

## **5.1. Allgemeine Angaben zum beendeten Teilprojekt A7**

### **5.1.1. Titel: Induzierte Strukturbildung amphiphiler Blockcopolymerer im Gel und an der Luft-Wasser-Grenzfläche**

### **5.1.2. Fachgebiete und Arbeitsrichtung:**

Ingenieurwissenschaften, Heterogene Polymere

### **5.1.3. Leiter**

Kreßler, Jörg, 23.09.1957

Institut für Chemie, Hoher Weg 7, Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, 06099 Halle (Saale)

Telefon: 0345-55-25980

Telefax: 0345-55-27017

E-Mail: joerg.kressler@chemie.uni-halle.de

## **5.2. Bericht über die Entwicklung des Teilprojekts**

### **5.2.1. Bericht**

Entsprechend der Aufgabenstellung wurden einige Serien von amphiphilen Blockcopolymeren hergestellt und hinsichtlich ihrer Strukturbildung in Gelen und an der Wasseroberfläche charakterisiert. Die Mehrzahl der Blockcopolymerer wurde mit der Atom Transfer Radical Polymerization (ATRP) hergestellt. Als Beispielsynthese zeigt die Abbildung 1 die Anlagerung von Solketalmethacrylat an einen Polypropylenoxid-Makroinitiator. Durch nachträgliches Abspalten von Aceton am Acetal entsteht das amphiphile Blockcopolymer, dessen hydrophiler Block aus Dihydroxypropylmethacrylat besteht [1].

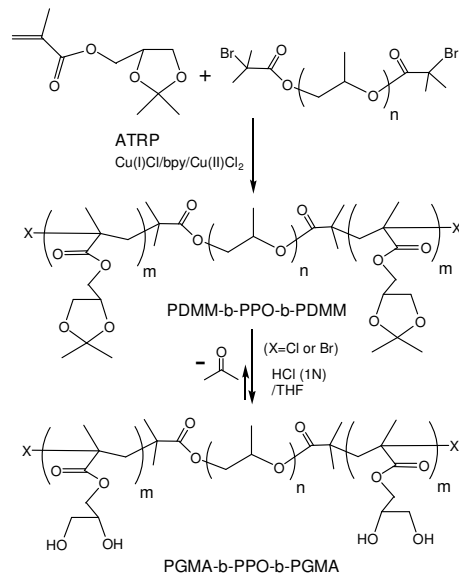
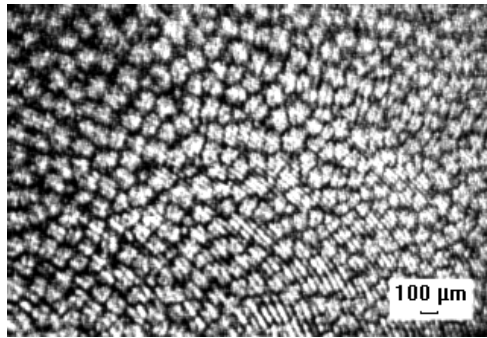
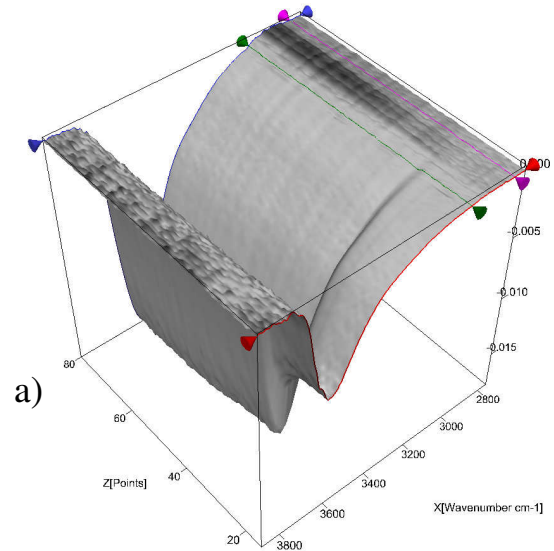


Abb. 1: Syntheschema für amphiphile Triblockcopolymere des Typs PGMA-*b*-PPO-*b*-PGMA

Der amphiphile Charakter des Blockcopolymers wurde z.B. durch die Bestimmung der kritischen Mizellbildungskonzentration (cmc) mit Hilfe der Oberflächenspannungsmessungen, der isothermen Titrationskalorimetrie und der Fluoreszenz nachgewiesen [1]. Weiterhin wurden die Wechselwirkungen dieser Blockcopolymere mit Phospholipiden auf dem Langmuir-Trog untersucht. Hierzu wurden verschiedene Phospholipide auf der Wasseroberfläche des Langmuir-Trogs gespreitet und die jeweiligen Blockcopolymere wurden in die Subphase injiziert [2]. Es kann beobachtet werden, dass durch die Blockcopolymeradsorption Phasenübergänge bei den Phospholipiden induziert werden. So konnte die Kristallisation von Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC)-Domänen mit Hilfe der Brewsterwinkel-Mikroskopie beobachtet werden. Quantitative Aussagen zur Orientierung der Alkylketten in den Phospholipiden können anhand der Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektren (IRRAS) gemacht werden (siehe Abbildung 2).



b)



a)

Abb. 2:

- a) Brewsterwinkel-Mikroskopie-Aufnahme von DPPC, das durch Blockcopolymeradsorption kristallisiert wurde  
 b) Zeitaufgelöste IRRAS-Spektren im Bereich der OH-Schwingung des Wassers während der Blockcopolymeradsorption

Da der Endzustand der Phospholipide nach der Adsorption zu einem mikroskopisch homogenen Phospholipid führt, wurde ein s.g. Correling-Mechanismus der Strukturbildung angenommen, der schematisch in Abbildung 3 dargestellt ist [3].

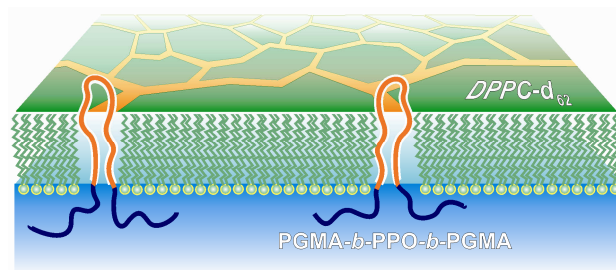


Abb. 3: Schematische Darstellung der Blockcopolymeradsorption und der resultierenden Strukturierung von DPPC

Ein weiterer Projektschwerpunkt beschäftigt sich mit der Synthese und Charakterisierung von amphiphilen Blockcopolymeren, die Perfluoralkyl-Ketten enthalten. Hierbei wird der wasserlösliche Block aus Polyethylenoxydeinheiten aufgebaut und an dem entsprechenden Makroinitiator werden die Methacrylatblöcke zugefügt. Ein typischer Vertreter ist in Abbildung 4 gezeigt.

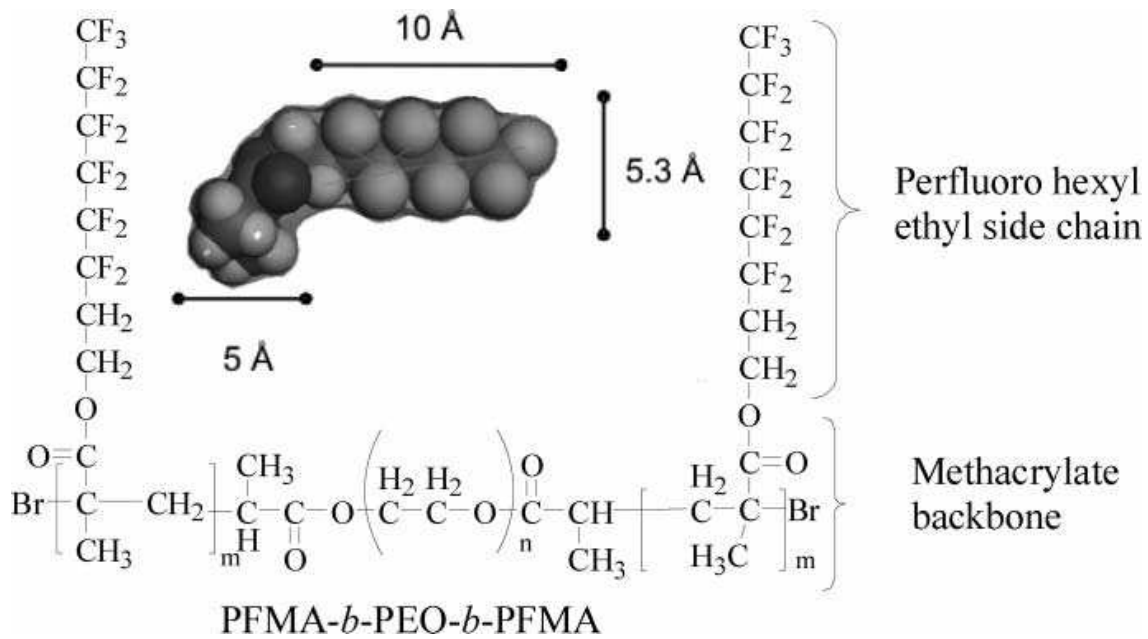


Abb. 4: Typisches ABA amphiphiles Triblockcopolymer mit einem wasserlöslichen Mittelblock aus Poly(ethylenoxid) und hydrophoben Seitenketten mit Perfluoralkylgruppen

Von besonderem Interesse war die Strukturbildung dieser Blockcopolymeren an der Wasseroberfläche. Diese wurde wiederum mit Messungen des Oberflächen-druckes als Funktion der mittleren molekularen Fläche der Makromoleküle auf dem Langmuir-Trog untersucht [4]. Da die Perfluoralkyl-Gruppen auch eine relativ hohe Elektronendichte besitzen, konnten gleichzeitig Aussagen über die Filmdicke mit Hilfe der Röntgenreflexion erhalten werden. Diese Messungen sind in Abbildung 5 dargestellt.

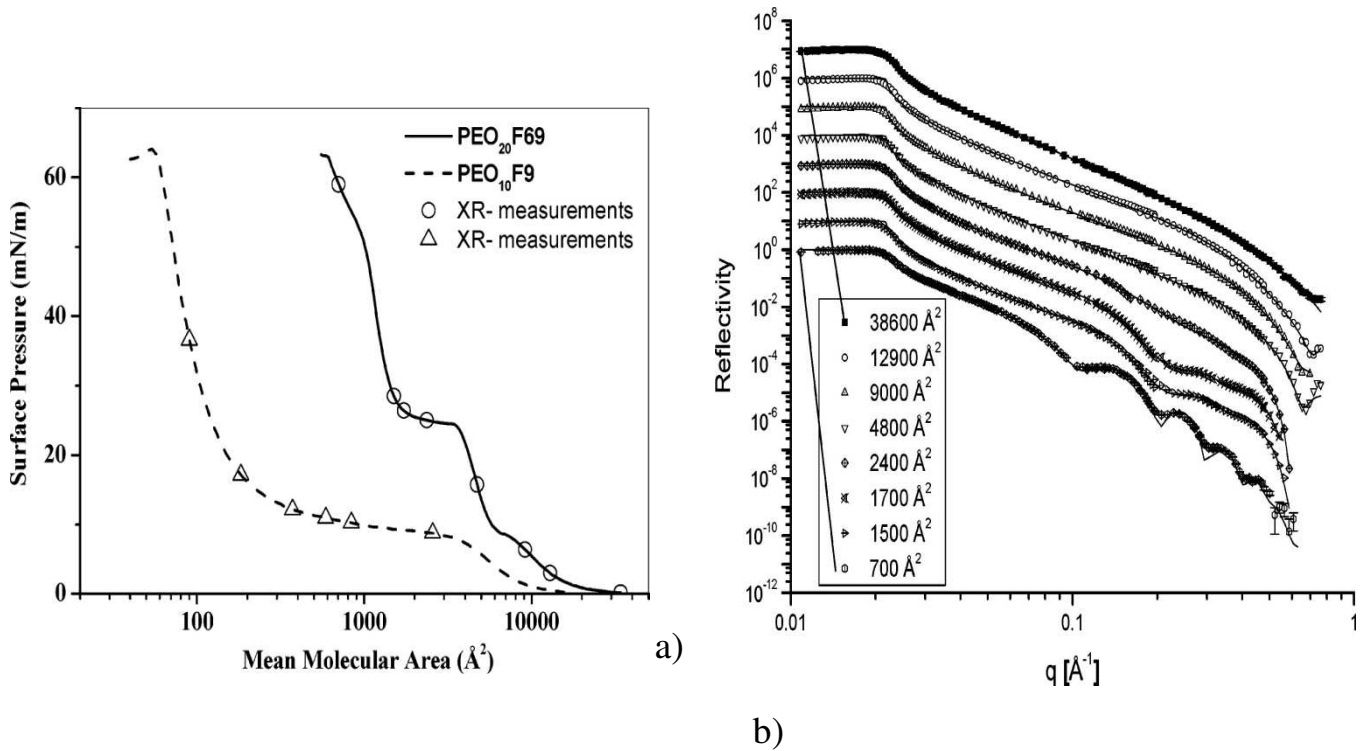


Abb. 5:

- a) Oberflächendruck als Funktion der Fläche für zwei unterschiedliche amphiphile Triblockcopolymerer  
 b) Röntgenreflexionsmessungen auf den Langmuir-Trog für PEO<sub>20</sub>F69 bei verschiedenen Oberflächendrücken bzw. MMA-Werten

Aus diesen Untersuchungen lassen sich die Organisationsprinzipien für die amphiphilen Triblockcopolymerer erkennen. Nachdem anfänglich alle Blöcke (incl. PEO) auf der Oberfläche angelagert sind, werden zuerst die PEO-Blöcke mit steigender Kompression in die Subphase gedrückt. Danach gibt es einen typischen „pancake“ zu „brush“ Übergang. Letztendlich treten komplizierte Ordnungsübergänge der Perfluoralkylgruppen auf, die durch die kombinierten Messungen auf dem Langmuir-Trog mit gleichzeitiger Röntgenreflexion quantitativ beschrieben werden können.

Durch die Kombination von ATRP und „click“-Chemie war es möglich, triphile Blockcopolymerer zu synthetisieren [5].

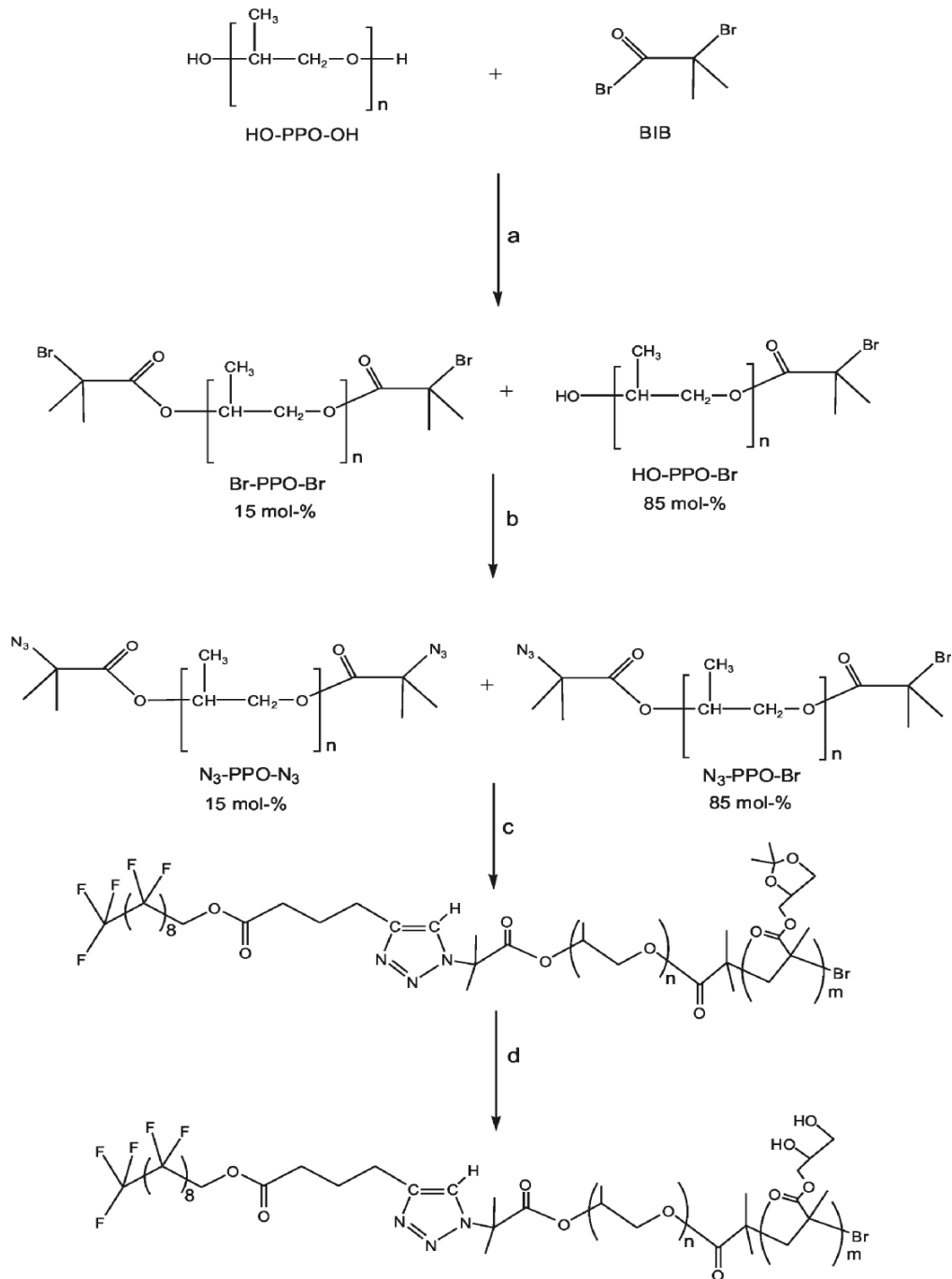


Abb. 5: Reaktionsschema für die Synthese der triphilen Blockcopolymere

Der Begriff „triphil“ bedeutet, dass in einer Polymerkette hydrophile, oleophile und fluorophile Segmente vereinigt sind. Das entsprechende Reaktionsschema für die Synthese ist in Abbildung 5 dargestellt. Die triphilen Blockcopolymere zeigen ein kompliziertes Mizellbildungsverhalten, das nicht nur von der Zusammensetzung abhängt, sondern auch von der Änderung der Verknüpfung der unterschiedlichen Blöcke (d.h. ABC, ACB, BAC). Auch für das Verhalten an der Wasseroberfläche spielt die Zusammensetzung der Blockcopolymere, aber auch die Reihenfolge der Verknüpfung eine wesentliche Rolle.

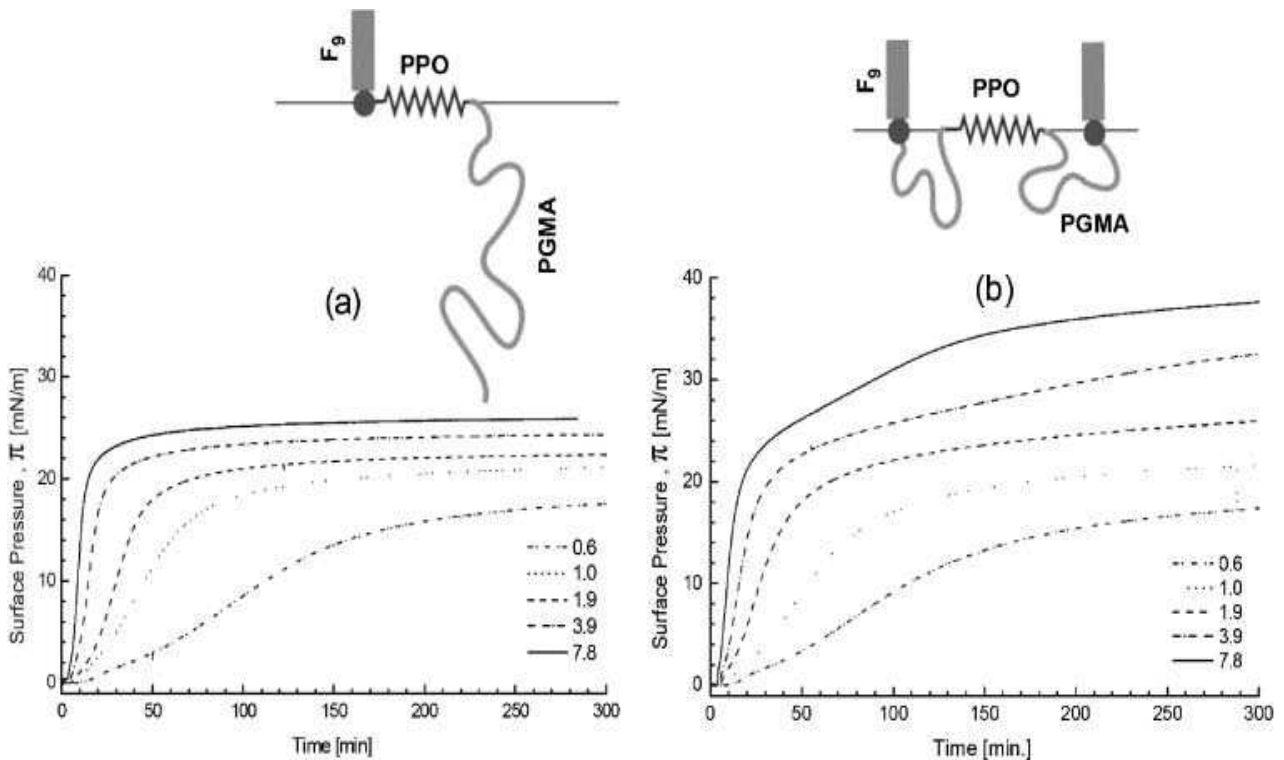


Abb. 6: Unterschiedliche Oberflächenaktivitäten von triphilen Blockcopolymeren, wenn die Reihenfolge der Blöcke variiert wird

Außerdem wurden schon erste Untersuchungen zur Anwendung amphiphiler Blockcopolymeren in der Tumorthherapie durchgeführt. Es konnte festgestellt werden, dass bestimmte Blockcopolymeren den Transport des Antitumormittels Doxorubicin durch Zellmembranen unterstützen, auch wenn es sich um Multiple Drug Resistance (MDR) Zelllinien handelt [6]. Abbildung 7 zeigt fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen des Eindringens von Doxorubicin in fluoreszenzgelabelte Tumorzellen.

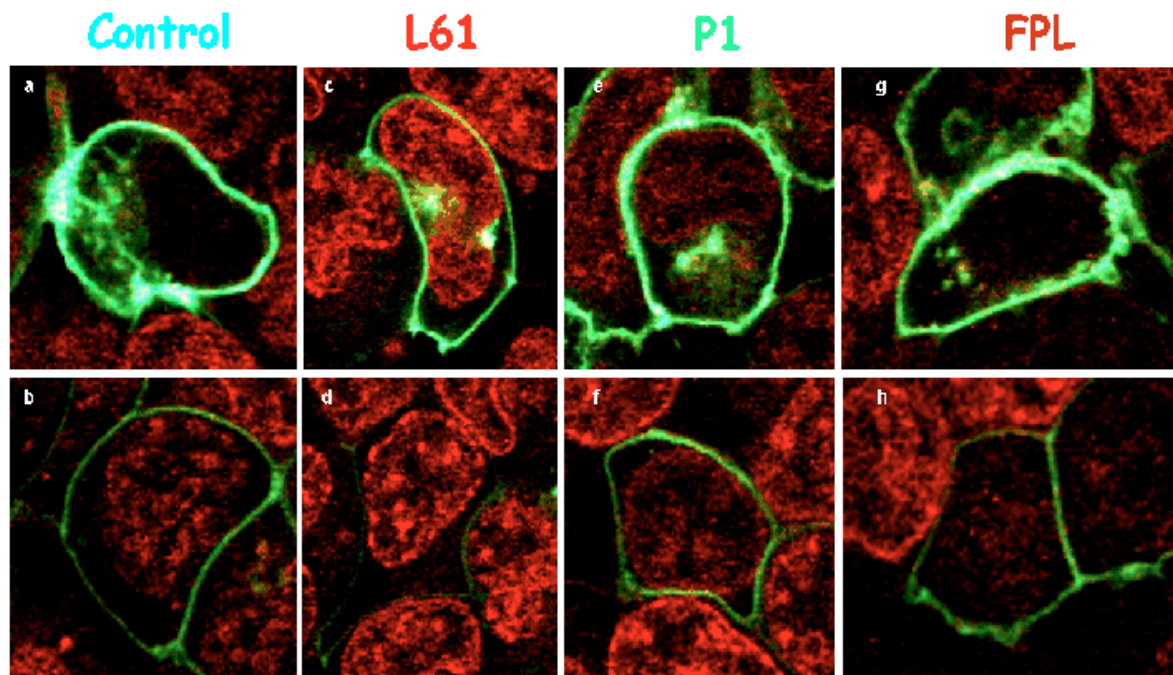


Abb. 7: Doxorubicin-Aufnahme von MDR-Zellen (obere Reihe) und normalen Zellen (untere Reihe). Links ist eine Kontroll-Aufnahme ohne Blockcopolymerzugabe zu sehen.

Die MDR-Zellen nehmen kein Doxorubicin auf. In den anderen Fällen wird durch Blockcopolymerzugabe eine Doxorubicin-Aufnahme als Voraussetzung für das Abtöten der Tumorzellen erreicht. Die beste Wirkung zeigt das Blockcopolymer L61 (Pluronic).

## Referenzen

- [1] E. Amado, C. Augsten, K. Mäder, A. Blume, J. Kressler, **Amphiphilic water soluble triblock copolymers based on poly(2,3-dihydroxypropyl methacrylate) and poly(propylene oxide): synthesis by atom transfer radical polymerization and micellization in aqueous solutions**, *Macromolecules*, 39, 9486-9496, 2006
- [2] E. Amado, A. Kerth, A. Blume, J. Kressler, **Infrared reflection absorption spectroscopy coupled with Brewster angle microscopy for studying interactions of amphiphilic triblock copolymers with phospholipid monolayers**, *Langmuir* 24, 10041-10053, 2008
- [3] E. Amado, A. Kerth, A. Blume, J. Kressler, **Phospholipid crystalline clusters induced by adsorption of novel amphiphilic triblock copolymers to monolayers**, *Soft Matter*, DOI: 10.1039/B813994F

- [4] K. Busse, C. Peetla, J. Kressler, **Water surface covering of fluorinated amphiphilic triblock copolymers: surface pressure-area and X-ray reflectivity investigations**, *Langmuir* 23, 6975-6982, 2007; C. Peetla, K.H. Graf, J. Kressler, **Langmuir monolayer and Langmuir-Blodgett films of amphiphilic triblock copolymers with water soluble middle block**, *Coll. & Polym. Sci.*, 285, 27-37, 2006
- [5] S. O. Kyeremateng, E. Amado, A. Blume, J. Kressler, **Synthesis of ABC and CBABC Triphilic Block Copolymers by ATRP Combined with 'Click' Chemistry**, *Macromol. Rapid Commun.* 29, 1140-1146, 2008
- [6] K. Sommer, S. Kaiser, O.O. Krylova, J. Kressler, P. Pohl, K. Busse, **Influence of Amphiphilic Block Copolymer Induced Changes in Membrane Ion Conductance on the Reversal of Multidrug Resistance**, *J. Med. Chem.* 51, 4253-4259, 2008

### 5.2.2. Liste der aus dem Teilprojekt seit der letzten Antragstellung entstandenen Publikationen

#### 1. Begutachtete Veröffentlichungen

- E. Amado, A. Kerth, A. Blume, J. Kressler, **Phospholipid crystalline clusters induced by adsorption of novel amphiphilic triblock copolymers to monolayers**, *Soft Matter*, DOI: 10.1039/B813994F
- E. Amado, A. Kerth, A. Blume, J. Kressler, **Infrared reflection absorption spectroscopy coupled with Brewster angle microscopy for studying interactions of amphiphilic triblock copolymers with phospholipid monolayers**, *Langmuir* 24, 10041-10053, 2008
- K. Sommer, S. Kaiser, O.O. Krylova, J. Kressler, P. Pohl, K. Busse, **Influence of Amphiphilic Block Copolymer Induced Changes in Membrane Ion Conductance on the Reversal of Multidrug Resistance**, *J. Med. Chem.* 51, 4253-4259, 2008
- S. O. Kyeremateng, E. Amado, A. Blume, J. Kressler, **Synthesis of ABC and CBABC Triphilic Block Copolymers by ATRP Combined with 'Click' Chemistry**, *Macromol. Rapid Commun.* 29, 1140-1146, 2008
- K. Busse, C. Peetla, J. Kressler, **Water surface covering of fluorinated amphiphilic triblock copolymers: surface pressure-area and X-ray reflectivity investigations**, *Langmuir* 23, 6975-6982, 2007
- S. Kyeremateng, E. Amado and J. Kressler, **Synthesis and characterization of random copolymers of (2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)methyl methacrylate and 2,3-dihydroxypropyl methacrylate**, *Eur. Polym. J.* 43, 3380-3391, 2007
- C. Peetla, K.H. Graf, J. Kressler, **Langmuir monolayer and Langmuir-Blodgett films of amphiphilic triblock copolymers with water soluble middle block**, *Coll. & Polym. Sci.*, 285, 27-37, 2006

- E. Amado, C. Augsten, K. Mäder, A. Blume, J. Kressler, **Amphiphilic water soluble triblock copolymers based on poly(2,3-dihydroxypropyl methacrylate) and poly(propylene oxide): synthesis by atom transfer radical polymerization and micellization in aqueous solutions**, *Macromolecules*, 39, 9486-9496, 2006

## 2. Eingereichte Veröffentlichungen (mit Datum der Einreichung)

- M. Müller, B. Stühn, K. Busse, J. Kressler, **Modification of a reverse microemulsion with a fluorinated triblock copolymer**, submitted for publication 20.11.08
- E. Amado, A. Blume, J. Kressler, **Novel non-ionic block copolymers tailored for interactions with phospholipids**, submitted for publication 17.11.08
- K. Busse, J. Kressler, **X-ray Reflectivity Investigations of Fluorinated Amphiphilic Triblock Copolymers on Surfaces**, *Fibres and Textiles in Eastern Europe*, in press

## 3. Nicht begutachtete Veröffentlichungen

- K. Sommer, O. Krylova, S. Kaiser, J. Kressler, P. Pohl, **New block copolymers for the reversal of multidrug resistance**, *Biophys. J.* 263A-263A Suppl. S, JAN 2007
- C. Peetla, K. Busse, J. Kressler, **Nanostructures in Langmuir monolayer and Langmuir-Blodgett films of amphiphilic triblock copolymers with water soluble middle block**, *PMSE Prepr.* 95, 678-679, 2006
- E. Amado, A. Blume, J. Kressler, **Amphiphilic water soluble triblock copolymers based on poly(2,3-dihydroxypropyl methacrylate) and poly(propylene oxide): synthesis, micellization and interaction with model lipid layers**, *Polym. Prepr. (ACS, Polym. Chem.)* 47(2), 5-6, 2006

### 5.3. Bewilligte Mittel für die laufende Förderperiode

Das Teilprojekt wurde im Sonderforschungsbereich von 01/2003-12/2008 gefördert

Haushalts-jahr	Personalmittel	Sachmittel	Investitionsmittel	Gesamt
2006	41.400 €	5.000 €	-	46.400 €
2007	41.400 €	5.000 €	-	46.400 €
2008	41.400 €	5.000 €	-	46.400 €
<b>Summe</b>	<b>124.200 €</b>	<b>15.000€</b>	<b>-</b>	<b>139.200 €</b>

### 5.3.1. Personal im Teilprojekt

	Name, akad. Grad, Dienststellung	engeres Fach des Mitarbeiters	Institut der Hochschule oder der außer-univ. Einrichtung	im SFB tätig von (Monat/ Jahr) bis (Monat/ Jahr)	Entgeltgruppe
<b>Grundausrüstung</b>					
wissenschaftl. Mitarbeiter (einschl. Hilfskräfte)	Kreßler, Prof. Arbeitsgruppenleiter Busse, Dr. wiss. Mitarbeiter	Physikalische Chemie	Institut für Chemie	01.01.06 – 31.12.08	
nichtwissenschaftl. Mitarbeiter					
<b>Ergänzungsausstattung</b>					
wissenschaftl. Mitarbeiter (einschl. Hilfskräfte)	Samuel Kyeremateng, M.Sc. wiss. Mitarbeiter	Physikalische Chemie	Institut für Chemie	01.01.06-31.12.08	0.75 BAT-O IIa
nichtwissenschaftl. Mitarbeiter					