



HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

Lehrstuhl für Präparative Polymerchemie

**Funktionspolymere mit thermosensitivem
Verhalten und supramolekularen
Bindungseigenschaften
auf Basis von *N*-Vinylpyrrolidon und
polymerisationsfähigen
Cyclodextrin-Derivaten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Taina Trellenkamp

aus Düsseldorf

Düsseldorf, November 2010

Aus dem Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie der Heinrich-Heine
Universität Düsseldorf

Gedruckt mit der Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Heinrich-Heine Universität Düsseldorf.

Referent: Herr Prof. Dr. Dr. h.c. H. Ritter

Koreferent: Herr Priv.-Doz. Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 03.11.2010

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Ritter, gilt mein Dank für die Betreuung der vorliegenden Arbeit. Danken möchte ich ihm vor allem auch für die vielen konstruktiven Diskussionen und die kritischen Anregungen. Diese haben mich in meinem wissenschaftlichen Lernen gefördert und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen.

Herrn Priv.-Doz. Dr. Klaus Schaper danke ich für die freundliche Übernahme des Koreferats und die Möglichkeit zur Nutzung der HPLC-Anlage. Bei Herrn Holger Tüllmann und Herrn Torsten Lechner bedanke ich mich für die Einweisung in die Benutzung der HPLC und ihre stete Hilfsbereitschaft bei der Lösung von Problemen.

Den Mitgliedern meines Arbeitskreises danke ich für das angenehme Arbeitsumfeld und die stets gute Atmosphäre. Meinen zahlreichen Bürokollegen danke ich für die gute fachliche Zusammenarbeit und die netten und fröhlichen Stunden im Büro, auch nach der Arbeitszeit. Namentlich möchte ich Frau Dr. Mina Tabatabai für ihr stets offenes Ohr und die kritische Durchsicht meiner Arbeit und Herrn Fabian Drenkow für die gute und produktive Zusammenarbeit während seines Vertiefungspraktikums im Arbeitskreis danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Bernd-Kristof Müller für seine Unterstützung, damit ich diese Arbeit letztlich zum Erfolg führen konnte.

Schließlich danke ich meiner Familie für die Unterstützung, die sie mir in der gesamten Zeit meines Studiums entgegengebracht hat.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Trellenkamp, T.; Ritter, H. „3-Ethylated *N*-Vinylpyrrolidone with LCST Properties in Water“, *Macromolecular Rapid Communication* **2009**, *30*, 1736-1740.

Trellenkamp T.; Ritter, H. „Poly(*N*-vinylpyrrolidone) Bearing Covalently Attached Cyclodextrin via Click-Chemistry: Synthesis, Characterization, and Complexation Behavior with Phenolphthalein“, *Macromolecules* **2010**, *43*, 5538-5543.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden *N*-Vinylpyrrolidon- und β -Cyclodextrin-haltige Funktionspolymere mit thermosensitivem Verhalten und supramolekularen Bindungseigenschaften synthetisiert.

Thermosensitive *N*-Vinylpyrrolidon (NVP)-Polymere mit steuerbarer kritischer Temperatur (T_c) wurden über die freie radikalische Homo- und Copolymerisation des neuen Monomers 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (EVP) mit NVP synthetisiert. Die T_c lässt sich auf einfache Weise über das Verhältnis der Monomere steuern und kann auf Körpertemperatur eingestellt werden. Möglich ist dies da das System dem Verlauf einer statistisch azeotropen Copolymerisation folgt. Dies wurde durch die Bestimmung der Copolymerisationsparameter nachgewiesen.

Im Weiteren ist es gelungen ein lineares NVP-Polymer mit β -Cyclodextrin-Seitengruppen zu synthetisieren das stabile Komplexe mit geeigneten Gästen bildet. Die Synthese erfolgte über die Herstellung eines monofunktionellen β -Cyclodextrin-Derivats. Als Schlüsselschritt wurde die Huisgen-ähnliche 1,3-dipolare Cycloaddition angewendet. Homo- und Copolymere wurden durch klassische radikalische Polymerisationen synthetisiert und führten jeweils zu einer streng linearen Architektur. Die Komplexbildungskonstante der polymergebundenen β -Cyclodextrine mit Phenolphthalein wurde quantitativ mittels UV-Vis-Spektroskopie und der isothermen Titrationskalorimetrie bestimmt. Freisetzung des Phenolphthaleins wurde durch einen Verdrängungsmechanismus mit Kaliumadamantylcarboxylat gezeigt.

Im zweiten Teil dieser Arbeit stand die Entwicklung eines antibakteriell wirksamen Füllungskomposits auf der Basis von Triclosan (TRI) im Fokus. Zwei Konzepte wurden verfolgt: Das erste Konzept sah vor, polymerisationsfähige TRI-Monomere mit geringst möglichem Aufwand zu synthetisieren und diese kovalent in der Kompositmatrix einzupolymerisieren. Solche TRI-haltigen Komposite zeigten allerdings keine signifikante Änderung der mechanischen Eigenschaften. Entgegen den Erwartungen zeigten die Komposite allerdings auch keine bakterizide Wirkung. Ein zweites Konzept basiert deshalb auf der Bereitstellung von polymerisationsfähigen Cyclodextrinen, die TRI supramolekular in der Kompositmatrix binden sollten. Entgegen der Literaturlage konnten Wirt-Gast-Strukturen der β -Cyclodextrin-Monomere mit TRI jedoch nur in Spuren nachgewiesen werden. Deshalb wurde, sowohl die prinzipielle Komplexbildungsfähigkeit der β -Cyclodextrin-Monomere, als auch die von TRI mit verschiedenen Cyclodextrinen und den β -Cyclodextrin-Monomeren intensiv untersucht. Während die β -Cyclodextrin-Monomere allgemein gute Komplexbildungseigenschaften zeigten, konnten mit Triclosan keine Komplexe nachgewiesen werden. Folglich konnte im Rahmen dieser Arbeit das Ziel eine bakterizid wirkende Zahnfüllung auf Basis von Triclosan zu entwickeln mit keiner dieser Strategien erreicht werden.

Abstract

In the present thesis the modification of *N*-vinylpyrrolidone (NVP) and β -cyclodextrin (β CD) is accomplished to implement new properties into already existing polymer materials.

Thermoresponsive NVP polymers with a controllable critical temperature (T_c) were synthesized by free-radical copolymerization of the new monomer 3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidone (EVP) with NVP. The T_c can be adjusted easily to bodytemperature by the initial monomer ratio. This can be explained by the statistical azeotropic characteristics of the copolymerization which is proven by the determination of the monomer reactivities.

Furthermore linear NVP polymers with β CD side groups were synthesized which have the ability to form stable complexes with suitable guest-molecules. In a stepwise synthesis a mono functional β CD derivative was synthesized by Huisgen-type 1,3-dipolar cycloaddition. Subsequent free-radical homo- and copolymerization led to polymers with a strict linear architecture. The complexation constant of the polymer bonded β CD with the model guest phenolphthalein was quantified by UV-vis-spectroscopy and isothermal titration calorimetry. The release of phenolphthalein could be induced by a displacement mechanism provoked by addition of potassium adamantyl carboxylate.

The second part of this thesis was focused on the development of a biocidal active dental composite based on the active agent triclosan. Two concepts were pursued:

The first concept provided an easy synthesis of polymerizable triclosan monomers for the covalent bonding into the composite. The resulting triclosan containing materials showed no significant changes of the mechanical properties. However, contrary to the prospects the composites showed no biocidal activity as well. Hence, a second concept was reassessed which was based on the preparation of polymerizable β CD derivatives for the formation of supramolecular inclusion complexes with triclosan. Host-guest complexes of β CD monomers and triclosan could only be detected in traces although the preparation of those complexes was reported by some groups. Hence, the complexation ability of the β CD monomers in principle was investigated. Additionally the complexation ability of different CDs and the β CD monomers with triclosan was reviewed intensively. While the β CD monomers showed good overall complexation behavior no inclusion complexes of triclosan with neither CDs nor any of the β CD derivatives could be proven. Consequently, in the scope of this work the aim to develop a biocidal active composite based on triclosan could not be achieved with any of the strategies.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	i
Abkürzungsverzeichnis	v
Verbindungsverzeichnis	ix
1 Einleitung	1
1.1 Motivation	1
1.2 Stimuliresponsive Polymere für biomedizinische Anwendungen	1
1.2.1 Thermoresponsive Polymere	3
1.3 Cyclodextrine als supramolekulare Transportsysteme	5
1.3.1 Synthesestrategien zur Derivatisierung von Cyclodextrinen	8
1.3.2 Strategien zur Synthese linearer Cyclodextrin-Polymere	9
1.4 Beeinflussung der Biofilmbildung auf Dentalkompositoberflächen	12
1.4.1 Zahnärztliche Werkstoffe und Zahnerkrankungen	12
1.4.1.1 Komposite	13
1.4.2 Beeinflussung der Biofilmbildung auf Dentalfüllungskompositen durch aktive Wirkstofffreisetzung	13
2 Aufgabenstellung	15

3	Allgemeiner Teil	17
3.1	Thermoresponsive Polymere aufgebaut aus 3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon	17
3.1.1	Synthese und Charakterisierung von 3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon	18
3.1.2	Synthese und Charakterisierung von Poly(3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon) . . .	19
3.1.2.1	Untersuchung der Lösungseigenschaften von Poly(3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon) und Poly(3,3-diethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon) . . .	20
3.1.3	Synthese und Charakterisierung von Poly((3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon)- <i>co</i> -(<i>N</i> -vinylpyrrolidon))	22
3.1.3.1	Theoretische Grundlagen zur Bestimmung von Copolymerisationsparametern	26
3.1.3.2	Bestimmung der Copolymerisationsparameter des binären Systems EVP/NVP	30
3.1.3.3	Untersuchung der Lösungseigenschaften von Poly(EVP- <i>co</i> -NVP)	33
3.1.4	Zusammenfassung	34
3.2	Lineare NVP-Polymere mit Cyclodextrinseitengruppen als Transportsysteme . .	36
3.2.1	Synthese und Charakterisierung von NVP-Click-CD	36
3.2.2	Synthese und Charakterisierung von Poly(NVP-Click-CD)	40
3.2.2.1	Bestimmung des Molekulargewichts mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld und GPC	42
3.2.3	Synthese und Charakterisierung von Poly(NVP- <i>co</i> -NVPClickCD)	44
3.2.3.1	Bestimmung der Copolymerisationsparameter des binären Systems NVP/NVP-Click-CD	44
3.2.4	Untersuchung zur Komplexbildung des CD-funktionalisierten NVP- <i>co</i> -NCCD-Polymers	47
3.2.4.1	UV-Vis-spektroskopische Bestimmung der Komplexbildungskonstante des polymergebundenen β -Cyclodextrin	48
3.2.4.2	Thermodynamische Untersuchungen mittels isothermer Titrationskalorimetrie zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante des polymergebundenen β -Cyclodextrin	50
3.2.4.3	Freisetzung des Phenolphthaleins durch Verdrängung mit Kaliumadamantylcarboxylat	55

3.2.5	Zusammenfassung	55
3.3	Dentalkomposite mit antibakteriellen Eigenschaften basierend auf Triclosan . .	57
3.3.1	Untersuchung der antibakteriellen Wirkung von kovalent in Dentalkompositen gebundenem Triclosan	58
3.3.2	Supramolekulare Bindung von Triclosan an polymerisationsfähige β -Cyclodextrine	61
3.3.2.1	Synthese und Charakterisierung von monomethacryliertem β -Cyclodextrin	62
3.3.2.2	Synthese und Charakterisierung von statistisch methacryliertem β -Cyclodextrin	63
3.3.2.3	Untersuchungen der Komplexbildung der methacrylierten β -CD-Derivate mit Triclosan und Kaliumadamantylcarboxylat .	64
4	Zusammenfassung	69
5	Experimenteller Teil	75
5.1	Materialien	75
5.2	Geräte und Methoden	76
5.3	Synthesen	78
5.3.1	Monomersynthesen	78
5.3.1.1	Synthese von 3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon	78
5.3.1.2	Synthese von 3-Prop-2-in- <i>N</i> -vinylpyrrolidon	79
5.3.1.3	Synthese von Mono-(6- <i>O</i> -(<i>p</i> -tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin . .	81
5.3.1.4	Synthese von Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin	82
5.3.1.5	Synthese von (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)- <i>N</i> -vinylpyrrolidon	82
5.3.1.6	Synthese von Triclosanacrylat	83
5.3.1.7	Synthese von Triclosanmethacrylat	84
5.3.1.8	Synthese von Triclosan-2-chloracetat	85
5.3.1.9	Synthese von Triclosan-4-butanoat	85

5.3.1.10	Synthese von Mono-(6-methylmethacryl-6-desoxy)- β -cyclodextrin	86
5.3.1.11	Synthese von statistisch methacrylierten β -Cyclodextrinen	87
5.3.2	Polymersynthesen	87
5.3.2.1	Homo- und Copolymeren aus 3-Ethyl-N-vinylpyrrolidon	87
5.3.2.2	Homo- und Copolymere aus NVP-Click-CD	89
5.3.2.3	Prozedur zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter von EVP und NVP-Click-CD	90
Anhang		I
Abbildungsverzeichnis		V
Literaturverzeichnis		IX

Abkürzungsverzeichnis

α CD	α -Cyclodextrin
β CD	β -Cyclodextrin
γ CD	γ -Cyclodextrin
RaMe β CD	randomly methylated β -Cyclodextrin
ΔG	freie Standardenthalpie
ΔH	Standardbildungsenthalpie
ΔS	Standardbildungsentropie
K	Komplexstabilitätskonstante
Ad-K	Kaliumadamantylcarboxylat
AF ⁴	Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld
AIBN	Azo-bis-(isobutyronitril)
Bis-GMA	Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat
BVP	3-Butyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon
CD-Azid	Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin
CD-MAHP	2-Hydroxy-3-methacryloyloxypropyl- β -CD
CDs	Cyclodextrine
CGTase	Cyclodextrin-Glycosyl-Transferase
Cu(I)- <i>Click</i> -Reaktion	Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-ähnliche Cycloaddition
Cu(II)sulfat	Kupfer(II)-sulfat pentahydrat (puriss. p.a., 99 %)
d_h	hydrodynamische Durchmesser
DEVP	3,3-Diethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DLS	dynamischer Lichtstreuung
DMAEMA	N,N-(Dimethylamino)ethyl-methacrylat
DP-NVP	3,3-Diprop-2-in- <i>N</i> -vinylpyrrolidon
EGDMA	Ethylenglycoldimethacrylat
ESI	Elektrospray-Ionisation
EVP	3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon

GPC	Gelpermeationschromatographie
HP- β CD	Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, <i>eng.: high performance liquid chromatography</i>
ITC	Isotherme Titrations Calorimetrie
LCST	untere kritische Lösungstemperatur, <i>eng.: lower critical solution temperature</i>
LDA	Lithiumdiisopropylamid (2 M in THF/n-Heptan/Ethylbenzol)
MALDI-TOF-MS	Matrix unterstützte Laserdesorption/-ionisierung-Flugzeit-Massenspektrum, <i>eng.: matrix assisted laser desorption/ionization-time of flight-massspectrum</i>
MALS	statische Mehrwinkellichtstreuung, <i>eng.: multi-angle-light-scattering</i>
MAsA	Methacrylsäureanhydrid
mono-MMA-CD	Mono-(6-methacryl-6-desoxy)- β -cyclodextrin
MWCO	molecular weight cut off
MWG	Massenwirkungsgesetz
NVCL	<i>N</i> -Vinylcaprolactam
NVP	<i>N</i> -Vinylpyrrolidon
P(EVP-co-NVP)	Poly[(3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon)-co-(<i>N</i> -vinylpyrrolidon)]
P-NVP	3-Prop-2-in- <i>N</i> -vinylpyrrolidon
PBVP	Poly(3-butyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon)
PD	Polydispersität
PEG	Polyethylenglycol
PEVP	Poly(3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon)
PNCCD	Poly[(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)- <i>N</i> -vinylpyrrolidon]
PNIPAAM	Poly- <i>N</i> -isopropylacrylamid
PP	Phenolphthalein
PVP	Poly- <i>N</i> -vinylpyrrolidon
REM	Rasterelektronenmikroskop
stat-MMA-CD	Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin
T_c	kritische Temperatur
T_g	Glastemperatur
TEGDMA	Triethylenglycoldimethacrylat
THF	Tetrahydrofuran

Tosyl-CD	Mono-(6- <i>O</i> -(<i>p</i> -tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin
TRI	Triclosan
TRI-A	Triclosanacrylat
TRI-CIA	Triclosan-2-chloracetat
TRI-CIB	Triclosan-4-chlorbutanoat
TRI-MA	Triclosanmethacrylat
UCST	obere kritische Lösungstemperatur, <i>eng.: upper critical solution temperature</i>
UDMA	Urethandimethacrylat

Verbindungsverzeichnis

- 12 Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin.
- 4 3,3-Diethyl-*N*-vinylpyrrolidon.
- 20 N,N-(Dimethylamino)ethyl-methacrylat.
- 10 3,3-Diprop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon.
- 1 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon.
- 7 (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon.
- 2 *N*-Vinylpyrrolidon.
- 6 Poly[(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(*N*-vinylpyrrolidon)].
- 14 Poly[(*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon)].
- 9 3-Prop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon.
- 5 Poly(3,3-diethyl-*N*-vinylpyrrolidon).
- 3 Poly(3-ethyl-*N*-vinyl-2-pyrrolidon).
- 13 Poly[(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon)].
- 8 Propargylbromid (80 wt-% Lösung in Toluol).
- 16 Triclosanacrylat.
- 18 Triclosan-2-chloracetat.
- 19 Triclosan-4-chlorbutanoat.
- 17 Triclosanmethacrylat.
- 15 Triclosan.
- 11 Mono-(6-*O*-(*p*-tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin.
- 21 Mono-(6-methacryl-6-desoxy)- β -cyclodextrin.
- 22 Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin.

1 Einleitung

1.1 Motivation

„Kein Mensch würde in ein Flugzeug steigen, wenn er wüsste, dass nur 5 % von ihnen an ihrem Bestimmungsort ankommen“. Etwa in dieser Größenordnung liegt die Wahrscheinlichkeit, mit der ein Wirkstoff an seinen Wirkungsort vordringt.^[1] Um dennoch eine wirksame Dosis zu erreichen wird häufig mit Überdosierungen gearbeitet, was allerdings oft zu Nebenwirkungen führt. Eine der großen Herausforderung in der Wirkstoffforschung besteht daher darin, Systeme zu entwickeln, die die Wirkstoffe gezielt an ihren Wirkungsort transportieren.

Dabei liegt der Fokus für systemische und lokalthérapeutische Anwendungen verstärkt auf der Entwicklung von Nanopartikeln und Polymertherapeutika. Diese Transportsysteme müssen in der Lage sein, die Wirkstoffe aufzunehmen und im Idealfall am Wirkungsort gezielt freizusetzen. Durch die Aufnahme werden die oft schlecht wasserlöslichen Wirkstoffe besser solubilisiert. Gleichzeitig werden bereits beim Transport durch den Organismus Nebenwirkungen reduziert. Beispiele für solche Materialien, die mindestens eine dieser Eigenschaften besitzen und zum Teil auch schon verwendet werden, sind Poly-*N*-isopropylacrylamid und Polyethylenglycole (stimulussensitiv), Cyclodextrine (komplexbildend) oder Poly-*N*-vinylpyrrolidon (biokompatibel, schwach komplexbildend).

Ziel dieser Arbeit ist es neue polymere Materialien zu entwickeln, die potentiell als Polymertherapeutika verwendet werden können. Potentielle Kandidaten zur Anwendung in systemischen Transport- und Freisetzungssystemen werden durch die Verknüpfung und Modifikation bereits verwendeter Materialien, wie Poly-*N*-vinylpyrrolidon und β -Cyclodextrin entwickelt. Auch wird anwendungsbezogen an der Entwicklung eines antibakteriell wirksamen Füllungskomposits für die restaurative Zahnmedizin gearbeitet.

1.2 Stimuliresponsive Polymere für biomedizinische Anwendungen

Fast alle Prozesse in lebenden Zellen werden durch die Reaktion von Biopolymeren auf einen äußeren Einfluss gesteuert. Sie bilden die Grundlage für alle wichtigen Abläufe in der Natur. Seit einigen Jahren besteht daher großes Interesse daran synthetische Polymere zu entwickeln,

die dieses natürliche Verhalten imitieren. Den häufigsten Einsatz finden Sie derzeit auf biomedizinischem Gebiet zum Wirkstofftransport bzw. zur Wirkstofffreisetzung. Im Gegensatz zu niedermolekularen Wirkstoffmolekülen zeigen Polymere eine verbesserte Pharmakokinetik mit erhöhter Wirkstoffzirkulation im Organismus. Die Polymere können dabei entweder selber als Wirkstoff oder als Träger für niedermolekulare Substanzen oder Biomakromoleküle, wie Proteine, dienen. Derartig verwendete Polymere werden unter den Oberbegriffen „Polymertherapeutika“ oder „Nanomedizin“ zusammengefasst und können in fünf Unterklassen eingeteilt werden: polymere Wirkstoffe, Polymer-Wirkstoff Konjugate, Polymer-Protein Konjugate, polymere Mizellen und Polymer-Polynukleinsäure Komplexe. Natürlich müssen die Polymere eine Vielzahl von Kriterien erfüllen, um als sicheres therapeutisches Material zugelassen zu werden. So müssen sie wasserlöslich sein, dürfen aber nicht toxisch oder immunogen sein. Im Idealfall sind sie zu jedem Zeitpunkt des Aufenthaltes im Körper, einschließlich der Ausscheidung, inert. Wenn das Polymer nicht abbaubar ist, muss die Partikelgröße unbedingt die untere Ausschlussgrenze der Niere unterschreiten, damit es nicht im Körper zurückgehalten und angesammelt wird. Ist es abbaubar muss darauf geachtet werden, dass die Abbauprodukte nicht toxisch sind oder sogar eine Immunantwort auslösen. Neben dem eher passiven Einsatz können synthetische Polymere auch eine aktive Rolle spielen, indem sie auf einen äußeren Stimulus reagieren und Wirkstoffe, Peptide oder Polynukleinsäuren abgeben. Der Schlüssel zu diesem stimuliresponsiven Verhalten ist eine nicht-lineare Antwort auf einen externen Stimulus. Im Folgenden werden diese stimuliresponsiven Systeme genauer betrachtet.

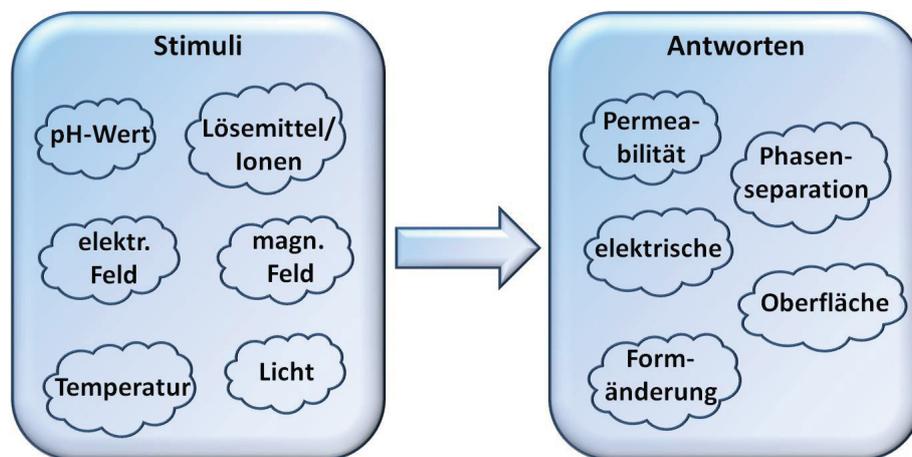


Abbildung 1.1: Potentielle Stimuli und die Antworten der synthetischen Polymere darauf.

Stimuliresponsive Polymere sind in der Lage biomedizinische Systeme zu imitieren. Sie reagieren auf einen äußeren angelegten Stimulus mit Änderung von mindestens einer Eigenschaft.^[2] Typische Stimuli können beispielsweise eine pH-Wert Änderung^[3, 4] oder eine Temperaturänderung^[5-7] sein. Weiterhin kann das Anlegen eines elektrischen/magnetischen^[8-10] Feldes, die Einstrahlung von Licht^[11] oder eine Konzentrationsänderung eine Antwort auslösen. Die Änderung der Eigenschaften kann sich auf unterschiedliche Weise äußern, z.B. sind Konformationsänderungen, Änderungen der Form, Lös-

lichkeitsänderungen, Abbau, Verschiebung des hydrophilen/hydrophoben Gleichgewichts oder Abgabe eines bioaktiven Moleküls möglich. Abbildung 1.1 fasst einige typische Stimuli und die möglichen Antworten synthetischer Polymere zusammen. Es können auch mehrere Arten der Responsivität in einem Polymer vereint sein. Solche Polymere dienen zur Herstellung komplex reagierender Systeme.^[12, 13]

Systeme, die mit einer nicht-linearen Antwort auf einen Stimulus reagieren sind interessanter, da diese dem natürlichen Verhalten biologischer Systeme ähnlicher sind. Eine nicht-lineare Antwort liegt vor, wenn die Polymere eine plötzliche, große Änderung der Eigenschaften (Antwort) auf eine kleine Änderung der äußeren Bedingungen (Stimulus) zeigen. Im Idealfall ist diese reversibel. Die untere kritische Lösungstemperatur, *eng.: lower critical solution temperature (LCST)*, ist ein klassisches Beispiel für ein nicht-lineares Verhalten. Stimuliresponsive Polymere finden derzeit zahlreiche Anwendungen in den unterschiedlichsten Bereichen.^[5, 7, 14–16] Die wichtigsten Stimuli sind der pH-Wert, Temperatur, Licht, Ionenstärke und das Redoxpotential. Im Folgenden wird nur das für die vorliegende Arbeit relevante thermoresponsive Verhalten näher beschrieben.

1.2.1 Thermoresponsive Polymere

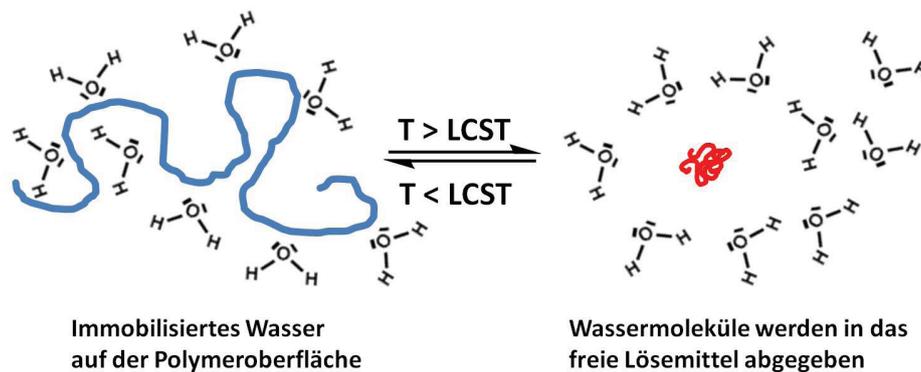


Abbildung 1.2: Schematische Darstellung der Reaktion eines Polymers auf thermische Stimulation.

Thermoresponsive Polymere zeigen einen Volumenphasenübergang bei einer gegebenen Temperatur, was eine plötzliche Änderung der Löslichkeit des Polymers verursacht. Polymere, die bei Temperaturerhöhung unlöslich werden, besitzen eine untere kritische Lösungstemperatur (LCST). Umgekehrt gibt es Systeme, die unlöslich sind und beim Erhitzen auf eine obere kritische Lösungstemperatur, *eng.: upper critical solution temperature (UCST)*, löslich werden. Dieses Verhalten ist nicht nur auf wässrige Systeme beschränkt. Sie sind allerdings die Einzigen, die für biomedizinische Anwendungen in Frage kommen. Aus diesem Grund sind sie auch am stärksten untersucht worden. Im Wesentlichen beruht thermoresponsives Verhalten auf der Balance von hydrophilen und hydrophoben Anteilen in einem Polymer. Je höher der Anteil hydrophiler Gruppen im Polymer, desto besser ist es wasserlöslich. Bei niedrigen Temperaturen bestehen starke Wechselwirkungen zwischen den hydrophilen Gruppen des Polymers und des

Solvens. Mit steigender Temperatur nehmen die intramolekularen Wechselwirkungen zwischen den hydrophoben Teilen des Polymers zu. Wird die LCST erreicht überwiegen die intramolekularen Wechselwirkungen die hydrophilen Wechselwirkungen mit dem Solvens und das Polymer fällt aus. Thermodynamisch ausgedrückt basiert dieses Phänomen auf der Immobilisierung der Solvensmoleküle auf der Oberfläche der gelösten Polymerketten. Sie nehmen dabei einen Zustand höherer Ordnung ein als in freier Lösung. Oberhalb der LCST überwiegt der Entropieterm die Solvatationsenthalpie, das Polymer beginnt zu agglomerieren und fällt aus (Abbildung 1.2). Die meisten Anwendungen basieren auf dem Temperaturwechsel von Raumtemperatur zur Körpertemperatur, dabei werden meist Änderungen der physikalischen Eigenschaften, wie die Gelierung, des Materials angestrebt. Deshalb ist es wichtig, dass für jede Anwendung ein bestimmtes Polymer-Lösemittel-System entwickelt wird, das genau auf die Anforderungen des Einsatzgebietes angepasst ist. Das thermosensitive Verhalten von vielen Systemen ist von weiteren Faktoren wie dem Molekulargewicht, der Zugabe von grenzflächenaktiven Substanzen, Salzen oder Co-Solvenzen abhängig.^[15, 17] Durch Veränderung dieser Faktoren kann die kritische Temperatur (T_c) eines Systems speziell auf eine Anwendung abgestimmt werden. Auch kann man sich der Copolymerisation bedienen, um das hydrophil/hydrophobe Gleichgewicht eines Polymers zu variieren und somit die T_c zu verschieben. Durch hydrophobe Monomere wird die T_c herabgesetzt und durch hydrophile wird sie erhöht. Die Copolymerisationen können in einigen Fällen schwierig werden, da die unterschiedlichen Reaktivitäten der verwendeten Monomere zu uneinheitlichen Copolymeren führen, wodurch die exakte Steuerung der T_c und die Reproduzierbarkeit des Einbauverhältnisses erschwert wird.^[18] Die Begriffe LCST und UCST werden nur verwendet, wenn die Phasenübergänge nahezu molekulargewichtsunabhängig sind und durch die Aufstellung eines Phasendiagramms die LCST oder UCST bestimmt wurde.^[15] Andere Formen von Phasenübergängen werden als kritische Temperatur bezeichnet.

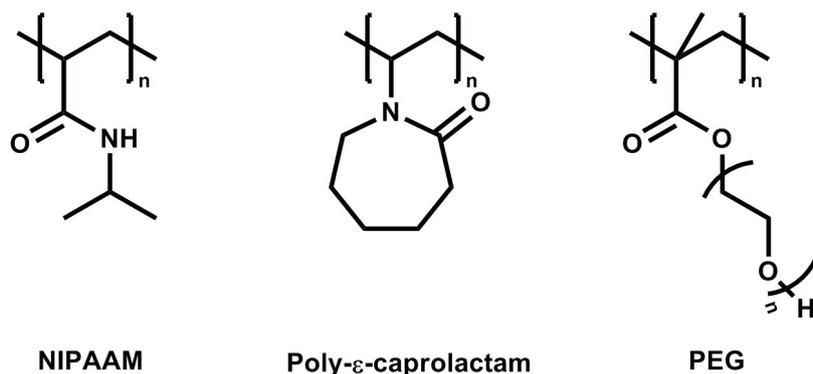


Abbildung 1.3: Strukturen der synthetischen häufig verwendeten thermoresponsiven Polymere.

Ein Beispiel für ein echtes LCST Polymer ist Poly-*N*-isopropylacrylamid (**PNIPAAm**) (Abbildung 1.3).^[11, 19–22] Weitere klassische Beispiele für thermoresponsive Polymere sind, Polyethylenglycol (**PEG**)^[23, 24], Poly- ϵ -caprolactam,^[17, 18, 25] Proteine (z.B. Collagen)^[26] und Polysaccharide (Dextran-Derivate).^[27] Derzeit gibt es die unterschiedlichsten Ein-

satzgebiete für thermoresponsive Polymere, sie werden beispielsweise in Katalysatoren^[28], Biomaterialien^[29], Mikrofluiden^[30] und natürlich zur kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen^[5] eingesetzt. Für biomedizinische Anwendungen von größtem Interesse sind diejenigen thermoresponsiven Systeme, deren T_c zwischen 20 und 40 °C liegt.

1.3 Cyclodextrine als supramolekulare Transportsysteme

„Supramolecular chemistry is a highly interdisciplinary field of science covering the chemical, physical, and biological features of chemical species held together and organized by means of intermolecular (noncovalent) binding interactions.“, schrieb Jean-Marie Lehn 1990 in einem Übersichtsartikel zum Thema „Perspectives in Supramolecular Chemistry“.^[31] Wirt-Gast-Komplexe von Cyclodextrinen sind wichtige Beispiele für derartige supramolekulare Strukturen, die durch Coulomb-, Dipol-Dipol-, Van-der-Waals- und solvato-phobe Wechselwirkungen sowie Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden.^[32]

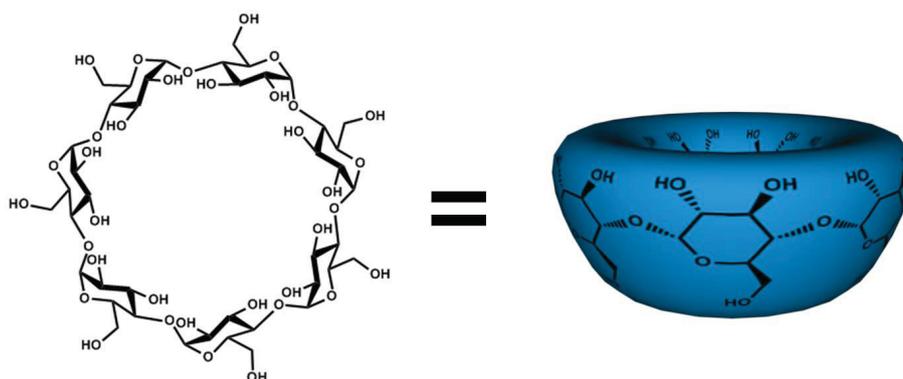


Abbildung 1.4: Struktur von nativem β -CD.

Cyclodextrine (CDs) wurden 1891 das erste Mal von Villiers^[33] isoliert und 1903 von Schardinger^[34] als cyclische Oligosaccharide charakterisiert, weshalb sie früher auch als Schardinger-Dextrine bekannt waren. Die Ringe bestehen aus 1,4- α -glycosidisch verknüpften α -D-Glucopyranoseeinheiten, die über den enzymatischen Abbau von Maisstärke mit Cyclodextrin-Glycosyl-Transferase (CGTase) gewonnen werden. Da die CGTase im allgemeinen unspezifisch bezüglich der Ringgröße ist, werden im technischen Maßstab α -Cyclodextrin (α CD), β -Cyclodextrin (β CD) und γ -Cyclodextrin (γ CD) mit sechs, sieben und acht Glucoseeinheiten im gleichen Prozess hergestellt. Anschließend werden die CDs durch die Zugabe selektiver Fällungsmittel voneinander getrennt.^[35] Seit einiger Zeit ist es aber auch möglich CGTasen zu isolieren, die bevorzugt nur eine Ringgröße erzeugen (Abbildung 1.5).^[36]

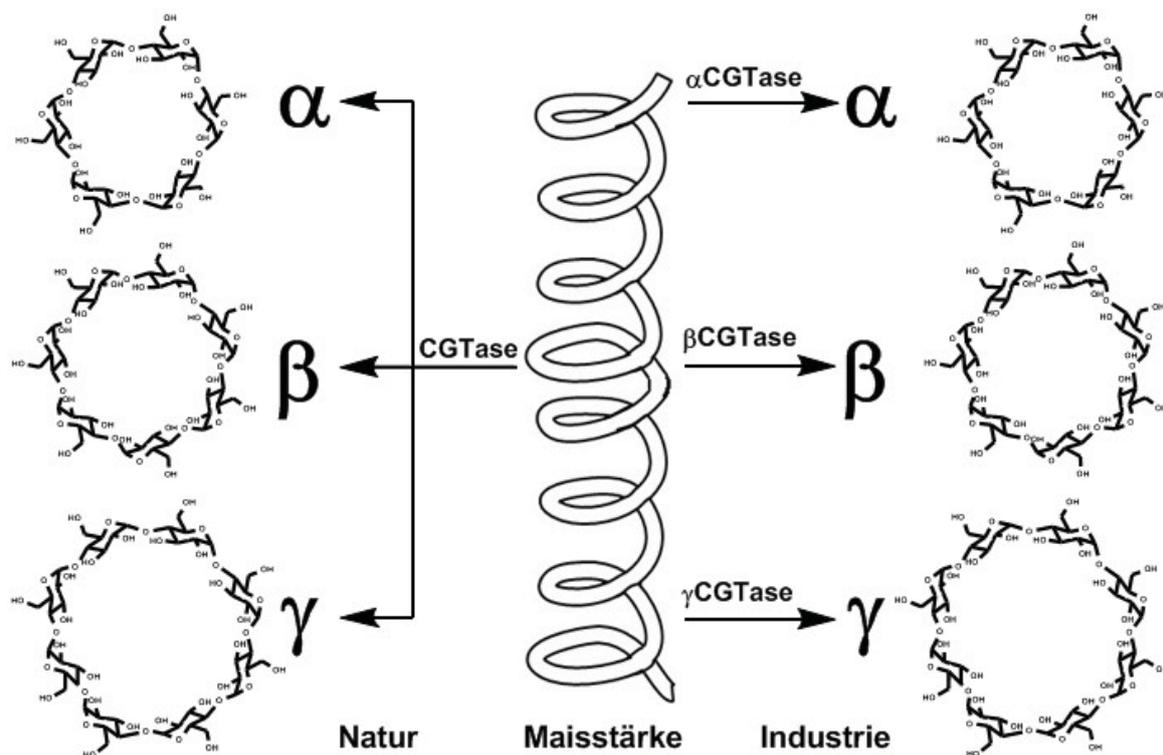


Abbildung 1.5: Spezifische Enzyme ermöglichen industriell die Synthese reiner Cyclodextrine.

Die geometrische Form eines CD ähnelt der eines abgeschnittenen Kegelstumpfes (Torus), mit annähernder C_n -Symmetrie, der einen Hohlraum besitzt (Kavität). Leichte Abweichungen von der C_n -Symmetrie beschränken die Genauigkeit der Angabe der Abmessungen auf einen Bereich von $\pm 0,3 \text{ \AA}$. Der Innendurchmesser der CDs nimmt mit der Anzahl der Glucoseeinheiten im Ring zu, bleibt aber in der Höhe konstant. Durch die starre 4C_1 -Sesselkonformation der Glucoseringe sind die auf der engeren Seite der Kavität liegenden primären OH-Gruppen des C^6 -Atoms nach außen gerichtet, genauso wie die sekundäre OH-Gruppe am C^3 -Atom auf der weiten Seite der Kavität. Die C^2 -OH-Gruppe an der weiten Seite ist nach innen hin zur Kavität gerichtet. Da auf dieser Seite doppelt so viele OH-Gruppen liegen wie auf der engen Seite, resultiert daraus ein verhältnismäßig starkes Dipolmoment in Richtung der C_n -Achse. Auf Grund der nach außen gerichteten OH-Gruppen sind CDs exohydrophile Moleküle, die eine endohydrophobe Kavität besitzen.

Die Wasserlöslichkeit der CDs hängt von der Gesamtbeweglichkeit des Glucosegerüsts ab. Natives β CD zeigt dabei die geringste Wasserlöslichkeit, da es einen Ring von intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen entlang der sekundären OH-Gruppen besitzt. Durch diese starre Ringstruktur erfährt β CD keinen Entropiegewinn beim Auflösen. α CD und γ CD sind viel besser wasserlöslich, da durch die Verdrillung der Ringe weniger Wasserstoffbrückenbindungen gebildet werden. Tabelle 1.1 fasst noch einmal die charakteristischen Größen der CDs zusammen.

Durch die endohydrophobe Kavität und die exohydrophile Außenseite der CDs, können diese mit wasserunlöslichen hydrophoben Molekülen geeigneter Größe supramolekulare Ein-

Tabelle 1.1: Übersicht über einige charakteristische Größen von Cyclodextrinen.

Merkmal	α CD	β CD	γ CD
Molekulargewicht g/mol	972	1135	1297
Hohlraumdurchmesser Å	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hohlraumhöhe Å	7,9	7,9	7,9
Wasserlöslichkeit $g/100\text{ ml}, 25\text{ °C}$	14,4	1,85	23,2

schlussverbindungen bilden. Wegen der Exohydrophilie der CDs sind diese Wirt-Gast-Komplexe immer noch wasserlöslich. Wasserunlösliche Substanzen können auf diese Weise in wässrigen Phasen gelöst werden. Eine Komplexbildung findet statt, wenn das vorliegende System insgesamt eine negative Standardbildungsenthalpie zeigt. Die beiden wichtigsten Triebkräfte der Komplexbildung sind dabei der hydrophobe Effekt und die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen Wirt und Gast. Hydrophobe Moleküle bilden in wässriger Lösung Aggregate, die von einer Solvathülle umgeben werden. Die Wassermoleküle in der angrenzenden Solvathülle bevorzugen die hydrophilen intermolekularen Wechselwirkungen. Sie nehmen dabei einen Zustand höherer Ordnung ein als in freier Lösung und ihre translatorischen und rotatorischen Bewegungen werden eingeschränkt. Findet eine Komplexbildung statt, werden die Wassermoleküle der Solvathülle in das freie Lösemittel abgegeben und das System erfährt einen Entropiegewinn. Neben dem hydrophoben Effekt, leisten die hydrophoben short-range-Kräfte, z.B. Van-der-Waals-Kräfte, den größten Beitrag zur Komplexbildung. Je besser der Gast mit seinen Molekülmaßen in die Kavität passt, desto höher ist der Energiegewinn und desto stabiler ist der Komplex.

Die Bildung von Wirt-Gast-Strukturen ist ein reversibler Prozess, der auf einem dynamischen Austausch der Komponenten basiert. So kann für jedes Wirt-Gast-System über das Massenwirkungsgesetz (Gleichung 1.2) eine Gleichgewichtskonstante bzw. Komplexstabilitätskonstante (K) bestimmt werden. Der Zusammenhang zwischen K und den thermodynamischen Eckdaten eines Systems (freie Standardenthalpie (ΔG), Standardbildungsenthalpie (ΔH) und Standardbildungsentropie (ΔS)) kann über die van 't Hoff- und die Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 1.3) hergestellt werden.

Zur Bestimmung von K kann jede physikalische Eigenschaft von Wirt oder Gast beobachtet werden, die sich während der Komplexbildung ändert. Oft werden spektroskopische Methoden wie Fluoreszenz-, UV-Vis- oder NMR-Spektroskopie verwendet.^[37–40] Auch Leitfähigkeitsmessungen, Löslichkeitsmessungen oder die Bestimmung des Säuregrades werden zur Bestimmung von K eingesetzt.^[41, 42] Eine andere hochempfindliche, quantitative Messmethode, zur direkten Bestimmung der Bindungsaffinität und weiteren thermodynamischen Parametern, ist die Isotherme Titrations Calorimetrie (ITC). Dabei wird die Wärmeabgabe eines Systems während einer chemischen Reaktion oder Komplexbildung detektiert. Aus den erhaltenen Daten eines einzigen Experimentes können alle thermodynamisch relevanten Daten, wie ΔH und ΔS und

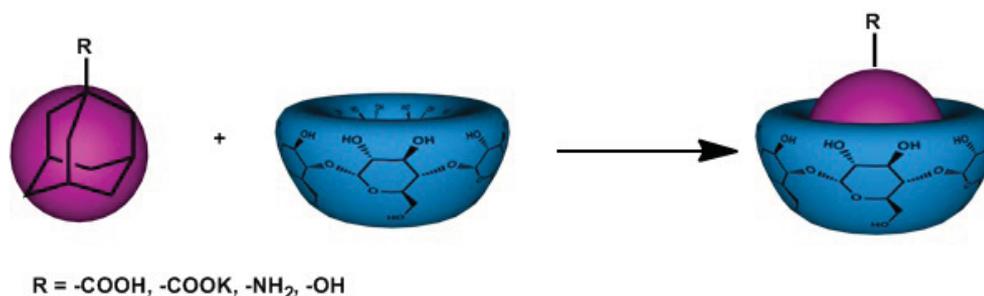


Abbildung 1.6: Schematische Darstellung eines Adamantan-Cyclodextrin-Komplexes.

die Komplexbildungskonstante K berechnet werden.

Typische Werte für K von Wirt-Gast-Komplexen mit β CD in Wasser liegen zwischen $10 - 10^4 M^{-1}$. Vereinzelt treten auch Werte bis $10^5 M^{-1}$ auf.^[43] Zu den sehr gut geeigneten Gästen für die Komplexbildung mit β CD zählen die Adamantan-Derivate (Abbildung 1.6).



$$K = \frac{[CD - Gast]}{[CD] \cdot [Gast]} \quad (1.2)$$

$$\Delta G = -RT \cdot \ln K = \Delta H + T \cdot \Delta S \quad (1.3)$$

Betrachtet man die biologischen Eigenschaften der CDs zeigen sie in niedrigen Konzentrationen keine Wechselwirkungen mit Bakterienzellen und haben nur geringe Toxizität gegenüber dem tierischen und menschlichen Organismus.^[44, 45] Basierend auf diesen Eigenschaften und natürlich der guten Komplexbildungsfähigkeit haben sie bereits Anwendungen in unterschiedlichsten Produkten gefunden. So werden sie in der Nahrungsmittelindustrie zur Stabilisierung von Vitaminen und Aromastoffen und zur Maskierung unerwünschter Gerüche verwendet.^[46] Weiterhin dienen sie als Lösungsvermittler oder zur selektiven Extraktion chemischer Verbindungen.^[36] Auch in medizinischen Anwendungen und der Pharma- und Kosmetik-Industrie sind sie schon vielfach zu finden, z.B. um die Wasserlöslichkeit von Wirkstoffen und deren Stabilität gegenüber äußeren Einflüssen zu erhöhen. Zudem erlauben sie eine kontrollierte Abgabe dieser Wirkstoffe.^[47-50]

1.3.1 Synthesestrategien zur Derivatisierung von Cyclodextrinen

Neben den bereits beschriebenen nativen CDs existieren eine Vielzahl von industriell hergestellten CD-Derivaten. Die Modifikationen dienen der Variation des Löslichkeitsprofils oder des Komplexbildungsverhaltens.^[35] Auf Grund der großen Anzahl der OH-Gruppen

findet meist eine statistische Funktionalisierung der CDs statt. Durch die statistische Modifizierung der Hydroxylgruppen mittels Veretherung oder Acetylierung werden besser wasserlösliche CDs hergestellt. Von größter technischer Bedeutung ist das statistisch methylierte β CD (RaMe β CD). Die Methylierung der Hydroxylgruppen verhindert die Bildung der Wasserstoffbrücken, wodurch das β CD-Derivat besser wasserlöslich wird. Die Synthese monofunktionalisierter Derivate erfordert allerdings den Einsatz regioselektiver Reagentien und eine optimale Reaktionsführung. Die einzelnen Hydroxylgruppen der Glucopyranoseeinheiten weisen unterschiedliche Reaktivitäten und pK_s Werte auf. So reagieren die primären nach außen gerichteten OH-Gruppen bevorzugt mit sterisch anspruchsvollen Reagentien, da sie am leichtesten zugänglich sind. Die sekundären OH-Gruppen am C²-Atom weisen den höchsten pK_s von 12,2^[51] auf und können unter Wasserausschluss selektiv deprotoniert und mit elektrophilen Reagentien umgesetzt werden.^[52] Die Hydroxygruppen am C³-Atom sind so unreaktiv, dass sie nur durch Schutzgruppenchemie von C²-OH und C⁶-OH selektiv umgesetzt werden können.^[53] Durch eine sorgfältige Wahl der Reaktionsführung inklusive der Stöchiometrie der Reagentien ist es möglich, monosubstituierte CD-Derivate zu synthetisieren. In der Regel ist allerdings die Abtrennung disubstituierter oder mehrfach substituierter Produkte und Edukte über klassische Methoden, wie Umkristallisation, Soxhlet-Extraktion oder Chromatographiemethoden notwendig, um das monofunktionalisierte Derivat zu erhalten. Die am besten untersuchten Reaktionen an CDs sind der elektrophile Angriff auf die Hydroxylgruppen und die nukleophile Spaltung einer C-O-Bindung durch vorherige Aktivierung mit einem elektronenziehenden Rest, wie z.B. Tosylat.^[54]

Das Cyclodextrinmonotosylat ist eines der wichtigsten monofunktionalen Derivate in der CD-Chemie.^[54, 55] Je nach Reaktionsführung und CD-Sorte können unterschiedliche Positionen tosyliert werden. β CD wird bei der Reaktion in Natronlauge mit *p*-Toluolsulfonsäurechlorid bevorzugt an der primären Hydroxylgruppe substituiert. Erklärt wird dies durch eine topochemische Reaktionskontrolle. D.h. das Tosylchlorid wird während der Reaktion in der Kavität eingeschlossen und kann aufgrund seines sterischen Anspruchs nur mit einer OH-Gruppe pro CD-Molekül umgesetzt werden.^[35] Ausgehend von diesem Tosyl- β CD Precursor werden zahlreiche weitere monofunktionalisierte β CD-Derivate synthetisiert. Darunter sind auch β CD-Monomere, die polymerisationsfähige Funktionen tragen (Abbildung 1.7).^[56]

1.3.2 Strategien zur Synthese linearer Cyclodextrin-Polymere

Berücksichtigt man die Vielseitigkeit der CDs liegt es nahe, dass die Kombination von CDs mit biokompatiblen Polymeren in jüngster Zeit enorm an Interesse gewonnen hat. Durch Verknüpfung der Eigenschaften beider Komponenten können bestehende Systeme weiterentwickelt und verbessert werden, um hoch funktionale Materialien herzustellen.

Cyclodextrin-Polymere können in zwei Kategorien eingeteilt werden, definierte und undefinierte Strukturen. Definierte Strukturen sind beispielsweise lineare oder sternförmig aufgebaute

Polymere, während undefinierte Strukturen beispielsweise Netzwerke oder verzweigte Polymere sind.^[44] Die meisten gebräuchlichen CD-Polymere erhält man durch Copolymerisation von β CD mit multifunktionalen Komponenten, z.B. Epichlorhydrin,^[57] die überwiegend vernetzte oder verzweigte Strukturen ergeben. Die resultierenden Materialien weisen meist eine eingeschränkte Löslichkeit auf. Diese ist aber für die Anwendung im pharmazeutischen Bereich Voraussetzung. Deshalb konzentrieren sich viele Arbeiten auf die Synthese linear aufgebauter Strukturen, die CDs in der Hauptkette enthalten oder CDs als Seitengruppen oder Endgruppen tragen.^[44]

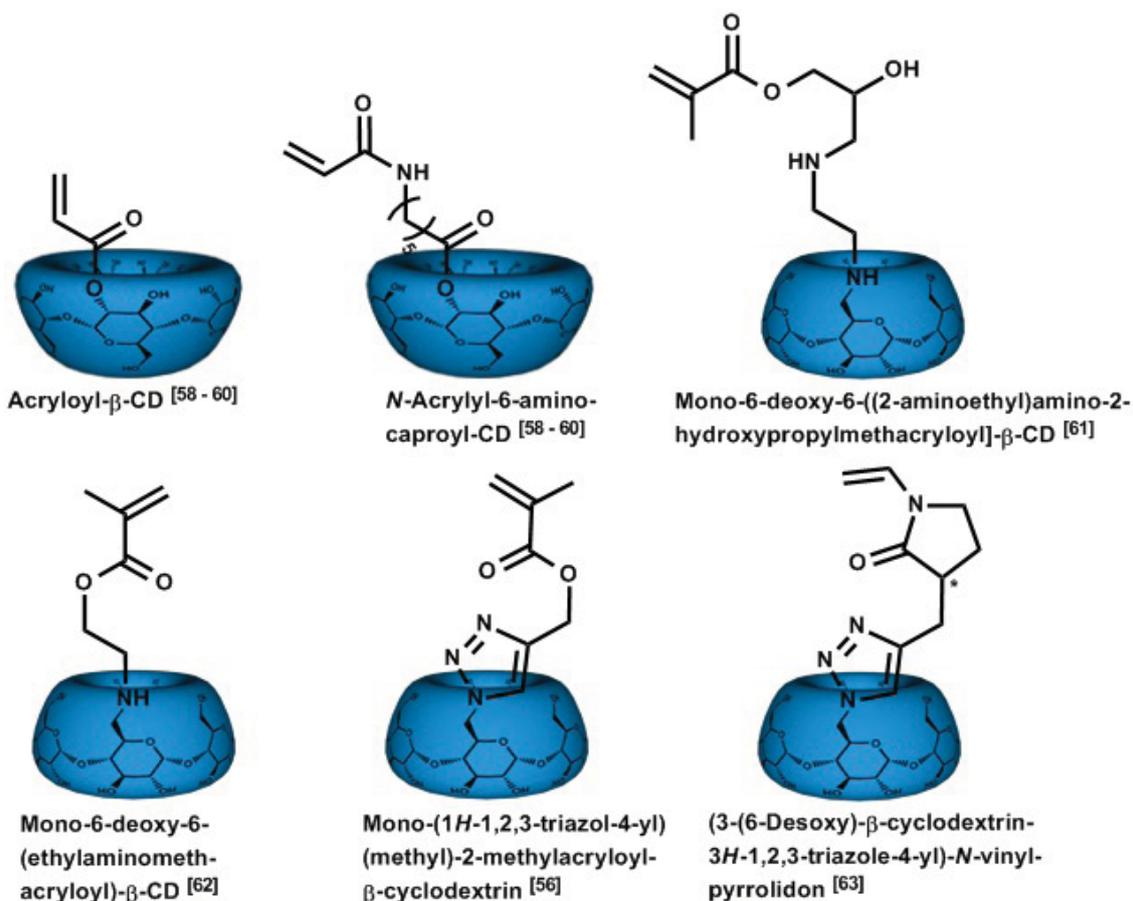


Abbildung 1.7: Monofunktionale polymerisationsfähige β CD-Monomere.

Streng lineare CD-Polymere können über zwei Strategien synthetisiert werden. Zum einen über Homo- und Copolymerisation von definierten, monofunktionalisierten CD-Monomeren oder über polymeranaloge Reaktionen, bei denen die CD-Reste nachträglich kovalent an das Polymer angeknüpft werden. Um lineare CD-Polymere über eine klassische Polymerisation zu erhalten, ist eine saubere Monofunktionalisierung der CDs unabdingbar. Bifunktionelle oder multifunktionelle Monomere führen zu einer sofortigen Vernetzung des Materials. Bisher wurde nur von einer geringen Zahl tatsächlich monofunktionalisierter CD-Monomere berichtet.^[56, 58–63] Abbildung 1.7 zeigt die bisher beschriebenen monofunktionellen CD-Monomere. Die Schwierigkeit der Monofunktionalisierung liegt dabei in der Vielzahl der Hydroxylgruppen des CD und

deren selektiver Modifikation. Als beliebter Precursor zur Monofunktionalisierung von β CD hat sich das am C⁶-Atom substituierte β CD-Monosylat erwiesen, da es in großen Ausbeuten und hoher Reinheit unter einfachen Reaktionsbedingungen synthetisiert werden kann.^[57] Durch die Funktionalisierung der primären Hydroxylgruppe an der C⁶-Position ist später die engere Seite des β CD in Richtung Polymerrückgrat und die weite Öffnung nach außen gerichtet. Dies erlaubt eine gute Zugänglichkeit der Kavität für Gäste. Ein weiteres β CD-Derivat, das häufig verwendet wird und ebenfalls auf β CD-Tosylat basiert, ist Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin (**CD-Azid**). Es kann in hohen Ausbeuten und großer Reinheit isoliert und in einer hoch effizienten „Click“-Reaktion mit Alkynyl-Komponenten umgesetzt werden.^[56] In erster Linie wurden die CD-Monomere mittels freier radikalischer Polymerisation in polaren Lösemitteln und mit AIBN als Initiator polymerisiert. Die resultierenden Homopolymere übersteigen aber selten eine mittlere Molmasse von \bar{M}_n 13.000 *g/mol*, da durch die kurzen Spacer die Reaktion sterisch eingeschränkt wird. Für Copolymerisationen wurden NVP^[63, 64], NIPAAM^[65] und Acrylsäure^[59] eingesetzt. Das Copolymerisationsverhalten wurde allerdings nur wenig untersucht und lediglich in einem Fall wurde der Versuch unternommen einen Copolymerisationsparameter für ein CD-Monomer zu bestimmen.^[64]

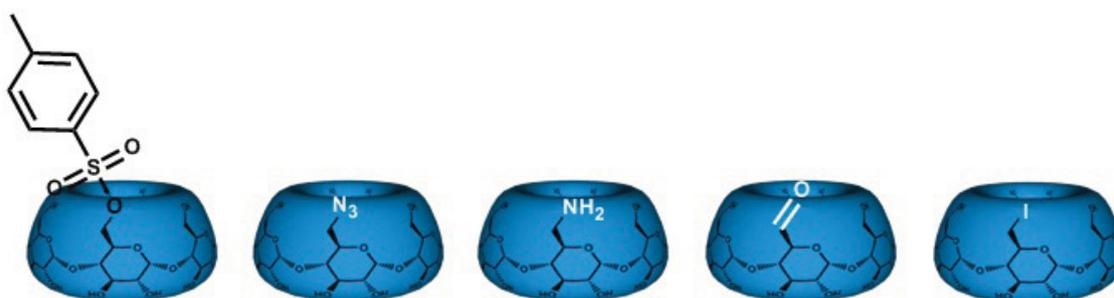


Abbildung 1.8: Monofunktionale β CD-Derivate für polymeranaloge Reaktionen.

Der zweite wesentlich häufiger angewendete Syntheseweg zum Aufbau definierter, linearer CD-Polymere ist die polymeranaloge Reaktion. Auch hier gilt die Voraussetzung der Monofunktionalität, damit keine nachträgliche Vernetzung stattfindet. Die Art der funktionellen Gruppe am CD hängt dabei von der Funktionalität des Polymers ab. Beispielsweise können Polyallylamine^[66], Polyvinylamine^[67, 68] oder Polyacrylsäuren^[69] mit funktionalisierten CD-Derivaten umgesetzt werden. Abbildung 1.8 zeigt einige Beispiele für funktionalisierte β CD-Derivate, die für polymeranaloge Reaktionen in Frage kommen.

Seit den späten 1970er Jahren sind lineare CD-Polymere in verschiedenen Anwendungen anzutreffen, beispielsweise als Katalysator,^[58–60, 66] Verdicker^[70] oder künstliche Enzyme.^[71] Über die vergangenen Jahrzehnte wurden die Anwendungsgebiete breiter und umfassen mittlerweile auch medizinische Anwendungen, wie Gen- und Wirkstofftransport.^[72, 73]

1.4 Beeinflussung der Biofilmbildung auf Dentalkompositoberflächen

1.4.1 Zahnärztliche Werkstoffe und Zahnerkrankungen

Der dauerhafte Ersatz erkrankter Zahnhartsubstanz und die Prävention von Zahnerkrankungen sind die primären Ziele der restaurativen Zahnheilkunde. Der natürliche Zahnbelag (Zahnplaque), bestehend aus Proteinen, Mikroorganismen, Nahrungsresten und Speichel, muss regelmäßig durch Putzen entfernt werden. Geschieht dieses nur ungenügend oder gar nicht bildet er die Grundlage für weitere Parodontalerkrankungen und Zahnkaries. Im wesentlichen basieren alle Zahnerkrankungen auf der Anwesenheit von Mikroorganismen in der Mundflora. Sie greifen einerseits direkt den Zahnschmelz oder das Zahnfleisch an, andererseits produzieren sie saure Abbauprodukte aus der Zersetzung von Zuckern, die den Zahnschmelz zerstören. Dadurch wird der freie Zugang für Bakterien auf das Dentin ermöglicht. Nach Entfernung des kranken Zahnmaterials, muss der Zahn restaurativ wieder hergestellt werden. Dafür gibt es Füllungsmaterialien mit unterschiedlichen mechanischen, physikalischen und elektrischen Eigenschaften, die jeweils für bestimmte Restaurationen geeignet sind. Dabei werden von allen Materialien folgende Kriterien gefordert: Sie sollen zahnfarben sein, kaubeständig, randsdicht, chemisch beständig, biologisch verträglich, gut verarbeitbar und wenn möglich kariesvorbeugend. Man kann die Materialien in zwei Füllungssysteme einteilen. Zum einen gibt es Einlagenfüllungen, die außerhalb des Mundes vorgeformt und anschließend im Zahn befestigt werden (Keramikinlays). Zum anderen gibt es plastische Füllungen, die in einem formbaren Zustand in die präparierte Kavität eingebracht, dort angepasst und gegebenen Falls ausgehärtet werden. Dazu gehören Amalgamfüllungen, Goldfüllungen, Glasionomere und Komposite. Abbildung 1.9 zeigt einige Beispiele. Im Folgenden wird die Zusammensetzung von Kompositmaterialien genauer betrachtet.^[74, 75]

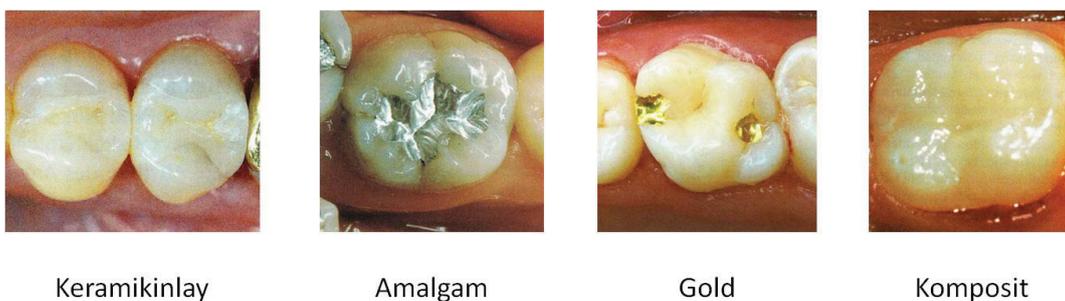


Abbildung 1.9: Zahnärztliche Werkstoffe für die Zahnrekonstruktion.^[75]

1.4.1.1 Komposite

Komposite dominieren vor allem die ästhetische Zahnrestauration, da sie farblich kaum von der Zahnhartsubstanz zu unterscheiden sind (Abbildung 1.9) und als Paste einfach verarbeitet werden können. Dennoch bergen sie einige Nachteile. Beispielsweise ist ihre Haltbarkeit geringer als die der metallischen Füllungen und oft liegt, durch den Polymerisationsschrumpf, kein perfekter Randabschluss zum Zahn vor.

Im wesentlichen bestehen Komposite aus anorganischem Füllmaterial, einer Polymermatrix und Haftvermittlern. Bei den Füllstoffen handelt es sich um Quarz, Lithium-Aluminium-Silikat, Barium-, Strontium-, Zink-, oder Ytterbium-Gläser. Die Glasoberflächen sind mit methacrylfunktionalisierten Silanen beschichtet, um durch eine kovalente Bindung an die Polymermatrix eine Verstärkung des gesamten Komposits zu erreichen. Die Gläser wirken dem Polymerschrumpf entgegen, verringern die thermische Ausdehnung und die Wasseraufnahme und verbessern gleichzeitig die mechanischen Eigenschaften. Die Matrix setzt sich aus Monomeren, Verdünnern, Initiatoren, Inhibitoren, Akzeleratoren, Weichmachern, und Stabilisatoren zusammen. Die verwendeten hochmolekularen Monomere sind bifunktionelles Bisphenol-A-diglycidylmethacrylat (**Bis-GMA**) und Urethandimethacrylat (**UDMA**). Sie unterbinden den Polymerschrumpf während der Polymerisation und geben dem Komposit später die nötige Stabilität. Als Verdünner verwendet man die niedermolekularen Monomere Triethylenglycoldimethacrylat (**TEGDMA**) und Ethylenglycoldimethacrylat (**EGDMA**). Sie werden beigemischt, um das Material wieder besser verarbeitbar zu machen, da es durch die hochmolekularen Monomere eine sehr hohe Viskosität hat. Das Initiatorsystem besteht oft aus organischen Peroxiden und Aminbeschleunigern, die erst kurz vor der Verarbeitung dem Komposit beigemischt werden. Durch Beigabe von anorganischen Pigmenten wird eine Farbanpassung ermöglicht und für die Farbstabilisierung enthalten die Komposite UV-Absorber. Um die Lagerfähigkeit zu erhöhen werden Stabilisatoren und Inhibitoren hinzugefügt. Die Aushärtung der Komposite wird schließlich durch Bestrahlung mit UV-Licht initiiert.^[74, 75]

1.4.2 Beeinflussung der Biofilmbildung auf Dentalfüllungskompositen durch aktive Wirkstofffreisetzung

Moderne Füllungskomposite unterliegen bereits nach kurzer Tragezeit einer signifikanten Plaqueanlagerung, die sich an eine initiale Pellikelbildung anschließt.^[76] Untersuchungen deuten darauf hin, dass eine Zunahme der Oberflächenrauigkeit bedingt durch stetige Abrasionsprozesse, sowie Benetzungsphänomene dafür verantwortlich sind.^[77-80] Durch die Oberflächenrauigkeit wird die Anhaftung für Proteine erleichtert und die Bildung von bakterieller Plaque gefördert. Da zusätzlich kein perfekter Randabschluss zwischen Zahn und Komposit vorliegt, besteht die Gefahr der Bakterienpenetration mit der Folge der Kariesbildung. Bisherige Ansätze lösen diese Probleme nicht nur ungenügend, sondern schaffen sogar neue, materialinhärente

Probleme. Zum einen werden zur Verstärkung der Kunststoffmatrix stark säurelösliche, fluoridhaltige Glaspulver zugesetzt, die sich im Laufe der Zeit unter Fluorionenabgabe zersetzen und somit eine raue Oberfläche verursachen.^[81] Zum anderen werden bakterizide Stoffe, wie beispielsweise Chlorhexidin, Triclosan oder Silberionen zugemischt. Dieser Weg setzte sich bisher nicht durch, da die Additive die Materialeigenschaften (Festigkeit, Farbe, Wasseraufnahme) der Komposite stark negativ beeinflussen.^[82, 83]

Neuere Ansätze beschäftigen sich zum einen mit der Synthese von Wirkstoffmonomeren, die kovalent in die Kompositmatrix einpolymerisiert werden und anschließend durch Hydrolyse freigesetzt werden sollen.^[84] Zum anderen werden Trägersysteme basierend auf statistisch methacrylierten β -Cyclodextrinen verwendet, die ebenfalls in das Komposit einpolymerisiert werden und durch die kovalente Bindung die mechanischen Eigenschaften kaum beeinflussen.^[85–87] Das β CD kann nun als Träger für bakterizide Wirkstoffe dienen, was aber bisher noch nicht untersucht worden ist.

2 Aufgabenstellung

Im ersten Teil der Arbeit sollen Funktionspolymere mit thermosensitivem Verhalten und supramolekularen Bindungseigenschaften auf Basis von *N*-Vinylpyrrolidon (NVP) entwickelt werden. Funktionspolymere mit derartigen Eigenschaften sind in der Pharmazie auf dem Gebiet des Wirkstofftransports von großem Interesse.

Da Polyvinylpyrrolidon selber keine thermosensitiven Eigenschaften besitzt, soll durch die Synthese eines neuen NVP-Derivats ein thermosensitives Polymer mit steuerbarer kritischer Temperatur synthetisiert werden. Die gezielte Steuerung der kritischen Temperatur, in den Bereich der Körpertemperatur, soll durch die Copolymerisation des neuen NVP-Derivats mit NVP ermöglicht werden.

Weiterhin soll ein NVP-basiertes wasserlösliches Transportsystem mit β -Cyclodextrin als potentiellem Wirkstoffträger entwickelt werden. Wegen der Reaktivitätsunterschiede von NVP zu vielen andern Monomeren, soll ein β CD-Monomer mit einer NVP-Einheit als polymerisationfähiger Funktion synthetisiert werden. Durch Copolymerisation mit NVP soll ein wasserlösliches lineares Cyclodextrinseitengruppen tragendes Polymer mit Komplexbildungseigenschaften entstehen. Weiterhin ist das Komplexierungsverhalten des polymergebundenen β CD zu untersuchen und mit dem von nativem β CD zu vergleichen. Der Einfluss der Derivatisierung auf die Reaktivität der Vinylgruppen beider neuer Monomere soll über die Bestimmung der Copolymerisationsparameter beider Systeme untersucht werden.

Im zweiten Teil der Arbeit soll ein kommerziell verwendetes Dentalkomposit mit antibakteriellen Eigenschaften basierend auf dem bakteriziden Wirkstoff Triclosan hergestellt und auf seine bakterizide Wirkung getestet werden. Dazu sind zwei Wege zu erproben. Zum einen eine klassische Strategie, bei dem das modifizierte Triclosan kovalent in die Kompositmatrix einpolymerisiert wird. Zum anderen wird ein neues Konzept untersucht, bei dem polymerisationsfähige β CD-Derivate als Träger für Triclosan dienen. Der Wirkstoff soll in einem supramolekularen Wirt-Gast-Komplex an die β CD-Derivate gebunden werden und diese anschließend kovalent in die Kompositmatrix einpolymerisiert werden. Die supramolekulare Bindung soll eine kontinuierliche Abgabe des Wirkstoffes aus dem Komposit gewährleisten.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Thermoresponsive Polymere aufgebaut aus 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (1)

Poly-*N*-vinylpyrrolidon (**PVP**) ist ein hydrophiles, wasserlösliches, nicht-ionisches und nicht-toxisches Polymer mit vielfältigen Anwendungen in unterschiedlichsten Bereichen.^[46, 88] Auf Grund seiner Neigung zur Komplexbildung von Säurefarbstoffen oder polaren Substanzen wird es beispielsweise in der Textil- und Lebensmittelindustrie als Filter für Farb- und Gerbstoffe verwendet. Darüber hinaus ist PVP auch in der Kosmetikindustrie als Verdicker in Haarpflegeprodukten zu finden. Auch in der Augenoptik wird *N*-Vinylpyrrolidon (**NVP**, 2) als Comonomer für Kontaktlinsenmaterialien eingesetzt.^[46] Wegen seiner physiologischen Unbedenklichkeit wurde PVP als Blutplasmaexpander im zweiten Weltkrieg verwendet.^[89] Die Fähigkeit zur Komplexbildung von Iod und einigen anderen Wirkstoffen, wie Barbituraten, Penicillin oder Hormonen macht PVP zu einem exzellenten Kandidaten für weitere medizinische Anwendungen im Bereich des Wirkstofftransports und der Wirkstofffreisetzung.^[90, 91] Auf diesem Gebiet sind auch Polymere mit thermosensitiven Eigenschaften von großer Bedeutung.^[14]

Üblicherweise zeigt PVP selber in wässrigen Lösungen bis 100 °C kein thermoresponsives Verhalten. Erhitzt man jedoch eine 1,5 M wässrige Kaliumfluorid-Lösung von PVP, zeigt diese eine untere kritische Lösungstemperatur (LCST) bei ca. 30 °C.^[17] Es ist außerdem möglich durch Copolymerisation mit entsprechenden Comonomeren NVP-haltige Polymere mit thermoresponsiven Eigenschaften herzustellen. Ein Beispiel dafür ist die Copolymerisation von NVP mit *N*-Vinylcaprolactam (**NVCL**) einem höheren Homologen des NVP mit zwei zusätzlichen Methylengruppen im Lactam-Ring. Abhängig vom Einbauverhältnis des NVCL ist es möglich kritische Temperaturen zwischen 40 °C und 80 °C zu erreichen. Da NVP sich in seiner Reaktivität deutlich von den meisten Monomeren unterscheidet,^[92] unterliegt eine solche Copolymerisation im Verlauf der Reaktion oft einer Verschiebung des Monomerverhältnisses. Diese Problematik ist auch bei der Copolymerisation von NVP und NVCL bekannt. Die Copolymerisationsparameter der beiden Monomere liegen beide über 1, was eine Tendenz zur Bildung von Blockcopolymeren bedeutet. Eine solche Struktur hat aber auch Einfluss auf die LCST.^[18, 93] Betrachtet man die Homopolymere des NVCL, zeigen auch diese in wässriger Lösungen kritische Lösungstemperaturen zwischen 30 °C und 40 °C, abhängig von der Molmasse und der Konzentration des Polymers. Um schließlich das thermoresponsive Verhalten auf PVP zu

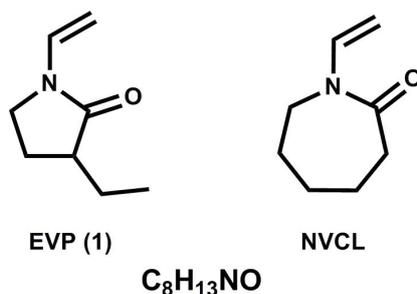


Abbildung 3.1: Gegenüberstellung der Strukturen von 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**1**) und *N*-Vinylcaprolactam mit der gemeinsamen Summenformel C₈H₁₃NO.

übertragen, wurde in der dieser Arbeit vorangegangenen Diplomarbeit ein Konstitutionsisomer des NVCL, 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**EVP**, **1**) synthetisiert (Abbildung 3.1). Das Homopolymer Poly(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (**PEVP**, **3**) zeigt thermoresponsives Verhalten bei einer Temperatur von ca. 27 °C,^[94] was etwa 7 °C unterhalb der LCST von vergleichbarem PVCL liegt.^[17, 25, 95] Diese Differenz lässt sich auf eine stärkere Abschirmung der Carbonylgruppe durch die zusätzliche Ethylgruppe zurückführen. Durch die Synthese des thermoresponsiven PEVP konnte gezeigt werden, dass NVCL als Comonomer ersetzt werden kann. Dieses Konzept wurde in der folgenden Arbeit aufgegriffen, um thermoresponsive NVP-Copolymere mit steuerbarer T_c zu entwickeln.

3.1.1 Synthese und Charakterisierung von 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**1**)

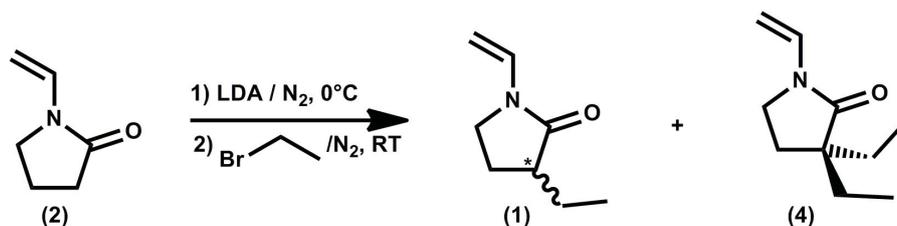


Abbildung 3.2: Synthese von 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**1**) und 3,3-Diethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**4**).

NVP (**2**) besitzt in α -Position ein CH-acides Proton, welches mit Hilfe einer starken und sterisch anspruchsvollen Base abstrahiert werden kann ohne, dass die Carbonylgruppe dabei angegriffen wird. Diesen Sachverhalt macht man sich zunutze, um NVP zu funktionalisieren.^[96–99] Um das Konstitutionsisomer **1** zu erhalten wird in α -Position eine nukleophile Alkylierung des Lactam-Rings mit Ethylbromid durchgeführt. Neben der Monoethylierung des NVP findet im weiteren Reaktionsverlauf eine Diethylierung zum 3,3-Diethyl-*N*-vinylpyrrolidon (**DEVP**, **4**) statt, die durch Einsatz von einem Überschuss an Ethylbromid zurückgedrängt werden kann. Durch

die Monoethylierung in α -Position entsteht ein asymmetrisches C-Atom, was die Bildung von Enantiomeren zur Folge hat. Die Monomermischung konnte säulenchromatographisch über Kieselgel sauber in die mono- und dialkylierten Produkte getrennt werden, was $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch und massenspektrometrisch eindeutig nachgewiesen wurde. Die Fraktion des monoalkylierten NVP **1** besteht dabei aus einem Racemat, welches keine weitere Enantiomertrennung erfährt. Aus den beiden Monomeren **1** und **4** wurden Homopolymere synthetisiert, die auf ihre funktionellen Eigenschaften hin untersucht wurden. Weiterhin wurden **1** und **2** copolymerisiert. Die Copolymere wurden ebenfalls auf ihre Eigenschaften hin untersucht.

3.1.2 Synthese und Charakterisierung von Poly(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (**3**) und Poly(3,3-diethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (**5**)

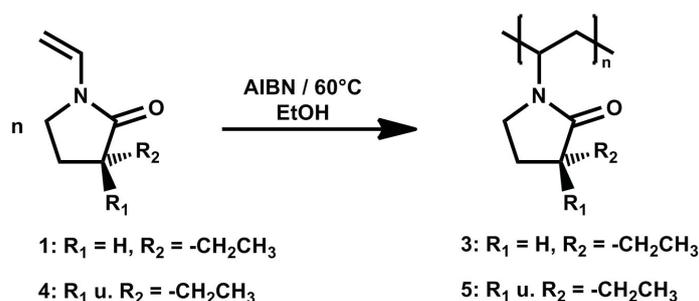


Abbildung 3.3: Synthese von Poly(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (**3**) und Poly(3,3-diethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (**5**).

PEVP (**3**) kann über alle bekannten Polymerisationsmechanismen bzw. -methoden synthetisiert werden. Am wenigsten Aufwändig ist jedoch die freie radikalische Polymerisation unter Verwendung eines Azoinitiators in Substanz oder Lösung.^[46] Die beiden Monomere **1** und **4** wurden jeweils radikalisch mit Azo-bis-(isobutyronitril) (**AIBN**) in Ethanol polymerisiert. PEVP wurde dabei mit unterschiedlichen Molmassen hergestellt. Die Polymere wurden anschließend $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch, massenspektrometrisch und mittels Gelpermeationschromatographie (**GPC**) charakterisiert. Des Weiteren wurden sie auf ihre Löslichkeit durch einfache Lösungsversuche und mittels dynamischer Lichtstreuung (**DLS**) in verschiedenen Lösungsmitteln untersucht. Die Ergebnisse sind Tabelle 3.1 zu entnehmen. Die Ergebnisse für \bar{M}_n und \bar{M}_w bestimmt durch GPC-Analysen zeigen, dass den Erwartungen entsprechend, durch Variation der Initiatormenge und Reaktionszeit, Polymere mit unterschiedlichen Molmassen hergestellt werden konnten. Die Polydispersität (**PD**) liegt dabei immer im Bereich von 1,5-2, was einem überwiegenden Disproportionierungsabbruch entspricht.

Tabelle 3.1: Übersicht der Reaktionsbedingungen für die freie radikalische Polymerisation von EVP (1) in Ethanol und die resultierenden Molekulargewichte, Polydispersitäten und hydrodynamischen Radien der verschiedenen PEVP.

Nr.	Zeit [Zeit]=h	AIBN mol-%	Molekulargew.		PD	d_h in DMF nm
			$[\bar{M}_n]=\frac{g}{mol}$	$[\bar{M}_w]=\frac{g}{mol}$		
PEVP (3)	48	1	19.200	57.600	3,0	6,3
PEVP-34a (3b)	48	0,25	16.500	34.500	2,1	6,8
PEVP-24 (3c)	6	10	10.700	24.000	2,2	6,3
PEVP-40 (3d)	6	4	18.000	40.600	2,3	7,2
PEVP-34b (3e)	6	2	16.000	34.500	2,1	7,1
PEVP-50 (3f)	6	0,1	26.000	50.400	1,9	6,6
PEVP-19 (3g)	3	10	9.900	19.200	1,9	6,5
PEVP-32 (3h)	3	4	14.300	32.000	2,2	7,1

3.1.2.1 Untersuchung der Lösungseigenschaften von Poly(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (3) und Poly(3,3-diethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (5)

Wie erwartet, ist PEVP, genau wie PVCL und PVP, in unterschiedlich polaren organischen Lösemitteln (Tetrahydrofuran, Methanol, Ethanol, Chloroform, Dichlormethan, Dimethylformamid) und auch in Wasser löslich. Dort zeigt das Polymer allerdings nicht mehr die temperaturunabhängige Löslichkeit bis 100 °C wie PVP, sondern ein thermosensitives Verhalten. Durch temperaturabhängige Trübungsphotometrie kann die kritische Temperatur bestimmt werden.

Zur Bestimmung der Trübungstemperaturen wurden 0,5 wt-% ige wässrige Lösungen von **3f**, **3b** und **3g**, mit unterschiedlichen Molmassen, bei einer Heizrate von $1 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ zwischen 15 °C und 40 °C aufgeheizt und wieder abgekühlt. Eine dabei entstehende Kurve ist exemplarisch für PEVP-50 (**3f**) in Abbildung 3.4a zu sehen. Die rote Kurve entspricht dem Aufheizvorgang und die blaue der Abkühlung. Die exakte T_c wird aus dem Minimum der ersten Ableitung der Aufheizkurve bestimmt und entspricht in diesem Fall einer Temperatur von 26,6 °C (Abbildung 3.4b). Der Phasenübergang findet in einem sehr engen Bereich von ca. 2 °C statt. Tabelle 3.2 zeigt die Trübungstemperaturen der drei NVP-Polymere **3f**, **3b** und **3g** mit unterschiedlichen Molmassen. Die Werte schwanken im betrachteten Molekulargewichtsbereich in einem sehr engen Bereich von 0,3 °C, was einer Abweichung von 1,5 % voneinander entspricht. D.h. in diesem Molekulargewichtsbereich ist die Trübungstemperatur unabhängig von der Molmasse. Ein erstes Kriterium für eine echte LCST ist damit erfüllt.

Im weiteren wurde auch die T_c von PEVP-50 (**3f**) mit einer Molmasse von 50.000 g/mol konzentrationsabhängig (0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% , 1 wt-%) untersucht (Abbildung 3.5).

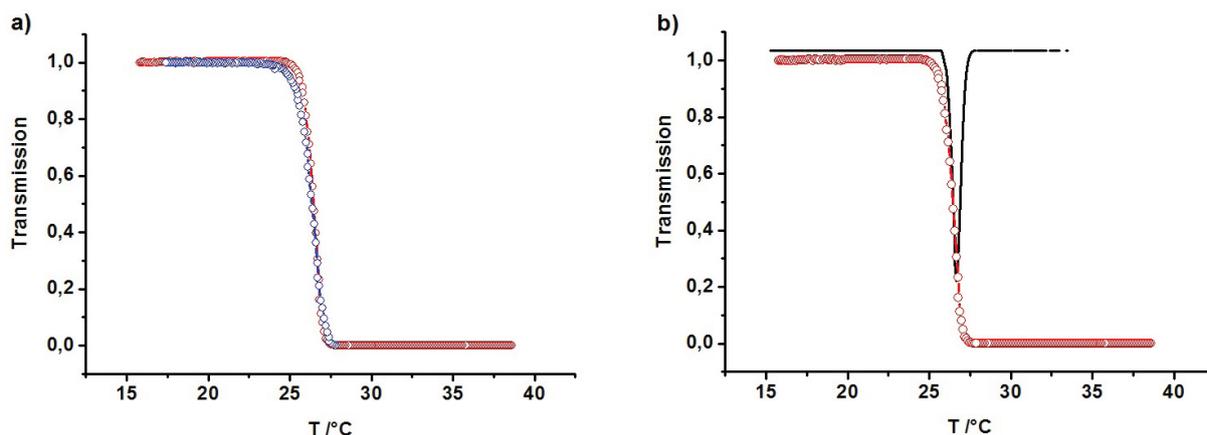


Abbildung 3.4: a) Optische Transmission einer 0,5 wt-% igen wässrigen Lösungen von PEVP-50 (**3f**) als Funktion der Temperatur (T). Die Heizrate betrug $1 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ während des Aufheizens (○) und Abkühlens (○); b) Bestimmung der Trübungstemperatur einer 0,5 wt-% igen wässrigen Lösungen von PEVP-50 (**3f**) mittels der 1. Ableitung (–).

Tabelle 3.2: Ergebnisse der molmassenabhängigen Trübungsmessungen 0,5 wt-% iger wässriger Lösungen der PEVP-Hompolymere **3f**, **3b** und **3g** bei einer Heizrate von $1 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$.

Nr.	Molekulargew.		PD	LCST T= °C
	$[\bar{M}_n]=\frac{g}{mol}$	$[\bar{M}_w]=\frac{g}{mol}$		
PEVP-50 (3f)	26.000	50.400	1,9	26,6
PEVP-34a (3b)	16.500	34.500	2,1	26,9
PEVP-19 (3g)	9.900	19.200	1,9	26,7

Dabei zeigte das untersuchte Polymer eine geringe Absenkung der T_c mit steigender Konzentration. Dieser Effekt kann auf erhöhte Wechselwirkungen der Polymerketten durch die höhere lokale Konzentration zurückgeführt werden. Dieses Verhalten ist typisch für jedes thermoresponsive Polymer. Die T_c fällt so lange mit steigender Konzentration ab bis am Minimum die tatsächliche LCST des gegebenen Polymer-Lösemittel-Systems erreicht ist. Danach steigt der Verlauf wieder an.

Durch DLS-Untersuchungen wurde der hydrodynamische Durchmesser (d_h) der Polymere in wässriger Lösung und DMF bei 25 °C bestimmt. Damit können weitere Informationen über die Löslichkeit erhalten werden. Eine monodisperse Größenverteilung spricht dafür, dass das verwendete Lösemittel ein gutes Lösemittel ist. Erhält man umgekehrt eine polydisperse Größenverteilung, ist das verwendete Lösemittel schlecht. Da die Messungen in Wasser bei 25,0 °C, und damit nur knapp unterhalb der T_c durchgeführt wurden, erhält man keine monodisperse Lösung. Es sind sowohl kleine Partikel im Bereich um 7 nm, als auch größere Aggregate im Bereich von mehreren 100 nm zu finden. Diese Verteilung bestätigt die beschränkte Wasser-

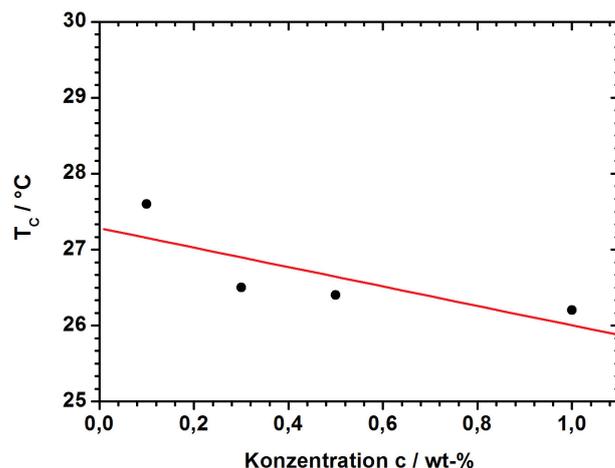


Abbildung 3.5: Linearer Zusammenhang der konzentrationsabhängigen kritischen Temperaturen von 0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% und 1 wt-% igen wässrigen PEVP-50 (**3f**)-Lösungen.

löslichkeit, die bereits durch die Trübungsmessungen belegt wurde. Löst man PEVP hingegen in DMF, erhält man monodispers gelöste Polymerketten mit von der Molmasse abhängigen hydrodynamischen Durchmessern zwischen 6,3 und 7,2 nm (Tabelle 3.1).

PDEV (5) zeigt keine Löslichkeit in Wasser. Es ist aber in einigen organischen Lösemitteln wie Chloroform, Ethanol und Tetrahydrofuran löslich. Aufgrund der Konstitutionsisomerie von 5 zum literaturbekannten Polymer Poly(3-butyl-*N*-vinylpyrrolidon) (PBVP) hätte man auch hier Wasserlöslichkeit und thermoresponsives Verhalten erwarten können.^[100]

Durch die Dialkylierung des DEV (4) und das so entstandene quartäre C-Atom sind die Freiheitsgrade der Alkylreste allerdings stark eingeschränkt. Außerdem sind die beiden Ethylreste in Richtung der Carbonylfunktion ausgerichtet und schirmen diese ab. Dadurch ist die für die Wasserlöslichkeit verantwortliche Carbonylfunktion wesentlich schlechter für die Solvensmoleküle zugänglich. Das Polymer hat einen vornehmlich hydrophoben Charakter. Die Butylgruppe des 3-Butyl-*N*-vinylpyrrolidon (BVP) hingegen ist in ihren Freiheitsgrade weniger eingeschränkt und schirmt die Carbonylgruppe deshalb weniger stark von der Umgebung ab. PBVP ist demzufolge grade noch hydrophil genug, um Wasserlöslichkeit mit gekoppeltem thermoresponsivem Verhalten zu zeigen. Unterstützt wird diese These durch die Berechnung der energieminierten Strukturen der beiden Monomere 4 und BVP (Abbildung 3.6).

3.1.3 Synthese und Charakterisierung von Poly[(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(*N*-vinylpyrrolidon)] (6)

Wie bereits beschrieben kann NVP (2) mit unterschiedlichen Anteilen an NVCL als Comonomer polymerisiert werden, um ein thermoresponsives NVP-haltiges Polymer mit variabler T_c zu erhalten.^[93] Je höher der Anteil an 2 im Polymer, desto höher liegt die T_c.

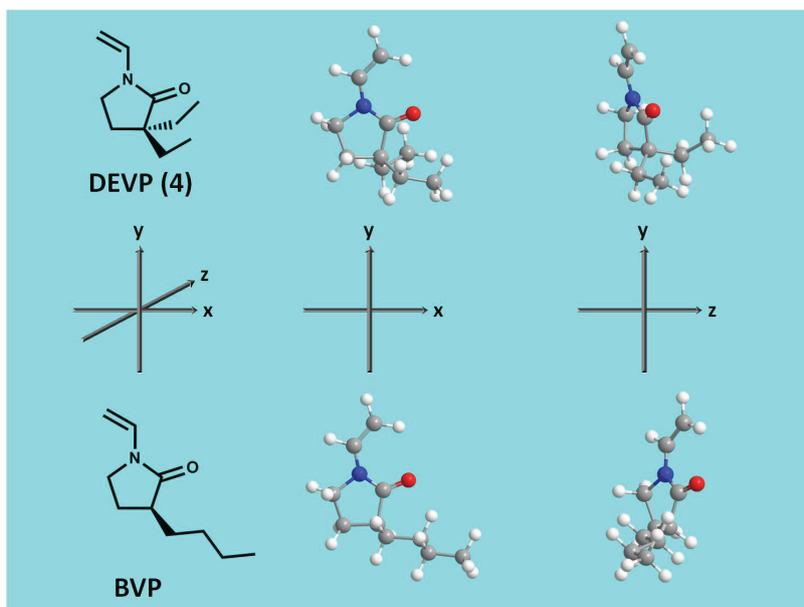


Abbildung 3.6: Vergleich der Molekülstrukturen von DEVP (4) und BVP aus verschiedenen Blickwinkeln.

Die Problematik bei einer Copolymerisation dieser beiden Monomere liegt in ihren Reaktivitäten. Diese liegt für beide Monomere über 1, was die Bildung eines Block- bzw. Gradientencopolymers zur Folge hat.^[18] Eine uneinheitliche Struktur hat aber Einfluss auf die T_c . Um eine Block- oder Gradientencopolymerisation zu umgehen, sollten die Reaktivitäten der Monomere $r_1 \approx r_2 \leq 1$ sein. Im Idealfall verwendet man Monomere deren Copolymerisationsparameter $r_1=r_2=1$ sind. Dadurch würde man ein ideal azeotropes Copolymer erhalten bei dem die Copolymerzusammensetzung zu jedem Zeitpunkt dem Monomerverhältnis entspricht.

Ein Ziel dieser Arbeit war die Synthese eines Comonomers für NVP mit dessen Hilfe man ein thermosensitives Polymer herstellen kann und das in seiner Reaktivität gegenüber NVP einer ideal azeotropen Copolymerisation möglichst nahe kommt. Durch die Synthese des Konstitutionsisomers von NVCL, EVP (1), wurde dieses Ziel erreicht. Zur Überprüfung wurde das Copolymerisationsverhalten des EVP/NVP-Systems untersucht. Zudem wurde die Steuerung der T_c von Poly[(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(*N*-vinylpyrrolidon)] (P(EVP-*co*-NVP), 6) analysiert.

Auf dem Gebiet der thermischen Wirkstofffreisetzung sind Systeme mit einer T_c im Bereich der physiologischen Körpertemperatur von großem Interesse. Es werden beispielsweise quellbare Hydrogele verwendet, die bei niedrigen Temperaturen mit der wässrigen Lösung eines Wirkstoffes zum Quellen gebracht werden. Bei Erhöhung auf die Körpertemperatur entquellen diese Gele anschließend wieder und der Wirkstoff wird freigesetzt.^[101] Aus diesem Grund war ein Ziel die T_c der EVP/NVP-Copolymere auf eine Temperatur von ca. 37 °C einzustellen. PEVP hat eine T_c von 27 °C, durch Copolymerisation mit unterschiedlichen Anteilen von NVP soll sie in den gewünschten Bereich von 37 °C verschoben werden. Es wurden drei Copolymere mit den EVP:NVP-Verhältnissen 2:1, 4:1 und 9:1 synthetisiert, um einen Temperaturbereich bis ca. 40 °C abzudecken. Die Verhältnisse ergaben sich durch lineare Kombination der Trü-

nungstemperatur von PEVP-50 (**3f**) und einer angenommenen Trübungstemperatur des PVP von 100 °C. Die Polymerisationen wurden nach der in Kapitel 3.1.2 beschriebenen Methode durchgeführt.

Das Einbauverhältnis von **1** und **2** in den Copolymeren wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt (Abbildung 3.7). Dafür wurde ein charakteristisches Signal eines Monomers und ein Signal, das von beiden Monomeren herrührt, ausgewählt. Die Signale dürfen dabei nicht von anderen Peaks überlagert werden und sollten im Idealfall basisliniengetrennt sein. Die quantitative Zusammensetzung des Polymers kann schließlich über das Verhältnis der jeweiligen Integrale berechnet werden. Für **1** wurde das Signal bei 0,9 ppm verwendet, das dem Signal der Methylgruppe des Ethylrestes entspricht. Als Signal, das in beiden Monomeren enthalten ist, wurde das Signal zwischen 3 und 4 ppm verwendet, das den CH_2 - und CH -Gruppen des Polymerrückgrates zugeordnet werden kann. Die Zusammensetzung der Copolymeren entspricht dabei nahezu den eingesetzten Monomerverhältnissen. Beim P(EVP-co-NVP)-2:1 **6a** entspricht das bestimmte Einbauverhältnis genau dem eingesetzten Monomerverhältnis von 2:1.

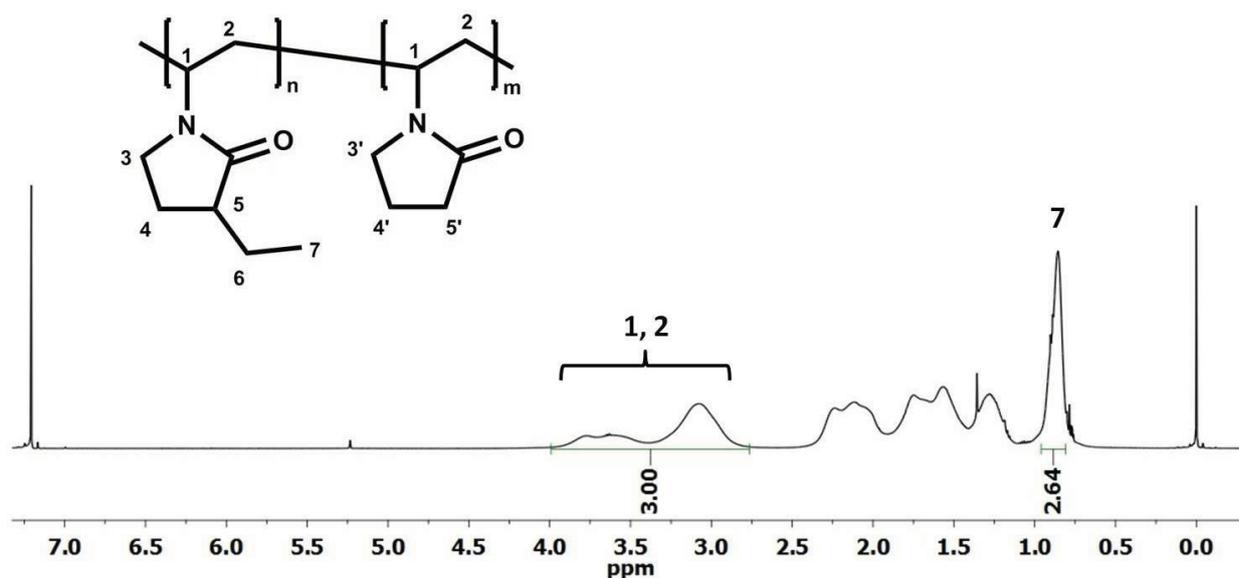


Abbildung 3.7: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Copolymers P(EVP-co-NVP)-20:3 (**6c**), in deuteriertem Chloroform, zur Bestimmung des Einbauverhältnisses von EVP (**1**) und NVP (**2**).

Wird nun, wie in Abbildung 3.8 zu sehen, der Molenbruch an eingesetztem NVP-Monomer gegen das experimentell bestimmte Einbauverhältnis aufgetragen ergibt sich ein linearer Zusammenhang. Durchschnittlich werden 5 % mehr NVP in das Copolymer eingebaut als die Monomermischung vorgibt. Durch diesen linearen Zusammenhang ist es möglich, das Verhältnis von **1** und **2** im Copolymer nahezu exakt über das eingesetzte Monomerverhältnis zu kontrollieren.

Die Molmassen und Molmassenverteilungen der Polymere wurden mittels GPC-Analysen bestimmt. Wie in Tabelle 3.3 zu sehen ist, liegen die Massen in der gleichen Größenordnung,

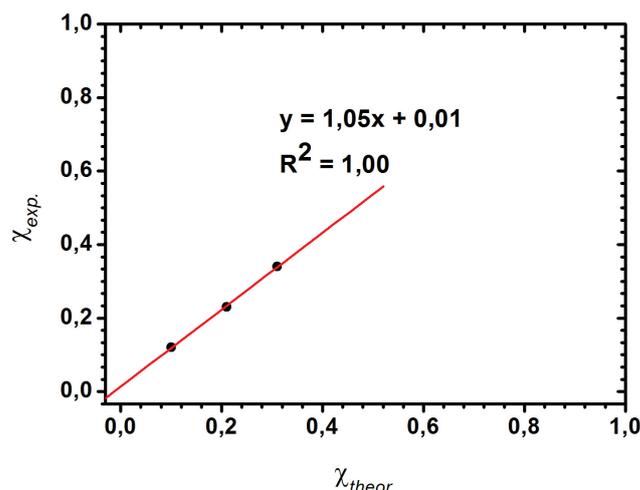


Abbildung 3.8: Vergleich der theoretischen Molenbrüche des NVP im Reaktionsansatz mit den experimentell bestimmten Molenbrüchen von NVP (2) aus dem Copolymer.

aber dennoch relativ weit auseinander. Da das LCST-Verhalten von PEVP, wie in Kapitel 3.1.2.1 beschrieben, in diesem Molekulargewichtsbereich nicht molmassenabhängig ist, stellt die Streuung der Molmassen kein weiteres Problem für temperaturabhängige Trübungsmessungen dar. Die Polydispersitäten der Polymere liegen auch in einem Bereich, der für freie radikalische Polymerisationen vertretbar ist. Des Weiteren wurde die Glasübergangstemperatur (T_g) der Copolymere untersucht, dabei beobachtet man einen Anstieg der T_g je mehr NVP im Polymer enthalten ist. PEVP (3) zeigt eine T_g von 131 °C, während PVP eine T_g von 180 °C hat (Abbildung 3.9). Die Ethylierung des Monomers hat einen weichmachenden Effekt auf das resultierende Polymer. Um weiteren Aufschluss über die Art der Copolymerisation und den Einbau der Monomere zu erhalten, werden im folgenden Kapitel die Copolymerisationsparameter des gegebenen Systems EVP/NVP bestimmt.

Tabelle 3.3: Übersicht der eingesetzten Monomerverhältnisse, der experimentell bestimmten Einbauverhältnisse und Ergebnisse der analytischen Untersuchungen der Copolymere **6a**, **6b**, **6c**.

Nr.	Verhältnisse		Molekulargew.		PD	T_g [T] = °C
	theoretisch EVP:NVP	experimentell EVP:NVP	$[\bar{M}_n] = \frac{g}{mol}$	$[\bar{M}_w] = \frac{g}{mol}$		
6a	2:1	2:1	19.100	78.000	4,0	144
6b	4:1	10:3	12.600	35.500	2,8	136
6c	9:1	20:3	23.000	66.500	2,9	133

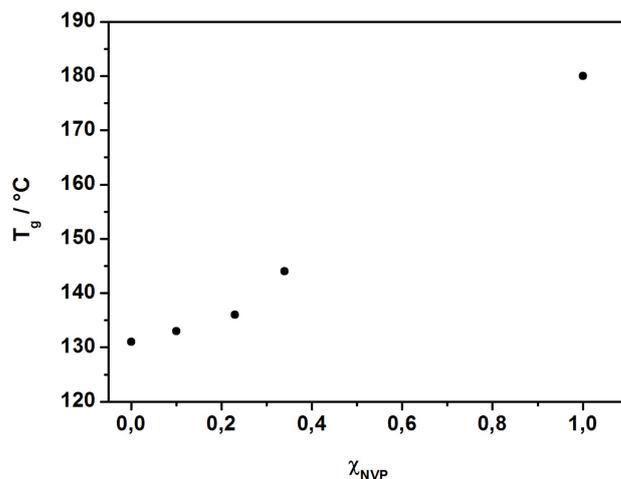


Abbildung 3.9: Vergleich der Glastemperaturen (T_g) der Copolymere **6a**, **6b**, **6c** mit PEVP-50 (**3f**) und PVP.

3.1.3.1 Theoretische Grundlagen zur Bestimmung von Copolymerisationsparametern eines binären Systems

Die Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 eines binären Systems, bestehend aus den Monomeren M_1 und M_2 , sind folgendermaßen definiert:



$$r_1 = \frac{k_{11}}{k_{12}} \quad (3.5)$$

$$r_2 = \frac{k_{22}}{k_{21}} \quad (3.6)$$

Dabei gilt die Annahme, dass nur die letzte Monomereinheit der Kette deren Reaktivität bestimmt. Die Copolymerisationsparameter beschreiben das Verhältnis der Geschwindigkeitskonstanten von Homo- zu Heteropolymerisation (Gleichung 3.5, Gleichung 3.6). Durch die Kenntnis der beiden Parameter ist es möglich über die Copolymerisationsgleichung (Gleichung 3.7)

die Zusammensetzung von Copolymeren im Voraus zu bestimmen. Da die Parameter spezifisch für jedes System sind, entstanden über die Zeit umfangreiche Tabellenwerke, die das Polymerisationsverhalten vieler Monomer-Systeme dokumentieren.^[102] Grundlage der vielen Verfahren zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter ist immer die Copolymerisationsgleichung. Sie ist sowohl auf statistischem als auch kinetischem Weg herleitbar und beschreibt die Zusammensetzung des Copolymeren als Funktion des Molverhältnisses der Monomere im Reaktionsgemisch. $\frac{d[M_1]}{d[M_2]}$ beschreibt dabei das Molverhältnis der Monomere im Copolymer und $\frac{M_1}{M_2}$ das Molverhältnis der beiden Monomere im Ausgangsgemisch.

$$\frac{d[M_1]}{d[M_2]} = \frac{M_1}{M_2} \cdot \frac{r_1 \cdot [M_1] + [M_2]}{r_2 \cdot [M_2] + [M_1]} \quad (3.7)$$

Für die Gültigkeit der Gleichung müssen allerdings gleich mehrere vereinfachende Annahmen gemacht werden bzw. Bedingungen erfüllt sein:

- Startgeschwindigkeit = Abbruchgeschwindigkeit, die Polymerisation befindet sich in einem stationären Zustand.
- die Reaktivität der Radikale ist unabhängig von der Kettenlänge und nur abhängig von der Natur der letzten Monomereinheit der Kette.
- da die Zusammensetzung des Monomergemisches während der gesamten Reaktion als konstant angenommen wird, müssen die Reaktionen schon bei geringen Umsätze bis maximal 5 % abgebrochen werden.

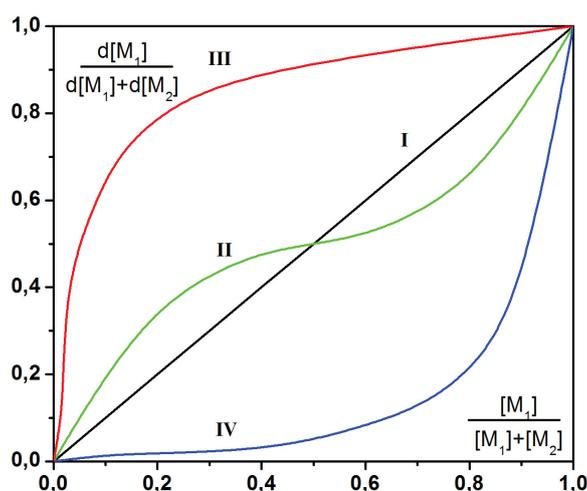


Abbildung 3.10: Beispiele für Copolymerisationsdiagramme, I idealstatistische Copolymerisation (—), II statistisch nicht ideale azeotrope Copolymerisation (—), III (—) und IV (—) bevorzugter Einbau einer Monomersorte (Blockcopolymerisation).

Eine erste Abschätzung der Werte für r_1 und r_2 und der Primärstruktur von Copolymeren erhält man durch die Erstellung eines Copolymerisationsdiagramms. Dazu trägt man die Zusammensetzung des Polymers in Form des Molenbruchs in Abhängigkeit der anfänglichen Zusammensetzung der Monomermischung auf. Man erhält charakteristische Diagramme, die den Siedediagrammen binärer Systeme ähneln. In Abbildung 3.10 sind vier idealisierte Diagramme abgebildet. Die Winkelhalbierende I entspricht einer ideal azeotropen Copolymerisation, bei der die Polymerzusammensetzung zu jedem Zeitpunkt der Reaktion der Zusammensetzung des Monomergemisches entspricht. Kurve II entspricht einer statistisch nicht idealen azeotropen Copolymerisation bei der die Zusammensetzung der Polymere immer verschieden von der Zusammensetzung des Monomergemisches ist. Der Schnittpunkt mit der Winkelhalbierenden wird azeotroper Punkt genannt. Die Kurven III und IV sind Beispiele für Copolymerisationen bei denen ein Monomer bevorzugt eingebaut wird, bei Kurve III wird bevorzugt Monomer M_1 eingebaut und bei Kurve IV Monomer M_2 . Durch die Paarungen der r -Werte können einige Sonderfälle von Copolymerisationstypen beschrieben werden (Tabelle 3.4).

Tabelle 3.4: Sonderfälle der Copolymerisationstypen.

Copolymerisationstyp	r_1	r_2
alternierend azeotrop	0	0
alternierend nichtazeotrop	0	$0 < r_2 < 1$
statistisch azeotrop	$0 < r_1 < 1$	$0 < r_2 < 1$
ideal azeotrop	1	1
ideal nichtazeotrop	$0 < r_1 = \frac{1}{r_2} < 1$	$0 < r_2 = \frac{1}{r_1} < \infty$
statistisch nichtazeotrop	$0 < r_1 \neq \frac{1}{r_2} < 1$	$0 < r_2 \neq \frac{1}{r_1} < \infty$
blockbildend	$1 < r_1 < \infty$	$1 < r_2 < \infty$

Zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter r_1 und r_2 wurden in dieser Arbeit die drei gängigsten Methoden verwendet. Im Folgenden sind sie chronologisch genannt und kurz erläutert:

a) Verfahren nach Mayo und Lewis (1944)^[103]

Durch Umformen und Auflösen nach r_2 erhält man eine linearisierte Form der Copolymerisationsgleichung (Gleichung 3.8).

$$r_2 = r_1 \cdot \frac{\left(\frac{M_1}{M_2}\right)^2}{\frac{d[M_1]}{d[M_2]}} + \frac{\frac{M_1}{M_2}}{\frac{d[M_1]}{d[M_2]}} - \frac{M_2}{M_2} \quad (3.8)$$

Zur Bestimmung werden mehrere Copolymerisationsansätze mit unterschiedlichen Monomerverhältnissen polymerisiert und die Zusammensetzung des entstandenen Polymers

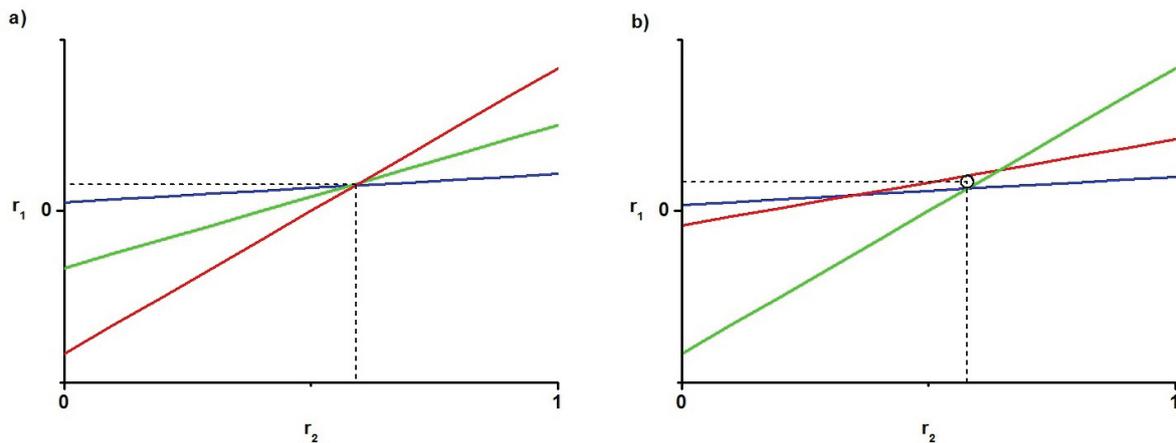


Abbildung 3.11: Graphische Bestimmung der Copolymerisationsparameter nach Mayo und Lewis. a) idealer Kurvenverlauf; b) tatsächlicher Kurvenverlauf.

bzw. die der Restmonomere wird untersucht. Für jedes Monomergemisch und dessen Copolymerzusammensetzung erhält man Werte für r_2 , wenn Werte für r_1 zwischen 0 und 1 eingesetzt werden. So erhält man für jeden Ansatz eine Gerade im r_1 vs. r_2 Diagramm (Abbildung 3.11). Im Idealfall schneiden sich alle Geraden in einem Punkt, der die Werte für r_1 und r_2 auf Ordinate und Abszisse markiert. Streuen die Schnittpunkte der Geraden liefert der Mittelpunkt des kleinsten Kreises, der alle Geraden berührt oder schneidet einen Mittelwert für r_1 und r_2 .

b) Verfahren nach Fineman und Ross (1950)^[104]

Fineman und Ross verwenden eine weitere linearisierte Form (Gleichung 3.9) der Copolymerisationsgleichung bei der die Parameter r_1 und r_2 aus Steigung und Ordinatenabschnitt abgelesen werden können. Nach Tidwell und Mortimer^[105, 106] sind diese r -Werte allerdings fehlerbehaftet, da die experimentellen Grenzwerte (geringe M_1 - oder M_2 -Konzentration im Monomeransatz) den größten Einfluss auf die Steigung der erhaltenen Geraden besitzen. Um diesem Fehler entgegenzuwirken, können die Achsen getauscht werden, da die Bestimmung der Steigung exakter durchzuführen ist als die Bestimmung des Ordinatenabschnitts. Auf diese Weise können beide Parameter jeweils aus der Steigung abgelesen werden.

$$\frac{M_1}{M_2} - \frac{\frac{M_1}{M_2}}{\frac{d[M_1]}{d[M_2]}} = r_1 \cdot \frac{\left(\frac{M_1}{M_2}\right)^2}{\frac{d[M_1]}{d[M_2]}} - r_2 \quad (3.9)$$

Kelen und Tüdös haben noch eine erweiterte Formel entwickelt, um die Parameter noch genauer zu bestimmen.

c) Verfahren nach Kelen und Tüdös (1975)^[107]

Das Verfahren nach Kelen und Tüdös basiert auf der Auswertung von Fineman und Ross. Deren linearisierte Form der Copolymerisationsgleichung wird von Kelen und Tüdös durch

den Symmetrisierungs-Parameter α erweitert (Gleichung 3.14), um eine gleichmäßige Verteilung der Wertepaare über das Intervall 0 bis 1 zu erreichen. Durch die Einführung von Variablen wird die Gleichung außerdem übersichtlicher.

$$a = \frac{M_1}{M_2} \quad (3.10)$$

$$b = \frac{d[M_1]}{d[M_2]} \quad (3.11)$$

$$G = a - \left(\frac{a}{b}\right) \quad (3.12)$$

$$F = \frac{a^2}{b} \quad (3.13)$$

$$\alpha = \sqrt{F_{min} \cdot F_{max}} \quad (3.14)$$

Einsetzen der Variablen in die Gleichung von Fineman und Ross und Erweiterung mit dem Parameter α liefert Gleichung 3.15.

$$\frac{G}{\alpha + F} = \left(r_1 + \frac{r_2}{\alpha}\right) \cdot \frac{F}{\alpha + F} - \frac{r_2}{\alpha} \quad (3.15)$$

Aus der Geraden-Gleichung 3.15 kann ein $\frac{G}{\alpha + F}$ vs. $\frac{F}{\alpha + F}$ -Diagramm angefertigt werden, in dem die r-Werte aus Steigung und Ordinatenabschnitt berechnet werden können.

3.1.3.2 Bestimmung der Copolymerisationsparameter des binären Systems N-Vinylpyrrolidon/3-Ethyl-N-vinylpyrrolidon

Es wurden die Copolymerisationsparameter des Systems NVP (M_1)/EVP (M_2) für die radikalische Copolymerisation im Lösemittel Ethanol mit dem Initiator AIBN bei 60 °C bestimmt. Zur Bestimmung des Restmonomergehalts wurden die Polymerisationsansätze mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie, *eng.: high performance liquid chromatography (HPLC)*, untersucht. Dafür wird zunächst eine Kalibrierreihe (siehe Anhang I Abbildung 1) für jedes Monomer erstellt, um die genauen Konzentrationen der Monomere vor und nach der Polymerisation bestimmen zu können. Der Anteil der Monomere in den resultierenden Polymeren entspricht dann der verbrauchten Monomerkonzentration. Für die Bestimmung wurden fünf Copolymerisationen mit unterschiedlichen Molverhältnissen NVP/EVP bis ca. 5 % Umsatz durchgeführt (Tabelle 3.5). Der niedrige Umsatz ist nötig, da die Parameter mit den zuvor

beschriebenen Methoden nach Mayo-Lewis, Fineman-Ross und Kelen-Tüdös berechnet werden und diese Verfahren nur für geringe Umsätze gelten. Die Reaktionszeit für das gegebene System bis zu einem Umsatz von 5 % wurde zuvor durch die Messung der Reaktionskinetik bestimmt. Zur Berechnung der benötigten Reaktionszeit wurde eine Reaktion erster Ordnung angenommen. 5 % Gesamtumsatz sind demnach nach 18 min erreicht. Da ein Umsatz bis 5 % für die Berechnung ausreicht, wurde die Reaktion schon nach 10 min abgebrochen, um auf keinen Fall den Umsatz von 5 % zu überschreiten (siehe Anhang II Abbildung 4).

Tabelle 3.5: Einwaage zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems EVP (1)/NVP (2).

Molenbruch _{NVP} χ_{NVP}	EVP (1)		NVP (2)		AIBN 1 mol-%
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol	
0,9	25,1	0,23	250,7	1,8	3,0 mg
0,7	70,4	0,63	194,4	1,4	3,0 mg
0,5	111,8	1,0	141,0	1,01	3,0 mg
0,3	160,3	1,44	88,6	0,64	3,0 mg
0,1	202,8	1,82	30,1	0,22	3,0 mg

Zunächst wird aus den berechneten Konzentrationen das Copolymerisationsdiagramm (Abbildung 3.12a) für das System aufgestellt. Hierfür wird der Molenbruch von NVP im Monomergemisch gegen den Molenbruch von NVP im Polymergemisch aufgetragen. Der Verlauf des Copolymerisationsdiagramms entspricht dem einer statistisch azeotropen Copolymerisation. Er liegt aber sehr nah an dem einer ideal azeotropen Copolymerisation (Winkelhalbierende). Zur Bestätigung dieser ersten Abschätzung wurden die r -Werte für das System NVP/EVP über die Methoden von Mayo-Lewis, Fineman-Ross und Kelen-Tüdös bestimmt (Abbildung 3.12c-d). Nach Mayo-Lewis können die r -Werte auf den entsprechenden Achsen in Abbildung 3.12b abgelesen werden. Die r -Werte nach Fineman-Ross entsprechen der Steigung (r_1) und dem Ordinaten-Abschnitt (r_2) der Geraden aus Abbildung 3.12c. Für die Auswertung nach Kelen-Tüdös muss zunächst der Symmetrisierungsparameter α nach Gleichung 3.14 berechnet werden. Dazu wird F für jeden Polymerisationsansatz nach Gleichung 3.13 berechnet und F_{min} und F_{max} in Gleichung 3.14 eingesetzt. Anschließend wird nach Gleichung 3.9 r_1 aus der Steigung aus Abbildung 3.12d berechnet und r_2 aus dem Ordinaten-Abschnitt.

$$\alpha = \sqrt{F_{min} \cdot F_{max}} = 0,987 \quad (3.16)$$

$$r_2 = 0,6663 \cdot \alpha = 0,68 \quad (3.17)$$

$$r_1 = 1,4317 - \frac{r_2}{\alpha} = 0,77 \quad (3.18)$$

In Tabelle 3.6 sind die Ergebnisse für r_{NVP} (r_1) und r_{EVP} (r_2) zusammengefasst. Vergleicht man jeweils die r -Werte für NVP und EVP, die durch die verschiedenen Methoden bestimmt

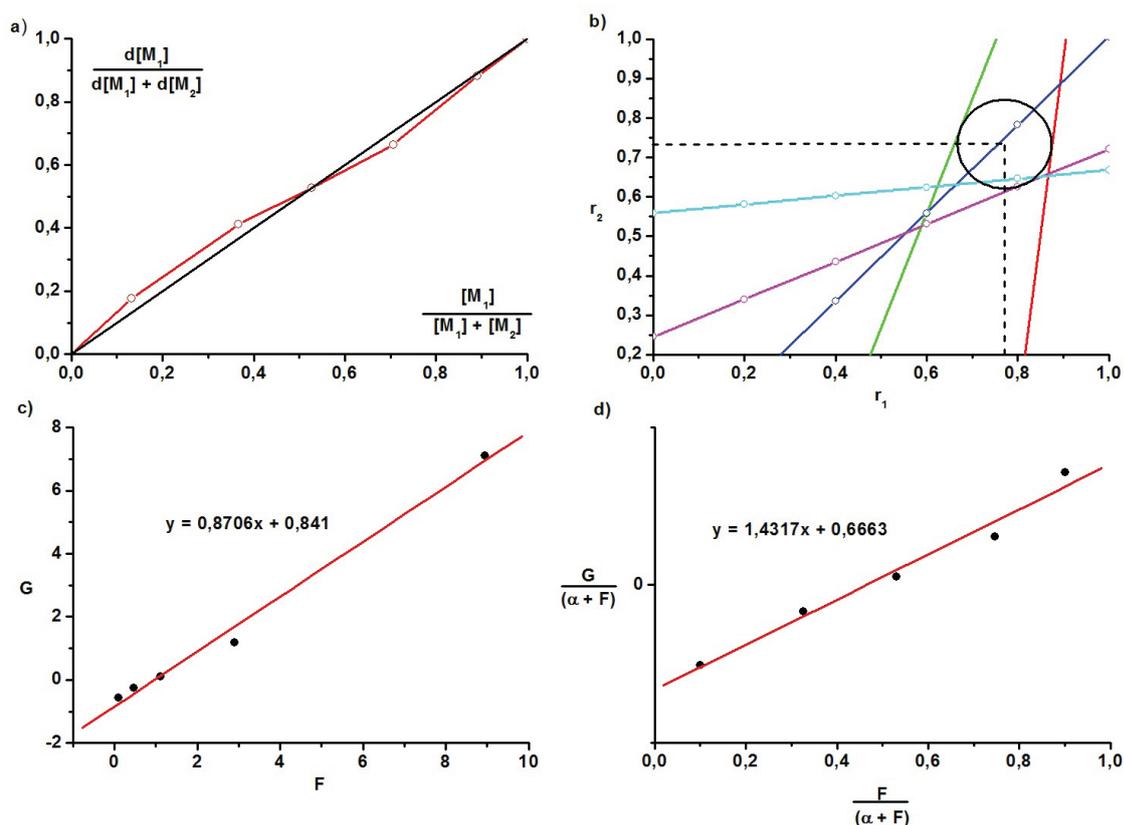


Abbildung 3.12: a) Copolymerisationsdiagramm für das System EVP/NVP; Bestimmung der r -Werte mittels Mayo-Lewis, c) Fineman-Ross, d) Kelen-Tüdös.

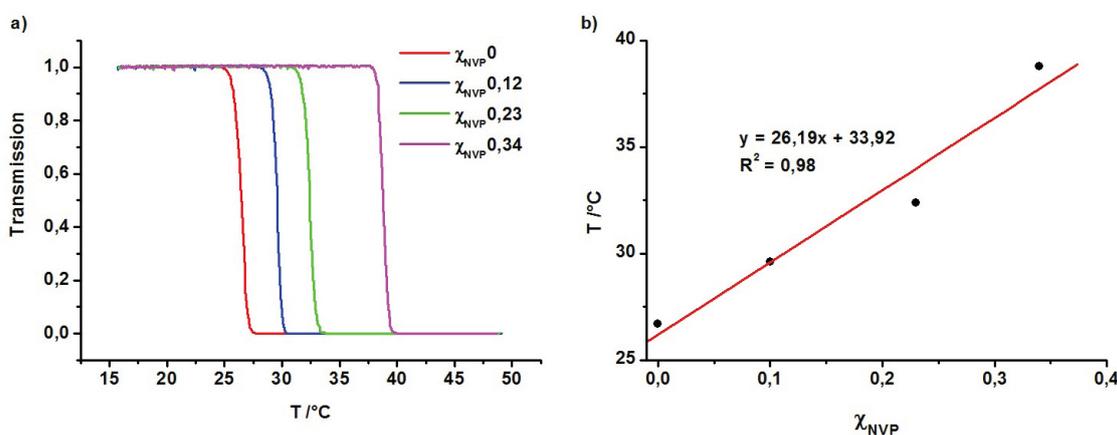
wurden, zeigen diese eine Standardabweichungen von 6 % für r_{NVP} und von 9 % für r_{EVP} . Die geringen Abweichungen zeigen, dass die Methoden in ihren Grenzen funktionieren und die berechneten Werte miteinander verglichen werden können. Zudem weichen auch die r -Werte von NVP und EVP nur zwischen 2 % und 7 % voneinander ab, was auf eine sehr ähnliche Reaktivität der beiden Monomere hinweist. Die Reaktivität von **1** wird also durch die Anbindung der Ethylgruppe nur wenig beeinflusst. Die Lage der r -Werte zwischen 0 und 1 lässt nach Tabelle 3.4 auf eine statistisch azeotrope Copolymerisation schließen. Dieses stimmt mit der Abschätzung durch das Copolymerisationsdiagramm gut überein.

Durch die nahezu gleichen Reaktivitäten der beiden Monomere EVP (**1**) und NVP (**2**), kann die Zusammensetzung des Copolymers durch das eingesetzte Monomerverhältnis genau eingestellt werden. Dabei entsteht ein Copolymer mit einheitlicher Verteilung der unterschiedlichen Wiederholungseinheiten. Es unterliegt keiner Verschiebung der Zusammensetzung, wie es bei dem System NVCL/NVP der Fall ist. Aufwendige Synthesemethoden, bei denen z.B. Monomer kontinuierlich zugegeben werden muss, um einheitliche Copolymerisate zu erhalten, sind für das System EVP/NVP nicht notwendig. Damit ist das vorliegende System deutlich besser geeignet um durch Copolymerisation thermoresponsive Polymere auf Basis von NVP herzustellen.

Tabelle 3.6: r -Werte für EVP (1) und NVP (2) bestimmt über die drei Auswertemethoden nach Mayo-Lewis, Fineman-Ross und Kelen-Tüdös.

Methode	r_{NVP}	r_{EVP}
Mayo-Lewis	0,77	0,73
Fineman-Ross	0,87	0,84
Kelen-Tüdös	0,77	0,68
Standardabweichung	6 %	9 %

3.1.3.3 Untersuchung der Lösungseigenschaften von Poly[(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(*N*-vinylpyrrolidon)] (6)

**Abbildung 3.13:** a) Vergleich der Trübungskurven 0,5 wt-% iger wässriger Lösungen des Homopolymers PEVP-50 (3f) (—) und den EVP/NVP-Copolymeren 6a, (—), 6b () und 6c (—); b) Abhängigkeit der kritischen Temperatur vom NVP-Anteil im Polymer.

Ziel der Copolymerisation von 1 mit 2 war die Herstellung eines thermosensitiven Polymers mit einer T_c im Bereich der Körpertemperatur. Dazu wurden drei EVP/NVP-Copolymere mit unterschiedlichen Einbauverhältnissen hergestellt. Diese wurden auf ihre Wasserlöslichkeit mittels der bereits beschriebenen temperaturabhängigen Trübungsphotometrie untersucht. In Abbildung 3.13a sind die Trübungskurven der Copolymere 6a, 6b und 6c mit unterschiedlichem NVP-Gehalt und die von reinem PEVP (3f) abgebildet. Es ist zu sehen, dass mit steigendem NVP-Gehalt des Copolymers die T_c signifikant ansteigt, wobei sich der Übergangsbereich konstant über ca. 2 °C erstreckt. Dieser scharfe Übergang spricht für eine einheitliche Struktur der Polymerketten. Das Comonomer NVP ist demnach statistisch über die Polymerkette verteilt, und es gibt keine NVP-Blöcke, die eine gleichmäßige Agglomeration der Ketten verhindern und das Polymer somit länger in Lösung halten. Hier liegt eine gute Übereinstimmung mit den Copolymerisationsparametern vor, die ein statistisches Copolymer beschreiben.

Auch die Übergangsbereiche der Abkühlkurven erstrecken sich nur über 2 bis 3 °C was für einen ungehinderten, reversiblen Lösungsvorgang spricht. Durch die Synthese des Copolymers P(EVP-co-NVP)-2:1 (**6a**), mit einem Einbauverhältnis des EVP von 2:1, konnte die kritische Temperatur auf 38,8 °C eingestellt werden. Diese liegt genau im gewünschten Bereich der Körpertemperatur. Tabelle 3.7 fasst die Einbauverhältnisse und die zugehörigen Trübungstemperaturen der Copolymere **6a**, **6b** und **6c** zusammen. Trägt man die Trübungstemperaturen in Abhängigkeit des NVP-Gehalts im Copolymer auf, zeigen diese einen linearen Anstieg der T_c (Abbildung 3.13b).

Tabelle 3.7: Einbauverhältnisse und Trübungstemperaturen der P(EVP-co-NVP)-Copolymere **6a**, **6b**, **6c**.

Nr.	Verhältnisse		LCST °C
	theoretisch EVP:NVP	experimentell EVP:NVP	
P(EVP-co-NVP)-2:1 (6a)	2:1	2:1	38,8
P(EVP-co-NVP)-10:3 (6b)	4:1	10:3	32,4
P(EVP-co-NVP)-20:3 (6c)	9:1	20:3	29,6

Durch die Linearität ist es möglich für eine gewünschte T_c das einzusetzende Monomerverhältnis über die Gradengleichung im Vorraus zu berechnen. Für ein Polymer mit einer T_c von 37 °C muss nach Gleichung 3.19 ein Monomerverhältnis für EVP:NVP von 68:32 zur Copolymerisation eingesetzt werden.

$$y = 33,91x + 26,19 \quad (3.19)$$

$$37 = 33,91x + 26,19 \quad (3.20)$$

$$0,318 = x \quad (3.21)$$

Konzentrationsabhängige Trübungsmessungen wurden mit 0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% , und 1 wt-% igen wässrigen Lösungen der Polymere **6a**, **6b** und **6c** durchgeführt. Wie in Abbildung 3.14 zu sehen ist, fallen die kritischen Temperaturen mit Erhöhung der Polymerkonzentration ab. Dieser lineare Abfall kann auf erhöhte hydrophobe Wechselwirkungen zwischen den Polymerketten zurückgeführt werden.

3.1.4 Zusammenfassung

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass über eine einfache und effektive Lösungspolymerisation Copolymere aus **1** und **2** synthetisiert werden konnten. Durch die Bestimmung der Copolymerisationsparameter und die Aufstellung des Copolymerisationsdiagramms des Systems EVP/NVP

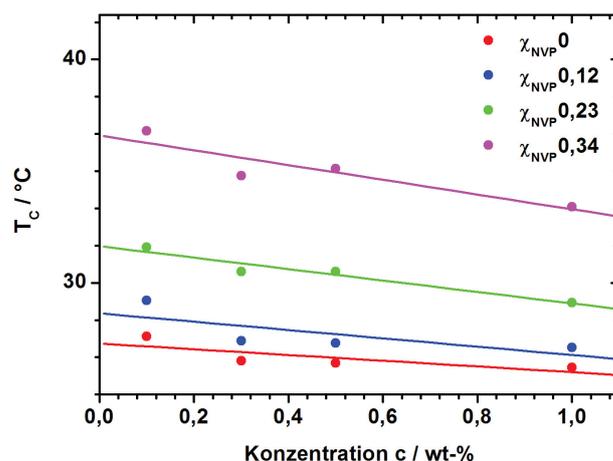


Abbildung 3.14: Konzentrationsabhängige kritische Temperaturen 0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% , und 1 wt-% iger wässriger Lösungen von PEVP-50 (**3f**) (●) und der EVP/NVP-Copolymere **6a** (●), **6b** (●) und **6c** (●) mit unterschiedlichen Anteilen an NVP.

konnte nachgewiesen werden, dass eine statistisch azeotrope Copolymerisation stattfindet. Der Vergleich der Molenbrüche des NVP im Monomergemisch und im Copolymer hat gezeigt, dass die Monomerverhältnisse bei der Copolymerisation nahezu beibehalten wurden. Das thermo-responsive Verhalten der Copolymere kann über das Einbauverhältnis der Monomere genau eingestellt werden. Dabei ist die Löslichkeit der Polymere nicht von der Molmasse abhängig. Die Konzentrationsabhängigkeit spielt nur eine geringe Rolle, und mit steigender Konzentration fällt die Trübungstemperatur leicht ab. Schließlich wurde ein thermosensitives, nur auf NVP basierendes Copolymer synthetisiert, dessen Trübungstemperatur durch Variation der Monomerverhältnisse im Bereich der Körpertemperatur exakt einstellbar ist.

3.2 Lineare NVP-Polymere mit Cyclodextrin-Seitengruppen als Transportsysteme

Wie in der Einleitung beschrieben hat β CD die Fähigkeit hydrophobe Moleküle in seiner Kavität aufzunehmen und diese dadurch in ein wässriges Medium zu überführen. Zur Zeit sind diverse Arzneipräparate auf dem Markt erhältlich, die CD-Einschlusskomplexe von schwer wasserlöslichen Substanzen enthalten.^[50] Neben β CD ist auch PVP, wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben, ein seit vielen Jahren auch in der Medizin und der pharmazeutischen Industrie eingesetztes Material.^[46, 88–91, 108] Seit einigen Jahren werden zunehmend PVP-Derivate entwickelt und hinsichtlich ihrer Fähigkeit zum Wirkstofftransport und zur Wirkstofffreisetzung untersucht.^[3, 90, 98, 108, 109]

In dieser Arbeit wurden diese beiden Stoffe verknüpft, um ein wasserlösliches, lineares, NVP-Polymer mit β CD-Seitengruppen als Molekültransporter zu entwickeln. Zum Aufbau solcher Polymere wurde ein NVP-funktionalisiertes β CD-Monomer hergestellt. Ein Punkt, der für die Synthese eines NVP-modifizierten β CD-Monomers spricht, ist das bereits beschriebene uneinheitliche Copolymerisationsverhalten von NVP mit anderen Monomeren. Die Untersuchung von NVP mit einem 2-Hydroxy-3-methacryloyloxypropyl- β -CD (**CD-MAHP**) belegt, dass die Homopolymerisation des CD-MAHP gegenüber der Copolymerisation mit NVP bevorzugt wird.^[64] Die Studie ist gleichzeitig auch das einzige Beispiel für den Versuch zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter von CD-Monomeren. Allerdings wurde ein Gemisch von CD-Monomeren, die zum Teil di- und trifunktionalisiert sind, verwendet.^[110] Die bestimmten Reaktivitäten sollten deshalb allenfalls als eine Trendabschätzung dienen. Um dem uneinheitlichen Copolymerisationsverhalten entgegen zu wirken, wurde das in Kapitel 3.1 bereits erfolgreich belegte Konzept der direkten NVP-Funktionalisierung verfolgt. Hierfür wurde β CD mit NVP monofunktionalisiert und anschließend mit NVP copolymerisiert. Das Copolymerisationsverhalten des Systems NVP/7 wurde über die Bestimmung der Copolymerisationsparameter untersucht. Im weiteren wurde die Transportfähigkeit und die Freisetzung mittels des Modellgastes Phenolphthalein betrachtet.

3.2.1 Synthese und Charakterisierung von (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3H-1,2,3-triazol-4-yl)-N-vinylpyrrolidon (7)

Ziel der Synthese ist ein NVP-monofunktionalisiertes β CD-Monomer mit dem lineare Polymere durch Copolymerisation mit NVP aufgebaut werden. Die Literatur beschreibt diverse Ansätze zur Synthese von CD-Monomeren, die aber größtenteils keine rein monofunktionellen Produkte zur Folge haben.^[110] Polymerisationen mit solchen Gemischen oder bifunktionellen Produkten erzeugen eine unerwünschte Vernetzung des Polymers, was sich negativ auf die Löslichkeit auswirkt. Eine sehr effiziente Methode zur Synthese monofunktioneller Produkte ist die

Kupfer(I)-katalysierte Huisgen-ähnliche Cycloaddition (**Cu(I)-Click-Reaktion**), die zu den Click-Reaktionen zählt.^[111, 112] Die Cu(I)-Click-Reaktion basiert auf einem Baukasten-Prinzip. Die Komponenten, die kovalent verknüpft werden sollen, werden mit einer Azid-Funktion und einer Alkynyl-Gruppe funktionalisiert. Diese werden anschließend kupferkatalysiert zu einem Triazol-Ring verknüpft. Die Reaktion ist tolerant gegen eine Vielzahl von Lösemitteln und funktioneller Gruppen. Sie bedarf nur eines geringen Syntheseaufwands und erzielt hohe Ausbeuten. In neueren Arbeiten des Arbeitskreises Ritter wurde die Synthese mikrowellenunterstützt durchgeführt, was eine Verringerung der Reaktionszeit von 24 h auf 30 min bei gleichzeitig höherer Ausbeute zur Folge hat. So wurde auch ein monofunktionelles β CD-Methacrylat in großer Reinheit und Ausbeute synthetisiert.^[56] Diese Methode wurde für die Synthese des NVP-funktionalisierten β CD-Derivates adaptiert.

NVP und β CD bieten die optimalen Voraussetzungen für die Durchführung der Cu(I)-Click-Reaktion. NVP kann, wie bereits in Kapitel 3.1 beschrieben, in α -Position einfach und effektiv durch nucleophile Substitution mit Propargylbromid (**8**) zur Alkynyl-Komponente funktionalisiert werden. Darüber hinaus konnte zuvor gezeigt werden, dass die Funktionalisierung von **2** in α -Position zunächst keinen Einfluss auf das Copolymerisationsverhalten des Monomers zeigt. Nachdem **2** mit Propargylbromid (**8**) umgesetzt wurde, erhielt man 3-Prop-2-in-N-vinylpyrrolidon (**P-NVP**, **9**) und 3,3-Diprop-2-in-N-vinylpyrrolidon (**DP-NVP**, **10**), die säulenchromatographisch von einander getrennt wurden (Abbildung 3.15). Genau wie bei EVP (**1**) erhält man ein Enantiomeregemisch von **9**, was für weitere Reaktionen nicht weiter getrennt wurde.

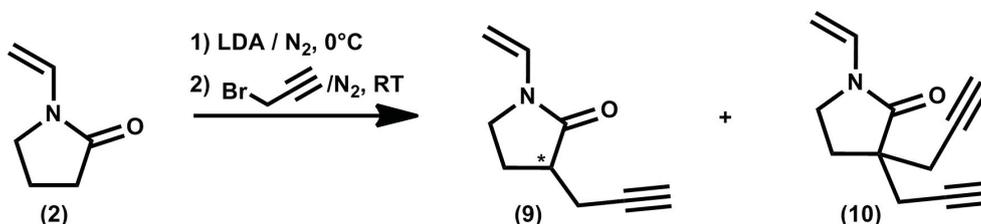


Abbildung 3.15: Synthese von 3-Prop-2-in-N-vinylpyrrolidon (**9**) und 3,3-Diprop-2-in-N-vinylpyrrolidon (**10**).

Zur Synthese des monofunktionalen CD-Azids wurde die literaturbekannte Route über das monofunktionale Mono-(6-O-(*p*-tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin (**Tosyl-CD**, **11**) gewählt und durch wenige Änderungen der Reaktionsbedingungen optimiert.^[55, 56, 63] Dabei erfolgt die Umsetzung des β CD mit dem sterisch anspruchsvollen Tosylchlorid zum Tosyl-CD (**11**). Durch den sterischen Anspruch des Tosylrestes und die topochemische Reaktionskontrolle wird das β CD regioselektiv nur an der primären OH-Gruppe angegriffen. Durch die Optimierung und genaue Einhaltung der Reaktionsbedingungen konnte eine Zweitsubstitution nahezu unterbunden werden. Das Matrix unterstützte Laserdesorption/ionisierung-Flugzeit-Massenspektrum, *eng.:* *matrix assisted laser desorption/ionization-time*

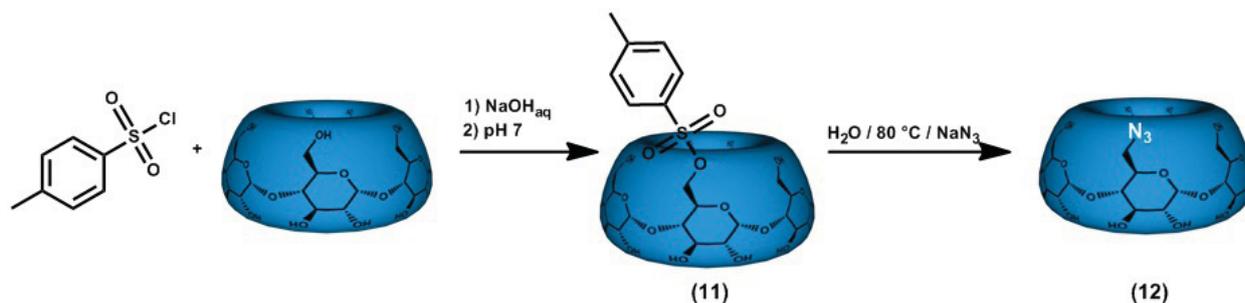


Abbildung 3.16: Synthese von Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin (**12**) über Mono-(6-O-(*p*-tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin (**11**) als Zwischenprodukt.

of flight-massspectrum (MALDI-TOF-MS), weist allerdings noch geringe Anteile an di-substituiertem β CD auf, was für den weiteren Reaktionsverlauf zunächst nicht von Bedeutung ist. Durch Zugabe von Natriumazid wurde an der Tosylfunktionalität nukleophil substituiert und es entstand Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin (**CD-Azid, 12**) (Abbildung 3.16).^[55, 56, 63, 113] Durch Umkristallisation in Wasser/Aceton konnte **12** vollständig von **11**, aber nicht von nativem β CD befreit werden, was im weiteren Verlauf ebenfalls nicht weiter stört.

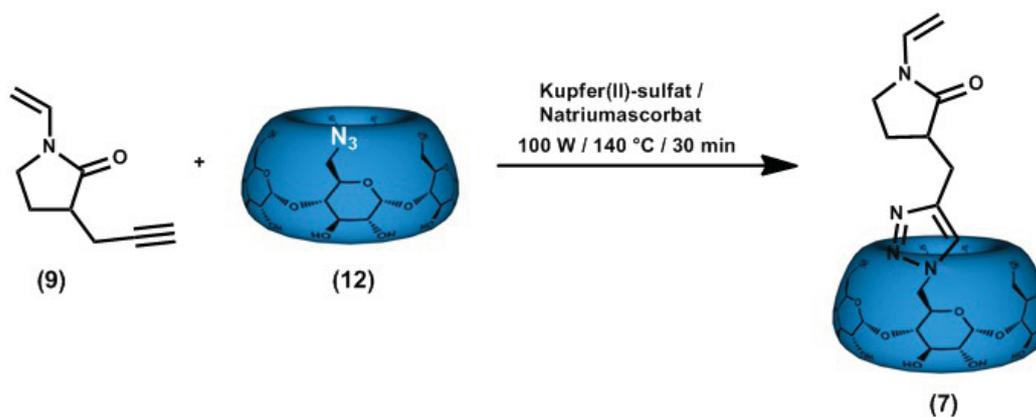


Abbildung 3.17: Synthese (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3H-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (**7**).

Durch die mikrowellenunterstützte Cu(I)-Click-Reaktion,^[111, 112] wurde aus **9** und **12** das neue monofunktionelle (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3H-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (**NVP-Click-CD, 7**) synthetisiert (Abbildung 3.17).^[63]

Durch Variation der Einsatzverhältnisse von Edukten und Katalysatorkomponenten konnte eine Optimierung der Synthese hinsichtlich des Umsatzes erzielt werden. Anstatt eines Verhältnis von 2:1 bezogen auf die Propargylkomponente wurden die Edukte equimolar eingesetzt. Weiterhin wurde das Verhältnis von Natriumascorbat und Kupfersulfat von 10:1 auf 20:1 erhöht, ebenso wie das Verhältnis der Edukte zur Kupfermenge. Die niedrigere Kupfermenge macht die Reaktion attraktiver für die Synthese medizinisch verwendbarer Produkte. Gleichzeitig wird die Reaktion effizienter, da mit weniger Katalysator ein höherer Umsatz erzielt

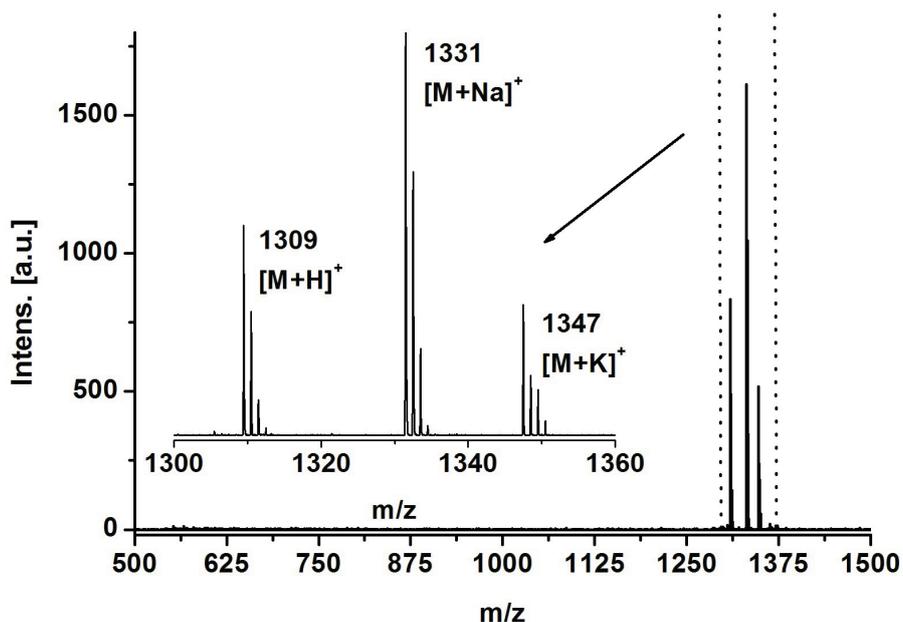
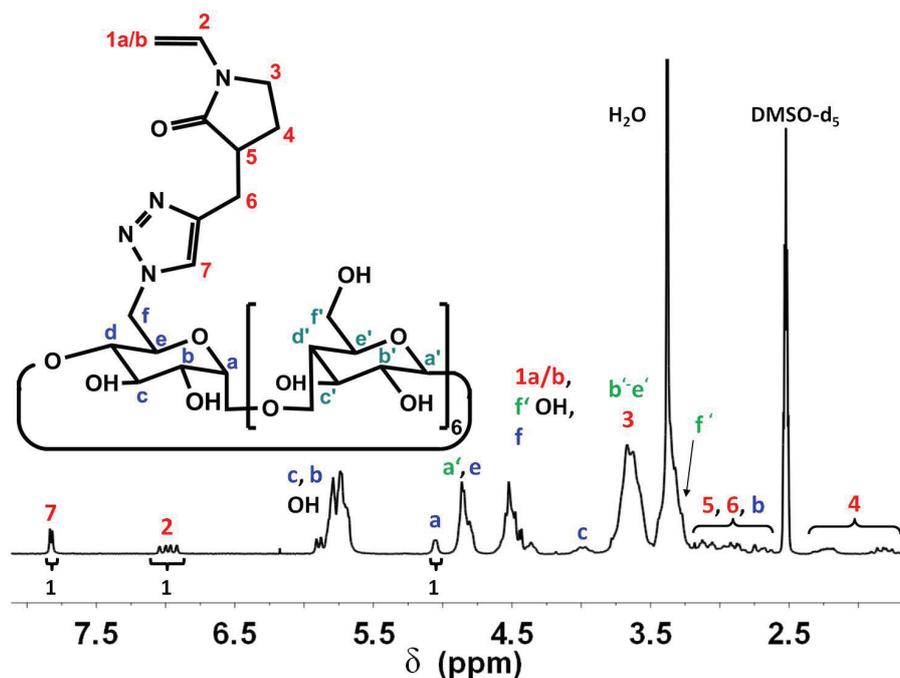


Abbildung 3.18: MALDI-TOF-MS von NVP-Click-CD (7).

wurde. Im MALDI-TOF-MS des Rohproduktes wurde kein Peak mehr für Edukt **12** gefunden, dafür aber ein Peak für disubstituiertes β CD-Monomer **7**. Durch einfaches Aufschlämmen in Wasser können alle Verunreinigungen aus dem Rohprodukt entfernt werden. Abbildung 3.18 zeigt das MALDI-TOF-MS des aufgereinigten Produkts, das nur noch Signale für ein monosubstituiertes NVP-Click-CD (**7**) ($M = \text{NVP-Click-CD}$) enthält. Auch im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Abbildung 3.19) konnten alle Signale eindeutig dem Produkt zugeordnet werden. Weitere Verunreinigungen sind nicht mehr auszumachen. Die Integrale der Signale 2 (einzelnes Proton der Vinylbindung), 7 (Proton am Triazolring) und a (Proton am C^1 der substituierten Glucoseinheit) zeigen ein Verhaltis von 1:1:1, was eine saubere Monosubstitution des β CD-Rings bestätigt.

Mittels DLS-Messungen 0,5 wt-% iger Lösungen von NVP-Click-CD (**7**) in Wasser und DMF wurden die Löslichkeit und das Aggregationsverhalten des Monomers untersucht. Dabei zeigte sich, dass sowohl in Wasser als auch in DMF größere Aggregate von ca. 200 nm gebildet wurden (Abbildung 3.20a). Die Selbstaggregation von β CD-Derivaten in Wasser ist bekannt und beruht auf der Komplexierung eines geeigneten Restes, der am β CD gebunden ist.^[114] Durch die Zugabe eines besseren Gastes mit höherer Komplexstabilitätskonstante, beispielsweise Kaliumadamantylcarboxylat (**Ad-K**), können die supramolekularen Überstrukturen aufgelöst werden. Es entsteht eine monodisperse Lösung. Dieses Verhalten wurde auch für NVP-Click-CD/Ad-K-Komplexe beobachtet (Abbildung 3.20b).

Abbildung 3.19: ^1H -NMR-Spektrum von NVP-Click-CD (7).

3.2.2 Synthese und Charakterisierung von Poly[(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon] (13)

Um Homo- oder Copolymere mit β CD-Seitengruppen zu erhalten, können zwei Wege verfolgt werden. Zum einen können die β CD-Reste in einer polymeranalogen Reaktion an ein bereits bestehendes Polymer angeknüpft werden, zum anderen können klassische Polymerisationen oder Copolymerisationen durchgeführt werden. Die Strategie der polymeranalogen Reaktion kommt zum Einsatz, wenn keine rein monofunktionellen β CD-Monomere hergestellt werden konnten, auf diese Weise kann eine Vernetzung des Materials weitestgehend verhindert werden. Liegt ein rein monofunktionelles Monomer vor, kann auf klassische Polymerisationsmethoden zurückgegriffen werden. Bisher konnten auf diesem Weg aber keine hohen Molekulargewichte erzielt werden. Zur Synthese eines NVP-Click-CD Homopolymers wurden beide Synthesewege ausprobiert.

Um CD-Azid (12) in einer polymeranalogen Reaktion anzubinden, muss zunächst ein P-NVP (9) Homopolymer hergestellt werden. Dies wurde in einer radikalischen Lösungspolymerisation in DMF und mit AIBN als Initiator versucht. Die Reaktion erwies sich allerdings als unbefriedigend in Ausbeute und Polymerisationsgrad. Selbst nach 48 h Reaktionszeit, die sich beim System EVP/NVP als mehr als ausreichend erwies, konnte nur ein Umsatz von 27 % bestimmt werden. Das MALDI-TOF-MS des Polymer zeigte Fragmente bis zu einem Polymerisationsgrad von maximal 14 Einheiten, was im Bereich von Oligomeren einzuordnen ist. Aus diesem Grund wurden klassische

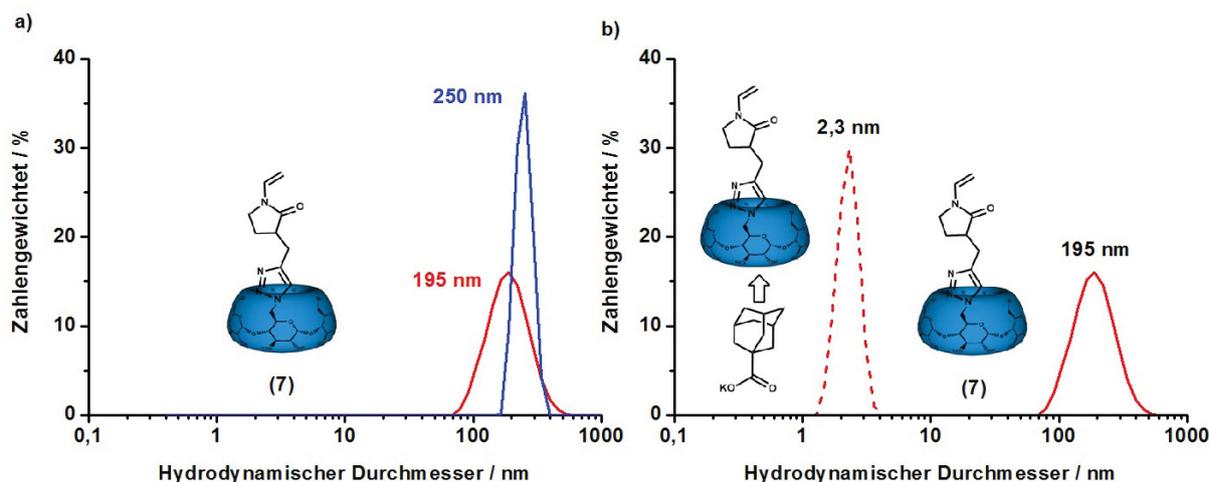


Abbildung 3.20: Zahlengewichtete Größenverteilung für a) 0,5 wt-% iger Lösungen NVP-Click-CD (7) in Wasser (—) und DMF (—) und b) 0,5 wt-% iger wässriger Lösungen von reinem NVP-Click-CD (7) (—) und des NVP-Click-CD (7)/Ad-K-Komplexes (- -).

Homo- und Copolymerisationen des β CD-Monomers **7** durchgeführt. Das Homopolymer Poly[[3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3H-1,2,3-triazol-4-yl]-*N*-vinylpyrrolidon] (**PNCCD**, **13**) wurde in einfacher Weise in einer radikalischen Lösungspolymerisation in DMF und mit AIBN als Initiator bei 60 °C synthetisiert (Abbildung 3.21). Das entstandene Produkt **13** war allerdings kaum wasserlöslich. Erst durch Zugabe von Ad-K konnte eine klare Lösung des Polymers erzeugt werden. Die schlechte Wasserlöslichkeit basiert vermutlich auf der schlechten Löslichkeit des β CD-Restes am Monomer durch die Bildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen. Zum einen können die β CD-Reste mit den primären OH-Gruppen, die für die Löslichkeit des β CD verantwortlich sind, Richtung Polymerrückgrat gerichtet sein. So sind die primären OH-Gruppen für die Solvensmoleküle schlechter erreichbar. Zum anderen

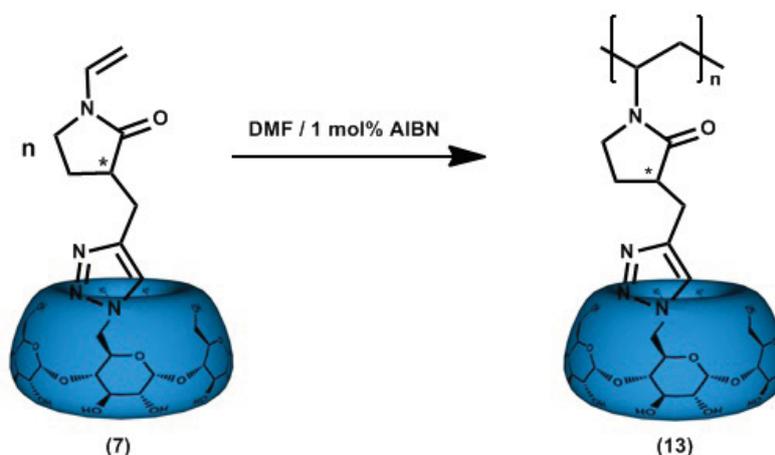


Abbildung 3.21: Homopolymerisation von NVP-Click-CD (7) zu PNCCD (13).

ist es möglich, dass sich die β CDs entlang der Polymerkette in Richtung ihres Dipolmoments ausrichten und intermolekulare Wasserstoffbrücken bilden. Der Aufbau einer Solvathülle wird auf diese Weise erschwert. Da die β CDs außerdem sterisch sehr anspruchsvoll sind, werden die für die Wasserlöslichkeit verantwortlichen Carbonylgruppen des NVP-Rückgrats abgeschirmt und die Wasserlöslichkeit sinkt. Durch die Zugabe des Ad-K werden supra-molekular ionische Gruppen in die Polymerkette eingeführt und durch die Abstoßung der Carboxylatanionen werden die Wasserstoffbrücken gelöst. Die Polymerknäule weiten sich auf und es wird besser löslich. Durch dieses Phänomen war es möglich, die Molmasse des PNCCD (**13**) mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld (AF^4) in Wasser zu bestimmen. Die Bestimmung der Molmasse mittels GPC in organischen Lösemitteln ist bei CD-Polymeren schwierig, da die CDs mit dem üblicherweise verwendeten vernetzten Polystyrol-Säulenmaterial in Wechselwirkung treten und daher nicht eluieren.

3.2.2.1 Bestimmung des Molekulargewichts mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld

Die AF^4 ist eine Ein-Phasen-Chromatographie Methode zur Bestimmung des Molekulargewichts, die ohne stationäre Phase auskommt. Die Trennung der Probe erfolgt durch die größen-spezifische Verteilung der gelösten Teilchen in einem laminaren Strömungsprofil. Ein Querfluss zu diesem laminaren Kanalfluss drückt dabei größere Teilchen an den Rand dieses Strömungsprofils, wodurch diese langsamer durch den Kanal transportiert werden (Abbildung 3.22). Über eine nachgeschaltete statische Lichtstreuung kann die absolute Molmasse der eluierenden Fraktionen bestimmt werden. Ein entscheidender Vorteil gegenüber der Trennung über eine stationäre Phase ist der Wegfall von Wechselwirkungen mit dieser stationären Phase und geringe Scherkräfte. Deshalb ist es auch möglich die Molmasse assoziativer Systeme, wie die des **13**/Ad-K-Komplexes, per AF^4 zu bestimmen.

$$F = \frac{V_x \cdot w}{V_0} \cdot f \quad (3.22)$$

F : Kraft

V_x : Querfluss

V_0 : Kanalfluss

w : Kanaldicke

f : Reibungskoeffizient

Betrachtet man die Kraft F (Gleichung 3.22), die während der Messung auf die Lösung wirkt, wird deutlich, wieso auch assoziative Systeme ohne Dissoziation vermessen werden können. F ist hauptsächlich von der Kanalgeometrie und den angelegten Flussstärken abhängig. Deshalb treten nicht so hohe Scherkräfte auf wie bei der GPC.

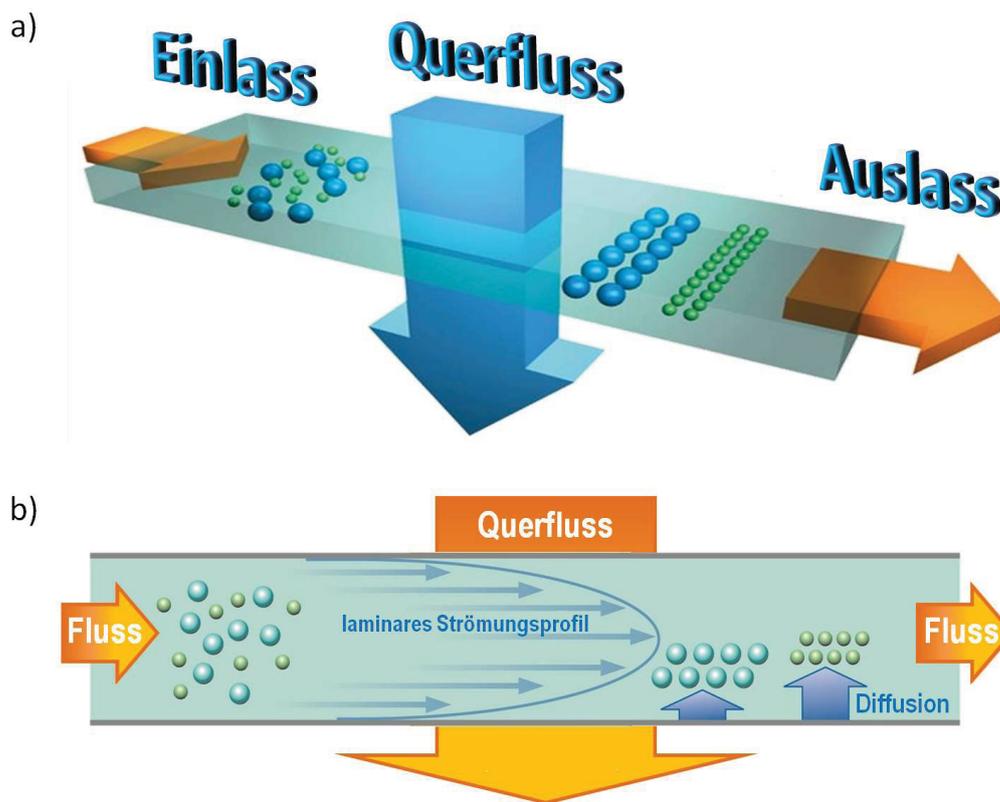


Abbildung 3.22: Schematische Darstellung der Trennung von Makromolekülen mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld; a) 3D-Modell des Kanals b) Seitenansicht des Kanals (mit freundlicher Genehmigung von postnova analytics).

Bei der Probenvorbereitung wurde die Polymerprobe mit soviel Ad-K versetzt bis sich das Polymer vollständig gelöst hatte. Dabei wird zur Bestimmung des mittleren Molekulargewichts des Polymers die Molmasse des NVP-Click-CD/Ad-K-Komplexes verwendet. Für \bar{M}_n wurde eine Masse von 12.310 g/mol bestimmt, was bei Berücksichtigung der großen Molmasse des NVP-Click-CD/Ad-K-Monomer-Komplexes von 1.526 g/mol , einem Polymerisationsgrad von 8 entspricht. Damit bewegt sich das entstandene Polymer im Bereich von Oligomeren, wie es bisher für alle literaturbekannten, linearen CD-Homopolymere gilt, die über einen radikalischen Mechanismus synthetisiert wurden.^[58, 59, 61]

Ein Wert von 1,9 für die PD spricht für einen Disproportionierungsabbruch der Polymerisation. Disproportionierungsabbrüche treten auf, wenn die Monomere sterisch anspruchsvolle Reste tragen, so wie hier den β CD-Rest. Das schlechte Homopolymerisationsverhalten und die geringe Molmasse sind vermutlich auf sterische Hinderung der Polymerisation durch die großen β CD-Reste zurückzuführen. Werden flexible, längere Spacer zwischen β CD und funktioneller Gruppe eingefügt, können auch Homopolymere mit höherem Polymerisationsgrad erzielt werden.^[115]

3.2.3 Synthese und Charakterisierung von Poly(*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (14)

Lineare CD-Copolymere können, genau wie CD-Homopolymere, über die bereits beschriebenen Methoden der polymeranalogen Reaktion und der klassischen Copolymerisation synthetisiert werden. Zur Synthese des Poly[(*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (P(NVP-*co*-NCCD), 14) via polymeraloger Reaktion wurde ein NVP/P-NVP-Copolymer hergestellt. An dieses sollte anschließend CD-Azid (12) geklickt werden. Die Reaktion wurde in DMF und mit AIBN als Initiator durchgeführt. Bei der Synthese erhielt man nach 48 *h* nur einen Umsatz von ca. 40 % und sehr niedrige Molmassen von $\bar{M}_w = 8.800 \text{ g/mol}$. Ein ähnliches Verhalten wurde auch schon für die Homopolymerisation von P-NVP (9) beobachtet. Da 9 so ein schlechtes Copolymerisationsverhalten zeigte, wurde 14 über eine freie radikalische Lösungspolymerisation von 7 und 2 in DMF mit AIBN als Initiator hergestellt.

Die Copolymerzusammensetzung von 10:1 (2:7) entspricht exakt dem eingesetzten Verhältnis der beiden Monomere. Sie wurde $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopisch über das Verhältnis des Integrals des Protons am Triazol-Ring bei 7,89 *ppm* und des Integrals der Protonen des Lactam-Rings von 1-2,5 *ppm* berechnet. Da das synthetisierte Copolymer im Gegensatz zum Homopolymer gut wasserlöslich ist, kann ohne die Zugabe von Ad-K das Molekulargewicht über die an eine GPC gekoppelte statische Mehrwinkellichtstreuung, *eng.*: *multi-angle-light-scattering* (MALS), in wässriger Lösung bestimmt werden. Hier funktioniert die Molmassenbestimmung mittels GPC, da im wässrigen Medium vernetzte Hydroxymethacrylat-Materialien als Säulenmaterial verwendet wurden, mit denen die β CD-Reste nicht in Wechselwirkung treten. Das Copolymer hat ein $\bar{M}_n = 16.850 \text{ g/mol}$ und ein $\bar{M}_w = 27.250 \text{ g/mol}$, mit einer PD von 1,6. Eine PD in diesem Bereich ist typisch für radikalische Reaktionen bei denen Monomere mit sterisch anspruchsvollen Resten beteiligt sind. Sie brechen meist durch Disproportionierung der Ketten ab und ergeben Polydispersitäten zwischen 1,5 und 2.

3.2.3.1 Bestimmung der Copolymerisationsparameter des binären Systems *N*-Vinylpyrrolidon/NVP-Click-CD

Durch die Untersuchungen des EVP/NVP-Systems wurde deutlich, dass die Anbindung einer Alkygruppe keinen nennenswerten Einfluss auf die Reaktivität des EVP (1) zeigt. Für einen Rest mit den Ausmaßen des β CD ist allerdings ein Einfluss auf die Reaktivität durch sterische Effekte zu erwarten. Deshalb wurden auch für das vorliegende System NVP (2)/NVP-Click-CD (7) die Copolymerisationsparameter bestimmt, um genauere Kenntnisse über das Copolymerisationsverhalten des CD-Monomers 7 gegenüber 2 zu erhalten. Bisher sind die Copolymerisationsparameter von CD-Monomeren im Prinzip nicht untersucht.^[44] Ein einziges Beispiel von

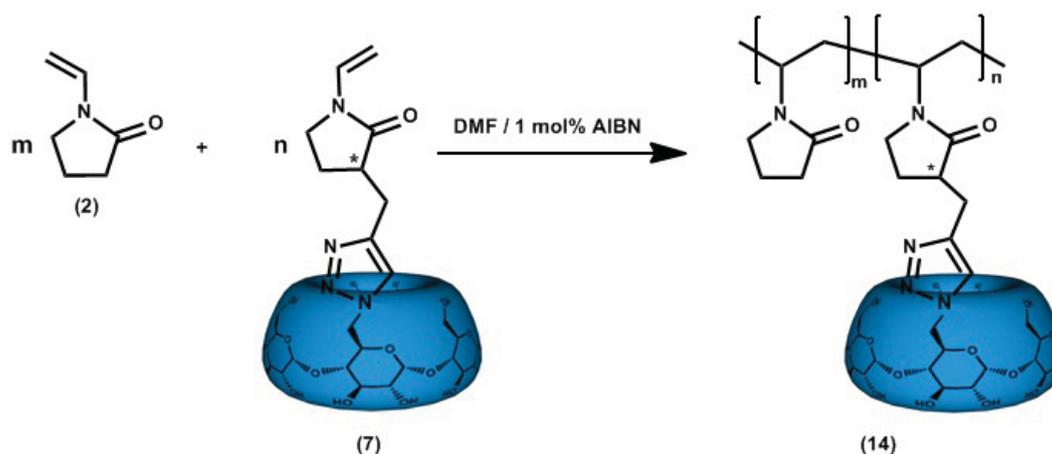


Abbildung 3.23: Copolymerisation von NVP (2) mit NVP-Click-CD (7) zum Copolymer P(NVP-co-NCCD) (14).

einem 2-Hydroxy-3-methacryloyloxypropyl- β -CD (CD-MAHP) ist berichtet, dass mit NVP und HEMA zur Bestimmung der Reaktivitäten copolymerisiert wurde.^[64] Die Ergebnisse können aber nur als Trendabschätzung dienen, da das verwendete CD-MAHP statistisch funktionalisiert wurde.^[110] Die bestimmten Parameter zeigen für beide Copolymerisationen, dass jeweils das CD-MAHP bevorzugt mit sich selber reagiert und nicht mit dem Comonomer. Aus der Bestimmung der Copolymerisationsparameter des NVP/CD-MAHP-Systems von $r_{NVP}=0,06$ und $r_{CD-MAHP}=0,93$ wird auch deutlich, dass NVP nur schlecht mit anderen Monomersorten polymerisiert. Diese Untersuchung bestätigt noch einmal den hier gewählten Ansatz ein NVP-Click-CD (7) herzustellen, wodurch eine einheitlichere Copolymerisation mit 2 zu erwarten ist. Die Bestimmung der Copolymerisationsparameter wurde nach der gleichen Methode durchgeführt, die schon in Kapitel 3.1.3.2 beschrieben wurde. Nach Aufstellung einer Kalibrierreihe (siehe Anhang I Abbildung 2) für beide Monomere wurden fünf Copolymerisationsansätze in DMF mit AIBN als Initiator und unterschiedlichen Monomerverhältnissen bis ca. 5 % Umsatz polymerisiert. Durch die Aufzeichnung der Reaktionskinetik wurde die Zeit bis zu einem Umsatz von 5 % ermittelt (siehe Anhang II Abbildung 5). Dazu wurde das Geschwindigkeitsgesetz erster Ordnung verwendet, und man erhält eine Reaktionszeit von 80 min. Um sicher unter einem Umsatz von 5 % zu bleiben wurde eine Reaktionszeit von 60 min gewählt. Der Restmonomergehalt wurde nach Abbruch der Reaktion mittels HPLC bestimmt.

Zur Berechnung der Copolymerisationsparameter wurden die drei Methoden nach Mayo-Lewis, Fineman-Ross und Kelen-Tüdös verwendet, die zu den Diagrammen in Abbildung 3.24 und den Parametern aus Tabelle 3.9 führen. Zur Bestimmung der Parameter nach Fineman-Ross wurden die Achsen vertauscht und beide Parameter aus der Steigung des Graphen bestimmt. Wie die Werte aus Tabelle 3.9 zeigen, weichen die Werte aus verschiedenen Methoden sehr viel mehr von einander ab, als bei der Bestimmung des NVP/EVP-Systems. Hier liegen Abweichungen für NVP-Click-CD (7) und NVP von 11 % und 54 % vor. Eine Ursache dafür könnten die sehr geringen Konzentrationen und Probenmengen sein mit denen gearbeitet wurde.

Tabelle 3.8: Einwaage zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter von NVP/NVP-Click-CD.

Molenbruch _{NVP-Click-CD} $\chi_{NVP-Click-CD}$	NVP-Click-CD (7)		NVP (2)		AIBN 0,8 mol-%
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol	
0,9	2,3	0,23	235,6	1,8	0,26 mg
0,7	6,9	0,63	183,2	1,4	0,26 mg
0,5	11,4	1,0	130,9	1,01	0,26 mg
0,3	15,2	1,44	79,1	0,64	0,26 mg
0,1	20,1	1,82	26,2	0,22	0,26 mg

Auffällig ist, dass sich die Werte von Kelen-Tüdös deutlich von den beiden anderen Methoden unterscheiden. Letztere liefern sehr nah beieinander liegende r-Werte nahe 1, die für einen statistischen Einbau der Monomere sprechen. Diese Werte bestätigen die Erwartung, dass ein zusätzlicher Rest in α -Position keinen weiteren Einfluss auf die Reaktivität der Doppelbindung hat, wie es schon bei der Copolymerisation von EVP/NVP gezeigt wurde. Die Methode nach Kelen-Tüdös hingegen liefert stark voneinander abweichende r-Werte, $r_{NVP-Click-CD} = 0,69$ und $r_{NVP} = 0,12$. Diese sprechen für eine bevorzugte Homopolymerisation von **7**. Auch ein solches Verhalten ist zu erklären. Es kann auf die in DMF vorliegenden großen Aggregate von **7** zurückgeführt werden. Durch diese lokal erhöhte Konzentration wird zunächst das CD-Monomer **7** in der näheren Umgebung eingebaut bis es verbraucht ist, und erst dann werden NVP-Einheiten angelagert. Betrachtet man ausschließlich die Größenordnung und die Lage der Wertepaare, kann die Copolymerisation von **7/2** auch zu den statistisch azeotropen Copolymerisationen gezählt werden, da beide r-Werte unter 1 liegen.

Zusammenfassend kann man die vorliegende Copolymerisation, als statistische Copolymerisation bezeichnen. Sowohl die Werte der bestimmten Reaktivitäten als auch das untersuchte Einbauverhältnis der Monomere, welches genau dem eingesetzten Verhältnis entspricht, belegen dies. Folglich ist es möglich ein maßgeschneidertes wasserlösliches NVP-Polymer mit β CD-Seitengruppen und einem genau definierten β CD-Gehalt zu synthetisieren.

Tabelle 3.9: Ergebnisse der bestimmten Copolymerisationsparameter.

Methode	$r_{NVP-Click-CD}$	r_{NVP}
Mayo-Lewis	0,85	0,84
Fineman-Ross	0,96	0,91
Kelen-Tüdös	0,69	0,12
Standardabweichung	11 %	54 %

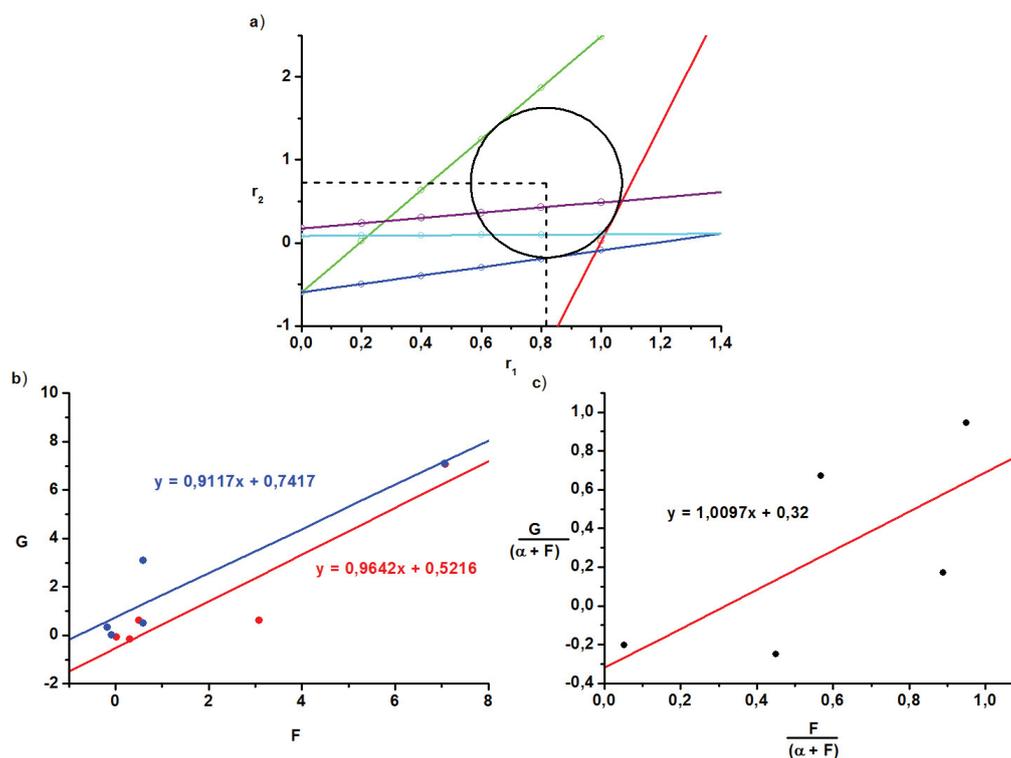


Abbildung 3.24: Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems NVP (2)/NVP-Click-CD (7) nach a) Mayo-Lewis b) Fineman-Ross c) Kelen-Tüdös.

3.2.4 Untersuchungen zur Komplexbildung des CD funktionalisierten Poly(*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (14) mit Phenolphthalein

Üblicherweise sind Komplexbildungskonstanten von polymergebundenem β CD niedriger als die von freiem β CD. [116] Die lineare Architektur von **14** lässt allerdings ein besseres Komplexierungsverhalten erwarten, da die β CD-Seitengruppen relativ gut zugänglich sein sollten. Das Komplexierungs- und Freisetzungsverhalten der polymergebundenen β CDs wurde mit dem Modell-Gast Phenolphthalein (PP) untersucht. In erste Linie fiel die Wahl auf PP, weil die Komplexierung mit einem deutlichen Farbwechsel von pink zu farblos einhergeht und diese sogar mit dem bloßen Auge zu beobachten ist. Die Abnahme der charakteristischen Absorption im sichtbaren Bereich bei 552 nm wurde mit der UV-Vis-Spektroskopie verfolgt und für die Berechnungen der Komplexbildungskonstante nach Scott herangezogen. [42, 117] Diese indirekte Methode fand bisher vielfach Anwendung auf dem Gebiet der CD-Chemie, um Komplexbildungen zu verfolgen und zu untersuchen. [63, 118–122] Zum Vergleich wurde in der vorliegenden Arbeit zusätzlich auch die isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) zur Messung der Komplexbildungskonstante und der thermodynamischen Daten verwendet.

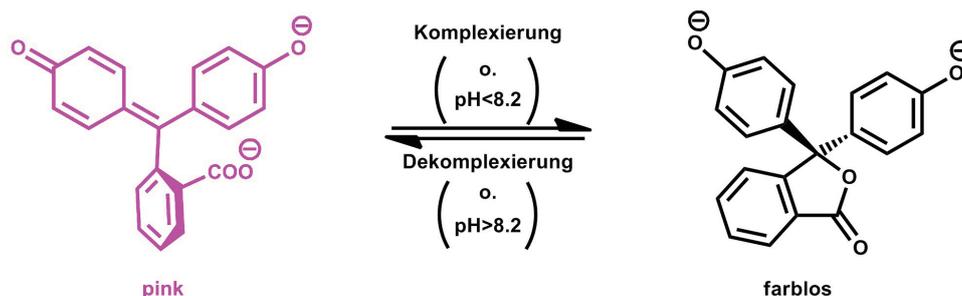


Abbildung 3.25: Ringschluss-Gleichgewicht von Phenolphthalein verursacht durch die Komplexbildung mit Cyclodextrin oder durch die Änderung des pH-Wertes.

3.2.4.1 UV-Vis-spektroskopische Bestimmung der Komplexbildungskonstante des polymergebundenen β -Cyclodextrin

Die UV-Vis-Spektroskopie ist eine indirekte Methode zur Bestimmung der Bindungskonstanten durch die Änderung der Intensität oder die Verschiebung einer Absorption. Die Komplexbildung von PP kann UV-Vis-spektroskopisch gut verfolgt werden, weil die Komplexbildung mit der Abnahme der charakteristischen Absorption von PP bei 552 nm verbunden ist. Dieser Farbwechsel wird durch einen intramolekularen Ringschluss des PP beim eintauchen in die Kavität des β CD hervorgerufen. Dabei wird das konjugierte π -System unterbrochen und das PP absorbiert nicht mehr bei seiner charakteristischen Wellenlänge im sichtbaren Bereich. Diese sterisch weniger anspruchsvolle Struktur liegt auch bei einem pH-Wert unter 8,2 vor (Abbildung 3.25). Führt man die Versuchsreihen bei einem pH-Wert von ca. 10 durch, bei dem also die offene Form vorliegt, kann über die Abnahme der Absorption mittels der Scott-Gleichung (Gleichung 3.23) die Komplexbildungskonstante berechnet werden.^[42, 117]

$$\frac{[CD]}{\Delta A_{552nm}} = \frac{[CD]}{[PP] \cdot \Delta \epsilon} + \frac{1}{[PP] \cdot \Delta \epsilon \cdot K} \quad (3.23)$$

$[CD]$; $[PP]$: totale molare Konzentrationen

ΔA_{552nm} : Differenz der Absorption nach der Zugabe von CD bei 552 nm

K : Komplexbildungskonstante

$\Delta \epsilon$: Differenz der Absorptionskoeffizienten von freiem und komplexiertem PP

Gleichung 3.23 gilt für 1:1 Komplexe, wie sie für PP erwartet werden.^[118] Trägt man nun $\frac{[CD]}{\Delta A_{552nm}}$ gegen $[CD]$ auf, kann die Komplexbildungskonstante K (M^{-1}) aus Gleichung 3.24 berechnet werden. Der Faktor 1000 dient dabei zur Anpassung der Einheiten von mM^{-1} auf M^{-1} . Außer über die Scott-Gleichung kann K auch über das Massenwirkungsgesetz (**MWG**) berechnet werden. Man erhält Gleichung 3.29 indem die unbekannt Konzentrationen $[CD \cdot PP]$ und $[CD]_f$ in Gleichung 3.26 durch Gleichung 3.27 und Gleichung 3.28 ersetzt werden. Bei bekannter Ausgangskonzentration von CD, PP und der Konzentration an

unkomplexiertem PP, bestimmt über eine PP-Kalibrierung (siehe Anhang I Abbildung 3), kann K über Gleichung 3.29 berechnet werden.

$$K = \frac{\text{Steigung}}{\text{Ordinatenabschnitt}} \cdot 1000 \quad (3.24)$$



$$K = \frac{[CD \cdot PP]}{[CD]_f \cdot [PP]_f} \quad (3.26)$$

$$[PP]_0 = [PP]_f + [CD \cdot PP] \quad (3.27)$$

$$[CD]_0 = [CD]_f + [CD \cdot PP] \quad (3.28)$$

$$K = \frac{[PP]_0 - [PP]_f}{[PP]_f \cdot ([CD]_0 - [PP]_0 + [PP]_f)} \quad (3.29)$$

$[PP]_0$; $[CD]_0$: Ausgangskonzentrationen von Gast und Wirt

$[PP]_f$; $[CD]_f$: Konzentrationen der unkomplexierten Gast- und Wirtmoleküle

$[CD \cdot PP]$: Konzentration des Komplex

Die Komplexierungsversuche wurden an P(NVP-co-NCCD) (**14**) in einer Pufferlösung (pH 10) durchgeführt. Das verwandte Copolymer weist ein β CD-Einbauverhältnis von 1:10 auf. Dieses wurde über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt. Abbildung 3.26a zeigt die UV-Vis-Spektren der sechs $50 \mu\text{M}$ PP-Lösungen bei Zugabe unterschiedlicher Konzentrationen ($0 \mu\text{M}$, $100 \mu\text{M}$, $200 \mu\text{M}$, $400 \mu\text{M}$, $800 \mu\text{M}$, $1600 \mu\text{M}$) von P(NVP-co-NCCD) (**14**). Die Absorbanz von PP wurde um die Absorbanz der reinen Polymerlösung reduziert aufgetragen, da die Polymerlösung selber schwach im beobachteten Bereich absorbiert. Wie erwartet zeigten die Lösungen mit steigender β CD-Konzentration eine Abnahme der Absorption bei 552 nm . Der lineare Verlauf des in Abbildung 3.26b gezeigten Scott-Diagramms bestätigt die Bildung eines 1:1-Komplexes des PP mit den β CD-Seitengruppen.^[118, 123] Mittels der Scott-Gleichung (Gleichung 3.24) konnte eine Komplexstabilitätskonstante von 13.100 M^{-1} berechnet werden. Über das MWG (Gleichung 3.29) wurde eine K von 11.800 M^{-1} berechnet. Damit weisen die beiden Werte nur eine geringe Abweichung von 4 % auf. Vergleichend wurden die gleichen Messungen mit freiem β CD und PP durchgeführt. Tabelle 3.10 zeigt die Gegenüberstellung der berechneten Konstanten. Wie erwartet ist K für das polymergebundene β CD etwas niedriger als für den

freien β CD Komplex. Auch die folgenden ITC-Messungen konnten dieses Verhalten bestätigen.

Die niedrigere Konstante der polymergebundenen β CDs wird vermutlich durch auftretende sterische Effekte der Polymerknäule verursacht. Zum einen könnten die Kavitäten im Innern eines Polymerkäuels liegen und wären damit schlechter zugänglich. Zum Andern könnten intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den β CDs auftreten oder sogar schwache Komplexe zwischen β CD und den NVP-Resten des Polymerrückgrats gebildet werden. Alle diese Effekte können die Komplexbildung des Systems beeinträchtigen.

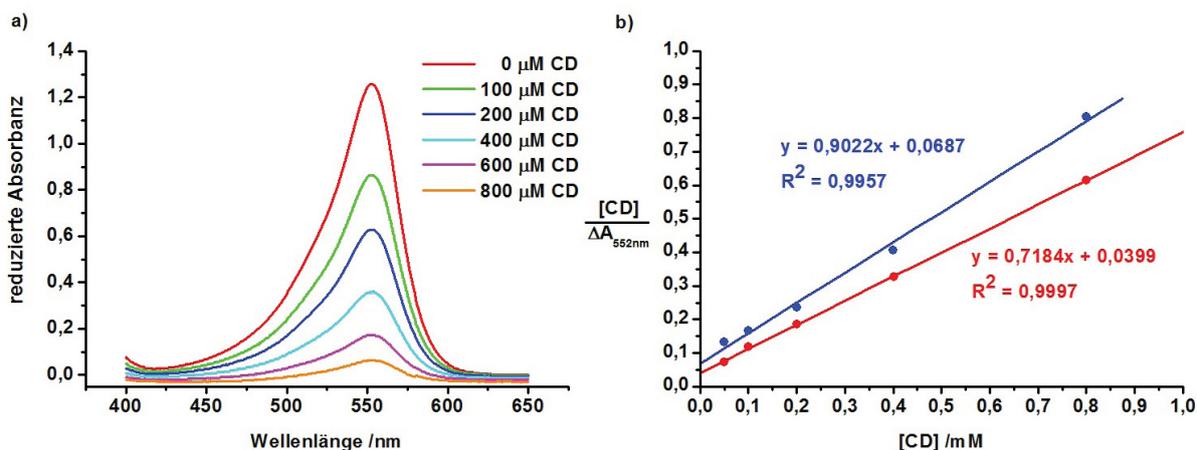


Abbildung 3.26: a) UV-Vis-Spektren 50 μ M PP-Lösungen (pH10) versetzt mit unterschiedlichen Konzentrationen von P(NVP-co-NCCD) (**14**); b) Auftragung nach der Scott-Gleichung zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante, β CD/PP-Modellsystem (\bullet), P(NVP-co-NCCD) (**14**)/PP-System (\bullet).

Tabelle 3.10: Mittels UV-Vis-Spektroskopie bestimmte Komplexbildungskonstanten des Systems P(NVP-co-NCCD) (**14**)/PP.

	K_{Scott} M^{-1}	K_{MWG} M^{-1}
P(NVP-co-NCCD) (14)	13.100	11.800
β CD	18.000	24.000

3.2.4.2 Thermodynamische Untersuchungen mittels isothermer Titrationskalorimetrie zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante des polymergebundenen β -Cyclodextrin

ITC ist eine direkte Methode zur Bestimmung der thermodynamischen Daten eines Systems. Dabei wird die Wärmeabgabe eines Systems während einer chemischen Reaktion oder Kom-

plexbildung aufgezeichnet. Aus den erhaltenen Daten eines einzigen Experimentes können alle thermodynamisch relevanten Daten wie ΔH und ΔS und die Komplexbildungskonstante K berechnet werden.

Ein beispielhaftes Experiment, bei dem die Gast-Lösung zur Wirt-Lösung zutitriert wird, könnte z.B. wie folgt aussehen:

Über eine temperierte Pipette, die gleichzeitig als Rührer dient, wird eine definierte Menge Gast-Lösung in die Messzelle mit einer definierten Menge Wirt-Lösung injiziert. Während des ITC-Experiments werden Referenzzelle und Messzelle durch feedback-kontrolliertes Heizen auf der gleichen Temperatur gehalten. Findet während des Experiments eine Reaktion statt, wird Wärme abgegeben oder aufgenommen und die Temperatur der Messzelle ändert sich. Diese Temperaturänderung wird durch das Einspeisen eines Differenzheizstroms $\frac{dq}{dt}$ an der Messzelle wieder ausgeglichen. Der Differenzheizstrom wird während des Experiments permanent aufgezeichnet. So entstehen die charakteristischen Kurven eines ITC-Diagramms. Durch Integration der Peaks erhält man für jede einzelne Injektion die freiwerdende Reaktionswärme Q . Auftragung dieser ergibt die Bindungsisotherme für das untersuchte System. Mathematisch können dann die Komplexbildungskonstante (K), Bildungsenthalpie (ΔH), Bildungsentropie (ΔS) und die Komplexstöchiometrie (n) über eine nicht lineare Regression für ein „One-Binding-Site“-Modell (Gleichung 3.30) bestimmt werden. „One-Binding-Site“ bedeutet dabei, dass es nur eine Art von Bindungsstelle gibt. Die Zahl pro Molekül ist aber nicht festgelegt. Neben diesem Modell gibt es weitere Modelle für kompliziertere Systeme mit unterschiedlichen Bindungsstellen oder sequenziellen Komplexierungsvorgängen. Diese werden hier nicht weiter erläutert. Die freie Bildungsenthalpie und Bildungsentropie können anschließend bei Kenntnis von K und der Bildungsenthalpie über die van 't Hoff-Gleichung und die Gibbs-Helmholtz-Gleichung (Gleichung 1.3) berechnet werden.

$$Q = \frac{n \cdot [CD]_0 \cdot \Delta H \cdot V_0}{2} \left[1 + \frac{[PP]_0}{n \cdot [CD]_0} + \frac{1}{n \cdot K \cdot [CD]_0} - \sqrt{\left(1 + \frac{[PP]_0}{n \cdot [CD]_0} + \frac{1}{n \cdot K \cdot [CD]_0} \right)^2 - \frac{4 \cdot [PP]_0}{n \cdot [CD]_0}} \right] \quad (3.30)$$

K : Bindungskonstante

n : Stöchiometrie

V_0 : Zellvolumen

$[CD]_0$: Anfangskonzentration von CD

$[PP]_0$: Anfangskonzentration von PP

Der kritische Parameter c (Gleichung 3.31), oder auch Wiseman-Parameter, beschreibt den Verlauf der Bindungsisotherme und gibt an, ob eine Messung zur Bestimmung von K und den thermodynamischen Daten geeignet ist. Er setzt sich aus der Anfangskonzentration des Wirtes multipliziert mit der gemessenen Bindungskonstante und der Stöchiometrie des Systems zusammen.^[124] Je höher dieser Wert ist, desto stärker ist die Bindung zwischen den beiden

Komponenten. Die Bindungsisotherme nimmt dann eine rechtwinklige Form an. Dabei entspricht die Höhe exakt der Bildungsenthalpie ΔH und der scharfe Übergang der Isothermen befindet sich am stöchiometrischen Gleichgewichtspunkt n bei dem molaren Verhältnis der beteiligten Komponenten. Der Verlauf der Kurve bleibt durch die Veränderung von K unverändert, solange der Wert für c bei mindestens 5000 liegt. Wird c durch die Verringerung der Wirt-Anfangskonzentration kleiner, wird der Übergang breiter und der Ordinatenabschnitt liegt niedriger als der tatsächliche ΔH -Wert. Folglich werden die Ergebnisse immer ungenauer. Bei sehr niedrigen Konzentrationen, aber auch niedrigen Bindungskonstanten wird die Isotherme sehr flach und ist nicht mehr aussagekräftig. Betrachtet man die Bindungsisothermen in Abbildung 3.27 wird ersichtlich, dass Isothermen mit einem c -Wert zwischen 5 und 500 ideal zur Bestimmung der Bindungskonstante K sind, da K dann der Steigung am Wendepunkt der Isothermen entspricht.

$$c = K \cdot [CD]_0 \cdot n \quad (3.31)$$

c : Wiseman-Parameter

K : Bindungskonstante

$[CD]^0$: Wirt-Konzentration

n : Stöchiometrie

Um die Komplexbildung eines polymeren Systems wie dem vorliegenden zu untersuchen, ist es wichtig die genaue Zusammensetzung des Polymers zu kennen. Durch die Bestimmung der Copolymerisationsparameter konnte ein statistischer Einbau des CD-Monomers **7** in das Copolymer **14** nachgewiesen werden. Desweiteren wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie der Anteil von βCD an Copolymer **14** auf 1:10 bestimmt. Die Masse einer Wiederholungseinheit besteht also aus zehn Einheiten **2** und einer Einheit **7**.

Abbildung 3.28 (oben) zeigt den Wärmefluss ΔQ in Abhängigkeit der Zeit für die mikrokalorimetrische Titration einer 0,56 mM gepufferten, wässrigen PP-Lösung mit einer 8,4 mM gepufferten Lösung von P(NVP-co-NCCD) (**14**). Zu Anfang des Experimentes wurde ein Injektionsvolumen von 3 μl gewählt, um im Anfangsbereich der Kurve eine höhere Auflösung zu erhalten. Im weiteren Verlauf wurden 5 μl Injektionen gewählt. Bei der Titration wird Wärme freigesetzt. Es handelt sich bei der Komplexbildung folglich um einen exothermen Vorgang, dessen Gleichgewicht zügig erreicht wird. Um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten, muss die Verdünnungswärme der Titration des Copolymers in das reine Lösemittel noch in einem gesonderten Experiment bestimmt und von den Messdaten abgezogen werden. Durch diese Korrektur wird die tatsächliche Wärmemenge betrachtet, die bei der Bildung des Komplexes frei wird. Aus den korrigierten Daten wird schließlich die Bindungsisotherme (Abbildung 3.28 unten) berechnet, an die die nicht lineare Regression des „One-Binding-Site“-Modells aus Gleichung 3.30 angelegt wird, um die Werte für n , K und ΔH zu bestimmen. Dieses Modell gilt, wie bereits

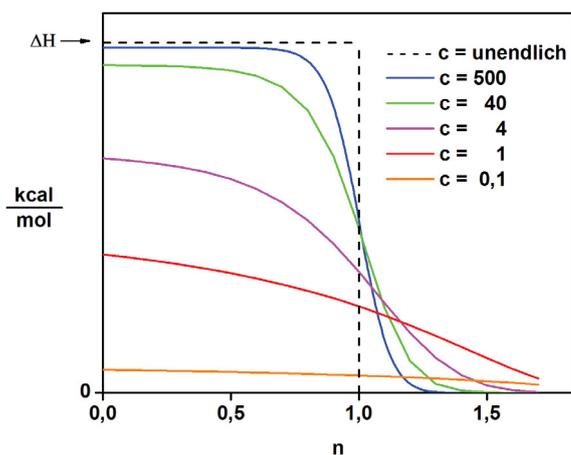


Abbildung 3.27: Simulierte Bindungsisothermen für verschiedene Werte des c -Parameters.

beschrieben, für voneinander unabhängige, gleichartige Bindungsstellen. Natürlich ist die Komplexbildung einzelner polymergebundener β CDs nicht vollständig unabhängig, von der Komplexbildung benachbarter β CD-Moleküle in der gleichen Polymerkette. In erster Näherung werden diese Effekte allerdings vernachlässigt, da die resultierende Funktion sonst unlösbar wäre.

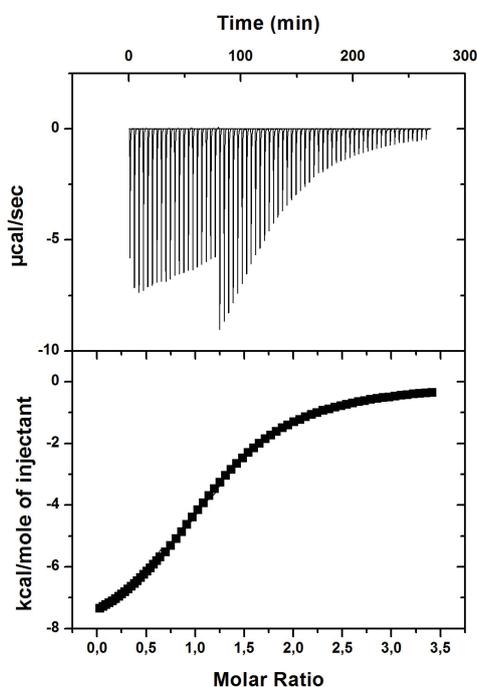


Abbildung 3.28: oben: aufgezeichnete ITC-Messkurve; unten: Berechnete Bindungsisotherme des Systems P(NVP-co-NCCD) (14)/PP.

Der Wendepunkt der Bindungsisotherme befindet sich im vorliegendem Experiment bei einem molaren Verhältnis der Komponenten von 1, und gibt somit eine Stöchiometrie n des Systems von 1:1 an. Die Steigung ergibt eine Komplexbildungskonstante von 8.040 M^{-1} , was deutlich niedriger ist, als die Konstante für die Komplexierung von PP mit freiem βCD . Diese hat einen Wert von 30.000 M^{-1} . Die Wiseman-Parameter für beide Messungen liegen im Bereich zwischen 5 und 500 der ideal zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante ist. Aus der Betrachtung der ermittelten thermodynamischen Daten des Systems (Tabelle 3.11), kann man zusätzliche Informationen über die Komplexierung erhalten. Zunächst liegt der absolute Wert der Bildungsenthalpie für das polymergebundene βCD um $1,5 \text{ kJ/mol}$ höher als die für freies βCD . Diese Differenz könnte durch zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen der Phenylringe des PP, mit den hydrophoben Methylengruppen der Lactamreste und des Polymerrückgrats erklärt werden. Der zusätzliche ungünstige Entropiebeitrag von $4,32 \text{ kJ/mol}$ könnte ebenfalls durch die zusätzlichen hydrophoben Wechselwirkungen entstehen. Solche Wechselwirkungen würden die Translations- und Rotationsfreiheitsgrade der Komplexe einschränken.^[41] Zudem wird die Mobilität des PP durch die Komplexierung mit polymergebundenem βCD mehr eingeschränkt, als durch die Komplexierung mit freiem βCD . Dadurch könnte ebenfalls ein Entropieverlust für das System entstehen.

Tabelle 3.11: Mittels ITC bestimmte thermodynamische Daten für die Systeme P(NVP-co-NCCD) (**14**)/PP und βCD .

	n	K M^{-1}	ΔH $\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$	T ΔS $\frac{\text{kJ}}{\text{mol}}$	c
P(NVP-co-NCCD) (14)	$1,21 \pm 0,0068$	8.040 ± 220	$-37,00 \pm 1,17$	-14,22	68
βCD	$1,06 \pm 0,0017$	30.000 ± 500	$-35,50 \pm 0,29$	-9,9	252

Tabelle 3.12 zeigt die Übersicht der Komplexbildungskonstanten, die mittels UV-Vis-Spektroskopie und isothermer Titrationskalorimetrie bestimmt wurden. Für das System **14**/PP liegen die Werte alle in der gleichen Größenordnung und es liegt eine Standardabweichung von 17 % vor. Die Konstanten des Systems βCD /PP liegen ebenfalls in der gleichen Größenordnung und zeigen auch eine Standardabweichung von 17 %. Wie erwartet, zeigt das polymergebundene βCD aufgrund zusätzlicher Wechselwirkungen mit dem Polymerknäuel, der βCD s untereinander und der eingeschränkten Mobilität der βCD s eine geringere Komplexbildungskonstante als das freie βCD .^[116]

Tabelle 3.12: Zusammenfassung der Komplexbildungskonstanten bestimmt über UV-Vis-Spektroskopie und ITC.

	$K_{UV-Scott}$ M^{-1}	K_{UV-MWG} M^{-1}	K_{ITC} M^{-1}
P(NVP-co-NCCD) (14)	13.100	11.800	8.040
β CD	18.000	24.000	30.000

3.2.4.3 Freisetzung des Phenolphthaleins durch Verdrängung mit Kaliumadamantylcarboxylat

Neben der Komplexierung ist natürlich auch die Freisetzung der Gäste von Bedeutung. Es gibt eine Vielzahl von Mechanismen, die zur Freisetzung der Gäste führen können. Beispielsweise kann der β CD-Ring enzymatisch oder durch einen niedrigen pH Wert abgebaut werden. Desweiteren gibt es Gäste, die in Abhängigkeit der Temperatur aus CDs herausdiffundieren. Der Gast kann auch durch einen konkurrierenden Gast, der mit β CD Komplexe mit größerer Stabilität bildet verdrängt werden. Freisetzungsversuche wurden im Rahmen dieser Arbeit durch den zuletzt genannten Verdrängungsmechanismus durchgeführt (Abbildung 3.29). Hierfür wurde Kaliumadamantylcarboxylat (Ad-K) verwendet. Es ist eines der Moleküle, das mit die höchste bekannte Komplexbildungskonstante mit β CD aufweist (ca. $40.000 M^{-1}$). Ad-K sollte deshalb in der Lage sein PP, das ein K von $30.000 M^{-1}$ hat, aus der Kavität zu verdrängen.^[43] Da das PP in seiner freien Form pink gefärbt ist, ist diese Reaktion, wie Abbildung 3.29 zeigt, sehr gut optisch mit bloßem Auge zu verfolgen. Bei der Zugabe von Ad-K findet sofort ein Farbwechsel von farblos zu pink statt, was für eine sehr schnelle Gleichgewichtseinstellung spricht.

3.2.5 Zusammenfassung

Es ist gelungen, ein lineares auf NVP basiertes Polymer mit β CD-Seitengruppen zu synthetisieren. Der β CD-Gehalt des Polymers ist durch das eingesetzte Monomerverhältnis steuerbar. Dieses konnte durch $^1\text{H-NMR}$ -spektroskopische Untersuchungen und durch die Bestimmung der Copolymerisationsparameter gezeigt werden. Die Bestimmung der Komplexbildungskonstante der kovalent gebundenen β CDs an Copolymer **14** mit PP zeigen im Mittel ein K von $11.000 M^{-1}$. Folglich sind die monovalent gebundenen β CDs immer noch gute Wirte für entsprechende Gäste. Ein solches Polymer kann vielfältige Anwendungen finden, z.B. als Wirkstofftransporter oder als Träger für Katalysatoren.

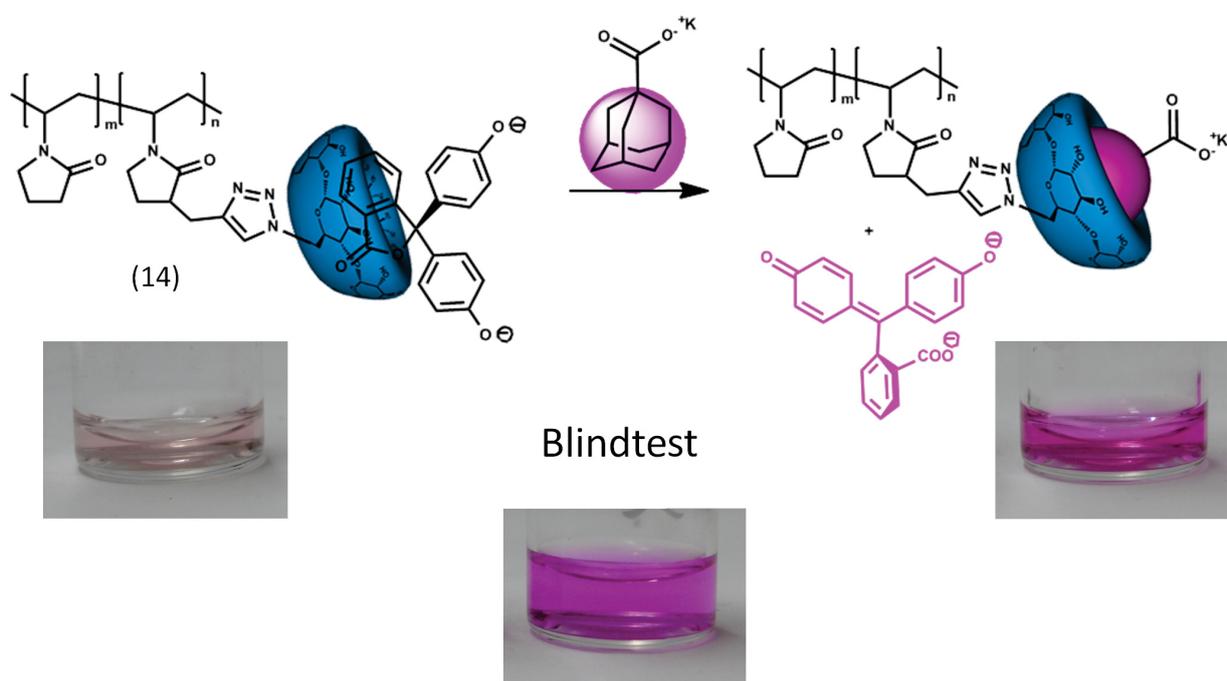


Abbildung 3.29: Verdrängungsmechanismus des Phenolphthalein aus der Kavität der polymergebundenen Cyclodextrine durch Kaliumadamantylcarboxylat.

3.3 Dentalkomposite mit antibakteriellen Eigenschaften basierend auf Triclosan

Die Entwicklung neuer Füllungskomposite, die antibakteriell wirken und damit die bakterielle Plaquebildung auf der Kompositoberfläche verhindern, ist für Anwendungen in der Dentalmedizin von großem Interesse. In Zusammenarbeit mit der Poliklinik für Zahnerhaltung der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf wurde deshalb an der Bereitstellung antibakteriell wirksamer Dentalkomposite gearbeitet. Als antibakterieller Wirkstoff wurde Triclosan (**TRI**, **15**) gewählt, da es bereits vielfach verwendet wird und hinsichtlich seiner zahnmedizinischen Anwendbarkeit gut untersucht ist. Triclosan (Abbildung 3.30) ist ein antimikrobieller Breitband-Wirkstoff, der antibakterielle, antifungizide und antivirale Wirkungen zeigt.^[125] In den letzten 30 Jahren fand TRI sowohl in Konsumentenprodukten, als auch im professionellen Gesundheitswesen vielfache Anwendung. Es ist beispielsweise in Seifen, Deodorants oder Zahnpastas sowie Mundspülungen zu finden.^[126]

Mitte der 1970er wurde zunächst, eine unspezifische biozide Wirkung auf die Funktion und Struktur von Zellmembranen vermutet.^[126] Untersuchungen Ende der 1990er zeigten, dass die primäre Wirkung auf dem Eingriff in den bakteriellen Fettsäure-Biosyntheszyklus basiert. Dabei blockiert das Triclosan als zielgerichteter Inhibitor die Enoyl-[Acyl-Carrier-Protein] Reduktase FabI durch Imitation des natürlichen Substrats. Es bildet stabile tertiäre FabI-NADH⁺-TRI Komplexe durch Wechselwirkungen an Aminosäureresten, die die aktive Bindungsstelle des Enzyms bilden.^[127, 128] Dennoch kann bei genügend hohen Konzentrationen die beeinflussende Wirkung auf die Membranstruktur und -funktion als sekundärer Effekt des Triclosans beobachtet werden.^[126]

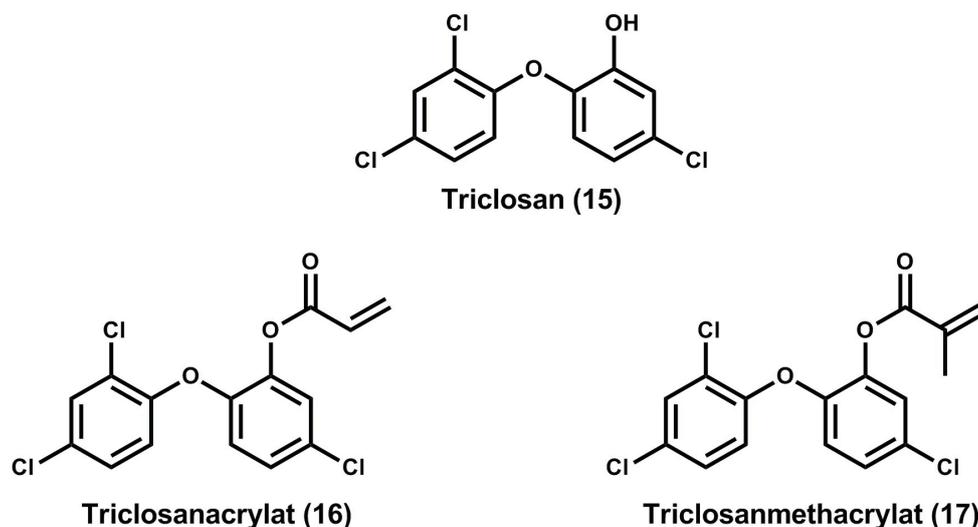


Abbildung 3.30: Strukturen von Triclosan (**15**), Triclosanacrylat (**16**) und Triclosanmethacrylat (**17**).

Zur Erzielung eines antibakteriell wirkenden Füllungskomposits fanden bisher zwei Konzepte Anwendung. Die erste Möglichkeit ist die Zugabe entsprechender bakterizider Wirkstoffe als Additive in das Füllungskomposit. Dadurch werden allerdings die mechanischen Eigenschaften oft stark beeinträchtigt.^[82, 83] Eine zweite Variante ist die kovalente Bindung von funktionalisierten polymerisationsfähigen Wirkstoffen in der Kompositmatrix. Ein Beispiel dafür sind die Arbeiten von Oh *et al.*, in denen Triclosanacrylat (**TRI-A**, **16**) und Triclosanmethacrylat (**TRI-MA**, **17**) in Modellpolymermatrices einpolymerisiert wurden. Anschließend wurde auf diesen das Bakterienwachstum von *Pseudomonas aeruginosa* und *Staphylococcus aureus* beobachtet.^[84, 129, 130] Die Tests ergaben eine gesteigerte bakterizide Wirkung im Vergleich zu den wirkstofffreien Materialien.

Zur Überprüfung wurden die Methoden nach Oh *et al.* in dieser Arbeit adaptiert. Dies wäre der einfachste Syntheseweg zu einem kommerziell verwendbarem Füllungskomposit mit antibakteriellen Eigenschaften. **16** und **17** wurden synthetisiert und von der Poliklinik für Zahnerhaltung für die Herstellung von Füllungskompositen verwendet. Diese wurden hinsichtlich ihrer antibakteriellen Wirksamkeit und mechanischen Eigenschaften untersucht.

3.3.1 Untersuchung der antibakteriellen Wirkung von kovalent in Dentalkompositen gebundenem Triclosan

Zur kovalenten Einbringung in die Füllungskomposite wurden in der vorliegenden Arbeit die polymerisationsfähigen (meth)acrylierten Triclosan-Monomere TRI-A (**16**) und TRI-MA (**17**) (Abbildung 3.30) durch Umsetzung von **15** mit Acrylsäurechlorid und Metacrylsäurechlorid synthetisiert. Diese wurden als Comonomere in eine kommerziell verwendete Kompositmischung beigemischt. Durch Polymerisation unter dentalen Standardbedingungen wurden die Wirkstoffmonomere **16** und **17** dann in die Matrix einpolymerisiert. Die Untersuchungen der wesentlichen Materialeigenschaften (Biegefestigkeit, Elastizitätsmodul, Wasseraufnahme, Wasserlöslichkeit und Polymerisationsschrumpf) zeigten keine signifikanten Änderungen im Vergleich zum Standardkomposit. Der Einbau der Monomere **16** und **17** hat demnach keinen wesentlichen Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften des ausgehärteten Kompositmaterials. Die Probenvorbereitungen und Messungen der mechanischen Eigenschaften wurden von der Poliklinik für Zahnerhaltung durchgeführt und zur Verfügung gestellt. Die genauen Zusammensetzungen der Komposite und die Ergebnisse der Messungen sind im Anhang A III tabellarisch aufgeführt.

Zur Überprüfung des antibakteriellen Effekts wurden die hergestellten Prüfkörper zunächst einem Screening-Test unterzogen. Dafür wurden Standardprüfkörper ohne TRI-Monomere, und die Prüfkörper, die jeweils einpolymerisiertes **16** und **17** enthielten, 24 h und 48 h auf *Streptococcus mutans* kultivierten Agarplatten unter anaeroben Bedingungen inkubiert. Entgegen den Erwartungen und Angaben aus der Literatur^[129, 130] zeigten die Komposite mit kovalent gebundenem Wirkstoff keinen signifikanten bakteriziden Effekt im Vergleich zu den Standardkompositen. Abbildung 3.31 zeigt Rasterelektronenmikroskop (REM)-Aufnahmen

3.3 Dentalkomposite mit antibakteriellen Eigenschaften basierend auf Triclosan

der verschiedenen Prüfkörper. Die kugelförmigen Körper auf der Kompositoberfläche sind die gewachsenen Bakterien. Nach 48 *h* ist für alle Probenkörper eine ähnlich starke Besiedlungsdichte mit Bakterien zu sehen. Nach 24 *h* Inkubation weist das Standardkomposit sogar eine deutlich geringere Bakteriendichte auf als die triclosanhaltigen Komposite.

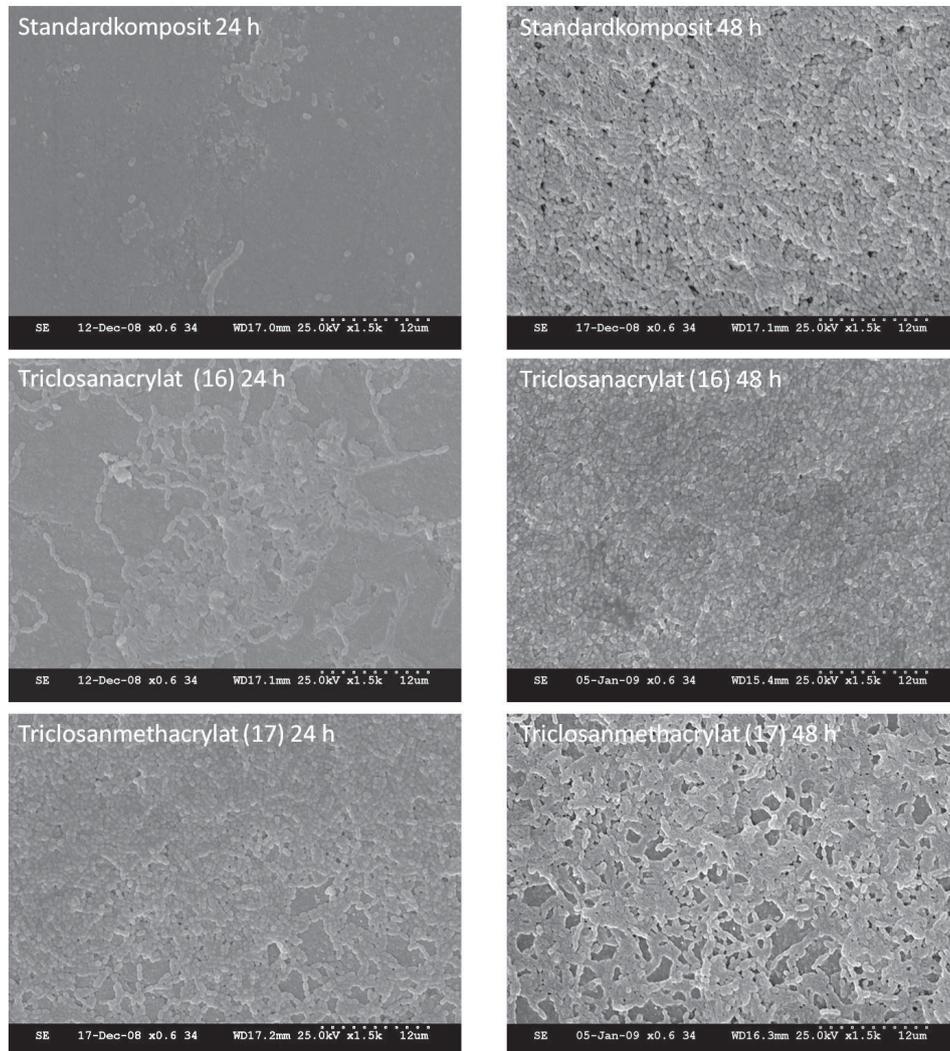


Abbildung 3.31: REM-Aufnahmen der bakterienbesiedelten Prüfkörper, ohne und mit TRI-Monomeren **16** und **17**, nach 24h und 48h Inkubationszeit.

Wäre der Wirkmechanismus des TRI nur auf die Funktion und Struktur der Zellmembran bezogen, hätte auch der kovalent gebundene Wirkstoff an der Oberfläche des Komposits eine Wirkung zeigen können. Anhand des ungehinderten Bakterienwachstums wird aber deutlich, dass durch die kovalente Bindung die bakterizide Wirkung ausbleibt. Folglich ist eine Freisetzung des TRI aus der Kompositmatrix in die Umgebung notwendig, damit es von Bakterien aufgenommen wird und wirken kann.^[127, 128] Die bisher verwendete Esterbindung ist allerdings zu stabil, um eine Freisetzung des TRI zu ermöglichen. Entgegen den Erwartungen führte dieses Konzept also nicht zum angestrebten Ziel einer antibakteriell wirkenden Zahnfüllung. Dennoch ist eine kovalente Bindung des Wirkstoffes in der Kompositmatrix nicht ausgeschlos-

sen. Die Bindung sollte allerdings ausreichend labil sein, um den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum abzugeben.

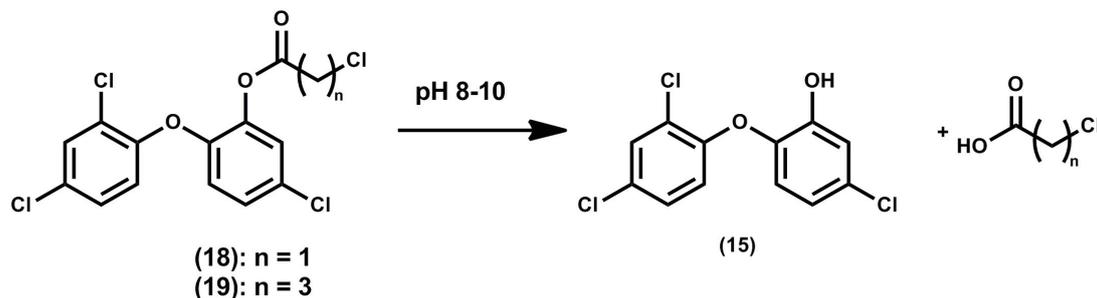


Abbildung 3.32: Hydrolyse der Triclosanchloressigsäureester TRI-CIA (**18**) und TRI-CIB (**19**) unter milden basischen Bedingungen.

Eine Möglichkeit die Freisetzung des Triclosans aus dem Komposit zu erzielen, ist die Hydrolysegeschwindigkeit der Esterbindung zu erhöhen.^[131] Durch die Wahl geeigneter Spacer mit benachbarten elektronenziehenden Gruppen kann die Polarität der Esterbindung beeinflusst werden. Dazu wurden die ω -Chlorcarbonsäureester Triclosan-2-chloracetat (**TRI-CIA**, **18**) und Triclosan-4-chlorbutanoat (**TRI-CIB**, **19**) des Triclosans hergestellt. Zur Einführung einer polymerisierbaren Gruppe sollte anschließend eine Quaternisierung mit N,N-(Dimethylamino)ethyl-methacrylat (**DMAEMA**, **20**) durchgeführt werden (Abbildung 3.33). Die Wahl fiel hier auf die Quaternisierungsreaktion, da quaternisierte Ammoniumsalze selber bereits einen bakteriziden Effekt zeigen können.^[132, 133] Der elektronenziehende Chlorsubstituent an **18** in α -Stellung verursachte allerdings eine viel zu schnelle Hydrolyse (Abbildung 3.32). Da **18** bei Kontakt mit Wasser sofort wieder zu Triclosan und Chloressigsäure zerfällt, was mittels ¹H-NMR-Spektroskopie nachgewiesen wurde, wurden weitere Versuche mit dem stabileren TRI-CIB (**19**) durchgeführt. Durch den größeren Abstand zwischen Chloratom und Esterbindung kann die Hydrolysegeschwindigkeit wieder verringert werden. Während der Quaternisierungsreaktionen mit DMAEMA (**20**) entstanden allerdings immer gummiartige vollständig unlösliche Produkte, die eine analytische Untersuchung nicht zuließen. Deshalb war es bisher nicht möglich ein quaternisiertes Triclosanmonomer zu isolieren und zu untersuchen.

Ein weiterer denkbarer Weg zur Synthese polymerisationsfähiger Triclosanderivate mit hydrolyseempfindlichen Esterbindungen ist die Verwendung von polymerisationsfähigen Aminosäure-Derivaten als Spacer. Sie tragen in α -Position unterschiedliche Reste, die einen Einfluss auf die Hydrolyse nehmen können. In diesem Zusammenhang sind die proteinogenen Aminosäuren besonders geeignet, da ihre Verwendung im Körper unbedenklich ist.

Vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse wurde ein weiteres Konzept zur Realisierung eines antibakteriellen Füllungskomposits entwickelt. Dieser Ansatz basiert auf der Synthese von Trägersystemen, die das Triclosan supramolekular in eine Kompositmatrix einbinden. Durch

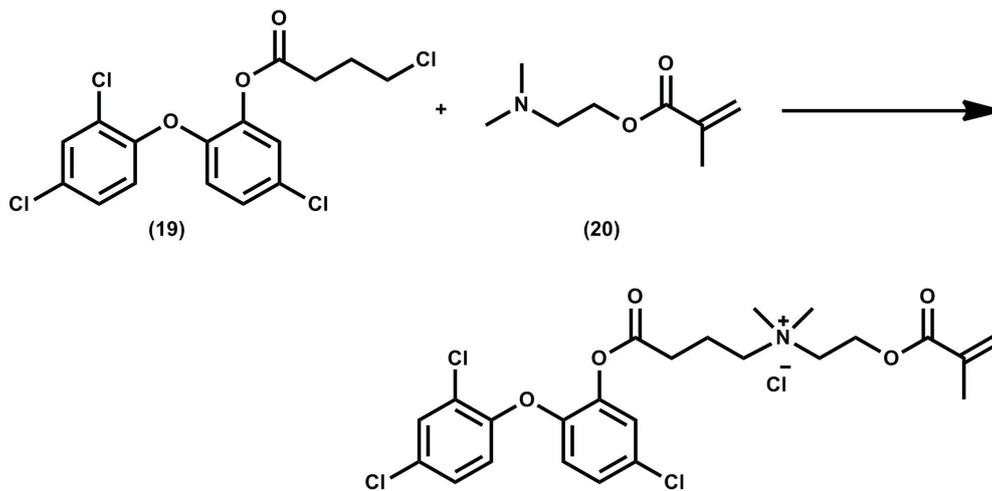


Abbildung 3.33: Quaternisierungsreaktion von TRI-CIB (19) mit DMAEMA (20).

die supramolekulare Bindung des Wirkstoffes soll eine kontinuierliche Abgabe gewährleistet werden.

3.3.2 Supramolekulare Bindung von Triclosan an polymerisationsfähige β -Cyclodextrine

Das neuentwickelte Konzept, dass eine ungehinderte Freisetzung des Triclosans aus dem Füllungskomposit garantieren soll, basiert auf der Verwendung von polymerisationsfähigen β CD-Derivaten. Sie sollen das Triclosan supramolekular binden und selber kovalent in die Kompositmatrix eingebunden werden. Dieses Vorgehen soll eine ungehinderte Freisetzung des Wirkstoffes aus dem Komposit gewährleisten, die zur vollen Entfaltung der bakteriziden Wirkung nötig ist. In der Literatur wird die Bildung von Wirt-Gast-Komplexen zwischen TRI und β CD und β CD-Derivaten mehrfach berichtet.^[48, 134, 135] Die Arbeitsgruppen Loftsson *et al.* und Mura *et al.* kommen dabei allerdings nicht auf einheitliche Ergebnisse. Während Mura *et al.*^[135] eine Komplexierung mittels UV-Vis-Spektroskopie und nach der Methode von Higuchi und Connors nachgewiesen haben,^[42] konnten Loftsson *et al.*^[48, 134] keinen Nachweis für eine Komplexierung erbringen. Auf Grund der ambivalenten Ergebnislage in der Literatur wurden eigene Untersuchungen durchgeführt, um schließlich die Komplexierbarkeit von Triclosan eindeutig zu bestimmen. Dazu wurden Modell-Versuche zur Komplexierung von TRI mit β CD, statistisch methacryliertem (1,8) β -Cyclodextrin (randomly methylated β -Cyclodextrin (**RaMe β CD**)) und den in der Literatur bereits untersuchten Derivaten Hydroxypropyl- β -Cyclodextrin (**HP- β CD**) und γ -Cyclodextrin (γ CD) durchgeführt. Als Methode zur Bestimmung der Komplexstabilitätskonstanten wurde die ITC verwendet. Die Werte wurden mit den Literaturwerten verglichen.^[48, 134, 135] Die verschiedenen CD-Derivate wurden untersucht, da die Bildung der Komplexe von der Art des Substituenten, vom Substitutionsgrad, von der Position der Substituenten oder auch von der Ringgröße stark beeinflusst werden.

Die Trägersysteme basieren auf mono- und statistisch methacrylierten β CD-Derivaten, die das Triclosan supramolekular binden und anschließend in eine Polymermatrix einpolymerisiert werden sollten. Derartige Materialien wurden bereits in Kompositmischungen einpolymerisiert, die hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften untersucht wurden und keine signifikanten Veränderungen zeigten.^[85–87] In dieser Arbeit wurden die β CD-Derivate Mono-(6-methacryl-6-desoxy)- β -cyclodextrin (**mono-MMA-CD, 21**) und Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin (**stat-MMA-CD, 22**) auf möglichst einfachen Syntheserouten hergestellt.^[58, 85] Durch die unterschiedlichen Substitutionsgrade können die β CD-Derivate an unterschiedlichen Stellen in das Material einpolymerisiert werden. Das stat. methacrylierte Monomer **22** ist ein Vernetzter, der üblicherweise tiefer im Material eingebaut wird. Das monosubstituierte β CD **21** könnte hingegen auch an den Grenzflächen des Materials eingebaut werden. Mittels ITC wurden die β CD-Derivate auf ihre generelle Komplexbildungsfähigkeit untersucht. Hierfür wurde sowohl Ad-K als Modellschubstanz, als auch Triclosan verwendet.

3.3.2.1 Synthese und Charakterisierung von monomethacryliertem β -Cyclodextrin (21)

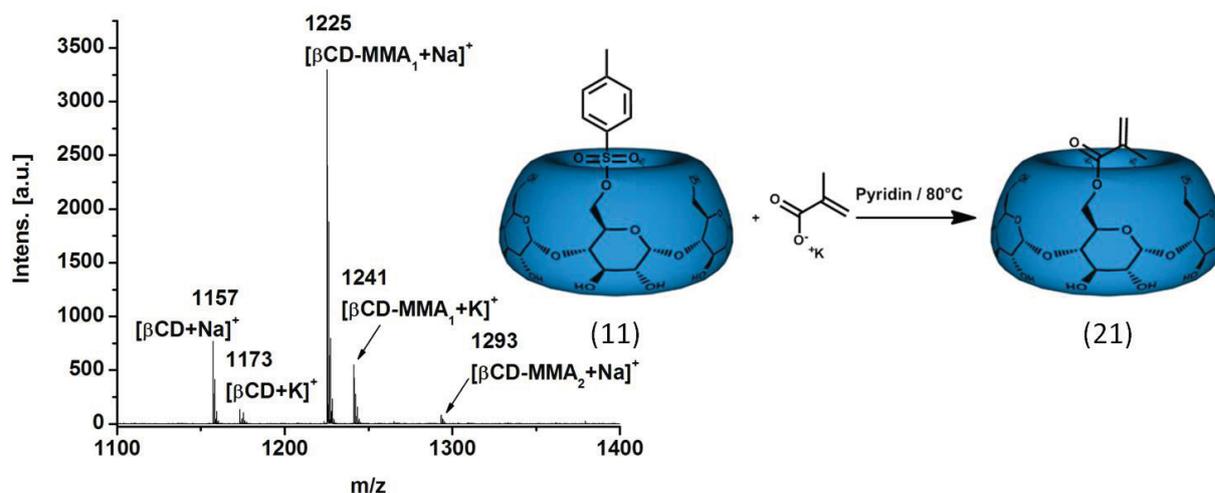


Abbildung 3.34: MALDI-TOF-MS und Synthese von mono-MMA-CD (21).

Monoacryliertes β CD wurde als erstes polymerisationsfähiges monofunktionelles β CD-Derivat 1975 von Furue und Harada beschrieben. Die direkte Synthese findet über eine Veresterung einer der sekundären OH-Gruppen des β CD mit *p*-Nitrophenylacrylat statt. Über aufwändige Reinigungsschritte wird eine geringe Ausbeute von ca. 20 % erzielt. Anschließend wurde das Monomer homopolymerisiert, wobei aber nur ein Polymerisationsgrad von ca. 8 erreicht wurde.^[58–60] Als weiteren Ansatz zur Synthese eines mono- β CD-Derivates beschrieben Easton *et al.* eine indirekte Synthese über die vielverwendete Vorstufe mono-Tosyl- β CD mit sowohl Caesiumacrylat, als auch Caesiummethacrylat.^[136] Das resultierende mono(meth-)acrylierte

β CD wurde allerdings nicht für die Polymerisation verwendet, sondern diente als Katalysator zur Synthese von Isoxazolinen. Für dieses monoacryl- β CD konnte eine weitaus höhere Ausbeute von 76 % im Vergleich zur Methode von Furue erzielt werden. Die Ausbeute für das methacryl- β CD bewegte sich allerdings im gleichen Bereich von ca. 29 %. Auch wenn teilweise höhere Ausbeuten erzielt werden konnten ist der Syntheseweg durch die Verwendung von Caesium-Verbindungen sehr teuer. Aus diesem Grund wurde die Synthese nach Easton *et al.* modifiziert. Zur Herstellung des Methacrylatsalzes wurde die bedeutend günstigere Base Kaliumhydroxid an Stelle des Caesiumhydroxids verwendet. Die Synthese des Tosyl-CD (**11**) wurde bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben und es entsteht in guter Ausbeute das mono-Tosyl-CD nur mit einem sehr kleinen Anteil disubstituiertem Produkt. Die Herstellung von Kaliummethacrylat erfolgte ebenfalls in einer einfachen Reaktion in guter Ausbeute und Reinheit. Zur Synthese des mono-MMA-CD (**21**) wurden beide Edukte in DMF gelöst und 72 h bei 80 °C gerührt. Das MALDI-TOF-MS in Abbildung 3.34 zeigt, dass durch Umkristallisation des Rohproduktes in Wasser/Aceton das Monomer **21** weitestgehend von Verunreinigungen befreit werden konnte. Nur ein kleiner Anteil natives β CD und etwas disubstituiertes β CD sind noch im Produkt vorhanden. Über das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum kann ebenfalls eine Monosubstitution von **21** nachgewiesen werden. Auch die Ausbeute nach der Aufreinigung liegt mit 60 % deutlich höher als die Ausbeute für monomethacryliertes β CD synthetisiert nach der Methode von Easton mit 29 % oder auch der nach Furue mit 20 %.

3.3.2.2 Synthese und Charakterisierung von statistisch methacryliertem β -Cyclodextrin (**22**)

Neben dem mono-MMA-CD (**21**) wurde auch statistisch methacryliertes β CD **22** synthetisiert, das gleichermaßen als Träger und Vernetzer wirken soll. Die Synthese wurde von Hussain *et al.* bereits in der Literatur beschrieben.^[85–87, 137] Dabei wurde in erster Linie die vollständige Methacrylierung des β CD und die anschließende Einpolymerisation des Derivates in ein Dentalkomposit angestrebt. Der Fokus dieser Arbeiten lag auf der Prüfung der mechanischen Eigenschaften des synthetisierten Materials.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Methode nach Hussain adaptiert, um eine möglichst einfache und günstige Syntheseroute zu entwickeln. In der anschließenden Analytik wurde die Aufmerksamkeit auf die Untersuchung der Komplexbildungsfähigkeit von **22** gelegt, welche in der Literatur bisher nicht untersucht wurde. Das statistisch methacrylierte β CD **22** wurde über Substitution der OH-Gruppen mit Methacrylsäureanhydrid (**MAAsA**) hergestellt. Je nach eingesetztem Verhältnis von β CD und Anhydrid variiert der Substitutionsgrad des methacrylierten β CD. Da eine vollständige Substitution die Kavität des β CD sterisch stark einschränken könnte wurden die Verhältnisse so gewählt, dass das statistisch methacrylierte β CD im Mittel drei Methacrylatgruppen trägt. Dazu wurden Reaktionen mit den Verhältnissen β CD /MAAsA von 1:3 und 1:5 durchgeführt. Die MALDI-TOF-MS der aufgereinigten Produkte zeigten noch einen geringen Anteil natives β CD und 1-4 -fach substituierte β CD-Derivate bei

dem Einsatzverhältnis 1:3 und 1-5 -fach substituierte β CD-Derivate bei dem Einsatzverhältnis von 1:5 (Abbildung 3.35). Abbildung 3.36 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des 1:5-Ansatzes. Die Integrale sind auf das Integral der sieben C^1 -Protonensignale des β CD-Rings bei 4,87 ppm normiert. Über das Integral des Signals b für die Methylgruppen bei 1,86 ppm, was einen Wert von neun hat, kann ein mittlerer Substitutionsgrad von drei Methacrylatgruppen pro β CD-Ring nachgewiesen werden. Weiterhin kann gezeigt werden, dass die Substitution regiospezifisch nur an den primären C^6 -OH-Gruppen stattgefunden hat. Das Signal für die C^6 -OH-Gruppen bei 6,04 ppm hat eine Integration von 3,5, was für die Substitution von mindestens drei der OH-Gruppen in C^6 -Position spricht. Das Signal bei 4,5 ppm verursacht durch die C^2 -OH-Gruppen hat ein Integral von 7. Folglich ist keine der sieben OH-Gruppen in C^2 -Position verestert worden. Durch die Reaktionsführung in der schwachen Base Pyridin und die bessere Zugänglichkeit der primären OH-Gruppen fand die Methacrylierung nur in dieser C^6 -Position statt.^[138]

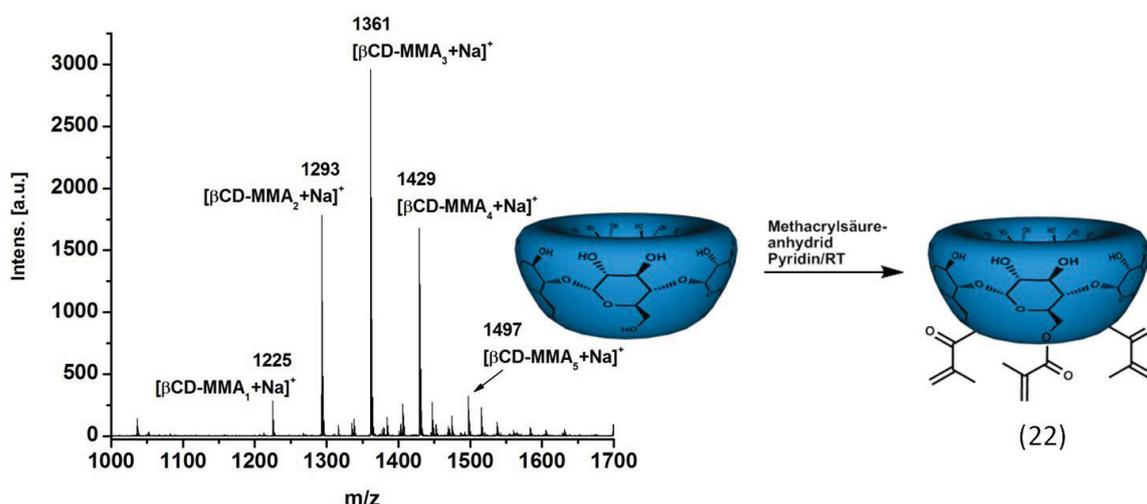


Abbildung 3.35: MALDI-TOF-MS und Synthese von stat-MMA-CD 1:5 (22).

3.3.2.3 Untersuchung der Komplexbildungsfähigkeit von Mono-(6-methacryl-6-desoxy)- β -cyclodextrin (21) und Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin (22) mit Triclosan und Kaliumadamantylcarboxylat

Zuerst sollte ein qualitativer Nachweis der Komplexbildungsfähigkeit von Triclosan mit $\text{RaMe}\beta\text{CD}$ in eigenen UV-Vis-spektroskopischen Untersuchungen erfolgen. Die Methode wurde von Mura *et al.* und Loftsson *et al.* adaptiert, die die empfindliche UV-Vis-Spektroskopie zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante verwendeten.^[49, 135]

Als Modell-System wurde TRI/ $\text{RaMe}\beta\text{CD}$ gewählt, weil $\text{RaMe}\beta\text{CD}$ eine bessere Wasserlöslichkeit als βCD besitzt und die Versuchsdurchführung dadurch erleichtert wird. Zur Komplexbildung wurde eine 1 wt-% ige wässrige $\text{RaMe}\beta\text{CD}$ -Lösung mit einem Equivalent Triclosan

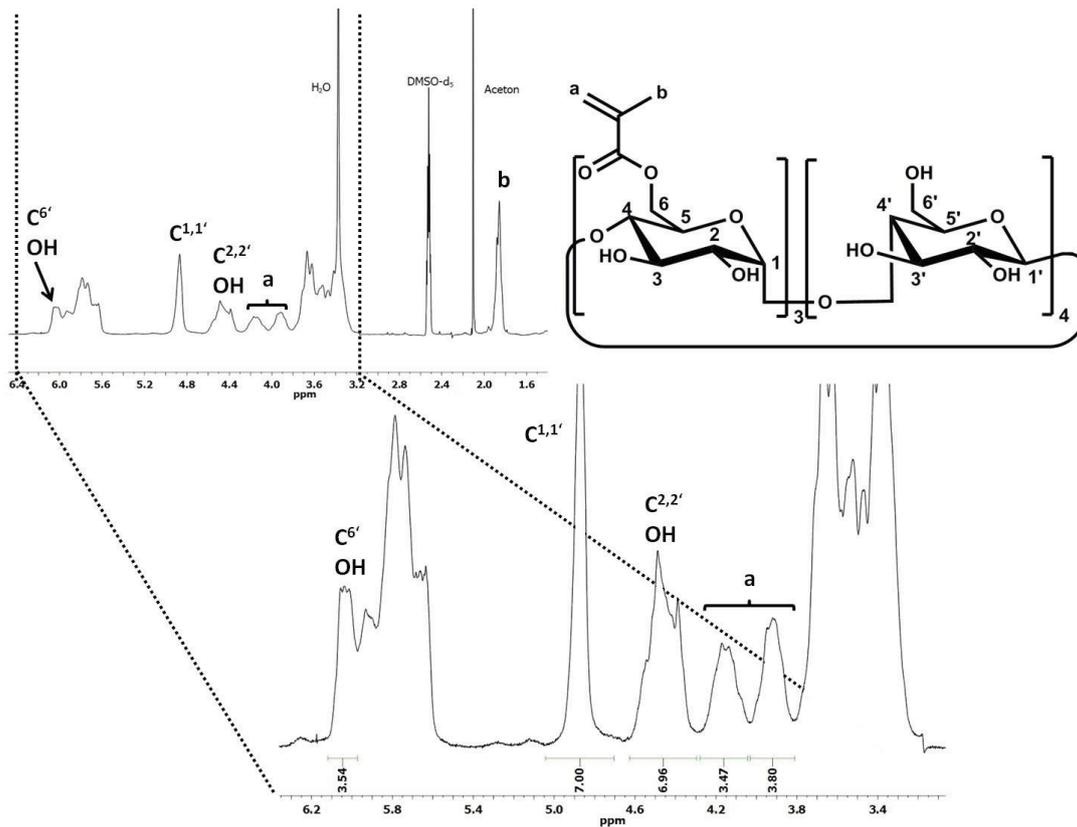


Abbildung 3.36: ^1H -NMR-Spektrum von stat-MMA-CD 1:5 (22).

versetzt und zweimal 20 *min* bei 100 W und 120 °C im Mikrowellengerät bestrahlt und anschließend noch einen weiteren Tag bei Raumtemperatur gerührt. Der Rückstand wurde abfiltriert, und die klare wässrige Lösung wird UV-Vis-spektroskopisch untersucht. Qualitativ konnte Triclosan über die auftretende Absorption der Aromaten zwischen 200 und 300 *nm* nachgewiesen werden. Eine reine RaMe β CD-Lösung zeigt in diesem Bereich keine Absorption. Die Absorption zeigt, dass Triclosan in die wässrige Phase überführt werden konnte. Allerdings konnte über diese Methode nicht geklärt werden durch welche Art der Bindung das TRI in die wässrige Phase gelangt ist. Neben der Bildung von Einschlusskomplexen, könnten auch Anlagerungsverbindungen zwischen CDs und hydrophoben Substanzen dafür in Frage kommen. Nach Wenz *et al.* besteht die Möglichkeit, dass zwischen CDs und planaren Molekülen deckelartige Anlagerungsverbindungen gebildet werden können.^[35] Dabei liegt ein planares Molekül wie ein Deckel über der weiten Öffnung des β CD. Triclosan besteht aus zwei über eine Etherbrücke verknüpfte planare Aromaten, die gegeneinander verdrillt sind. So könnte jeder der Ringe als Deckel dienen und ein β CD-Molekül anlagern. Das TRI würde auf diese Weise von β CDs umgeben und könnte eine geringe Löslichkeit in wässriger Phase erfahren, die mit der empfindlichen UV-Vis-Spektroskopie nachgewiesen werden konnte.

Um eine endgültige Aussage über die Komplexierbarkeit von Triclosan zu erhalten wurden quantitative Untersuchungen mittels der isothermen Titrationskalorimetrie durchgeführt. Dazu wurden Experimente mit den Modell-Wirten β CD, HP- β CD, γ -CD, RaMe β CD und mit

den synthetisierten β CD-Derivaten **21** und **22** durchgeführt. Da weder über **21** noch über **22** ausführliche Untersuchungen zur Komplexbildung bekannt sind, wurden ITC-Experimente mit dem Modell-Gast Kaliumadamantylcarboxylat (Ad-K) unternommen, um die generelle Komplexierbarkeit zu untersuchen. Ad-K bildet mit β CD sehr stabile Komplexe mit Komplexstabilitätskonstanten von ca. 40.000 M^{-1} .^[43] Hier wurde es verwendet, um festzustellen in wieweit die Modifizierung des β CD mit den Methacrylatgruppen Einfluss auf die Komplexstabilitätskonstante hat.

Die ITC-Messungen wurden nach der in Kapitel 3.2.4.2 beschriebenen Methode durchgeführt. Dabei wurde 1 M Natronlauge als Medium verwendet. TRI ist erst oberhalb eines pH-Werts von 10 in wässriger Phase löslich. Es wurden jeweils 10 mM Kaliumadamantylcarboxylat- oder Triclosan-Lösungen zu einer 1 mM Lösung des jeweiligen CD-Derivats titriert. In Tabelle 3.13 sind die thermodynamischen Daten und die Komplexbildungskonstanten der ITC-Experimente zusammengefasst.

Die ITC-Experimente zur Untersuchung der Komplexierungsfähigkeit von Triclosan mit den unterschiedlichen CD-Derivaten konnten keine ausreichend hohen Komplexstabilitätskonstanten nachweisen. Die Messdaten für mono-MMA-CD (**21**), β CD, HP- β CD und γ CD waren gar nicht auswertbar. Die Werte für den Wiseman-Parameter liegen alle weit unter eins, und somit ist eine sinnvolle Bestimmung von K anhand der Messdaten nicht mehr möglich. Die von Mura *et al.* bestimmten Komplexstabilitätskonstanten zwischen TRI und β CD und HP- β CD von 750 und 8.100 M^{-1} konnten hier nicht bestätigt werden.

Lediglich bei den Komplexierungsexperimenten mit RaMe β CD und stat-MMA-CD (**22**) konnten sehr geringe Komplexstabilitätskonstanten von 66 und 400 M^{-1} bestimmt werden. Ein K von 400 M^{-1} zeigt, dass einige Komplexe gebildet werden. Dennoch wäre ein K in dieser Höhe nicht ausreichend für die angestrebte Anwendung. Würde man einen isolierten Komplex mit einer so niedrigen Konstante wieder in einem Lösemittel bzw. in der verwendeten Kompositmischung lösen würde eine Dissoziation eintreten, bis die Konstante von 400 M^{-1} wieder hergestellt ist. Dadurch würde der Wirkstoff erneut als Additiv im Komposit vorliegen, was die mechanischen Eigenschaften wiederum stark beeinträchtigen würde. Die gemessenen Bildungsenthalpien der beiden Komplexbildungen von 7 kJ/mol bzw. 13 kJ/mol bestätigen, dass schwache Wechselwirkungen zwischen TRI und den β CD-Derivaten auftreten. Da aber auch hier der Wiseman-Parametern für beide Experimente unter 1 liegt, sollten die gemessenen Daten nur als grobe Richtwerte für thermodynamische Trendabmessungen dienen. Die gemessene Bildungsenthalpie für das Komplexierungsexperiment von TRI mit RaMe β CD unterstützt das Ergebnis der UV-Vis-spektroskopischen Messungen. Es treten demnach schwache Wechselwirkungen auf, die ausreichen könnten geringe Mengen des Wirkstoffes in die wässrige Phase zu überführen.

Aus den ITC-Experimenten der β CD-Derivate mono-MMA-CD (**21**) und stat-MMA-CD (**22**) mit dem Modell-Gast Ad-K ist ersichtlich, dass die Methacrylierung keinen nennenswerten Einfluss auf die Komplexierung hat. Die Komplexe sind äußerst stabil und die Komplexbildungskonstanten liegen mit 44.600 M^{-1} und 48.500 M^{-1} sogar höher als der Literaturwert

für natives β CD mit $40.000M^{-1}$.^[43] Da die Derivate durch die höhere Reaktivität und die bessere Zugänglichkeit der C⁶-OH-Gruppen auf der engen Seite der Kavität zuerst substituiert wurden (siehe Kapitel 3.3.2.2),^[35, 51] wird der Zugang von der weiten Seite aus nicht beeinflusst. Auch die Werte für ΔH und $T\Delta S$ weichen nur wenig von den Literaturwerten für β CD ab.^[43] D.h. die Derivate verhalten sich in ihren Komplexeigenschaften nahezu wie natives β CD. RaMe β CD, das im Mittel mit zwölf Methylgruppen pro β CD-Ring substituiert ist, zeigt eine Komplexbildungskonstante von $5.230 M^{-1}$. Hier wird der Einfluss der Substituenten auf die Komplexbildung deutlich.

Tabelle 3.13: Mittels ITC bestimmte thermodynamische Daten der verschiedenen CD-Derivate mit den Gästen Kaliumadamantylcarboxylat und Triclosan.

	n	K M^{-1}	ΔH $\frac{kJ}{mol}$	T ΔS $\frac{kJ}{mol}$	c
21 + TRI	-	-	-	-	-
22 + TRI	$0,995 \pm 0,14$	399 ± 60	$-13,12 \pm 2,76$	1,75	0,4
RaMe β CD + TRI	1	$66 \pm 9,7$	$-7,67 \pm 0,96$	2,76	0,066
β CD + TRI	-	-	-	-	-
γ CD + TRI	-	-	-	-	-
21 + Ad-K	$0,91 \pm 0,0019$	44.600 ± 1100	$-21,32 \pm 0,059$	5,24	45
22 + Ad-K	$0,898 \pm 0,0033$	48.500 ± 2300	$-21,13 \pm 0,113$	5,63	49
RaMe β CD + Ad-K	$1,2 \pm 0,0061$	5.230 ± 190	$-7,7 \pm 0,067$	13,47	52
β CD + Ad-K	-	$40.000^{[43]}$	$-21,8 \pm 0,2^{[43]}$	$4,4^{[43]}$	-

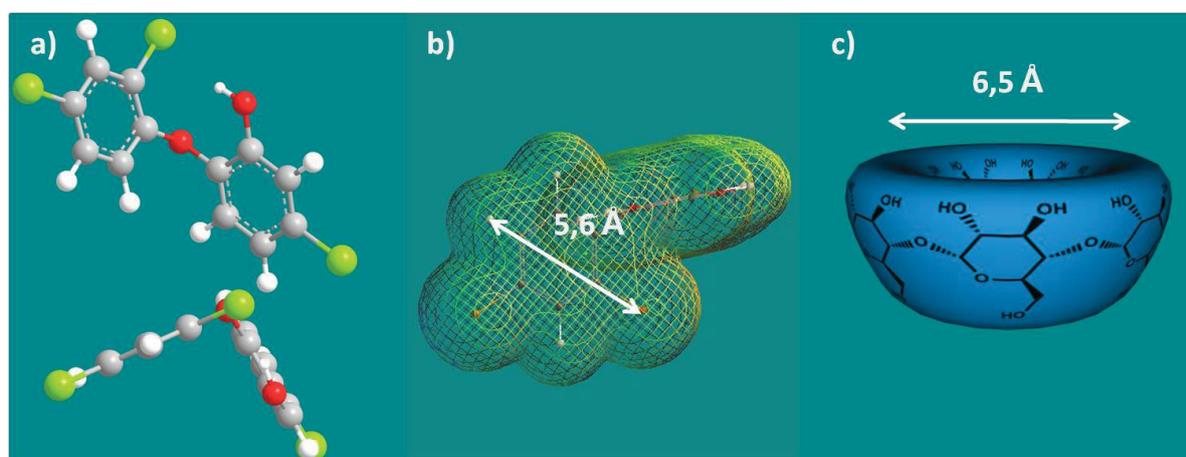


Abbildung 3.37: a) Energie minimierte Struktur des Triclosans b) Molecular Surface Darstellung von Triclosan (15) mit Kern-Kern-Abstand (berechnet mit Spartan) c) β CD.

Ein Grund für die fehlende bzw. sehr schwache Komplexierung von **15** mit allen untersuchten CD-Derivaten kann die gewinkelte Molekülstruktur sein (Abbildung 3.37a), deren Kristallstruktur auch schon von Roujeinikova *et al.* beschrieben wurde.^[128] Aus sterischen Gründen könnte hier die Bildung einer klassischen Einschlussverbindung nicht möglich sein. Weiterhin zeigen die molekülmechanischen Berechnungen, dass die mit Chlor-Atomen substituierten Aromaten zu groß für die Kavität der β CD-Derivate sind. Der Kern-Kern-Abstand der Chloratome an einem Ring beträgt ca. 5,6 Å (Abbildung 3.37), was in der Größenordnung etwa dem Innendurchmesser von 6,5 Å der Kavität an der weiten Seite des β CD entspricht.

Anhand der vorliegenden negativen Ergebnisse der empfindlichen ITC-Messungen, kann schließlich eine Komplexbildung aller untersuchten β CD-Derivate mit TRI ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund wurden keine Wirkstoff-Komplex-haltigen Füllungskomposite für weitere Untersuchungen der bakteriziden Wirkung und der mechanischen Eigenschaften hergestellt. Dennoch wurde eine unbeeinflusste Komplexierung der beiden synthetisierten β CD-Derivate mono-MMA-CD (**21**) und stat-MMA-CD (**22**) mit Ad-K gezeigt. Diese bietet eine gute Basis für weitere Komplexierungsversuche mit Wirkstoffen, die für die Anwendung in Kompositen in Frage kommen.

4 Zusammenfassung

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurden Synthesen neuer *N*-Vinylpyrrolidon-basierter Monomere und Polymere mit maßgeschneiderten Eigenschaften entwickelt. Dabei handelt es sich um wasserlösliche NVP-Systeme, die zum einen steuerbares thermosensitives Verhalten zeigen und zum anderen als supramolekulare Transport- bzw. Freisetzungssysteme dienen können. Polymere mit derartigen Eigenschaften können beispielsweise Anwendung in der Medizin oder Pharmazie als Wirkstofftransporter finden.

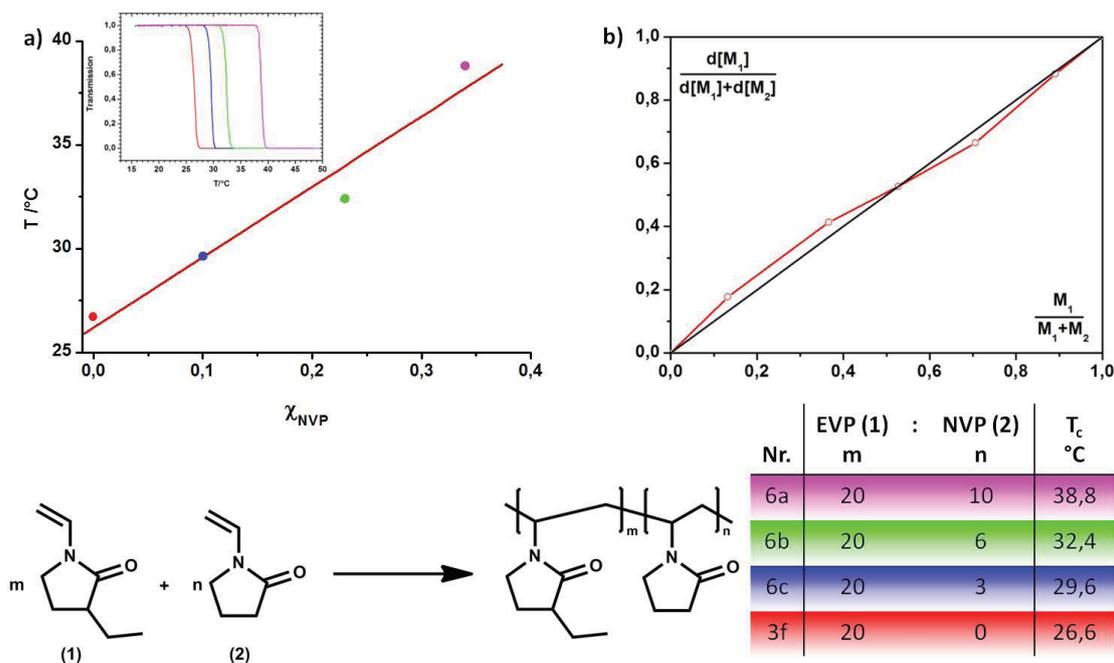


Abbildung 4.1: a) LCST-Verschiebung durch Änderung der Monomerzusammensetzung im Copolymer, b) Copolymerisationsdiagramm der Copolymerisation von EVP (1) und NVP (2).

Über eine einfache nukleophile Substitution des *N*-Vinylpyrrolidon in α -Position mit Ethylbromid, wurde das neue monoethylierte NVP-Derivat, 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (1), synthetisiert. Durch die anschließende freie radikalische Homopolymerisation in Lösung ist es erstmals gelungen, ein rein NVP-basiertes Polymer mit thermoresponsiven Eigenschaften herzustellen. Durch Copolymerisation mit *N*-Vinylpyrrolidon in verschiedenen Verhältnissen, war es möglich, die kritische Temperatur (T_c) kontrolliert zu verschieben (Abbildung 4.1a). Temperaturabhängige Trübungsmessungen zeigten eine molmassenunabhängige T_c von

27 °C, für das Homopolymer. Die Copolymere zeigten mit steigendem NVP-Anteil auch eine steigende T_c . Bei einem Einbauverhältnis des EVP von 2:1 wurde eine T_c von 38,8 °C erreicht, die sehr nahe der Körpertemperatur liegt, was für einen Einsatz auf dem Gebiet der Wirkstofffreisetzung von Interesse ist. Die gezielte Einstellung der T_c wurde über das eingesetzte Monomerverhältnis bei der Copolymerisation erreicht. Durch die Bestimmung der Copolymerisationsparameter und des Copolymerisationsdiagramms des Systems EVP/NVP konnte eine statistisch azeotrope Copolymerisation nachgewiesen werden. Der Verlauf des Copolymerisationsdiagramms liegt dabei sehr nah an der ideal azeotropen Copolymerisation. Das bedeutet, dass aus jedem Monomerverhältnis ein einheitliches Copolymer mit nahezu dem gleichen Einbauverhältnis der Monomere synthetisiert werden kann (Abbildung 4.1b). Folglich können einheitliche Copolymere reproduzierbar mit immer dem gleichen Einbauverhältnis und der gleichen T_c synthetisiert werden. Auf Grund von Reaktivitätsunterschieden zwischen NVP und anderen Monomeren ist ein einheitliches Copolymerisationsverhalten normalerweise unüblich.

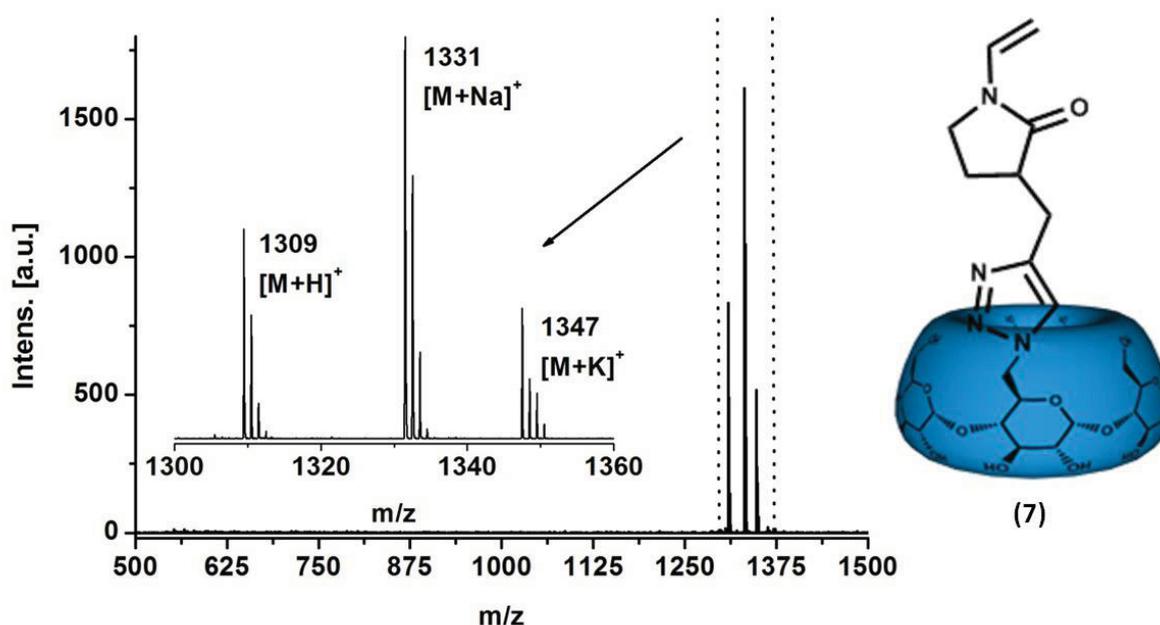


Abbildung 4.2: MALDI-TOF-MS von NVP-Click-CD (7).

Ein zweites propargylfunktionalisiertes NVP-Monomer **9** wurde mittels einer Huisgen-ähnlichen 1,3-dipolaren Cycloaddition mit CD-Azid (**12**) modifiziert. Das MALDI-TOF-Massenspektrum des β CD-haltigen NVP-Derivates **7** in Abbildung 4.2 zeigt als Produkt ein sauberes rein monofunktionelles β CD-Monomer. Durch die einfache Synthese und leichte Aufreinigung konnte Monomer **7** ohne jegliche Verunreinigung durch bifunktionelle Nebenprodukte oder Edukte hergestellt werden. DLS-Messungen des Monomers **7** in DMF und Wasser zeigten, dass in Lösung große Aggregate von ca. 200 nm gebildet werden, die auf eine supramolekulare Selbstaggrega-

tion des Monomers hindeuten. Durch Zugabe eines guten Gastes, wie Kaliumadamantylcarboxylat, konnten diese Aggregate aufgelöst werden und man erhielt eine nahezu monodisperse Lösung des Monomers mit einem hydrodynamischen Durchmesser von 2,3 nm.

Die radikalische Homopolymerisation des CD-haltigen Monomers **7** ergab zunächst das wasserunlösliche Oligomer **13** mit einem \bar{M}_n von 12.300 g/mol. Die Molmasse wurde mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld bestimmt, nachdem das Polymer durch die Komplexbildung von Ad-K in Wasser gelöst werden konnte. Genau wie bei Monomer **7** trat eine starke Aggregation auf, wodurch das Polymer zunächst unlöslich in Wasser war. Durch die Zugabe von Ad-K konnten die Aggregate aufgebrochen werden und das Polymer wurde wasserlöslich. Die niedrige Molmasse kommt vermutlich durch die geringe Spacer-Länge zwischen Vinylgruppe und β CD-Rest zustande. Erst mit größerem Abstand wird es möglich, Polymere mit großen Molmassen herzustellen. Durch Copolymerisation mit NVP konnte allerdings ein vollständig wasserlösliches, lineares β CD-Seitengruppentragendes Polymer mit einem \bar{M}_n von 17.000 g/mol und einem Einbauverhältnis von 10:1, bezogen auf NVP, synthetisiert werden.

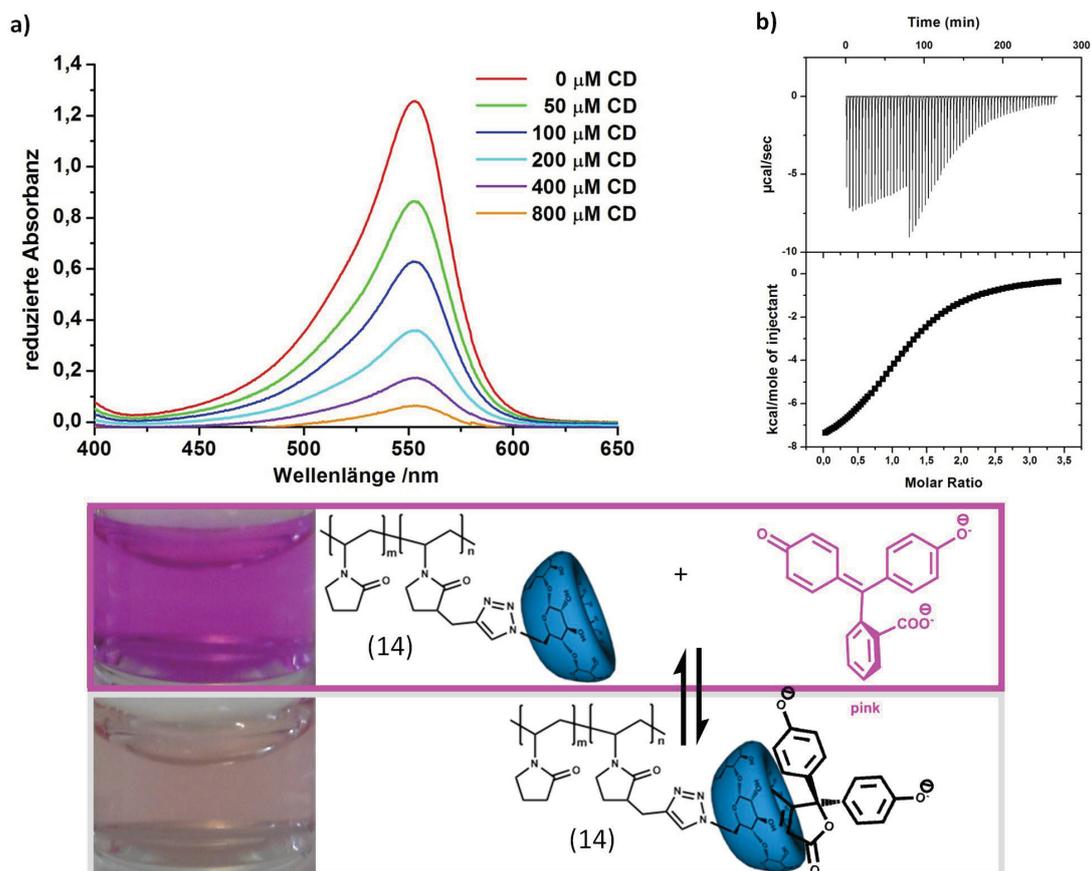


Abbildung 4.3: Bestimmung der Komplexbildungskonstanten des Systems (14)/PP: a) Abnahme der Absorption bei 552 nm einer 50 μ M PP-Lösung mit steigender Konzentration des CD-Polymers, b) Komplexbildungsexperiment des Systems (14)/PP verfolgt mittels ITC.

Das Copolymerisationsverhalten des neuen NVP-Monomers **7** wurde ebenfalls durch Bestimmung der Copolymerisationsparameter untersucht. Die nach Fineman-Ross bestimmten Reak-

tivitäten sind für $r_{NVP-Click-CD}=0,96$ und $r_{NVP}=0,91$ ungefähr gleich groß und liegen unter 1. Damit bestätigen sie, dass eine statistische azeotrope Copolymerisation stattfindet. Die Komplexbildungsfähigkeit der polymergebundenen β CD-Reste wurde mit der Hilfe von Phenolphthalein untersucht. Durch den Farbwechsel des PP bei der Komplexbildung von pink zu farblos ist der Vorgang optisch mit dem bloßen Auge zu verfolgen. Quantitativ wurde die Komplexbildungskonstante mit UV-Vis-Spektroskopie und ITC bestimmt (Abbildung 4.3). Eine Komplexbildungskonstante von rund $11.000 M^{-1}$ für das polymergebundene β CD im Vergleich zum nativen β CD mit ca. $24.000 M^{-1}$ spricht durchaus für stabile Komplexe, die beispielsweise nur durch andere Gäste mit weitaus höheren Werten für K aufgelöst werden können. Diese Freisetzung von PP aus dem Komplex wurde durch den Verdrängungsmechanismus mit Ad-K gezeigt. Bei Zugabe von Ad-K zu der farblosen Lösung des β CD-Copolymer **14**/PP-Komplexes schlug die Farbe sofort wieder auf pink um (Abbildung 4.4).

Die beiden Monomere **1** und **7** und deren funktionale Polymere P(EVP-co-NVP) **6** und P(NVP-co-NCCD) (**14**) liefern die Grundlage für die Entwicklung von biomedizinisch verwendbaren Materialien auf Basis von NVP. Durch Kombination der Eigenschaften können maßgeschneiderte, multifunktionale NVP-Materialien für die Verwendung als Transport- oder Freisetzungssystem entwickelt werden. Die anschließende Überprüfung der Biokompatibilität der synthetisierten Materialien wäre ein nächster Schritt in Richtung Anwendung.

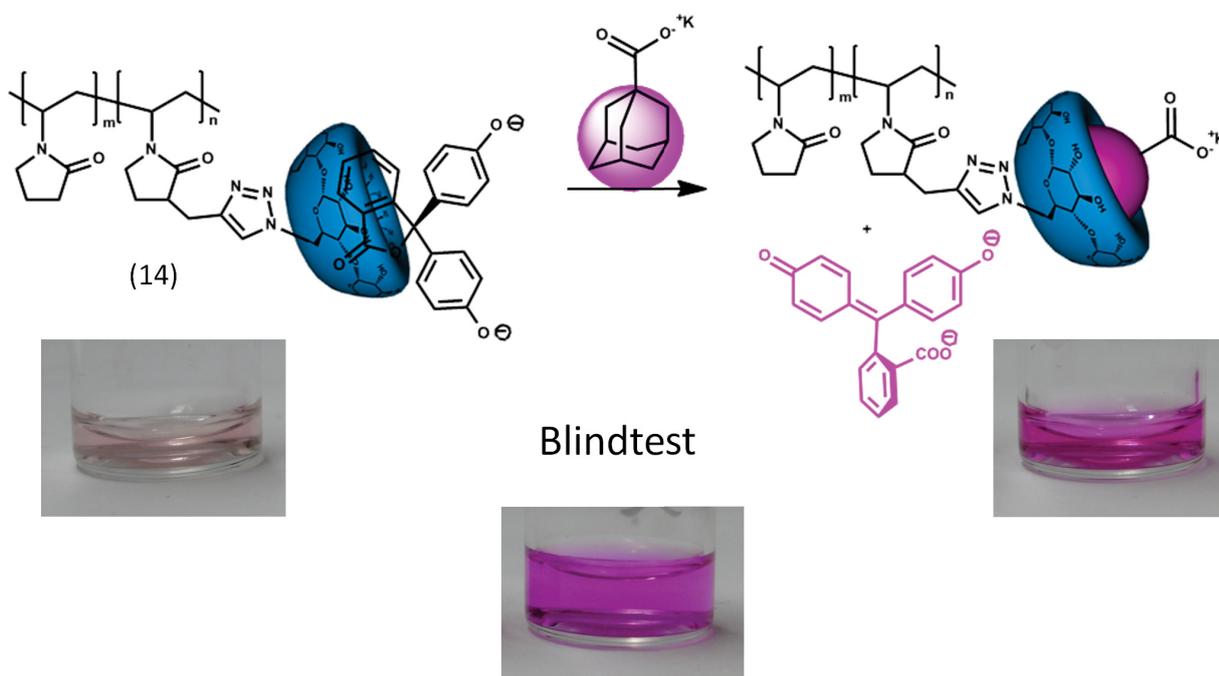


Abbildung 4.4: Verdrängung des PP aus der Kavität des polymergebundenen β CD durch Ad-K.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde an neuen Dentalkompositen mit antibakteriellen Eigenschaften und der Bereitstellung von polymerisationsfähigen Wirkstoffträger- bzw. -freisetzungssystemen gearbeitet. Das Ziel, ein kommerziell verwendetes Füllungskomposit durch die Einbringung von Triclosan mit antibakteriellen Eigenschaften auszustatten, konnte im Rahmen

dieser Arbeit allerdings nicht realisiert werden. Das bereits bekannte Konzept des kovalent in Kompositen gebundenen Triclosans führte nicht zu dem erwarteten bakteriziden Effekt. Dieses wurde durch Bakterienkultivierung auf triclosanfreien und triclosanhaltigen Kompositen gezeigt. Alle REM-Aufnahmen in Abbildung 4.5 zeigen eine gleichmäßige Bakterienbesiedelung der Oberfläche. Es stellte sich heraus, dass durch die kovalente Bindung der TRI-Monomere TRI-A (**16**) und TRI-MA (**17**) ein bakterizider Effekt ausbleibt. Folglich ist für den Wirkmechanismus des Triclosans die Freisetzung aus dem Komposit notwendig.

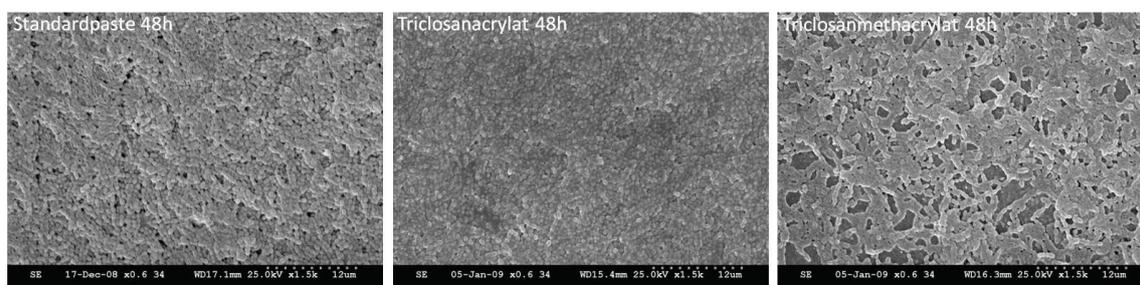
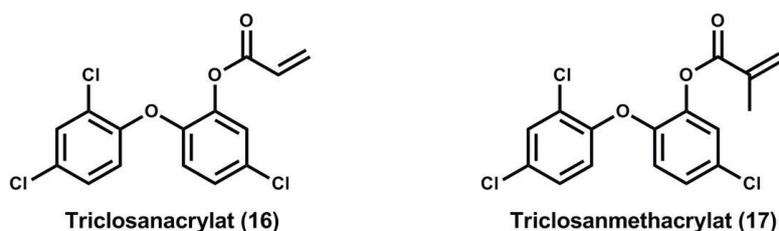


Abbildung 4.5: Synthetisierte Triclosan-Derivate Triclosanacrylat (**16**) und Triclosanmethacrylat (**17**); REM-Aufnahmen der Bakterienbesiedelten Prüfkörper nach 48 h Inkubationszeit.

Im Fokus der Untersuchungen stand deshalb die supramolekulare Einbindung des Triclosans in das Füllungskomposit über die mono- und mehrfach methacrylierten CD-Derivate **21** und **22** (Abbildung 4.6), die das Triclosan als Gast aufnehmen sollten. Die generelle Komplexbildungsfähigkeit der β CD-Derivate mit Ad-K und auch die Komplexbildung mit Triclosan wurden mittels ITC untersucht. Die Syntheserouten zu den β CD-Derivaten **21** und **22** wurden möglichst einfach und günstig gewählt. Das Mono- β CD-Derivat **21** wurde über eine einfache nukleophile Substitution von Tosyl-CD (**11**) mit Kaliummethacrylat erhalten und das stat. methacrylierte β CD **22** wurde durch Umsatz von β CD mit Methacrylsäureanhydrid bei 80 °C erhalten. Die Reinheit der Produkte wurde mittels MALDI-TOF-MS und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesen, die ein monosubstituiertes mono-MMA-CD (**21**) und ein im Mittel 3-fach substituiertes stat-MMA-CD (**22**) bestätigten. Die ITC-Messungen zeigten, dass beide Derivate immer noch ähnlich hohe Komplexbildungskonstanten von ca. 40.000 M^{-1} aufweisen, wie β CD. Auch die bestimmten thermodynamischen Daten, Bildungsenthalpie und Bildungsentropie, liegen sehr dicht an den Literaturdaten für β CD. Insgesamt hatte die Methacrylierung von **21** und **22** keinen negativen Einfluss auf die Komplexbildungseigenschaften. Die Komplexbildungsversuche und Untersuchungen mittels ITC mit Triclosan konnten hingegen keine stabilen Komplexe nachweisen. Es konnten lediglich sehr geringe Wechselwirkungen über die gemessenen Bil-

dungsenthalpien vermutet werden, die keinen Rückschluss auf klassische Einschlußkomplexe zulassen, wie sie bei CD-Komplexen üblich sind. Die fehlende Komplexbildung wird dabei auf die gewinkelte Molekülstruktur des Triclosans zurückgeführt, die eine Komplexbildung aus sterischen Gründen nicht zulässt. Auf Grund der fehlenden Komplexbildung des Triclosans konnten keine Komposite für Untersuchungen der bakteriziden Wirkung und mechanischen Eigenschaften hergestellt werden.



Abbildung 4.6: Strukturen der synthetisierten β CD-Derivate mono-MMA-CD (21) und stat-MMA-CD (22).

Um dennoch das Ziel eines bakteriziden Füllungskomposits zu erreichen bieten sich folgende Möglichkeiten an. Beispielsweise kann die Stabilität der Esterbindung durch Verwendung geeigneter Spacer mit elektronenziehenden Gruppen variiert werden. In ersten Versuchen gelang es durch die Anbindung von ω -Chlorcarbonsäureestern an Triclosan die Stabilität der Esterbindung stark zu beeinflussen. Schon unter milden basischen Bedingungen gelang eine Hydrolyse der Ester (Abbildung 4.7).

Zur Realisierung eines polymerisationsfähigen TRI-Derivates böten sich für weitere Versuche besonders Spacer auf Basis von polymerisationsfähigen Aminosäuren an. Die proteinogenen Aminosäuren wären hier von besonderem Interesse, da eine Verwendung im Körper unbedenklich wäre und sie unterschiedliche Reste in α -Stellung zur Carbonylgruppe tragen. Diese könnten unterschiedlichen Einfluss auf die Polarität der Esterbindung ausüben.

Weiterhin könnten andere geeignete Wirkstoffe auf ihre Komplexbildungsfähigkeit mit den β CD-Trägern 21 und 22 untersucht werden und in die Komposite eingebunden werden.

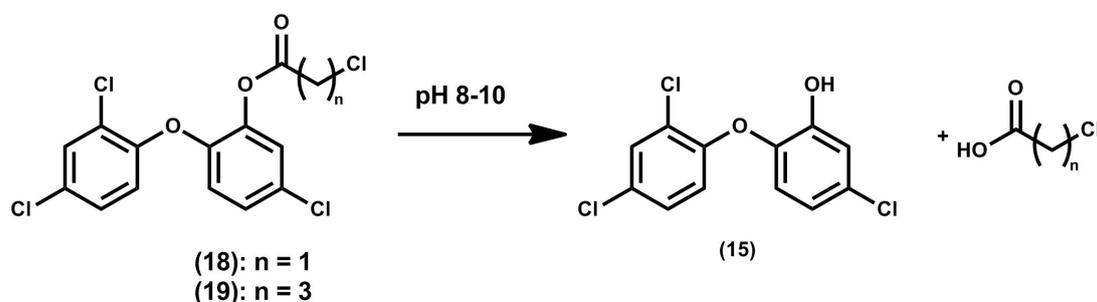


Abbildung 4.7: Hydrolyse der Triclosanchloressigsäureester TRI-CIA (18) und TRI-CIB (19) unter milden basischen Bedingungen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

β -Cyclodextrin CAVAMAX[®] W7 PHARMA, γ -CD, CAVAMAX[®] W8 PHARMA und Methyl- β -Cyclodextrin-(1,8) wurden in pharmazeutischem Reinheitsgrad von der Wacker-Chemie GmbH, Burghausen, Deutschland bezogen. Die verwendeten Cyclodextrine wurden durch Lagern über Sicapent[®] im Exsikator getrocknet.

Wenn nicht anders gekennzeichnet haben alle verwendeten Lösungsmittel technische Reinheit und wurden vor dem Gebrauch destilliert. Tetrahydrofuran (**THF**), extra trocken über Molsieb, Wasser <50 ppm, stab. wurde von Acros Organics, Niederlande erworben. Ethanol absolut wurde von VWR bezogen. Dimethylformamid (99,8 %) wurde über VWR bezogen.

N-Vinylpyrrolidon (99 +%) wurde von Sigma-Aldrich Chemicals, Deutschland bezogen und vor dem Gebrauch frisch destilliert. Methacrylsäureanhydrid (94 %) stab. 0,2 % 2,4-Dimethyl-6-tert.-butylphenol von Alfa Aesar GmbH & Co KG Karlsruhe, Deutschland, Methacrylsäurechlorid (99 %) und Acrylsäurechlorid (97 %) wurden von Sigma-Aldrich, Deutschland bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Ethylbromid z.S. wurde von Acros Organics, Deutschland bezogen. Propargylbromid (80 wt-% Lösung in Toluol) wurde ebenfalls von Sigma-Aldrich, Deutschland bezogen und verwendet wie erhalten. Lithiumdiisopropylamid (2 M in THF/*n*-Heptan/Ethylbenzol) (**LDA**), Natriumazid (99 %), Phenolphthalein (98,5 %) und *p*-Toluolsulfonsäurechlorid (99 +%) wurden von Acros Organics, Niederlande bezogen. Kupfer(II)-sulfat pentahydrat (puriss. p.a., 99 %) (**Cu(II)sulfat**) wurde bei Fluka erworben und Natrium-L(+)-ascorbat (99 %) von AppliChem, UK. 2,2'-Azobisisobutyronitril (98 %) wurde bei Sigma-Aldrich, Deutschland erworben und ohne weitere Aufreinigung verwendet. Puffer Lösung, pH 10, wurde von AppliChem, Deutschland erworben. Kaliumhydroxid (85 %), für analytische Zwecke wurde bei Grüssing, Deutschland erworben. 5-Chloro2-(2,4-dichlorophenoxy)phenol (Triclosan) (99 %) wurde von Alfa Aesar, Deutschland bezogen. 4-Chlor-buttersäurechlorid (purum ≥ 98 %(GC)) und Chloracetylchlorid 98 % wurden von Sigma-Aldrich, Deutschland erworben. Chloroform-d 99,8 %d, Wasser <0,01 % wurden von eurisotop, Frankreich und Dimethylsulfoxid-d₆ wurde mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % von Cambridge Isotope Laboratories Inc. bezogen.

Dialyseschläuche mit einer molekularen Ausschlussgrenze (molecular weight cut off (**MWCO**)) von 3,5 kD und 8 kD wurde von Spectra/Por, Deutschland bezogen. Für HPLC-Messungen wurden Wasser, HiPerSolv Chromanorm für HPLC - Super Gradient Grad, Aceto-

nitril, HiPerSolv Chromanorm for HPLC - Isocratic Grade, und Ethylacetat, AnaLaR Normapur, von VWR verwendet.

5.2 Geräte und Methoden

Mikrowelle: Mikrowellenunterstützte Synthesen werden in der Labormikrowelle Discover[®] 1 der Firma CEM durchgeführt. Das System arbeitet mit einer Frequenz von 2,45 GHz und hat eine maximale Leistung von 300 W. Es verfügt über eine gekoppelte Temperatur- und Druckkontrolle (max. 20 bar). Als Temperatursensor steht ein IR-Sensor oder optional eine fiberoptische Temperatursonde zu Verfügung. Reaktionen in geschlossenen Systemen werden in 10 ml Druckviolen aus Pyrexglas durchgeführt.

UV-Vis-Messungen: Es wurde an einem Nicolet UV 540-Spektrometer gemessen. Datenpunkte wurden mit einer Auflösung von 1 nm im Bereich von 400 - 650 nm in einer Quarzglasküvette mit einer Schichtdicke von 1 cm aufgenommen.

Trübungsmessungen: Tepper-Trübungsphotometer; Lichtquelle ist eine bei 592 nm emittierende LED. Die Heizrate betrug $1 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$.

HPLC: Die Messungen wurden auf einem Agilent System mit folgenden Komponenten durchgeführt: Isocratische Pumpe und UV-Detektor (Agilent 1100), Degasser und Autosampler (Agilent 1200) von der Firma Agilent technologies; Die Trennung der Monomere 1 und 2 zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter erfolgt über eine PerfectChrome 100 Si 5µm 250x4,0 mm Säule von MZ Analysentechnik GmbH Mainz mit reinem Ethylacetat (6 min) bei einer Flussrate von $1,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Für die Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems 7/2 wurde eine LiChrospher 100 RP-18 5µm Säule von Merck KGaA Darmstadt mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (20:80, 4 min) ebenfalls bei einer Flussrate von $1,0 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ verwendet. Detektiert wurde mit dem UV-Detektor aus der Agilent 1100 Serie bei einer Wellenlänge und 254 nm.

MALDI-TOF-MS: Proben wurden in einem Bruker Ultraflex time of flight-Massenspektrometer in einem H₂O/Acetonitril-Gemisch variierender Zusammensetzung unter Verwendung von 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) als Matrix, mit einem 337 nm N₂-Laser angeregt und vermessen. Messungen bis $m/z = 2000$ erfolgten im Reflektormodus.

GC/MS: GC/MS-Spektren wurden auf einem Thermo Finnigan Trace DSQ (Dual-Stage Quadrupol) gemessen. Die Ionisierung erfolgte per Elektrospray-Ionisation (ESI).

¹H-NMR: Die Messungen erfolgten an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Bruker DRX500 mit einer Pulsrate von 1024 bei Raumtemperatur. Kalibriert wurden die Messungen auf das Signal von CHCl₃ oder DMSO-d₅. CDCl₃ wurde mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % d, Wasser <0,01 % von euriso-top, Frankreich, und DMSO-d₆ mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % von Cambridge Isotope Laboratories Inc. bezogen.

^{13}C -NMR: Die Messungen erfolgten an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Bruker DRX500 mit einer Pulsrate von 1024 bei Raumtemperatur. Kalibriert wurden die Messungen auf das Signal von CHCl_3 oder DMSO-d_5 . CDCl_3 wurde mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % d, Water <0,01 % von euriso-top, Frankreich, und DMSO-d_6 wurde mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % von Cambridge Isotope Laboratories Inc. bezogen.

GPC-DMF: Molekulargewichte und Molekulargewichtsverteilungen wurden auf einem Viscotek GPCmax VE2001 System mit einem Säulen Set bestehend aus einer Viscotek TSK Vorsäule HHR-H 6,0 mm (ID), 4 cm (L) und zwei Viscotek TSK GMHHR-M 7,8 mm (ID), 30 cm (L) Säulen bei 60 °C gemessen. N,N-Dimethylformamid (0,1 M LiCl) wurde als Eluent bei einer Flussrate von $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$ verwendet. Zur Detektion wurden ein Viscotek VE 3500 RI Detektor und ein Viscotek Viscometer Model 250 verwendet. Das System wurde mit Polystyrolstandards in einem Molekulargewichtsbereich von 580 D bis 186 kD kalibriert.

GPC-MALS: GPC-MALS Experimente wurden auf einem kombinierten System vermessen, was folgende Komponenten enthält: Brechungsindex-Detektor Optilab rex von Wyatt Technologies mit einer Laserwellenlänge von 658 nm, drei Winkel Lichtstreu Detektor miniDawn TREOS ebenfalls der Firma Wyatt Technologies mit der gleichen Laserwellenlänge von 658 nm, die Detektoren liegen bei den Winkeln 43,5 °, 90,0 ° und 136,5 °. Der UV-Detektor Waters 486 wurde von der Firma Waters bezogen und das Säulenset besteht aus einer HEMAbio 300 und einer HEMAbio 100 (MZ-Analysentechnik), Pumpe, Degasser und Autosampler (Agilent 1200, Agilent technologies). Das Eluent war Milliporewasser mit einer Flussrate von $1 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1}$. Das Molekulargewicht wurde mit Hilfe der Software Astra5 aus den Lichtstreudaten mit Anwendung des Zimm-Modells berechnet. Als Konzentrationsquelle wurde der Brechungsindex verwendet. Die Kalibrierung des Systems wurde mit Bovin Serum Albumin durchgeführt.

DLS: Die hydrodynamischen Durchmesser der Monomere und Polymere wurden mit der dynamischen Lichtstreuung im Back Scattering Mode mit einem Malvern Zetasizer Nano ZS ZEN3600 bei einer Laserwellenlänge von 633 nm und einem Detektorwinkel von 173 ° bestimmt. Die gemessenen Lösungen hatten Konzentrationen von 0,2-1 wt-% in Wasser oder DMF und wurden in Quarzglasküvetten der Schichtdicke 1 cm gemessen. Die Messdaten wurden mit einem Non-Negative Least-Squares (NNLS) Algorithmus ausgewertet. Abhängig von der gemessenen Probe wurden Zahlen- oder Volumen gemittelte Durchmesser zur Charakterisierung verwendet.

Isotherme Titrations Calorimetrie: ITC-Experimente wurden an einem VP-ITC MicroCalorimeter der Firma MicroCal Northhampton, MA, USA durchgeführt. Das Gerät wird über die MicroCalfs VP viewer 2000 ITC Software der Firma MicroCal gesteuert. Die Datenauswertung wurde mit Origin 7 und dem von MicroCal programmierten Add-on MicroCal LLC ITC durchgeführt. Die Bindungsisotherme wird mit einem für die Stöchiometrie des Systems passenden Least Squares Fit (LSF) gefittet und so die thermodynamischen Daten berechnet.

5.3 Synthesen

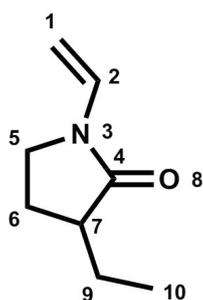
5.3.1 Monomersynthesen

5.3.1.1 Synthese von 3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (1) und 3,3-Diethyl-*N*-vinylpyrrolidon (4)

45 ml (90 mmol) LDA werden in einem sekurierten 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Blasenähler, Stickstoffzufuhr, Septum und Rührkern vorgelegt und im Eis-Salz-Bad auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt. 10,00 g (90 mmol) **2** werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über 1,5 h bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ zu der LDA-Lösung hinzuge tropft. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur 10,35 g (90 mmol) Ethylbromid gelöst in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur gibt man 40 ml dest. Wasser hinzu. Die organische Phase wird im Scheidetrichter von der wässrigen Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan so lange extrahiert bis die organische Phase farblos bleibt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird unter vermindertem Druck das Lösemittel entfernt. Man erhält ein schwach gelbes Rohprodukt, das säulenchromatographisch über Kieselgel getrennt wird (Petrolether/Ethylacetat, 2:1).

3-Ethyl-*N*-vinylpyrrolidon (1)

Ausbeute: 5,96 g (40,9 mmol) EVP (1), 45 %, R_f : 0,79



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 7,10 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=16,0\text{ Hz}$, 1H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,43 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=9,0\text{ Hz}$, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,38 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=16,0\text{ Hz}$, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,33-3,57 (m, 2H, 5 CH_2CH_2), 2,22-2,54 (m, 2H, 6 CH_2CH_2), 1,69-1,96 (m, 2H, 9 CH_2CH_3), 1,40 (m, 1H, 7 CH), 0,98 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=7,5\text{ Hz}$, 3H, 10 CH_2CH_3) ppm.

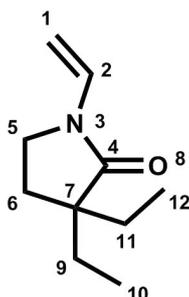
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 175,11 (4 $\text{C}=\text{O}$), 129,55 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 94,03 (1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 43,76 (5 CH_2CH_2), 42,87 (6 CH_2CH_2), 24,12 (7 CH_2CH), 23,79 (9 CH_2CH_3), 11,40 (10 CH_2CH_3) ppm.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 2961 (m, ν_{CH}), 2933 (w, ν_{CH}), 2875 (w, ν_{CH}), 1696 (ss, $\nu_{\text{C=O}}$), 1627 (ss, $\nu_{\text{C=C}}$), 1384 (s, ν_{CH}) cm^{-1} .

GC/MS (Aceton): m/z = 140 (11 %), 139 (98 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 112 (12 %), 111 (100 %).

3,3-Diethyl-*N*-vinylpyrrolidon (4)

Ausbeute: 1,69 g (9,99 mmol) DEVP (4), 11 %, R_f : 0,88



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 7,10 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=16,0$ Hz, 1H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,36 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=9,0$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,31 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=16,0$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,33 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=7,4$ Hz, 2H, 5 CH_2CH_2), 1,89 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=7,4$ Hz, 2H, 6 CH_2CH_2), 1,50 (m, 4H, 9/11 CH_2CH_3), 0,79 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=7,3$ Hz, 6H, 10/12 CH_2CH_3) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 175,93 (4 $\text{C}=\text{O}$), 128,64 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 59,36 (7 C), 92,94 (1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 48,28 (5 CH_2CH_2), 40,97 (6 CH_2CH_2), 28,45 (9 CH_2CH_3), 25,88 (11 CH_2CH_3), 7,6 (10/12 CH_2CH_3) ppm.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 2963 (m, ν_{CH}), 29224 (w, ν_{CH}), 2878 (w, ν_{CH}), 1697 (ss, $\nu_{\text{C=O}}$), 1630 (ss, $\nu_{\text{C=C}}$), 1387 (s, ν_{CH}) cm^{-1} .

GC/MS (Aceton): m/z = 167 (11 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 139 (22 %), 124 (23 %), 111 (11 %).

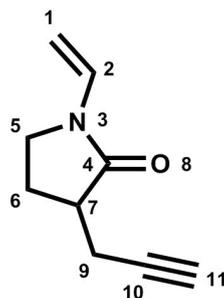
5.3.1.2 Synthese von 3-Prop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon (9) und 3,3-Diprop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon (10)

22,5 ml (45 mmol) LDA werden in einem sekurierten 500 ml Dreihalskolben mit Rückflusskühler und Blasenähler, Stickstoffzufuhr, Septum und Rührkern vorgelegt und im Eis-Salz-Bad auf -10 °C gekühlt. 5,00 g (45 mmol) 2 werden in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und langsam über 1,5 h bei 0 °C zu der LDA-Lösung hinzuge tropft. Anschließend tropft man bei Raumtemperatur 6,7 g (45 mmol) Propargylbromid (80 wt-% Lösung in Toluol) gelöst in 20 ml absolutem Tetrahydrofuran hinzu. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur gibt man 40 ml dest. Wasser hinzu. Die organische Phase wird im Scheidetrichter von der wässrigen Phase abgetrennt und die wässrige Phase wird mit Dichlormethan so lange extrahiert

bis die organische Phase farblos bleibt. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet und anschließend wird unter vermindertem Druck das Lösemittel entfernt. Man erhält ein schwach gelbes Rohprodukt, das Säulenchromatographisch über Kieselgel getrennt wird (Petrolether/Ethylacetat, 2:1).

3-Prop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon (9)

Ausbeute: 2,0 g (13 mmol) P-NVP (9) , 28 %, R_f : 0,63



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 7,03 (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=9,1$ Hz, 16,0 Hz, 1H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,39 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=9,1$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,33 (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=16,0$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,32-3,53 (m, 2H, 5 CH_2CH_2), 2,56-2,72 (m, 2H, 6 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 2,28-2,46 (m, 2H, 9 CHCH_2C), 1,98 (dq, $^3\text{J}(\text{H,H})=9,1$ Hz, 13,0 Hz 1H, 7 CH_2CHCO), 1,91 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=2,6$ Hz, 1H, 11 CH_2CCH) ppm.

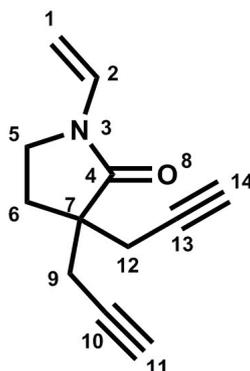
$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , RT): δ = 171,57 (4 $\text{C}=\text{O}$), 129,55 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 94,03 (1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 81,37 (10 CH_2CCH), 70,44 (11 CH_2CCH), 43,24 (5 NCH_2CH_2), 41,79 (7 CH_2CHCO), 23,83 (6 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 20,64 (9 CHCH_2CCH) ppm.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 2961 (m, ν_{CH}), 2933 (w, ν_{CH}), 2875 (w, ν_{CH}), 1696 (ss, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1627 (ss, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1384 (s, ν_{CH}) cm^{-1} .

GC/MS (Aceton): m/z = 149 (98 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 112 (12 %), 111 (100 %).

3,3-Diprop-2-in-*N*-vinylpyrrolidon (10)

Ausbeute: 0,75 g (5 mmol) DP-NVP (10), 12 %, R_f : 0,79



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 7,04$ (dd, $^3J(\text{H,H})=9,0$ Hz, 16,0 Hz, 1H, 2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,40 (d, $^3J(\text{H,H})=16,0$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4,44 (d, $^3J(\text{H,H})=9,0$ Hz, 1H, 1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 3,46 (m, 2H, 5 CH_2CH_2), 2,45 (m, 4H, 9/12 CCHH_2CCH), 2,26 (m, 2H, 6 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 1,94 (t, $^3J(\text{H,H})=2,6$ Hz, 2H, 11/14 CH_2CCH) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (125 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 171,58$ (4 $\text{C}=\text{O}$), 129,88 (2 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 95,75 (1 $\text{CH}=\text{CH}_2$), 80,05 (10 CH_2CCH), 71,35 (11/14 CH_2CCH), 48,66 (5 CH_2CH_2), 42,56 (6 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$), 34,38 (7 CH_2CCH_2), 26,86 (9 CHCH_2CCH), 21,46 (12 CHCH_2CCH) ppm.

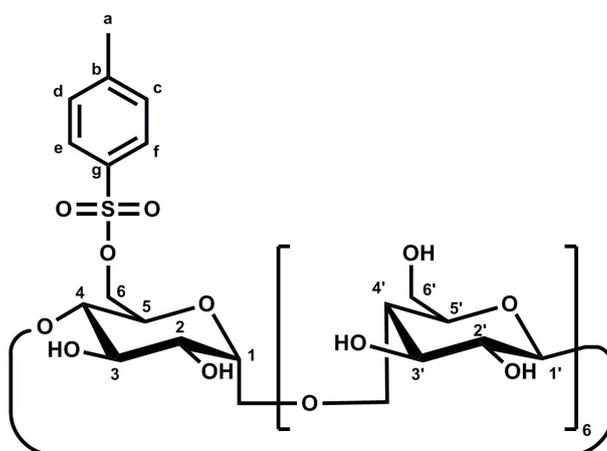
FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu} = 2961$ (m, ν_{CH}), 2933 (w, ν_{CH}), 2875 (w, ν_{CH}), 1696 (ss, $\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1627 (ss, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$), 1384 (s, ν_{CH}) cm^{-1} .

GC/MS (Aceton): $m/z = 187$ (11 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5.3.1.3 Synthese von Mono-(6-O-(*p*-tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin (11)

50 g (44,0 mmol) βCD werden in 500 ml einer 0,4 M wässrigen Natriumhydroxid-Lösung gelöst und im Eisbad auf unter 5 °C abgekühlt. Anschließend gibt man unter starkem Rühren innerhalb von 5 min 35 g (184 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid portionsweise hinzu. Die entstandene Suspension wird weitere 30 min bei einer Temperatur unterhalb 5 °C gerührt und danach schnell abgenutscht. Durch Zugabe von konz. Salzsäure wird das Filtrat neutralisiert und eine weitere Stunde gerührt. Der dabei entstandene Niederschlag wird abgenutscht, dreimal mit Wasser gewaschen und anschließend über Nacht bei 60 °C getrocknet. Zur weiteren Trocknung wird das Produkt im Feinvakuum über Phosphorpentoxid in einem Exsikator aufbewahrt.

Ausbeute: 24,68 g (19,16 mmol) Tosyl-CD (11), 43 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , RT): $\delta = 7,77$ (d, 2H, e/f Ar- H_{ortho}), 7,45 (d, 2H, c/d Ar- H_{meta}), 5,74 (m, 14H, $\text{C}^{2,3}\text{-OH}$), 4,79 (t, 7H, $\text{C}^{1,1'}\text{-H}$), 4,50 (t, 7H, $\text{C}^{5,5'}\text{-H}$), 3,18-3,78 (m, 42H, $\text{C}^{2'-6',2-6}\text{-H}$), 2,45 (s, 3H, a CH_3) ppm.

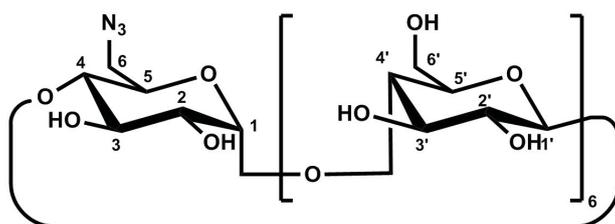
FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 3301 (b, ν_{OH} , in H-Brücken), 2924 (w, ν_{CH}), 1641 (w, Kristallwasser), 1554 (w, $\nu_{\text{C}=\text{C}}$, Aromat), 1358 (w, $\nu_{\text{SO}_2\text{O}}$, Sulfonat), 1021 (ss, ν_{COC} , Ether), 836 (w, δ_{CH} , zwei benachbarte H) cm^{-1} .

MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser 1:5): m/z = 1311,4 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1327,5 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1465,5 $[\text{disubstituiertes } \beta\text{CD} + \text{Na}]^+$.

5.3.1.4 Synthese von Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin (12)

10 g (7,76 mmol) Tosyl-CD (11) werden in 100 ml Wasser suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2,52 g (38,8 mmol) Natriumazid. Nach 6 h Rühren bei 80 °C wird die nun klare Lösung über einen Membranfilter in 600 ml Aceton eingetragen. Der Niederschlag wird abfiltriert und zunächst bei 60 °C getrocknet. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Wasser/Aceton umkristallisiert. Man trocknet erneut bei 60 °C und anschließend im Exsikator im Feinvakuum über Phosphorpentoxid bis zur Gewichtskonstante.

Ausbeute: 7,5 g (6,5 mmol) CD-Azid (12), 85 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO- d_6 , RT): δ = 5,74 (m, 14H, $\text{C}^{2,3,2',3'}\text{-OH}$), 4,92 (d, 1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4,85 (d, 6H, $\text{C}^{1'}\text{-H}$), 4,49 (m, 6H, $\text{C}^{6'}\text{-OH}$), 3,65 (m, 28H, $\text{C}^{2-5,2'-5'}\text{-H}$), 3,32 (m, 14H, $\text{C}^{6,6'}\text{-H}$) ppm.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 3307 (b, ν_{OH} , in H-Brücken), 2922 (w, ν_{CH}), 2102 (s, ν_{N_3}), 1644 (w, Kristallwasser), 1023 (ss, ν_{COC} , Ether) cm^{-1} .

MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser 1:10): m/z = 1182,3 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

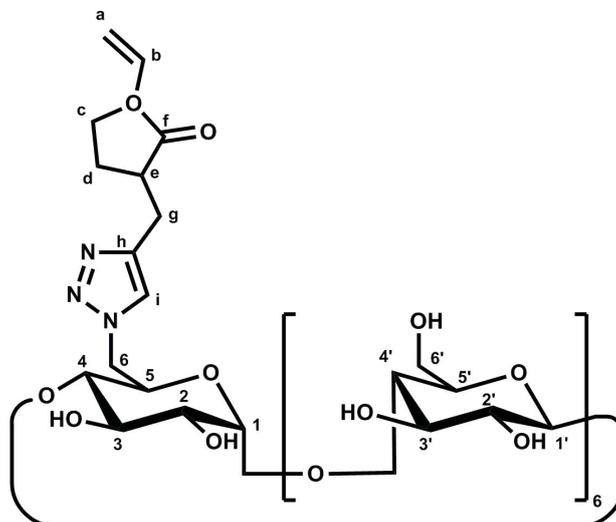
5.3.1.5 Synthese von

(3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3H-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (7)

Die Reaktion von 30 mg (200 μmol) P-NVP (9) mit 232 mg (200 μmol) CD-Azid (12) findet in 2 ml DMF in einer 10 ml Druckviale in Anwesenheit von Cu(I) statt. Dieses wird durch die Reduktion von 2,5 mg (10 μmol) Kupfer(II)sulfat mit 20 mg (100 μmol) Natriumascorbat *in situ* erzeugt. Die Druckviale wird in einer CEM monomode Mikrowelle platziert und 30 min mit einer max. Leistung von 100 W und einer max. Temperatur von 140 °C bestrahlt.

Nach Fällung in 200 ml Aceton wird das getrocknete Produkt in Wasser resuspendiert und der Rückstand wird abzentrifugiert.

Ausbeute: 180 mg (0,14 μmol) NVP-Click-CD (**7**), 70 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , RT): $\delta = 7,82$ (d, 1H, i NH), 6,98 (m, 1H, b CHCH_2), 5,76 (m, 14H, $\text{C}^{2,2',3,3'}\text{-OH}$), 5,05 (1H, $\text{C}^1\text{-H}$), 4,52 (m, 10H, $\text{C}^{6'}\text{-OH}$, $\text{C}^6\text{-H}$, a), 3,66 (m, 24H, $\text{C}^{2'-5'}\text{-H}$, c), 3,38 (m, 12H, $\text{C}^{6'}\text{-H}$), 2,70-2,91 (m, 4H, e, g, $\text{C}^2\text{-H}$), 1,72-2,28 (m, 2H, d) ppm.

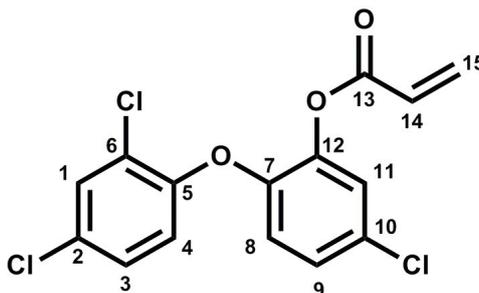
FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu} = 3330$ (b, ν_{OH} , in H-Brücken), 2927 (w, ν_{CH}), 1707 (s, $\nu_{\text{C=O}}$), 1658 (w, $\nu_{\text{C=C}}$), 1023 (ss, ν_{COC} , Ether) cm^{-1} .

MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser 1:5): $m/z = 1309,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, 1331,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1347,5 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

5.3.1.6 Synthese von Triclosanacrylat (**16**)

23,5 g (81,5 mmol) TRI (**15**) und 7,74 g (77 mmol) Triethylamin werden in einem 1-l-3-Halskolben ausgestattet mit Rückflusskühler, Rührkern und Septen in 350 ml trockenem THF vorgelegt. Anschließend werden unter Eiskühlung und Rühren über 1,5 h 6,68 g (74 mmol) Acrylsäurechlorid langsam zugegeben. Nach vollendeter Zugabe wird noch 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat mit der Zugabe von Phenothiazin unter vermindertem Druck eingedunstet. Der Rückstand wird in 100 ml Hexan gelöst, drei mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend viermal mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über basisches Aluminiumoxid filtriert. Das Produkt wird anschließend durch Entfernung des Lösemittels isoliert.

Ausbeute: 20,2 g (59 mmol) TRI-A (**16**), 77 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 7,49$ (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=2,5$ Hz, 1H, 1), $7,31$ (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=2,5$ Hz, 1H, 11), $7,26$ (m, 2H, 3/9), $6,95$ (2xd, $^3\text{J}(\text{H,H})=4,5$ Hz, 2H, 3/4), $6,56$ (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=17,1$ Hz, $^2\text{J}(\text{H,H})=1,4$ Hz, 1H, 15), $6,26$ (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=17,1$ Hz, $^2\text{J}(\text{H,H})=10,31$ Hz, 1H, 14), $6,03$ (dd, $^3\text{J}(\text{H,H})=10,3$ Hz, $^2\text{J}(\text{H,H})=1,4$ Hz, 15) ppm.

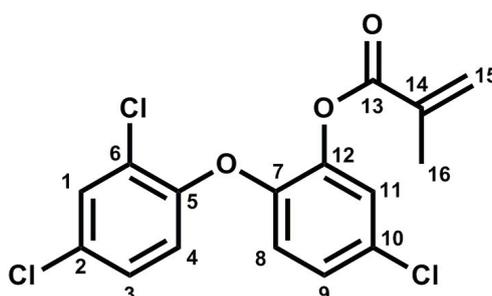
FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu} = 3091$ (w, ν_{CH}), 2927 (w, ν_{CH}), 1748 (s, $\nu_{\text{C=O}}$), 1633 (w, $\nu_{\text{C=C}}$), 1591 (w, $\nu_{\text{C-H, Aryl}}$) cm^{-1} .

GC/MS (Aceton): $m/z = 342$ (79 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 288 (50 %), 55 (100 %).

5.3.1.7 Synthese von Triclosanmethacrylat (17)

$23,5$ g (80 mmol) TRI (15) und $7,78$ g (77 mmol) Triethylamin werden in einem 1-l-3-Halskolben ausgestattet mit Rückflusskühler, Rührkern und Septen in 350 ml trockenem THF vorgelegt. Anschließend werden unter Eiskühlung und Rühren über $1,5$ h $7,71$ g (74 mmol) Methacrylsäurechlorid langsam zugetropft. Nach vollendeter Zugabe wird noch 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert und das Filtrat mit der Zugabe von Phenothiazin unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wird in 100 ml Hexan gelöst, drei mal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend viermal mit Wasser. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und über basisches Aluminiumoxid filtriert. Das Produkt wird anschließend durch Entfernung des Lösemittels isoliert.

Ausbeute: $22,4$ g (63 mmol) TRI-MA (17), 82 %



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃, RT): δ = 7,42 (d, ³J(H,H)=2,5 Hz, 1H, 1), 7,25 (d, ³J(H,H)=2,33 Hz, 1H, 11), 7,15 (m, 2H, 3/9), 6,85 (2xd, ³J(H,H)=8,7 Hz, 2H, 4/8), 6,18 (d, ³J(H,H)=1,05 Hz, 1H, 15), 5,68 (d, ³J(H,H)=1,47 Hz, 15), 1,94 (s, 3H, 16) ppm.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$ = 3091 (w, ν_{CH}), 2927 (w, ν_{CH}), 1748 (s, $\nu_{\text{C=O}}$), 1633 (w, $\nu_{\text{C=C}}$), 1591 (w, $\nu_{\text{C-H, Aryl}}$) cm⁻¹.

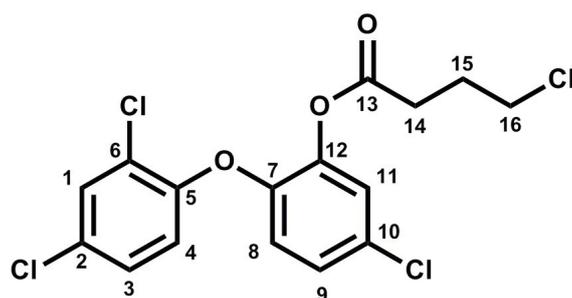
GC/MS (Aceton): m/z = 356 (62 %) [M+H]⁺, 69 (100 %).

5.3.1.8 Synthese von Triclosan-2-chloracetat (18)

1 g (3,5 mmol) TRI (15) werden in 10 ml THF im sekurierten 50-ml-Schlenckkolben mit Rührkern vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Dazu spritzt man über ein Septum 0,35 g (3,5 mmol) Triethylamin. Anschließend spritzt man langsam 0,4 g (3,5 mmol) Chloracetylchlorid hinzu und rührt 12 h bei Raumtemperatur. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert und das THF unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Hexan aufgenommen und mit Natriumhydrogencarbonatlösung und Wasser gewaschen. Dabei fallen aus der Hexan-Phase farblose, nadelförmige Kristalle aus. Die isolierten Kristalle wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie als Triclosan charakterisiert. Es war nicht möglich aus der organischen Phase das gewünschte Produkt zu isolieren.

5.3.1.9 Synthese von Triclosan-4-butanoat (19)

2 g (7 mmol) TRI (15) und 0,7 g (7 mmol) Triethylamin werden in 40 ml THF im sekurierten 100-ml-3-Halskolben mit Kühler, Rührkern und Septen vorgelegt und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Anschließend werden 1 g (7 mmol) 4-Chlorbuttersäure gelöst in 10 ml THF langsam zugetropft. Nach 20 h Rühren bei Raumtemperatur wird das entstandene Hydrochlorid abfiltriert, das THF unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand in Hexan aufgenommen. Die Lösung wird drei mal mit Natriumhydrogencarbonatlösung und drei mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet und das Hexan unter vermindertem Druck entfernt.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 7,39$ (d, $^3\text{J}(\text{H,H})=8,31$ Hz, 1H, 1), 7,11 (m, 3H, 11/4/8), 6,77 (2xd, $^3\text{J}(\text{H,H})=8,76$ Hz, 2H, 3/9), 3,51 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=6,26$ Hz, 2H, 16), 2,61 (t, $^3\text{J}(\text{H,H})=7,15$ Hz, 2H, 14) 2,04 (m, 2H, 15) ppm.

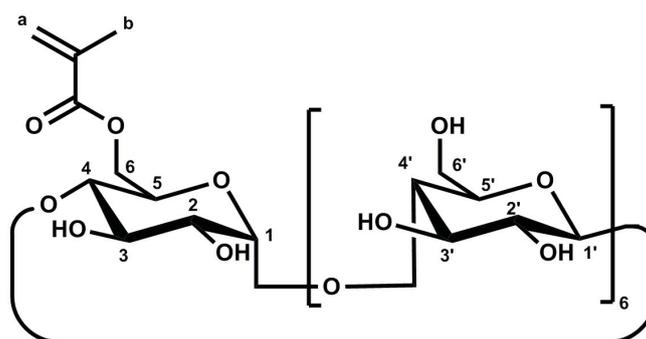
GC/MS (Aceton): $m/z = 392$ (5 %) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 288 (51 %), 252 (3 %), 218 (9 %), 105 (68 %), 77 (40 %), 41 (100 %).

5.3.1.10 Synthese von Mono-(6-methylmethacryl-6-Desoxy)- β -cyclodextrin (21)

100 g (1500 mmol) Kaliumhydroxid werden in 500 ml Wasser gelöst und während 1h zu einer eisgekühlten stark gerührten Lösung von 130,4 g (1500 mmol) Methacrylsäure und 200 mg Hydrochinonmonopropylether getropft. Nach beendeter Zugabe wird eine weitere Stunde unter Eiskühlung gerührt. Anschließend wird ein Teil des Wassers unter vermindertem Druck entfernt und die restliche Lösung wird gefriergetrocknet.

10 g (7,75 mmol) Tosyl-CD (11) werden im 250 ml 3-Hals-Kolben mit Rückflusskühler und Rührkern in 100 ml trockenem DMF gelöst und auf 80 °C erhitzt. Anschließend gibt man 4,81 g (38,75 mmol) Kaliummethacrylat hinzu und rührt 3 Tage bei 80 °C. Nachdem die Lösung abgekühlt ist wird sie in 500 ml eines Ethanol/Ether Gemisches (3:2) eingetragen, der Niederschlag wird abfiltriert und getrocknet. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Wasser/Aceton umkristallisiert.

Ausbeute: 5,51 g (4,6 mmol) mono-MMA-CD (21), 60 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , RT): $\delta = 5,45-6,2$ (m, 16H, a, $\text{C}^{2,2'},3,3'-\text{OH}$), 4,84 (s, 7H, $\text{C}^{1,1'}$), 4,5 (m, 6H, $\text{C}^{6'}-\text{OH}$), 3,88 (m, 1H, C^6-H), 4,16 (m, 1H, C^6-H), 3,23-3,83 (m, 26H, $\text{C}^{6'}-\text{H}$, $\text{C}^{5,5'}-\text{H}$, $\text{C}^{4,4'}-\text{H}$, $\text{C}^{2,2'},3,3'-\text{H}$), 1,88 (m, 3H, b) ppm.

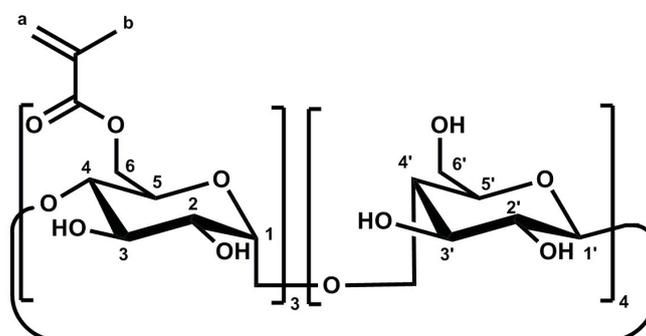
MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser 1:2): $m/z = 1157,4$ $[\beta\text{CD}+\text{Na}]^+$, 1173,4 $[\beta\text{CD}+\text{K}]^+$, 1225,5 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 1241,4 $[\text{M}+\text{K}]^+$, 1293,5 $[\text{CD-MMA}_2+\text{Na}]^+$, 1401,4 $[\text{M}+\text{Na}+\text{Matrix}(\text{Dihydroxybenzoesäure})]^+$.

5.3.1.11 Synthese von statistisch methacrylierten β -Cyclodextrinen (22)

10 g (8,82 mmol) β CD und 6,8 g (44,1 mmol) Methacrylsäureanhydrid werden in 50 ml Pyridin gelöst. Nach 5 Tage Rühren bei Raumtemperatur wird die Reaktionslösung in 600 ml Aceton eingetragen. Der farblose Niederschlag wird mit Aceton gewaschen und anschließend im Trockenschrank bei 50 °C getrocknet. Um das restliche Pyridin und Edukte aus dem Produkt zu entfernen wird eine Soxhlet-Extraktion in Aceton durchgeführt.

Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin 1:5 (22)

Ausbeute: 6,18 g (4,6 mmol) stat-MMA-CD (22)1:5, 52 %



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, DMSO-d_6 , RT): $\delta = 5,45\text{--}6,2$ (m, 20H, a, $\text{C}^{2,2',3,3'}\text{-OH}$), 4,86 (s, 7H, $\text{C}^{1,1'}$), 3,85–4,6 (m, 13H, $\text{C}^6\text{-OH}$, $\text{C}^{5,5'}\text{-H}$), 3,1–3,82 (m, 33H, $\text{C}^{6'}\text{-H}$, $\text{C}^{4,4'}\text{-OH}$, $\text{C}^{2,2',3,3'}\text{-H}$), 1,85 (m, 9H, b) ppm.

MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser 1:10): $m/z = 1157,4$ [$\beta\text{CD}+\text{Na}$] $^+$, 1225,5 [$\text{CD-MMA}_1+\text{Na}$] $^+$, 1293,5 [$\text{CD-MMA}_2+\text{Na}$] $^+$, 1361,5 [$\text{CD-MMA}_3+\text{Na}$] $^+$, 1429,5 [$\text{CD-MMA}_4+\text{Na}$] $^+$, 1497,5 [$\text{CD-MMA}_5+\text{Na}$] $^+$.

Stat.-(methacryl)- β -cyclodextrin 1:3 (22)

MALDI-TOF-MS (Acetonitril/Wasser/Methanol 5:10:1): $m/z = 1157,5$ [$\beta\text{CD}+\text{Na}$] $^+$, 1225,5 [$\text{CD-MMA}_1+\text{Na}$] $^+$, 1293,5 [$\text{CD-MMA}_2+\text{Na}$] $^+$, 1361,5 [$\text{CD-MMA}_3+\text{Na}$] $^+$, 1429,5 [$\text{CD-MMA}_4+\text{Na}$] $^+$.

5.3.2 Polymersynthesen

5.3.2.1 Generelle Prozedur zur Synthese von Homo- und Copolymeren aus EVP (1)

Die zu polymerisierenden Monomere 1 und 2 werden in einer 10 ml Druckviale in 5 ml abs. Ethanol gelöst und 15 min mit Stickstoff gespült. Anschließend wird der Initiator AIBN in

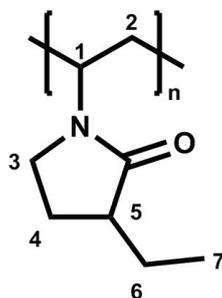
0,5 ml abs. Ethanol gelöst und zu der Reaktionslösung hinzugegeben. Bei 70 °C wird 48 h polymerisiert. Die Einwaagen sind Tabelle 5.1 zu entnehmen. Das Lösemittel wird unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand wird in 1-3 ml Dichlormethan aufgenommen und anschließend in *n*-Hexan ausgefällt. Man erhält ein farbloses Pulver, welches im Feinvakuum getrocknet wird. Ausbeuten und Ergebnisse der analytischen Untersuchungen sind Tabelle 5.2 zu entnehmen.

Tabelle 5.1: Einwaagen der Komponenten für Homo- und Copolymerisationen

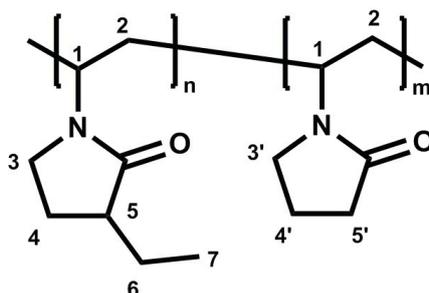
Nr.	EVP (1)		NVP (2)		Verhältnis EVP:NVP	AIBN	
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol		[m]=mg	mol-%
3	1820	13,04	-	-	-	21,5	1
5	1500	9	-	-	-	14,7	1
3b	200,0	1,44	-	-	-	0,6	0,25
3f	200,0	1,44	-	-	-	0,24	0,1
3g	200,0	1,44	-	-	-	23,6	10
6a	201,1	1,45	71,2	0,64	2:1	3,17	1
6b	229,4	1,65	47,6	0,43	4:1	3,17	1
6c	259,2	1,87	22,9	0,21	9:1	3,17	1

Tabelle 5.2: Ergebnisse der analytischen Untersuchungen der Homo- und Copolymeren

Nr.	Ausbeute		Einbauverhältnis EVP:NVP	Molekulargew.		PD	T _g [T]= °C
	[m]=mg	%		$[\bar{M}_n]=\frac{g}{mol}$	$[\bar{M}_w]=\frac{g}{mol}$		
3	1410	77	-	19.200	57.600	3,0	131
5	1200	80	-	12.800	22.000	1,7	126
3b	184,0	92	-	16.500	34.500	2,1	-
3f	178,0	89	-	26.000	50.400	1,9	-
3g	158,0	79	-	9.900	19.200	1,9	-
6a	241,0	85	2:1	19.100	78.000	4,0	144
6b	245,0	89	10:3	12.600	35.500	2,8	136
6c	102,0	89	20:3	23.000	66.500	2,9	133

Poly(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon) (3) - (3g)

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 3,5-4,0$ (1H, 1 CH), 3,33-3,57 (2H, 3 CH_2CH_2), 2,0-2,5 (2H, 4 CH_2CH_2), 1,5-2,0 (2H, 2 CH_2CH), 1,2-1,45 (2H, 6 CH_2CH_3), 0,93 (3H, 7 CH_2CH_3) ppm.

Poly[(3-ethyl-*N*-vinylpyrrolidon)-*co*-(*N*-vinylpyrrolidon)] (EVP-*co*-NVP (6a), (6b), (6c))

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , RT): $\delta = 3,5-4,0$ (1H, 1 CH), 2,9-3,4 (2H, 3 CH_2CH_2), 2,0-2,5 (2H, 4 CH_2CH_2), 1,5-2,0 (2H, 2 CH_2CH), 1,2-1,45 (2H, 6 CH_2CH_3), 0,93 (3H, 7 CH_2CH_3) ppm.

5.3.2.2 Generelle Prozedur zur Synthese von Homo- und Copolymeren aus (3-(6-desoxy)- β -cyclodextrin-3*H*-1,2,3-triazol-4-yl)-*N*-vinylpyrrolidon (7)

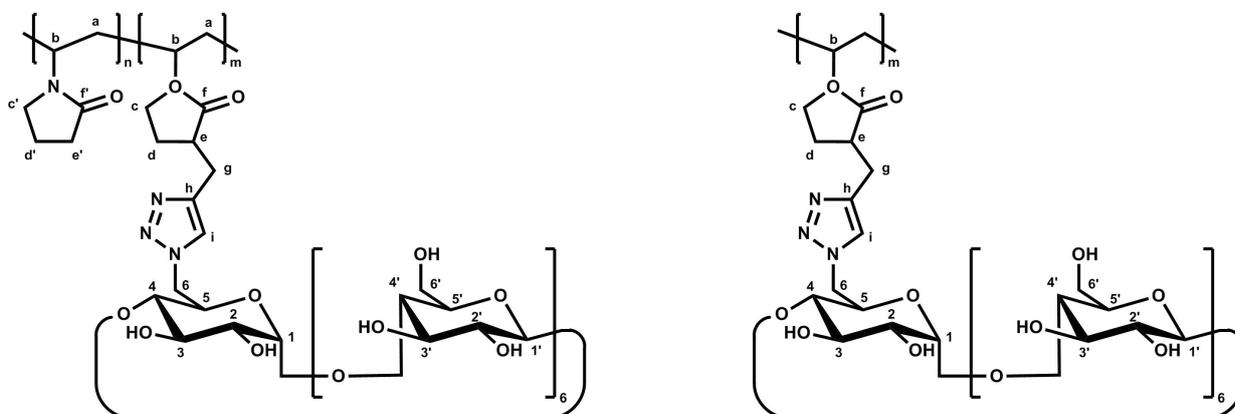
Die Monomere werden in 1,5 ml DMF in einer 10 ml Druckviale gelöst, mit einem Septum verschlossen und 15 min mit Stickstoff gespült. Anschließend gibt man den Initiator AIBN gelöst in 0,5 ml DMF hinzu und polymerisiert 48 h bei 70 °C. Die Einwaagen sind Tabelle 5.3 zu entnehmen. Das Homopolymer **13** wird in Aceton und das Copolymer **14** wird in Diethylether ausgefällt, gewaschen und bei 60 °C getrocknet. Man erhält jeweils ein hellbraunes Pulver, welches über vier Tage mit einem MWCO = 3,5 kD dialysiert wird, um Restmonomer abzutrennen. Ergebnisse der analytischen Untersuchungen sind Tabelle 5.4 zu entnehmen.

Tabelle 5.3: Einwaagen der Komponenten für Homo- und Copolymerisationen von NVP-Click-CD (**7**) mit NVP (**2**).

Nr.	NVP-Click-CD (7)		NVP (2)		Verhältnis 7:2	AIBN	
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol		[m]=mg	mol-%
13	400	0,31	-	-	-	0,5	1
14	235	0,18	200	1,8	1:10	3,25	1

Tabelle 5.4: Ergebnisse der analytischen Untersuchungen von PNCCD (**13**) und P(NVP-co-NCCD) (**14**).

Nr.	Ausbeute		Einbauverhältnis NVP: 7	Molekulargew.		PD	T _g [T]= °C
	[m]=mg	%		[M _n]= $\frac{g}{mol}$	[M _w]= $\frac{g}{mol}$		
13	238	0,18	-	12.310	23.400	1,9	-
14	132	30	10:1	17.000	27.000	1,6	-



¹H-NMR (500 MHz, DMSO-d₆, RT): δ= 7,89 (1H, i), 6,00-5,51 (m, 14H, C^{2,3}-OH), 4,93-4,70 (7H, C¹-H), 4,66-4,36 (m, 7H, C⁶-OH), 4,00-2,78 (b, C²⁻⁵-H), 2,50-1,00 (C⁶-H, c, d) ppm.

5.3.2.3 Prozedur zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter der beiden Monomere EVP (**1**) und NVP-Click-CD (**7**)

Zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter von **1** und **7** wurden die beiden Monomere jeweils mit NVP (**2**) copolymerisiert. Dazu wurden jeweils fünf Copolymerisationsansätze mit

unterschiedlichen Monomerverhältnissen bis ca. 5 % Umsatz polymerisiert. Die genauen Einwaagen für das System 1/2 sind Tabelle 5.7 und für das System 7/2 Tabelle 3.9 zu entnehmen. Um die genauen Konzentrationen an verbrauchtem Monomer bestimmen zu können wurden für beide Messreihen Kalibrierungen mit den jeweils verwendeten Monomeren vorgenommen, deren Einwaagen und Ergebnisse Tabelle 5.5 und Tabelle 5.6 zu entnehmen sind.

Tabelle 5.5: Einwaagen der Komponenten für die Kalibrierung der Monomere NVP (2) und EVP(1)

Nr.	Einwaage [m]= $\frac{mg}{ml}$	Stoffmenge [n]= <i>mmol</i>	Integral	Nr.	Einwaage [m]= $\frac{mg}{ml}$	Stoffmenge [n]= <i>mmol</i>	Integral
NVP2	2,68	0,0241	6287,0	EVP2	2,47	0,0177	4397,8
NVP4	4,07	0,0366	9198,3	EVP4	4,44	0,0319	7645,9
NVP7	7,20	0,0648	15528,8	EVP7	7,66	0,0551	13461,3
NVP10	10,20	0,0918	19766,9	EVP10	10,65	0,0766	16760,1

Tabelle 5.6: Einwaagen der Komponenten für die Kalibrierung der Monomere NVP (2) und NVP-Click-CD (7)

Nr.	Einwaage [m]= $\frac{mg}{ml}$	Stoffmenge [n]= <i>mmol</i>	Integral	Nr.	Einwaage [m]= $\frac{mg}{ml}$	Stoffmenge [n]= <i>mmol</i>	Integral
NVP2	2,66	0,0239	2009,8	NCCD20	21,45	0,0164	1314,6
NVP4	4,89	0,0440	3689,3	NCCD40	41,96	0,0321	2476,9
NVP7	6,87	0,0619	5047,6	NCCD70	71,69	0,0548	4028,8
NVP10	10,30	0,0928	7523,2	NCCD100	101,27	0,0774	5573,7

Die Copolymerisationen des 1/2-Systems wurde in 10 ml Ethanol (mit Stickstoff durchspült) mit 1 mol-% AIBN als Initiator bei 64 °C durchgeführt. Zu den Zeiten T=0 min und T=10 min wurden jedem Ansatz Proben von 100 µl entnommen und auf 1/100 mit Ethylacetat verdünnt. Jeweils 10 µl der Verdünnten Lösungen wurden mittels HPLC über eine PerfectChrome 100 Si 5µm 250x4,0 mm Säule von MZ Analysentechnik GmbH Mainz mit reinem Ethylacetat bei einer Flussrate von 1,0 ml · min⁻¹ (6 min) aufgetrennt. Die Retentionszeit für 1 beträgt 3,1 min und für 2 4,6 min. Die Peakflächen wurden integriert und über die Kalibrierungen können die Konzentrationen bestimmt werden (Tabelle 5.7).

Die Copolymerisationen des 7/2-Systems wurde in 2 ml DMF (mit Stickstoff durchspült) mit 0,8 mol-% AIBN als Initiator bei 50 °C durchgeführt. Zu den Zeiten T=0 min und

Tabelle 5.7: Einwaagen der Komponenten zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems NVP (2)/EVP (1) und Ergebnisse der HPLC-Messungen.

χ_{NVP}	NVP (2)		EVP (1)		Integral NVP		Integral EVP	
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol	t=0	t=10	t=0	t=10
0,1	25,1	0,226	250,7	1,80	2941,2	2541,0	18437,8	16579,1
0,3	70,4	0,634	194,4	1,39	11097,8	10425,4	18931,9	17977,3
0,5	111,8	1,00	141,0	1,01	12715,4	11199,5	11393,3	10031,7
0,7	160,3	1,444	88,6	0,637	16926,5	14889,5	7182,0	6394,6
0,9	202,8	1,827	30,1	0,216	23192,1	18551,8	2875,1	2258,3

Tabelle 5.8: Einwaagen der Komponenten zur Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems 7/NVP (2)

χ_{NCCD}	NVP-Click-CD (7)		NVP (2)		Integral NCCD		Integral NVP	
	[m]=mg	[n]=mmol	[m]=mg	[n]=mmol	t=0	t=60	t=0	t=60
0,1	26,2	0,0200	20,07	0,181	1345	1285,4	13307,2	13190,1
0,3	79,07	0,0605	15,2	0,136	4466,9	4155	10143,8	9669,2
0,5	130,88	0,100	11,43	0,103	7417,9	7251,6	7640,6	7558,6
0,7	183,2	0,140	6,86	0,0618	9242,7	8794,7	5076,4	4720,1
0,9	235,6	0,180	2,29	0,0256	11317,8	10941,5	1581,9	1534,9

T=60 min wurden jedem Ansatz Proben von 20 μ l entnommen und auf 1/100 mit einer Acetonitril/Wasser-Gemisch (20:80) Mischung verdünnt. Jeweils 10 μ l der Verdünnten Lösungen wurden mittels HPLC über eine LiChrospher 100 RP-18 (5 μ m) Säule von Merck KGaA Darmstadt mit einem Acetonitril/Wasser-Gemisch (20:80) ebenfalls bei einer Flussrate von 1,0 ml · min⁻¹ (4 min) aufgetrennt. Die Retentionszeit für 7 beträgt 1,2 min und für 2 3,1 min. Die Peakflächen wurden integriert und über die Kalibrierungen können die Konzentrationen bestimmt werden (Tabelle 5.8).

Anhang

A I: Kalibriergraden

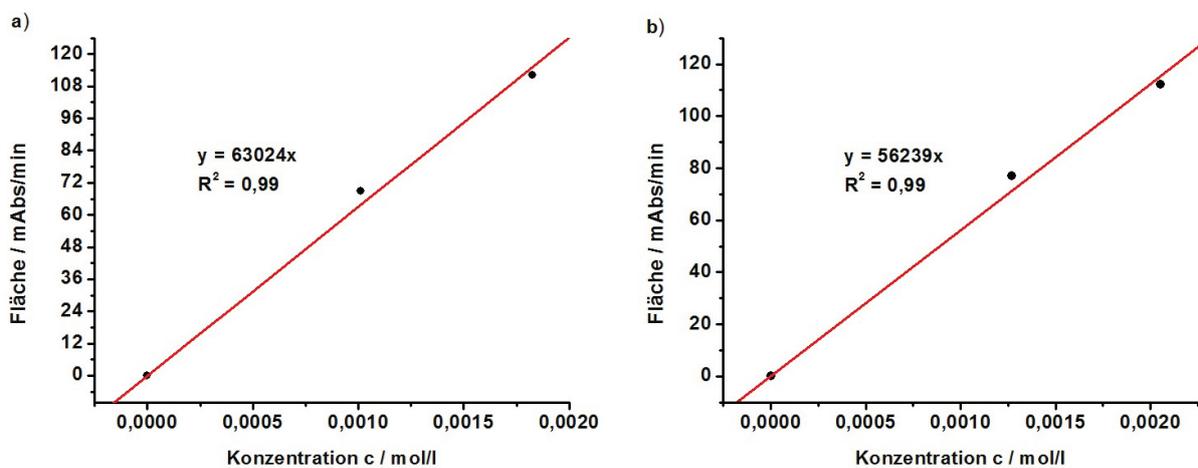


Abbildung 1: Kalibriergraden für EVP (1) (a) und NVP (2) (b).

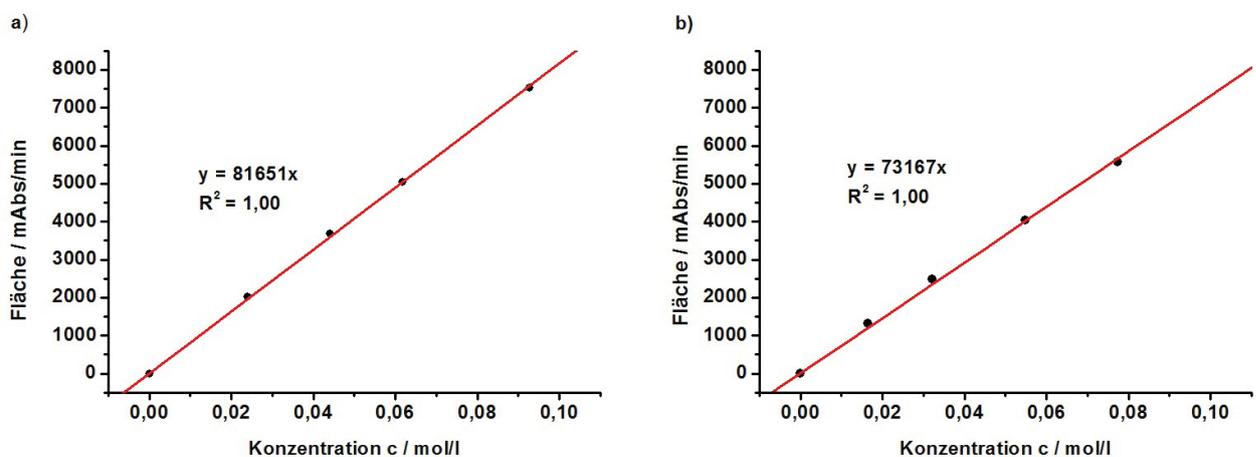


Abbildung 2: Kalibriergraden für NVP (1) (a) und NVP-Click-CD (7) (b).

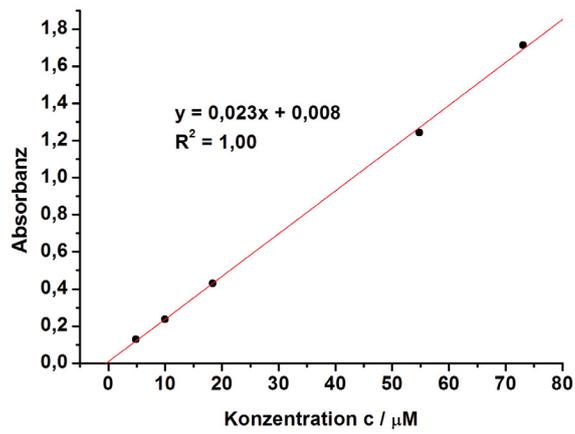


Abbildung 3: Kalibriergraden für Phenolphthalein.

A II: Kinetiken

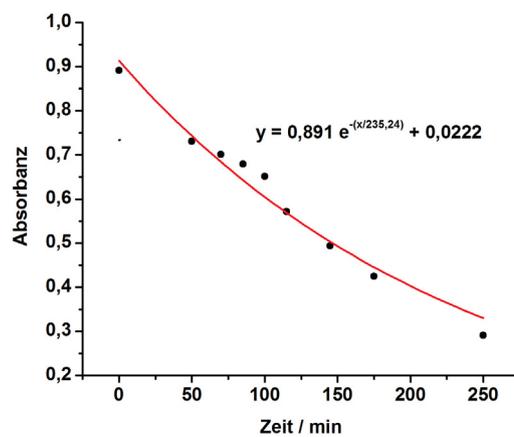


Abbildung 4: Kinetische Untersuchung der Copolymerisation von a) EVP (1)/NVP (2) und b) NVP(1)/NVP-Click-CD (7).

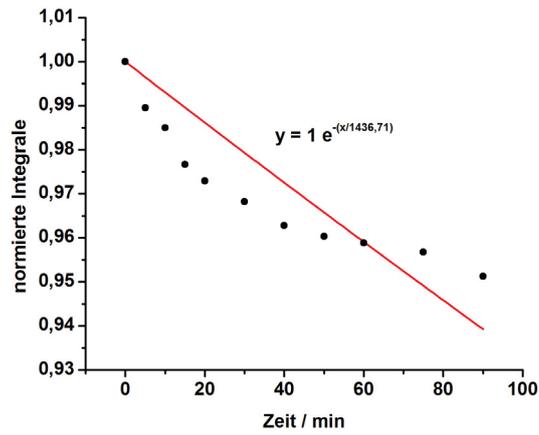


Abbildung 5: Kinetische Untersuchung der Copolymerisation von a) EVP (1)/NVP (2) und b) NVP(2)/NVP-Click-CD (7).

A III: Dentalkomposite

Tabelle 9: Rezepturen zur Herstellung der Dentalkomposite ohne und mit Triclosanmonomeren; Formulierungen in Gewichts-%.

	Standardkomposit	TRI-A	TRI-MA
Glas	73,00	73,00	73,00
Triclosan-Monomer	-	4,00	4,00
UDMA	11,907	10,143	10,143
Bis-GMA	8,100	6,900	6,900
TTEGDMA	6,750	5,750	5,750
Irgacure 651	0,081	0,069	0,069
Campherquinon	0,054	0,046	0,046
2-Hydroxy-4-methoxy-benzophenon	0,054	0,046	0,046
Quantacure EPD	0,027	0,023	0,023
Irganox 1010	0,027	0,023	0,023

Tabelle 10: Ergebnisse der Untersuchungen zu Biegefestigkeit, Elastizitätsmodul, Volumenschumpfung, Wasseraufnahme und Löslichkeit der Hergestellten Füllungskomposite ohne und mit Triclosanmonomeren, Angaben der Mittelwerte ($\bar{\emptyset}$) und Standardabweichungen (σ).

	Standardkomposit		TRI-A		TRI-MA	
	$\bar{\emptyset}$	σ	$\bar{\emptyset}$	σ	$\bar{\emptyset}$	σ
Biegefestigkeit <i>MPa</i>	101,6	9,5	99,6	10,6	89,5	9,6
Elastizitätsmodul <i>MPa</i>	6525	317	6419	288	6161	242
Schrumpfung Vol-%	-4,2	0,9	-3,7	1,2	-3,3	0,2
Wasseraufnahme $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	24,2	1,7	19,0	1,1	18,8	0,4
Löslichkeit $\mu\text{g}/\text{mm}^3$	0,2	0,9	-0,6	0,7	-0,6	0,2

Abbildungsverzeichnis

1.1	Potentielle Stimuli und die Antworten der synthetischen Polymere darauf. . . .	2
1.2	Schematische Darstellung der Reaktion eines Polymers auf thermische Stimulation.	3
1.3	Strukturen der synthetischen häufig verwendeten thermoresponsiven Polymere.	4
1.4	Struktur von nativem β -CD.	5
1.5	Spezifische Enzyme ermöglichen industriell die Synthese reiner Cyclodextrine. .	6
1.6	Schematische Darstellung eines Adamantan-Cyclodextrin-Komplex.	8
1.7	Monofunktionale polymerisationsfähige β CD-Monomere.	10
1.8	Monofunktionale β CD-Derivate für polymeranaloge Reaktionen.	11
1.9	Zahnärztliche Werkstoffe für die Zahnrekonstruktion. ^[75]	12
3.1	Gegenüberstellung der Strukturen von 3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (1) und <i>N</i> -Vinylcaprolactam mit der gemeinsamen Summenformel $C_8H_{13}NO$	18
3.2	Synthese von 3-Ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (1) und 3,3-Diethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (4).	18
3.3	Synthese von Poly(3-ethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (3) und Poly(3,3-diethyl- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (5)).	19
3.4	a) Optische Transmission einer 0,5 wt-% igen wässrigen Lösungen von PEVP-50 (3f) als Funktion der Temperatur (T). Die Heizrate betrug $1 K \cdot min^{-1}$ während des Aufheizens (\odot) und Abkühlens (\circ); b) Bestimmung der Trübungstemperatur einer 0,5 wt-% igen wässrigen Lösungen von PEVP-50 (3f) mittels der 1. Ableitung (–).	21
3.5	Linearer Zusammenhang der konzentrationsabhängigen kritischen Temperaturen von 0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% und 1 wt-% igen wässrigen PEVP-50 (3f)-Lösungen.	22
3.6	Vergleich der Molekülstrukturen von DEVP (4) und BVP aus verschiedenen Blickwinkeln.	23

3.7	$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Copolymers P(EVP-co-NVP)-20:3 (6c), in deuteriertem Chloroform, zur Bestimmung des Einbauverhältnisses von EVP (1) und NVP (2).	24
3.8	Vergleich der theoretischen Molenbrüche des NVP im Reaktionsansatz mit den experimentell bestimmten Molenbrüchen von NVP (2) aus dem Copolymer. . .	25
3.9	Vergleich der Glastemperaturen (T_g) der Copolymere 6a , 6b , 6c mit PEVP-50 (3f) und PVP.	26
3.10	Beispiele für Copolymerisationsdiagramme, I idealstatistische Copolymerisation (—), II statistisch nicht ideale azeotrope Copolymerisation (—), III (—) und IV (—) bevorzugter Einbau einer Monomersorte (Blockcopolymerisation).	27
3.11	Graphische Bestimmung der Copolymerisationsparameter nach Mayo und Lewis. a) idealer Kurvenverlauf; b) tatsächlicher Kurvenverlauf.	29
3.12	a) Copolymerisationsdiagramm für das System EVP/NVP; Bestimmung der r -Werte mittels b) Mayo-Lewis, c) Fineman-Ross, d) Kelen-Tüdös.	32
3.13	a) Vergleich der Trübungskurven 0,5 wt-% iger wässriger Lösungen des Homopolymers PEVP-50 (3f) (—) und den EVP/NVP-Copolymeren 6a , (—), 6b () und 6c (—); b) Abhängigkeit der kritischen Temperatur vom NVP-Anteil im Polymer.	33
3.14	Konzentrationsabhängige kritische Temperaturen 0,1 wt-% , 0,3 wt-% , 0,5 wt-% , und 1 wt-% iger wässriger Lösungen von PEVP-50 (3f) (●) und der EVP/NVP-Copolymere 6a (●), 6b (●) und 6c (●) mit unterschiedlichen Anteilen an NVP.	35
3.15	Synthese von 3-Prop-2-in- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (9) und 3,3-Diprop-2-in- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (10).	37
3.16	Synthese von Mono-(6-azido-6-desoxy)- β -cyclodextrin (12) über Mono-(6- <i>O</i> -(<i>p</i> -tolylsulfonyl))- β -cyclodextrin (11) als Zwischenprodukt.	38
3.17	Synthese (3-(6-Desoxy)- β -cyclodextrin-3 <i>H</i> -1,2,3-triazol-4-yl)- <i>N</i> -vinylpyrrolidon (7).	38
3.18	MALDI-TOF-MS von NVP-Click-CD (7).	39
3.19	$^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von NVP-Click-CD (7).	40
3.20	Zahlgemittelte Größenverteilung für a) 0,5 wt-% iger Lösungen NVP-Click-CD (7) in Wasser (—) und DMF (—) und b) 0,5 wt-% iger wässriger Lösungen von reinem NVP-Click-CD (7) (—) und des NVP-Click-CD (7)/Ad-K-Komplexes (—).	41

3.21	Homopolymerisation von NVP-Click-CD (7) zu PNCCD (13).	41
3.22	Schematische Darstellung der Trennung von Makromolekülen mittels Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld; a) 3D-Modell des Kanals b) Seitenansicht des Kanals (mit freundlicher Genehmigung von postnova analytics).	43
3.23	Copolymerisation von NVP (2) mit NVP-Click-CD (7) zum Copolymer P(NVP-co-NCCD) (14).	45
3.24	Bestimmung der Copolymerisationsparameter des Systems NVP (2)/NVP-Click-CD (7) nach a) Mayo-Lewis b) Fineman-Ross c) Kelen-Tüdös.	47
3.25	Ringschluss-Gleichgewicht von Phenolphthalein verursacht durch die Komplexbildung mit Cyclodextrin oder durch die Änderung des pH-Wertes.	48
3.26	a) UV-Vis-Spektren 50 μM PP-Lösungen (pH10) versetzt mit unterschiedlichen Konzentrationen von P(NVP-co-NCCD) (14); b) Auftragung nach der Scott-Gleichung zur Bestimmung der Komplexbildungskonstante, $\beta\text{CD}/\text{PP}$ -Modellsystem (\bullet), P(NVP-co-NCCD) (14)/PP-System (\bullet).	50
3.27	Simulierte Bindungsisothermen für verschiedene Werte des c-Parameters.	53
3.28	oben: aufgezeichnete ITC-Messkurve; unten: Berechnete Bindungsisotherme des Systems P(NVP-co-NCCD) (14)/PP.	53
3.29	Verdrängungsmechanismus des Phenolphthalein aus der Kavität der polymergebundenen Cyclodextrine durch Kaliumadamantylcarboxylat.	56
3.30	Strukturen von Triclosan (15), Triclosanacrylat (16) und Triclosanmethacrylat (17).	57
3.31	REM-Aufnahmen der bakterienbesiedelten Prüfkörper, ohne und mit TRI-Monomeren 16 und 17 , nach 24h und 48h Inkubationszeit.	59
3.32	Hydrolyse der Triclosanchloressigsäureester TRI-CIA (18) und TRI-CIB (19) unter milden basischen Bedingungen.	60
3.33	Quaternisierungsreaktion von TRI-CIB (19) mit DMAEMA (20).	61
3.34	MALDI-TOF-MS und Synthese von mono-MMA-CD (21).	62
3.35	MALDI-TOF-MS und Synthese von stat-MMA-CD 1:5 (22).	64
3.36	^1H -NMR-Spektrum von stat-MMA-CD 1:5 (22).	65
3.37	a) Energie minimierte Struktur des Triclosans b) Molecular Surface Darstellung von Triclosan (15) mit Kern-Kern-Abstand (berechnet mit Spartan) c) βCD .	67

4.1	a) LCST-Verschiebung durch Änderung der Monomierzusammensetzung im Copolymer, b) Copolymerisationsdiagramm der Copolymerisation von EVP (1) und NVP (2).	69
4.2	MALDI-TOF-MS von NVP-Click-CD (7).	70
4.3	Bestimmung der Komplexbildungskonstanten des Systems (14)/PP: a) Abnahme der Absorption bei 552 nm einer 50 μ M PP-Lösung mit steigender Konzentration des CD-Polymers, b) Komplexierungsexperiment des Systems (14)/PP verfolgt mittels ITC.	71
4.4	Verdrängung des PP aus der Kavität des polymergebundenen β CD durch Ad-K.	72
4.5	Synthetisierte Triclosan-Derivate Triclosanacrylat (16) und Triclosanmethacrylat (17); REM-Aufnahmen der Bakterienbesiedelten Prüfkörper nach 48 h Inkubationszeit.	73
4.6	Strukturen der synthetisierten β CD-Derivate mono-MMA-CD (21) und stat-MMA-CD (22).	74
4.7	Hydrolyse der Triclosanchloressigsäureester TRI-CIA (18) und TRI-CIB (19) unter milden basischen Bedingungen.	74
1	Kalibriergraden für EVP (1) (a) und NVP (2) (b).	I
2	Kalibriergraden für NVP (1) (a) und NVP-Click-CD (7) (b).	I
3	Kalibriergraden für Phenolphthalein.	II
4	Kinetische Untersuchung der Copolymerisation von a) EVP (1)/NVP (2) und b) NVP(1)/NVP-Click-CD (7).	II
5	Kinetische Untersuchung der Copolymerisation von a) EVP (1)/NVP (2) und b) NVP(2)/NVP-Click-CD (7).	III

Literaturverzeichnis

- [1] Duncan, R. *Macromoleculares Symposium*, Freiburg/Deutschland, 2010.
- [2] Meng, H.; Hu, J. L. *Journal of Intelligent Material Systems and Structures* **2010**, *21*, 859–885.
- [3] Wang, L.; Zeng, R.; Li, C.; Qiao, R. *Colloids Surf B Biointerfaces* **2009**, *74*, 284–92.
- [4] Stayton, P. S.; El-Sayed, M. E. H.; Murthy, N.; Bulmus, V.; Lackey, C.; Cheung, C.; Hoffman, A. S. *Orthod Craniofac Res* **2005**, *8*, 219–25.
- [5] Bikram, M.; West, J. L. *Expert Opinion on Drug Delivery* **2008**, *5*, 1077–1091.
- [6] Brijitta, J.; Tata, B. V. R.; Kaliyappan, T. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology* **2009**, *9*, 5323–5328.
- [7] Mano, J. F. *Advanced Engineering Materials* **2008**, *10*, 515–527.
- [8] Tanaka, T.; Fillmore, D.; Sun, S. T.; Nishio, I.; Swislow, G.; Shah, A. *Physical Review Letters* **1980**, *45*, 1636–1639.
- [9] Szabo, D.; Szeghy, G.; Zrinyi, M. *Macromolecules* **1998**, *31*, 6541–6548.
- [10] Bawa, P.; Pillay, V.; Choonara, Y. E.; du Toit, L. C. *Biomedical Materials* **2009**, *4*, year.
- [11] Irie, M. *Advances in Polymer Science* **1993**, *110*, 49–65.
- [12] Choi, H. S.; Yui, N. *Progress in Polymer Science* **2006**, *31*, 121–144.
- [13] Wang, J.; Main, D. T.; Guo, X. H.; Li, L.; Lincoln, S. F.; Luo, Z. F.; Ke, H. L.; Zheng, L.; Prud'homme, R. K. *Industrial and Engineering Chemistry Research* **2010**, *49*, 609–612.
- [14] Alarcon, C. D. H.; Pennadam, S.; Alexander, C. *Chemical Society Reviews* **2005**, *34*, 276–285.
- [15] Schmaljohann, D. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2006**, *58*, 1655–1670.
- [16] Onaca, O.; Enea, R.; Hughes, D. W.; Meier, W. *Macromolecular Bioscience* **2009**, *9*, 129–139.
- [17] Maeda, Y.; Nakamura, T.; Ikeda, I. *Macromolecules* **2002**, *35*, 217–222.

- [18] Skorikova, Y. Y.; Karaputadze, T. M.; Ovsepyan, A. M.; Aksenov, A. I.; Kirsh, Y. E. *Vysokomolekulyarnye Soedineniya Seriya B* **1985**, *27*, 869–871.
- [19] Choi, S. W.; Ritter, H. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 101–108.
- [20] Wintgens, V.; Charles, M.; Allouache, F.; Amiel, C. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2005**, *206*, 1853–1861.
- [21] Jin, S. P.; Liu, M. Z.; Chen, S. L.; Gao, C. M. *European Polymer Journal* **2008**, *44*, 2162–2170.
- [22] Kuckling, D.; Vo, C. D.; Adler, H. J. P.; Volkel, A.; Colfen, H. *Macromolecules* **2006**, *39*, 1585–1591.
- [23] Lutz, J. F. *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **2008**, *46*, 3459–3470.
- [24] Fechler, N.; Badi, N.; Schade, K.; Pfeifer, S.; Lutz, J. F. *Macromolecules* **2009**, *42*, 33–36.
- [25] Meeussen, F.; Nies, E.; Berghmans, H.; Verbrugghe, S.; Goethals, E.; Du Prez, F. *Polymer* **2000**, *41*, 8597–8602.
- [26] Mackay, J. A.; Chilkoti, A. *International Journal of Hyperthermia* **2008**, *24*, 483–495.
- [27] Namkung, S.; Chu, C. C. *Journal of Biomaterials Science-Polymer Edition* **2006**, *17*, 519–546.
- [28] Hamamoto, H.; Suzuki, Y.; Yamada, Y. M. A.; Tabata, H.; Takahashi, H.; Ikegami, S. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 4536–4538.
- [29] Haraguchi, K.; Li, H. J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 6500–6504.
- [30] Ebara, M.; Hoffman, J. M.; Hoffman, A. S.; Stayton, P. S. *Lab on a Chip* **2006**, *6*, 843–848.
- [31] Lehn, J. M. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1990**, *29*, 1304–1319.
- [32] Schneider, H. J. *Angewandte Chemie-International Edition* **1991**, *30*, 1417–1436.
- [33] Villiers, A. *C. R. Hebd. Acad. Sci.* **1891**, *112*, 536–538.
- [34] Schardinger, F. *Zeitschrift Untersuchung von Nahrungs- und Genussmitteln* **1903**, 865–880.
- [35] Wenz, G. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1994**, *33*, 803–822.
- [36] Groeger, M.; Kretzer, E. K.; Woyke, A. *Hintergrund Informationen zum Thema Cyclodextrine*, 2001.

- [37] Cramer, F.; Saenger, W.; Spatz, H. C. *Journal of the American Chemical Society* **1967**, *89*, 14.
- [38] Broser, W.; Lautsch, W. *Zeitschrift Fur Naturforschung Section B-a Journal of Chemical Sciences* **1953**, *8*, 711–722.
- [39] Casu, B.; Grenni, A.; Naggi, A.; Torri, G.; Virtuani, M.; Focher, B. *Carbohydrate Research* **1990**, *200*, 101–109.
- [40] Schneider, H. J.; Blatter, T.; Simova, S. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113*, 1996–2000.
- [41] Atwood, J. L.; Davies, J. E. D.; Macnicol, D. D.; Voegtle, F. *Comprehensive supramolecular Chemistry*, 1st ed.; Elsevier Science: Oxford UK, 1996; Vol. 3.
- [42] Connors, K. A. *Binding Constants*; Wiley: New York, 1987.
- [43] Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1875–1917.
- [44] Stenzel, M. H.; Yhaya, F.; Gregory, A. M. *Australian Journal of Chemistry* **2010**, *63*, 195–210.
- [45] van de Manakker, F.; Vermonden, T.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3157–3175.
- [46] Barabas, E. S. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*, 2nd ed.; JohnWiley & Sons, Inc.: New York, 1989.
- [47] Uekama, K.; Hirayama, F.; Irie, T. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 2045–2076.
- [48] Loftsson, T.; Duan, M. S.; Zhao, N.; Ossurardottir, I. B.; Thorsteinsson, T. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**, *297*, 213–222.
- [49] Loftsson, T.; Ossurardottir, I. B.; Thorsteinsson, T.; Duan, M.; Masson, M. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2005**, *52*, 109–117.
- [50] Klein, S.; Zoeller, T. *Pharmazeutische Zeitung online* **2008**.
- [51] Gelb, R. I.; Schwartz, L. M.; Bradshaw, J. J.; Laufer, D. A. *Bioorganic Chemistry* **1980**, *9*, 299–304.
- [52] Rong, D.; Dsouza, V. T. *Tetrahedron Letters* **1990**, *31*, 4275–4278.
- [53] Canceill, J.; Jullien, L.; Lacombe, L.; Lehn, J. M. *Helvetica Chimica Acta* **1992**, *75*, 791–812.
- [54] Melton, L. D.; Slessor, K. N. *Carbohydrate Research* **1971**, *18*, 29.

- [55] Takahashi, K.; Hattori, K.; Toda, F. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 3331–3334.
- [56] Munteanu, M.; Choi, S.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9619–9623.
- [57] Koopmans, C.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 7418–7422.
- [58] Furue, M.; Harada, A.; Nozakura, S. I. *Journal of Polymer Science Part C-Polymer Letters* **1975**, *13*, 357–360.
- [59] Harada, A.; Furue, M.; Nozakura, S. *Macromolecules* **1976**, *9*, 701–704.
- [60] Harada, A.; Furue, M.; Nozakura, S. *Macromolecules* **1976**, *9*, 705–709.
- [61] Wang, J.; Jiang, M. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 3703–3708.
- [62] Ren, S.; Chen, D.; Jiang, M. *Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry*, **2009**, *47*, 4267–4278.
- [63] Trellenkamp, T.; Ritter, H. *Macromolecules* **2010**, *43*, 5538–5543.
- [64] Carbonnier, B.; Janus, L.; Deratani, A.; Morcellet, M. *Journal of Applied Polymer Science* **2005**, *97*, 2364–2374.
- [65] Maciollek, A.; Munteanu, M.; Ritter, H. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2010**, *211*, 245–249.
- [66] Seo, T.; Kajihara, T.; Iijima, T. *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1987**, *188*, 2071–2082.
- [67] Martel, B.; Leckchiri, Y.; Pollet, A.; Morcellet, M. *European Polymer Journal* **1995**, *31*, 1083–1088.
- [68] Crini, G.; Torri, G.; Guerrini, M.; Martel, B.; Lekchiri, Y.; Morcellet, M. *European Polymer Journal* **1997**, *33*, 1143–1151.
- [69] Guo, X. H.; Wang, J.; Li, L.; Pham, D. T.; Clements, P.; Lincoln, S. F.; May, B. L.; Chen, Q. C.; Zheng, L.; Prud'homme, R. K. *Macromolecular Rapid Communications* **2010**, *31*, 300–304.
- [70] Weickenmeier, M.; Wenz, G.; Huff, J. *Macromolecular Rapid Communications* **1997**, *18*, 1117–1123.
- [71] Suh, J. H.; Lee, S. H.; Zoh, K. D. *Journal of the American Chemical Society* **1992**, *114*, 7916–7917.
- [72] Gonzalez, H.; Hwang, S. J.; Davis, M. E. *Bioconjugate Chemistry* **1999**, *10*, 1068–1074.
- [73] Maeda, K.; Mochizuki, H.; Watanabe, M.; Yashima, E. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128*, 7639–7650.

- [74] Craig, R.; Powers, J.; Wataha, J. *Zahnaerztliche Werkstoffe. Eigenschaften und Verarbeitung*, 1st ed.; Elsevier GmbH, Urban und Fischer: Muenchen, 2006.
- [75] Gaengler, P.; Hoffmann, T.; Willershausen, B.; Schwenzer, N.; Ehrenfeld, M. *Konservierende Zahnheilkunde und Parodontologie*, 2nd ed.; Zahn-Mund-Kiefer-Heilkunde; Georg Thieme Verlag KG: Stuttgart, 2005.
- [76] Shahal, Y.; Steinberg, D.; Hirschfeld, Z.; Bronshteyn, M.; Kopolovic, K. *J Oral Rehabil* **1998**, *25*, 52–8.
- [77] Quirynen, M.; Marechal, M.; Busscher, H. J.; Weerkamp, A. H.; Darius, P. L.; van Steenberghe, D. *J Clin Periodontol* **1990**, *17*, 138–44.
- [78] Quirynen, M.; Bollen, C. M. L. *Journal of Clinical Periodontology* **1995**, *22*, 1–14.
- [79] Milosevic, A. *J Oral Rehabil* **1992**, *19*, 85–97.
- [80] Morgan, T. D.; Wilson, M. *Journal of Applied Microbiology* **2001**, *91*, 47–53.
- [81] Oilo, G. *Adv Dent Res* **1992**, *6*, 50–4.
- [82] Imazato, S.; Torii, M.; Tsuchitani, Y.; McCabe, J. F.; Russell, R. R. B. *Journal of Dental Research* **1994**, *73*, 1437–1443.
- [83] Burgers, R.; Eidt, A.; Frankenberger, R.; Rosentritt, M.; Schweikl, H.; Handel, G.; Hahnel, S. *Archives of Oral Biology* **2009**, *54*, 595–601.
- [84] Plochoka, K. *Polymeric delivery and release systems for oral care actives*, 2006.
- [85] Hussain, L. A.; Dickens, S. H.; Bowen, R. L. *Dent Mater* **2004**, *20*, 513–21.
- [86] Hussain, L. A.; Dickens, S. H.; Bowen, R. L. *Dent Mater* **2005**, *21*, 210–6.
- [87] Hussain, L. A.; Dickens, S. H.; Bowen, R. L. *Biomaterials* **2005**, *26*, 3973–9.
- [88] Haaf, F.; Sanner, A.; Straub, F. *Polymer Journal* **1985**, *17*, 143–152.
- [89] Jatzkewitz, H. *Z. Naturforsch.* **1955**, *10b*, 27.
- [90] Kaneda, Y.; Tsutsumi, Y.; Yoshioka, Y.; Kamada, H.; Yamamoto, Y.; Kodaira, H.; Tsunoda, S.; Okamoto, T.; Mukai, Y.; Shibata, H.; Nakagawa, S.; Mayumi, T. *Biomaterials* **2004**, *25*, 3259–3266.
- [91] D'Souza, A. J. M.; Schowen, R. L.; Topp, E. M. *Journal of Controlled Release* **2004**, *97*, 385–385.
- [92] Vijaykumar, S.; Prasannkumar, S.; Sherigara, B. S.; Shelke, N. B.; Aminabhavi, T. M.; Reddy, B. S. R. *Macromolecular Research* **2009**, *17*, 1003–1009.

- [93] Popkov, Y. M.; Nakhmanovich, B. I.; Chibirova, F. K.; Bune, E. V.; Arest-Yakubovich, A. A. *Polymer Science Series B* **2007**, *49*, 155–158.
- [94] Trellenkamp, T. Ph.D. thesis, 2007.
- [95] Van Durme, K.; Verbrugghe, S.; Du Prez, F. E.; Van Mele, B. *Macromolecules* **2004**, *37*, 1054–1061.
- [96] Bencini, M.; Ranucci, E.; Ferruti, P.; Oldani, C.; Licandro, E.; Maiorana, S. *Macromolecules* **2005**, *38*, 8211–8219.
- [97] Bencini, M.; Ranucci, E.; Ferruti, P.; Manfredi, A. *Macromolecular Rapid Communications* **2006**, *27*, 1060–1066.
- [98] Engstrom, J. U. A.; Helgee, B. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2006**, *8*, 355–360.
- [99] Engstrom, J. U. A.; Lindgren, L. J.; Helgee, B. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2006**, *207*, 536–544.
- [100] Yan, N.; Zhang, J.; Yuan, Y.; Chen, G.-T.; Dyson, P. J.; Li, Z.-C.; Kou, Y. *Chemical Communication (Camb)* **2010**, *46*, 1631–3.
- [101] Hoffman, A. S.; Afrassiabi, A. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1986**, *191*, 204–POLY.
- [102] Vollmert, B. *Grundriss der Makromolekularen Chemie*; E. Vollmert Verlag, Karlsruhe, 1988; Vol. 1.
- [103] Mayo, F. R.; Lewis, F. *Journal of the American Chemical Society* **1944**, *66*, year.
- [104] Fineman, M.; Ross, S. D. *Journal of Polymer Science* **1950**, *5*, 259–262.
- [105] Tidwell, P. W.; Mortimer, G. A. *Journal of Polymer Science Part a-General Papers* **1965**, *3*, 369.
- [106] Tidwell, P. W.; Mortimer, G. A. *Journal of Macromolecular Science-Reviews in Macromolecular Chemistry* **1970**, *C 4*, 281.
- [107] Kelen, T.; Tudos, F. *Journal of Macromolecular Science-Chemistry* **1975**, *A 9*, 1–27.
- [108] Tsunoda, S.; Kamada, H.; Yamamoto, Y.; Ishikawa, T.; Matsui, J.; Koizumi, K.; Kaneda, Y.; Tsutsumi, Y.; Ohsugi, Y.; Hirano, T.; Mayumi, T. *Journal of Controlled Release* **2000**, *68*, 335–341.
- [109] Isiklan, N.; Inal, M.; Yigitoglu, M. *Journal of Applied Polymer Science* **2008**, *110*, 481–493.

- [110] Janus, L.; Carbonnier, B.; Morcellet, M.; Ricart, G.; Crini, G.; Deratani, A. *Macromolecular Bioscience* **2003**, *3*, 198–209.
- [111] Sharpless, K. B.; Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 2596.
- [112] Himo, F.; Lovell, T.; Hilgraf, R.; Rostovtsev, V. V.; Noodleman, L.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Journal of the American Chemical Society* **2005**, *127*, 210–216.
- [113] Kretschmann, O. Ph.D. thesis, 2006.
- [114] Munteanu, M.; Choi, S.; Ritter, H. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2008**, *62*, 197–202.
- [115] Gonsior, N. Ph.D. thesis, 2010.
- [116] Weickenmeier, M.; Wenz, G. *Macromolecular Rapid Communications* **1996**, *17*, 731–736.
- [117] Connors, K. A. *Chemical Reviews* **1997**, *97*, 1325–1357.
- [118] Taguchi, K. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 2705–2709.
- [119] Zhou, J. X.; Zhang, L. T.; Corke, H.; Yang, L. S. *Analytical Letters* **1996**, *29*, 1201–1213.
- [120] Kuwabara, T.; Takamura, M.; Matsushita, A.; Ikeda, H.; Nakamura, A.; Ueno, A.; Toda, F. *Journal of Organic Chemistry* **1998**, *63*, 8729–8735.
- [121] Skoulika, S. G.; Georgiou, C. A.; Polissiou, M. G. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **1999**, *34*, 85–96.
- [122] Tian, W.; Fan, X. D.; Kong, J.; Liu, T.; Liu, Y. Y.; Huang, Y.; Wang, S. J.; Zhang, G. B. *Macromolecules* **2009**, *42*, 640–651.
- [123] Zarzycki, P. K.; Lamparczyk, H. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **1998**, *18*, 165–170.
- [124] Wiseman, T.; Williston, S.; Brandts, J. F.; Lin, L. N. *Analytical Biochemistry* **1989**, *179*, 131–137.
- [125] Jones, R. D.; Jampani, H. B.; Newman, J. L.; Lee, A. S. *American Journal of Infection Control* **2000**, *28*, 184–196.
- [126] Schweizer, H. P. *Fems Microbiology Letters* **2001**, *202*, 1–7.
- [127] Heath, R. J.; Rubin, J. R.; Holland, D. R.; Zhang, E. L.; Snow, M. E.; Rock, C. O. *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274*, 11110–11114.

- [128] Roujeinikova, A.; Levy, C. W.; Rowsell, S.; Sedelnikova, S.; Baker, P. J.; Minshull, C. A.; Mistry, A.; Colls, J. G.; Camble, R.; Stuitje, A. R.; Slabas, A. R.; Rafferty, J. B.; Paup-
tit, R. A.; Viner, R.; Rice, D. W. *Journal of Molecular Biology* **1999**, *294*, 527–535.
- [129] Oh, S. T.; Ha, C. S.; Cho, W. J. *Journal of Applied Polymer Science* **1994**, *54*, 859–866.
- [130] Oh, S. T.; Han, S. H.; Ha, C. S.; Cho, W. J. *Journal of Applied Polymer Science* **1996**,
59, 1871–1878.
- [131] Mata-Segreda, J. F. *Arkivoc* **2003**, 550–555.
- [132] Lu, G. Q.; Wu, D. C.; Fu, R. W. *Reactive and Functional Polymers* **2007**, *67*, 355–366.
- [133] Xiao, Y.-H.; Chen, J.-H.; Fang, M.; Xing, X.-D.; Wang, H.; Wang, Y.-J.; Li, F. *J Oral
Sci* **2008**, *50*, 323–7.
- [134] Loftsson, T.; Hreinsdottir, D.; Masson, M. *International Journal of Pharmaceutics* **2005**,
302, 18–28.
- [135] Mura, P.; Veiga, M. D.; Merino, M.; Cirri, M.; Maestrelli, F. *Journal of Inclusion Phe-
nomena and Macrocyclic Chemistry* **2005**, *53*, 77–83.
- [136] Barr, L.; Lincoln, S. F.; Easton, C. J. *Chemistry-a European Journal* **2006**, *12*, 8571–
8580.
- [137] Bowen, R. L. *Abstracts of Papers of the American Chemical Society* **1997**, *214*, 36.
- [138] Khan, A. R.; Forgo, P.; Stine, K. J.; D'Souza, V. T. *Chemical Reviews* **1998**, *98*,
1977–1996.