für den Einsatz von APCNs als Wirkstoffträger interessant. Daher ist es von großem Interesse APCNs mit weiteren Zusammensetzungen und in anderen Lösemitteln genauer auf ihre Topologie im gequollenen Zustand zu untersuchen.

4.4 Antimikrobielle, telechele, hydrophile Polykationen mit zwei Wirkmechanismen

Das PMOx-Polymerrückgrat selbst zeigt keine antimikrobielle Wirkung auf. Durch das Einführen von hydrophoben quartären Ammoniumendgruppen kann eine antimikrobielle Wirksamkeit selektiv gegen grampositive Bakterienstämme erzielt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde das Polymerrückgrat solcher telecheler Polymere zu PEI hydrolysiert, um ihre Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterienstämme zu erweitern. Die so dargestellten antimikrobiellen, telechelen, hydrophilen Polykationen zeigten mit MIC-Werten von 40 – 160 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *E. coli* und 20 – 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ gegen *S. aureus* deutlich erhöhte Aktivitäten als die entsprechenden PMOx-Derivate.

Um den Wirkmechanismus dieser neuartigen Polymere genauer zu untersuchen, wurden diese mit Ca^{2+} -Ionen versetzt, da aus der Literatur bekannt ist, dass diese die Wirkung von PEI ausschalten. Es wurde zunächst die Länge der Alkylketten der Endgruppen variiert. Dabei konnte beobachtet werden, dass die antimikrobielle Wirksamkeit gegen das gramnegative Bakterium *E. coli* bei kurzen Alkylketten (C8 und C10) an den Endgruppen ähnlich wie bei PEI ohne antimikrobielle Endgruppen durch die Ca^{2+} -Ionen ausgeschaltet werden konnte. Für PEI mit längeren Alkylketten an den Enden konnte trotz Ca^{2+} -Ionen weiterhin eine geringe Aktivität festgestellt werden, was auf einen synergetischen Effekt zwischen den Endgruppen und dem

Polymerrückgrat hindeutet. Gegen *S. aureus* konnte ein ähnlicher Effekt beobachtet werden. Die Variation der Länge des Polymerrückgrates zeigte, dass die telechelen PEIs einen starken Satellitengruppen-Effekt aufweisen. Dieser zeigte sich für Polymere von bis zu 40 Wiederholungseinheiten. Erst ab einem Polymerisationsgrad von etwa 80 Wiederholungseinheiten überwog der Effekt des polykationischen Rückgrats.

So konnten die Wirkmechanismen von telechelen bioziden Polymeren und hydrophilen Polykationen in einem einzigen Molekül vereint werden und Polymere erhalten werden, die sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterienstämme wirksam sind. Durch den Polymerisationsgrad lässt sich dabei der Beitrag der beiden Wirkmechanismen steuern. Durch den synergetischen Effekt der beiden Wirkmechanismen gelang es die antimikrobielle Wirksamkeit sowohl gegen grampositive als auch gramnegative Bakterienstämme zu erhöhen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemikalien

Chemikalie	Hersteller	CAS-Nummer
Aceton	Fisher Scientific	67-64-1
Acetonitril	Fischer	75-05-8
Agar	Carl Roth	9002-18-0
Calciumhydrid	Acros Organics	7789-78-8
Calciumchlorid	Alfa Aesar	10043-52-4
Ethanol	AppliChem	64-17-5
Chloroform	Fisher Scientific	67-66-3
Deuteriumoxid	Deutero	7789-20-0
α,α'-Dibrom-<i>p</i>-xyloI	Acros Organics	623-24-5
Dichlormethan	Fisher Scientific	75-09-2
Diethylether	Fisher Scientific	60-29-7
<i>N</i>-[3-(Dimethylamino)propyl]acrylamid	TCI Chemicals	3845-76-9
<i>N,N</i>-Dimethyldecylamin	Sigma-Aldrich	1120-24-7
<i>N,N</i>-Dimethyldodecylamin	TCI Chemicals	112-18-5
<i>N,N</i>-Dimethylhexadecylamin	Sigma-Aldrich	112-69-6
<i>N,N</i>-Dimethyltetradecylamin	Sigma-Aldrich	112-75-4
<i>N,N</i>-Dimethyloctylamin	Sigma-Aldrich	7378-99-6
Dimethylformamid	VWR	68-12-2
Dithiothreitol	VWR	3483-12-3
Eisessig	VWR	64-19-7
Ethylendiamin	Alfa Aesar	107-15-3

2-Ethylhexylacrylat	Alfa Aesar	103-11-7
2-Ethyl-2-oxazolin	Acros Organics	10431-98-8
Glycerin	Alfa Aesar	56-81-5
<i>n</i>-Heptan	VWR	142-82-5
Magnesiumsulfat	Carl Roth	7487-88-9
Methanol	VWR	67-56-1
1-Methoxy-2-propanol	Fluka	107-98-2
2-Methyl-2-oxazolin	Acros Organics	1120-64-5
Nährboullion	Carl Roth	
Natriumchlorid	Fluka	7647-14-5
Natriumhydroxid	VWR	1310-73-2
Salzsäure	Fisher Scientific	7647-01-0
<i>trans</i>-1,4-Dibrom-2-buten	Acros Organics	821-06-7
<i>N,N,N',N'</i>-Tetramethyl-1,3-propandiamin	Acros Organics	110-95-2
Triethylamin	Fisher Scientific	121-44-8
Triton X-100	Acros Organics	9002-93-1
Zitronensäure-Monohydrat	Carl Roth	5949-29-1

5.2 Geräte und Methoden

5.2.1 Rasterkraftmikroskopie (AFM)

Die AFM-Bilder wurden mit dem Rasterkraftmikroskop Veeco Dimension Icon Scanninc Probe Microscope der Firma Veeco Instruments, welches mit einem Nanoscope V Controller und einer AVH-100 Arbeitsstation ausgestattet ist, aufgenommen. Die Messungen wurden im Tappingmode mit geätzten Silikonspitzen (Cantilever) im Bereich zwischen 300 400 kHz durchgeführt. Der

Cantilever wurde mit einer Frequenz, welche 5 % unterhalb der Resonanzfrequenz des Cantilevers liegt, angeregt. Die Scanrate betrug 1 Hz und die Auflösung 512 Pixel pro Linie bei einer Scangröße von 1 μm .

5.2.2 Gelpermeationschromatographie (GPC)

Die Gelpermeationschromatographie Messungen wurden an einem GPCMax-System der Firma Viscotex durchgeführt. Zur Auftrennung der Probe wurden zwei TSKgel® GMHHR-M 7.8 x 300 mm (5 μm Probengröße) Säulen der Firma Tosch und eine TSKgel® Vorsäule verwendet. Die Elutionssignale wurden mit einem Brechungsindexdetektor detektiert. Die Proben wurden mit N,N-Dimethylformamid mit 2 mmol L⁻¹ LiBr als Laufmittel bei einer Flussrate von 0.7 mL min⁻¹ und einer Temperatur des Säuleofens von 60 °C gemessen. Polystyrolstandards der Firma Viskotek wurden zur Kalibrierung genutzt.

5.2.3 Infrarot-Spektroskopie

Die Infrarot-Spektroskopie wurde an einem Alpha P Spektrometer der Firma Bruker mit abgeschwächter Totalreflektion durchgeführt. Die Spektren wurden mit einer Auflösung von 4 cm⁻¹ und 24 Scans pro Minute im Wellenlängenbereich von 400 bis 4000 cm⁻¹ aufgenommen und mit der Software OPUS ausgewertet.

5.2.4 Kleinwinkelröntgenstreuung/ Small-Angle X-Ray Scattering (SAXS)

Die Streukurven wurden mit dem Röntgendiffraktometer NANOSTAR der Firma Bruker mit der Röntgenquelle $\text{I}\mu\text{S}$ des Herstellers Inocoatec GmbH mit einer Kupferanode und einem VANTEC-2000 Detektor aufgenommen. Die Entfernung der Probe zum Detektor betrug 107 cm und die

Kalibrierung wurde mit einem Silberbehenat-Standard durchgeführt. Die Messungen wurden im Vakuum durchgeführt. Deshalb wurden die gequollenen Proben in verschlossenen Quarzglaskapillaren vermessen. Die Messdauer der trockenen und der in Toluol gequollenen Proben betrug 4 h und die der in Wasser gequollenen Proben 18 h. Das Beugungsbild wurde in Richtung des Azimutwinkels integriert und die Streuintensität gegen den Streuvektor $q = 4\pi \sin(\theta)/\lambda$ (mit θ = Beugungswinkel und $\lambda = 1,5406 \text{ \AA}$) aufgetragen.

5.2.5 NMR

Die NMR-Messungen wurden am Lehrstuhl von Herrn Dr. W. Hiller durchgeführt. Die ^1H -NMR Spektren wurden an einem AV 400 AVANCE III HD NanoBay Spektrometer mit einem 5 mm BBFOsmart Probenkopf der Firma Bruker BioSpin GmbH bei einer Resonanzfrequenz von 400 MHz und an einem DD2 Spektrometer mit einem 5 mm Tripelresonanzprobenkopf H(C,X) der Firma Agilent Technologies bei einer Resonanzfrequenz von 500 MHz aufgezeichnet. Dazu wurden die Proben mit einer Konzentration von 50 mg mL^{-1} in D_2O oder CDCl_3 gelöst. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe des Programms ACD/1D NMR Processor Academic Edition der Firma Advanced Chemical Development.

5.2.6 Bestimmung des Quellgrades

Die Quellgrade der APCNs wurden gravimetrisch bestimmt. Dazu wurden die trockenen Netzwerke (m_{trocken}) gewogen. Anschließend wurde das Netzwerk für 24 h im jeweiligen Lösemittel gequollen und erneut gewogen ($m_{\text{gequollen}}$). Der Quotient aus $m_{\text{gequollen}}$ und m_{trocken} ergibt den Quellgrad $S = m_{\text{gequollen}}/m_{\text{trocken}}$.

5.2.7 Minimale Inhibierungskonzentration (MIC)

Bakterienkulturen-Stammlösungen

Für die Bakterienstämme *Staphylococcus aureus* (GRAM-positiv, Stamm ATCC 25323) und *Escherichia coli* (GRAM-negativ, ATCC 25922) des Leibnitz-Instituts Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (DSMZ) wurden zunächst Stammlösungen angesetzt. Dazu wurden Pellets der jeweiligen Bakterienstämme in 50 mL Standard I Nährmediumlösung (25 g Nährmedium in 1 L destilliertem Wasser) suspendiert und für 24 h bei 37 °C und einem pH-Wert von 7,3 für *S. aureus* und 6,8 für *E. coli* inkubiert. Anschließend wurde die Suspension zentrifugiert (3000 rpm, 10 min) und der Überstand abdekantiert. Der Rückstand wurde in 50 mL sterilem PBS-Puffer suspendiert und wieder zentrifugiert (3000 rpm, 10 min) und der Überstand abdekantiert. Der Vorgang wurde drei Mal wiederholt. Der gewaschene Rückstand wurde in 10 mL sterilem PBS-Puffer aufgenommen und es wurden 10 mL einer steril-filtrierte 50 %-igen Glycerin-Lösung hinzugegeben. Die so hergestellte Stammlösung wurde bei -20 °C gelagert.

Durchführung der MIC-Tests nach Fik et al.³

Für die MIC-Tests wurde zunächst eine Bakterienlösung vorbereitet. Dazu wurden 50 µL der jeweiligen Bakterienstammlösung in 25 mL Nährmediumlösung (Standard I) mit dem jeweiligen pH-Wert gegeben und für 24 h bei 37 °C inkubiert. Die Konzentration an Bakterienzellen in der Suspension wurde anschließend mittels UV/Vis-Spektroskopie bei 541 nm und 25 °C ermittelt und mit Nährmedium auf eine Konzentration von $\sim 1 \cdot 10^7$ cells·mL⁻¹ verdünnt.

Zur Bestimmung der MIC-Konzentration wurde eine Verdünnungsreihe mit den Proben hergestellt. Dazu wurden 5,0 g des Polymers in 4 mL Nährmedium gelöst und eine Verdünnungsreihe erstellt, bei der die Konzentration in jedem darauffolgenden Schritt halbiert wurde. Zu jeder Verdünnungsstufe wurden 20 µL der eingestellten Bakterienlösung gegeben und

diese wurden zusammen mit einer Positiv- und einer Negativprobe bei 37 °C für 24 h inkubiert. Die MIC-Konzentration ist die niedrigste Konzentration, bei der keine Trübung und damit kein Bakterienwachstum beobachtet werden konnte.

MIC-Tests mit Ca^{2+} -Ionen

Um den Einfluss von Ca^{2+} -Ionen auf die antimikrobielle Wirksamkeit zu untersuchen, wurde Nährmedium mit CaCl_2 ($80 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$) versetzt. Mit dieser Mischung wurden die Verdünnungsreihen angesetzt und die MIC-Tests analog zu dem oben beschriebenen Verfahren durchgeführt.

5.3 Synthesen

5.3.1 Trocknung von Chloroform

In einer ausgeheizten Destillationsapparatur wurden 600 mL abrotiertes Chloroform über Al_2O_3 für 1 h bei vermindertem Druck (600 mbar) und RT gerührt. Anschließend wurde das Chloroform bei 600 mbar und 60 °C destilliert. Das trockene Chloroform wurde unter Argonatmosphäre über Molsieb (4 Å) bei 8 °C gelagert.

5.3.2 Trocknung von *N*-Methyl-2-pyrrolidon (NMP)

Zu NMP wurde unter Argon Calciumhydrid gegeben und das Gemisch wurde über Nacht bei RT gerührt. Anschließend wurde das NMP in einer zuvor ausgeheizten Vigreux-Kolonne bei 83 °C und 2,8 mbar destilliert. Zur Reduzierung des restlichen Wassergehalts wurde das destillierte NMP erneut für 16 h über Calciumhydrid gerührt und anschließend erneut destilliert. Das trockene NMP wurde unter Argonatmosphäre über Molsieb (4 Å) bei 8 °C gelagert.

5.3.3 Destillation der 2-R-2-Oxazoline

Die 2-R-2-Oxazoline wurde in einer Vigreux-Kolonnen destilliert. Dazu wurde die Apparatur zunächst für 16 h bei 150 °C gelagert und anschließend dreimal unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon gespült. Das 2-R-2-Oxazoline wurde zunächst für 1 h über CaH_2 bei 45 mbar und RT gerührt. Anschließend wurde das Monomer unter den in **Tabelle 4.3.3.1** aufgeführten Bedingungen destilliert und das erhaltene Monomer unter Argon bei -18 °C gelagert.

Tabelle 4.3.3.1: Destillationsparameter von 2-Methyl-2-oxazolin, 2-Ethyl-2-oxazolin und 2-iso-Propyl-2-oxazolin.

2-R-2-Oxazolin	Ölbadtemperatur [°C]	Druck [mbar]
2-Methyl-2-oxazolin	50	45
2-Ethyl-2-oxazolin	72	45
2-iso-2-Propyl-2-oxazolin	65	30

2-Methyl-2-oxazolin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 3,85-3,88 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,43-3,47 (t, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1,60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}$).

2-Ethyl-2-oxazolin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm) =

2-iso-propyl-2-oxazolin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm) = 4,00-4,16 (m, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$); 3,61-3,74 (m, 2H, $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2,36-2,53 (m, 1H, $\text{CH-(CH}_3)_2$), 0,97-1,18 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{-CH}$).

5.3.4 Destillation der niedermolekularen Edukte

In eine Destillationsapparatur, die dreimal unter Vakuum ausgeheizt und mit Argon gespült wurde, wurden die Reagenzien unter den in **Tabelle 4.3.4.1** aufgeführten Bedingungen destilliert. Dabei wurde ein Vorlauf von 10 Vol-% verworfen. Das Produkt wurde unter Argon bei -18 °C gelagert.

Tabelle 4.3.4.1: Destillationsparameter niedermolekularer Edukte.

Reagenz	Ölbadtemperatur [°C]	Druck [mbar]
Acrylsäure	50	10
Diisopropylethylamin	75	45
<i>N</i> -[3-(Dimethylamino)propyl]acrylamid	125	1,3
<i>N,N</i> -Dimethyldecylamin	95	2,3
<i>N,N</i> -Dimethyldodecylamin	140	2,6
<i>N,N</i> -Dimethylhexadecylamin	170	2,3
<i>N,N</i> -Dimethyloctylamin	58	2,3
<i>N,N</i> -Dimethyltetradecylamin	140	2,3
Ethylendiamin	60	45
2-Ethylhexylacrylat	55	0,6
Methyltosylat	125	0,3
<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethyl-1,3-propandiamin	28	6
Triethylamin	45	125

Acrylsäure

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 5.96 (m, 1 H, **CH**₂-CH-COOH), 6,13 (m, 1 H, CH₂-**CH**-COOH), 6,50 (m, 1 H, **CH**₂-CH-COOH), 12,48 (s, 1 H, CH₂-CH-COO**H**).

Diisopropylethylamin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 2,92-2,98 (q, 2H, $\text{N-}(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)_2$), 2,37-2,43 (q, 2H, $(\text{CH}_3-\text{CH}_2)-\text{N}$), 0,93-0,96 (m, 15H, $(\text{CH}_3-\text{CH}_2)-\text{N}-(\text{CH}-(\text{CH}_3)_2)_2$).

N-[3-(Dimethylamino)propyl]acrylamid

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 1,66 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 1,93 (m, 3H, $\text{CH}_3-\text{C}-$), 2,24 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$), 3,42 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{N}-$), 5,29 u. 5,73 (m, 2H, $\text{CH}_2-\text{C}-$), 7,88 (s, 1H, $-\text{NH}-$).

N,N-Dimethylacrylamin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,88 (m, 3H, CH_3-CH_2-), 1,26 (m, n·2H, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 1,35 (m, 2H, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$), 2,13 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$), 2,48 (m, 2H, $\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$).

Ethylendiamin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 2,59 (s, 4H, $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$), 1,02 (s, 4H, $\text{NH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$).

2-Ethylhexylacrylat

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 0,92 (m, 6H, CH_3-), 1,31 (m, 8H, $-\text{CH}_2-$), 1,60 (m, 1H, $-\text{CH}-\text{CH}_2-$), 5,84 u. 6,37 (d, 2H, CH_2-), 6,18 (q, 1H, $-\text{CH}-\text{CO}-$).

Methyltosylat

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 2,44 (m, 3H, CH_3-); 3,89 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{O}-$), 7,45 u. 7,75 (m, 4H, $-\text{CH}-$).

N,N,N',N'-Tetramethyl-1,3-propandiamin

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 1,56 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,15 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2-\text{N}-$), 2,39 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$)

Triethylamin

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 0,61 – 1,10 (t, 3 H, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$), 2,11 – 2,65 (q, 2 H, $\text{N}-(\text{CH}_2\text{CH}_3)_3$).

5.3.5 Umkristallisation von trans-1,4-Dibrom-2-buten

10 g *trans*-1,4-Dibrom-2-buten wurden in 50 mL *n*-Heptan gelöst. Die Lösung wurde filtriert und anschließend über Nacht bei $-18\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert. Die Flüssigkeit wurde abdekantiert. Der Feststoff wurde erneut in 50 mL *n*-Heptan umkristallisiert. Die entstandenen Nadelkristalle wurden unter Vakuum getrocknet und anschließend bei $8\text{ }^\circ\text{C}$ gelagert.

^1H -NMR (400,25 MHz; CDCl_3) δ (ppm): 5,98 (m, 2H, $\text{Br}-\text{CH}_2-(\text{CH})_2-\text{CH}_2-\text{Br}$); 3,95 (m, 4H, $\text{Br}-\text{CH}_2-(\text{CH})_2-\text{CH}_2-\text{Br}$).

5.4 Synthese von Poly(2-methyl-2-oxazolinen)

5.4.1 Allgemeine Synthese von Poly(2-methyl-2-oxazolinen) nach Fik et al.³

Die Synthese aller PMOx Homopolymere soll hier beschrieben werden. Die Initiatorkonzentration wurde jeweils an die gewünschte Kettenlänge der Polymere angepasst und wie folgt berechnet: $[\text{Initiator}] = [\text{Monomer}] \cdot \text{DP}^{-1}$. Die entsprechende Menge des Initiators wurde in einer zuvor ausgeheizten Schottflasche unter Argonatmosphäre in 12 mL Chloroform gelöst. Nach der Zugabe von 3 mL MeOx erfolgte die Polymerisation in der verschlossenen Schottflasche in einer Labormikrowelle (CEM-Discover Synthesemikrowelle mit einem vertikal fokussierenden Infrarotsensor zur Regulierung der Temperatur). Die jeweiligen Polymerisationstemperaturen und -zeiten sind in **Tabelle 4.4.1.1** aufgeführt. Im Anschluss erfolgte die Terminierung der lebenden Kettenenden mit unterschiedlichen Terminierungsreagenzien.

Tabelle 4.4.1.1: Übersicht über die eingesetzte Menge des Initiators, die Temperatur (T_{Poly}) und die Dauer (t_{Poly}) der Polymerisationen von PMOx mit unterschiedlichen Kettenlängen mit dem monofunktionellen Initiator Methyltosylat (C_3) und dem bifunktionellen Initiator DBB.

Polymer	Initiator	T_{Poly} [°C]	$t_{\text{polym.}}$ [min]
C_3 -PMOx ₃₀	0,18 mL	90	45
PMOx ₅ -DBB-PMOx ₅	757,8 mg	100	80
PMOx ₁₀ -DBB-PMOx ₁₀	378,9 mg	100	160
PMOx ₁₅ -DBB-PMOx ₁₅	252,6 mg	100	240
PMOx ₂₀ -DBB-PMOx ₂₀	189,5 mg	100	320
PMOx ₃₀ -DBB-PMOx ₃₀	126,3 mg	100	480

5.4.2 Terminierung von Poly(2-methyl-2-oxazolinen)

Terminierung mit Ethylendiamin (EDA)

Zu der Polymerisationsmischung wurden unter Argonatmosphäre 5 Äquivalente EDA (bezogen auf die Endgruppen) gegeben und führ 72 h bei 45 °C gerührt. Nach der Terminierung wurde das Rohprodukt in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Anschließend wurde der Feststoff in Dichlormethan aufgenommen und dreimal mit Wasser extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden unter vermindertem Druck eingeeengt, in Wasser dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und anschließend mittels Gefriertrocknung getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; D_2O) δ (ppm): 5,52 - 5,62 (m, 2 H, CH_2 -(**CH**)₂- CH_2); 3,96 - 4,03 (m, 4 H, **CH**₂-(CH)₂-**CH**₂); 3,52 - 3,63 (m, n·4 H, -(N-**CH**₂-**CH**₂-); 2,73 - 2,80 (m, 10 H, NH_2 -**CH**₂-**CH**₂- NH_2); 2,03 - 2,13 (m, n·3 H, - NCOCH_3).

Terminierung mit Natriumazid

Die Polymerisation des PMOx erfolgte in trockenem Acetonitril. Zu der Polymerisationslösung wurden unter Argonatmosphäre 2,2 Äquivalente (bezogen auf die Endgruppen) Natriumazid gegeben und die Mischung für 24 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung filtriert und das Filtrat unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde dreimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen, für 24 h gegen Wasser dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und mittels Gefriertrocknung getrocknet.

Die Azid-Rückstände in den Reaktionsgefäßen wurden mit Iod und einer 1 M Natriumthiosulfatlösung neutralisiert.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (br. s., n·3 H, NCOCH_3), 3,43 (br. s., n·4 H, N- $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,94 (br. s., 4 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 5,56 (br. s., 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$).

FTIR (ATR-mode): N=N=N 2102 cm^{-1} .

Amin Terminierung

Das Azid-terminierte PMOx wurde in wenig trockenem Dichlormethan unter Argonatmosphäre aufgenommen und es wurde Triphenylphosphin (3 Äquivalente bezogen auf die Endgruppen) hinzugegeben. Die Reaktion erfolgte für 18 h bei RT. Anschließend wurde Wasser (Verhältnis Wasser; Dichlormethan 1:1) hinzugegeben und die Lösung für weitere 30 min bei RT gerührt. Das Dichlormethan wurde unter vermindertem Druck entfernt, der entstandene Feststoff abfiltriert und wässrige Phase getrocknet. Das Rohprodukt wurde in wenig Acetonitril gelöst und zweimal mit Hilfe eines Spritzenfilters (0,2 μm , PP) filtriert. Dann wurde das Polymer dreimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (400,25 MHz; D_2O) δ (ppm): 5,51 - 5,62 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$); 3,96 - 4,03 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$); 3,52 - 3,63 (m, n·4 H, $\text{-(N-CH}_2\text{-CH}_2\text{)}$); 2,70 - 2,82 (m, 4 H, $\text{NH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$) 2,06-2,17 (m, n·3 H, -NCOCH_3).

Terminierung mit Essigsäure und anschließender Hydrolyse der Endgruppen

Zu der Lösung mit den lebenden Kettenenden wurden unter Argonatmosphäre jeweils 5 Äquivalente (bezogen auf die Endgruppen) Eisessig und Triethylamin gegeben. Anschließend erfolgte die Terminierung bei 45 °C für 24 h. Das Rohprodukt wurde zweimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Rückstand wurde in Wasser aufgenommen und gegen Wasser für 24 h dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO). Das Wasser wurde mittels Gefriertrocknung entfernt und das mit Essigsäure terminierte Polymer als weißer Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,13 (br. s., n·3 H, NCOCH_3), 3,44 (br. s., n·4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,93 (br. s., 4 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 4,18 (br. s., 4 H, $\text{-N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCOCH}_3$), 5,56 (br. s., 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$).

Hydrolyse der Essigsäureterminierten PMOx

Das mit Essigsäure terminierte PMOx wurde in einer 0,015 M NaOH-Lösung (10 mL wässrige NaOH-Lsg. pro 200 mg Polymer) gelöst und für 16 h bei 50 °C gerührt. Anschließen wurde die Reaktionslösung mit 1 M HCl-Lösung neutralisiert, unter vermindertem Druck eingeeengt, für 24 h gegen Wasser dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und mittels Gefriertrocknung getrocknet.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2,15 (br. s., n·3 H, NCOCH_3), 3,47 (br. s., n·4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,77 (br. s., 4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$), 3,97 (br. s., 3 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 5,59 (br. s., 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$).

Terminierung mit *N*-[3-(Dimethylamino)propyl]acrylamid (DAP-MAA)

Zur Polymermischung wurde ein 6-facher molarer Überschuss (bezogen auf die Endgruppen) an DAP-MAA gegeben. Anschließend erfolgte die Terminierung bei 45 °C für 48 h. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Rückstand wurde für 24 h gegen Methanol dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und das Methanol unter vermindertem Druck entfernt.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1,90 (s., 6H, $\text{CH}_3\text{-C-}$), 1,95 – 2,23 (m, n·3 H, $\text{CH}_3\text{-CO-}$), 2,52 (m, 4H, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 3,25 (m, 12H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N-}$), 3,30 – 3,61 (m, n·4H, $\text{-(CH}_2)_2\text{-}$), 3,62 – 4,15 (m, 4H, $\text{-CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2\text{-}$), 5,29 u. 5,80 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-C-}$), 5,52 (m, 2H, -CH-CH-).

Terminierung mit *N,N*-Dimethylalkylaminen

In dieser Arbeit wurden Polymere mit *N,N*-Dimethyloctylamin, *N,N*-Dimethyldecylamin, *N,N*-Dimethyldodecylamin, *N,N*-Dimethyltetradecylamin und *N,N*-Dimethylhexadecylamin terminiert. Dazu wurden nach der Polymerisation 2,5 Äquivalente (bezogen auf die Endgruppen) des jeweiligen *N,N*-Dimethylalkylamins zur Polymerlösung gegeben und die Mischung für 72 h Stunden bei 70 °C gerührt. Zur Aufreinigung wurde das Rohprodukt dreimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

C8-PMOx₃₂-C8 (exemplarisch)

^1H NMR (400 MHz, D_2O) δ = 0,84 (br. s., 6 H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_7$), 1,18 – 1,41 (m, 10 H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5$), 1,76 (br. s., 4 H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_5\text{-CH}_2$), 2,12 – 2,43 (m, N-CO-CH_3), 3,05 – 3,14 (m, 12 H, $\text{C(CH}_3)_2$), 3,14– 3,49 (m, $\text{NH-(CH}_2)_2$), 3,50 – 3,65 (m, 4 H, $\text{CH}_3\text{-(CH}_2)_6\text{-CH}_2$), 3,64– 3,96 (m, $\text{NCOCH}_3\text{-(CH}_2)_2$), 3,99 – 4,30 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH}$), 6,05 – 6,15 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH}$).

Terminierung mit Acrylsäure

Ein 5-facher Überschuss bezogen auf die Endgruppen von jeweils Acrylsäure und Triethylamin wurde zur Polymerlösung gegeben und die Mischung wurde für 72 h bei 45 °C gerührt. Anschließend wurde das Rohprodukt dreimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Feststoff wurde in Wasser aufgenommen, dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und getrocknet.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3) δ ppm): 2,11 (br. s., n·3 H, NCOCH_3), 3,42 (br. s., n·4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,92 (br. s., 4 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 4,26 (br. s., 4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCO-CH-CH}_2$), 5,54 (br. s., 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 5,73 – 6,51 (m, 6 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCO-CH-CH}_2$).

Terminierung mit 3,3'-Dithiodipropionsäure

Zur Polymerlösung wurde ein 5-facher Überschuss bezogen auf die Endgruppen an 3,3'-Dithiodipropionsäure und Diisopropylethylamin gegeben und die Mischung für 72 h bei 50 °C gerührt. Das Rohprodukt wurde zweimal in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Rückstand wurde gegen eine Mischung aus Wasser und Methanol (1:1) dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und anschließend unter vermindertem Druck getrocknet.

Spaltung der Disulfidbrücke

Das mit 3,3'-Dithiodipropionsäure terminierte PMOx wurde in Wasser aufgenommen und es wurde so lange von einer 1 M NaOH-Lösung zugegeben, bis ein pH-Wert von 8 erreicht wurde. Der 10-fache Überschuss von Dithiothreitol (DTT) bezogen auf das Polymer wurde in wenig Wasser gelöst und es wurde ebenfalls mit einer 1 M NaOH-Lösung ein pH-Wert von 8 eingestellt. Die Lösung mit dem DTT wurde zur Polymerlösung gegeben und für 2 h bei RT gerührt. Anschließend wurde die wässrige Lösung dreimal mit Chloroform gewaschen, für 24 h gegen Wasser dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und das Polymer mittels Gefriertrocknung getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ ppm: 2,13 (br. s., n·3 H, NCOCH_3), 2,50 – 2,84 (m, 9 H, $-\text{CH}_2\text{-OCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$), 3,45 (br. s., n·4 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2$), 3,93 (br. s., 4 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$), 4,24 (br. s., 3 H, $\text{N-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OCO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SH}$), 5,56 (br. s., 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2$).

5.4.3 Hydrolyse von Poly(2-methyl-2-oxazolin) zu Polyethylenimin

Die Poly(ethylenimin)e wurden mittels saurer Hydrolyse von Poly(2-methyl-2-oxazolin) nach einer Synthesevorschrift von Hoogenboom et al. synthetisiert.²²⁰ Dazu wurden 1.69 g PMOx in einer 50 mL Schottflasche gegeben und in 24,2 mL reinem Ethanol und 0,5 mL destilliertem Wasser gelöst. Anschließend wurden 8.8 mL konzentrierte Salzsäure (37 Gew.-%) hinzugegeben, sodass eine Reaktionslösung mit einem Verhältnis von Ethanol:Wasser von 80:20 (V:V), mit einem HCl-Gehalt von 12 Gew.-% und einer Aminkonzentration von $0,48 \text{ mol}\cdot\text{ml}^{-1}$ erhalten wurde. Die Reaktionslösung wurde für 16 h bei 100°C im Ölbad gerührt. Anschließend wurden die Lösemittel unter vermindertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in wenig bidestilliertem Wasser gelöst, mit einer 1 M wässrigen NaOH-Lösung neutralisiert und für 24 h gegen bidestilliertes Wasser

(benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) dialysiert. Das Polymer wurde mittels Gefriertrocknung getrocknet.

C8-PEI₃₂-C8 (exemplarisch):

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 0,84 (br. s. 6 H, CH₃-(CH₂)₇), 1,18 – 1,41 (m, 20 H, CH₃-(CH₂)₅), 1,76 (br. s., 4 H, CH₃-(CH₂)₅-CH₂), 2,12 – 2,43 (m, N-CO-CH₃), 3,05 – 3,14 (m, 12 H, C(CH₃)₂), 3,14– 3,49 (m, NH-(CH₂)₂), 3,50 – 3,65 (m, 4 H, CH₃-(CH₂)₆-CH₂), 3,64– 3,96 (m, NCOCH₃-(CH₂)₂), 3,99 – 4,30 (m, 4 H, CH₂-CH), 6,05 – 6,15 (m, 2 H, CH₂-CH).

5.4.4 Umsetzung von Poly(2-methyl-2-oxazolinen) in Stufenreaktionen

Direktterminierung von Poly(2-oxazolinen) mit lebenden Kettenenden

In einer ausgeheizten Schottflasche wurden das DBB und das entsprechende 2-Oxazolin unter Argonatmosphäre in trockenem Chloroform gelöst und die Schottflasche verschlossen. Anschließend fand die Polymerisation in einer Synthesemikrowelle statt. Die genauen Eingaben und Reaktionsbedingungen sind in **Tabelle 4.4.4.1** aufgeführt. Nach der Polymerisation wurde 1 mL der Reaktionslösung als Precursor entnommen und in eiskaltem Diethylether ausgefällt und anschließend getrocknet.

Zu der restlichen Polymerisationslösung wurde unter starkem Rühren der Linker TMPDA unter Argonatmosphäre gegeben und die Monomere bei RT, 70 °C, 100 °C bzw. 120 °C im Ölbad verlinkt. Die Polymerisationslösung wurde anschließend in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

-PMOx-TMPDA-:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, D_2O) δ ppm: 2,11 (s, $3 \cdot n$ H, $(\text{CH}_3\text{-CO-N-CH}_2\text{-CH}_2)_n$ u. $(\text{CH}_3)_2\text{-N}$), 2,46 (s, 2 H, $\text{CH}_2\text{-(CH}_2\text{)-CH}_2$), 3,23 (m, $3 \cdot n$ H, $(\text{CH}_3)_2\text{-N}^+$), 3,30 – 3,80 (m, $2 \cdot n$ H, $(\text{CH}_3\text{-CO-N-CH}_2\text{-CH}_2)_n$ u. $\text{CH}_2\text{-N}^+$), 3,99 (m, 4 H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2$), 5,62 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2$) ppm.

Synthese von Polyurethanen auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin)

MDI bzw. HDI (1 eq) und die Base (TEA bzw. DBTL) (0,3 eq) wurden in trockenem DMF gelöst. Das OH-terminierte PMOx wurde ebenfalls in wenig trockenem DMF gelöst und zum Diisocyanat gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 22 h bei 70 °C unter Argonatmosphäre gerührt. Anschließend wurde das Polymergemisch in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet. Der Rückstand wurde für 24 h gegen Wasser dialysiert (benzoylierte Zellulosemembran, 1000 MWCO) und das Wasser unter vermindertem Druck entfernt.

-PMOx-MDI-:

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 1,18 - 2,27 (m, $3 \cdot n$ H, $(\text{CH}_2)_2\text{NCOCH}_3)_n$), 3,12 – 3,63 (m, $4 \cdot n - 4$ H, $(\text{CH}_2)_2\text{NCOCH}_3)_n$), 3,79 (m, 2 H, $\text{-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}$), 3,90 (m, 4 H, $\text{-CH}_2\text{-(CH)}_2\text{-CH}_2\text{-}$), 4,17 (m, 2 H, $\text{CO-O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NCOCH}_3\text{-(CH}_2)_2\text{NCOCH}_3)_n$), 5,52 (m, 2 H, $\text{CH}_2\text{-CH-CH-CH}_2$), 7,09 (m, 4 H, $\text{NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}$), 7,34 (m, 4 H, $\text{-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}$), 9,59 (m, 2 H, $\text{-NH-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-NH}$).

Synthese von Polyestern auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin)

Das OH-terminierte PMOx (1 eq) und Triethylamin (2,2 eq) wurden in trockenem Chloroform unter Argonatmosphäre vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Unter starkem Rühren erfolgte die schnelle Zugabe des jeweiligen Disäurechlorids (1 eq) und die Reaktionsmischung wurde für 1 Tag bei RT

gerührt. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

Synthese von Polyestern auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin) im Extruder

Um eine lösemittelfreie Polymerisation zu realisieren, wurde die Polykondensation im Extruder durchgeführt. Dazu wurden 4 g des OH-terminierten PMOx (1 eq, 3,22 mmol) bei drehenden Extruderschnecken in den Extruder gefüllt. Das Ventil wurde während des gesamten Versuchs in Bypass-Stellung gehalten. Nachdem sich die Kraft und das Drehmoment auf einem gleichbleibenden Niveau eingestellt hatten, wurde das Polymergemisch auf 60 °C erhitzt. Es wurde gewartet, bis das Polymer geschmolzen war und sich die Kraft und das Drehmoment nicht mehr verändert haben. Anschließend wurden 892 µL Triethylamin (2,2 eq, 6,44 mmol) und anschließend 688 µL Sebacoylchlorid (1 eq, 3,22 mmol) hinzugegeben. Die Reaktion erfolgte bis keine weitere Steigerung der Kraft angezeigt wurde. Anschließend wurde das Polymer in Chloroform gelöst, in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

-HO-PMOx-OH-C₁₀- (exemplarisch):

¹H-NMR (400,25 MHz; D₂O) δ (ppm) = 1,26 (m, 6H, CH₂-(**CH**₂)₄-CH₂), 1,54 (s, 3H, **CH**₂-(CH₂)₄-**CH**₂), 2,03 - 2,09 (m, n·3H, -NCO**CH**₃), 2,28 (m, 1H, CH₂-CH₂-COOH), 3,38 (m, 2H, CH₂-**CH**₂-COO-), 3,50 - 3,60 (m, n·4H, N-**CH**₂-**CH**₂), 3,95 - 4,02 (m, 4H, **CH**₂-(CH)₂-**CH**₂), 4,25 (s, 1H, OCO-**CH**₂-CH₂-N), 5,54 - 5,60 (m, 2H, CH₂-(**CH**)₂-CH₂).

Synthese von Polyamiden auf Basis von Poly(2-methyl-2-oxazolin)

Die Synthese der Polyamide erfolgte unter Argonatmosphäre. Dazu wurde NH₂-PMOx-NH₂ (1 eq) zusammen mit Triethylamin (2,2 eq) in trockenem Chloroform gelöst. Bei 0 °C wurde Sebacoylchlorid (1 eq) unter starkem Rühren schnell hinzugegeben. Die Polykondensation

erfolgte bei RT. Das Rohprodukt wurde anschließend in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

Verlinkung von HS-PMOx-SH mit Ethylendimaleimid in einer Thiol-Michael-Addition

14 mg Ethylendimaleimid (1 eq, 0,064 mmol) und 200 mg HS-PMOx₃₄-SH (1 eq, 0,064) wurden in 0,5 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 20 µL Triethylamin wurde die Lösung homogenisiert. Die Lösung wurde über 2 h bei RT bzw. bei 40 °C polymerisiert und dabei regelmäßig stark gemischt. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

Verlinkung von EDA-PMOx-EDA mit Ethylendimaleimid in einer Aza-Michael-Addition

16,7 mg Ethylendimaleimid (1 eq, 0,076 mmol) und 200 mg EDA-PMOx₂₉-EDA (1 eq, 0,076) wurden in 0,5 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 20 µL Triethylamin wurde die Lösung homogenisiert. Die Reaktion erfolgte über 2 h bei RT bzw. bei 40 °C. Während dieser Zeit wurde, die Probe regelmäßig stark gemischt. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

Verlinkung von Acryl-PMOx-Acryl mit Ethylendiamin in einer Aza-Michael-Addition

200 mg Acryl-PMOx₃₆-Acryl (1 eq, 0,063) wurden in 0,2 mL Dichlormethan gelöst und 4,2 µL Ethylendiamin (1 eq, 0,063 mmol) zu der Reaktionslösung gegeben. Die Reaktion erfolgte über 2 h bei RT bzw. bei 40 °C. Während dieser Zeit wurde, die Probe regelmäßig stark gemischt. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

Verlinkung von EDA-PMOx-EDA mit Acryl-PMOx-Acryl in einer Aza-Michael-Addition

100 mg EDA-PMOx₂₉-EDA (1 eq, 0,038) und 200 mg Acryl-PMOx₃₆-Acryl (1 eq, 0,038) wurden in 0,4 mL Dichlormethan gelöst. Nach der Zugabe von 20 µL Triethylamin wurde die Lösung homogenisiert. Die Reaktion erfolgte über 2 h bei RT bzw. bei 40 °C. Während dieser Zeit wurde, die Probe regelmäßig stark gemischt. Das Rohprodukt wurde in eiskaltem Diethylether gefällt, zentrifugiert (6 min, 4500 rpm), abdekantiert und getrocknet.

5.5 Synthese von amphiphilen Polymerconetzwerken

Die amphiphilen Polymerconetzwerke bestehend aus PMOx und PEhAc wurden wie bei Sittko et al. beschrieben hergestellt.⁵⁴ Etwa 60 mg des telechele PMOx wurden in 1-Methoxy-2-propanol (1M2P) gelöst. Anschließend wurde EhAc in verschiedenen Verhältnissen (s. **Tabelle 4.5.1**) hinzugegeben und die Mischung so lange gerührt bis auch das Acrylat vollständig gelöst war. Nachdem 2 mg des Photoinitiators Irgacure 651 zur Reaktionslösung gegeben wurden, wurde diese zwischen zwei Objektträgern, welche mit Poly(propylen)-Klebeband (Tesafilem®) bedeckt waren, gegeben. Die Vernetzung erfolgte in einer Polymerisationskammer (Heraeus Kulzer, Typ Heraflash) unter UV-Blitzlicht bei 340 nm für jeweils 3 x 180 s pro Seite. Nach der Polymerisation wurden die 50 µm dicken Netzwerke von den Objektträgern gelöst und für 24 h in Chloroform gewaschen.

Tabelle 4.5.1: Übersicht über die Einwaagen der synthetisierten PEhAc-*l*-PMOx APCNs.

APCN	PMOx	EhAc	1M2P
	[mg]	[µL]	[µL]
PEhAc- <i>l</i> -PMOx(30)	61,25	157,30	220
PEhAc- <i>l</i> -PMOx(50)	60,07	67,41	150
PEhAc- <i>l</i> -PMOx(70)	61,01	29,21	140
PEhAc- <i>l</i> -PMOx(90)	54,57	6,74	70
x-PMOx(100)	59,10	0	80

6 Literaturverzeichnis

1. Berthet, M. A.; Zarafshani, Z.; Pfeifer, S.; Lutz, J. F., Facile Synthesis of Functional Periodic Copolymers: A Step toward Polymer-Based Molecular Arrays. *Macromolecules* **2010**, *43* (1), 44-50.
2. Lutz, J.-F., Sequence-controlled polymerizations: the next Holy Grail in polymer science? *Polymer Chemistry* **2010**, *1* (1), 55-62.
3. Fik, C. P.; Krumm, C.; Muennig, C.; Baur, T. I.; Salz, U.; Bock, T.; Tiller, J. C., Impact of Functional Satellite Groups on the Antimicrobial Activity and Hemocompatibility of Telechelic Poly(2-methyloxazoline)s. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (1), 165-172.
4. Krumm, C.; Harmuth, S.; Hijazi, M.; Neugebauer, B.; Kampmann, A.-L.; Geltenpoth, H.; Sickmann, A.; Tiller, J. C., Antimicrobial Poly(2-methyloxazoline)s with Bioswitchable Activity through Satellite Group Modification. *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, *53* (15), 3830-3834.
5. Schmidt, M.; Harmuth, S.; Barth, E. R.; Wurm, E.; Fobbe, R.; Sickmann, A.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Conjugation of Ciprofloxacin with Poly(2-oxazoline)s and Polyethylene Glycol via End Groups. *Bioconjugate Chemistry* **2015**, *26* (9), 1950-1962.
6. Waschinski, C. J.; Herdes, V.; Schueler, F.; Tiller, J. C., Influence of satellite groups on telechelic antimicrobial functions of polyoxazolines. *Macromolecular Bioscience* **2005**, *5* (2), 149-156.
7. Sedlacek, O.; Monnery, B. D.; Filippov, S. K.; Hoogenboom, R.; Hruby, M., Poly(2-Oxazoline)s – Are They More Advantageous for Biomedical Applications Than Other Polymers? *Macromolecular Rapid Communications* **2012**, *33* (19), 1648-1662.
8. Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U. S., Living Cationic Polymerizations Utilizing an Automated Synthesizer: High-Throughput Synthesis of Polyoxazolines. *Macromolecular Rapid Communications* **2003**, *24* (1), 92-97.
9. Hoogenboom, R.; Wiesbrock, F.; Leenen, M. A. M.; Meier, M. A. R.; Schubert, U. S., Accelerating the Living Polymerization of 2-Nonyl-2-oxazoline by Implementing a Microwave Synthesizer into a High-Throughput Experimentation Workflow. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2005**, *7* (1), 10-13.
10. Razina, A. B.; Ten'kovtsev, A. V., Synthesis of Polyester-graft-Polyoxazolines on the Basis of Macroinitiators of Sulfonyl Chloride Type. *Polymer Science, Series B* **2019**, *61* (5), 589-594.
11. Morgese, G.; Ramakrishna, S. N.; Simic, R.; Zenobi-Wong, M.; Benetti, E. M., Hairy and Slippery Polyoxazoline-Based Copolymers on Model and Cartilage Surfaces. *Biomacromolecules* **2018**, *19* (2), 680-690.
12. Hoogenboom, R., Poly(2-oxazoline)s: A Polymer Class with Numerous Potential Applications. *Angewandte Chemie International Edition* **2009**, *48* (43), 7978-7994.
13. Knop, K.; Hoogenboom, R.; Fischer, D.; Schubert, U. S., Poly(ethylene glycol) in Drug Delivery: Pros and Cons as Well as Potential Alternatives. *Angewandte Chemie International Edition* **2010**, *49* (36), 6288-6308.

14. McSweeney, M. D.; Shen, L.; DeWalle, A. C.; Joiner, J. B.; Ciociola, E. C.; Raghuwanshi, D.; Macauley, M. S.; Lai, S. K., Pre-treatment with high molecular weight free PEG effectively suppresses anti-PEG antibody induction by PEG-liposomes in mice. *Journal of Controlled Release* **2021**, 329, 774-781.
15. Impellizzeri, D.; Siracusa, R.; Cordaro, M.; Crupi, R.; Peritore, A. F.; Gugliandolo, E.; D'Amico, R.; Petrosino, S.; Evangelista, M.; Di Paola, R.; Cuzzocrea, S., N-Palmitoylethanolamine-oxazoline (PEA-OXA): A new therapeutic strategy to reduce neuroinflammation, oxidative stress associated to vascular dementia in an experimental model of repeated bilateral common carotid arteries occlusion. *Neurobiology of Disease* **2019**, 125, 77-91.
16. Infantino, R.; Boccella, S.; Scuteri, D.; Perrone, M.; Ricciardi, F.; Vitale, R. M.; Bonsale, R.; Parente, A.; Allocca, I.; Virtuoso, A.; De Luca, C.; Belardo, C.; Amodeo, P.; Gentile, V.; Cirillo, G.; Bagetta, G.; Luongo, L.; Maione, S.; Guida, F., 2-pentadecyl-2-oxazoline prevents cognitive and social behaviour impairments in the Amyloid β -induced Alzheimer-like mice model: Bring the $\alpha 2$ adrenergic receptor back into play. *Biomedicine & Pharmacotherapy* **2022**, 156, 113844.
17. Verbraeken, B.; Monnery, B. D.; Lava, K.; Hoogenboom, R., The chemistry of poly(2-oxazoline)s. *European Polymer Journal* **2017**, 88 (Supplement C), 451-469.
18. Krumm, C.; Fik, C. P.; Meuris, M.; Dropalla, G. J.; Geltenpoth, H.; Sickmann, A.; Tiller, J. C., Well-Defined Amphiphilic Poly(2-oxazoline) ABA-Triblock Copolymers and Their Aggregation Behavior in Aqueous Solution. *Macromolecular Rapid Communications* **2012**, 33 (19), 1677-1682.
19. Weber, C.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Temperature responsive bio-compatible polymers based on poly(ethylene oxide) and poly(2-oxazoline)s. *Progress in Polymer Science* **2012**, 37 (5), 686-714.
20. Hijazi, M.; Schmidt, M.; Xia, H.; Storkmann, J.; Plothe, R.; Santos, D. D.; Bednarzick, U.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Investigations on the thermoresponsive behavior of copoly(2-oxazoline)s in water. *Polymer* **2019**, 175, 294-301.
21. Hahn, L.; Maier, M.; Stahlhut, P.; Beudert, M.; Flegler, V.; Forster, S.; Altmann, A.; Töppke, F.; Fischer, K.; Seiffert, S.; Böttcher, B.; Lühmann, T.; Luxenhofer, R., Inverse Thermogelation of Aqueous Triblock Copolymer Solutions into Macroporous Shear-Thinning 3D Printable Inks. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2020**, 12 (11), 12445-12456.
22. Nahm, D.; Weigl, F.; Schaefer, N.; Sancho, A.; Frank, A.; Groll, J.; Villmann, C.; Schmidt, H.-W.; Dalton, P. D.; Luxenhofer, R., A versatile biomaterial ink platform for the melt electrowriting of chemically-crosslinked hydrogels. *Materials Horizons* **2020**, 7 (3), 928-933.
23. Sezonenko, T.; Qiu, X.-P.; Winnik, F. M.; Sato, T., Dehydration, Micellization, and Phase Separation of Thermosensitive Polyoxazoline Star Block Copolymers in Aqueous Solution. *Macromolecules* **2019**, 52 (3), 935-944.
24. Nekrasova, T. N.; Kirila, T. Y.; Kurlykin, M. P.; Ten'kovtsev, A. V.; Filippov, A. P., Interpolymer Complexes of Star-Shaped Copolymers of Polyoxazoline with the Calixarene Core and Linear Polyacids in Solution. *Polymer Science, Series B* **2021**, 63 (2), 116-125.
25. Waschinski, C. J.; Tiller, J. C., Poly(oxazoline)s with telechelic antimicrobial functions. *Biomacromolecules* **2005**, 6 (1), 235-243.

26. Schmidt, M.; Raidt, T.; Ring, S.; Gielke, S.; Gramse, C.; Wilhelm, S.; Katzenberg, F.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Investigations on “near perfect” poly(2-oxazoline) based amphiphilic polymer conetworks with a crystallizable block. *European Polymer Journal* **2017**, *88*, 562-574.
27. Lutz, J.-F.; Börner, H. G., Modern trends in polymer bioconjugates design. *Progress in Polymer Science* **2008**, *33* (1), 1-39.
28. Merrifield, B., Solid Phase Synthesis. *Science* **1986**, *232* (4748), 341-347.
29. Matyjaszewski, K.; Xia, J., Atom Transfer Radical Polymerization. *Chemical Reviews* **2001**, *101* (9), 2921-2990.
30. Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M., Metal-Catalyzed Living Radical Polymerization. *Chemical Reviews* **2001**, *101* (12), 3689-3746.
31. Hawker, C. J.; Bosman, A. W.; Harth, E., New Polymer Synthesis by Nitroxide Mediated Living Radical Polymerizations. *Chemical Reviews* **2001**, *101* (12), 3661-3688.
32. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H., Radical addition–fragmentation chemistry in polymer synthesis. *Polymer* **2008**, *49* (5), 1079-1131.
33. Moad, G.; Rizzardo, E.; Thang, S. H., Living Radical Polymerization by the RAFT Process. *Australian Journal of Chemistry* **2005**, *58* (6), 379-410.
34. Pfeifer, S.; Lutz, J.-F., A Facile Procedure for Controlling Monomer Sequence Distribution in Radical Chain Polymerizations. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129* (31), 9542-9543.
35. Benoit, D.; Hawker, C. J.; Huang, E. E.; Lin, Z.; Russell, T. P., One-Step Formation of Functionalized Block Copolymers. *Macromolecules* **2000**, *33* (5), 1505-1507.
36. Kirci, B.; Lutz, J.-F.; Matyjaszewski, K., Synthesis of Well-Defined Alternating Copolymers Poly(methyl methacrylate-alt-styrene) by RAFT Polymerization in the Presence of Lewis Acid. *Macromolecules* **2002**, *35* (7), 2448-2451.
37. Schmidt, M.; Romanovska, A.; Wolf, Y.; Nguyen, T.-D.; Krupp, A.; Tumbrink, H. L.; Lategahn, J.; Volmer, J.; Rauh, D.; Luetz, S.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Insights into the Kinetics of the Resistance Formation of Bacteria against Ciprofloxacin Poly(2-methyl-2-oxazoline) Conjugates. *Bioconjugate Chemistry* **2018**, *29* (8), 2671-2678.
38. Romanovska, A.; Keil, J.; Tophoven, J.; Oruc, M. F.; Schmidt, M.; Breisch, M.; Sengstock, C.; Weidlich, D.; Klostermeier, D.; Tiller, J. C., Conjugates of Ciprofloxacin and Amphiphilic Block Copoly(2-alkyl-2-oxazolines)s Overcome Efflux Pumps and Are Active against CIP-Resistant Bacteria. *Molecular Pharmaceutics* **2021**, *18* (9), 3532-3543.
39. Konieczny, S.; Fik, C. P.; Aversch, N. J. H.; Tiller, J. C., Organosoluble enzyme conjugates with poly(2-oxazoline)s via pyromellitic acid dianhydride. *Journal of Biotechnology* **2012**, *159* (3), 195-203.
40. Konieczny, S.; Krumm, C.; Doert, D.; Neufeld, K.; Tiller, J. C., Investigations on the activity of poly(2-oxazoline) enzyme conjugates dissolved in organic solvents. *Journal of Biotechnology* **2014**, *181*, 55-63.

41. Li, Y.; Giles, M. D.; Liu, S.; Laurent, B. A.; Hoskins, J. N.; Cortez, M. A.; Sreerama, S. G.; Gibb, B. C.; Grayson, S. M., A versatile and modular approach to functionalisation of deep-cavity cavitands via “click” chemistry. *Chemical Communications* **2011**, 47 (32), 9036-9038.
42. Kempe, K.; Onbulak, S.; Schubert, U. S.; Sanyal, A.; Hoogenboom, R., pH degradable dendron-functionalized poly(2-ethyl-2-oxazoline) prepared by a cascade “double-click” reaction. *Polymer Chemistry* **2013**, 4 (11), 3236-3244.
43. Kim, J.-H.; Lee, E.; Park, J.-S.; Kataoka, K.; Jang, W.-D., Dual stimuli-responsive dendritic-linear block copolymers. *Chemical Communications* **2012**, 48 (30), 3662-3664.
44. Isaacman, M. J.; Theogarajan, L., Poly(oxazoline) Block Copolymers for Biomedical Applications. In *Tailored Polymer Architectures for Pharmaceutical and Biomedical Applications*, American Chemical Society: 2013; Vol. 1135, pp 53-68.
45. Isaacman, M. J.; Barron, K. A.; Theogarajan, L. S., Clickable amphiphilic triblock copolymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2012**, 50 (12), 2319-2329.
46. Isaacman, M. J.; Corigliano, E. M.; Theogarajan, L. S., Stealth Polymeric Vesicles via Metal-Free Click Coupling. *Biomacromolecules* **2013**, 14 (9), 2996-3000.
47. Trachsel, L.; Broguiere, N.; Rosenboom, J.-G.; Zenobi-Wong, M.; Benetti, E. M., Enzymatically crosslinked poly(2-alkyl-2-oxazoline) networks for 3D cell culture. *Journal of Materials Chemistry B* **2018**, 6 (46), 7568-7572.
48. Trachsel, L.; Johnbosco, C.; Lang, T.; Benetti, E. M.; Zenobi-Wong, M., Double-Network Hydrogels Including Enzymatically Crosslinked Poly-(2-alkyl-2-oxazoline)s for 3D Bioprinting of Cartilage-Engineering Constructs. *Biomacromolecules* **2019**, 20 (12), 4502-4511.
49. Schenk, V.; Rossegger, E.; Ebner, C.; Bangerl, F.; Reichmann, K.; Hoffmann, B.; Höpfner, M.; Wiesbrock, F., RGD-Functionalization of Poly(2-oxazoline)-Based Networks for Enhanced Adhesion to Cancer Cells. *Polymers* **2014**, 6 (2), 264-279.
50. Benitez-Duif, P. A.; Breisch, M.; Kurka, D.; Edel, K.; Gökçay, S.; Stangier, D.; Tillmann, W.; Hijazi, M.; Tiller, J. C., Ultrastrong Poly(2-Oxazoline)/Poly(Acrylic Acid) Double-Network Hydrogels with Cartilage-Like Mechanical Properties. *Advanced Functional Materials* **2022**, 32 (44), 2204837.
51. Christova, D.; Velichkova, R.; Goethals, E. J.; Du Prez, F. E., Amphiphilic segmented polymer networks based on poly(2-alkyl-2-oxazoline) and poly(methyl methacrylate). *Polymer* **2002**, 43 (17), 4585-4590.
52. Krumm, C.; Konieczny, S.; Dropalla, G. J.; Milbradt, M.; Tiller, J. C., Amphiphilic Polymer Conetworks Based on End Group Cross-Linked Poly(2-oxazoline) Homo- and Triblock Copolymers. *Macromolecules* **2013**, 46 (9), 3234-3245.
53. Dech, S.; Wruk, V.; Fik, C. P.; Tiller, J. C., Amphiphilic polymer conetworks derived from aqueous solutions for biocatalysis in organic solvents. *Polymer* **2012**, 53 (3), 701-707.

54. Sittko, I.; Kremser, K.; Roth, M.; Kuehne, S.; Stuhr, S.; Tiller, J. C., Amphiphilic polymer conetworks with defined nanostructure and tailored swelling behavior for exploring the activation of an entrapped lipase in organic solvents. *Polymer* **2015**, *64*, 122-129.
55. Kostova, B.; Ivanova-Mileva, K.; Rachev, D.; Christova, D., Study of the Potential of Amphiphilic Conetworks Based on Poly(2-ethyl-2-oxazoline) as New Platforms for Delivery of Drugs with Limited Solubility. *AAPS PharmSciTech* **2013**, *14* (1), 352-359.
56. Goddard, P.; Hutchinson, L. E.; Brown, J.; Brookman, L. J., Soluble polymeric carriers for drug delivery. Part 2. Preparation and in vivo behaviour of N-acylethylenimine copolymers. *Journal of Controlled Release* **1989**, *10* (1), 5-16.
57. Zalipsky, S.; Hansen, C. B.; Oaks, J. M.; Allen, T. M., Evaluation of blood clearance rates and biodistribution of poly(2-oxazoline)-grafted liposomes. *Journal of Pharmaceutical Sciences* **1996**, *85* (2), 133-137.
58. Viegas, T. X.; Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Fang, Z.; Yoon, K.; Dizman, B.; Weimer, R.; Mero, A.; Pasut, G.; Veronese, F. M., Polyoxazoline: Chemistry, Properties, and Applications in Drug Delivery. *Bioconjugate Chemistry* **2011**, *22* (5), 976-986.
59. Yamada, T.; Ishimaru, M.; Shoji, T.; Tomiyasu, H.; Tochinal, R.; Taguchi, K.; Komatsu, T., Polyoxazoline-Conjugated I-Asparaginase: An Antibody-Production-Free Therapeutic Agent for Acute Lymphoblastic Leukemia. *ACS Applied Bio Materials* **2023**, *6* (12), 5789-5797.
60. Park, J.-R.; Van Guyse, J. F. R.; Podevyn, A.; Bolle, E. C. L.; Bock, N.; Linde, E.; Celina, M.; Hoogenboom, R.; Dargaville, T. R., Influence of side-chain length on long-term release kinetics from poly(2-oxazoline)-drug conjugate networks. *European Polymer Journal* **2019**, *120*, 109217.
61. Sedlacek, O.; Monnery, B. D.; Mattova, J.; Kucka, J.; Panek, J.; Janouskova, O.; Hoherl, A.; Verbraeken, B.; Vergaelen, M.; Zadinova, M.; Hoogenboom, R.; Hruby, M., Poly(2-ethyl-2-oxazoline) conjugates with doxorubicin for cancer therapy: In vitro and in vivo evaluation and direct comparison to poly[N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide] analogues. *Biomaterials* **2017**, *146*, 1-12.
62. Sedlacek, O.; Van Driessche, A.; Uvyn, A.; De Geest, B. G.; Hoogenboom, R., Poly(2-methyl-2-oxazoline) conjugates with doxorubicin: From synthesis of high drug loading water-soluble constructs to in vitro anti-cancer properties. *Journal of Controlled Release* **2020**, *326*, 53-62.
63. Moreadith, R. W.; Viegas, T. X.; Bentley, M. D.; Harris, J. M.; Fang, Z.; Yoon, K.; Dizman, B.; Weimer, R.; Rae, B. P.; Li, X.; Rader, C.; Standaert, D.; Olanow, W., Clinical development of a poly(2-oxazoline) (POZ) polymer therapeutic for the treatment of Parkinson's disease – Proof of concept of POZ as a versatile polymer platform for drug development in multiple therapeutic indications. *European Polymer Journal* **2017**, *88*, 524-552.
64. Olanow, C. W.; Standaert, D. G.; Kieburz, K.; Viegas, T. X.; Moreadith, R., Once-Weekly Subcutaneous Delivery of Polymer-Linked Rotigotine (SER-214) Provides Continuous Plasma Levels in Parkinson's Disease Patients. *Movement Disorders* **2020**, *35* (6), 1055-1061.
65. Schmidt, M.; Bast, L. K.; Lanfer, F.; Richter, L.; Hennes, E.; Seymen, R.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Poly(2-oxazoline)–Antibiotic Conjugates with Penicillins. *Bioconjugate Chemistry* **2017**, *28* (9), 2440-2451.

66. Waschinski, C. J.; Barnert, S.; Theobald, A.; Schubert, R.; Kleinschmidt, F.; Hoffmann, A.; Saalwachter, K.; Tiller, J. C., Insights in the antibacterial action of poly(methyloxazoline)s with a biocidal end group and varying satellite groups. *Biomacromolecules* **2008**, *9* (7), 1764-1771.
67. Benski, L.; Tiller, J. C., Telechelic biocidal poly(2-oxazoline)s and polycations. *European Polymer Journal* **2019**, *120*, 109233.
68. Verbraeken, B.; Monnery, B. D.; Lava, K.; Hoogenboom, R., The chemistry of poly(2-oxazoline)s. *European Polymer Journal* **2017**, *88*, 451-469.
69. Chujo, Y.; Ihara, E.; Kure, S.; Saegusa, T., Synthesis of triethoxysilyl-terminated polyoxazolines and their cohydrolysis polymerization with tetraethoxysilane. *Macromolecules* **1993**, *26* (21), 5681-5686.
70. Chujo, Y.; Ihara, E.; Ihara, H.; Saegusa, T., A novel silane coupling agent. 1. Synthesis of trimethoxysilyl-terminated poly(N-acetylenimine). *Macromolecules* **1989**, *22* (5), 2040-2043.
71. Aoi, K.; Motoda, A.; Okada, M.; Imae, T., Novel amphiphilic linear polymer/dendrimer block copolymer: Synthesis of poly(2-methyl-2-oxazoline)-block-poly(amido amine) dendrimer. *Macromolecular Rapid Communications* **1997**, *18* (10), 945-952.
72. Nuyken, O.; Maier, G.; Groß, A.; Fischer, H., Systematic investigations on the reactivity of oxazolinium salts. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197* (1), 83-95.
73. Van Caeter, P.; Goethals, E. J.; Gancheva, V.; Velichkova, R., Synthesis and bulk properties of poly(tetrahydrofuran)-poly(2-methyl-2-oxazoline) ABA triblock copolymers. *Polymer Bulletin* **1997**, *39* (5), 589-596.
74. Rueda, J. C.; Komber, H.; Cedrón, J. C.; Voit, B.; Shevtsova, G., Synthesis of New Hydrogels by Copolymerization of Poly(2-methyl-2-oxazoline) Bis(macromonomers) and N-Vinylpyrrolidone. *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, *204* (7), 947-953.
75. Luxenhofer, R.; Jordan, R., Click Chemistry with Poly(2-oxazoline)s. *Macromolecules* **2006**, *39* (10), 3509-3516.
76. Hiller, W.; Engelhardt, N.; Kampmann, A.-L.; Degen, P.; Weberskirch, R., Micellization and Mobility of Amphiphilic Poly(2-oxazoline) Based Block Copolymers Characterized by ¹H NMR Spectroscopy. *Macromolecules* **2015**, *48* (12), 4032-4045.
77. Waschinski, C. J.; Zimmermann, J.; Salz, U.; Hutzler, R.; Sadowski, G.; Tiller, J. C., Design of Contact-Active Antimicrobial Acrylate-Based Materials Using Biocidal Macromers. *Advanced Materials* **2008**, *20* (1), 104-108.
78. Cirpan, A.; Alkan, S.; Toppare, L.; David, G.; Yagci, Y., Synthesis and electroactivity of pyrrole end-functionalized poly(2-methyl-2-oxazoline). *European Polymer Journal* **2001**, *37* (11), 2225-2229.
79. Guis, C.; Cheradame, H., Synthesis of polymers containing pseudohalide groups by cationic polymerization 15. Study of the functionalizing living cationic polymerization of 2-methyl-2-oxazoline in the presence of trimethylsilylazide. *European Polymer Journal* **2000**, *36* (12), 2581-2590.

80. Volet, G.; Lav, T.-X.; Babinot, J.; Amiel, C., Click-Chemistry: An Alternative Way to Functionalize Poly(2-methyl-2-oxazoline). *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, 212 (2), 118-124.
81. Kampmann, A.-L.; Grabe, T.; Jaworski, C.; Weberskirch, R., Synthesis of well-defined core-shell nanoparticles based on bifunctional poly(2-oxazoline) macromonomer surfactants and a microemulsion polymerization process. *RSC Adv.* **2016**, 6 (102), 99752-99763.
82. Christova, D.; Velichkova, R.; Goethals, E. J., Bis-macromonomers of 2-alkyl-2-oxazolines—synthesis and polymerization. *Macromolecular Rapid Communications* **1997**, 18 (12), 1067-1073.
83. Weber, C.; Babiuch, K.; Rogers, S.; Perevyazko, I. Y.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Unexpected radical polymerization behavior of oligo(2-ethyl-2-oxazoline) macromonomers. *Polymer Chemistry* **2012**, 3 (10), 2976-2985.
84. Weber, C.; Becer, R. C.; Baumgaertel, A.; Hoogenboom, R.; Schubert, U. S., Preparation of Methacrylate End-Functionalized Poly(2-ethyl-2-oxazoline) Macromonomers. *Designed Monomers and Polymers* **2009**, 12 (2), 149-165.
85. Schmitz, M. Optimierung der Synthese vollständig endgruppenfunktionalisierter Poly(2-methyl-2-oxazoline). Technische Universität Dortmund, 2020.
86. Buchholz, E. Polyaddition und Polykondensation von aminoterminierten Poly(2-oxazolinen). Technische Universität Dortmund, 2019.
87. Matulla, F. Synthese und Charakterisierung von Polyestern auf Basis von Poly(2-oxazolinen). Technische Universität Dortmund, 2019.
88. Hoogenboom, R.; Fijten, M. W. M.; Schubert, U. S., The Effect of Temperature on the Living Cationic Polymerization of 2-Phenyl-2-oxazoline Explored Utilizing an Automated Synthesizer. *Macromolecular Rapid Communications* **2004**, 25 (1), 339-343.
89. Richter, L.; Hijazi, M.; Arfeen, F.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Telechelic, Antimicrobial Hydrophilic Polycations with Two Modes of Action. *Macromolecular Bioscience* **2018**, 18 (4), 1700389.
90. Dirauf, M.; Grune, C.; Weber, C.; Schubert, U. S.; Fischer, D., Poly(ethylene glycol) or poly(2-ethyl-2-oxazoline) – A systematic comparison of PLGA nanoparticles from the bottom up. *European Polymer Journal* **2020**, 134, 109801.
91. Tenorio-Alfonso, A.; Sánchez, M. C.; Franco, J. M., A Review of the Sustainable Approaches in the Production of Bio-based Polyurethanes and Their Applications in the Adhesive Field. *Journal of Polymers and the Environment* **2020**, 28 (3), 749-774.
92. Scarfato, P.; Di Maio, L.; Incarnato, L., Structure and physical-mechanical properties related to comfort of flexible polyurethane foams for mattress and effects of artificial weathering. *Composites Part B: Engineering* **2017**, 109, 45-52.
93. Low, F.-Z.; Chua, M. C.-H.; Lim, P.-Y.; Yeow, C.-H., Effects of Mattress Material on Body Pressure Profiles in Different Sleeping Postures. *Journal of Chiropractic Medicine* **2017**, 16 (1), 1-9.

94. Bogdan, M.; Hoerter, J.; Moore, F. O., Meeting the Insulation Requirements of the Building Envelope with Polyurethane and Polyisocyanurate Foam. *Journal of Cellular Plastics* **2005**, 41 (1), 41-56.
95. Sair, S.; Mansouri, S.; Tanane, O.; Abboud, Y.; El Bouari, A., Alfa fiber-polyurethane composite as a thermal and acoustic insulation material for building applications. *SN Applied Sciences* **2019**, 1 (7), 667.
96. Verma, S.; Singh, H., Vacuum insulation in cold chain equipment: A review. *Energy Procedia* **2019**, 161, 232-241.
97. Chattopadhyay, D. K.; Raju, K. V. S. N., Structural engineering of polyurethane coatings for high performance applications. *Progress in Polymer Science* **2007**, 32 (3), 352-418.
98. Fiori, D. E., Two-component water reducible polyurethane coatings. *Progress in Organic Coatings* **1997**, 32 (1), 65-71.
99. Yao, Y.; Lu, G. Q.; Boroyevich, D.; Ngo, K. D. T., Survey of High-Temperature Polymeric Encapsulants for Power Electronics Packaging. *IEEE Transactions on Components, Packaging and Manufacturing Technology* **2015**, 5 (2), 168-181.
100. Gorji, M.; Jeddi, A. A. A.; Gharehaghaji, A. A., Fabrication and characterization of polyurethane electrospun nanofiber membranes for protective clothing applications. *Journal of Applied Polymer Science* **2012**, 125 (5), 4135-4141.
101. Lepak-Kuc, S.; Podsiadły, B.; Skalski, A.; Janczak, D.; Jakubowska, M.; Lekawa-Raus, A., Highly Conductive Carbon Nanotube-Thermoplastic Polyurethane Nanocomposite for Smart Clothing Applications and Beyond. *Nanomaterials* **2019**, 9 (9), 1287.
102. Gunatillake, P. A.; Martin, D. J.; Meijs, G. F.; McCarthy, S. J.; Adhikari, R., Designing Biostable Polyurethane Elastomers for Biomedical Implants. *Australian Journal of Chemistry* **2003**, 56 (6), 545-557.
103. Handel, N., Long-Term Safety and Efficacy of Polyurethane Foam-Covered Breast Implants. *Aesthetic Surgery Journal* **2006**, 26 (3), 265-274.
104. Lee, S. E.; Park, Y. S., The role of bacterial cellulose in artificial blood vessels. *Molecular & Cellular Toxicology* **2017**, 13 (3), 257-261.
105. Pennings, A. J.; Knol, K. E.; Hoppen, H. J.; Leenslag, J. W.; van der Lei, B., A two-ply artificial blood vessel of polyurethane and poly(L-lactide). *Colloid Polym. Sci.* **1990**, 268 (1), 2-11.
106. Anderheiden, D.; Klee, D.; Höcker, H.; Heller, B.; Kirkpatrick, C. J.; Mittermayer, C., Surface modification of a biocompatible polymer based on polyurethane for artificial blood vessels. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **1992**, 3 (1), 1-4.
107. Bernacca, G. M.; Mackay, T. G.; Wilkinson, R.; Wheatley, D. J., Calcification and fatigue failure in a polyurethane heart valve. *Biomaterials* **1995**, 16 (4), 279-285.
108. Kütting, M.; Roggenkamp, J.; Urban, U.; Schmitz-Rode, T.; Steinseifer, U., Polyurethane heart valves: past, present and future. *Expert Review of Medical Devices* **2011**, 8 (2), 227-233.

109. Deopura, B. L.; Padaki, N. V., Chapter 5 - Synthetic Textile Fibres: Polyamide, Polyester and Aramid Fibres. In *Textiles and Fashion*, Sinclair, R., Ed. Woodhead Publishing: 2015; pp 97-114.
110. Kothari, V. K., 14 - Polyester and polyamide fibres – apparel applications. In *Polyesters and Polyamides*, Deopura, B. L.; Alagirusamy, R.; Joshi, M.; Gupta, B., Eds. Woodhead Publishing: 2008; pp 419-440.
111. Reinecke, M., Polyamide im Motorraum — ihre Zukunft hat erst begonnen. *ATZ - Automobiltechnische Zeitschrift* **2002**, 104 (10), 920-926.
112. Philip, S.; Keshavarz, T.; Roy, I., Polyhydroxyalkanoates: biodegradable polymers with a range of applications. *Journal of Chemical Technology & Biotechnology* **2007**, 82 (3), 233-247.
113. Ionescu, M., *Chemistry and Technology of Polyols for Polyurethanes*. Rapra Technology: 2005.
114. Grube, M.; Leiske, M. N.; Schubert, U. S.; Nischang, I., POx as an Alternative to PEG? A Hydrodynamic and Light Scattering Study. *Macromolecules* **2018**, 51 (5), 1905-1916.
115. D'souza, A. A.; Shegokar, R., Polyethylene glycol (PEG): a versatile polymer for pharmaceutical applications. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2016**, 13 (9), 1257-1275.
116. Yen, M.-S.; Kuo, S.-C., PCL–PEG–PCL triblock copolydiol-based waterborne polyurethane. I. Effects of the soft-segment composition on the structure and physical properties. *Journal of Applied Polymer Science* **1997**, 65 (5), 883-892.
117. Yao, Y.; Xu, D.; Liu, C.; Guan, Y.; Zhang, J.; Su, Y.; Zhao, L.; Meng, F.; Luo, J., Biodegradable pH-sensitive polyurethane micelles with different polyethylene glycol (PEG) locations for anti-cancer drug carrier applications. *RSC Adv.* **2016**, 6 (100), 97684-97693.
118. Taite, L. J.; Yang, P.; Jun, H.-W.; West, J. L., Nitric oxide-releasing polyurethane–PEG copolymer containing the YIGSR peptide promotes endothelialization with decreased platelet adhesion. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials* **2008**, 84B (1), 108-116.
119. Wang, C.; Zolotarskaya, O.; Ashraf, K. M.; Wen, X.; Ohman, D. E.; Wynne, K. J., Surface Characterization, Antimicrobial Effectiveness, and Human Cell Response for a Biomedical Grade Polyurethane Blended with a Mixed Soft Block PTMO-Quat/PEG Copolyoxetane Polyurethane. *ACS Applied Materials & Interfaces* **2019**, 11 (23), 20699-20714.
120. Ahmad, M.; Xu, B.; Purnawali, H.; Fu, Y.; Huang, W.; Mirafteb, M.; Luo, J., High Performance Shape Memory Polyurethane Synthesized with High Molecular Weight Polyol as the Soft Segment. *Applied Sciences* **2012**, 2 (2), 535-548.
121. Zalipsky, S.; Gilon, C.; Zilkha, A., Esterification of Polyethylene Glycols. *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry* **1984**, 21 (6-7), 839-845.
122. Hoffmann, C.; Stuparu, M. C.; Dagaard, A.; Khan, A., Aza-Michael addition reaction: Post-polymerization modification and preparation of PEI/PEG-based polyester hydrogels from enzymatically synthesized reactive polymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2015**, 53 (6), 745-749.

123. Jo, S.; Shin, H.; Shung, A. K.; Fisher, J. P.; Mikos, A. G., Synthesis and Characterization of Oligo(poly(ethylene glycol) fumarate) Macromer. *Macromolecules* **2001**, 34 (9), 2839-2844.
124. Kaberov, L. I.; Verbraeken, B.; Hruby, M.; Riabtseva, A.; Kovacik, L.; Kereiche, S.; Brus, J.; Stepanek, P.; Hoogenboom, R.; Filippov, S. K., Novel triphilic block copolymers based on poly(2-methyl-2-oxazoline)-block-poly(2-octyl-2-oxazoline) with different terminal perfluoroalkyl fragments: Synthesis and self-assembly behaviour. *European Polymer Journal* **2017**, 88, 645-655.
125. Persigehl, P.; Jordan, R.; Nuyken, O., Functionalization of Amphiphilic Poly(2-oxazoline) Block Copolymers: A Novel Class of Macroligands for Micellar Catalysis. *Macromolecules* **2000**, 33 (19), 6977-6981.
126. Rossegger, E.; Schenk, V.; Wiesbrock, F., Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials. *Polymers* **2013**, 5 (3), 956-1011.
127. Schönfelder, D.; Fischer, K.; Schmidt, M.; Nuyken, O.; Weberskirch, R., Poly(2-oxazoline)s Functionalized with Palladium Carbene Complexes: Soluble, Amphiphilic Polymer Supports for C-C Coupling Reactions in Water. *Macromolecules* **2005**, 38 (2), 254-262.
128. Blöhm, V. Stufenartige Verknüpfung kurzkettiger Poly(2-oxazoline). Technische Universität Dortmund, 2018.
129. Cowie, J. M. G., *Polymers: Chemistry and Physics of Modern Materials*. 2nd ed.; Taylor & Francis: 1991.
130. Shimano, Y.; Sato, K.; Yoshida, M.; Narumi, S., Synthesis and Properties of Segmented Polyurethanes Having Poly(2-oxazoline) Chains. *Polymer Journal* **1999**, 31, 687.
131. Thölke, C. Synthese und Charakterisierung von Poly(urethanen) auf Basis von Poly(2-oxazolinen). Technische Universität Dortmund, 2019.
132. Mees, M. A.; Hoogenboom, R., Functional Poly(2-oxazoline)s by Direct Amidation of Methyl Ester Side Chains. *Macromolecules* **2015**, 48 (11), 3531-3538.
133. Lava, K.; Verbraeken, B.; Hoogenboom, R., Poly(2-oxazoline)s and click chemistry: A versatile toolbox toward multi-functional polymers. *European Polymer Journal* **2015**, 65, 98-111.
134. Benski, L.; Viran, I.; Katzenberg, F.; Tiller, J. C., Small-Angle X-Ray Scattering Measurements on Amphiphilic Polymer Conetworks Swollen in Orthogonal Solvents. *Macromol. Chem. Phys.* **2021**, 222 (1), 2000292.
135. Viran, I. Röntgenuntersuchungen an amphiphilen Polymerconetzwerken. Technische Universität Dortmund, 2019.
136. Erdodi, G.; Kennedy, J. P., Amphiphilic conetworks: Definition, synthesis, applications. *Progress in Polymer Science* **2006**, 31 (1), 1-18.
137. Patrickios, C. S., *Amphiphilic Polymer Co-networks: Syntesis, Properties, Modelling and Applications*. Royal Society of Chemistry: 2020.

138. Mutlu, Z.; Shams Es-haghi, S.; Cakmak, M., Recent Trends in Advanced Contact Lenses. *Advanced Healthcare Materials* **2019**, *8* (10), 1801390.
139. Kennedy, J. P.; Fenyvesi, G.; Na, S.; Keszler, B.; Rosenthal, K. S., Synthesis and characterization of tubular amphiphilic networks with controlled pore dimensions for insulin delivery. *Designed Monomers and Polymers* **2000**, *3* (1), 113-122.
140. Hanko, M.; Bruns, N.; Rentmeister, S.; Tiller, J. C.; Heinze, J., Nanophase-Separated Amphiphilic Conetworks as Versatile Matrixes for Optical Chemical and Biochemical Sensors. *Analytical Chemistry* **2006**, *78* (18), 6376-6383.
141. Hanko, M.; Bruns, N.; Tiller, J. C.; Heinze, J., Optical biochemical sensor for determining hydroperoxides in nonpolar organic liquids as archetype for sensors consisting of amphiphilic conetworks as immobilisation matrices. *Analytical and Bioanalytical Chemistry* **2006**, *386* (5), 1273-1283.
142. Kali, G.; Georgiou, T. K.; Iván, B.; Patrickios, C. S.; Loizou, E.; Thomann, Y.; Tiller, J. C., Synthesis and Characterization of Anionic Amphiphilic Model Conetworks of 2-Butyl-1-Octyl-Methacrylate and Methacrylic Acid: Effects of Polymer Composition and Architecture. *Langmuir* **2007**, *23* (21), 10746-10755.
143. Kali, G.; Vavra, S.; László, K.; Iván, B., Thermally Responsive Amphiphilic Conetworks and Gels Based on Poly(N-isopropylacrylamide) and Polyisobutylene. *Macromolecules* **2013**, *46* (13), 5337-5344.
144. Bünsow, J.; Mänz, M.; Vana, P.; Johannsmann, D., Electrochemically Induced RAFT Polymerization of Thermoresponsive Hydrogel Films: Impact on Film Thickness and Surface Morphology. *Macromol. Chem. Phys.* **2010**, *211* (7), 761-767.
145. Ulrich, S.; Osyppova, A.; Panzarasa, G.; Rossi, R. M.; Bruns, N.; Boesel, L. F., Pyranine-Modified Amphiphilic Polymer Conetworks as Fluorescent Ratiometric pH Sensors. *Macromolecular Rapid Communications* **2019**, *40* (21), 1900360.
146. Iván, B.; Almdal, K.; Mortensen, K.; Johannsen, I.; Kops, J., Synthesis, Characterization, and Structural Investigations of Poly(ethyl acrylate)-I-polyisobutylene Bicomponent Conetwork. *Macromolecules* **2001**, *34* (6), 1579-1585.
147. Simmons, M. R.; Yamasaki, E. N.; Patrickios, C. S., Cationic Amphiphilic Model Networks: Synthesis by Group Transfer Polymerization and Characterization of the Degree of Swelling. *Macromolecules* **2000**, *33* (8), 3176-3179.
148. Feldthusen, J.; Iván, B.; Müller, A. H. E.; Kops, J., Synthetic approaches towards new polymer systems by the combination of living carbocationic and anionic polymerizations. *Macromol. Symp.* **1996**, *107* (1), 189-198.
149. Haraszti, M.; Tóth, E.; Iván, B., Poly(methacrylic acid)-I-Polyisobutylene: A Novel Polyelectrolyte Amphiphilic Conetwork. *Chemistry of Materials* **2006**, *18* (20), 4952-4958.
150. Iván, B.; Haraszti, M.; Erdődi, G.; Scherble, J.; Thomann, R.; Mülhaupt, R., New Nanophase Separated Intelligent Amphiphilic Conetworks and Gels. *Macromol. Symp.* **2005**, *227* (1), 265-274.

151. Tobis, J.; Thomann, Y.; Tiller, J. C., Synthesis and characterization of chiral and thermo responsive amphiphilic conetworks. *Polymer* **2010**, 51 (1), 35-45.
152. Tobis, J.; Boch, L.; Thomann, Y.; Tiller, J. C., Amphiphilic polymer conetworks as chiral separation membranes. *Journal of Membrane Science* **2011**, 372 (1), 219-227.
153. Tobis, J.; Tiller, J. C., Impact of the configuration of a chiral, activating carrier on the enantioselectivity of entrapped lipase from *Candida rugosa* in cyclohexane. *Biotechnology letters* **2014**, 36 (8), 1661-7.
154. McLeod, K. R.; Tew, G. N., Microphase-Separated Thiol–Ene Conetworks from Telechelic Macromonomers with Asymmetric Molecular Weights. *Macromolecules* **2017**, 50 (20), 8042-8047.
155. Mugemana, C.; Grysan, P.; Dieden, R.; Ruch, D.; Bruns, N.; Dubois, P., Self-Healing Metallo-Supramolecular Amphiphilic Polymer Conetworks. *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, 221 (4), 1900432.
156. Savin, G.; Bruns, N.; Thomann, Y.; Tiller, J. C., Nanophase separated amphiphilic microbeads. *Macromolecules* **2005**, 38 (18), 7536-7539.
157. Schoenfeld, I.; Dech, S.; Ryabenky, B.; Daniel, B.; Glowacki, B.; Ladisch, R.; Tiller, J. C., Investigations on diffusion limitations of biocatalyzed reactions in amphiphilic polymer conetworks in organic solvents. *Biotechnology and Bioengineering* **2013**, 110 (9), 2333-2342.
158. Dech, S.; Cramer, T.; Ladisch, R.; Bruns, N.; Tiller, J. C., Solid-solid interface adsorption of proteins and enzymes in nanophase-separated amphiphilic conetworks. *Biomacromolecules* **2011**, 12 (5), 1594-1601.
159. Bruns, N.; Tiller, J. C., Amphiphilic Network as Nanoreactor for Enzymes in Organic Solvents. *Nano Letters* **2005**, 5 (1), 45-48.
160. Bruns, N.; Bannwarth, W.; Tiller, J. C., Amphiphilic conetworks as activating carriers for the enhancement of enzymatic activity in supercritical CO₂. *Biotechnology and Bioengineering* **2008**, 101 (1), 19-26.
161. Bruns, N.; Tiller, J. C., Nanophasic amphiphilic conetworks with a fluorophilic phase. *Macromolecules* **2006**, 39 (13), 4386-4394.
162. Fodor, C.; Kali, G.; Thomann, R.; Thomann, Y.; Ivan, B.; Mulhaupt, R., Nanophasic morphologies as a function of the composition and molecular weight of the macromolecular cross-linker in poly(N-vinylimidazole)-I-poly(tetrahydrofuran) amphiphilic conetworks: bicontinuous domain structure in broad composition ranges. *RSC Adv.* **2017**, 7 (12), 6827-6834.
163. Fodor, C.; Stumphauser, T.; Thomann, R.; Thomann, Y.; Ivan, B., Poly(N-vinylimidazole)-I-poly(propylene glycol) amphiphilic conetworks and gels: molecularly forced blends of incompatible polymers with single glass transition temperatures of unusual dependence on the composition. *Polymer Chemistry* **2016**, 7 (34), 5375-5385.
164. Kafouris, D.; Themistou, E.; Patrickios, C. S., Synthesis and characterization of star polymers and cross-linked star polymer model networks with cores based on an asymmetric, hydrolyzable dimethacrylate cross-linker. *Chemistry of Materials* **2006**, 18 (1), 85-93.

165. Krasia, T. C.; Patrickios, C. S., Amphiphilic Polymethacrylate Model Co-Networks: Synthesis by RAFT Radical Polymerization and Characterization of the Swelling Behavior. *Macromolecules* **2006**, *39* (7), 2467-2473.
166. Cui, J.; Lackey, M. A.; Madkour, A. E.; Saffer, E. M.; Griffin, D. M.; Bhatia, S. R.; Crosby, A. J.; Tew, G. N., Synthetically Simple, Highly Resilient Hydrogels. *Biomacromolecules* **2012**, *13* (3), 584-588.
167. Cui, J.; Lackey, M. A.; Tew, G. N.; Crosby, A. J., Mechanical Properties of End-Linked PEG/PDMS Hydrogels. *Macromolecules* **2012**, *45* (15), 6104-6110.
168. Walker, C. N.; Bryson, K. C.; Hayward, R. C.; Tew, G. N., Wide Bicontinuous Compositional Windows from Co-Networks Made with Telechelic Macromonomers. *ACS Nano* **2014**, *8* (12), 12376-12385.
169. Bruns, N.; Scherble, J.; Hartmann, L.; Thomann, R.; Iván, B.; Mülhaupt, R.; Tiller, J. C., Nanophase Separated Amphiphilic Conetwork Coatings and Membranes. *Macromolecules* **2005**, *38* (6), 2431-2438.
170. Kepola, E. J.; Loizou, E.; Patrickios, C. S.; Leontidis, E.; Voutouri, C.; Stylianopoulos, T.; Schweins, R.; Gradzielski, M.; Krumm, C.; Tiller, J. C.; Kushnir, M.; Wesdemiotis, C., Amphiphilic Polymer Conetworks Based on End-Linked "Core-First" Star Block Copolymers: Structure Formation with Long-Range Order. *ACS Macro Letters* **2015**, *4* (10), 1163-1168.
171. Apostolides, D. E.; Patrickios, C. S.; Sakai, T.; Guerre, M.; Lopez, G.; Améduri, B.; Ladmiral, V.; Simon, M.; Gradzielski, M.; Clemens, D.; Krumm, C.; Tiller, J. C.; Ernould, B.; Gohy, J.-F., Near-Model Amphiphilic Polymer Conetworks Based on Four-Arm Stars of Poly(vinylidene fluoride) and Poly(ethylene glycol): Synthesis and Characterization. *Macromolecules* **2018**, *51* (7), 2476-2488.
172. Scherble, J.; Thomann, R.; Iván, B.; Mülhaupt, R., Formation of CdS nanoclusters in phase-separated poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-I-polyisobutylene amphiphilic conetworks. *Journal of Polymer Science Part B: Polymer Physics* **2001**, *39* (12), 1429-1436.
173. Domján, A.; Erdödi, G.; Wilhelm, M.; Neidhöfer, M.; Landfester, K.; Iván, B.; Spiess, H. W., Structural Studies of Nanophase-Separated Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)-I-polyisobutylene Amphiphilic Conetworks by Solid-State NMR and Small-Angle X-ray Scattering. *Macromolecules* **2003**, *36* (24), 9107-9114.
174. Tironi, C. N.; Graf, R.; Lieberwirth, I.; Klapper, M.; Müllen, K., Synthesis and Selective Loading of Polyhydroxyethyl Methacrylate-I-Polysulfone Amphiphilic Polymer Conetworks. *ACS Macro Letters* **2015**, *4* (11), 1302-1306.
175. Domján, A.; Fodor, C.; Kovács, S.; Marek, T.; Iván, B.; Süvegh, K., Anomalous Swelling Behavior of Poly(N-vinylimidazole)-I-Poly(tetrahydrofuran) Amphiphilic Conetwork in Water Studied by Solid-State NMR and Positron Annihilation Lifetime Spectroscopy. *Macromolecules* **2012**, *45* (18), 7557-7565.
176. Kitiri, E. N.; Varnava, C. K.; Patrickios, C. S.; Voutouri, C.; Stylianopoulos, T.; Gradzielski, M.; Hoffmann, I., Double-networks based on interconnected amphiphilic "in-out" star first polymer conetworks prepared by RAFT polymerization. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2018**, *56* (19), 2161-2174.

177. Shekunov, B. Y.; Taylor, P.; Grossmann, J. G., Structural phenomena in hydrogel-drug systems. *Journal of Crystal Growth* **1999**, 198-199, 1335-1339.
178. Zhang, X.; Kyriakos, K.; Rikkou-Kalourkoti, M.; Kitiri, E. N.; Patrickios, C. S.; Papadakis, C. M., Amphiphilic single and double networks: a small-angle X-ray scattering investigation. *Colloid Polym. Sci.* **2016**, 294 (6), 1027-1036.
179. Rikkou-Kalourkoti, M.; Kitiri, E. N.; Patrickios, C. S.; Leontidis, E.; Constantinou, M.; Constantinides, G.; Zhang, X.; Papadakis, C. M., Double Networks Based on Amphiphilic Cross-Linked Star Block Copolymer First Conetworks and Randomly Cross-Linked Hydrophilic Second Networks. *Macromolecules* **2016**, 49 (5), 1731-1742.
180. Hiroi, T.; Kondo, S.; Sakai, T.; Gilbert, E. P.; Han, Y.-S.; Kim, T.-H.; Shibayama, M., Fabrication and Structural Characterization of Module-Assembled Amphiphilic Conetwork Gels. *Macromolecules* **2016**, 49 (13), 4940-4947.
181. Park, D.; Keszler, B.; Galiatsatos, V.; Kennedy, J. P., Amphiphilic networks. XI. Mechanical properties and morphology. *Journal of Applied Polymer Science* **1997**, 66 (5), 901-910.
182. Wilhelm, S. A.; Maricanov, M.; Brandt, V.; Katzenberg, F.; Tiller, J. C., Amphiphilic polymer conetworks with ideal and non-ideal swelling behavior demonstrated by small angle X-ray scattering. *Polymer* **2022**, 242, 124582.
183. van Kuringen, H. P. C.; de la Rosa, V. R.; Fijten, M. W. M.; Heuts, J. P. A.; Hoogenboom, R., Enhanced Selectivity for the Hydrolysis of Block Copoly(2-oxazoline)s in Ethanol–Water Resulting in Linear Poly(ethylene imine) Copolymers. *Macromolecular Rapid Communications* **2012**, 33 (9), 827-832.
184. Richter, L. Synthese und Charakterisierung von neuartigen telechelen polykationischen Bioziden. Masterarbeit, Technische Universität Dortmund, 2016.
185. Richter, L. Synthese und Charakterisierung von neuartigen telechelen polykationischen Bioziden. Masterarbeit, TU Dortmund, 2016.
186. Chambers, H. F.; Moreau, D.; Yajko, D.; Miick, C.; Wagner, C.; Hackbarth, C.; Kocagöz, S.; Rosenberg, E.; Hadley, W. K.; Nikaido, H., Can Penicillins and Other β -Lactam Antibiotics Be Used To Treat Tuberculosis? *Antimicrob. Agents Chemother.* **1995**, 39 (12), 2620-2624.
187. Aminov, R. I., A Brief History of the Antibiotic Era: Lessons Learned and Challenges for the Future. *Frontiers in Microbiology* **2010**, 1, 134.
188. Ren, W.; Cheng, W.; Wang, G.; Liu, Y., Developments in antimicrobial polymers. *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2017**, 55 (4), 632-639.
189. Riga, E. K.; Vöhringer, M.; Widyaya, V. T.; Lienkamp, K., Polymer-Based Surfaces Designed to Reduce Biofilm Formation: From Antimicrobial Polymers to Strategies for Long-Term Applications. *Macromolecular Rapid Communications* **2017**, 38 (20), 1700216.
190. Kwon, J. H.; Powderly, W. G., The post-antibiotic era is here. *Science* **2021**, 373 (6554), 471-471.

191. Williams, D., Antimicrobial Resistance: Are We at the Dawn of the Post-Antibiotic Era? *Journal of the Royal College of Physicians of Edinburgh* **2016**, 46 (3), 150-156.
192. Gillings, M. R., Evolutionary consequences of antibiotic use for the resistome, mobilome and microbial pangenome. *Front Microbiol* **2013**, 4, 4.
193. Davies, J., Microbes have the last word. *A drastic re-evaluation of antimicrobial treatment is needed to overcome the threat of antibiotic-resistant bacteria* **2007**, 8 (7), 616-621.
194. Davies, J.; Davies, D., Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* **2010**, 74 (3), 417-33.
195. Ganewatta, M. S.; Tang, C., Controlling macromolecular structures towards effective antimicrobial polymers. *Polymer* **2015**, 63, A1-A29.
196. Barros, J.; Dias, A.; Rodrigues, M. A.; Pina-Vaz, C.; Lopes, M. A.; Pina-Vaz, I. Antibiofilm and Antimicrobial Activity of Polyethylenimine: An Interesting Compound for Endodontic Treatment *J Contemp Dent Pract* [Online], 2015, p. 427-432.
197. Engler, A. C.; Wiradharma, N.; Ong, Z. Y.; Coady, D. J.; Hedrick, J. L.; Yang, Y.-Y., Emerging trends in macromolecular antimicrobials to fight multi-drug-resistant infections. *Nano Today* **2012**, 7 (3), 201-222.
198. Wiradharma, N.; Khoe, U.; Hauser, C. A. E.; Seow, S. V.; Zhang, S.; Yang, Y.-Y., Synthetic cationic amphiphilic α -helical peptides as antimicrobial agents. *Biomaterials* **2011**, 32 (8), 2204-2212.
199. Siedenbiedel, F.; Tiller, J. C., Antimicrobial Polymers in Solution and on Surfaces: Overview and Functional Principles. *Polymers* **2012**, 4 (1), 46-71.
200. Liang, J.; Barnes, K.; Akdag, A.; Worley, S. D.; Lee, J.; Broughton, R. M.; Huang, T.-S., Improved Antimicrobial Siloxane. *Industrial & Engineering Chemistry Research* **2007**, 46 (7), 1861-1866.
201. Gac, S.; Coudane, J.; Boustta, M.; Domurado, M.; Vert, M., Synthesis, Characterisation and In Vivo Behaviour of a Norfloxacin-Poly(L-Lysine Citramide Imide) Conjugate Bearing Mannosyl Residues. *Journal of Drug Targeting* **1999**, 7 (5), 393-406.
202. Vogl, O.; Tirrell, D., Functional Polymers with Biologically Active Groups. *Journal of Macromolecular Science: Part A - Chemistry* **1979**, 13 (3), 415-439.
203. Moon, W.-S.; Chul Kim, J.; Chung, K.-H.; Park, E.-S.; Kim, M.-N.; Yoon, J.-S., Antimicrobial activity of a monomer and its polymer based on quinolone. *Journal of Applied Polymer Science* **2003**, 90 (7), 1797-1801.
204. Lienkamp, K.; Tew, G. N., Synthetic Mimics of Antimicrobial Peptides—A Versatile Ring-Opening Metathesis Polymerization Based Platform for the Synthesis of Selective Antibacterial and Cell-Penetrating Polymers. *Chemistry – A European Journal* **2009**, 15 (44), 11784-11800.
205. Al-Badri, Z. M.; Som, A.; Lyon, S.; Nelson, C. F.; Nüsslein, K.; Tew, G. N., Investigating the Effect of Increasing Charge Density on the Hemolytic Activity of Synthetic Antimicrobial Polymers. *Biomacromolecules* **2008**, 9 (10), 2805-2810.

206. Palermo, E. F.; Kuroda, K., Structural determinants of antimicrobial activity in polymers which mimic host defense peptides. *Applied Microbiology and Biotechnology* **2010**, *87* (5), 1605-1615.
207. Takahashi, H.; Palermo, E. F.; Yasuhara, K.; Caputo, G. A.; Kuroda, K., Molecular Design, Structures, and Activity of Antimicrobial Peptide-Mimetic Polymers. *Macromolecular Bioscience* **2013**, *13* (10), 1285-1299.
208. Krumm, C.; Hijazi, M.; Trump, S.; Saal, S.; Richter, L.; Noschmann, G. G. F. K.; Nguyen, T.-D.; Preslikoska, K.; Moll, T.; Tiller, J. C., Highly active and selective telechelic antimicrobial poly(2-oxazoline) copolymers. *Polymer* **2017**, *118*, 107-115.
209. Schmidt, M.; Bast, L. K.; Lanfer, F.; Richter, L.; Hennes, E.; Seymen, R.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Poly(2-oxazoline) - antibiotic conjugates with Penicillins. *Bioconjugate Chemistry* **2017**.
210. Tauhardt, L.; Frant, M.; Pretzel, D.; Hartlieb, M.; Bucher, C.; Hildebrand, G.; Schroter, B.; Weber, C.; Kempe, K.; Gottschaldt, M.; Liefelth, K.; Schubert, U. S., Amine end-functionalized poly(2-ethyl-2-oxazoline) as promising coating material for antifouling applications. *Journal of Materials Chemistry B* **2014**, *2* (30), 4883-4893.
211. Strassburg, A.; Kracke, F.; Wengers, J.; Jemeljanova, A.; Kuepper, J.; Petersen, H.; Tiller, J. C., Nontoxic, Hydrophilic Cationic Polymers-Identified as Class of Antimicrobial Polymers. *Macromolecular Bioscience* **2015**, *15* (12), 1710-1723.
212. Gibbs, C. F.; Littmann, E. R.; Marvel, C. S., Quaternary Ammonium Salts from Halogenated Alkyl Dimethylamines. II. The Polymerization of Gamma-Halogenopropyldimethylamines. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55* (2), 753-757.
213. Ikeda, T.; Lee, B.; Yamaguchi, H.; Tazuke, S., Time-resolved fluorescence anisotropy studies on the interaction of biologically active polycations with phospholipid membranes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* **1990**, *1021* (1), 56-62.
214. Mattheis, C.; Zheng, M.; Agarwal, S., Closing One of the Last Gaps in Polyionene Compositions: Alkylalkoxyethylammonium Ionen as Fast-Acting Biocides. *Macromolecular Bioscience* **2012**, *12* (3), 341-349.
215. krumm, C.; Tiller, J. C., Antimicrobial Polymers and Surfaces – Natural Mimics or Surpassing Nature? In *Bio-inspired Polymers*, Bruns, N.; Kilbinger, A. F. M., Eds. Royal Society of Chemistry: 2017.
216. Bieser, A. M.; Thomann, Y.; Tiller, J. C., Contact-Active Antimicrobial and Potentially Self-Polishing Coatings Based on Cellulose. *Macromolecular Bioscience* **2011**, *11* (1), 111-121.
217. Fik, C. P.; Konieczny, S.; Pashley, D. H.; Waschinski, C. J.; Ladisch, R. S.; Salz, U.; Bock, T.; Tiller, J. C., Telechelic Poly(2-oxazoline)s with a Biocidal and a Polymerizable Terminal as Collagenase Inhibiting Additive for Long-Term Active Antimicrobial Dental Materials. *Macromolecular Bioscience* **2014**, *14* (11), 1569-1579.
218. Wiegand, C.; Bauer, M.; Hipler, U.-C.; Fischer, D., Poly(ethyleneimines) in dermal applications: Biocompatibility and antimicrobial effects. *International Journal of Pharmaceutics* **2013**, *456* (1), 165-174.

219. Gibney, K. A.; Sovadinova, I.; Lopez, A. I.; Urban, M.; Ridgway, Z.; Caputo, G. A.; Kuroda, K., Poly(ethylene imine)s as Antimicrobial Agents with Selective Activity. *Macromolecular Bioscience* **2012**, 12 (9), 1279-1289.
220. de la Rosa, V. R.; Bauwens, E.; Monnery, B. D.; De Geest, B. G.; Hoogenboom, R., Fast and accurate partial hydrolysis of poly(2-ethyl-2-oxazoline) into tailored linear polyethylenimine copolymers. *Polymer Chemistry* **2014**, 5 (17), 4957-4964.

Erklärung zur Vervielfältigung bereits veröffentlichter Inhalte

Teile dieser Arbeit wurden bereits im Vorfeld vom Autor dieser Arbeit veröffentlicht ([F], [H]). Weitere Teile dieser Arbeit basieren auf Daten, die in Bachelor- und Masterarbeiten am Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften unter der Betreuung des Autors dieser Arbeit erhoben wurden ([A], [B], [C], [D], [E], [G]).

Dies ist eine vollständige Liste, der Arbeiten, die zu den jeweiligen Kapiteln dieser Dissertation beigetragen haben:

Kapitel 3.1 und 3.2: basiert in Teilen auf Daten von [A] – [E]

Kapitel 3.3: basiert in Teilen auf Daten von [F] und [G]

Kapitel 3.4: basiert in Teilen auf Daten von [H]

[A] Blöhm, V., Stufenartige Verknüpfung kurzkettiger Poly(2-oxazoline), *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2018**.

[B] Buchholz, E., Polyaddition und Polykondensation von aminoterminierten Poly(2-oxazolinen), *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2019**.

[C] Matulla, F., Synthese und Charakterisierung von Polyestern auf Basis von Poly(2-oxazolinen), *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2019**.

[D] Thölke, C., Synthese und Charakterisierung von Poly(urethanen) auf Basis von Poly(2-oxazolinen), *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2019**.

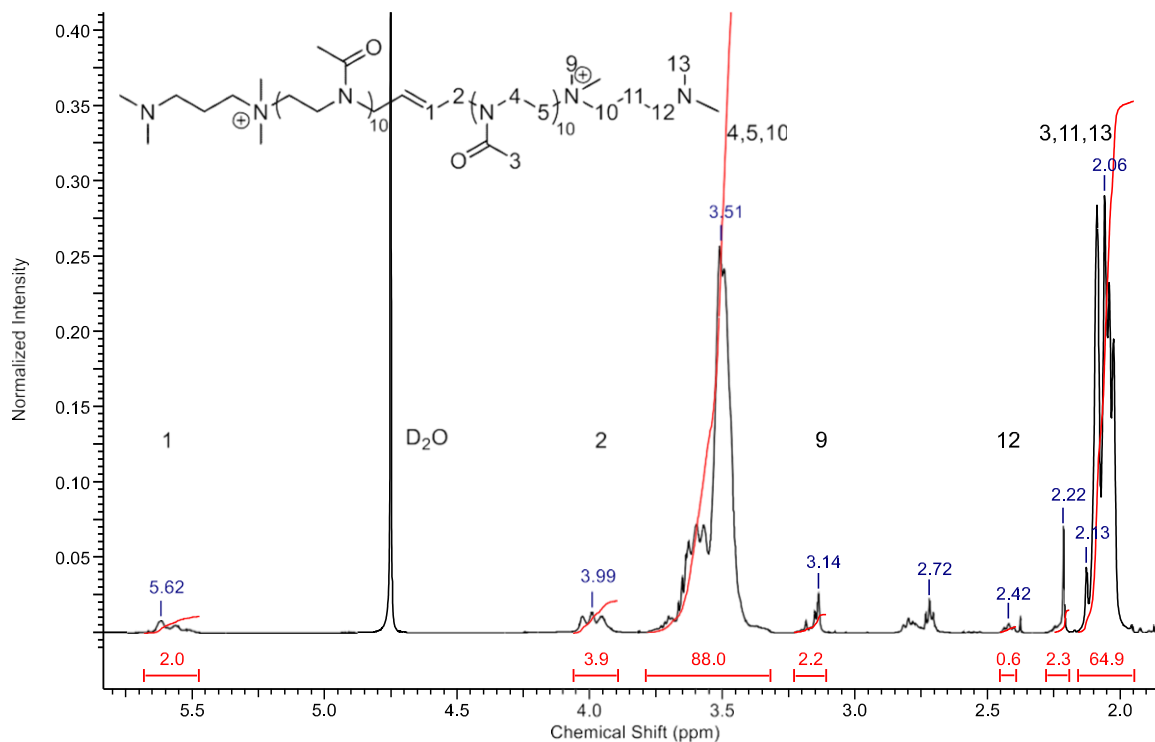
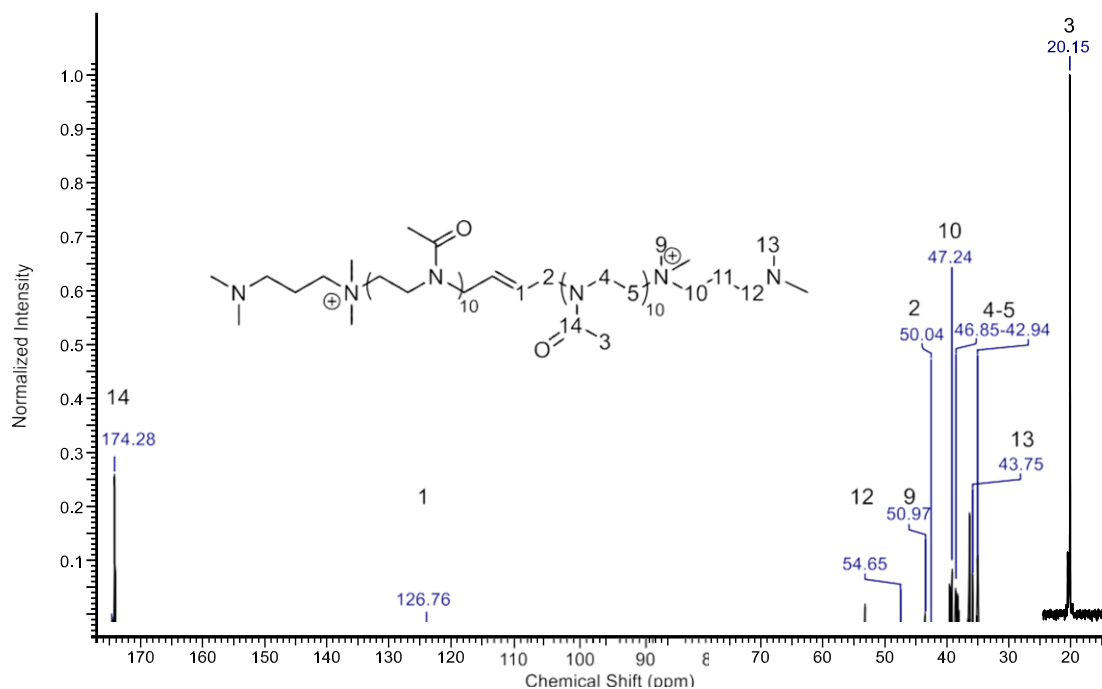
[E] Schmitz, M., Optimierung der Synthese vollständig endgruppenfunktionalisierter Poly(2-methyl-2-oxazoline), *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2020**.

[F] Richter, L.; Hijazi, M.; Arfeen, F.; Krumm, C.; Tiller, J. C., Telechelic, Antimicrobial Hydrophilic Polycations with Two Modes of Action. *Macromolecular Bioscience* **2018**, 18 (4), 1700389.

[G] Viran, I., Röntgenuntersuchungen an amphiphilen Polymerconetzwirken, *Lehrstuhl für Biomaterialien und Polymerwissenschaften, Technische Universität Dortmund*, **2019**.

[H] Benski, L.; Viran, I.; Katzenberg, F.; Tiller, J. C., Small-Angle X-Ray Scattering Measurements on Amphiphilic Polymer Conetworks Swollen in Orthogonal Solvents. *Macromol. Chem. Phys.* **2021**, 222 (1), 2000292.

9 Anhang

9.1 ^1H -NMR-SpektrenAbbildung 9.1.1: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) eines mit TMPDA terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins).Abbildung 9.1.2: ^{13}C -NMR-Spektrum (100.6 MHz) eines mit TMPDA terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

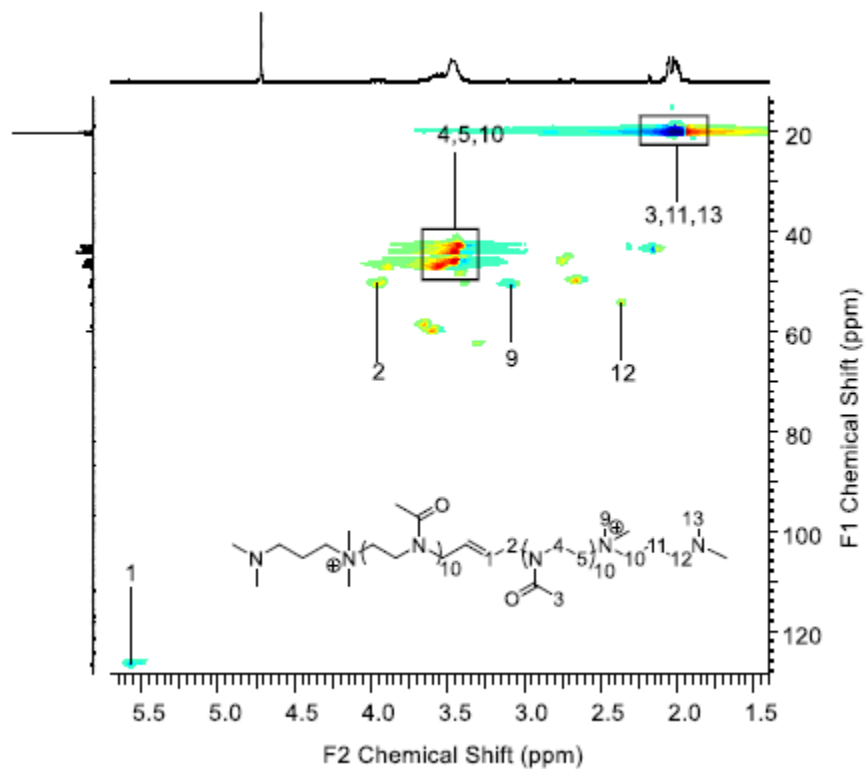


Abbildung 9.1.3: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum eines mit TMPDA terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

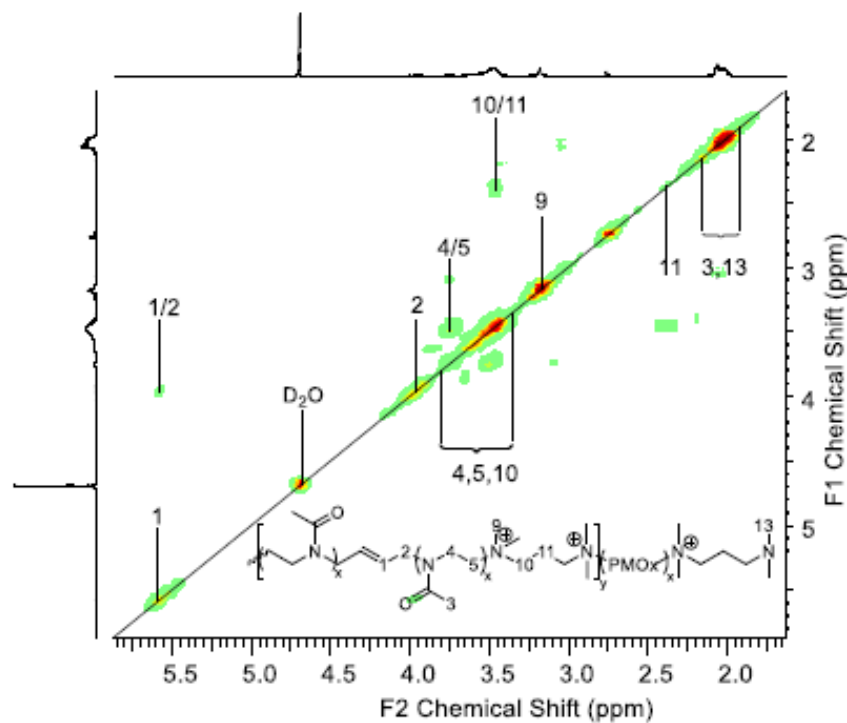


Abbildung 9.1.4: ^1H , ^1H -COSY-Spektrum eines mit TMPDA verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

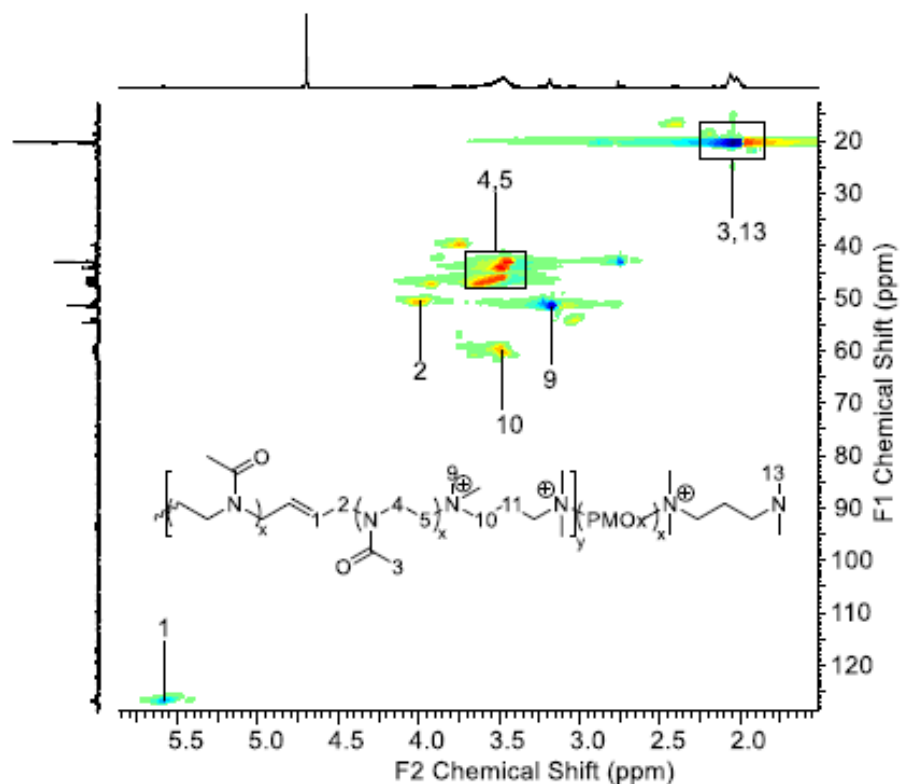


Abbildung 9.1.5: ^1H , ^{13}C -HSQC-Spektrum eines mit TMPDA verlinkten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

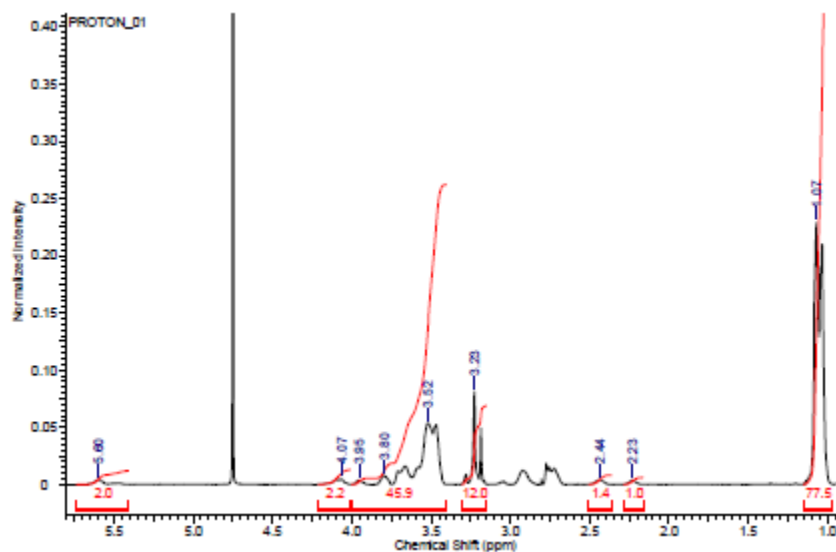


Abbildung 9.1.6: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) eines mit TMPDA verlinkten Poly(2-*iso*-propyl-2-oxazolins).

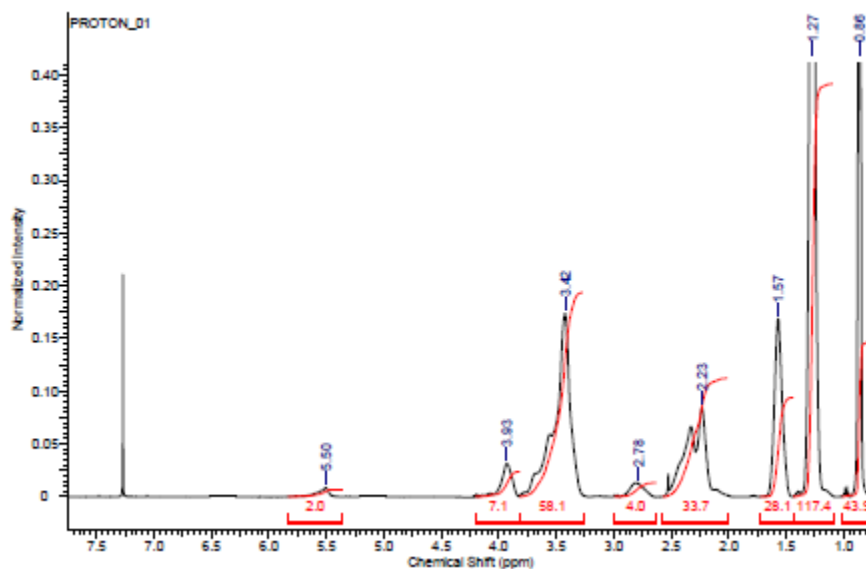


Abbildung 9.1.7: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) eines mit TMPDA verlinkten Poly(2-heptyl-2-oxazolins).

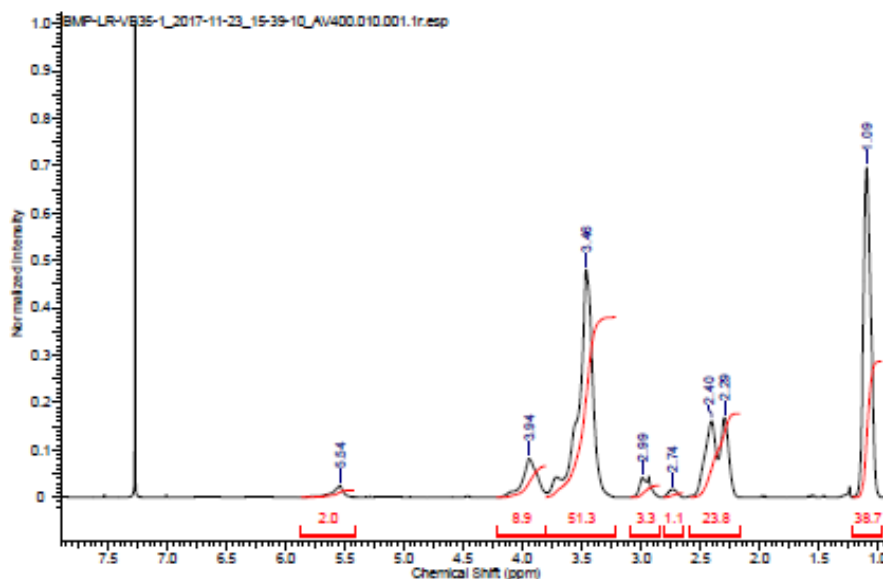


Abbildung 9.1.8: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) eines mit TMPDA verlinkten Poly(2-ethyl-2-oxazolins).

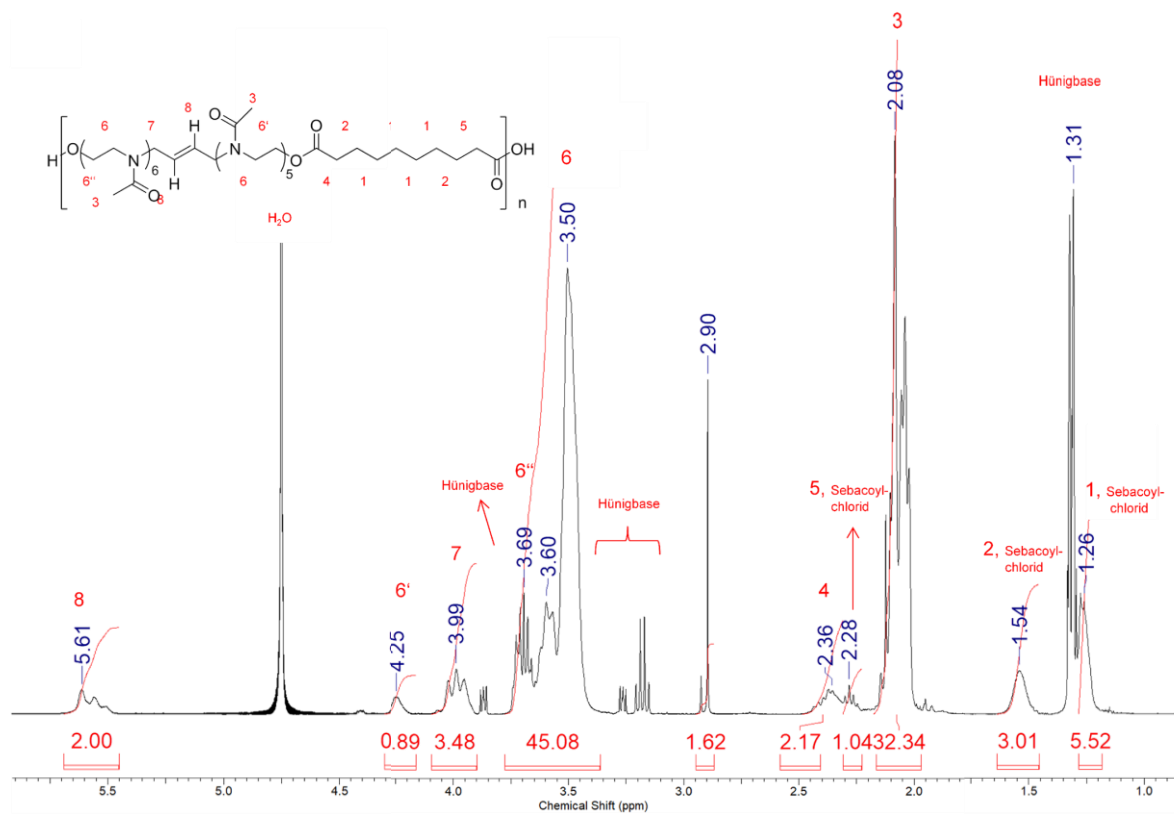


Abbildung 9.1.9: ^1H -NMR-Spektrum (500 MHz) eines mit Sebacoylchlorid verlinkten HO-PMOx-OH.

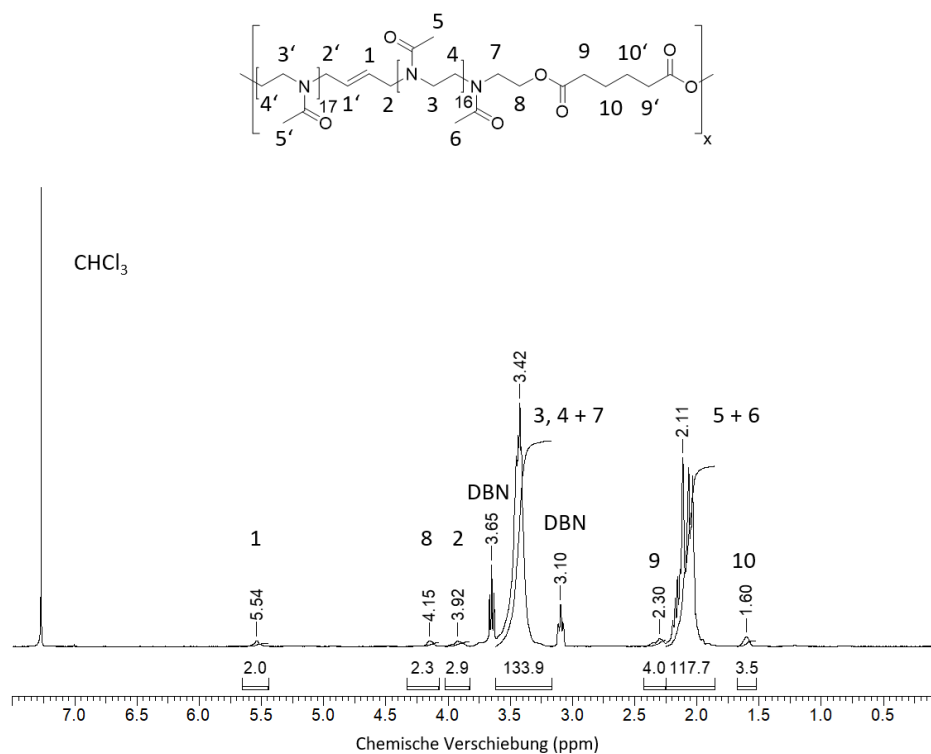


Abbildung 9.1.10: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) eines mit Adipinsäure verlinkten HO-PMOx-OH.

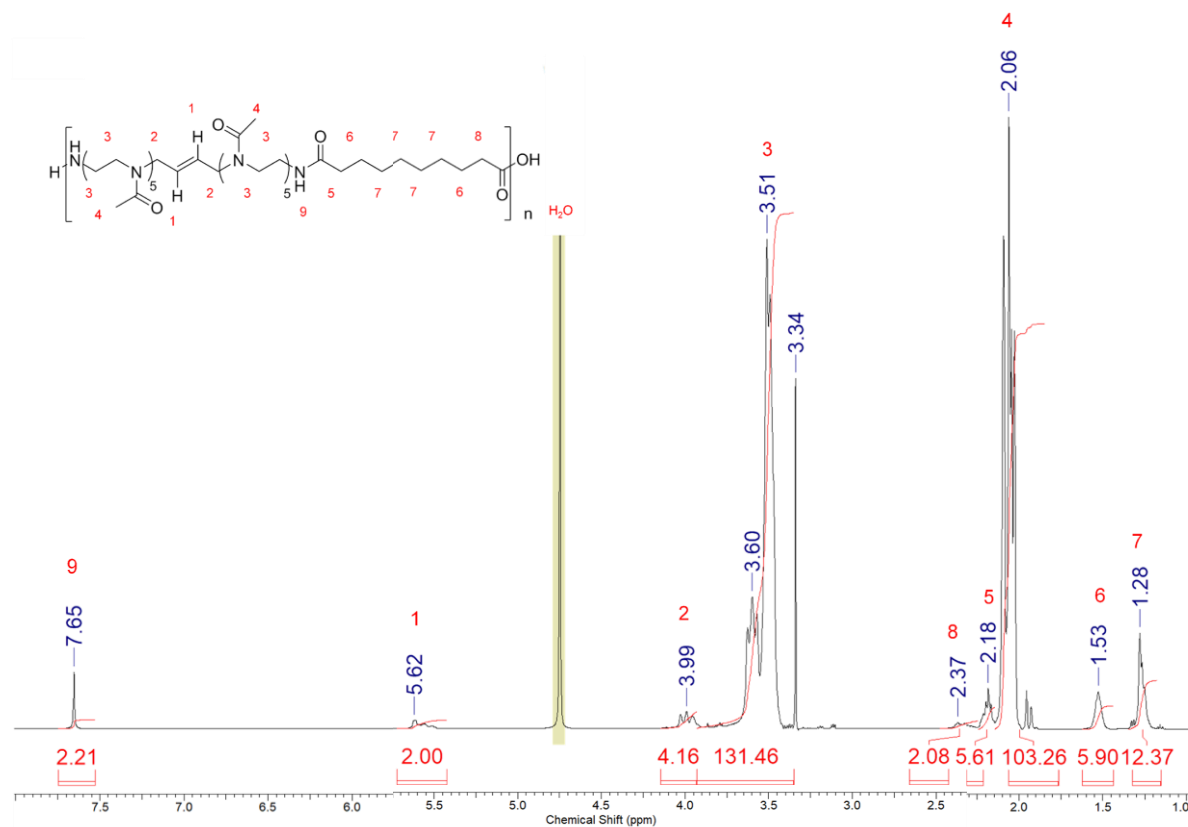


Abbildung 9.1.11: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz) eines mit Sebacoylchlorid verlinkten $\text{H}_2\text{N-PMOx-NH}_2$.

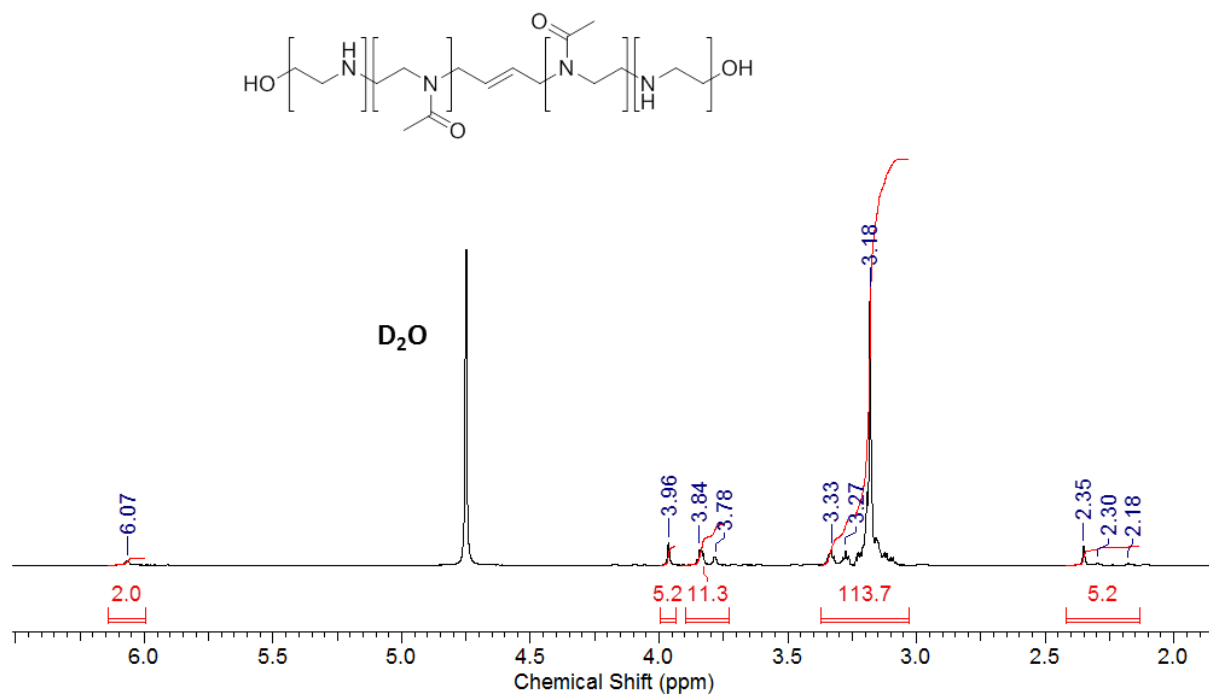


Abbildung 9.1.12: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (400 MHz) von $\text{HO-PEI}_{30}\text{-OH}$.

9.2 FTIR-Spektren

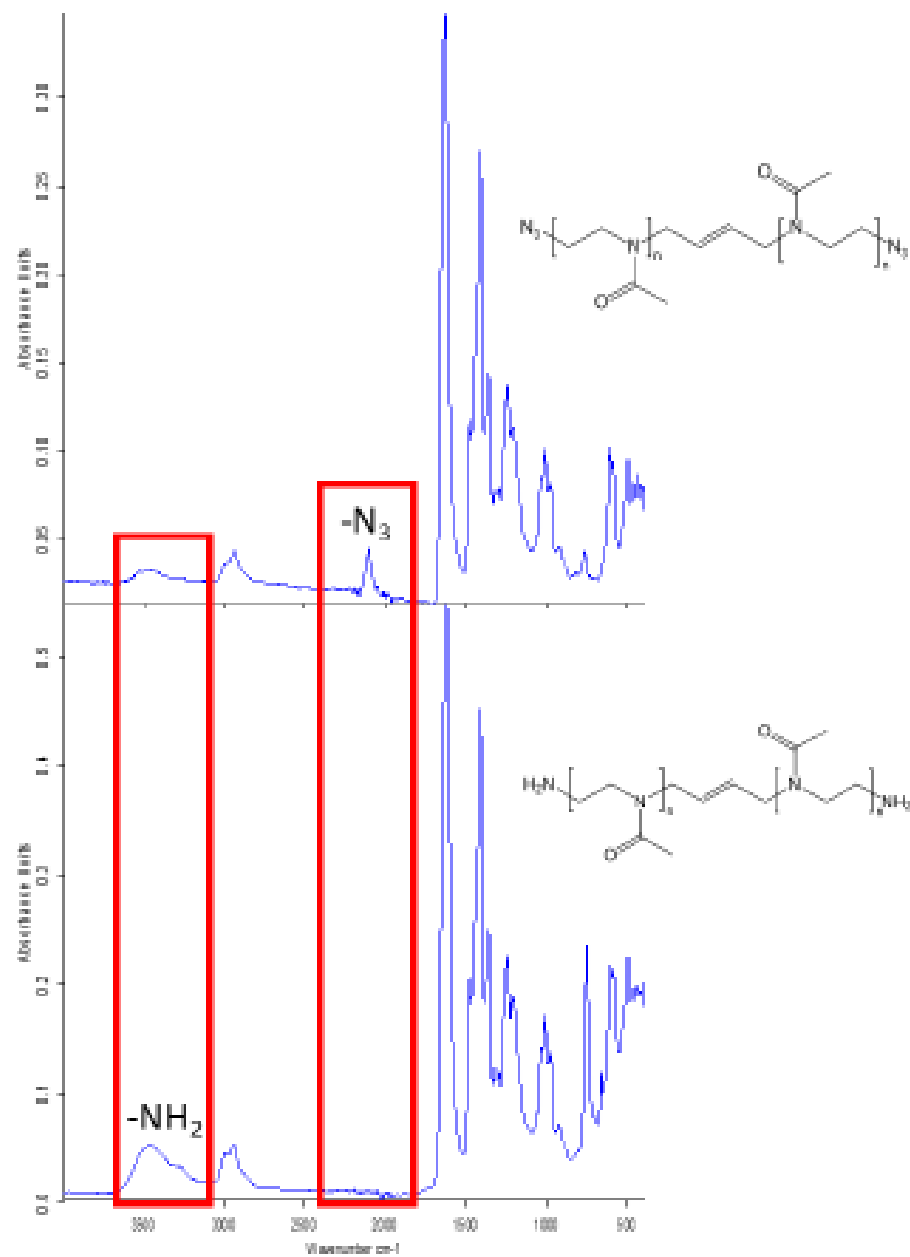


Abbildung 9.2.1: Gegenüberstellung der FTIR-Spektren von N_3 -PMOx- N_3 (oben) und H_2N -PMOx- NH_2 (unten).

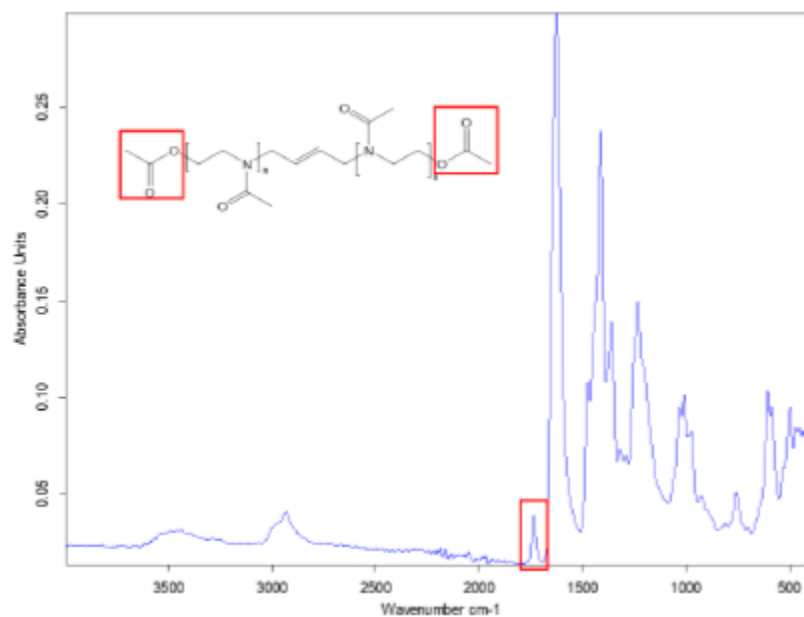


Abbildung 9.2.2: FTIR-Spektrum eines mit Essigsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

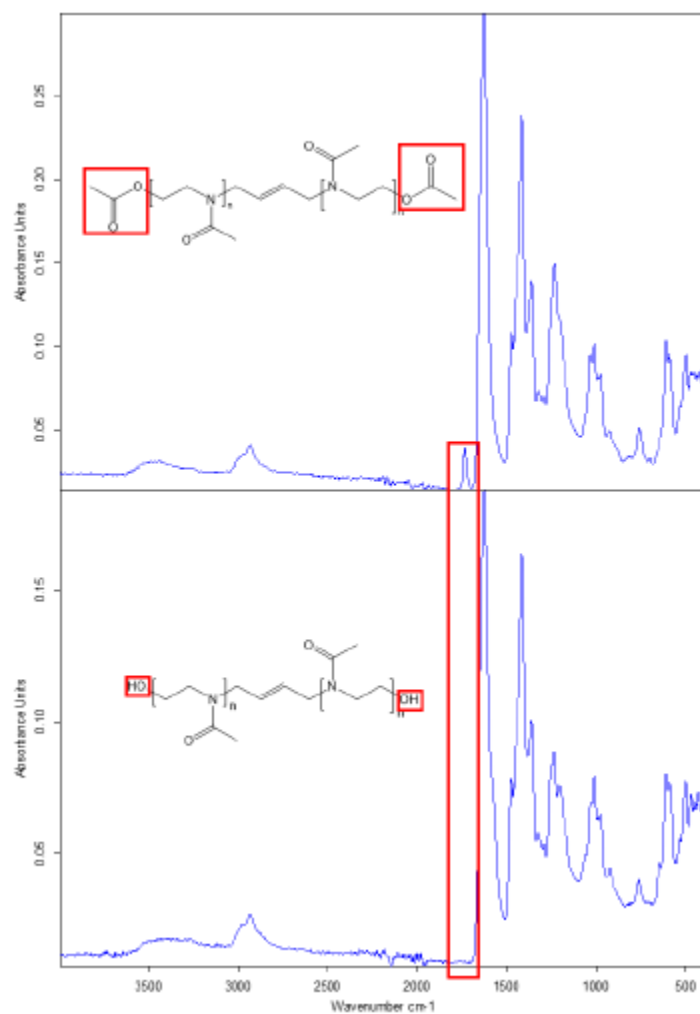
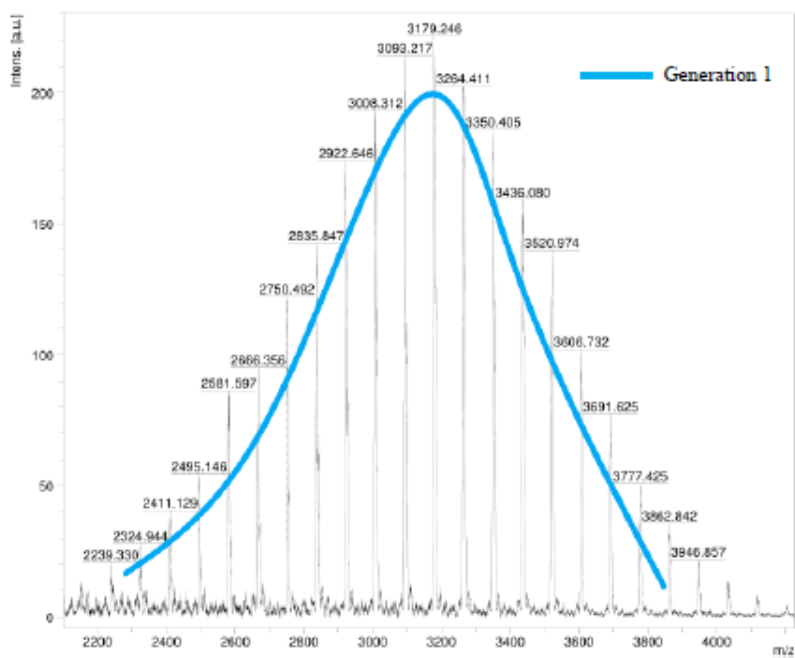
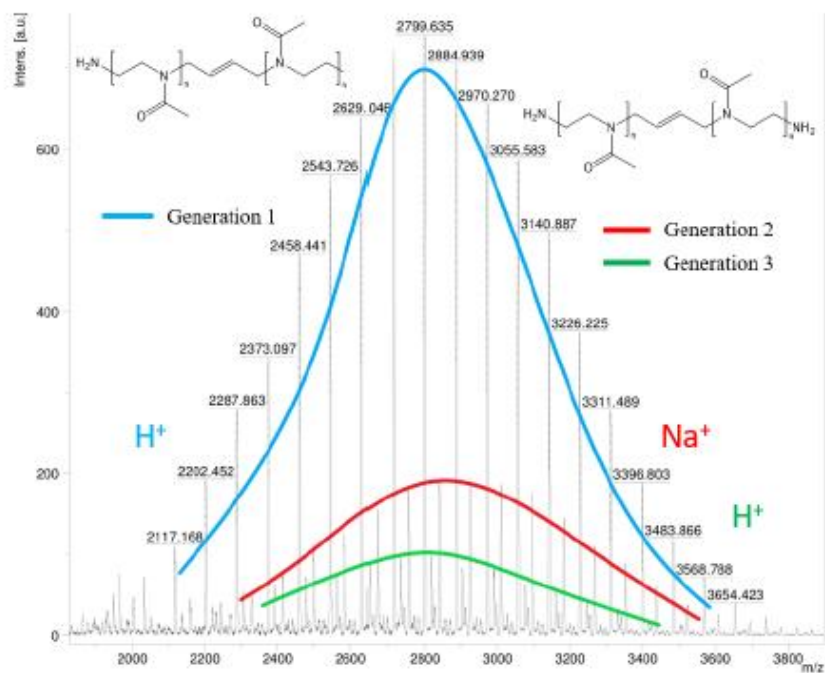


Abbildung 9.2.3: Gegenüberstellung der FTIR-Spektren eines mit Essigsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins) (oben) und eines HO-PMOX-OH (unten).

9.3 MALDI-TOF-Spektren

Abbildung 9.3.1: MALDI-TOF-Spektrum von N_3 -PMOx- N_3 .Abbildung 9.3.2: MALDI-TOF-Spektrum von NH_2 -PMOx- NH_2 .

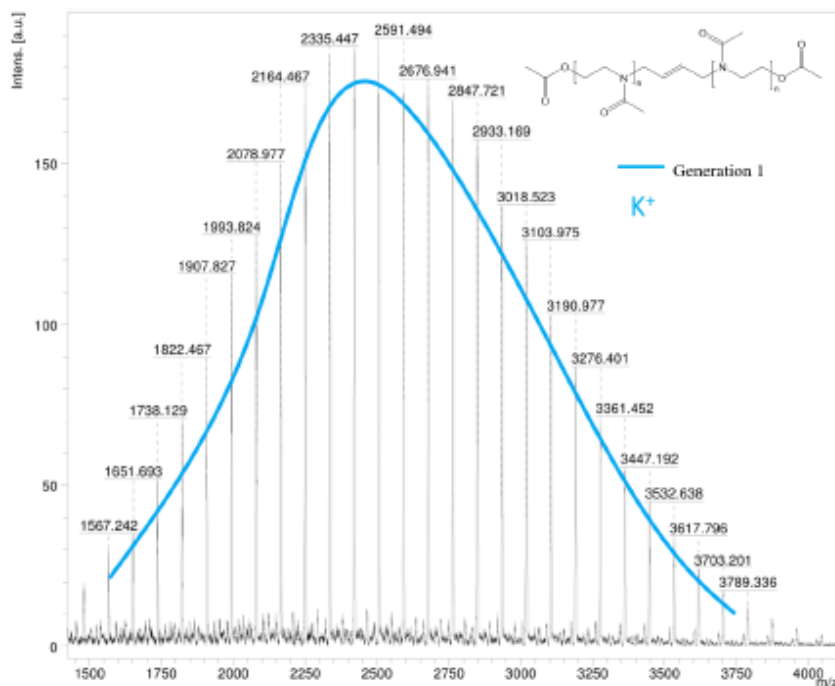


Abbildung 9.3.3: MALDI-TOF-Spektrum eines mit Essigsäure terminierten Poly(2-methyl-2-oxazolins).

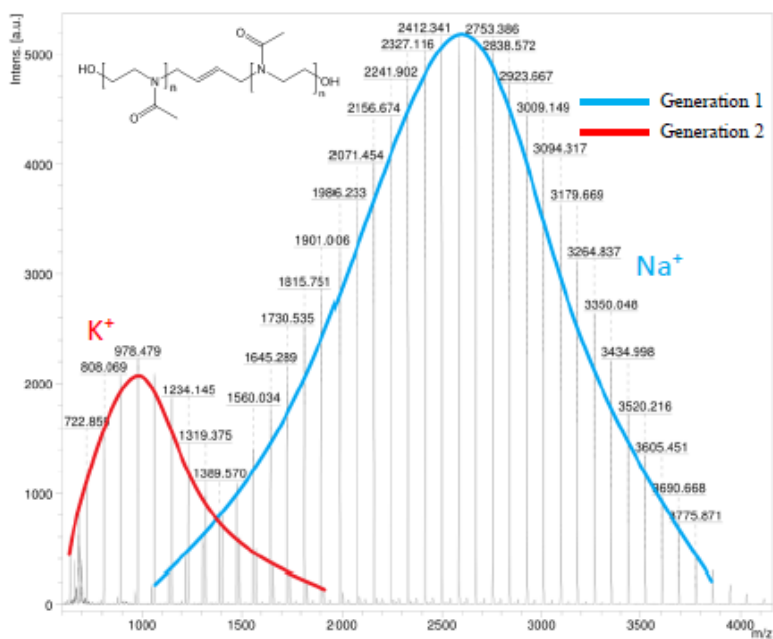


Abbildung 9.3.4: MALDI-TOF-Spektrum von HO-PMOx-OH.