



Doctoral Thesis

## **Novel dendritic macromolecules with water-soluble, thermoresponsive and amphiphilic properties**

**Author(s):**

Li, Wen

**Publication Date:**

2010

**Permanent Link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-006005873> →

**Rights / License:**

[In Copyright - Non-Commercial Use Permitted](#) →

This page was generated automatically upon download from the [ETH Zurich Research Collection](#). For more information please consult the [Terms of use](#).

Diss. ETH N° 18922

Novel Dendritic Macromolecules with Water-Soluble,  
Thermoresponsive and Amphiphilic Properties

DISSERTATION

Submitted to

**ETH-ZURICH**

for the degree of

DOCTOR OF SCIENCES

by

Wen LI

M.Sc., A Joint Master Program of Freie Universität Berlin, Technische Universität  
Berlin, Humboldt Universität zu Berlin and Universität Potsdam

born: December 16<sup>th</sup>, 1981

citizen of P. R. China

accepted on the recommendation of

Prof. Dr. A. Dieter Schlüter, examiner

Prof. Dr. Nicholas D. Spencer, co-examiner

Prof. Dr. Peter Walde, co-examiner

Prof. Dr. Ludwig Gauckler, chairman

Zürich 2010

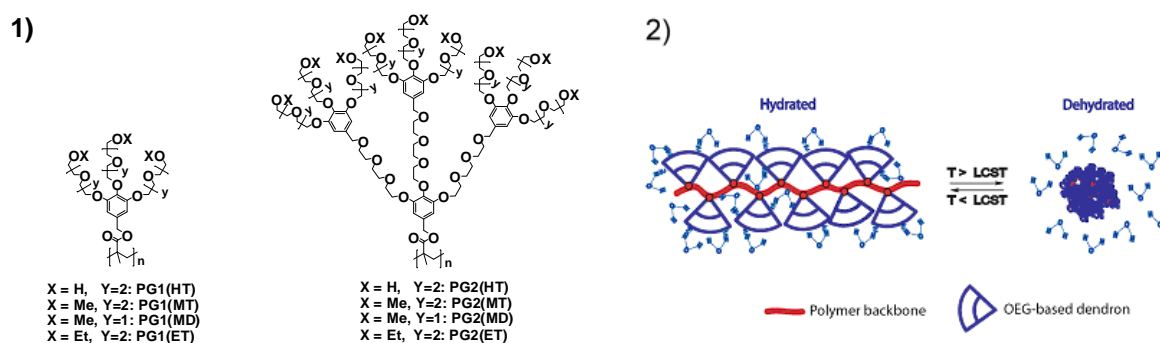
## Abstract

A series of novel OEG-based water-soluble, thermoresponsive or amphiphilic dendritic macromolecules were efficiently synthesized and characterized in this thesis work. All dendrons were prepared in multi-gram scales with good over-all yields and high purity. Macromonomer route *via* conventional free radical polymerization was utilized for the synthesis of dendronized polymers to ensure the well-defined structures and easy protocol.

In the first part, the first and second generation neutral and water-soluble dendronized polymethacrylates **PG1(HT)** and **PG2(HT)** carrying hydroxyl terminal groups were synthesized (Figure A1). They are constructed by three-fold branched dendrons with short oligoethylene glycol (OEG) units as the linker and gallic acid as the branching point. Due to the liquid and water-soluble characteristics of the macromonomers, their free radical polymerization can be carried out in versatile mediums (DMF, aqueous solution, or in bulk). Dendronized polymers of high molar masses were obtained both in aqueous solutions and in bulk. Remarkably, the polymerization of hydroxyl terminated G1 macromonomers in aqueous solutions proceeded with an unprecedented fast rate and afforded polymers of extremely high molar masses (more than two million). The different polymerization kinetics in DMF and aqueous solutions were then investigated by using  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy.

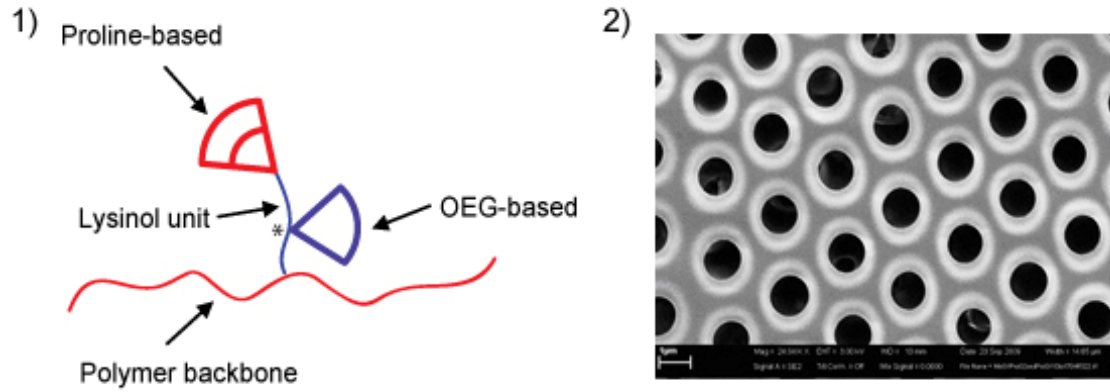
In the following part, slight structure modifications of the previous polymers at the periphery afforded the dendronized polymers thermoresponsiveness and tunable lower critical solution temperatures (LCSTs) from 33 °C to 64°C [Figure A1, **PG1(MT)**, **PG2(MT)**, **PG1(MD)**, **PG2(MD)**, **PG1(ET)** and **PG2(ET)**]. Ethoxy-terminated third generation polymer **PG3(ET)** was further synthesized *via* an improved synthetic strategy. These polymers are hydrated at room temperature and start to dehydrate when the temperature increased to their LCSTs (Figure A2). The thermally induced phase transitions were followed by  $^1\text{H}$  NMR spectroscopy and turbidimetry. The influence of the molar mass, polymer concentration, dendron generation and salt addition on their thermal transitions were all addressed and compared with other synthetic thermoresponsive systems. The thermally induced aggregation processes were monitored by dynamic light scattering and optical

microscopy. The morphologies of the aggregates were determined via static and dynamic light scattering, optical microscopy as well as cryo-TEM. Besides, the biocompatibilities of these polymers were also tested through an in vitro cytotoxicity study. Furthermore, thermoresponsive dendrimers constructed by the same dendrons as for the polymers were synthesized, and their thermal sensitive behavior were compared to that of the corresponding polymers. The specific architecture of these polymers, especially the sizeable thickness, gives rise to them interesting collapse mechanisms: the peripheral groups dominated over the interior parts on the phase transitions. To further prove this point, a doubly dendronized polymer **[PG2(ETalkyl)]** with interior totally constructed by hydrophobic alkyl units was prepared. It was found that **PG2(ETalkyl)** shows similar LCST to **PG1(ET)**, **PG2(ET)** and **PG3(ET)**. EPR spectroscopy was then applied to investigate the phase transition mechanism of these polymers on molecular level.



**Figure A.** 1) Chemical structures of the OEG-based water-soluble and thermoresponsive dendronized polymers; 2) Cartoon illustration of the hydration and dehydration processes of thermoresponsive dendronized polymers.

Finally, amphiphilic dendronized homopolymers **PG2(0)**, **PG2(1)** and **PG2(2)** were prepared by combination of OEG-based (hydrophilic) and proline-based (hydrophobic) dendrons into each repeat unit (Figure B1). Their hydrophilicity (water-solubility) can be tuned by the proline dendron generation (from zero to second). **PG2(0)** and **PG2(1)** are water-soluble and also show thermoresponsiveness, which were studied by turbidimetry. Their secondary ordered structures were investigated with both optical rotation and circular dichroism spectroscopies. Additionally, these polymers were employed for fabrication of porous films via the “breath figure” technique and found that only the highest hydrophobic **PG2(2)** could form ordered patterns (Figure B2).



**Figure B.** 1) Cartoon of the construction of amphiphilic dendronized polymers; 2) The ordered porous film made from **PG2(2)** by “breath figure” technique.

## Zusammenfassung

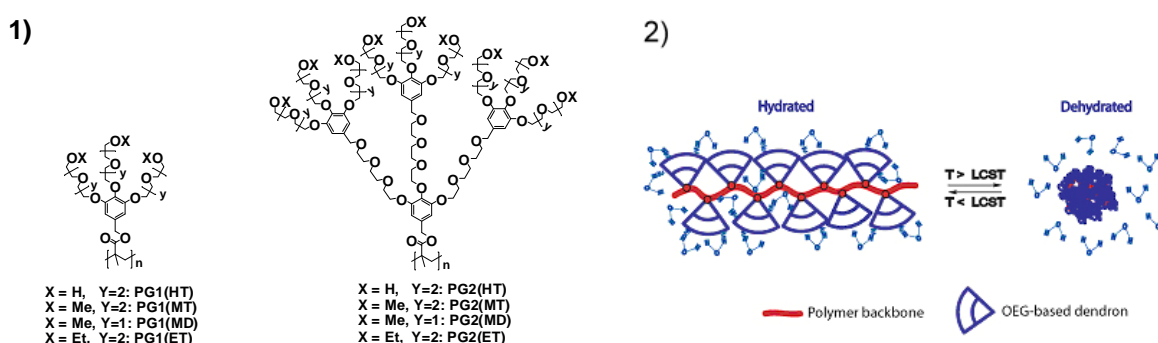
Es wurde eine Serie neuartiger Oligoethylenglykol (OEG)-basierter wasserlöslicher, thermoresponsiver bzw. amphiphiler dendritischer Makromoleküle synthetisiert und charakterisiert. Alle Dendrone wurden im Massstab von mehreren Gramm in guten Gesamtausbeuten und hohen Reinheiten erhalten. Für die Synthese der entsprechenden dendronisierten Polymere wurde die Makromonomerroute unter Ausnutzung konventioneller freier radikalischer Polymerisation verwendet, um einerseits zu wohldefinierten Strukturen gelangen zu können und andererseits einen einfachen Prozess zu haben.

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden die neutralen und wasserlöslichen dendronisierten Polymere erster und zweiter Generation, **PG1(HT)** und **PG2(HT)**, synthetisiert, die terminale Hydroxylgruppen tragen (Abb. A1). Sie besitzen dreifach verzweigte Dendrone mit kurzen OEG-Einheiten als Linkern und Gallensäure als Verzweigungseinheit. Aufgrund der flüssigen Natur der entsprechenden Makromonomere und ihrer Wasserlöslichkeit, konnte die Polymerisation in verschiedenen Medien durchgeführt werden (DMF, Wasser, Reinsubstanz). Höhere Molmassen liessen sich sowohl in DMF Lösung als auch bei Polymerisation in Reinsubstanz realisieren. Die Polymerisation des G1 Makromonomers verlief in wässriger Lösung mit einer ungewöhnlich hohen Geschwindigkeit und lieferte extrem hochmolekulares Produkt (> 2 Mio Da). Die unterschiedlichen Reaktionsgeschwindigkeiten in DMF und in Wasser wurden mittels <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie untersucht.

Im darauf folgenden Teil führte eine leichte Modifikation in der Peripherie dieser Polymere zu den thermoresponsiven dendronisierten Polymeren **PG1(MT)**, **PG2(MT)**, **PG1(MD)**, **PG2(MD)**, **PG1(ET)** und **PG2(ET)**, deren untere kritische Lösungstemperatur (LCST) von 33°C bis 64°C reichte (Abb. A1). Zusätzlich wurde das Polymer **PG3(ET)** durch eine verbesserte Synthesestrategie gewonnen. Alle diese Polymere liegen bei Raumtemperatur in wässrigem Medium in hydratisierter Form vor und beginnen zu dehydratisieren, sobald die Temperatur der Lösung die LCST erreicht (Abb. A2). Die thermisch induzierten Phasenübergänge wurden mittels <sup>1</sup>H NMR Spektroskopie und Trübungsmessung verfolgt. Dabei wurden die Einflüsse

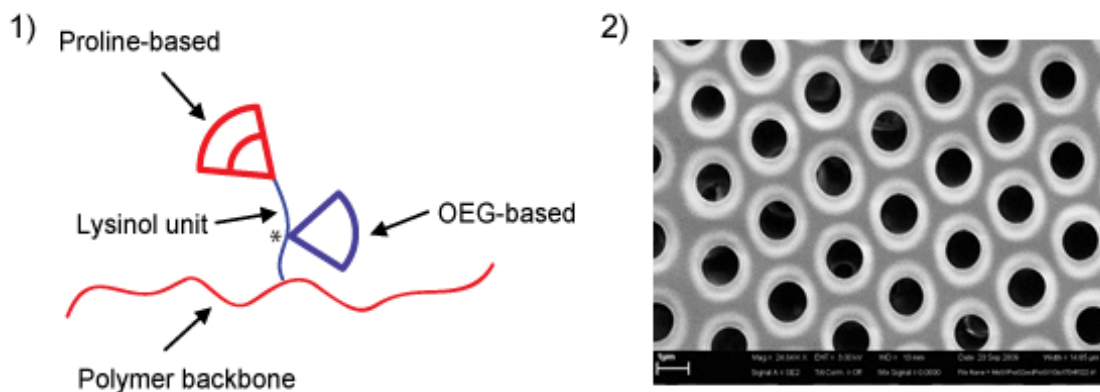
der Molmasse, der Polymerkonzentration, der Dendron-Generation und des Salzhintergrundes auf die LCST für alle Polymere miteinander verglichen. Die der Dehydratisierung nachgeschaltete Aggregation wurde mit Lichtstreuung und optischer Mikroskopie verfolgt. Die Morphologie der Aggregate wurde mit statischer und dynamischer Lichtstreuung, optischer Mikroskopie und *cryo*-Transmissionselektronen-mikroskopie (TEM) bestimmt. Zusätzlich wurde die Bioverträglichkeit einiger dieser Polymere durch *in vitro* Zytotoxizitätsuntersuchungen festgestellt.

Zu Vergleichszwecken wurden neben den dendronisierten Polymeren auch sphärische Dendrimere hergestellt, wobei dieselben Dendrone Einsatz fanden. Ihr thermisches Verhalten war demjenigen der Polymere sehr ähnlich. Die spezielle Architektur der dendronisierten Polymere, und dabei besonders ihre beträchtliche Dicke, bewirkten einen interessanten Kollapsmechanismus. Dieser involviert zunächst besonders die peripheralen Einheiten und dann erst die inneren. Dieser neuartige Gesichtspunkt wurde durch das eigens zu diesem Zweck synthetisierte, doppelt-dendronisierte Polymer **PG2(ETalkyl)** bestätigt. Dieses trägt in seinem Inneren hydrophobe Gruppen und zeigt trotzdem den Phasenübergang bei praktisch identischer Temperatur wie **PG1(ET)**, **PG2(ET)** und **PG3(ET)**. In Kollaboration mit Prof. Spiess und Dr. Hinderberger, MPI Polymerforschung, Mainz, wurde der Kollaps unter Zuhilfenahme von Spinsonden und der Elektronenspinresonanz (EPR) Spektroskopie auf molekularem Niveau untersucht.



**Abb. A.** 1) Chemische Strukturen der OEG-basierten, wasserlöslichen und thermoresponsiven dendronisierten Polymere. 2) Graphische Darstellung des Hydrations- und Dehydratationsprozesses bei dendronisierten Polymeren.

Schliesslich wurden noch die amphiphilen dendronisierten Polymere **PG2(0)**, **PG2(1)** und **PG2(2)** synthetisiert. Hierzu wurden OEG-basierte Dendrone (hydrophil) mit solchen aufgebaut aus Prolinen (hydrophob) in einer Wiederholungseinheit zusammengefügt. Die Hydrophile der entsprechenden Polymere kann durch die Generation des Prolinteils eingestellt werden. **PG2(0)** und **PG2(1)** sind wasserlöslich und zeigen ebenfalls Thermoresponsivität, die mittels Trübungsmessungen untersucht wurde. Die Sekundärstruktur wurde sowohl durch Bestimmung der optischen Rotation als auch durch Circular dichroismusspektroskopie untersucht. Zusätzlich wurden diese Polymere für die Herstellung poröser Filme mittels der "Breath Figure" Technik eingesetzt, wobei nur mit dem hydrophobsten Vertreter geordnete Strukturen erhalten werden konnten (Abb. B2).



**Abb. B.** 1) Darstellung des Konstruktionsprinzips der amphiphilen dendronisierten Polymere bestehend aus einer OEG- und einer Prolin-Einheit. 2) Beispiel für geordnete, poröse Strukturen, die mittels der "Breath Figure" Technik aus PG2(2) erhalten wurden.