

**Entwicklung von assoziativen Hydrogelen aus
funktionellen Polyacrylamiden und
Cyclodextrinpolymeren als Glaskörperersatz in
der Ophthalmologie**

Inaugural-Dissertation

zur

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

vorgelegt von

Carsten Koopmans

aus Mönchengladbach

November 2008

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: Prof. Dr. H. Ritter

Koreferent: Prof. Dr. C. Staudt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2008

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 13.11.2008

(Carsten Koopmans)

Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. H. Ritter für die interessante Themenstellung. Sein stetiges Interesse an meiner Arbeit und seine Diskussionsbereitschaft ermöglichten eine hervorragende Arbeitsatmosphäre und trugen damit zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich danke Frau Prof. Dr. C. Staudt für ihre Bereitschaft, die Arbeit als Zweitgutachter zu betreuen.

Bei Mina möchte ich mich für die kompetente fachliche Hilfe, die üppigen Abendessen und ihr unermüdliches organisatorisches Talent bedanken.

Bei der AiF (Arbeitsgemeinschaft industrieller Forschungsvereinigungen "Otto von Guericke" e.V) bedanke ich mich für die Finanzierung dieser Arbeit in einem interdisziplinärem Feld.

Soo Whan, Maricica, Sonja, Dominika, Kathi und Indra, also meinen Laborkollegen über die ganzen Jahre, danke ich besonders für die Hilfsbereitschaft, die fachliche Zusammenarbeit und die angenehme Atmosphäre.

Ein besonderer Dank gilt Oliver für seine fachliche Unterstützung und seine gute Vorarbeit sowie für die vielen gemütlichen Abende bei einem Bier.

Dem gesamten Arbeitskreis danke ich für die freundliche Arbeitsatmosphäre und den ein oder anderen Schnitzelabend.

Besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich während der gesamten Promotion uneingeschränkt unterstützte. Danke, dass ihr mir das alles ermöglicht habt.

Lui, Lea, James, Lumpi, Samson und Paula danke ich für das Chaos, die Abwechslung und das Gezwitscher. Das alles hat mich gerade in der letzten Zeit der Arbeit in den richtigen Momenten abgelenkt.

Danke Mareike.

Abstract

In the first part of this thesis, the formation of a physical, cross-linked hydrogel by host-guest interaction between hydrophilic, adamantyl-containing copolymers and cyclodextrin (CD) polymers is described.

Water soluble guest-copolymers were synthesized via radical copolymerisation of adamantyl acryl amides and 2-acrylamido-2-methylpropanesulfate sodium-salt (AMPS-Na). Host-CD-polymers were cross-linked as β -CD-toluene-complex or directly with epichlorohydrin. It was possible to achieve in this way either linear or globular CD-polymers. The structures of these CD-polymers were clarified by size detection with asymmetric field flow fractionation coupled with static light scattering and dynamic light scattering. A mixture of the host- and guest-polymers in aqueous solutions achieved the formation of the hydrogel.

A big influence on the rheology of the hydrogels based on modifications in the host- or guest-polymer was observed. Moreover, a possible destabilization of the physical network caused by external stimuli, like change of temperature, pH-value or salt concentrations and contamination with organic tissues or sugar decomposing enzymes, was checked.

Furthermore, in the synthesis of CD-polymers the common cross-linker epichlorohydrin was replaced by alternative cross-linkers based on diglycidyl ethers. These alternative CD-polymers showed weaker physical interactions in combination with guest-copolymers. Their modification with 1-adamantyl glycidyl ether resulted in more viscous and stable hydrogels.

The last part of this thesis describes the synthesis of a solvatochromic polymer, whose monomer was built via a multiple-stage reaction pathway. This monomer could be copolymerized radically with N-isopropylacrylamide. The resulting aqueous copolymer solution detected a change of the solvent polarity, the pH value or phase transition due to LCST-behaviour by a colour change. With this copolymer, the host-guest interaction of β -CD with hydrophobic polymer side chains was observed because of a bathochromic shift from orange to red for the first time by naked eye.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal ein supramolekular vernetztes Wirt-Gast-Hydrogel auf Basis von hydrophilen, adamantylhaltigen Copolymeren und quervernetzten Cyclodextrin(CD)-Polymeren synthetisiert. Dieses soll als Ersatzstoff im menschlichen Organismus eingesetzt werden.

Wasserlösliche Gastcopolymere wurden durch radikalische Copolymerisation mit adamantylhaltigen Acrylamiden und Natrium-2-acrylamido-2-methylpropansulfonat (AMPS-Na) synthetisiert. Wirt-CD-Polymere wurden entweder als β -CD-Toluol-Komplex oder direkt als freies β -CD durch Vernetzung mit Epichlorhydrin hergestellt. Man erhielt dadurch verschieden große lineare oder kugelförmige CD-Polymere. Die Strukturaufklärung der Polymere wurde durch Größenbestimmung mit asymmetrischer Feldflussfraktionierung gekoppelt an eine statische Lichtstreuung und mit dynamischer Lichtstreuung vorgenommen. Durch Mischung der Wirt- und der Gastpolymere konnte in wässriger Lösung ein assoziatives Hydrogel gebildet werden.

Der Einfluss von Modifikationen am Wirt- oder Gast-Polymer konnte anhand von rheologischen Messungen verfolgt werden. Des Weiteren wurden Einflüsse von äußeren Faktoren, wie z.B. Temperatur, pH-Wert, Salzkonzentrationen, Kontamination mit organischem Gewebe oder zuckerspaltenden Enzymen, auf die Stabilität und Transparenz dieser Hydrogele untersucht.

Überdies wurde versucht den gebräuchlichsten Vernetzer Epichlorhydrin zur Synthese von CD-Polymeren durch alternative Vernetzer auf Basis von Diglycidylethern zu ersetzen. Diese alternativ vernetzten CD-Polymere waren in Verbindung mit Gastcopolymeren weniger stabile Gelbildner. Eine Modifikation dieser CD-Polymere mit 1-Adamantylglycidylether konnte die Viskosität und Stabilität der Wirt-Gast-Hydrogele wieder erhöhen.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Synthese eines solvatochromen Polymers beschrieben. Über eine mehrstufige Synthese erhielt man ein solvatochromes Monomer, welches mit N-isopropylacrylamid copolymerisiert wurde. Das erhaltene Copolymer machte durch Farbänderung Lösungsmittelpolaritäten, pH-Wertänderungen, und LCST-Phasenübergänge sichtbar. Zum ersten Mal konnte die Wirt-Gast-Wechselwirkung von β -CD mit hydrophoben Polymerseitenketten durch eine bathochrome Verschiebung von orangefarben zu rot mit bloßem Auge sichtbar gemacht werden.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung.....	1
1.1 Das menschliche Auge und klinische Ophthalmologie	1
1.1.1 Aufbau und Pathophysiologie des Auges sowie des Glaskörpers.....	1
1.1.2 Pars-Plana-Vitrektomie und Tamponadematerialien	3
1.2 Assoziative und intelligente Hydrogele	7
1.3 Cyclodextrine als Basis supramolekularer Wirt-Gast-Wechselwirkung.....	10
1.4 Cyclodextrine als Bausteine assoziativer Hydrogelen.....	13
1.4.1 Verwendung von freien CDs in assoziativen Hydrogelen	13
1.4.2 Verwendung von CD-Dimeren, -Oligomeren und -Polymeren in assoziativen Hydrogelen.....	15
1.5 Solvatochromie	19
2 Zielsetzung	21
3 Allgemeiner Teil.....	22
3.1 Assoziative Hydrogele auf Basis von Cyclodextrin-Polymeren	22
3.1.1 Synthese und Charakterisierung von Cyclodextrin-Polymeren	22
3.1.2 Synthese von Gastcopolymeren mit Adamantylseitenketten auf Basis von 2-Acrylamido-2-methyl-1-propansulfonsäure Na-Salz	31
3.1.3 Rheologische Untersuchung der Wirt-Gast-Hydrogele	34
3.1.3.1 Theoretische Grundlagen zur Rheologie von Polymerlösungen.....	34
3.1.3.2 Charakterisierung der Wirt-Gast-Hydrogele auf Basis von CD-Polymeren mit adamantylhaltigen Copolymeren.....	42
3.1.3.3 Einfluss äußerer Faktoren auf das Hydrogelsystem.....	61
3.1.3.4 Viskoelastische Eigenschaften des Wirt-Gast-Hydrogels aus Messungen im Oszillationsmodus	72
3.1.4 Synthese von Wirt-Gast-Hydrogelen mit alternativ vernetzten CD-Polymeren und adamantylhaltigen Copolymeren.....	74

3.2 Synthese eines solvatochromen Sensorcopolymers zur Visualisierung der Komplex-bildung eines Gastmoleküls mit β-CD	81
3.2.1 Synthese eines solvatochromen LCST-Copolymers auf Basis von N _i PAAM als Modellverbindung	81
3.2.2 Einbau eines solvatochromen Farbstoffmonomers in assoziative Wirt-Gast- Hydrogele	88
4 Zusammenfassung.....	91
5 Experimenteller Teil.....	96
5.1 Materialien.....	96
5.2 Arbeitsgeräte und Methoden.....	96
5.3 Synthesen.....	99
5.3.1 Synthese der CD-Polymere	99
5.3.1.1 Vernetzung mittels Epichlorhydrin	99
5.3.1.2 Vernetzung mittels Diglycidylether	101
5.3.1.3 Synthese von 1-Adamantylglycidylether (35) ¹⁵⁶	102
5.3.1.4 Synthese von funktionalisierten CD-Polymeren (36)	103
5.3.2 Synthese der Gastcopolymere	104
5.3.2.1 Synthese adamantylhaltiger Monomere	104
5.3.2.2 Copolymerisationen auf Basis von AMPS	111
5.3.3 Synthese eines solvatochromen Comonomers	113
5.3.4 Synthese von solvatochromen Copolymeren	117
5.3.5 Hydrogelsynthesen	119
6 Literaturverzeichnis.....	120

Abkürzungsverzeichnis

Allgemein

abs.	wasserfrei
AF4	Asymmetrische Fluss Feldflussfraktionierung
AIBN	2,2'-Azobis(isobutyronitril)
AMPS-Na	Natrium-2-acrylamido-2-methylpropansulfonat
β -CD	β -Cyclodextrin
ca.	circa
CD	Cyclodextrin
CDs	Cyclodextrine
CGTasen	Cyclodextringlycosyltransferasen
D	Durchmesser
DC	Dünnschichtchromatographie
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimid
dest.	destilliert
DLS	Dynamische Lichtstreuung
DMAA	<i>N,N'</i> -Dimethylacrylamid
DMF	<i>N,N'</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EI	Elektronenstoßionisation
et al.	et alii
FFF	Feldflussfraktionierung
FAB	Fast atom bombardment
FT-IR	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie
g	Gramm
Gew%	Gewichtsprozent
GPC	Gelpermeationschromatographie
h	Stunde
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
I	Intensität

k	kilo
konz.	konzentriert
L	Liter
LCST	Lower Critical Solution Temperature
LVB	Linear viskoelastischer Bereich
M	Mol
MALDI	Matrix Assisted Laser Desorption Ionization
min	Minuten
mL	Milliliter
M_n	Zahlenmittel des Molekulargewichts
Mol%	Molprozent
MS	Massenspektrometrie
M_w	Gewichtsmittel des Molekulargewichts
MWCO	Molecular Weight Cut Off
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
N	normal
NIPAAM	<i>N</i> -Isopropylacrylamid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
p.a.	pro analysi (analysenrein)
Pa	Pascal
PBS	Phosphate buffered saline
PCR	Polymerase chain reaction
PD	Polydispersität
PEO	Poly(ethylenoxid)
PNIPAAM	Poly(<i>N</i> -isopropylacrylamid)
PPO	Poly(propylenoxid)
PS	Poly(styrol)
PVA	Poly(vinylalkohol)
PVP	Poly(vinylpyrrolidon)
QELS	Quasielastische Lichtstreuung
RAMEB	statistisch methyliertes β -Cyclodextrin
R_f	Retentionsfaktor
RI	Brechungsindex
s	Sekunde
SdFFF	Sedimentationsfeldflussfraktionierung

Abkürzungsverzeichnis

SF4	Symmetrische Feldflussfraktionierung
sog.	So genannt
T	Temperatur
T _g	Glastemperatur
THF	Tetrahydrofuran
ThFFF	Thermische Feldflussfraktionierung
VE	Voll entsalzt
verd.	verdünnt
η	Viskosität
η_0	Nullscherviskosität
τ	Transparenz

NMR-Spektroskopie

ar.	aromatisch
br.	breit
δ	chemische Verschiebung
d	Dublett
m	Multiplett
MHz	Megahertz
ppm	parts per million
q	Quartett
s	Singulett
t	Triplett

1 Einleitung

1.1 Das menschliche Auge und klinische Ophthalmologie

1.1.1 Aufbau und Pathophysiologie des Auges sowie des Glaskörpers

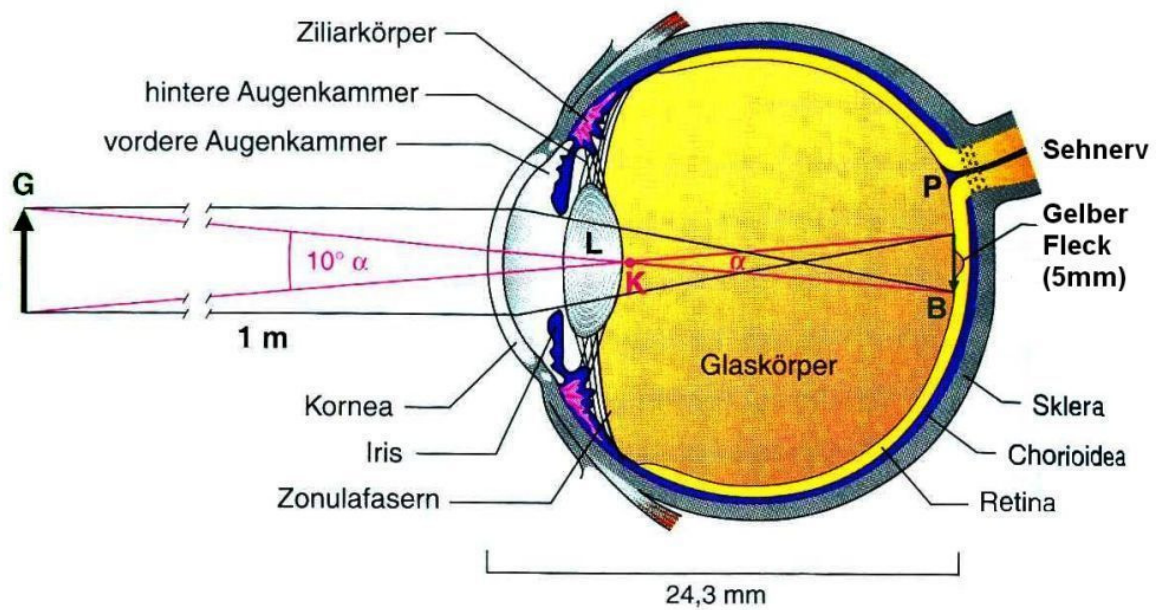


Abb. 1: Querschnitt durch das menschliche Auge

Die Möglichkeit Objekte in kürzester (10cm) Entfernung oder im Abstand mehrer Kilometer in hoher Auflösung zu erkennen, bis zu 200 Farben und 500 Helligkeitsstufen zu unterscheiden und schon auf ein einzelnes Photon reagieren zu können, machen das Auge zu einem der wichtigsten Sinnesorgane des Menschen. Beim Sehvorgang bricht der dioptrische Apparat, bestehend aus Hornhaut (*Cornea*), Kammerwasser, Linse und Glaskörper (*Corpus vitreum*), mit einer Gesamtbrechkraft von ca. 58,6 dpt den einfallenden Lichtstrahl und erzeugt somit auf der Netzhaut (*Retina*) im gelben Fleck (*macula lutea*) ein scharfes Bild. Dieses wird von den Stäbchen (Hell-Dunkel-Sehen) und Zapfen (Farbsehen im Wellenlängenbereich von 380-760 nm) in Aktionspotentiale umgewandelt und diese über den Sehnerv ins Gehirn zur weiteren Verarbeitung geleitet. Das Auge wird während des Scharfsehens mit Hilfe der Ciliarmuskeln stets in Bewegung gehalten, um verschiedene Abschnitte des Bildes immer wieder in die *macula lutea* zu rücken (Abb. 1)¹.

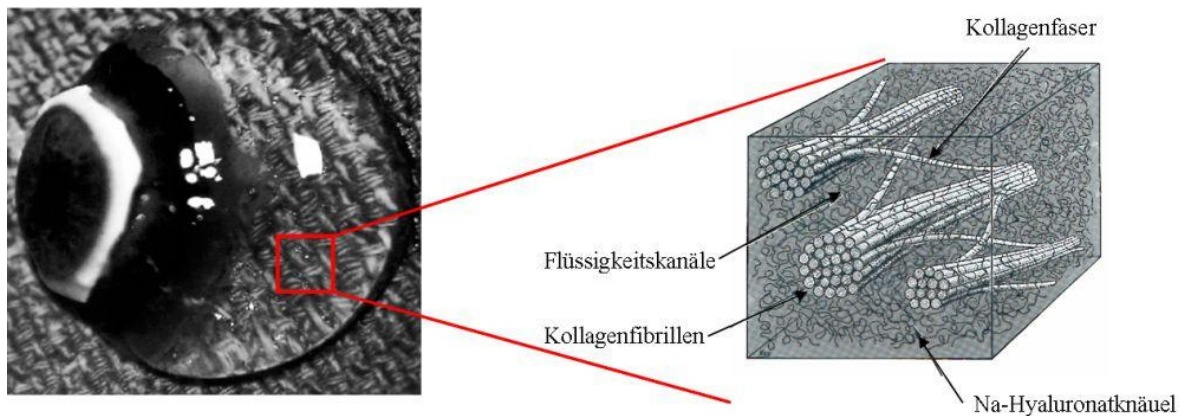


Abb. 2: Herausgelöster Glaskörper inklusive *Kornea* und schematischer Aufbau der stabilisierenden Struktur des Glaskörpers.²

Als Teil des dioptrischen Apparates ist der Glaskörper am Sehprozess beteiligt. Er ist ein farbloses, transparentes Hydrogel mit einem Wassergehalt von über 98% und einem Brechungsindex von 1,33. Seine Dichten liegen zwischen $1,0053$ und $1,0089 \text{ g mL}^{-1}$ und der pH-Wert liegt zwischen 7,0 und 7,4. Die Struktur des *Corpus vitreum* ist durch ein Netzwerk von Kollagenfasern aus gebündelten Kollagenfibrillen (Typ II, Durchmesser: 8-12 nm) gekennzeichnet (Abb. 2). Die Konzentration an Kollagenfibrillen ist mit 150 mg L^{-1} sehr gering. Zwischen den Fasern befinden sich langkettige, knäulförmig angeordnete Hyaluronsäure-Moleküle (Abb. 3), die an die Kollagen-Fibrillen gebunden sind und das Netzwerk mit einem Gewichtsanteil von weniger als einem Prozent stabilisieren. Das Molekulargewicht der Hyaluronsäure bewegt sich bei Wirbeltieren zwischen $5\text{-}6 \cdot 10^5 \text{ g mol}^{-1}$ (erwachsenes Rind) und $2\text{-}3 \cdot 10^6 \text{ g mol}^{-1}$ (Hase).³ Das im Quellzustand existierende Natrium-Hyaluronat enthält keine zusätzlichen hydratisierbaren Komponenten oder Aminosäuren und weist keine kovalenten intermolekularen Brückenbindungen auf.^{4,5,6}

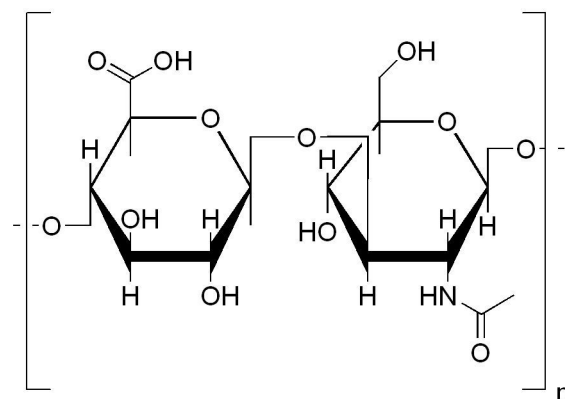


Abb. 3: Struktur der Hyaluronsäure.

Der Glaskörper besitzt keine Blutgefäße, ist jedoch mit Diffusions- und Stoffübergangsprozessen an den Grenzflächen zum umliegenden Gewebe und durch die Matrix am Austausch von Sauerstoff, Nährstoffen und Metaboliten beteiligt. Aufgrund der durch das Molekülnetzwerk verursachten sterischen Exklusion ist nur für kleine Moleküle eine ungehinderte Diffusion möglich. Eine natürliche Regeneration des *vitreous corpus* erfolgt nicht.⁷ Aufgrund der direkten Beteiligung des Glaskörpers am Sehprozess sind bei krankhafter Veränderung oder strukturellen Verletzungen chirurgische Eingriffe unabdingbar. Mögliche Indikationen für Eingriffe in den Glaskörper oder dessen Entnahme (Pars-plana-Vitrektomie) sind beispielsweise Netzhautablösungen durch hintere Glaskörperablösung, diabetische Retinopathie, Endophthalmitis, pathogene Veränderungen des Glaskörpers (*Synchisis nivea* oder *Synchisis scintillans*) oder der epiretinalen Membran (Abb. 4). Darüber hinaus sind bei Augenverletzungen, die Beseitigung von Fremdkörpern oder bei Komplikationen in der chirurgischen Katarakt-Therapie, Pars-plana-Vitrektomien gängige klinische Praxis. Eine Entfernung des Glaskörpers ist also immer dann unumgänglich, wenn sich Fremdkörper darin ansammeln und es somit zu einer Trübung kommt oder die Netzhaut nach einer Ablösung wieder fest an die *Sklera* fixiert werden muss.

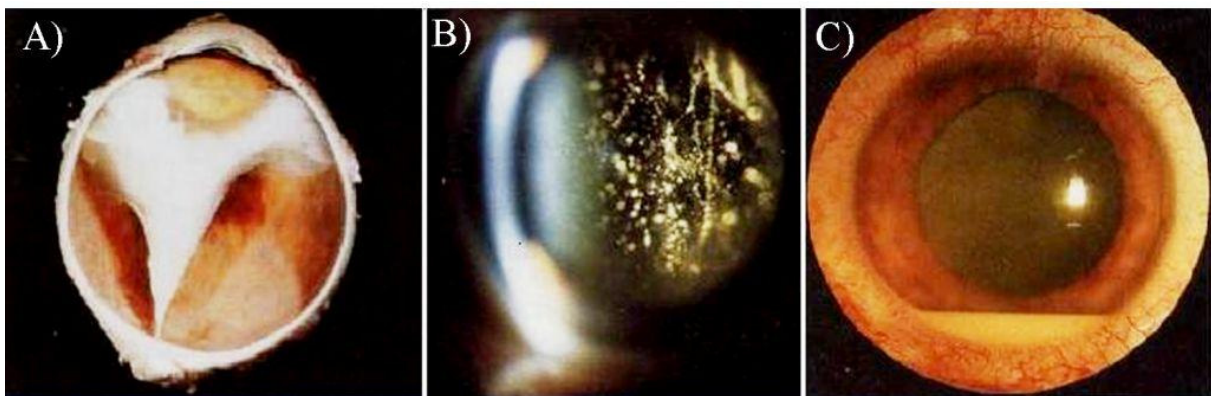


Abb. 4: Häufige Erkrankungen die eine Pars-plana-Vitrektomie notwendig machen: A) hintere Glaskörperablösung bei noch anliegender Netzhaut, B) Synchisis scintillans (Cholesterinkristalle im mittleren Glaskörperraum, die das Sehvermögen beeinträchtigen, C) Endophthalmitis (Mikrobiell bedingte Entzündung des Augeninneren).^{8,9}

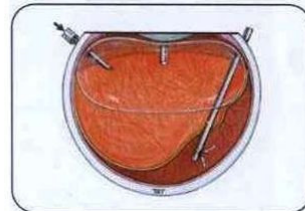
1.1.2 Pars-Plana-Vitrektomie und Tamponadematerialien

Bei der Pars-plana-Vitrektomie (Abb. 5) handelt es sich um eine Operation im geschlossenen System. Der Zugang zum Glaskörper erfolgt durch den Augapfel auf Höhe der Region der

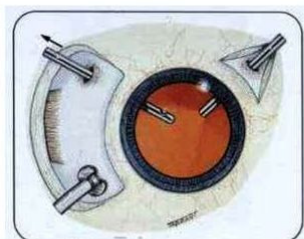
Pars-plana, einem Abschnitt, der zwischen dem äußeren Rand der Netzhaut und dem Ziliarkörper liegt. Dieser enthält weder große Gefäße noch funktionell unersetzliches Gewebe. Durch zwei Schnitte werden eine Infusionskanüle und eine Lichtquelle im Auge platziert. Über einen dritten Zugang können chirurgische Werkzeuge (Glaskörperschneider, Scheren, Greifer oder Haken) in das Auge gelangen. Da der Augeninnendruck über eine Infusion aufrechterhalten wird, kann das Gewebe entfernt werden. Eine abgelöste Netzhaut wird durch Gaskörperersatztamponaden wieder angelegt und kann dann wieder mittels Laser-Koagulation oder Kälte-Koagulation mit der Aderhaut verbunden werden. Durch den sterilen Entzündungsreiz der Laserhitze oder der Kälte bilden sich in der Folge stabilisierende Narben, die einer erneuten Netzhautablösung entgegenwirken sollen.



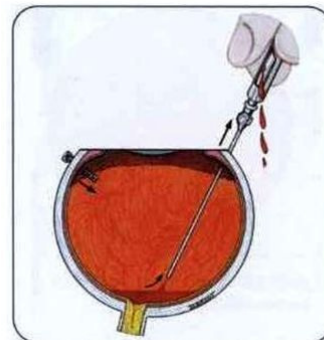
1. Glaskörperschneider
(ca. 1500 Oszillationen pro min)



3. Gas-Flüssigkeits-Austausch



2. Infusionskanüle, Beleuchtung und
Glaskörperschneider werden platziert



4. Entfernung des Blutes

Abb. 5: Schematische Darstellung einer Pars-plana-Vitrektomie . Nach Platzierung eines oszillierenden Glaskörperschneiders werden flüssiges Glaskörpermaterial und Gas ausgetauscht. Nach Entfernung des restlichen Blutes, können andere Tamponaden (z.B. schwere Gase, Perfluorkarbone, Silikonöle) eingefüllt werden.¹⁰

Zurzeit werden neben allogenen Glaskörper-Transplantaten schwere Gase (SF₆), Silikonöle oder Perfluorkarbone als Tamponaden in Forschung und Medizin verwendet (Abb. 6). Perfluorierte gasförmige Kohlenwasserstoffe, beispielsweise Perfluorethan, Perfluorpropan oder Oktafluorocyclobutan, führen zur Expansion durch Gasdiffusion aus den Blutgefäßen und stellen ein Risiko bezüglich des Augeninnendrucks dar. Ihre Einsatzdauer ist daher auf maximal zwei Wochen begrenzt.^{11,12} Als flüssige Endotamponaden werden Silikonöle

(Polydimethylsiloxan; 40 bis 70 kDa), Fluorosilikonöle (Polymethyl-3,3,3-trifluoropropylsiloxan, Polymethyl-3,3,3-trifluoropropyl-siloxan-*co*-dimethylsiloxan) oder perfluorierte Kohlenwasserstoffe (Perfluoro-*n*-oktan, Perfluoro-perhydrophenanthren; < 700 Da) verwendet. Diese Präparate sind marktgängig unter Handelsnamen wie z.B. SilUP 1000⁺ (Pharmpur GmbH), SILIKON-1000 (Richard-James Inc.), ADATO SIL-OL 5000 (Bausch & Lomb), VITREON (Vitrophage Inc.). Die Abbaubarkeit oder Alterung von medizinisch verwendeten Silikonem im menschlichen Organismus ist mehrfach in der Literatur beschrieben.^{13,14,15} Aufgrund zahlreicher Komplikationen, wie z.B. sekundäre Proliferationen, Wiederablösung der Netzhaut, Membranbildung aufgrund hoher Grenzflächenspannung, Aufnahme durch Makrophagen, Dispergierungen, Invasion der Netzhaut und des Sehnervs sowie Sekundärglaukom und sekundäre Linsentrübung eignen sich die aufgelisteten Materialien nicht als dauerhafter Glaskörperersatz. Die mittelfristige Applikationszeit beträgt sechs Monate. Bei Komplikationen müssen sie ebenfalls in einem zusätzlichen zeit- und kostenaufwändigen Operationsschritt schnell entfernt und durch Ringer-Lösung ersetzt werden.^{16,17}

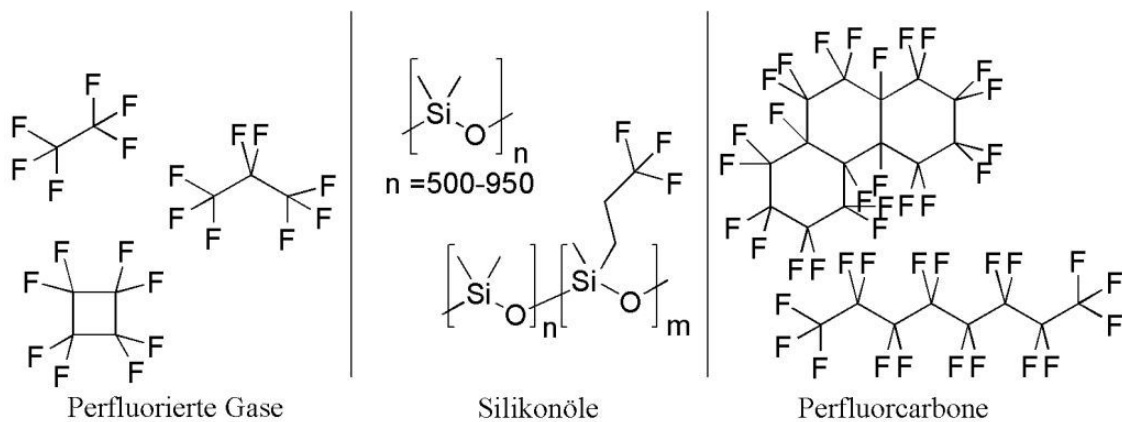


Abb. 6: Gebräuchliche Glaskörper-Ersatz-Endotamponaden.

Auch nahe liegende Tamponadematerialien wie Kollagen und Hyaluronsäure als gelbildende Implantate führten in der Ophthalmologie in den vergangenen 50 Jahren zu unbefriedigenden Ergebnissen.^{18,19,20} Es wird von Opakifizierungen, Fadenbildungen, Biodegradation und Entzündungsreaktionen berichtet.²¹ Hyaluronsäure (Abb. 3) wird gegenwärtig nur in der Vorderabschnittschirurgie eingesetzt.

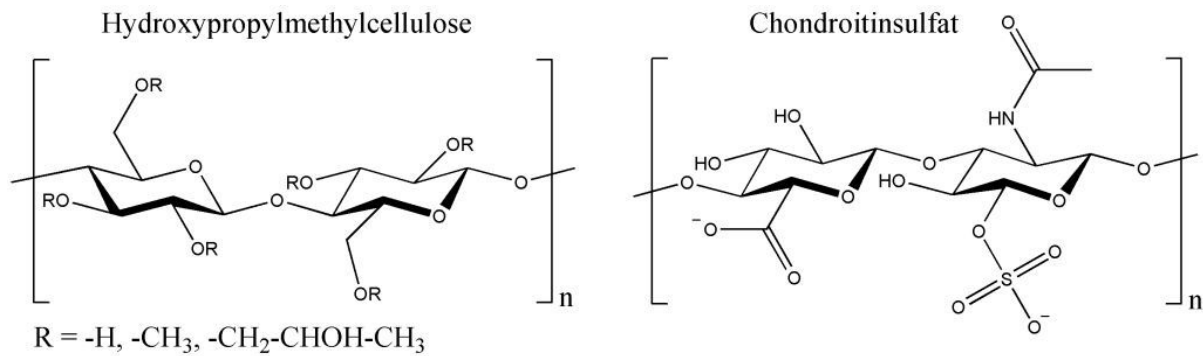


Abb. 7: Struktur von Hydroxypropylmethylcellulose und Chondroitinsulfat.

Weitere Forschungen beschäftigten sich mit der Anwendung von körpereigenen oder auf natürlichen Stoffen basierenden Ersatzmaterialien, z.B. Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). HPMC ist Gemisch aus verschiedenen Methyl-, iso-Propyl und iso-Propylmethyl-Celluloseethern. Sie wird heute vor allem in Lebensmitteln als Verdickungsmittel E464 verwendet. Aber auch HPMC-Gele sind durch biologischen Abbau gekennzeichnet.^{18,,22} Neuere Entwicklungen beschreiben eine Mischung aus HPMC, Chondroitinsulfat (Abb. 7) und Hyaluronsäure als Endotamponade.²³ Chondroitinsulfate kommen gebunden in Proteoglycanen vor, die zusammen mit Hyaluronsäure und Collagenen den Hauptbestandteil von Knorpel, Knochen und anderen Bindegeweben bilden. Dabei wird versucht, komplexe Komposite aus Cellulose, Hyaluronsäure und Hydroxypropyl-methylcellulose zu verwenden und auf deren Oberfläche ein Polyelektrolyt (Chondroitinsulfat) aufzubauen. Klinische Erfahrungen liegen hierzu aber noch nicht vor. HPMC sowie Chondroitinsulfat sind unverzweigte Polysaccharide und es ist davon auszugehen, dass sie einem enzymatischen Abbau unterliegen.

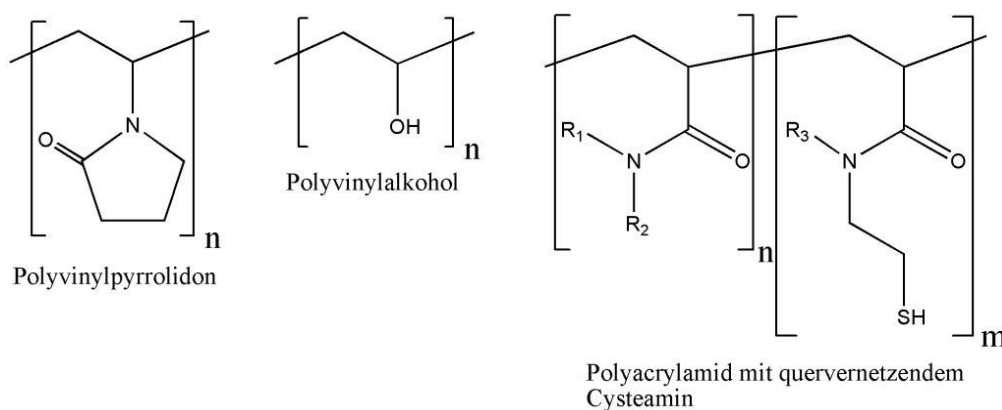


Abb. 8: Synthetische Polymere, deren Einsatz als Glaskörperersatz erforscht wurde.^{18,24,25,26}

Neben den oben beschriebenen natürlichen Hydrogel-Ersatzstoffen wurden auch synthetische Polymere als Gerüstbildner für kohäsive, viskoelastische Hydrogele und als Glaskörper-

Ersatz erforscht (Abb. 8). Von den hydrophilen Polymeren wurden vor allem Polyvinylpyrrolidon (PVP) und Polyvinylalkohol (PVA) untersucht.^{18,24,25} Beide Polymere sind allerdings durch rasches „Abfließen“ aus dem Organismus gekennzeichnet und stellen damit keine vollwertigen Glaskörperersatz dar. Ihre Anwendung könnten die Stoffe deswegen nur zwischen den bereits bestehenden Tamponadematerialien finden. Andere Polymergrundgerüste wurden von Ravi in einem Patent angemeldet.²⁶ Ravi beschrieb ein System von Acrylamiden, die mit unterschiedlicher Menge N,N'-bis(acryloyl)cysteamin quervernetzt wurden. Dieses leicht vernetzte Hydrogel soll dann über die Bildung von Disulfidbrücken aus den noch freien Thiol-Gruppen mittels Oxidation/ Reduktion unter physiologischen Bedingungen in seiner Struktur reversibel stabilisiert oder destabilisiert werden. Vor der Oxidation ist der Vernetzungsgrad geringer und das Hydrogel somit weniger viskos. Eine Oxidation mit Luftsauerstoff unter Bildung von Disulfidbrücken erhöht den Vernetzungsgrad und damit die Viskosität. Hierbei handelt es sich also um die Entwicklung eines schaltbaren Hydrogels als möglichen Glaskörperersatz.

Die Übersicht der Ersatzstoffe zeigt, dass zur Zeit noch keine gelbildenden Materialien als optimaler Glaskörperersatz zur Verfügung steht, der längerfristig mehr als sechs Monate oder mehrere Jahre angewendet werden kann und die biophysikalischen Anforderungen erfüllt. Es handelt sich eher um kurzfristige Tamponaden, welche nach erfolgreicher Heilung der Netzhaut wieder in einem aufwändigen zweiten Operationsschritt entfernt werden müssen. Um die dabei entstehenden Risiken zu vermeiden, ist die Entwicklung neuartiger Ersatzstoffe als Langzeit-Glaskörperersatz sinnvoll. In der Anwendung intelligenter Hydrogele liegt daher die Möglichkeit langfristig einen Glaskörperersatz zu finden.

1.2 Assoziative und intelligente Hydrogele

Wasserlösliche Polymere finden hauptsächlich wirtschaftliche Anwendung z.B. als Emulgatoren, Stabilisatoren, Komplexbildner, Schutzkolloide, Reinigungsverstärker, Verfärbungsinhibitoren, Filmbildner oder Klebstoffe.²⁷ Daneben wurde in den letzten Jahren ihre Anwendung als Verdicker wässriger Systeme oder als Hydrogel weiter erforscht. Der Zusatz und die Auflösung von unvernetzten Polymeren mit hohem Molekulargewicht in ein Lösemittel führen immer zu einem Anstieg der Viskosität. Überdies nimmt insbesondere bei Zusatz von künstlichen oder natürlichen Polyelektrolyten (z.B. Pektin) in wässrige Lösungen

die Viskosität enorm zu, weil sich durch elektrostatische Abstoßung der ionischen Seitengruppen die Polymerknäuel aufweiten und damit ein größeres hydrodynamisches Volumen einnehmen.²⁸ Überdies gibt es neben diesem hydrodynamischen Effekt der Verdickung auch eine Quellung von Netzwerken langkettiger oder verzweigter wasserlöslicher Polymere. Findet die Vernetzung dieser hydrophilen Polymere über kovalente Bindungen statt, spricht man von chemischen Hydrogelen. Die Netzwerke von Polymerknäueln mit einer Wechselwirkung von nicht-kovalenter Kohäsion bezeichnet man als physikalische Hydrogele. Folgende Kräfte können dabei die Wechselwirkung bedingen: Kristallisation kleiner Bereiche im Polymer, Wirt-Gast-Beziehungen und hydrophobe oder elektrostatische Wechselwirkungen.

Im Allgemeinen bezeichnet man die Substanz, die eine Verdickung der Lösung unterstützt, als Geliermittel. Von den natürlichen organischen Geliermitteln werden heute hauptsächlich Polysaccharide (Alginsäure, Pektin, Hyaluronsäure) oder Proteine (Gelantine, Casein) in der Lebensmittel- oder Lackindustrie verwendet.²⁹ In der Nahrungsmittelindustrie werden Hydrogele zum Beispiel als Zusatzstoffe in Marmeladen, Soßen, Backwaren und Milchprodukten verwendet (u.a. Stärke, Pektin, Gelatine), um ihnen die gewünschte Textur zu geben oder sie vor dem Austrocknen zu schützen. Große wirtschaftliche Bedeutung erlangte die Anwendung von kovalent vernetzter Polyacrylsäure bisher in der Anwendung als so genannter Superabsorber in Hygieneartikeln (z.B. Windeln) oder Wundpflastern.³⁰

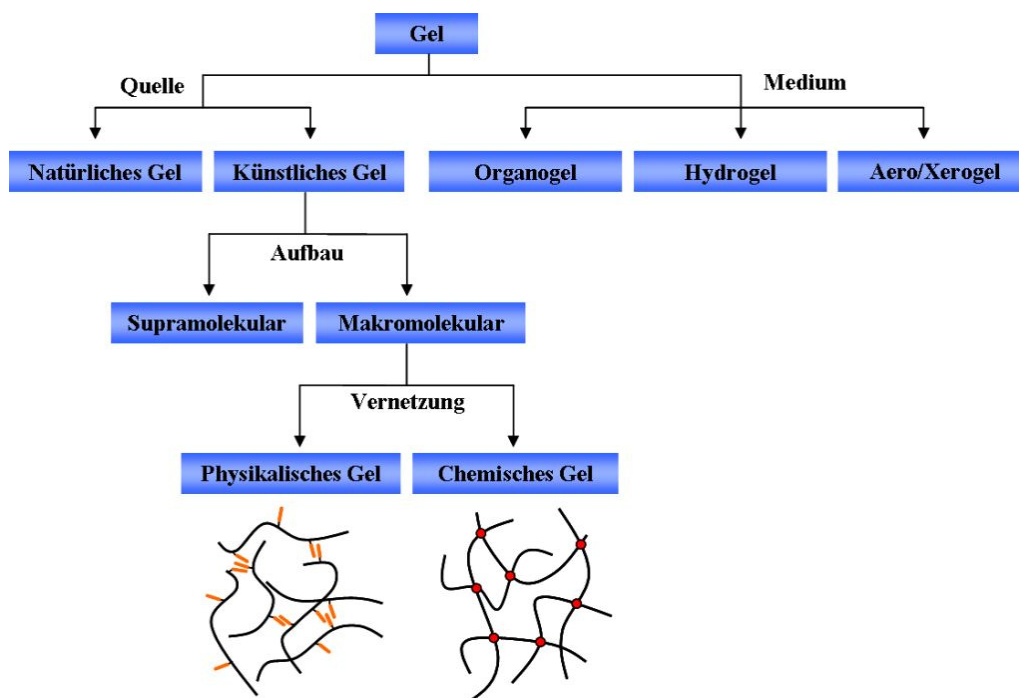


Abb. 9: Klassifizierung von Gelen.

Gele werden auf verschiedenen Arten entsprechend ihres Ursprungs, Aufbaus, der Art der Vernetzung des 3D-Netzwerkes und ihres umgebenden Mediums unterteilt (Abb. 9). Die Entwicklung von Hydrogelen hat in letzter Zeit immer mehr Beachtung in der Forschung gewonnen. Gerade intelligente Hydrogele, welche auf äußere Reize wie Temperatur³¹, elektrische Anregung³², Licht³³, pH-Wert²⁷ oder Salz-Effekte^{34,35} reagieren, waren im besonderen Fokus, da sie ein hohes Anwendungspotential in der Materialentwicklung und der Medizin haben.^{36,37}

Bei diesen *smart* Gels spielen in letzter Zeit Hydrogele aus Polymeren mit einer *Lower Critical Solution Temperature* (LCST) eine immer bedeutendere Rolle. In der Polymerlösung kommt es bei der Überschreitung der LCST zu einer Phasenseparation von Polymer und Lösungsmittel. Es wurden bereits zahlreiche Untersuchungen zum LCST-Verhalten von Polymeren durchgeführt, eine eindeutige Erklärung für diesen Effekt gibt es allerdings noch nicht; generell wird er durch die Bildung starker Wasserstoffbrücken zwischen Wassermolekülen und den hydrophilen Gruppen des Polymers bei niedrigen Temperaturen sowie deren Aufbrechen bei Temperaturen oberhalb der LCST erklärt.³⁸ Die verbreitetsten Beispiele für Polymere dieser Substanzklasse sind Kunststoffe auf Basis von *N*-Isopropylacrylamid (NiPAAM).³⁹ Beispielsweise zeigen zusätzlich auch noch Poly(ethylenoxid) (PEO), Poly(dimethylaminoethylmethacrylat) und zahlreiche Proteine und Polysaccharide LCST-Verhalten.⁴⁰ In neueren Arbeiten wurde über den Einsatz von LCST-Polymeren in Katalysatoren,⁴¹ Biomaterialien,⁴² Nanomaterialien,⁴³ Mikrofluiden⁴⁴ sowie bei der kontrollierten Freisetzung von Wirkstoffen berichtet.⁴⁵

Neuere Arbeiten in unserem Arbeitskreis zeigten auch die Existenz eines so genannten „Pseudo-LCST Effektes“, der auf der Wechselwirkung von Cyclodextrin (CD) mit wasserunlöslichen Polymeren beruht. Der nicht kovalent gebundene β -CD-Ring hält das unlösliche, hydrophobe Polymer bei niedrigen Temperaturen in wässriger Lösung und setzt es bei einer bestimmten kritischen Temperatur frei. Dieser reversible Prozess führt zum Ausfallen des Polymers bei hohen Temperaturen. Damit kann der Begriff des LCST-Verhaltens auf einen neuen Typus thermosensitiver Systeme bei funktionellen Polyamiden^{46,47} und polymeren ionischen Flüssigkeiten⁴⁸ ausgeweitet werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Entwicklung neuartiger Materialien liegt in der Verwendung von Cyclodextrinen (CDs), auf dessen Struktur, Chemie und bisherige Anwendungsgebiete im Folgenden näher eingegangen werden soll.

1.3 Cyclodextrine als Basis supramolekularer Wirt-Gast-Wechselwirkung

Unter „supramolekularer Chemie“ fasst man die nicht-kovalente Bindung und Wechselwirkung zwischen verschiedenen Molekülen zusammen.⁴⁹ Im Unterschied zu kovalenten Bindungen sind diese supramolekularen Wechselwirkungen stets reversibel. Die wechselwirkenden Moleküle stehen dabei in einem Wirt-Gast-Verhältnis und sind nur stabil wenn sie strukturell dem Schlüssel-Schloss-Prinzip entsprechen.^{50,51,52} Bei Komplexen mit CD als Wirt sind häufig van-der-Waals-Wechselwirkungen und Entropieeffekte die Ursache für den Einschluss in die CD-Kavität.⁵³

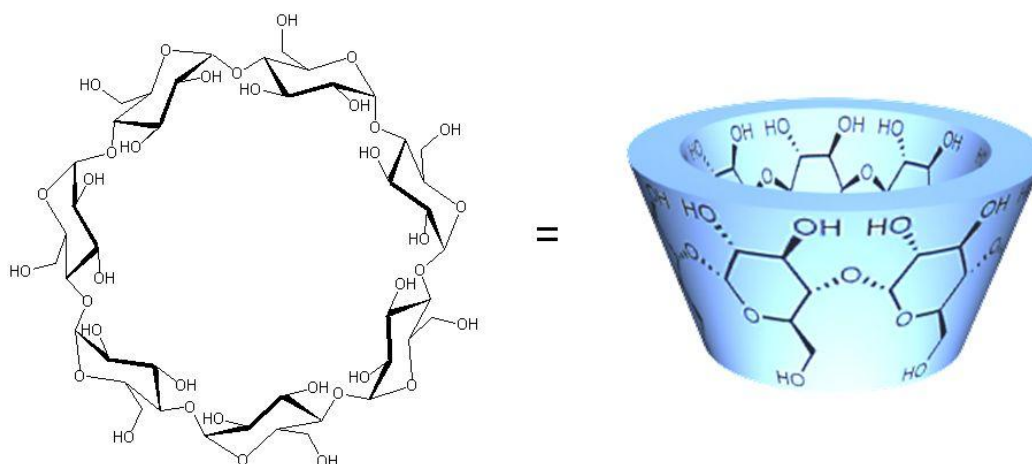


Abb. 10: Struktur von nativem β -CD

CDs sind cyclische Oligomere aus α -1 \rightarrow 4-glykosidisch verknüpften D-Anhydroglucopyranoseeinheiten.^{54,55} Ihre technische Synthese erfolgt durch enzymatischen Abbau von Stärke unter Einfluss von Cyclodextrin-Glycosyl-Transferasen (CGTasen). Die im technischen Maßstab in homologenreiner Form durch Fällung oder Chromatographie isolierbaren nativen CDs bestehen aus 6 (α -CD), 7 (β -CD) (Abb. 10) oder 8 (γ -CD) Anhydroglucopyranoseeinheiten.⁵⁶ Die 3-dimensionale Struktur der Cyclodextrine ähnelt der eines hohlen Kegelstumpfes (= Torus).^{57,58,59} In der molekularen Struktur besitzt das CD annähernd C_n -Symmetrie mit $n = 6, 7, 8$. In Abb. 10 ist zu erkennen, dass sich die sekundären Hydroxygruppen in 2 und 3 Position auf der Seite mit der größeren Öffnung des Torus

befinden, wohingegen an der engen Öffnung die primären OH-Gruppen sitzen. Die C2-OH-Gruppen und die C6-OH-Gruppen sind nach außen und die C3-OH nach innen gerichtet. Die einzelnen Anhydroglucoseeinheiten nehmen hierbei die 4C_1 -Sesselkonformation ein. An der breiteren Seite des Torus befinden sich doppelt so viele Hydroxy-Gruppen als an der kleineren Ringöffnung auf der Seite der primären Hydroxy-Gruppen. Daraus resultiert ein starkes Dipolmoment in Richtung der C_n -Achse.⁶⁰

Tabelle 1: Übersicht über die Charakteristika der Cyclodextrine⁶¹

Merkmal	α -Cyclodextrin	β -Cyclodextrin	γ -Cyclodextrin
Molekulargewicht [g/mol]	972	1135	1297
Wasserlöslichkeit [g/100 mL, 25 °C]	14,4	1,85	23,2
Hohlraumdurchmesser [Å]	4,7-5,3	6,0-6,5	7,5-8,3
Hohlraumhöhe [Å]	7,9	7,9	7,9
Außendurchmesser [Å]	14,6	15,4	17,5
Hohlraumvolumen [mL/mol]	174	262	472
Schmelzbereich [°C]	250-260	255-265	240-245

CDs sind wegen der Orientierung der Hydroxy-Gruppen exohydrophil. Zusätzlich hängt die Wasserlöslichkeit auch noch stark von der Beweglichkeit der Glucoseeinheiten ab. Natives β -CD zeigt von allen CDs die schlechteste Wasserlöslichkeit. Dies ist auf einen geschlossenen Ring von Wasserstoffbrückenbindungen der Hydroxy-Gruppen in 2- und 3-Position zurückzuführen.^{61,62} Natives β -CD erhält dadurch eine starre Struktur. Die Beweglichkeit des Ringes und der damit verbundene Entropiegewinn während des Auflösevorganges sind sehr gering. Beim teilweise verdrillt vorliegenden α -CD werden nur vier von sechs möglichen Wasserstoffbrückenbindungen gebildet. Diese weniger rigide Struktur führt zu einer höheren Wasserlöslichkeit. Beim nicht-koplanarem γ -CD ist die Beweglichkeit am größten und damit ist es auch das am besten wasserlösliche der drei am häufigsten verwendeten nativen CDs.⁶³ Tabelle 1 gibt einen kurzen Überblick über die wichtigsten Eigenschaften der nativen CDs. Durch eine geeignete Derivatisierung mittels Veretherung oder Acetylierung der Hydroxy-Gruppen wird die Wasserlöslichkeit von β -CD gesteigert.^{64,65,66,67,68,69} Technisch wird es heute vor allem bei der Produktion von „randomly methylated“ β -CD (RAMEB) verwendet. Hierbei wird die Beweglichkeit des Ringes durch Zerstörung von Wasserstoffbrückenbindungen während der Methylierung deutlich erhöht.

Die Triebkraft der Komplexbildung eines Gastes in die hydrophobe Kavität des CDs ist durch die Freisetzung der verdrängten Wassermoleküle aus dem Torus gesteuert. Zum einen nimmt bei der Freisetzung die Beweglichkeit des Wassers zu (Entropiegewinn), zum anderen können neue Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen Wassermolekülen gebildet werden, was zu einem Enthalpieverlust aufgrund der Erhöhung der Kohäsionskräfte führt. Die ebenfalls als Triebkraft der Komplexbildung wirkenden van-der-Waals-Kräfte besitzen nur eine sehr kurze Reichweite, so dass Einschlussverbindungen in der Regel umso stabiler sind, je besser die Kavität des CDs durch das Gastmolekül ausgefüllt wird.⁷⁰ Dipol-Dipol-Wechselwirkungen stabilisieren wegen des axialen Dipolmomentes des CDs nur bei Gästen mit starken Dipolmomenten den Komplex.^{71,72} Als sehr geeigneter Gast für die Komplexbildung mit β -CD erwiesen sich Adamantanderivate mit hohen Komplexbildungskonstanten von ca. 10^5 M^{-1} (Abb. 11). Im Allgemeinen liegen die Komplexbildungskonstanten für stabile wässrige Komplexe zwischen 10^2 und 10^4 M^{-1} .⁷³

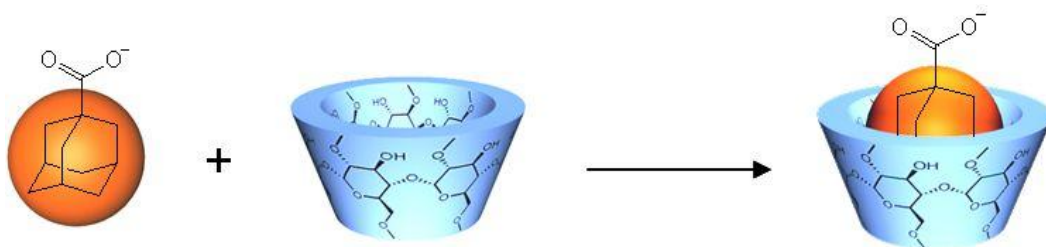


Abb. 11: Schematische Darstellung des Schlüssel-Schloss-Prinzips bei der Bildung des starken Adamantan-CD-Komplexes aus Adamantancarboxylat (orange) und RAMEB (blau).

Diese außergewöhnlichen Komplexbildungseigenschaften der CDs machten ihre Anwendung in vielen unterschiedlichen Bereichen möglich, z.B. in der Chromatographie^{74, 75, 76, 77, 78, 79}, zur Maskierung von unerwünschten Gerüchen oder in der Pharma- und Kosmetik-Industrie.^{80, 81, 82, 83, 84} Die Wasserlöslichkeit von Wirkstoffen und deren Stabilität gegen äußere Einflüsse wird mittels CDs erhöht. Bei Nahrungsmitteln können durch Verwendung von CDs die Löslichkeit und die Stabilität von Aromen und anderen Inhalten verbessert werden oder störende Geschmacksstoffe bzw. Gerüche maskiert werden.⁸⁵

Neben den hier beschriebenen Molekül-CD-Wechselwirkungen wird seit geraumer Zeit die Interaktion von CDs mit Polymeren zur Synthese neuer Hydrogele untersucht. Die Strukturen und Eigenschaften dieser Systeme werden im Folgenden genauer beschrieben.

1.4 Cyclodextrine als Bausteine assoziativer Hydrogelen

1.4.1 Verwendung von freien CDs in assoziativen Hydrogelen

Werden assoziative Hydrogele mittels hydrophob-hydrophober-Wechselwirkung gebildet, können CDs einen gravierenden Einfluss auf die Viskosität der Lösung haben. Mit der Zugabe von CDs in eine wässrige Lösung eines physikalisch verdickenden Materials werden die miteinander wechselwirkenden hydrophoben Gruppen komplexiert. Dadurch werden hydrophobe Assoziate aufgelöst und die Viskosität der Lösung verringert sich. Bei der Auswahl des CDs muss man sich nach der Größe der hydrophoben Polymer-Seitengruppe richten. Mit der nachträglichen Zugabe eines Konkurrenzgastes, z.B. Dodecylsulfat bei α -CD, wird der Einschluss der hydrophoben Gruppen wieder aufgehoben, weil der Konkurrenzgast stabilere Komplexe mit dem CD bildet. Lau und Shah ließen sich diesen Effekt für die Anwendung in Farbanstrichen bereits 1994 patentieren (Abb. 12).⁸⁶

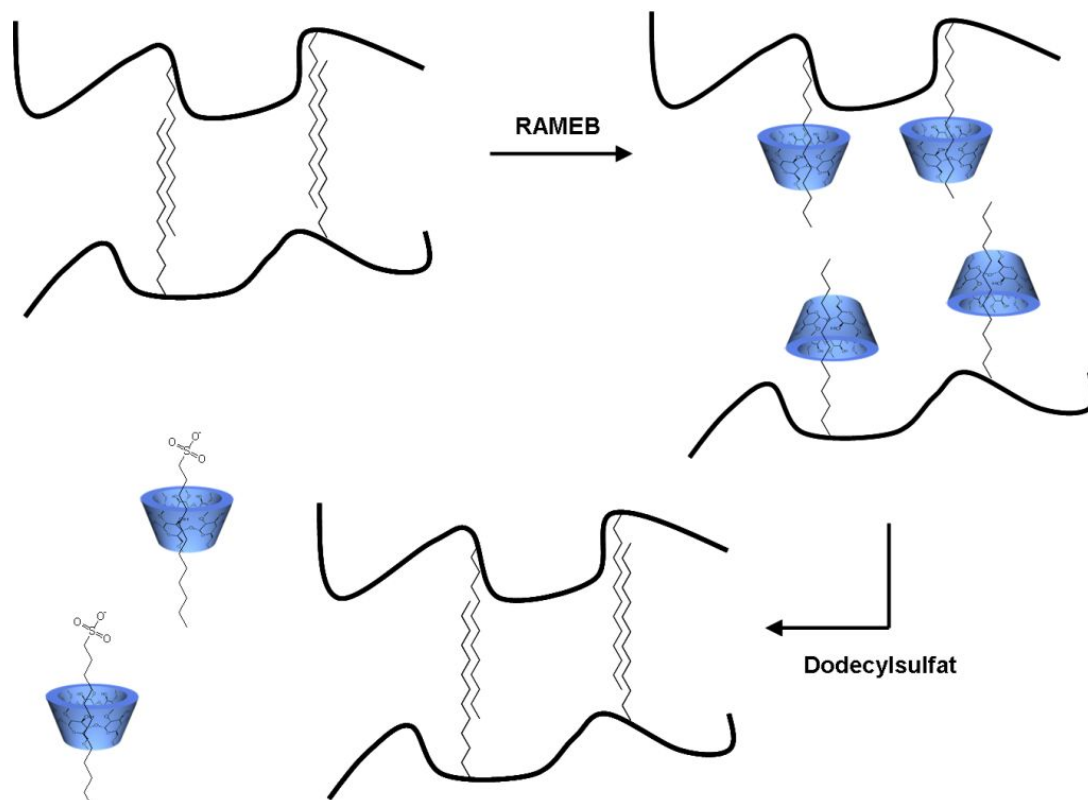


Abb. 12: Schematische Darstellung des Einflusses von RAMEB auf assoziative Netzwerke (wasserlösliche Polymerhauptketten mit hydrophoben Dodecylseitenketten).⁸⁶

In der letzten Zeit wurde dieses System auf die Synthese schaltbarer Hydrogele anzuwenden. Harada et al. gelang die Synthese eines photosensitiven Gels durch Kombination von α -CD

und 4,4'-Azodibenzoesäure mit hydrophob modifizierter Polyacrylsäure, die durchschnittlich an jeder zwanzigsten Monomereinheit eine Dodecylkette trägt⁸⁷. Dabei wurde die Viskosität des Hydrogels durch den cis/trans-Übergang der 4,4'-Azodibenzoesäure beeinflusst. Das trans-Isomer der 4,4'-Azodibenzoesäure bildet mit α -CD einen stabileren Komplex als mit den Dodecylketten des Polymers, so dass sich diese sofort zu intermolekularen Assoziaten zusammenlagern. Wandelt man nun mittels UV-Strahlung das trans-Isomer in das cis-Isomer um, wird der Komplex der 4,4'-Azodibenzoesäure mit α -CD aufgelöst, da das cis-Isomer aus sterischen Gründen nicht mehr in die hydrophobe Kavität des α -CD passt. Dieses kann nun ungehindert die Dodecyl-Seitenketten des Polymers einschließen, so dass sich die Assoziat wieder auflösen. Bei Bestrahlung mit Licht aus dem sichtbaren Spektrum wird das cis-Isomer in das trans-Isomer umgewandelt. Es kommt dann wieder zu einer Erhöhung der Viskosität, weil das trans-Isomer jetzt stabilere Komplexe mit α -CD bildet und sich erneut hydrophobe Assoziat zwischen den Polymerketten bilden können.

Harada et al. beschreiben auch ein weiteres Beispiel für ein intelligentes Gel. Dieses Hydrogel besteht aus hydrophob modifizierter Polyacrylsäure, β -CD und Ferrocencarbonsäure als kompetitiver Gast.⁸⁸ Wird die Ferrocencarbonsäure oxidiert, passt sie nicht mehr in die Kavität des β -CDs, so dass die vorher freien hydrophoben Seitenketten des Polymers wieder durch freies β -CD maskiert werden und sich die verdickenden Assoziat wieder auflösen. Es kommt zu einer starken Viskositätsabnahme im Hydrogel. Bei erneuter Reduktion der Ferrocencarbonsäure wird das β -CD durch den kompetitiven Gast von den Seitenketten abgefädelt, so dass das System wieder geliert.

Die Verwendung von CD-Hauptkettenpseudopolyrotaxanen in Hydrogelen wird beschrieben. Bei der Umsetzung von α -CD mit hochmolekularem Polyethylenoxid (PEO) entstehen so genannte Pseudopolyrotaxane, d.h. das α -CD wird teilweise reversibel auf die Polymerhauptkette aufgefädelt. In wässriger Lösung dieser Pseudopolyrotaxane kommt es nun zu Wasserstoffbrückenbindungen zwischen nicht-komplexierten Teilen der Hauptkette des Polymers mit aufgefädelten α -CDs von anderen Polymerhauptketten (Abb. 13).⁸⁹ Des Weiteren konnte dieses System auf Pluronic (PEO-Polypropylenoxid(PPO)-PEO-Triblockcopolymer) mit einem min. 25%igen Anteil an PEO ausgeweitet werden. Hier fädeln α -CDs nur auf die PEO-Blöcke auf, so dass wiederum Wechselwirkungen zwischen den CDs und der Polymerhauptkette zur physikalischen Aggregatbildung führen. Zusätzlich

werden durch Micellenbildungen der PPO-Blöcke weiter assoziative Vernetzungspunkte gebildet.⁹⁰

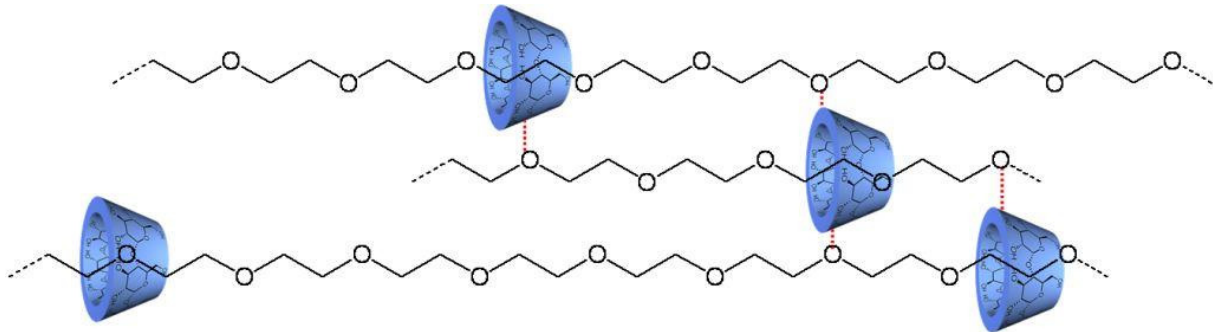


Abb. 13: Schematische Darstellung der physikalischen Vernetzung von CD-Hauptkettenpolypseudorotaxanen aus PEO. Die aufgefädelten α -CDs einer Hauptkette bilden Wasserstoffbrückenbindungen (rot gestrichelt) mit anderen PEO-Hauptketten.⁸⁹

Auch Rotaxane an Polymerseitenketten wurden in Hydrogelen benutzt. So berichteten Yui et al. über ein System auf Basis von α -CD und PEO-Dextran-Pfropfcopolymeren. Durch die Komplexierung der PEO-Seitenketten mit α -CD wurden assoziative Hydrogele mit thermosensitiven Eigenschaften hergestellt.⁹¹ Weiterhin zeigt ein System aus Dextranen mit aufgepfropften Poly(ϵ -lysin)-Seitenketten, welche mittels α -CDs eingeschlossen werden können, die Fähigkeit zur thermo- und pH-sensitiven Gelbildung.⁹²

1.4.2 Verwendung von CD-Dimeren, -Oligomeren und -Polymeren in assoziativen Hydrogelen

Werden mehrere CDs kovalent miteinander verknüpft, kann man diese höhermolekularen Strukturen benutzen, um Polymere, die passende Gastgruppen tragen, durch die entstehenden Einschlussverbindungen supramolekular zu vernetzen.

Wenz et al. gelang erstmals die Synthese solcher supramolekular vernetzter Hydrogele auf Basis von linearen CD-haltigen Seitenkettenpolymeren.^{93,94,95} Die CD-Polymere erhielt man durch eine polymeranaloge Reaktion von alternierenden Copolymeren aus Maleinsäureanhydrid und Isobutylene mit monofunktionalisierten α - oder β -CD-Derivaten. Diese linearen CD-haltigen Polymere zeigten ähnliche Eigenschaften wie freie CDs. Die Mischung von Lösungen dieser CD-haltigen Polymere mit anderen linearen Polymeren, die entsprechende Gastmoleküle trugen, führte zu einem starken Viskositätsanstieg der Lösung. In diesen

Hydrogelen wurden die verschiedenen Polymerketten durch die Wirt-Gast-Wechselwirkung physikalisch vernetzt. Bei der Verwendung von β -CD-haltigen Polymeren erwiesen sich Polymere mit der Gastbindungstelle 4-*tert*-Butylanilin als sehr gut geeignet. Durch Zugabe kompetitiver Gäste oder freier CDs kann die Viskosität dieser Systeme stark beeinflusst werden.

Unser Arbeitskreis entwickelte zusammen mit dem Arbeitskreis von Harada schaltbare Hydrogele durch supramolekulare Vernetzung adamantylhaltiger LCST-Copolymere mit CD-Dimeren.⁹⁶ Das β -CD-Dimer wurde durch Kondensation von Terephthalsäure mit zwei Äquivalenten 6-Amino- β -CD synthetisiert. Geeignete Gast-Copolymere erhielt man durch radikalische Copolymerisation von z.B. *N*-isopropylacrylamid (NiPAAM) mit adamantylhaltigen Acrylamiden. Bei Mischung von zwei wässrigen Lösungen beider Komponenten war ein Anstieg der Viskosität zu beobachten. Die Trübung dieser Hydrogele war über die LCST schaltbar. In diesem System fungiert das CD-Dimer als nicht-kovalenter Vernetzer der Copolymere (Abb. 14).

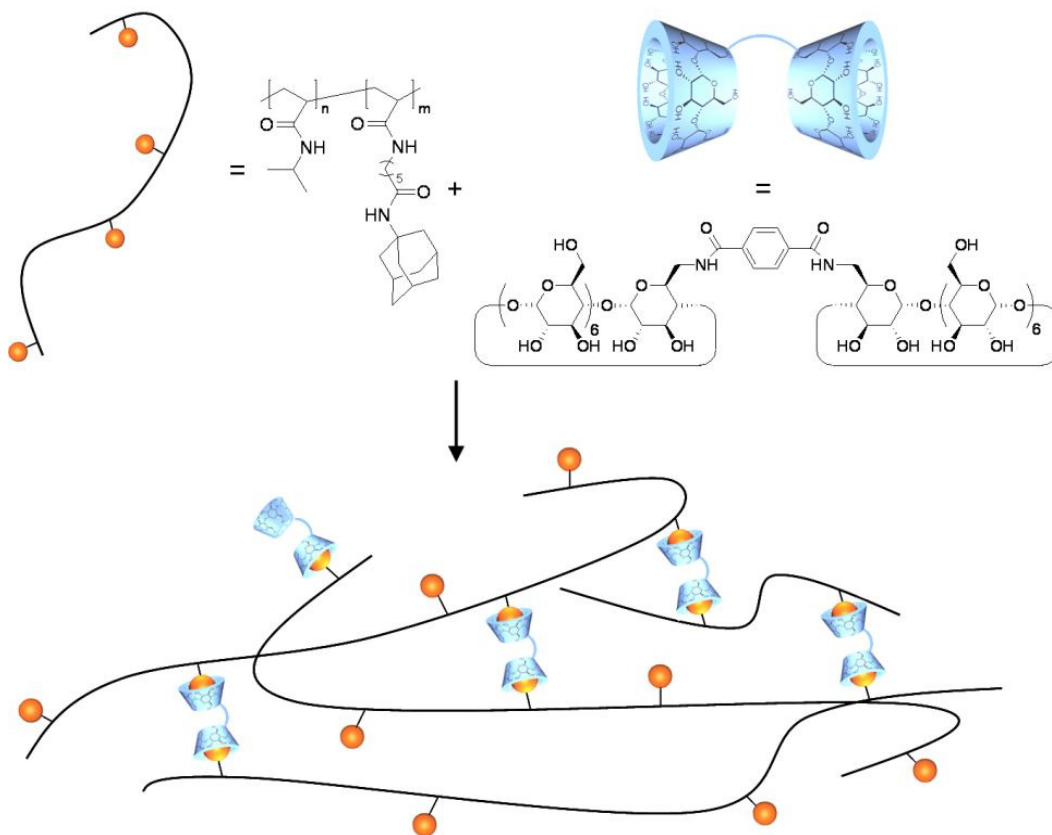


Abb. 14: Schematische Darstellung von Hydrogelen aus adamantylhaltigen LCST-Copolymeren, welche mit CD-Dimeren supramolekular vernetzt wurden.⁹⁶

Amiel et al. beschäftigten sich mit der Synthese von Hydrogelen auf Basis von mit Epichlorhydrin vernetzten β -CDs und mit Adamantylendgruppen modifiziertem PEO.^{97,98,99,100}

Eine andere Möglichkeit zweifach-schaltbare physikalischer Hydrogele mit CD-haltigen Polymeren aufzubauen beschrieben Yui et al..^{101,102,103,104} Die Polymere bestanden dabei aus Poly(ϵ -lysin), an deren Amino-Funktion α - oder β -CD-Monoaldehyd über eine polymer-analoge reduktive Aminierung gekoppelt wurde. Als Gastmolekül wurde Trimethylsilylpropionsäure zugesetzt. Diese konnte bei bestimmten pH-Werten deprotoniert werden. Der hydrophobe Anteil des Säure-Anions wurde in die hydrophoben Kavitäten der Wirt-CD-Polymere eingeschlossen. Bei Erhöhung des pH-Wertes wurden die freien Amino-Gruppen des CD-funktionalisierten Poly(ϵ -lysins) protoniert. Wegen der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den in den CD-Gruppen eingeschlossenen Trimethylsilylpropioncarboxylaten und den positiven Ladungen der Hauptkette stieg nun die Viskosität des Systems an. Bei Temperaturerhöhung der Lösung wurden die Komplexe zwischen den eingeschlossenen Gast-Säure-Anionen und den CD-Einheiten der Hauptkette wieder aufgelöst, was zu einer Auflösung des physikalischen Netzwerkes bei hohen Temperaturen führte.

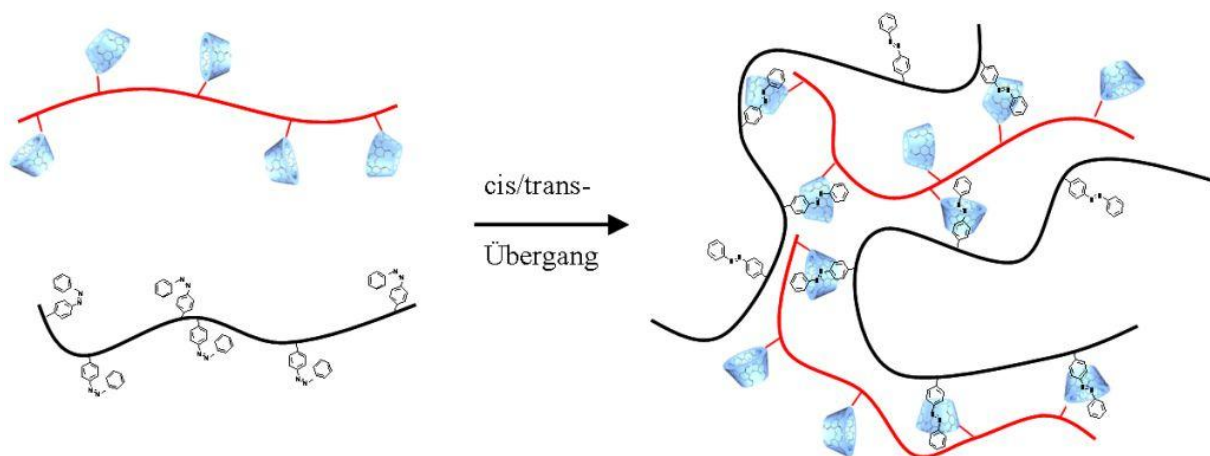


Abb. 15: Synthese von Hydrogelen bestehend aus Azobenzylgruppen tragenden Polyacrylamiden (Schwarz) und β -CD-haltigen Polyallylaminen (rot) durch den cis/trans-Übergang der Azobenzylgruppen.¹⁰⁵

Harada et al. entwickelten ferner ein schaltbares Hydrogel auf Basis von trans-Azobenzylgruppen tragenden Polyacrylamiden mit β -CD-haltigen Polyallylaminenylaminen (Abb. 15). Bei Mischung der CD-haltigen Polymere mit Gast Polymeren, bei denen die Azobenzylgruppen in cis-Position umgewandelt waren, waren keine assoziativen Netzwerke

mehr zu beobachten.¹⁰⁵ Die Polyacrylamide wurden mittels radikalischer Polymerisation aus p-Azobenzylacrylamid und Acrylamiden erhalten. In einer polymeranalogen Reaktion wurde zur Synthese des Wirt-Polymers Polyallylamin mit Mono-(6-amino-6-desoxy)- β -CD umgesetzt.¹⁰⁶

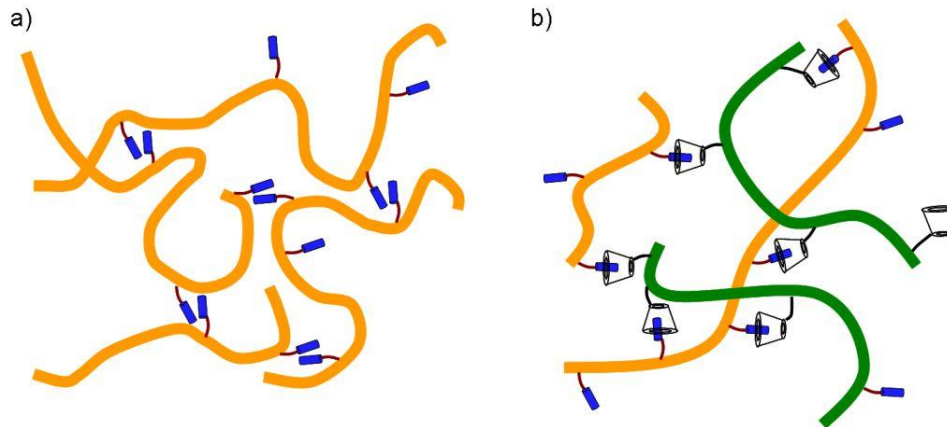


Abb. 16: Bildung von Hydrogelen aus mit Alkylseitenketten-modifizierten Polyacrylsäure (orange) wegen (a) herkömmlicher hydrophob-hydrophober Wechselwirkung oder wegen (b) Wirt-Gast-Wechselwirkung mit einer durch β -CD-modifizierten Polyacrylsäure (grün).¹⁰⁷

Ebenfalls wurde die Gelbildung zwischen partiell alkylierten Polyacrylsäuren und α -CD-Polymeren beschrieben (Abb. 16).¹⁰⁷ Um hydrophob modifizierte Polyacrylsäure herzustellen, wurde in einer polymeranalogen Reaktion n-Octadecylamin mit Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Polyacrylsäure ($M_w = 250\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$) umgesetzt. α - und β -CD-modifizierte Polymere wurden aus Polyacrylsäure ($M_w = 250\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$) und α - oder β -CD-Amin mit DCC hergestellt. Wässrige Lösungen der Mischungen von CD-modifizierten Polymeren und hydrophob-modifizierten Polymeren zeigten dann eine deutlich höhere Viskosität als Hydrogele, die nur allein wegen der hydrophoben Wechselwirkung der Alkylseitenketten ihrer hydrophob-modifizierten Polyacrylsäure gelieren. Prud'homme et al. zeigten damit ein einfach einstellbares System von Hydrogelen, das auf der Wechselwirkung von CD-Einschlussverbindungen beruht. Außerdem wurde noch ein Hydrogelsystem bestehend aus hydrophob modifizierter Polyacrylsäure und α -CD-Oligomeren beschrieben.¹⁰⁸

Die Synthese und genauere Charakterisierung von supramolekular vernetzten Hydrogelen durch Wirt/Gast-Wechselwirkung adamantylhaltiger funktioneller Polymere mit β -CD-Polymeren zur Verwendung als Glaskörperersatz war zu Beginn dieser Arbeit nicht bekannt und daher eines der Ziele der vorliegenden Arbeit.

1.5 Solvatochromie

Die Veränderung der Lichtabsorption eines gelösten Chromophors in Abhängigkeit vom Lösemittel bezeichnet man als Solvatochromie.¹⁰⁹ Man unterscheidet positive Solvatochromie, bei der die Lichtabsorption beim Übergang von unpolaren zu polaren Lösemitteln nach größeren Wellenlängen (bathochrom) verschoben wird, und die negative Solvatochromie, bei der die Verschiebung in umgekehrter Richtung (hypsochrom) erfolgt. Ein Beispiel für positive Solvatochromie ist der Farbstoff 1,3,4-Trimethylphenazin-2-ol. Er ist in Benzol gelb, in Ethanol rot und in konzentrierter Essigsäure dunkelrot gefärbt, d.h. mit steigender Polarität des Lösemittels nimmt die Wellenlänge zu.

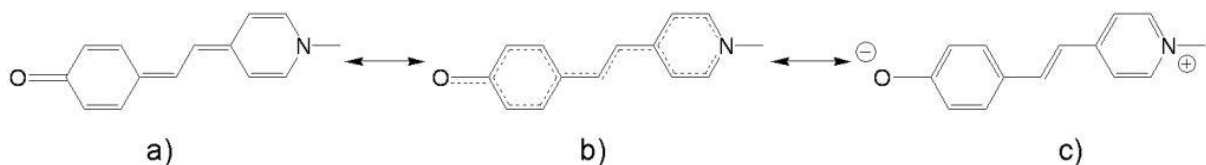


Abb. 17: Darstellung der verschiedenen Grundzustände von Brooker's Merocyanin: a) chinoid, b) polymethin-ähnlich, c) betain.

Die Solvatochromie beruht darauf, dass der Grundzustand oder der angeregte Zustand verschiedene Polaritäten besitzen und daher durch Wechselwirkungen mit dem Lösemittel unterschiedlich stabilisiert werden, so dass sich der energetische Abstand ändert. Bei negativer Solvatochromie ist der Grundzustand des Farbstoffes polar. Mit steigender Polarität des Lösemittels wird das Energieniveau bei nahezu gleichbleibendem Energieniveau des angeregten Zustandes (z.B. bei Brooker's Merocyanin in Abb. 17) abgesenkt. Als Voraussetzung für das Auftreten von Solvatochromie gelten Dipol-Dipol-Wechselwirkungen bei der Solvation der absorbierenden Moleküle und die Möglichkeiten zur Bildung von Charge-Transfer-Komplexen.

In der letzten Zeit wurde oft über das solvatochrome Verhalten von einfachen physikalischen Polymer-Farbstoff Mischungen in Lösung^{110,111} oder Filmen¹¹² berichtet. Kovalent gebundene Systeme beschränkten sich auf die Verwendung in Merrifield-Peptid-Harzen.¹¹³ Außerdem wurde ein leichter Effekt auf die Adsorptionsbanden von einem mit „Bengalrosa“-modifizierten PNiPAAM spektroskopisch untersucht.¹¹⁴ Weiterhin wurde der Einfluss von einem Fluoreszenzfarbstoff an PNiPAAM spektroskopisch erfasst.¹¹⁵ Ein Patent beschreibt die Synthese eines solvatochromen Polymers mittels polymeranaloger Reaktion.¹¹⁶

Ein wasserlösliches Copolymer mit einem solvatochromen Farbstoff in der Polymerhauptkette wurde bis jetzt noch nicht beschrieben. Der Einbau eines solchen Farbstoffes in ein Polymer soll im Zuge dieser Arbeit untersucht werden, um einen Sensor für den Einschluss eines Gast-Polymers in die hydrophobe Kavität von CDs zu entwickeln.

2 Zielsetzung

Im Rahmen dieser Arbeit soll ein physikalisches Hydrogel auf der Basis von CD-Polymeren und adamantylhaltigen Gastcopolymeren hergestellt und dessen Eignung als Glaskörperersatz in der Ophthalmologie untersucht werden.

Das Hydrogel soll in dieser Arbeit aus der Mischung wässriger Lösungen von CD-Polymeren und adamantylhaltigen Gastcopolymeren entstehen. Durch Variation der Reaktionsparameter in der Synthese von CD-Polymeren und durch Verwendung verschiedener adamantylhaltiger Gastcopolymeren sollen die viskoelastischen Eigenschaften des Hydrogels verändert und untersucht werden.

Dazu sollen verschiedene Arten von CDs hergestellt werden und deren Eigenschaften durch Art und Menge der Vernetzer variiert werden. Es soll versucht werden, den gebräuchlichen, zelltoxischen Vernetzer Epichlorhydrin durch Vernetzersysteme zu ersetzen, welche weniger giftig auf den Organismus wirken.

Durch Änderungen im adamantylhaltigen Gastcopolymer, z.B. Spacerlänge zwischen Adamantyl-Gruppe und Polymerrückgrat oder Monomerverhältnis im Copolymer, sollen verschiedene Gastcopolymeren synthetisiert werden. Dabei soll das geeignetste System zur Hydrogelbildung aus CD-Polymer und Gastcopolymer gefunden werden.

Der Einfluss äußerer Faktoren wie z.B. Temperatur, Salzkonzentration, pH-Wert, Fremdgewebe oder Enzyme auf das Hydrogelsystem soll aufgrund der späteren Verwendung des Materials im menschlichen Auge mittels rheologischer Messungen verfolgt werden.

Anhand eines Modellsystems soll eine Möglichkeit gefunden werden, die Komplexierung durch CDs mit bloßem Auge sichtbar zu machen. Dazu soll ein solvatochromer Farbstoff in ein wasserlösliches Copolymer eingebaut werden. Dieses Modell soll auf das Hydrogel übertragen werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Assoziative Hydrogele auf Basis von Cyclodextrin-Polymeren

Die Synthese von Wirt-Gast-Hydrogelen mit oligomeren CDs und adamantylhaltigen Copolymeren wird von O. Kretschmann beschrieben.¹¹⁷ Dieses Konzept soll in dieser Arbeit aufgegriffen und erweitert werden. Dafür wird die Synthese der CD-Oligomere bzw. – Polymere weiter variiert und die entstandenen Makromoleküle werden mit neuen Methoden charakterisiert.

3.1.1 Synthese und Charakterisierung von Cyclodextrin-Polymeren

1965 wurde zum ersten Mal über die Herstellung verzweigter CD-Polymere mittels Vernetzung von β -CD mit Epichlorhydrin berichtet.¹¹⁸ Weitere Synthesen wasserlöslicher CD-Polymere folgten anschließend.^{119,120} Bei der statistischen Vernetzung von β -CDs besteht aufgrund ihrer Polyfunktionalität die Gefahr der Bildung hochverzweigter Strukturen, welche nicht mehr wasserlöslich sind. Eine leichte Kontrolle der Reaktionsbedingungen ermöglicht jedoch auch die Synthese hochmolekularer wasserlöslicher Strukturen.^{121,122} Die Synthese von CD-Oligomeren mit Epichlorhydrin **3** zu verzweigten Netzwerken ist in der Literatur beschrieben und somit eine einfache, schnelle Art CD-Polymere herzustellen.^{97-100,117,123}

Erste Vorversuche zeigten, dass die Reaktion von nativem β -CD **1** in Natronlauge mit Epichlorhydrin **3** nach drei Stunden zu einer Bildung von ausreichend großen, löslichen CD-Polymeren führt, da die Viskosität der CD-Lösung stark angestiegen war. Bei einer längeren Reaktionszeit war augenscheinlich kein Anstieg in der Viskosität zu erkennen, so dass für die folgenden Synthesen der CD-Polymere zunächst nur drei Stunden polymerisiert wurde.

Auf zwei unterschiedlichen Reaktionswegen konnten überwiegend lineare bzw. dichtere, kugelförmige CD-Polymere hergestellt werden. Lineare CD-Polymere **4** erhielt man durch den Einsatz von Toluol **2** während der Synthese. Durch Komplexbildung von Toluol **2** mit β -CDs **1** wurden der Komplex unlöslich und fiel aus. Danach wurde der Vernetzer Epichlorhydrin **3** zugegeben. Durch die Bildung von CD/Toluol-Komplexen konnte die

Vernetzung wegen des sterischen Anspruches des eingeschlossenen Toluols **2** nur zu linearen Netzwerken führen. Wegen dieser überwiegend linearen Vernetzung sollten viel mehr CD-Kavitäten im Polymer für eine Komplexierung zugänglich sein, so dass die damit hergestellten Wirt-Gast-Hydrogele festere Netzwerke bilden können (Abb.18).

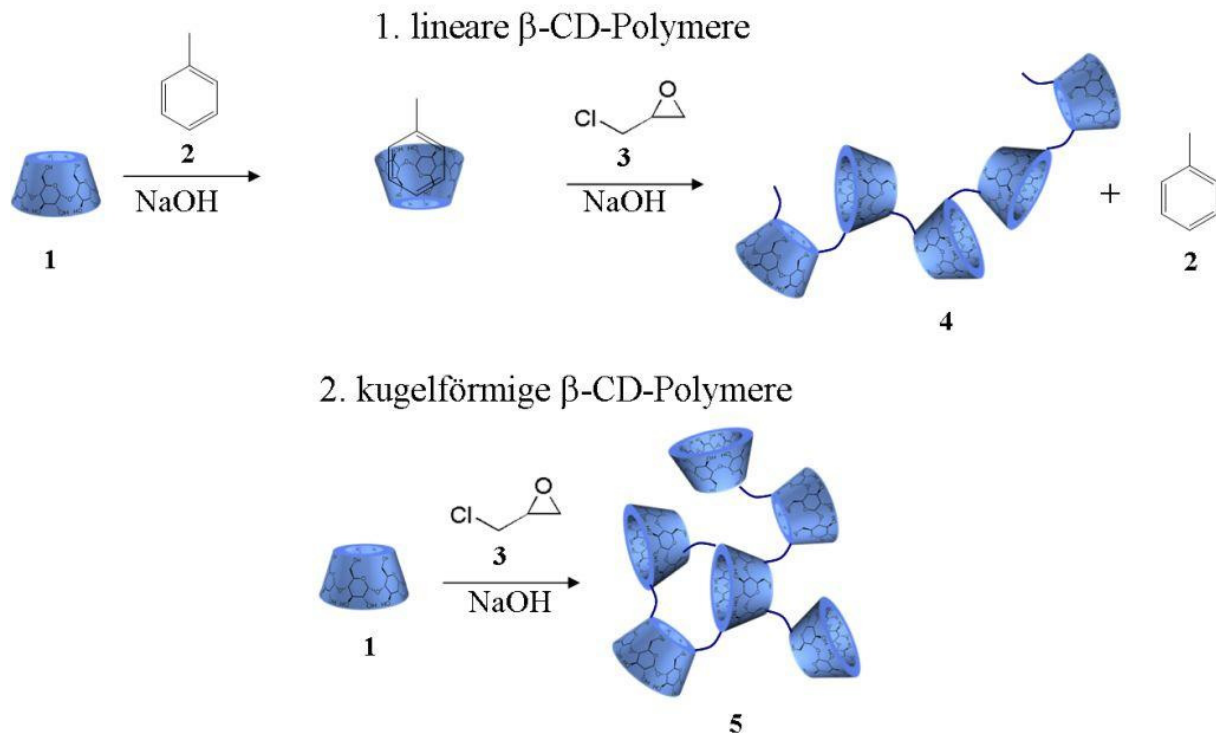


Abb.18: Synthese von CD-Polymeren mit Epichlorhydrin (**3**) in Natronlauge durch verschiedene Reaktionswege:
 1. Synthese linearer CD-Polymere **4** über eine Komplexierung von β -CD **1** mit Toluol (**2**) im Zwischenschritt.
 2. Synthese kugelförmiger CD-Polymere **5** direkt durch Vernetzung mit Epichlorhydrin (**3**).

Verzichtete man auf die Zugabe von Toluol (**2**), wurden die β -CD-Einheiten direkt mit Epichlorhydrin (**3**) vernetzt. Ohne einen Gast in der Kavität entstanden dichtere, verzweigte CD-Netzwerke **5**. Die Viskosität der herzustellenden Hydrogele sollte dadurch bei ähnlichem Molekulargewicht geringer werden (Abb.18). Die entstandenen CD-Polymere **4,5** wurden durch Dialyse gegen 8kD von restlichen Monomeren, kleineren Oligomeren und unverbrauchtem Epichlorhydrin (**3**) getrennt. Mittels Gefriertrocknung der wässrigen Lösung erhielt man somit reine CD-Polymere **4,5**, welche keine toxischen Stoffe mehr enthalten sollten.

Bei gleich bleibender Reaktionszeit von drei Stunden und 30°C wurden durch Variation der Vernetzermenge von 200-500mol% **3** in Bezug auf das eingesetzte monomere CD **1** CD-

Polymere beider Arten mit unterschiedlichen Molekulargewichten hergestellt. Die Verwendung einer geringeren Menge von **3** führte zu kleinen CD-Oligomeren, welche während des Dialysierens abgetrennt wurden. Größere Mengen von **3** führten schnell zu unlöslichen, stark vernetzten CD-Polymeren. Zur Bestimmung der Gestalt der entstandenen Polymere **4** und **5** wurden zunächst die Molekulargewichte mittels asymmetrischer Flussfeldflussfraktionierung (AF4) gekoppelt mit statischer Lichtstreuung (SLS) ermittelt. Die Größe des hydrodynamischen Durchmessers der einzelnen Polymere (**4,5**) wurde mit dynamischer Lichtstreuung (DLS) ermittelt. Im Folgenden werde ich kurz die Methode der AF4 erläutern.

Die Feldflussfraktionierung (FFF) ist eine Art der Flüssigchromatographie ähnlich der Gelpermeationschromatographie (GPC). Die Trennung findet hierbei nicht in stationären Phasen sondern in laminaren Flusskanälen mittels eines einstellbaren Kraftfeldes statt. Dies ermöglicht eine Trennung von Partikeln in Lösung oder sogar in Dispersion mit einer Größe von 1nm - 1000nm. Typisches Probenmaterial zur Größenbestimmung sind jegliche Art von Makromolekülen wie synthetische Polymere¹²⁴, Biopolymere¹²⁵ (z.B. Polysaccharide¹²⁶), Proteine¹²⁷ oder sogar anorganische Nanopartikel¹²⁸. Durch die frei einstellbare Trennleistung können somit verschiedene Proben hintereinander ohne komplizierte Säulenwechsel vermessen werden. Der große Vorteil dieser Methode besteht darin, dass in den FFF-Systemen kaum Wechselwirkungen oder Scherkräfte auftreten. Daher sind diese Systeme sogar für die Größenbestimmung von assoziativen Wechselwirkungen geeignet. Die am meisten verwendeten FFF-Techniken sind Thermal-(ThFFF), Sedimentation-(SdFFF) und symmetrische Fluss-(SF4) oder asymmetrische Fluss-(AF4) Feldflussfraktionierung. In dieser Arbeit erfolgte die Auftrennung und Größenbestimmung nur mittels AF4.

Bei der AF4 (Abb. 19) wird die aufzutrennende Probe über einen Probenzufluss im Fließkanal fokussiert. Nach wenigen Minuten wird ein Kanalfluss zwischen Zufluss und Abfluss des Fließkanals angelegt, so dass die Probe entlang des asymmetrischen Kanals fließt. Zeitgleich liegt senkrecht zu diesem Kanalfluss am Boden des Fließkanals über einer Membran ein sog. Kreuzfluss an. Größere Teilchen X werden dadurch stärker an der Membran geführt als kleinere Teilchen Y. Innerhalb der Elutionszeit werden größere Partikel von kleineren getrennt und können mit einer angeschlossenen SLS detektiert werden. Hierbei eluieren im Gegensatz zur GPC die kleineren Teilchen zuerst. Durch die Variation des Kanal- und Kreuzflusses oder der verwendeten Membran kann sehr leicht die Messgeometrie an die

Probenvorgabe angepasst werden und eine große Reihe von verschiedenen Teilchen bestimmt werden.

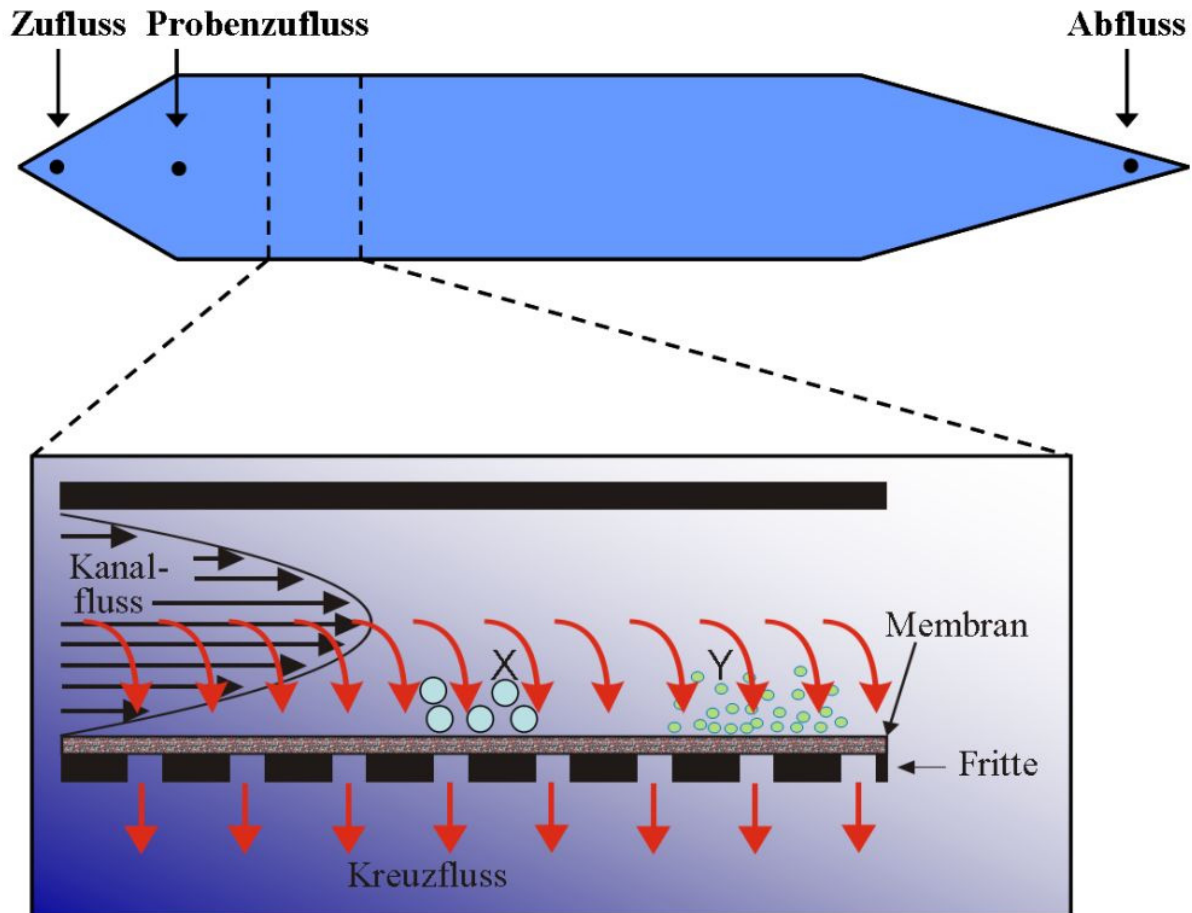


Abb. 19: Schematische Darstellung der asymmetrischen Messzelle (Draufsicht) und des Probenflusses bei der AF4. Bei der Vergrößerung des Kanals ist die Auftrennung der großen Teilchen (X) von den kleinen Teilchen (Y) sichtbar.

Für die Kraft F , die während der Messung auf die Lösung wirkt ergibt sich folgende Gleichung:

$$F = \frac{V_x \cdot w}{V_0} \cdot f \quad [1]$$

V_x : Kreuzfluss

V_0 : Kanalfluss

w : Kanaldicke

f : Reibungskoeffizient

Daraus resultiert, dass die Kraft F hauptsächlich von der Kanalgeometrie und den angelegten Flüssen abhängig ist und somit nicht so hohe Scherkräfte wie in der GPC auftreten.

Für die Retentionszeit t_r ergibt sich folgende Formel. Sie ist demnach vom Verhältnis des Kreuzflusses zum Kanalfluss bzw. vom Molekulargewicht abhängig:

$$t_r = \frac{t_0 \cdot w^2 \cdot V_x}{6 \cdot D \cdot V_0} \approx \frac{V_{\text{Kreuz}}}{V_{\text{Kanal}}} \approx M^a \quad [2]$$

t_0 : Leerzeit

D : Diffusionskoeffizient

M^a : Molekulargewicht

Nach Auftrennung der Probe mit geeigneten Parametern erfolgte mittels Kopplung an eine SLS die Bestimmung von absoluten Molekulargewichten für die CD-Polymere **4,5**. Dazu wurde in einem vorherigen Schritt das Brechungsindexinkrement dn/dc für jedes Polymer gemessen.

Das Brechungsindexinkrement (dn/dc) wurde durch direkte Einspritzung einer Konzentrationsreihe von entsprechenden Polymerlösungen in den RI-Detektor bestimmt. Die Vorgehensweise ist im Folgenden für ein Beispiel von linear-vernetztem CD-Polymer **4** mit 500mol% Vernetzer **3** beschrieben.

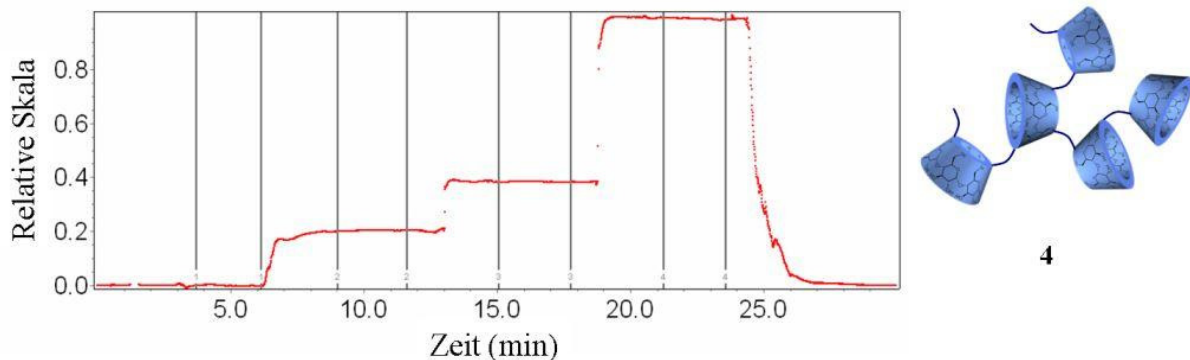


Abb. 20: Bestimmung des Brechungsindexinkrements für mit 500mol% **3** vernetztem **4**. Auftragung des relativen Detektorsignals gegen die Zeit bei gleich bleibendem Fluss von $0,1\text{mL min}^{-1}$. Für Lösungen mit 0 g mL^{-1} , $0,0005\text{ g mL}^{-1}$, $0,001\text{ g mL}^{-1}$ und $0,002\text{ g mL}^{-1}$. Der Brechungsindex wird aus den markierten Plateaus bestimmt.

Durch das direkte Einspritzen von einer Konzentrationsreihe konnte aus der Auftragung des Detektorsignals gegen die Zeit der Brechungsindex für jede einzelne Lösung berechnet werden. (Abb. 20). Anhand der Auftragung des Brechungsindexes gegen die Konzentration erhielt man aus der Steigung der Regressionsgeraden das dem Polymer entsprechende Brechungsindexinkrement (Abb. 21).

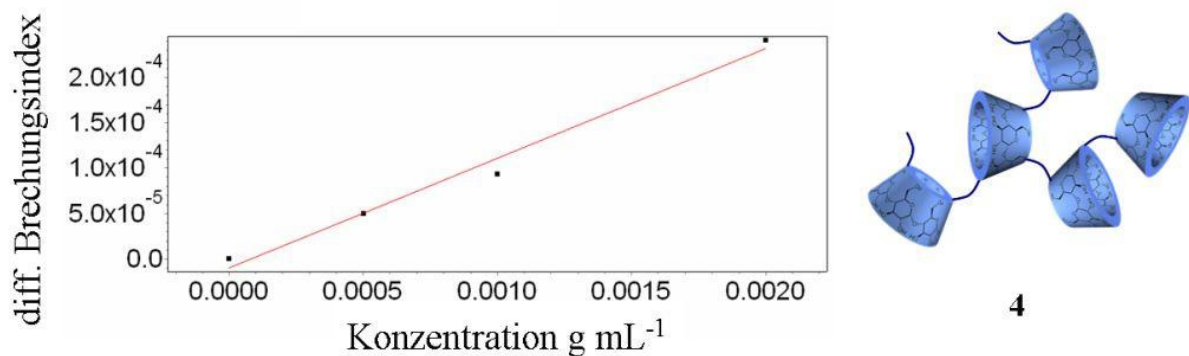




Abb. 21: Bestimmung des Brechungsindexinkrementes aus der Steigung der Geraden der Auftragung des differentiellen Brechungsindexes gegen die Konzentration für ein lineares CD-Polymer **4** (500mol% von **3**).

Auf diese Art wurde das Brechungsindexinkrement von jedem synthetisierten CD-Polymer bestimmt. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die hergestellten CD-Polymere und deren Brechungsindexinkremente (Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht über die gemessenen Brechungsindexinkremente der hergestellten CD-Polymere **4,5**.

Zusatz an Vernetzer 3 /mol%	Brechungsindexinkrement dn/dc	
	lineares CD-Polym.	kugelförmiges CD-Polym.
		
	4	5
200	0,11	0,13
300	0,12	0,13
400	0,12	0,14
500	0,12	0,13

Sowohl die linear hergestellten CD-Polymere **4** als auch die kugelförmigen CD-Polymere **5** besaßen ein Brechungsindexinkrement, das nahezu unabhängig von der Menge des Vernetzers **3** war. Für **4** lag dies durchschnittlich bei 0,12 und für **5** geringfügig höher bei 0,13. Für die Berechnungen des Molekulargewichtes wurden diese Werte in der SLS verwendet um absolute Molekulargewichte zu bestimmen.

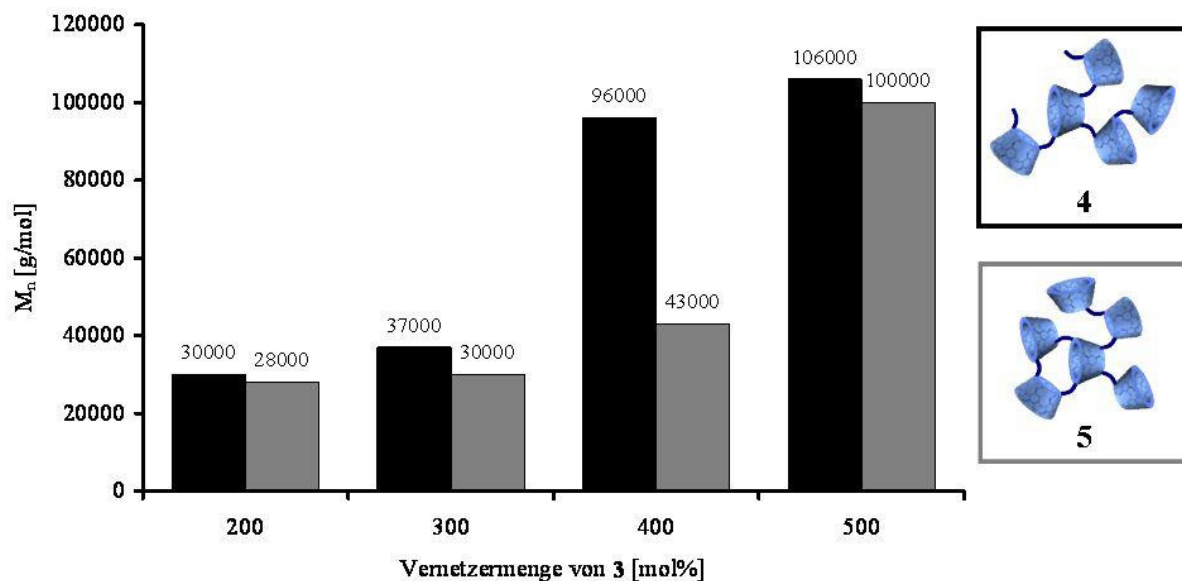


Abb. 22: Abhängigkeit des Molekulargewichtes von der Vernetzerkonzentration für lineare CD-Polymere **4** (schwarz) und kugelförmige CD-Polymere **5** (grau).

Durch Variation der Menge an Vernetzer **3** zwischen 200 und 500mol% in Bezug auf die Menge an CD-Monomer erhielt man mit zunehmender Vernetzerkonzentration steigende Molekulargewichte M_n für beide Arten von CD-Polymeren **4,5** (Abb. 22). Bei der Synthese war bei gleicher Konzentration an **3** das Molekulargewicht von **4** immer größer als von **5**. Beim linearen CD-Polymer **4** sind die zu vernetzenden Hydroxygruppen der einzelnen CDs leichter zugänglich, da durch den Gast Toluol eine geweitete CD-Polymerstruktur zu erwarten ist. Bei kugelförmigen Polymeren **5** sind mit steigendem Vernetzungsgrad die Hydroxygruppen mit fortschreitender Reaktionszeit immer schwerer zugänglich, so dass folglich kleinere Polymere entstehen. Bei der Zugabe von 400mol% Vernetzer **3** stieg das Molekulargewicht der linearen CD-Polymere **4** stark auf circa $96\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$ an. Durch die Zugabe von 500mol% Vernetzer wurde das Molekulargewicht von **4** nicht mehr signifikant größer. Bei der Zugabe von 400mol% **3** wurde also ein Schwellenwert überschritten, der zu einer stärkeren Vernetzung der CD-Polymere führte. Bei **5** ist dieser Wert erst nach der Zugabe von 500mol% von **3** erreicht. Dies wiederum spricht für eine kleinere, kugelförmige Form der CD-Polymere **5**, da die einzelnen Hydroxylgruppen für eine Vernetzung schwerer zu erreichen waren.

Weitere Aussagen über die Molekülgestalt der CD-Polymere konnten mittels DLS getroffen werden. Bei der DLS handelt es sich um eine Methode, bei der das Streulicht eines Lasers an einer gelösten Probe analysiert wird. Die DLS wird auch als Photonen-

Korrelationsspektroskopie (PCR) oder als quasielastische LS (QELS) bezeichnet. Am häufigsten wird sie zur Charakterisierung von Polymeren und Biopolymeren angewandt. Dieses lasergestützte Verfahren dient zur Bestimmung von Partikelgrößenverteilungen bzw. zur Bestimmung der Verteilung von hydrodynamischen Radien oder Durchmessern in stark verdünnten Dispersionen oder Suspensionen im Bereich von 1 nm bis 1 μm . Bei der DLS wird die Tatsache ausgenutzt, dass die Diffusion der Partikel aufgrund ihrer Brownschen Molekularbewegung in Lösung bei Einstrahlung von Laserlicht ein zeitlich fluktuierendes Streulichtsignal erzeugt. Aus der gemessenen Korrelationsfunktion der Streulichtfluktuation lässt sich wie folgt der hydrodynamische Radius bzw. Durchmesser der Partikel bestimmen¹²⁹:

Nach der Stokes-Einstein-Beziehung gilt für den Diffusionskoeffizienten D und den Reibungskoeffizienten f :

$$D = \frac{k \cdot T}{f} \quad [3]$$

k : Boltzmann-Konstante

T : Temperatur

Für ein sphärisches Molekül mit dem Radius r und ein Lösemittel mit der Viskosität η gilt für f :


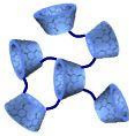
$$f = 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot r \quad [4]$$

Daraus lässt sich mit [3] nun über den aus der Fluktuationszeit bestimmten Selbstdiffusionskoeffizienten D_s der mittlere hydrodynamische Radius R_H berechnen:

$$D_s = \frac{k \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot R_H} \quad [5]$$

Mit diesem Hintergrund konnte der hydrodynamische Durchmesser der Partikel anhand eines sigmoidalen Fits mit der DTS Software des DLS-Messinstrumentes bestimmt werden. Der hydrodynamische Durchmesser der linearen CD-Polymere **4** und der kugelförmigen CD-Polymere **5** wurde mittels DLS bestimmt. Eine Aussage über die Gestalt der Polymere lässt sich über einen Vergleich der Molekulargewichte und hydrodynamischen Durchmesser machen (Tabelle 3).

Tabelle 3: Übersicht über die gemessenen, mittleren hydrodynamischen Durchmesser der hergestellten CD-Polymere **4**,**5**.

Zusatz an Epichlorhydrin (3) /mol%	hydrodynamischer Durchmesser /nm	
	lineares CD-Polym. 4	kugelförmiges CD-Polym. 5
		
200	3,12	3,12
300	4,85	4,19
400	5,61	4,85
500	8,72	6,5

Die Größe des hydrodynamischen Durchmessers muss bei gleichem Molekulargewicht bei einem kugelförmigen CD-Polymer **5** viel geringer sein als bei einem linearen CD-Polymer **4**. Die Ergebnisse aus Tabelle 3 bestätigen diese Annahme. Im Falle der CD-Polymere mit Zusatz von 500mol% Epichlorhydrin (**3**) lagen die Molekulargewichte M_n von beiden Polymerarten bei ca. $100\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$ (Abb. 22); allerdings betrug der gemessene hydrodynamische Durchmesser im Mittel bei dem linearen Polymer **4** 8,72 nm und bei dem kugelförmigen Polymer **5** nur 6,5 nm. Der um 2 nm geringere Durchmesser von **5** bestätigt die Annahme, dass bei einer Synthese der CD-Polymere mit Toluol eher langkettigere, offene Polymere entstehen als ohne den Zusatz von Toluol.

In einem letzten Schritt wurde der Einfluss einer längeren Reaktionszeit auf die Polymerisation der CDs untersucht. Hierzu wurden beide CD-Polymere **4** und **5** bei gleicher Reaktionsführung für 16h, damit 13h länger, und 30°C nach Zugabe des Vernetzers **3** gerührt. Danach wurden die CD-Polymere unter den oben beschriebenen Bedingungen aufgearbeitet. Das Molekulargewicht M_n und der hydrodynamische Durchmesser der Polymere wurden bestimmt (Tabelle 4). Bei **4** und **5** nahm das mittlere Molekulargewicht M_n und der hydrodynamische Durchmesser nicht merklich zu. Lediglich bei **4** wurde ein geringer Anstieg des Molekulargewichtes um eine CD-Einheit und die Zunahme des hydrodynamischen Durchmessers um ca. 1 nm beobachtet. Eine Verlängerung der Reaktionszeit hat demnach keinen großen Einfluss auf die Polymerisation der CDs. Daher wurde im Folgenden immer 3h zur Herstellung von **4** und **5** polymerisiert.

Tabelle 4: Übersicht über den hydrodynamischen Durchmesser [nm] und das Molekulargewicht M_n [g mol^{-1}] von CD-Polymeren, welche mit 500mol% **3** bei 30°C für 16h polymerisiert wurden.

hydrodynamischer Durchmesser /nm		Molekulargewicht M_n /g mol^{-1}	
lineares CD-Polym.	kugelförmiges CD-Polym.	lineares CD-Polym.	kugelförmiges CD-Polym.
4	5	4	5
10,1	6,5	107000	100000

Durch Variation der Menge des Vernetzers Epichlorhydrin (**3**) ist es möglich, bei gleich bleibender Polymerisationszeit das Molekulargewicht der CD-Polymere zu variieren. So konnten Molekulargewichte M_n im Bereich von 30k – 100k $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ hergestellt werden. Die Molekülgestalt wurde durch Zusatz des Konkurrenzgastes Toluol (**2**) zwischen einem offenen linearen CD-Polymer **4** und einem eher geschlossenen kugelförmigen Polymer **5** variiert. Eine längere Reaktionszeit von 16h hatte kaum einen Einfluss auf Größe und Gewicht der Polymere. Die CD-Polymere wurden später mit geeigneten Gast-Copolymeren in wässriger Lösung vermischt um Hydrogele zu synthetisieren.

3.1.2 Synthese von Gastcopolymeren mit Adamantylseitenketten auf Basis von 2-Acrylamido-2-methyl-1-propansulfonsäure Na-Salz

Geeignete Gastpolymere lassen sich prinzipiell durch eine polymeranaloge Umsetzung von funktionalisierten Gästen mit hydrophilen Polymeren oder durch Copolymerisation von hydrophilen Monomeren mit Monomeren, die einen geeigneten Gast tragen, herstellen. Der Vorteil einer polymeranalogen Reaktion liegt in einem klar statistischen Einbau der Gastgruppen ins Polymer und eines reproduzierbaren Molekulargewichts durch den Einsatz kommerziell erhältlicher Basispolymere. Ein großer Nachteil ist die Beschränkung auf hydrophile Polymere, die mittels funktioneller Gruppen überhaupt zu einer polymeranalogen Reaktion fähig sind. Der Vorteil einer radikalischen Copolymerisation von Gastmonomeren mit hydrophilen Comonomeren liegt in der großen Variationsmöglichkeit der hydrophilen Komponente.

Das Brechungsindexinkrement und das Molekulargewicht M_n von **23-26** wurden mittels AF4 und SLS in Wasser bestimmt. Die Copolymere **23-26** besaßen ein Brechungsindexinkrement von 0,13 und ihr Molekulargewicht M_n betrug ca. 110k-125k $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. Für die geplante Hydrogelsynthese wurden wässrige Lösungen der Copolymere **23-26** mit wässrigen Lösungen der CD-Polymere **4** oder **5** gemischt und kräftig gerührt.

3.1.3 Rheologische Untersuchung der Wirt-Gast-Hydrogele

Zur Evaluierung der Bildung eines physikalischen Wirt-Gast-Netzwerkes kann man das entstandene System rheologisch untersuchen, da sich mit der physikalischen Vernetzung des Systems die Eigenschaften der Polymergemischlösungen von denen der Einzelkomponenten unterscheiden müssen.

3.1.3.1 Theoretische Grundlagen zur Rheologie von Polymerlösungen

Die Rheologie ist eine Bezeichnung für die Fließkunde, d.h. für das Teilgebiet der Physik, welches sich mit dem Fließ- und Deformationsverhalten von Materie unter Einwirkung einer mechanischen Kraft beschäftigt. Dies geschieht oft unter Bedingungen bei denen das Hooke'sche Gesetz der Elastizität oder die Gesetzmäßigkeiten idealviskosen Fließens von Newtonschen Flüssigkeiten verlassen werden. Die zwei Hauptarten der Deformation, die auf die Materialien einwirken, sind Dehnungsdeformation und Scherdeformation. In der Viskosimetrie, einem Teilgebiet der Rheologie, beobachtet man schließlich das Auftreten oder die Änderung der Viskosität unter der Einwirkung von Druck-, Zug-, Schub- und Scherspannungen.^{133,134,135,136,137} In Abb. 25 ist die einfache Scherdeformation einer flüssigen Phase in einem Platte-Platte-Experiment schematisch dargestellt.

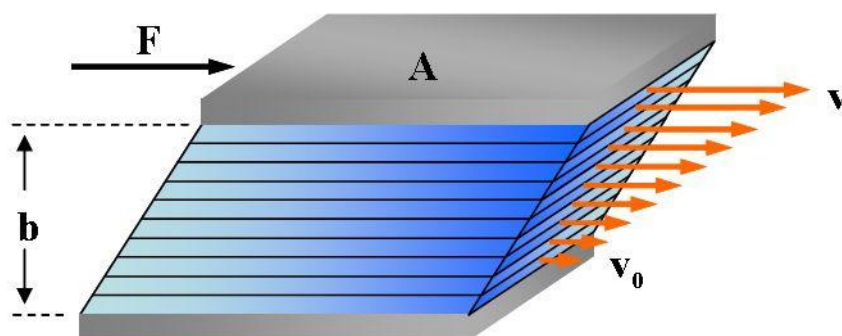


Abb. 25: Schematische Darstellung der einfachen Scherdeformation einer Flüssigkeit zwischen zwei Platten.

Die dynamische Scherviskosität η kann über die Scherkraft F definiert werden, die man aufwenden muss, um zwei parallele Platten mit der Fläche A , die einen Abstand b von einander haben, mit der Geschwindigkeit v gegeneinander zu verschieben. Die Flüssigkeit ist dabei theoretisch in zahlreiche Schichten unterteilt. Zur Bestimmung der Scherviskosität müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein: 1. Die Flüssigkeit haftet an den Platten, d.h. sie fließt zusammen mit der oberen Platte und einer Geschwindigkeit v und hat an der unteren Platte die Geschwindigkeit null. 2. Die Strömung muss in theoretisch parallelen und laminaren Schichten fließen, darf also keine Verwirbelungen aufweisen. So kann sich ein lineares Geschwindigkeitsprofil zwischen den Platten einstellen, weil die Differenz zwischen den einzelnen benachbarten Schichten gleich groß ist.

Die benötigte Kraft F ist dann direkt proportional zu v und A und umgekehrt proportional zum Plattenabstand b . Die Proportionalitätskonstante ist die dynamische Scherviskosität η .

$$F = \eta \cdot \frac{v \cdot A}{b} \quad [\text{N}] \quad [6]$$

Das Verhältnis aus Kraft F und Fläche A stellt die Schubspannung τ dar:

$$\tau = \frac{F}{A} \quad [\text{Nm}^{-2} = \text{Pa}] \quad [7]$$

Der Quotient von v und b liefert die so genannte Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$.

$$\dot{\gamma} = \frac{v}{b} \quad [\text{s}^{-1}] \quad [8]$$

Einsetzen der Beziehungen [7] und [8] in [6] und Auflösen nach η führt zu Gleichung [9]:

$$\eta = \frac{\tau}{\dot{\gamma}} \quad [\text{Pas}] \quad [9]$$

Der Kehrwert der Viskosität wird als Fluidität bezeichnet. Der Quotient von dynamischer Viskosität η und Dichte ρ wird als kinematische Viskosität bezeichnet. Bei einer Newton'schen Flüssigkeit ist das Fließverhalten ausschließlich durch die Stoffkonstante η gekennzeichnet, welche nur von Druck und Temperatur beeinflussbar ist. Bei Newton'schen Flüssigkeiten besteht ein proportionaler Zusammenhang zwischen Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$

und Schubspannung τ . Die Auftragung von τ gegen $\dot{\gamma}$ liefert eine durch den Nullpunkt verlaufende Gerade mit der Steigung η . Die Darstellung der Materialfunktion in Form von $\eta = f(\dot{\gamma})$ wird als Fließkurve bezeichnet. Das Newtonsche Viskositätsgesetz ist gültig für alle Gase und für viele anorganische und organische Lösungsmittel sowie im Allgemeinen hochverdünnte Lösungen makromolekularer Substanzen. Verdünnte Polymerlösungen zeigen nur dann Newton'sches Verhalten, wenn sich die gelösten Polymerknäuel nicht gegenseitig beeinflussen, d. h. es dürfen keine Wechselwirkungen zwischen diesen bestehen.

Bei nicht-Newton'schen Flüssigkeiten ändert sich der Quotient aus $\tau/\dot{\gamma}$ mit der Schergeschwindigkeit. Entsprechend des Verlaufs ihrer Viskosität mit der Scherrate $\dot{\gamma}$ werden diese weiter in strukturviskose, dilatante, thixotrope und rheopexe sowie in ideale und pseudoplastische Bingham-Körper eingeteilt. Die Fließkurven (Abb. 26.1) und Viskositätskurven (Abb. 26.2) der unterschiedlichen Flüssigkeiten sind in Abb. 26 zu finden.

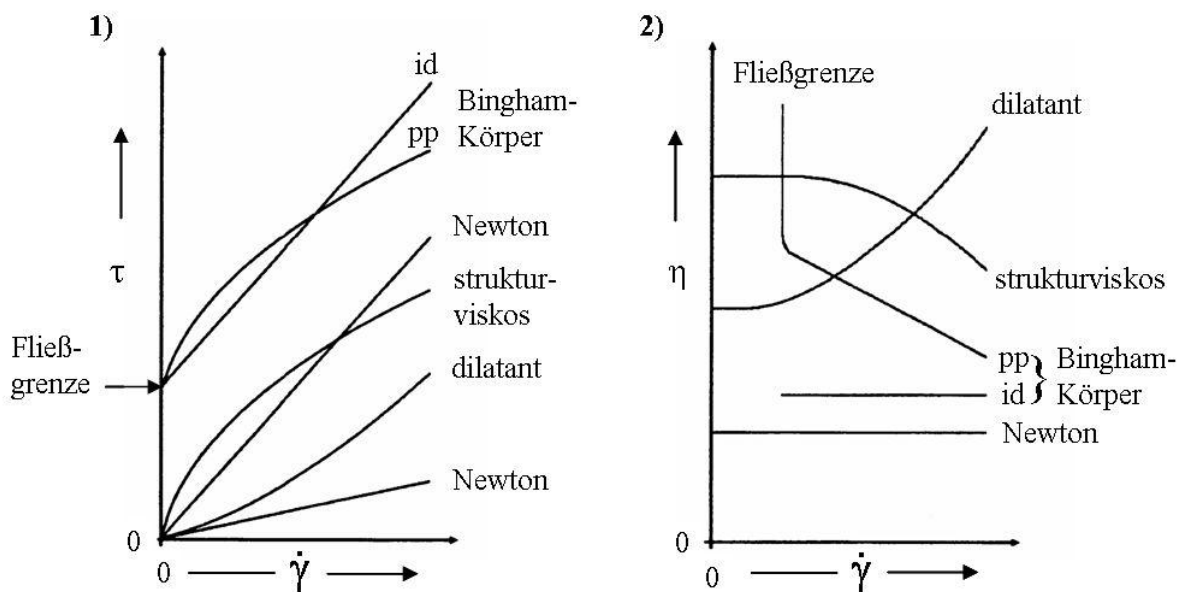


Abb. 26: Schubspannung τ (1) und dynamische Scherviskosität η (2) als Funktion der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ bei Newton'schen, dilatanten, und strukturviskosen Flüssigkeiten sowie bei idealen (id) und pseudoplastischen (pp) Bingham-Körpern.¹³⁵

Dilatante Flüssigkeiten zeigen einen überproportionalen Anstieg der Schubspannung τ mit der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$. Die Viskosität steigt nach einem anfänglichen kurzen Newton'schen Plateau nichtproportional mit der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ an. Man spricht von einem scherverdickenden Verhalten. Dilatanz ist selten bei Schmelzen und Lösungen von

Makromolekülen, aber z.B. bei bestimmten Dispersionen oder wässrigen Lösungen von Polydextranen¹³⁸ und Poly(tert.-butylstyrol-co-methacrylsäure)¹³⁹ zu finden. Zunehmende intermolekulare Wechselwirkungen und/oder Kettendehnungen sollen die Ursache von dilatantem Verhalten sein.

Bei strukturviskosen Flüssigkeiten hingegen kommt es zu einer weniger als proportionalen Zunahme der Schubspannung τ mit der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$. Die Viskosität fällt also nach einem vorherigen Newton'schen Bereich mit zunehmender Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ ab (scherverdünnendes Verhalten). Strukturviskosität ist zu beobachten, wenn sich asymmetrisch starre Teilchen in einer Strömung ausrichten und/oder Knäuel durch die Scherung deformiert werden, d.h. dem System wird durch die Belastung eine Struktur gegeben. Ebenfalls können häufig bei Polymerlösungen mit ansteigender Belastung intermolekulare Wechselwirkungen aufgelöst werden. Diese können z.B. mechanische Verhakungen oder wie in dieser Arbeit angestrebte Wirt-Gast-Wechselwirkungen von unterschiedlichen Polymerknäueln sein.

Plastische Körper, oder auch Bingham-Körper, besitzen eine Fließgrenze, d.h. bei einer Schergeschwindigkeit mit $\dot{\gamma} \rightarrow 0$ hat die Schubspannung τ immer noch einen Mindestwert. Entsprechend ist die Viskosität unterhalb einer bestimmten Geschwindigkeit unendlich groß. Aufgrund ihres Verhaltens oberhalb der Fließgrenze werden sie in ideal-plastische und pseudo-plastische Körper aufgeteilt. Ideal-plastische Körper verhalten sich oberhalb ihrer Fließgrenze wie Newton'sche Flüssigkeiten. Pseudo-plastischen Körper weisen ein strukturviskoses Verhalten oberhalb der Fließgrenze auf.

Anders als bei den bisher beschriebenen Fällen ändern thixotrope und rheopexe Substanzen bei konstanter Schergeschwindigkeit ihre Viskosität mit der Zeit. Bei thixotropen Flüssigkeiten ist eine Abnahme der Viskosität mit zunehmender Scherdauer festzustellen. Die Viskosität rheopexer Flüssigkeiten nimmt mit der Zeit zu.

Eine einfache Art, viskose und elastische Eigenschaften eines Materials zu ermitteln, sind Messungen unter oszillierender Beanspruchung. Dabei wird das Material einer sinusförmigen Deformation mit kleiner Amplitude ausgesetzt. Eine kleine Amplitude garantiert die Messung im linearen viskoelastischen Bereich. In Abb. 27 ist das Messprinzip schematisch dargestellt. Die Probe wird ausgehend vom Ausgangszustand 1 bis zu einer maximale Auslenkung s entsprechend einer maximalen Deformation verschert (Punkt 2). Danach setzt die

Gegenbewegung ein, wobei die höchste Geschwindigkeit am Punkt 3 erhalten wird. Am Punkt 4 erfolgt dann die erneute Umkehrung der Bewegung. Die Deformation wird durch eine Sinusfunktion beschrieben, die durch die zwei Parameter Amplitude und Kreisfrequenz ω charakterisiert ist. Die Kreisfrequenz ergibt sich dabei aus der Frequenz der Schwingung f :

$$\omega = 2 \cdot \pi \cdot f \quad [\text{s}^{-1}] \quad [10]$$

Die Scherdeformation γ in Abbildung 27 ist definiert als:

$$\gamma = \frac{s(t)}{h} = \hat{\gamma} \cdot \sin(\omega \cdot t) \quad [11]$$

mit $\hat{\gamma} = \frac{s_{\max}}{h}$ als Maß für die größte Scherdeformation gilt für die Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$:

$$\dot{\gamma} = \frac{v}{h} = \frac{d\gamma}{dt} = \hat{\gamma} \cdot \omega \cdot \cos(\omega \cdot t) \quad [\text{s}^{-1}] \quad [12]$$

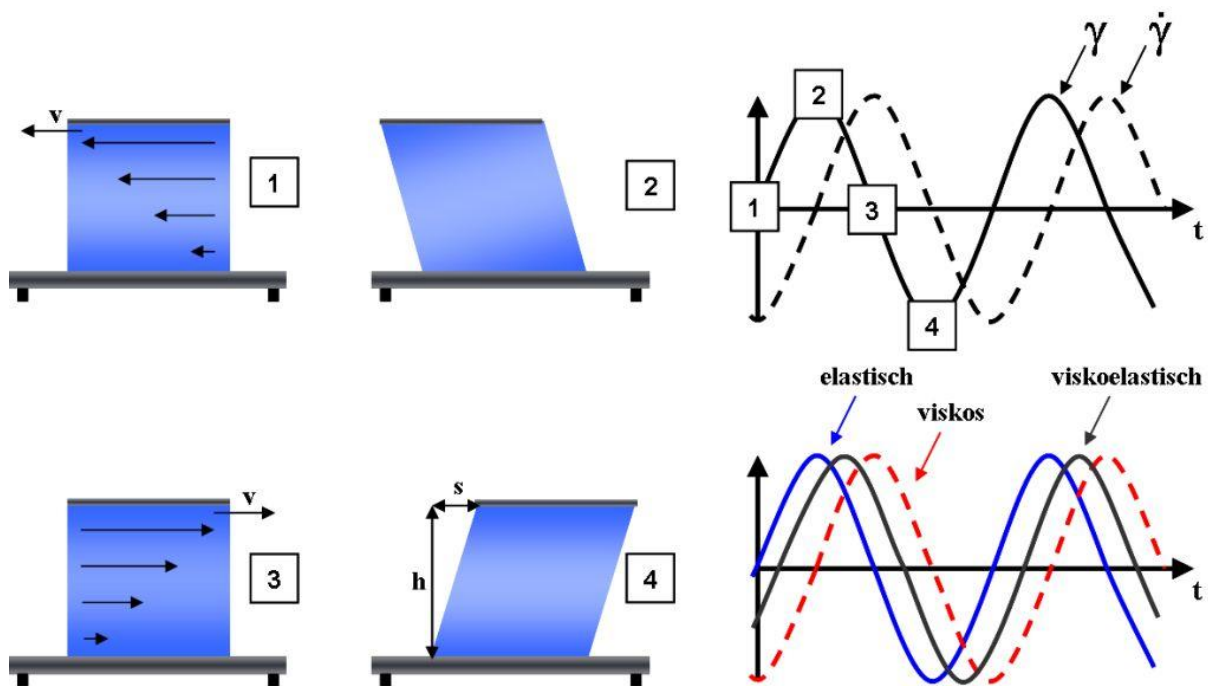


Abb. 27: Schematische Darstellung einer oszillierenden rheologischen Messung. Mit γ als Scherdeformation, $\dot{\gamma}$ als Schergeschwindigkeit, v als Plattengeschwindigkeit, h als Plattenabstand und s als mögliche Plattenbewegung.

Der zeitliche Verlauf der Scherdeformation wird also durch eine Sinusfunktion beschrieben, dessen Ableitung dann einen um 90° phasenverschobenen Verlauf der Schergeschwindigkeit beschreibt. Ein ideal elastisches Material hat einen Widerstand, der nach dem Hook'schen

Gesetz mit dem Faktor G' (Elastizitätsmodul) proportional zur Scherung verläuft. Die Antwort auf eine sinusförmige Deformation ist:

$$\tau(t) = G' \cdot \gamma(t) = G' \cdot \hat{\gamma} \cdot \sin(\omega \cdot t) \quad [\text{Pa}] \quad [13]$$

Dagegen hat ein ideal viskoses Material einen Widerstand der mit dem Proportionalitätsfaktor $G'' = \eta \cdot \omega$ (Verlustmodul) stetig zur Schergeschwindigkeit ist:

$$\tau(t) = \eta \cdot \dot{\gamma}(t) = G'' \cdot \hat{\gamma} \cdot \cos(\omega \cdot t) \quad [\text{Pa}] \quad [14]$$

Ein viskoelastisches Material zeigt dementsprechend eine Kombination beider Anteile:

$$\tau(t) = G' \cdot \hat{\gamma} \cdot \sin(\omega \cdot t) + G'' \cdot \hat{\gamma} \cdot \cos(\omega \cdot t) \quad [\text{Pa}] \quad [15]$$

Bei einem elastischen Fluid liegt der Widerstand in Phase mit der Scherdeformation, wogegen bei einem viskosen Fluid der Widerstand um 90° phasenverschoben zur Deformation verläuft. Ein viskoelastisches Fluid wird mit dem Winkel δ , zwischen 0° und 90° beschrieben. Es gilt außerdem:

$$\tan \delta = \frac{G''}{G'} \quad [16]$$

Diese Phasenverschiebung ist also ein Maß für die Anteile beider Eigenschaften am Widerstand in einem viskoelastischen Material. Für den Verlauf der Schubspannung gilt dann:

$$\tau(t) = |G^*| \cdot \hat{\gamma} \cdot \sin(\omega \cdot t + \delta) \quad [\text{Pa}] \quad [17]$$

$|G^*|$ ist dabei der Betrag des komplexen Moduls G^* , welches aus einem realen, elastischen Anteil G' und dem um 90° phasenverschobenen, viskosen, imaginären Anteils G'' zusammen-gesetzt wird: $G^* = G' + jG''$ und $|G^*| = \sqrt{G'^2 + G''^2}$.

Dazu ergibt sich analog eine komplexe Viskosität $\eta^* = \eta' + i\eta''$ mit $\eta' = G''/\omega$ und $\eta'' = G'/\omega$. Nach der Cox-Merz-Regel entspricht der Betrag der komplexen Viskosität $|\eta^*|$ bei einer Deformationsfrequenz ω der stationären Scherviskosität mit einer Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma} = \omega$.

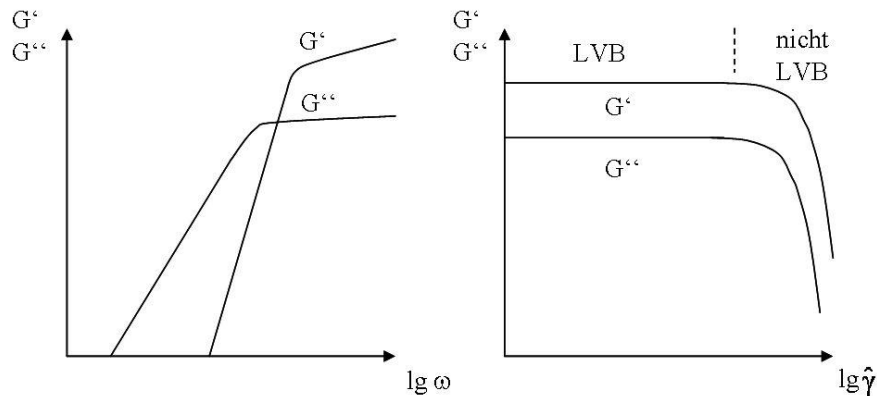


Abb. 28: Exemplarische Verläufe von Elastizitäts- und Verlustmodul als Funktion von Frequenz und Amplitude mit einem LVB (linear viskoelastischer Bereich) bei einem Amplituden-Sweep.

Elastizitäts- und Verlustmodul sind keine konstanten stoffspezifischen Größen, da sie mit Amplitude und Frequenz der angelegten Deformation variieren. Um die Materialeigenschaften zu bestimmen, werden Bereiche der beiden Parameter durchfahren; man spricht dann von einem so genannten Amplituden- oder Frequenz-Sweep. Ein typischer Verlauf dieser beiden Methoden und der dazugehörigen Module ist in Abb. 28 dargestellt. Bei einem Amplituden-Sweep bleiben die gemessenen Module in einem linear viskoelastischen Bereich (LVB) konstant. Ab einer bestimmten Amplitude wird der LVB des Materials verlassen und die Module verändern sich., d.h. der Amplituden-Sweep lässt sich gut verwenden, um den Übergang aus dem LVB zu identifizieren und so ein Material zu charakterisieren. Ein Frequenz-Sweep zeigt bei niedrigen Frequenzen einen dominanten Verlustmodul. Dabei wird die Nullviskosität η_0 durch den Anstieg des Verlustmoduls $dG''/d\omega$ mit $\omega \rightarrow 0$ definiert. Der Speichermodul steigt mit erhöhter Frequenz schneller an und übertrifft den Verlustmodul. Oberhalb des Schnittpunktes von G' mit G'' überwiegt der elastische Anteil am Widerstand. Der Schnittpunkt von G' und G'' ist dann stoff- und molekulargewichtsspezifisch und kann auch zur Charakterisierung gleicher Chargen genutzt werden. Mit steigendem Molekulargewicht eines Materials verschiebt sich dieser Schnittpunkt hin zu kleineren Frequenzen. Die gewählte Amplitude bei einem Frequenz-Sweep sollte innerhalb des LVB liegen, so dass immer vor einem Frequenz-Sweep ein Amplituden-Sweep ausgeführt werden sollte.

Für die im Rahmen dieser Arbeit hergestellten Wirt-Gast-Hydrogele wird ein nicht-Newton'sches Verhalten angenommen, weil mit zunehmender Einwirkung einer Kraft auf das System die Wirt-Gast-Vernetzung zwischen den Wirt-CD-Polymeren und den adamantylhaltigen Gastcopolymeren aufgelöst wird. Die Viskosimetrie der hergestellten Hydrogele wurde mit einem Oszillationsviskosimeter untersucht. In diesen Geräten kann die Probe auf zwei Arten gesichert werden. Zur Bestimmung der Viskositäts- und Fließkurven der Hydrogele wird die Probe im Rotationsmodus gesichert. Durch die Messung im Oszillationsmodus können die viskoelastischen Eigenschaften der Proben bestimmt werden. Durch verschiedene Messanordnungen kann man die Apparatur an die Struktur und Konsistenz der Probe anpassen. Die zwei in dieser Arbeit verwendeten Anordnungen sind in Abb. 29 dargestellt.



Abb. 29: Verwendete Messanordnungen zur viskosimetrischen Untersuchung der Wirt-Gast-Hydrogele. Die Verwendung eines verschließbaren Doppelkegels wurde bei Experimenten angewendet, die beheizt und über einen längeren Zeitraum verliefen, um ein Verdunsten des Lösungsmittels zu vermeiden.

Da die hergestellten physikalischen Wirt-Gast-Hydrogele homogene wässrige Systeme sind, wurde zur Bestimmung der rheologischen Eigenschaften in scherratenabhängigen Rotations- und Oszillationsexperimenten eine Platte-Platte-Messanordnung verwendet. Zur Bestimmung von zeit- und temperaturabhängigen Messungen wurde eine Doppelkegelmessanordnung angewandt, da diese zusätzlich mit einem Deckel verschlossen werden konnte. Dadurch konnte mit der Dauer der Messung oder mit steigender Temperatur kein Lösungsmittel aus dem Gel verdampfen und so die Messung nachträglich beeinflussen.

3.1.3.2 Charakterisierung der Wirt-Gast-Hydrogele auf Basis von CD-Polymeren mit adamantylhaltigen Copolymeren

Durch Mischung von wässrigen Lösungen der Wirt-CD-Polymeren und der adamantylhaltigen Gastcopolymeren wurden durch physikalische Vernetzung mittels Wirt-Gast-Wechselwirkungen relativ schnell assoziative Hydrogele hergestellt. Nach Vermischung beider wässriger Lösungen musste die Probe immer mindestens 1h stehen, damit die Luftblasen, die während des Rührvorganges ins Hydrogel gelangten, vollständig aus dem Gel entfernt waren. Der Aufbau und die Wechselwirkungen innerhalb des Netzwerkes wurden viskosimetrisch verfolgt und die dynamischen Viskositäten der einzelnen Hydrogelsysteme bestimmt. Der schematische Aufbau eines Hydrogels ist in Abb. 30 dargestellt.

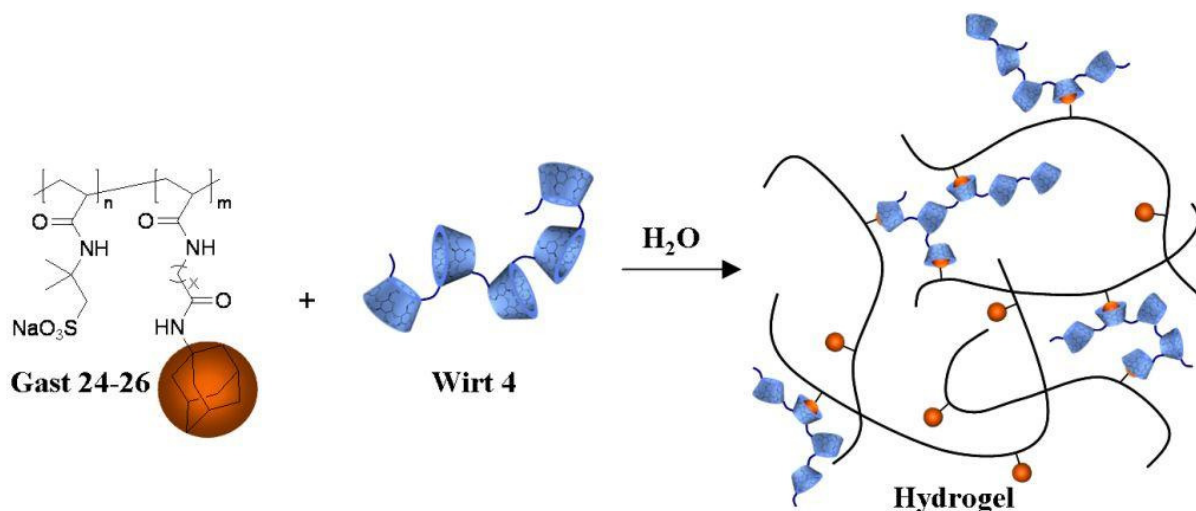


Abb. 30: Schematische Darstellung eines Wirt-Gast-Hydrogels aus linearen CD-Polymeren **4** und adamantylhaltigen Copolymeren **24-26** mit $x = 2,5,11$.

Die hydrophoben Seitenketten der Copolymeren **23-26** werden in den hydrophoben Kavitäten der CD-Polymeren **4** komplexiert, so dass es zur Bildung eines physikalischen Netzwerkes kommt. Die wässrigen Lösungen der Einzelkomponenten waren flüssig; bei Mischung beider Lösungen kommt es zu einem sehr hohen Viskositätsanstieg. Ein erster Vorversuch lieferte den Beweis für den assoziativen Aufbau (Abb. 31). Die Fließkurven einer wässrigen CD-Polymer-Lösung **4** und einer wässrigen Copolymer-Lösung **25** haben eine geringe Viskosität und zeigen deswegen erst bei sehr hohen Scherraten Newton'sches Verhalten. Das CD-Polymer **4** hat demnach bei einer Konzentration von 50 mg mL^{-1} eine Viskosität $\eta = 2,8 \text{ mPas}$ bei einer Scherrate $\dot{\gamma}$ von 1000 s^{-1} ; für das adamantylhaltige Copolymer **25** gilt bei einer Konzentration von 50 mg mL^{-1} $\eta = 10 \text{ mPa}\cdot\text{s}$ bei $\dot{\gamma} = 1000 \text{ s}^{-1}$. Für das Hydrogel, also einer

Mischung von **4** und **25** bei einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ für jede Komponente, wurde eine Nullscherviskosität ($\dot{\gamma} \rightarrow 0$) $\eta_0 = 355 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ bei strukturviskosem Verhalten beobachtet, d.h. bei niedrigen Scherraten war die Struktur fest und mit steigender Scherrate wurden die physikalischen Wechselwirkungen aufgebrochen und die Vernetzungsstellen gelöst. Nullscherviskositäten wurden durch eine Regression der Deformationsspannung τ gegen $\dot{\gamma}$ nach verschiedenen rheologischen Rechenmodellen erhalten.

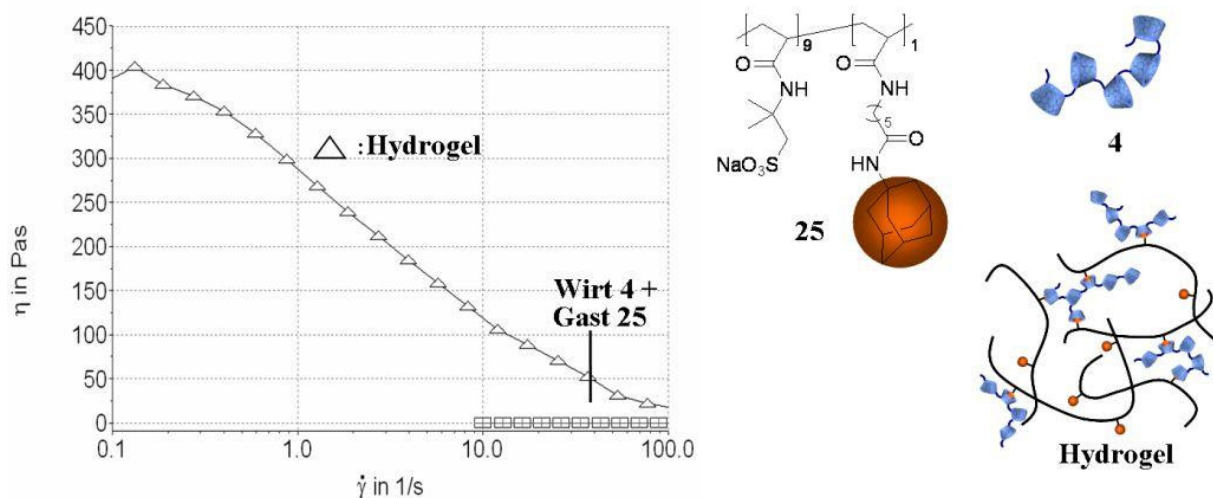


Abb. 31: Fließkurven eines Hydrogels aus **25** und **4** bzw. der Einzelkomponenten mit einer Konzentration von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Die wässrigen Lösungen der Einzelkomponenten **4** und **25** sind dabei so flüssig, dass sie sich nach Kippen des Probengefäßes sofort auf der Seitenwand sammeln, wogegen das Hydrogel stabil am Gefäßboden verblieb (Abb. 32).

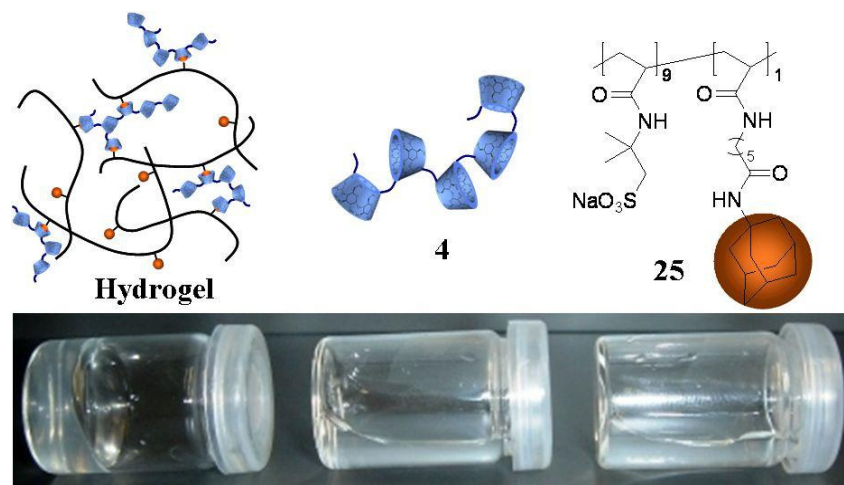


Abb. 32: Vergleich eines Hydrogels mit wässrigen Lösungen der Einzelkomponenten (je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$). 30s nach Kippen des Gefäßes ist das Hydrogel stabil am Boden, wogegen die Lösungen der Einzelkomponenten schon auf die Seitenwand abgesunken sind.

Zunächst wurden die verschiedenen CD-Polymere **4** und **5** mit unterschiedlichen Vernetzerkonzentrationen mit **25** vermischt (Konzentration je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) und viskosimetrisch untersucht, um den Einfluss der CD-Polymere auf die Festigkeit des Hydrogels zu bestimmen. Die Nullscherviskositäten η_0 der Hydrogele wurden bestimmt und sind vergleichend in Abb. 33 dargestellt.

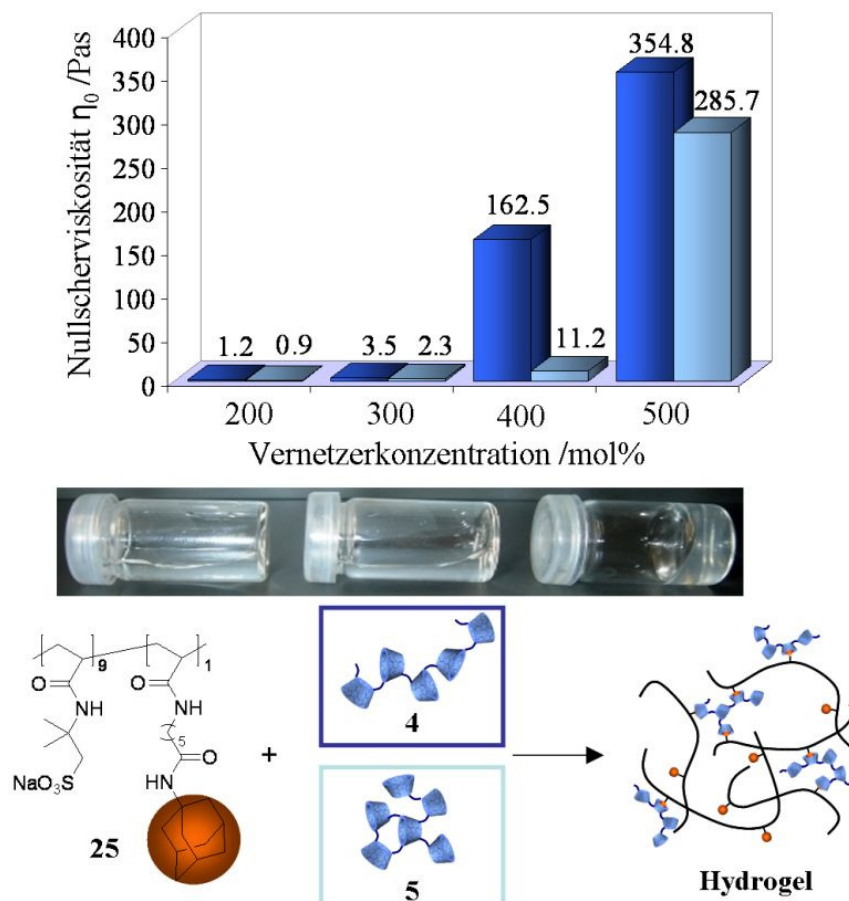


Abb. 33: Abhängigkeit der Nullscherviskosität η_0 von der Epichlorhydrinkonzentration während der Synthese der CD-Polymere (**4,5**) bei der Bildung von Hydrogelen aus **4** (dunkelblau) oder **5** (hellblau) mit **25** (Konzentration je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Wie schon in Abb. 22 und Tabelle 3 beschrieben, hat die Vernetzerkonzentration von Epichlorhydrin **3** großen Einfluss auf das Molekulargewicht und den hydrodynamischen Durchmesser der CD-Polymere **4/5**. Abbildung 33 zeigt nun, dass bei sehr kleinen CD-Polymeren mit Molekulargewichten M_n bis zu $30 \text{ k}\cdot\text{mol}^{-1}$ und kleinen hydrodynamischen Durchmessern bis zu 5 nm in Verbindung mit den Copolymeren **25** nur schwache physikalische Netzwerke mit sehr geringen Nullscherviskositäten η_0 von bis zu $3,5 \text{ Pas}$ erreicht wurden. Ab einer Vernetzerkonzentration **3** von $4 \text{ mol}\%$ und damit einem Molekulargewicht von ca. $100 \text{ k}\cdot\text{mol}^{-1}$ für **4** wurde aus den linearen CD-Polymeren **4** und **25** ein stabiles Gel mit $\eta_0 = 162,5 \text{ Pas}$ erzeugt. Bei den kugelförmigen, dichten CD-Polymeren **5**

reichte diese Vernetzerkonzentration an **3** noch nicht aus, ein hohes Molekulargewicht bei **5** zu erzeugen, so dass auch das Hydrogel-Netzwerk eine geringe Viskosität besaß. Erst bei einer Konzentration von 500mol% an **3** bei der CD-Polymersynthese konnten sowohl lineare CD-Polymere **4** als auch dichte CD-Polymere **5** hergestellt werden, die in Verbindung mit **25** in wässriger Lösung stabile Hydrogele bildeten. Mit **4** wurden stabilere Netzwerke gebildet als mit **5**. Die Nullscherviskosität η_0 von Hydrogelen bestehend aus **4** und **25** betrug 355 Pa·s und aus **5** und **25** 286 Pa·s. Dies war wiederum ein Beleg für die Existenz unterschiedlicher CD-Polymerstrukturen. Bei den linearen CD-Polymeren **4** sind die einzelnen CD-Kavitäten trotz des hohen Vernetzungsgrades leichter für die hydrophoben Gruppen von **25** zugänglich, so dass mehr physikalische Vernetzungspunkte zwischen den CD-Polymeren **4** und den adamantylhaltigen Copolymeren **25** gebildet werden können. Bei den Hydrogelen aus den dichten CD-Polymeren **5** und **25** sind die einzelnen CD-Kavitäten durch die dichtere Struktur schwerer zugänglich, was dann ein schwächeres physikalisches Netzwerk und damit eine geringere Viskosität des Hydrogels bewirkte.

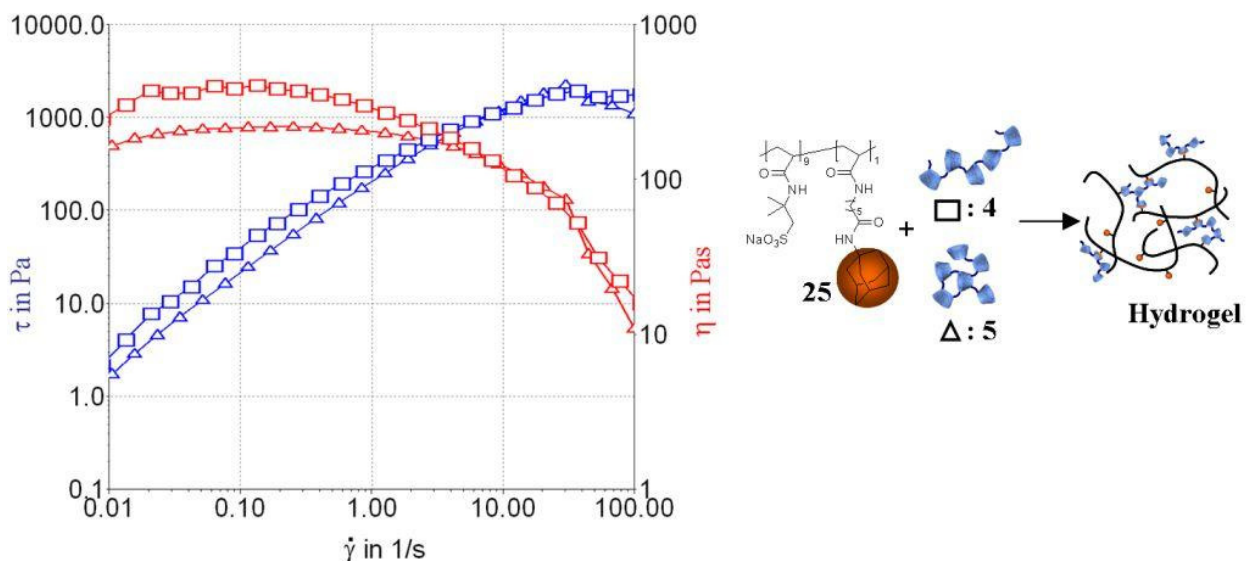


Abb. 34: Fließkurven von Hydrogelen bestehend aus **25** und **4** (□) oder **5** (Δ) (hergestellt mit je 500mol% Vernetzer **3**) mit einer Konzentration von jeweils $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$. Blau: Schubspannung τ vs. Scherrate $\dot{\gamma}$. Rot: Viskosität η vs. Scherrate $\dot{\gamma}$ ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

In Abb. 34 sind nun die Fließkurven für Hydrogel aus CD-Polymeren **4** oder **5** (hergestellt mit 500mol% Epichlorhydrin **3**) und **25** dargestellt. Beide zeigten bei kleinen Scherraten nahezu Newton'sches Verhalten, wobei die Viskosität des Hydrogels aus **4** und **25** geringfügig größer war. Ab einer Scherrate $\dot{\gamma}$ von 1 s^{-1} setzte strukturviskoses Verhalten ein, weil die physikalischen Wechselwirkungen mit steigender Geschwindigkeit aufgehoben wurden. Die

Viskosität der Hydrogele aus **4** oder **5** mit jeweils **25** fiel dabei gleichermaßen mit steigender Scherrate $\dot{\gamma}$ ab. Bei einer Schubspannung τ von ca. 30 s^{-1} knickte diese ab, so dass hier ein Spaltaustritt der Probe oder ein ähnliches störendes Phänomen auftrat.

Durch Variation des Vernetzungsgrades und des Molekulargewichts in den CD-Polymeren mittels Erhöhung der Epichlorhydrinkonzentration konnten die viskosimetrischen Eigenschaften des Hydrogels bei Mischung mit **25** signifikant beeinflusst werden. Ab einer Vernetzerkonzentration von 500mol% an **3** bei der Synthese der CD-Polymeren konnten für beide CD-Polymerarten **4** und **5** durch Mischung mit **25** stabile Hydrogele erzeugt werden. Die Viskosität dieser Hydrogele unterschied sich bei Verwendung von **4** oder **5** mit hohen Molekulargewichten $> 100 \text{ k g mol}^{-1}$ nur geringfügig. Da für die Synthese der linearen CD-Polymeren **4** das zelltoxische, hydrophobe Toluol verwendet werden musste, wurde in Anbetracht der Verwendung der Hydrogele im physiologischen System für die folgenden Experimente nur das dichte, kugelförmigere CD-Polymer **5** (hergestellt mit 500mol% Epichlorhydrin) verwendet. So konnten mögliche geringfügige Verunreinigungen mit Toluol vermieden werden.

In weiteren Experimenten wurde der Einfluss der Konzentration der einzelnen Komponenten (CD-Polymer **5** und adamantylhaltiges Copolymer **25**) auf die Stabilität des Hydrogels untersucht (Abb. 35).

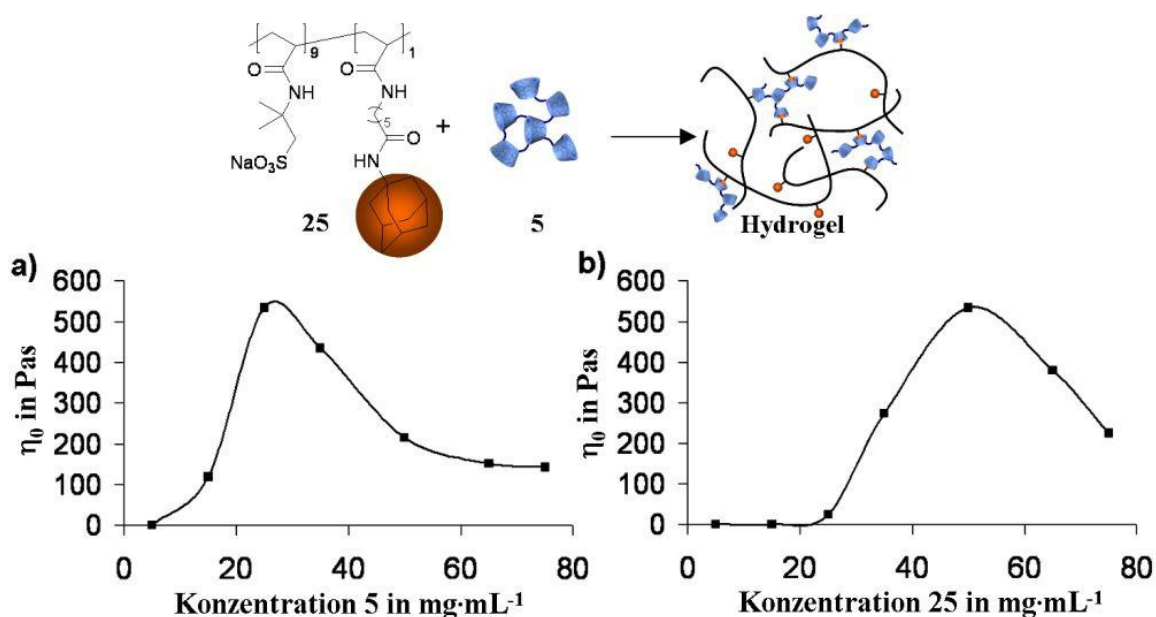


Abb. 35: Einfluss der Variation der Konzentration der Einzelkomponenten in einem Hydrogel auf die Nullscherviskosität η_0 : a) Änderung von **5** bei gleich bleibender Konzentration von **25** ($50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$)
 b) Änderung von **25** bei gleich bleibender Konzentration von **5** ($25 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Bei gleich bleibender Konzentration des adamantylhaltigen Copolymers **25** von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ nahm die Viskosität des Hydrogels mit steigendem Anteil an CD-Polymer **5** zu. Sie erreichte ein Maximum von ca. $\eta_0 = 550 \text{ Pas}$ bei einer Konzentration von **5** mit $25 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ (Abb. 35a). Bei größeren Konzentrationen an CD-Polymer **5** nahm die Nullscherviskosität η_0 wieder ab bis sie einen Sättigungsbereich von ca. 180 Pas erreichte. Bei zu geringen Konzentrationen konnte das CD-Polymer **5** im Hydrogel noch nicht ausreichend viele physikalische Vernetzungsstellen mit den Adamantylseitengruppen von **25** bilden. Nach Überschreiten eines Maximums, an dem das Netzwerk aus CD-Polymeren **5** und AMPS-Copolymeren **25** am dichtesten war, wurden mit weiterer Zugabe von **5** keine neuen Vernetzungsstellen gebildet, sondern das Netzwerk aufgelöst. Es entstanden Copolymerketten mit physikalisch aufgepfropften CD-Polymeren **5**. Analog verhielt es sich bei der Variation der Konzentration von Copolymer **25** (Abb. 35b). Am Maximum herrschte im Netzwerk eine 1:1-Stöchiometrie von Adamantyleinheiten in **25** zu CD-Einheiten in **5**, d.h. im Hydrogel befanden sich genauso viele CD-Kavitäten wie auch hydrophobe Adamantylgruppen. Ein Besetzungsgrad von 100% der CD-Kavitäten konnte aufgrund der Vernetzung mit Epichlorhydrin **3** nicht erreicht werden, da nach der Synthese der dichten CD-Polymere **5** nicht alle CD-Kavitäten für hydrophobe Gäste zugänglich waren.

Aufgrund der sehr hohen Viskosität des Hydrogels bei optimalen Mischungsverhältnissen und der damit sehr schwierigen Applizierbarkeit während der viskosimetrischen Messungen, wurde im Folgendem immer eine wässrige Lösung mit gleicher Konzentrationen von Gastcopolymer und Wirt-CD-Polymer von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ statt $25 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ für **5** und $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ für **25** zur Synthese des Hydrogels verwendet.

Neben den CD-Polymeren haben auch die verschiedenen Copolymere **23-26** einen Einfluss auf das assoziative Netzwerk im Hydrogel. Im nächsten Abschnitt wurde der Einfluss des Kohlenstoff-Spacers zwischen Polymerrückgrat und Adamantylgruppe auf die Struktur des Hydrogels untersucht. Dazu wurden verschiedene Hydrogele aus CD-Polymer **5** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) mit den unterschiedlichen adamantylhaltigen Poly(AMPS)copolymeren **23-26** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) hergestellt und die Fließkurven der Gele bestimmt. Überdies wurde die Komplexbildungskonstante der einzelnen Copolymere **23-26** mit β -CD mikrokalorimetrisch gemessen, um Aussagen über die Abhängigkeit der Stabilität des Wirt-Gast-Komplexes vom Abstand der Adamantyleinheit zum Polymerrückgrat zu treffen.

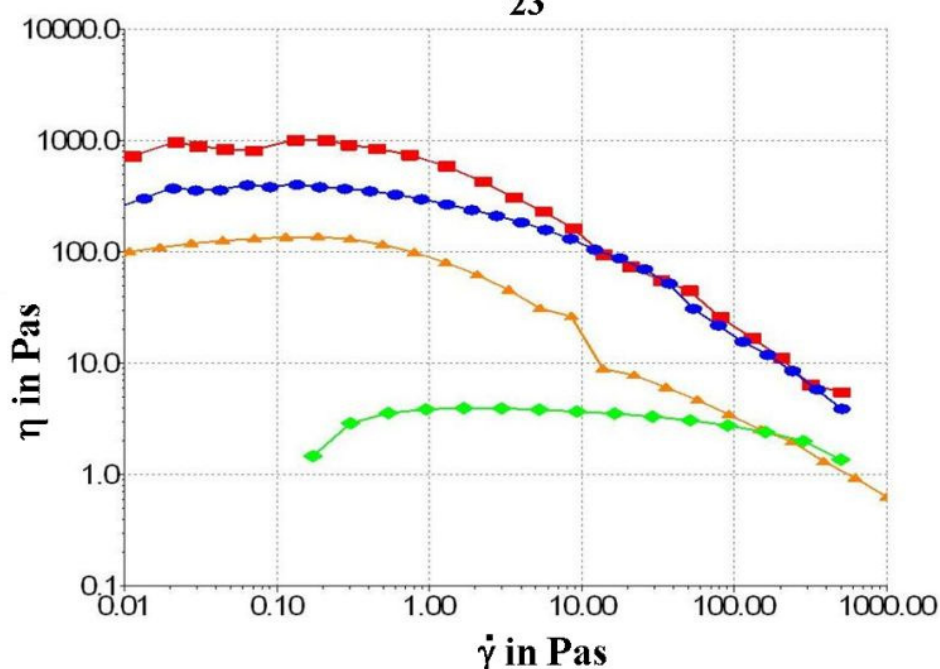
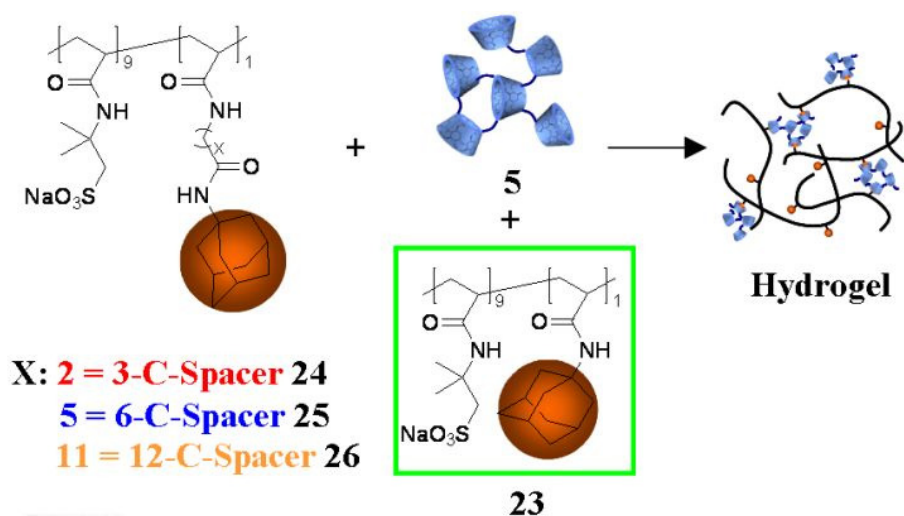


Abb. 36: Fließkurven von Hydrogelen aus **5** (Konz. 50 mg·mL⁻¹) und AMPS-Copolymeren mit verschiedenen Kohlenstoff-Spacern zwischen Polymerrückgrat und Adamantylgruppe **23-26** (Konz. je 50 mg·mL⁻¹) (T=20°C, pH=7).

Die niedrigste Viskosität wurde für ein Hydrogel gemessen, bei welchem das AMPS-Gastcopolymer die Adamantylgruppe direkt am Polymerrückgrat trägt (Polymer **23**). Die dynamische Viskosität lag während der gesamten Messung in einem Bereich von 1-5 Pas. Die Nullscherviskosität η_0 betrug 3,63 Pas (Abb. 36). Auffällig war, dass sich dieses Gel nahe zu wie eine Newton'sche Flüssigkeit bis zu sehr hohen Scherraten verhielt und im Vergleich zu den anderen Proben erst sehr spät schwaches strukturviskoses Verhalten zeigte. Durch die Nähe der Adamantylgruppe zum Polymerrückgrat und damit zu den Sulfonsäuregruppen des Comonomers wurden nur schwache Wirt-Gast-Wechselwirkungen erreicht, so dass es kaum

zu einer assoziativen Vernetzung der beiden Polymere kam. Die Adamantyleinheiten sind zwischen den positiv geladenen Sulfonsäuregruppen des Copolymers **23** nicht mehr zu Wirt-Gast-Wechselwirkung fähig; ein Eintauchen des Adamantylrestes in die hydrophobe CD-Kavität wird durch das Polymerrückgrat verhindert. Da auch das strukturviskose Verhalten gering war, war in diesem Fall die Viskosität hauptsächlich durch das Molekulargewicht und die Konzentration der beiden Polymere und nicht durch physikalische Assoziatbildung bestimmt. Sobald die Adamantylgruppen durch einen Kohlenstoff-Spacer vom Polymerrückgrat getrennt wurden (Polymere **24-26**), trat bei Mischung mit **5** die Hydrogelbildung unmittelbar auf. Die Nullscherviskositäten η_0 betragen für Gele mit 3-C-Spacer Gastcopolymer **24** 1007 Pas, für den 6-C-Spacer **25** 285,7 Pas und für den 12-C-Spacer **26** 138,8 Pas. Die Länge des Spacers, also der Abstand zwischen Adamantylgruppe und Polymerrückgrat, hat enormen Einfluss auf die Stabilität des Hydrogels.

Aus den Werten der Nullscherviskosität lässt sich erkennen, dass bei einem 3-C-Spacer die maximale Stabilität des Systems erreicht wurde. Die Adamantylgruppen hatten einen ausreichend großen Abstand zum geladenen Polymerrückgrat mit seinen Sulfonsäuregruppen, so dass eine Wechselwirkung mit den CD-Kavitäten des Wirt-Polymers **5** nicht eingeschränkt wurde. Es kam also zu einer festen Wirt-Gast-Komplexierung. Bei einem 6-C-Spacer oder 12-C-Spacer wurde die Komplexierung auch nicht behindert, aber die Beweglichkeit und die Hydrophobizität des Systems nahmen zu. Dies hatte zur Folge, dass die Viskosität des Hydrogels mit zunehmender Spacerlänge abnahm. Im Falle des 12-C-Spacers ist zusätzlich noch eine Assoziatbildung der Hydrophobenseitenketten miteinander möglich¹³¹, so dass sich diese beiden Effekte konkurrierend verhielten, was zu einer Destabilisierung des Netzwerkes führte und somit eine geringere Viskosität bedeutete.

Zusätzlich zur viskosimetrischen Analyse der Hydrogele wurde die Komplexbildungskonstante der adamantylhaltigen Copolymere **24-26** mit β -CD **1** untersucht, um den Einfluss der Spacerlänge und des AMPS-Polymerrückgrats auf die Komplexbildung festzustellen. Die Komplexbildungsreaktion ist eine Gleichgewichtsreaktion wobei die einzelnen Wirt- und Gast-Komponenten in einem dynamischen Austausch mit dem Wirt-Gast-Komplex stehen. Das Gleichgewicht für einen 1:1-Komplex lautet wie folgt:



Durch Anwendung des Massenwirkungsgesetzes auf dieses Gleichgewicht erhält man durch Verwendung der Aktivitäten der jeweiligen Reaktanden eine Komplexbildungskonstante. Bei sehr verdünnten Lösungen können die Aktivitätskoeffizienten vernachlässigt werden, so dass die Aktivitäten durch die Konzentrationen ersetzt werden können (Gleichung 19).

$$K_S = \frac{[\text{WG}]}{[\text{W}] \cdot [\text{G}]} \quad [19]$$

K_S : Komplexbildungskonstante

$[\text{W}]$: Konzentration des Wirtes

$[\text{G}]$: Konzentration des Gastes

$[\text{WG}]$: Konzentration des Wirt-Gast-Komplexes

Die Komplexbildungskonstante K_S ist ein Maß für die thermodynamische Stabilität des Wirt-Gast-Komplexes. Komplexbildungskonstante K_S steht mit freier Standardbildungsenthalpie (ΔG_S^0), Standardbildungsenthalpie (ΔH_S^0) und Standardbildungsentropie (ΔS_S^0) des Wirt-Gast-Komplexes im Gleichgewichtszustand nach Gleichung [20] in Zusammenhang.

$$\Delta G_S^0 = -RT \cdot \ln K_S = \Delta H_S^0 + T\Delta S_S^0 \quad [20]$$

R : Gaskonstante

T : Temperatur

Jede physikalische Eigenschaft des Wirtes oder Gastes, die sich wegen der Bildung einer Einschlussverbindung verändert, kann zur Bestimmung von Komplexbildungskonstanten K benutzt werden. Entsprechend der Art des Wirt-Gast-Komplexes wird die Ermittlung von K_S durch spektroskopische Methoden (z.B. Fluoreszenz-, NMR- oder UV-VIS-Spektroskopie)^{140,141,142,143,144}, durch Leitfähigkeits-^{145,146} oder Löslichkeitsmessungen¹⁴⁷ sowie durch Bestimmung des Säuregrades¹⁴⁸ vorgenommen. Das Zusetzen eines kompetitiven Gastes ist nur bei sehr hohen Komplexbildungskonstanten notwendig, da dieser durch Zugabe des zu untersuchenden Gastes verdrängt werden kann.^{149,150,151} Für die vorliegende Arbeit wurde die äußerst genaue Methode der Mikrokalorimetrie verwendet. Diese Methode ist auf alle homogenen Wirt-Gast-Systeme anwendbar.^{152,153}

Bei mikrokalorimetrischen Experimenten werden entweder eine Lösung des Wirtes oder des Gastes in eine adiabatische, temperierte Messzelle gefüllt. Die andere Lösung wird in eine Injektionspräzisionspritze gezogen. Diese taucht in die Messzelle ein und dient zugleich als Rührer. Eine mit dem gleichen Lösungsmittel befüllte Referenzzelle, die aber nur mit einer geringen Heizleistung ($< 0,1 \text{ mW}$) geheizt wird, ist über einen Regelkreis mit der Messzelle verbunden, so dass die Temperatur der Messzelle dabei stets an die Temperatur in der Referenzzelle angeglichen werden kann.

Durch die Injektionspritze kann nun im Verlauf des Experiments die Lösung in der Messzelle in definierten Mengen mit der anderen Lösung versetzt werden. Durch die Mischung beider Komponenten kommt es zur Komplexbildung. Im Falle einer exothermen Reaktion wird die Wärmemenge Q freigesetzt, was zu einer Erwärmung der Messzelle führt. Dies mindert den Differenz-Heizstrom, der das adiabatischen Verhältniss beider Zellen stabilisiert. Wegen eines proportionalen Zusammenhangs zwischen Differenzheizstrom und Kompensationswärmefluss dq/dt lässt sich durch Integration die freiwerdende Reaktionswärme Q bestimmen.

Mathematisch kann die Komplexbildungskonstante sowie die Komplexbildungsenthalpie und -entropie nur bei bekannter Reaktionswärme für die folgenden Zusammenhänge bestimmt werden:

Durch das Komplexbildungsgleichgewicht [18] und das Massenwirkungsgesetz [19] lässt sich die Komplexbildungskonstante K_S durch Gleichung [21] beschreiben.

$$K_S = \frac{\Theta}{(1 - \Theta)[G]} \quad [21]$$

Θ : Anteil der durch den Gast G komplexierten Bindungsstellen

Die Gesamtkonzentration an Gast lässt sich durch Gleichung [22] berechnen.

$$[G]_0 = [G] + n \cdot \Theta \cdot [W]_0 \quad [22]$$

n : Anzahl der Bindungsstellen

$[G]_0$: Gesamtkonzentration des Gastes

$[W]_0$: Gesamtkonzentration des Wirtes

Aus Gleichung [21] und [22] folgt:

$$\Theta^2 - \Theta \left[1 + \frac{[G]_0}{n \cdot [W]_0} + \frac{1}{n \cdot K_s \cdot [W]_0} \right] + \frac{[G]_0}{n \cdot [W]_0} = 0 \quad [23]$$

Die Reaktionswärme Q wird beschrieben durch:

$$Q = n \cdot \Theta \cdot [W]_0 \cdot \Delta H_s^0 \cdot V_0 \quad [24]$$

V_0 : aktives Messzellenvolumen

Wird nun Gleichung [23] nach Θ aufgelöst und in Gleichung [24] eingesetzt, erhält man Gleichung [25]:

$$Q = \frac{n \cdot [W]_0 \cdot \Delta H_s^0 \cdot V_0}{2} \left[1 + \frac{[G]_0}{n \cdot [W]_0} + \frac{1}{n \cdot K_s \cdot [W]_0} - \sqrt{\left(1 + \frac{[G]_0}{n \cdot [W]_0} + \frac{1}{n \cdot K_s \cdot [W]_0} \right)^2 - \frac{4[G]_0}{n \cdot [W]_0}} \right] \quad [25]$$

Die von $[W]_0$, $[G]_0$, K_s , V_0 , und ΔH_s^0 abhängige Gleichung [25] wird über eine nichtlineare Regression durch Variation von K_s , n und ΔH_s^0 an die gemessenen Reaktionswärmen angenähert. Nach Bestimmung von K_s und ΔH_s^0 berechnen sich ΔG_s^0 und $T\Delta S_s^0$ nach Gleichung [20].

Analog zu der Komplexierung von freien Gastmolekülen lassen sich auch Komplexbildungskonstanten von polymergebundenen Gastgruppen bestimmen. Da im Falle der Gastcopolymere **23-26** die adamantylgruppen-tragenden Comonomere statistisch in das Polymerrückgrat einpolymerisiert wurden, kann die Wiederholungseinheit mit genau einer Gastgruppe zur Bestimmung der Gastkonzentration bei polymergebundenen Gästen benutzt werden. Im Folgenden wird die Berechnung für Copolymer **25** beispielhaft aufgeführt. Das Verhältnis der Comonomereinheiten von AMPS-Na **22** zu Gastmonomer **19** betrug 9:1. Somit ergibt sich für die Molmasse $9 \cdot 229,23 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} (M_{22}) + 1 \cdot 318,46 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1} (M_{19}) = 2381,53 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$. Damit kann man dann eine exakt eingewogene Lösung mit definierter Menge an Adamantyleinheiten herstellen.

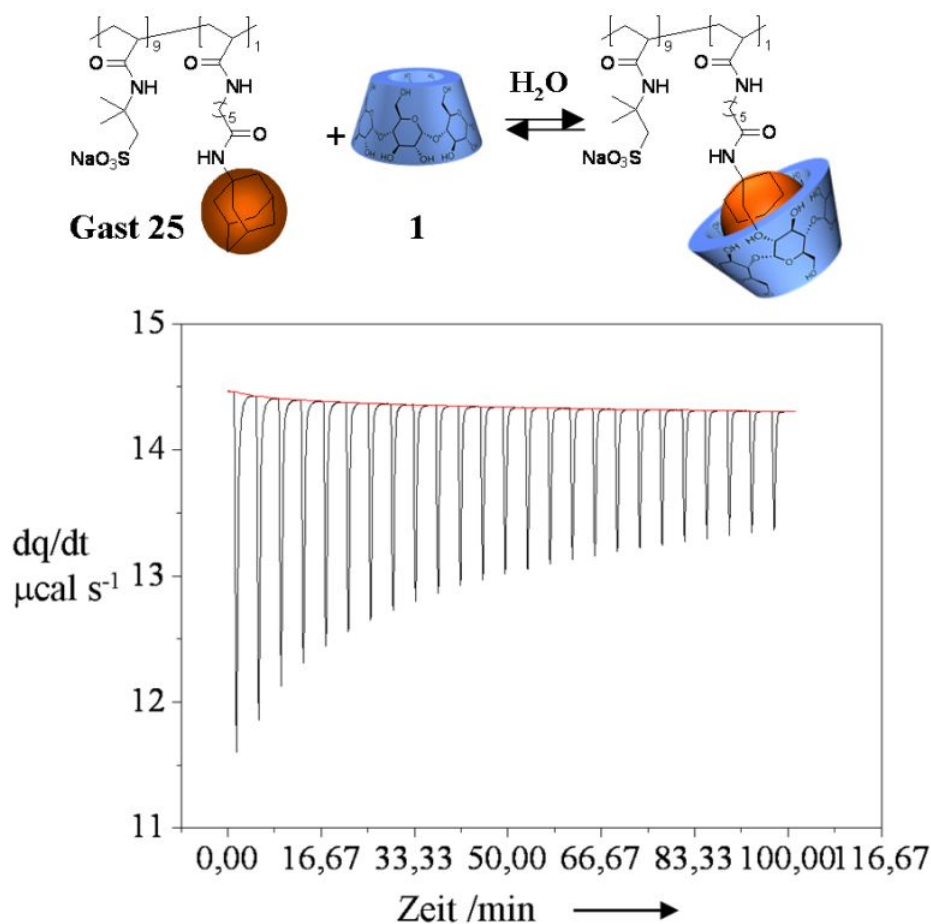


Abb. 37: Mikrokolorimetrische Titration einer 1 mM wässrigen Lösung von β -CD (**1**) mit einer 10 mM wässrigen Lösung von **25**. Auftragung des Wärmeflusses dq/dt gegen die Zeit t .

In Abb. 37 wird der Wärmefluss dq/dt in Abhängigkeit von der Zeit t bei einer mikrokolorimetrischen Titration einer 1mM wässrigen Wirt-Lösung von β -CD **1** mit einer 10mM wässrigen Gast-Lösung des adamantylhaltigen Copolymers **25** dargestellt. Die CD-Polymere **5** konnten nicht zur mikrokolorimetrischen Bestimmung der Komplexbindungskonstante verwendet werden, weil ihre vernetzte Struktur die Anzahl an frei zugänglichen CD-Einheiten variiert und nicht jede CD-Einheit gleichermaßen zur Komplexierung als Gastbindungsstelle geeignet ist. Trotzdem lässt das Experiment mit freiem β -CD **1** Aussagen über den Einfluss der Polymerstruktur auf das Wirt-Gast-System zu.

Es musste sich bei der zu untersuchenden Komplexbildungsreaktion um eine exotherme Reaktion handeln, weil alle Injektionsschritte ein negatives Wärmeflussignal hervorriefen. Das Komplexbilddgleichgewicht stellte sich sofort ein, da das Signal nach einer Injektion wieder schnell auf die Basislinie zurückfielen. Zur Bestimmung der Verdünnungswärme von

25 wurde in einem gesonderten Experiment das Copolymer **25** in reines Wasser in den gleichen Zeitabständen injiziert und der Wärmefluss abgeleitet. Dieser so genannte Hintergrund wurde von der Komplexbildungsreaktion abgezogen, um den nur vom Komplexbildungsgleichgewicht abhängigen Wärmefluss zu bestimmen. Die so durch Integration gewonnene Reaktionswärme in Abhängigkeit des molaren Verhältnisses beider Komponenten ist in Abb. 38 dargestellt.

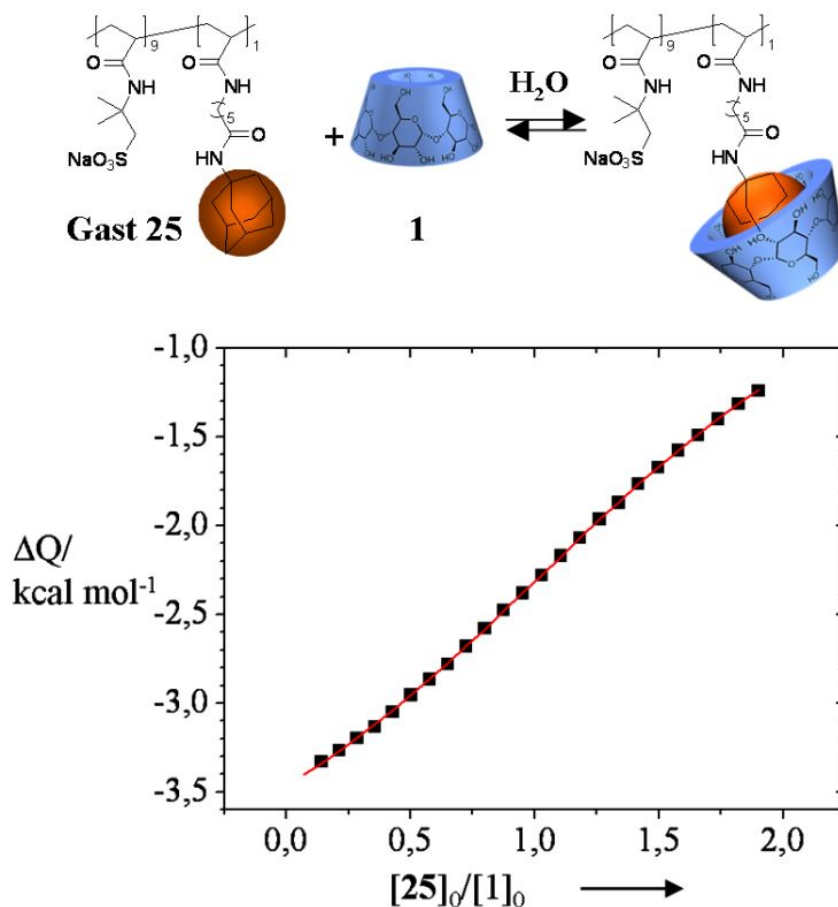


Abb. 38: Reaktionswärmen der mikrokalorimetrischen Titration von **1** mit **25** in Abhängigkeit der Gesamtkonzentration von Wirt **1** [1]₀ und Gastcopolymer **25** [25]₀. Die experimentell bestimmten Reaktionswärmen wurden durch eine nichtlineare Regression für das Modell einer 1:1 Wirt-Gast-Verbindung ausgewertet.

Der Wendepunkt der s-förmigen Titrationskurve liegt bei ca. 1 und somit kann die Bildung eines 1:1-Komplexes zwischen Wirt **1** und Gastcopolymer **25** (bezogen auf die Adamantyleinheiten im Copolymer) angenommen werden. Die so bestimmte Komplexbildungskonstante zwischen **25** und **1** betrug $4580 \pm 29 \text{ M}^{-1}$ pro Gastbindungsstelle und war damit deutlich kleiner als die eines Komplexes mit freiem Adamantancarboxylat und β -CD (ca. 40000 M^{-1})⁷³. Aber die Stabilität des Komplexes reichte trotzdem aus, um stabile

Hydrogele bei der Mischung von CD-Polymer **5** und diesen funktionellen Copolymeren **25** herzustellen.

In nachfolgenden analogen Experimenten wurden nun die Komplexbildungskonstanten der Copolymere **23**, **24** und **26** bestimmt, um einen Einfluss des C-Spacers zwischen Adamantylgruppe und Polymerrückgrat auf die Komplexbildung zu untersuchen. ebenfalls wurden jeweils Hintergrund-Verdünnungswärme und Wärmefluss der einzelnen Systeme gemessen und die erhaltene Reaktionswärme integriert. Die gemessenen Komplexbildungskonstanten K_S sind in Abb. 39 dargestellt.

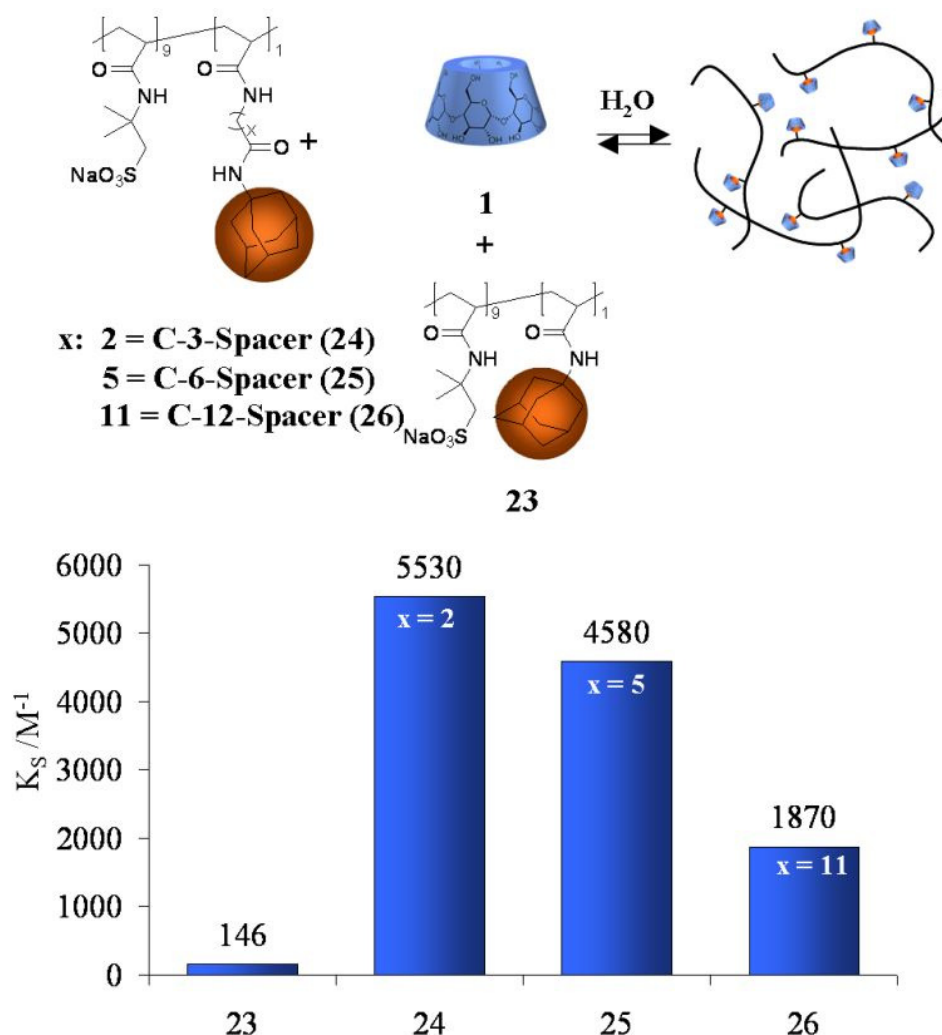


Abb. 39: Durch mikrokalorimetrische Titration bestimmte Komplexbildungskonstanten K_S der adamantylhaltigen Copolymere **23-26** ($c=10mM$ /wässrige Lösung) mit β -CD ($c=1mM$ /wässrige Lösung).

Ist die Adamantylgruppe direkt mit dem Polymerrückgrat verbunden (Polymer **23**), war auch die Komplexbildungskonstante sehr niedrig ($K_S = 146 \pm 27 M^{-1}$). Offensichtlich war auch die

Komplexstabilitätskonstante zwischen dem CD-Polymer **5** und **23** zu schwach, um das Komplexbildungsgleichgewicht bei einer jeweiligen Konzentration der Komponenten von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in Wasser deutlich in Richtung des Komplexes zu verschieben. Dies entsprach den Ergebnissen der viskosimetrischen Messungen, weil auch hier die Viskosität des Hydrogels aus **23** und **5** im Vergleich zu den Spacer-Copolymeren viel geringer war (Abb. 36). Die Adamantyleinheit sind zu nah an den Sulfonsäuregruppen des Copolymers, so dass die Komplexbildung durch sterische Abschirmung mit einfachem β -CD **1** bzw. CD-Polymer **5** zu schwach ist. Also wurde bei der Mischung einer Lösung von Polymer **23** und CD-Polymer **5** mit einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ kaum ein physikalisches Netzwerk gebildet.

Bei Verwendung eines Spacers zwischen Polymerhauptkette und Adamantylgruppe wurden höhere Komplexbildungskonstanten gemessen. Diese waren zwar auch niedriger als die Konstante von Adamantancarboxylat und CD, aber sie reichten aus, ein stabiles assoziatives Netzwerk zu formieren. Diese Ergebnisse stimmten mit den viskosimetrischen Messungen überein. Bei der Einführung eines C-3-Spacer (Polymer **24**) stiegen sowohl Viskosität als auch die Komplexbildungskonstante ($K_S = 5530 \text{ M}^{-1}$) stark an. Durch den Spacer wird die Komplexbildung der Adamantylgruppen nicht mehr durch die Sulfonsäuregruppen behindert. Mit steigender Spacer-Länge sank aber K_S von 5530 M^{-1} auf 4580 M^{-1} (C-6-Spacer **25**) und auf 1870 M^{-1} (C-12-Spacer **26**). Die Viskosität beider Hydrogele fiel entsprechend ihrer Komplexbildungskonstanten, blieb dabei aber noch stabil mit Nullscherviskositäten η_0 von über $100 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ (Abb. 36). Mit steigender Spacerlänge steigt auch die Hydrophobizität der Ketten und damit auch die hydrophob-hydrophoben Wechselwirkung der Seitenketten untereinander. Diese Agglomeratbildung innerhalb des adamantylhaltigen Copolymers steht damit in Konkurrenz zu den intermolekularen Wirt-Gast-Wechselwirkungen mit den CD-Polymeren **5**, was zu einer leichten Destabilisation des physikalischen Netzwerkes und somit zu geringeren Viskositäten oder Komplexbildungskonstanten führte.

Für die folgenden Experimente wurde trotz der sehr stabilen Hydrogele von **24** (C-3-Spacer) und **5** das System **25**(C-6-Spacer) und **5** verwendet, da die Monomerausbeuten von **18** und damit von Polymer **24** im Vergleich zu den anderen Polymeren zu gering waren, um genügend Probenmaterial für nachfolgende Messungen herzustellen.

Anhand des Hydrogelsystems bestehend aus Gastcopolymer **25** und Wirt-CD-Polymer **5** sollte nun im Folgenden der Einfluss des Verhältnisses an Adamantylmonomer (**19**) zu AMPS (**22**) in **25** auf die Struktur des Hydrogels untersucht werden. Dazu wurden **19** und **22** in drei verschiedenen Verhältnissen copolymerisiert. Hierbei wurde der Anteil an **19** immer mehr vergrößert. Durch Mischung der erhaltenen Copolymere **25** mit dichten CD-Polymeren **5** in einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in wässriger Lösung wurden die verschiedenen Hydrogelsysteme hergestellt und rheologisch vermessen. Abb. 40 zeigt die Fließkurven von drei verschiedenen Hydrogelsystemen mit einem Einbauverhältnis von **22:19** mit 4:1, 9:1 und 19:1.

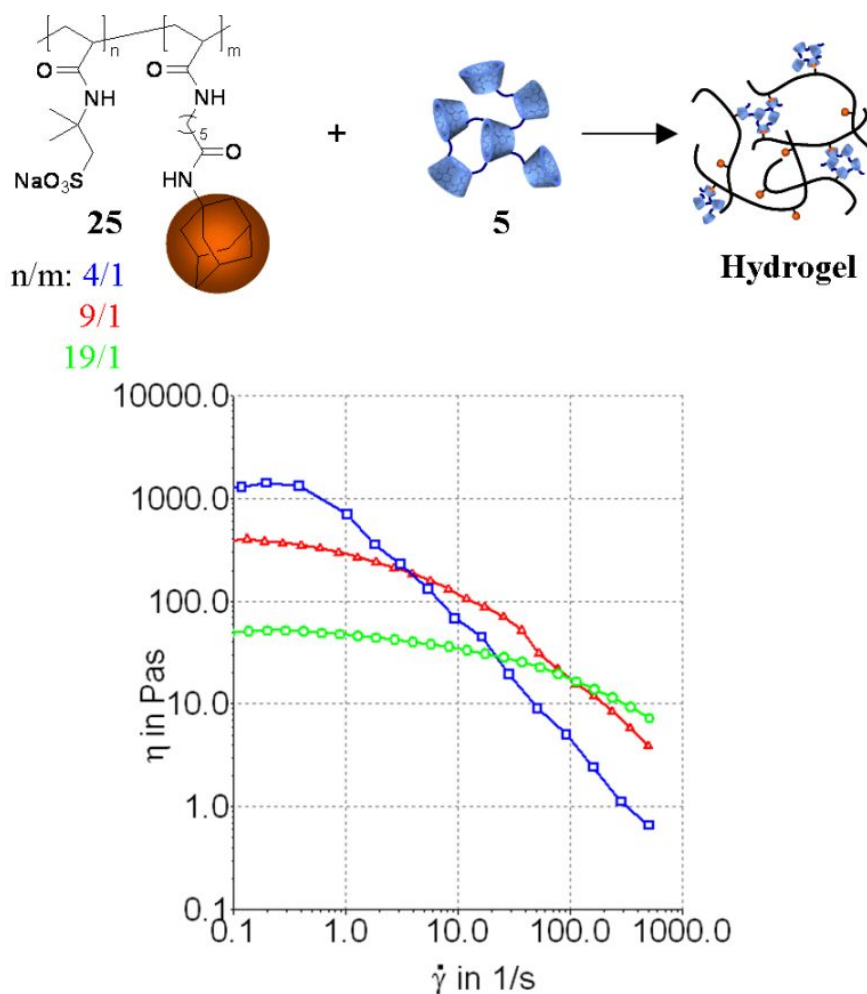


Abb. 40: Fließkurven für Hydrogele aus **25** und **5** mit verschiedenen Monomeranteilen **22/19** = n/m von 4/1 (blau), 9/1 (rot) und 19/1 (grün) in wässriger Lösung und einer Konzentration je Polymer von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Im Falle eines Einbaus von erhöhten Adamantylanteilen mit einem Verhältnis **22/19** von 4/1 in das Gast-Copolymer **25** wurde bei gleicher Konzentration eine Nullscherviskositäten η_0 von $1247 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ erzielt. Mit geringer werdenden Adamantylanteil auf 9/1 oder 19/1 fiel auch η_0

auf 285,7 Pa·s oder 62,3 Pa·s. Das strukturviskose Verhalten der Hydrogele war hierbei für 9/1 und 19/1 nicht so stark ausgeprägt. Bei einem Verhältnis von 19/1 war im gesamten Bereich kaum strukturviskoses Verhalten zu beobachten. Es setzte bei Hydrogelen mit einem Verhältnis von 9/1 bei ca. $\dot{\gamma} = 0,1 \text{ s}^{-1}$ ein, bei 19/1 erst bei $\dot{\gamma} = 1 \text{ s}^{-1}$. Das Hydrogel mit einem Monomerenverhältnis von 4/1 im Gastcopolymer zeigte direkt starkes strukturviskoses Verhalten, welches immer mehr zunahm. Bei einer Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma} = 30 \text{ s}^{-1}$ war dieses Hydrogelsystem schon deutlich fluider als die anderen beiden Mischungen. Mit erhöhten Adamantylanteilen in der Polymerhauptkette konnten bei der Mischung mit den CD-Polymeren **5** viele physikalische Vernetzungsstellen gebildet werden. Die Wirt-Gast-Wechselwirkung war hierbei nicht stark, da sehr früh strukturviskoses Verhalten bei steigender Schergeschwindigkeit zu beobachten war. Mit geringer werdendem Anteil an Adamantanseitenketten im Gast-Copolymer wurden entsprechend die physikalischen Wechselwirkungen geringer, die Nullscherviskositäten sanken. Die Wirt-Gast-Komplexbildung wurde stärker, da die Strukturviskosität entsprechend geringer wurde.

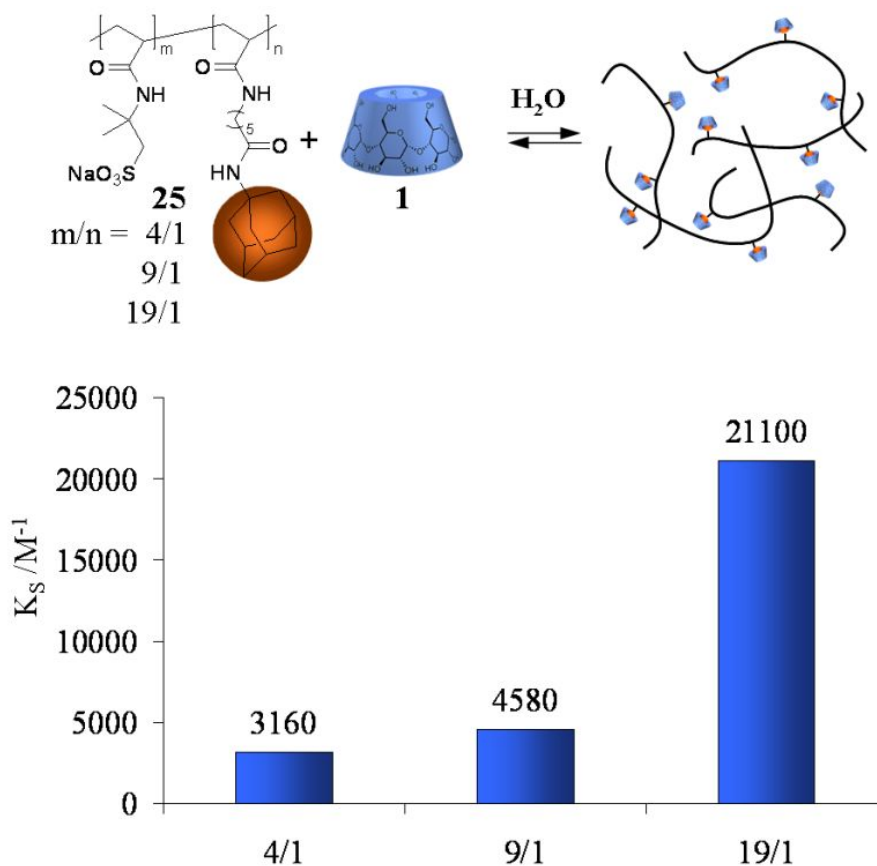


Abb. 41: Durch mikrokalorimetrische Titration bestimmte Komplexbildungskonstanten K_S des adamantylhaltigen Copolymers **25** in unterschiedlichen Comonomerverhältnissen m/n ($c=10\text{mM}$ /wässrige Lösung) mit β -CD **1** ($c=1\text{mM}$ /wässrige Lösung).

Um diese Theorie zu bestätigen, wurden die Komplexbildungskonstanten der drei Copolymere **25** (4/1, 9/1, 19/1) mit β -CD **1** mikrokalorimetrisch ermittelt. In Abb. 41 sind die einzelnen K_S gegen die Monomierzusammensetzung im Gastcopolymer **25** aufgeführt. Man kann deutlich erkennen, dass mit der Abnahme des Anteils an Adamantyleinheiten in **25** die Komplexbildungskonstanten ansteigen. Bei den Polymeren mit sehr geringem Anteil an Adamantan in der Seitenkette ist K_S mit ca. 21.000 M^{-1} nur halb so groß wie bei der Komplexbildung von Adamantancarboxylat. Wenn wenig Adamantan an das Rückgrat des Polymers gebunden ist, sind die einzelnen Adamantangruppen leichter für β -CD zu komplexieren. Die einzelnen CDs stehen zur Komplexbildung nicht untereinander in Konkurrenz, da die Adamantangruppen weiter über das Polymer verteilt sind. Dieses Polymer **25** zeigte im Hydrogel bei der Mischung mit **5** die geringste Strukturviskosität. Sind mehr Adamantangruppen an das Polymerrückgrat gekoppelt nimmt zwar aufgrund der Erhöhung der physikalischen Vernetzungspunkte die Viskosität des Systems zu, die Strukturviskosität wird aber durch die Verringerung der Festigkeit des Wirt-Gast-Komplexes erhöht.

Als am Besten geeignetes Monomerverhältnis m/n hat sich 9/1 (AMPS **22**/ Adamantylacrylat **19**) bestätigt, weil hier das Verhältnis von Viskosität und strukturviskosem Verhalten bei einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ im Hydrogel mit dichten CD-Polymeren **5** am ausgeglichensten war. Dieses Hydrogel besaß eine hohe Nullscherviskosität η_0 sowie geringes strukturviskoses Verhalten.

In einem einfachen Trübungsexperiment wurde zuletzt die Transparenz des Systems untersucht. Das Hydrogel aus **25** und **5** wurde dazu in eine Glasküvette gefüllt und die Transparenz mittels eines Laserstrahls im Temperaturbereich von $15\text{-}50^\circ\text{C}$ in einem Trübungsphotometer gemessen (Abb. 42) und vollständige Transparenz festgestellt. Ab 45°C kam es zu einer minimalen Trübung von maximal 5%. Da diese Temperaturen aber in vivo nie erreicht werden, ist das System als Glaskörperersatz in diesem Punkt geeignet.

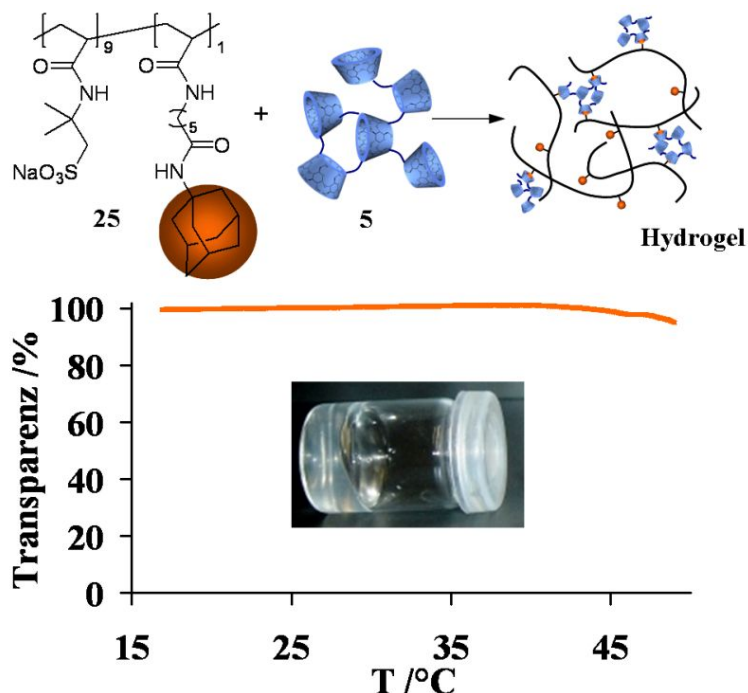


Abb. 42: Bestimmung der Transparenz des Hydrogelsystems bestehend aus **25** und **5** (Konz.: je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, pH=7) in einem Temperaturbereich von 15-50°C.

Zusammenfassend hat sich als bestes Hydrogelsystem (Abb. 43) eine wässrige Lösung von Gast-Copolymer **25** mit einem dichten Wirt-CD-Polymer **5** erwiesen, da sowohl in der Monomersynthese für **25** gute Ausbeuten erzielt wurden als auch bei der Synthese von **5** auf zelltoxisches Toluol verzichtet werden konnte. Das Hydrogel war noch nach Kippung des Gefäßes stabil, zeigte also eine hohe Nullscherviskosität η_0 , und dabei relativ geringes strukturviskoses Verhalten. In folgenden Versuchen sollten nun äußere Einflüsse, die in der in vivo Umgebung des Auges und während der Produktion auftreten können, auf dieses Hydrogelsystem untersucht werden.

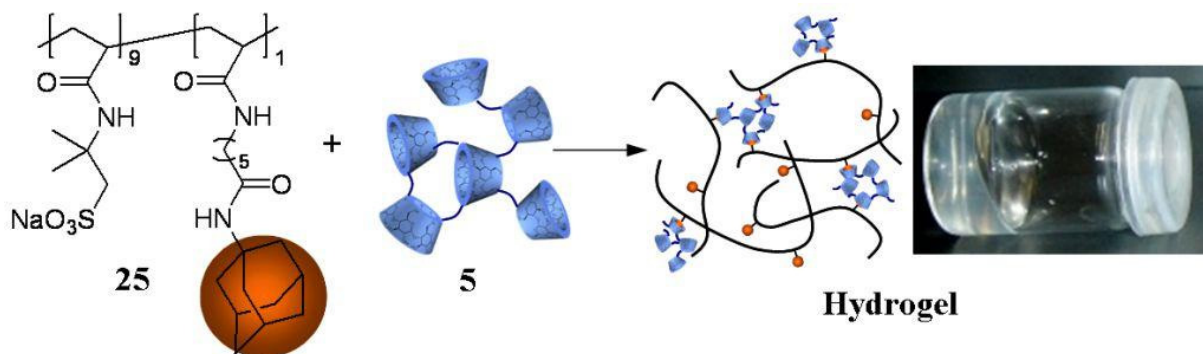


Abb. 43: Hydrogelsystem bestehend aus **25** (m/n, 9/1) und **5** in einer Konzentration von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ bei $T=20^\circ\text{C}$ und pH=7.

3.1.3.3 Einfluss äußerer Faktoren auf das Hydrogelsystem

Bei der Anwendung des Wirt-Gast-Hydrogelsystems im menschlichen Körper haben äußere Einflüsse wie z.B. pH-Wert, Salzkonzentrationen oder Restgewebe einen großen Einfluss auf das System, da in einem lebendem Organismus der Stoffwechsel immer neuen Bedingungen folgen muss. So können sich die Salzkonzentrationen im Kammerwasser verändern oder noch Restgewebe des Glaskörpers im *bulbus oculi* (Augapfel) verbleiben. Während der Operation und der Sterilisation in der Produktion wird das mögliche Ersatzmaterial verschiedenen hohen Temperaturen ausgesetzt. Überdies besteht im Körper immer die Möglichkeit eines enzymatischen Abbaus der CDs durch Amyloglucosidasen. Für einen späteren Einsatz als Glaskörperersatzmaterial dürfen diese Faktoren keinen Einfluss auf die Transparenz und Viskosität des Hydrogels haben, damit dieses als langzeitiger Ersatz dienen kann. Zuerst wurde daher die Viskosität des Hydrogels aus **5** und **25** in verschiedenen pH-Pufferlösungen untersucht.

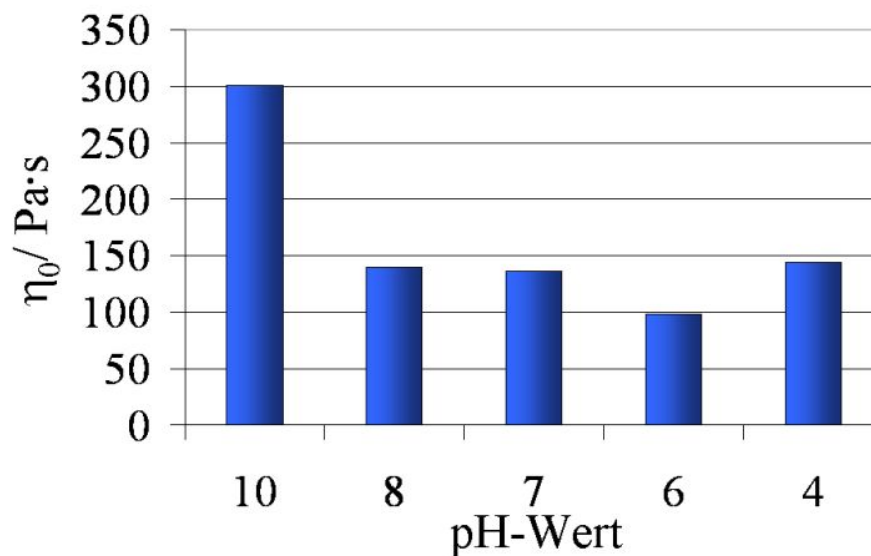
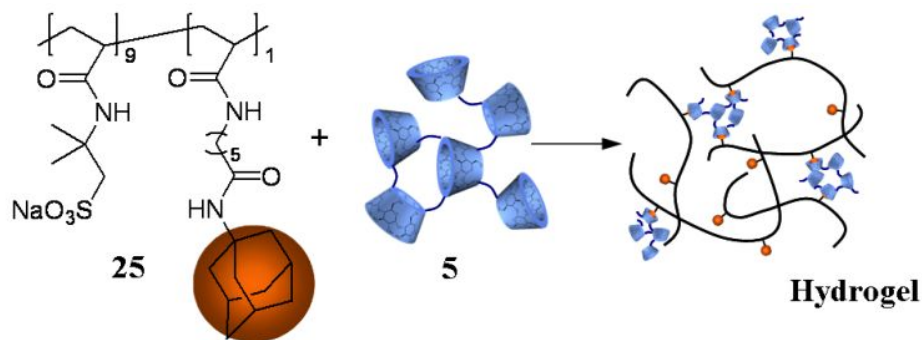


Abb. 44: Nullscherviskositäten η_0 verschieden gepufferter Hydrogele aus **5** und **25** (je $50\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$) in einem pH-Bereich von 4-10.

Eine Wirt-Lösung des CD-Polymers **5** und eine Gast-Lösung des adamantylhaltigen Copolymers **25** in einer Konzentration von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ wurden mit 5 verschiedenen pH-Pufferlösungen im Bereich von pH 4-10 hergestellt. Nach Vermischung der zugehörigen Wirt- und Gast-Lösungen wurden die dabei entstandenen Hydrogelsysteme viskosimetrisch untersucht. Die erhaltenen Nullscherviskositäten η_0 der Fließkurven sind in Abb. 44 dargestellt.

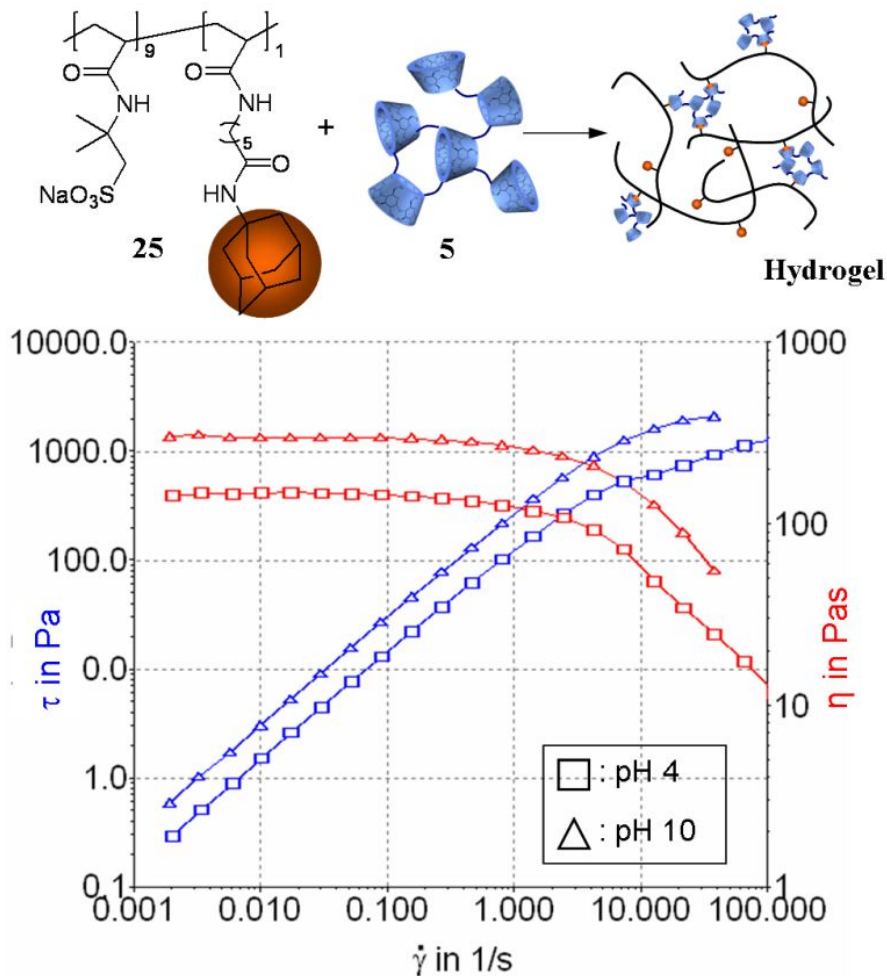


Abb. 45: Fließkurven von Hydrogelsystemen aus **5** und **25** (je $c = 50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) bei pH 4 und pH 10 ($T = 20 \text{ }^\circ\text{C}$).

Im Bereich von pH 4-10 war das Hydrogel stabil und zeigt das bereits bekannte strukturviskose Verhalten. Die Nullscherviskositäten η_0 blieben bei pH-Werten von 4-8 im Bereich von 100-150 Pa·s und die Fließkurven unterschieden sich nicht von denen unter Standardbedingungen. Ab einem pH-Wert von 10 stieg plötzlich die Nullscherviskosität um das dreifache auf ca. 300 Pa·s an, d.h. die Struktur des Hydrogels aus **5** und **25** musste sich derart verändern, dass die Wirt-Gast-Wechselwirkung zwischen Adamantylgruppen des Copolymers **25** und den einzelnen CD-Einheiten des CD-Polymers **5** größer wurden. Der pH-

Wert hatte kaum Einfluss auf die Stabilität des Komplexes, da das strukturviskose Verhalten der Hydrogele gleichermaßen bei einer Schergeschwindigkeit von ca. 1 s^{-1} einsetzte (Abb. 45). Eine Erhöhung der Viskosität des Hydrogels kann über eine Zunahme physikalischer Vernetzungsstellen erklärt werden. Durch Änderung des pH-Wertes musste eines der beiden Polymere so verändert werden, dass es zu einer Zunahme von intermolekularen Wirt-Gast-Komplexen kommen konnte. Bei einem höheren pH-Wert können die sauren 2-Hydroxyl-Gruppen der CDs oder die Sulfonsäure-Gruppen von **25** vollständig deprotoniert werden. Dies kann in beiden Fällen durch elektrostatische Abstoßung zu einer Aufweitung der Polymerstruktur führen. Daher wurden die hydrodynamischen Durchmesser von **5** und **25** mittels DLS bei pH 6 und pH 10 untersucht. Im Falle der dichten CD-Polymere **5** nahm der mittlere hydrodynamische Durchmesser nur etwas von 5,62 nm bei pH 6 auf 4,85 nm bei pH 10 ab. Durch die starke Vernetzung mit Epichlorhydrin **3** konnte sich die Polymerstruktur von **5** nicht mehr ändern, d.h. die einzelnen CD-Kavitäten blieben gleichermaßen zugänglich. Beim adamantylhaltigen Copolymer **25** änderte sich hingegen der hydrodynamische Durchmesser. Er nahm von 3,12 nm bei pH 6 auf 6,5 nm bei pH 10 zu und hatte sich damit verdoppelt. Eine wässrige Lösung von **25** verhielt sich mit einem pH-Wert zwischen 7 und 8 sehr schwach basisch ($\text{pK}_s < 2$)¹⁵⁴, d.h. wenige Sulfonsäuregruppen wurden protoniert. Im stark alkalischen Medium lag das Säure-Base-Gleichgewicht vollständig auf der Seite des deprotonierten Sulfonats, so dass sich durch die elektrostatische Abstoßung das Polymerknäuel aufweitet. So war es möglich, dass mehr Adamantyleinheiten der Seitenketten von **25** mit den CD-Polymeren **5** komplexiert werden konnten; die Aggregation des physikalischen Netzwerkes stieg an.

Für die Verwendung im lebenden Organismus und in biophysikalischen Messungen wurde neben dem pH-Wert der Einfluss von anorganischen Salzen auf das Hydrogel untersucht. Dazu wurden Mischungen von **5** und **25** in unterschiedlich konzentrierten NaCl-Lösungen und in PBS(phosphate buffered saline)-Puffer hergestellt und viskosimetrisch untersucht. Der PBS-Puffer ist ein physiologischer Puffer aus 140 mmol NaCl, 10 mmol KCl, 6,4 mmol Na_2HPO_4 und 2 mmol KH_2PO_4 , die in 1L Wasser gelöst werden. Das Quellverhalten und einige Cytotoxizitätsmessungen sollen in diesem Medium von externen Forschungstellen durchgeführt werden, daher dürfen diese Salzkonzentrationen die Eigenschaften des Hydrogels nicht stark beeinflussen. CD-Polymere **5** und AMPS-Copolymere **25** wurden in einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in PBS-Puffer gelöst und anschließend rheologisch

vermessen. Das erhaltene Hydrogel in PBS-Puffer zeigte keine Trübung und war immer noch relativ kippstabil. Die zugehörige Fließkurve ist in Abb. 46 dargestellt.

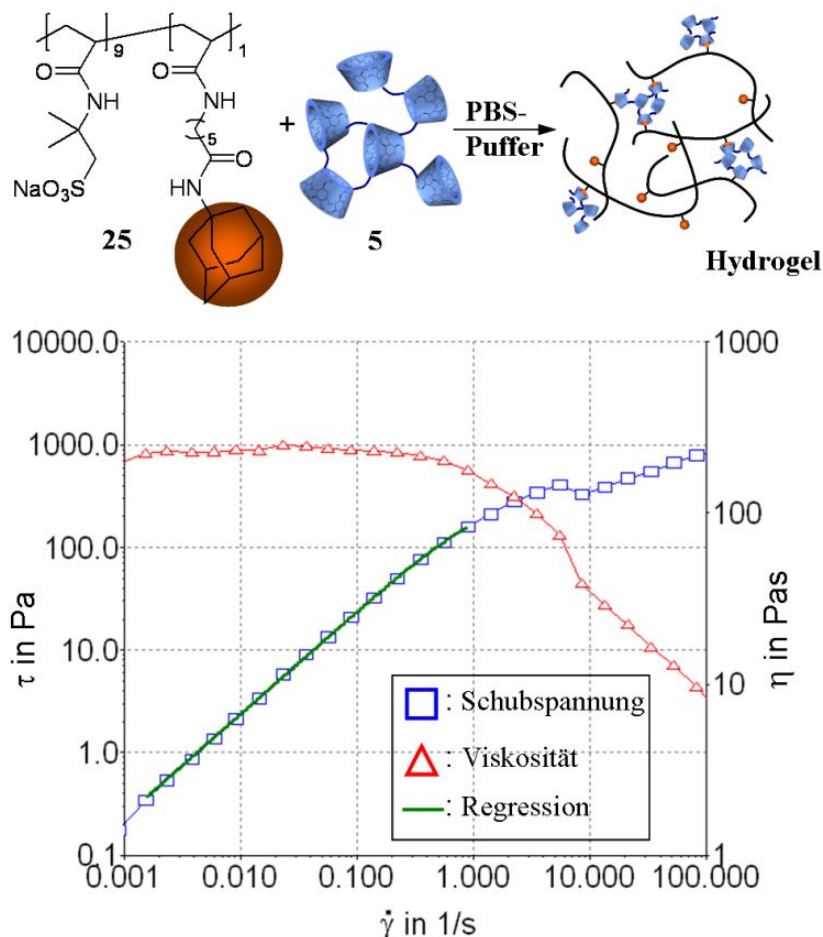


Abb. 46: Fließkurven und Regression nach Carreau-Yasuda für ein Hydrogel aus **5** und **25** ($c=50\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$) in einem PBS-Puffer.

Die Schubspannung τ stieg bis ca. $\dot{\gamma}=1\text{ s}^{-1}$ linear. In diesem Bereich konnte eine Regression durchgeführt werden, um die Nullscherviskosität zu bestimmen. Sie betrug $\eta_0 = 234,2\text{ Pa}\cdot\text{s}$ und war damit nur $60\text{ Pa}\cdot\text{s}$ niedriger als in Wasser ($\eta_0 = 285,7\text{ Pa}\cdot\text{s}$). Die Salzkonzentration im PBS-Puffer hatte einen geringen Einfluss auf die Struktur des Wassers im Hydrogel. Nach diesem linearen Bereich flachte die Kurve ab. Sie zeigte ebenfalls strukturviskoses Verhalten. Bei einer Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ von 10 s^{-1} ist ein Knick in der Kurve zu erkennen, welcher durch Spaltaustritt der Probe zu erklären ist. Bei dieser Schergeschwindigkeit war diese Probe ebenso wie die Proben in Wasser nicht mehr in der Lage schnell genug auf die Rotationsänderung zu reagieren. Das Hydrogel aus **5** und **25** ist demnach auch in dem physiologischen PBS-Puffer stabil, so dass weitere biophysikalische Messungen in diesem Puffer möglich sind.

Im Kammerwasser kann es zu Änderungen der Salzkonzentration an NaCl kommen. Daher wurde auch der Einfluss der NaCl-Konzentration auf das Hydrogelsystem untersucht. Dazu wurden die beiden Komponenten des Hydrogels (**5** und **25**) mit einer Konzentration von $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in wässrigen NaCl-Lösungen mit Konzentrationen von 1 mM bis 1000 mM und einer gesättigten Salzlösung aufgelöst. Nach der Vermischung der Lösungen der Wirt- und Gastkomponenten wurden die Proben optisch und viskosimetrisch untersucht.

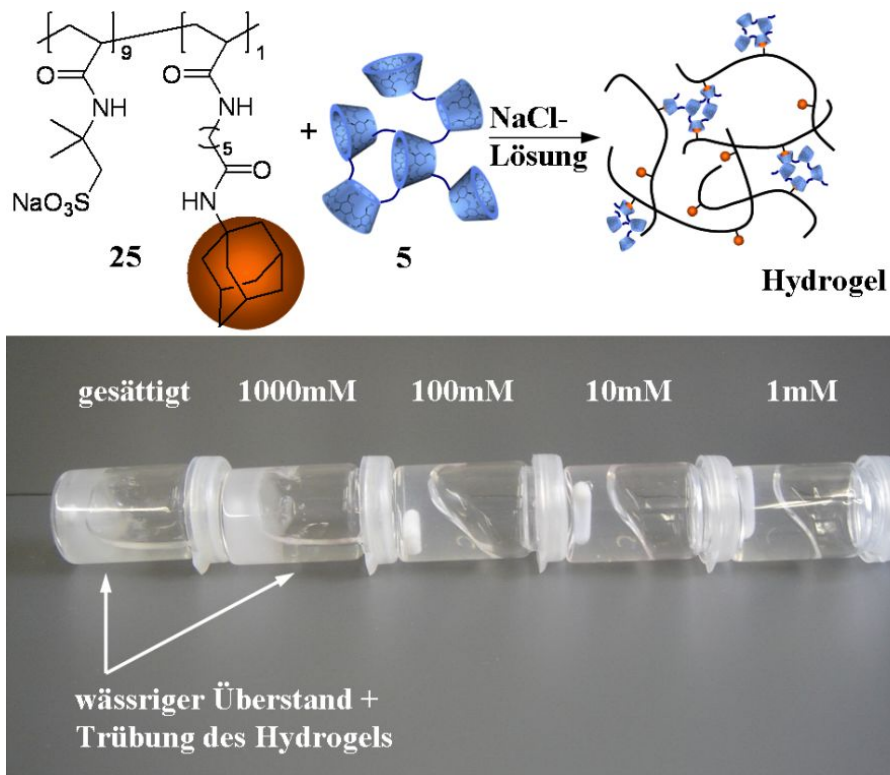


Abb. 47: Fotos von Hydrogelen aus **5** und **25** ($c = 50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$) in verschieden konzentrierten NaCl-Salzlösungen 1min nach der Kippung des Probengefäßes.

In Abb. 47 ist deutlich zu erkennen, dass die Trübung des Hydrogels schlagartig bei einer NaCl-Konzentrationserhöhung von 100 mM auf 1000 mM bei stark konzentrierten Hydrogelen zunahm. Bei gesättigten oder 1000 mM Salzlösungen ist die Gelstruktur am Boden des Probengefäßes trübe und ein wässriger Überstand hat sich an der Seitenwand des Gefäßes abgesetzt. Die Mischung beider Polymere wurde in Wasser unlöslich und die Phasen separierten sich. Diesen Effekt kann man durch so genanntes „Aussalzen“ erklären. Durch Erhöhung der Salzkonzentrationen konnten immer mehr positiv geladene Natriumionen die negativen Ladungen der Sulfonsäuregruppen des adamantylhaltigen Gastcopolymers abschirmen, so dass dieses unlöslich wurde. Zusätzlich hat eine Erhöhung der Ionenkonzentration in der Lösung einen großen Einfluss auf die Hydrathülle und die Struktur

des Wassers. Dies führte zu einer leichten Destabilisierung des Hydrogels und damit zu einer Veränderung der Viskosität.

In Abb. 48 sind die Nullscherviskositäten η_0 der Hydrogele aus **5** und **25** in einer 1mM-100mM NaCl-Lösung im Vergleich zum salzfreien und mit PBS-Puffer gepufferten Hydrogel dargestellt.

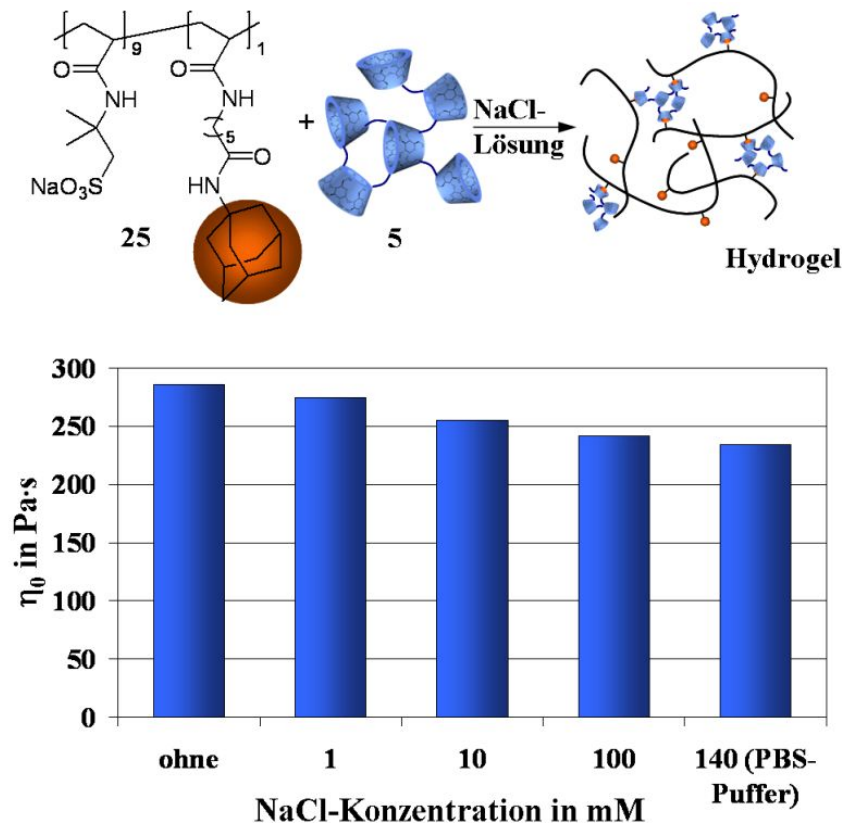


Abb. 48: Nullscherviskositäten η_0 der Hydrogele aus **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$) im Vergleich zur NaCl-Konzentration in der wässrigen Lösung.

Die Salzkonzentration hatte nur einen leichten Einfluss auf die Viskosität des Hydrogels, da die Nullscherviskositäten geringfügig mit steigender NaCl-Salzkonzentration fielen. Der Zusatz an Salz zum Hydrogel änderte also wenig an dessen Struktur, sondern führte nur in hohem Maße bei Konzentrationen über 1000mM zum Ausfallen des Copolymers und damit zu einer Phasenseparation und Trübung des Hydrogels. Im Bereich des physiologischen PBS-Puffers blieb das Hydrogel stabil.

Nach einer Vitrektomie kann unter Umständen ein wenig Glaskörpermaterial in der Augenhöhle verbleiben, daher wurde in folgenden Experimenten der Einfluss von

verschiedenen Mengen Glaskörpermaterial eines Versuchsaffens auf das Hydrogelsystem aus **5** und **25** untersucht. Da der Glaskörper auch in diesem Fall zu 98% aus Wasser besteht, wurde die entsprechende Menge an Wasser durch Glaskörpermaterial ersetzt. Dazu wurde der eingefrorene Affenglaskörper aufgetaut, wodurch er leider seine stabile gelartige Struktur verlor. Die übrig gebliebene Flüssigkeit, welche immer noch alle Bestandteile enthielt, wurde in die Hydrogele eingewogen und durch kräftiges Rühren vermischt. Nach einer Standzeit von mindestens einer Stunde war das Hydrogel wieder blasenfrei und konnte viskosimetrisch untersucht werden. Nach Vermischung mit echtem Glaskörpermaterial konnte keine Trübung oder Phasenseparation der einzelnen Komponenten (**5**, **25** und Glaskörper) festgestellt werden.

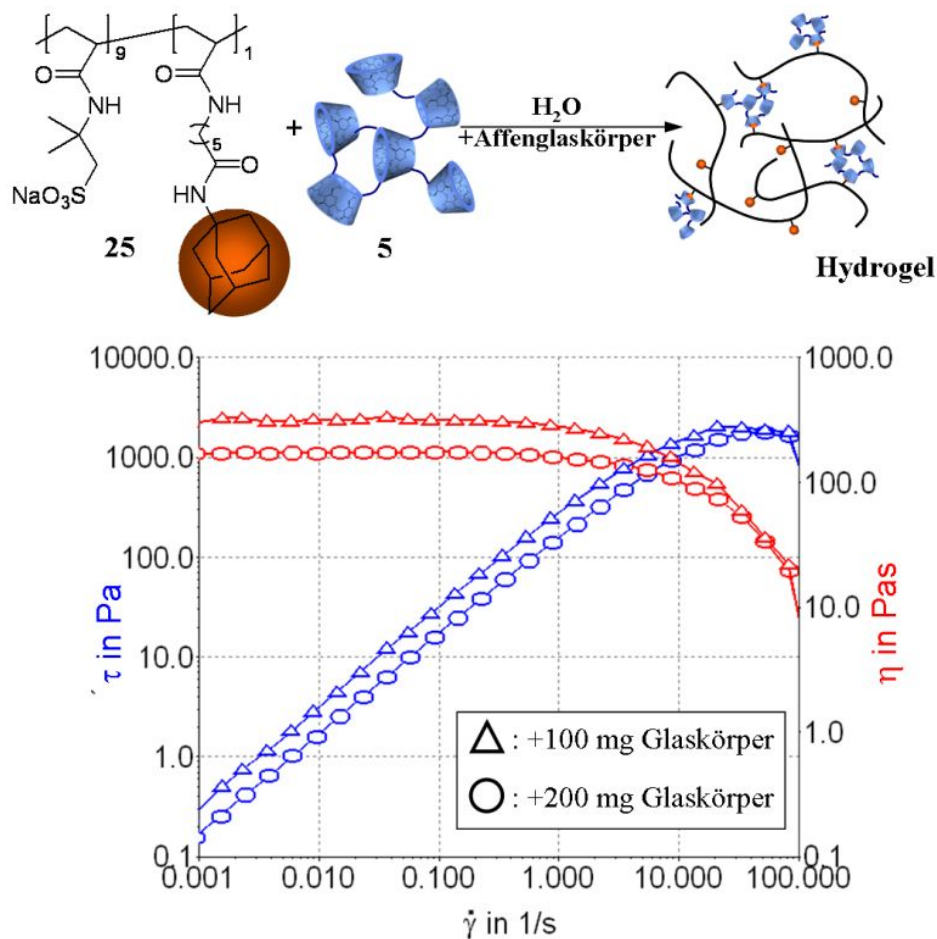


Abb. 49: Fließkurven von Hydrogelen aus **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$) bei denen entsprechende Mengen Wasser durch Glaskörpermaterial eines Versuchsaffens ersetzt wurde.

In Abb. 49 sind nun die Fließkurven für zwei Mischungen dargestellt. Die Regression nach Carreau-Yasuda der Schubspannungskurven ergab eine Nullscherviskosität η_0 von ca. 290 Pa·s für ein Hydrogel aus **5**, **25** und 100mg Affenglaskörper und eine von ca. 158,9 Pa·s für

eines mit 200mg Affenglaskörper. 100mg Glaskörpermaterial entsprechen bei einem Probenvolumen von 2mL einem Rückstand von ca. 1,25% Glaskörpermaterials (Gesamtvolumen ca. 4mL); 200mg entsprechen 2,5%. Bei einer Vitrektomie ist mit einem deutlich geringeren Rückstand von unter 1% zu rechnen. Beide Proben bildeten noch ein stabiles Hydrogel mit Nullscherviskositäten über 100 Pa·s und zeigten das gleiche strukturviskose Verhalten einer unbehandelten Probe (Abb. 34), so dass das restliche Glaskörpermaterial kaum einen Einfluss auf das Hydrogel hatte. Die Probe mit einem Rückstand von ca. 1,25 % entsprach ihren Eigenschaften nahe zu denen einer unbehandelten Probe ($\eta_0=286$ Pa·s). Nur bei einem Verbleib von ca. 2,5% natürlichem Glaskörpermaterials im Glaskörperersatzmaterials sank die Nullscherviskosität um etwa 100 Pa·s, weil die Zunahme an Fremdstrukturen (Kollagene, Proteine, VitaminC oder Pyruvat) erst in dieser Konzentration die Wirt-Gast-Wechselwirkungen im physikalischen Hydrogel aus **5** und **25** beeinflussten. Außerdem war eine leichte Trübung des Hydrogels zu beobachten (Abb. 50).



Abb. 50: Hydrogele aus **5** und **25** ($c=50$ mg·mL⁻¹, $T=20^{\circ}\text{C}$), bei welchen Wasser durch Affenglaskörpermaterial ersetzt wurde, nach 1 Minute Kippung des Probengefäßes.

Bei der Verwendung dieses Hydrogelsystems ist bei einer späteren Anwendung darauf zu achten, dass vor allem viel Restglaskörpermaterial zu entfernen ist, um die Eigenschaften des Hydrogels nicht negativ zu beeinflussen.

In einem weiteren Experiment wurden das Hydrogelsystem aus **5** und **25** in einem druckfesten Probengefäß mit Dampf sterilisiert. Zu späteren Anwendung in einem klinischen Maßstab muss das Material zur Abtötung aller Keime und Bakterien in einem Autoklaven bei 121°C für 20 Minuten mit Dampf sterilisiert werden. Dabei darf das Probenmaterial keiner Veränderung durchlaufen und muss stabil bleiben. In Abb. 51 ist eine Probe des Hydrogels vor und nach der Dampfsterilisation abgebildet. Es konnte keine Auswirkung der Sterilisation

auf die Probe festgestellt werden, weil sie weder eine Trübung noch eine Änderung in der Viskosität aufzeigte.

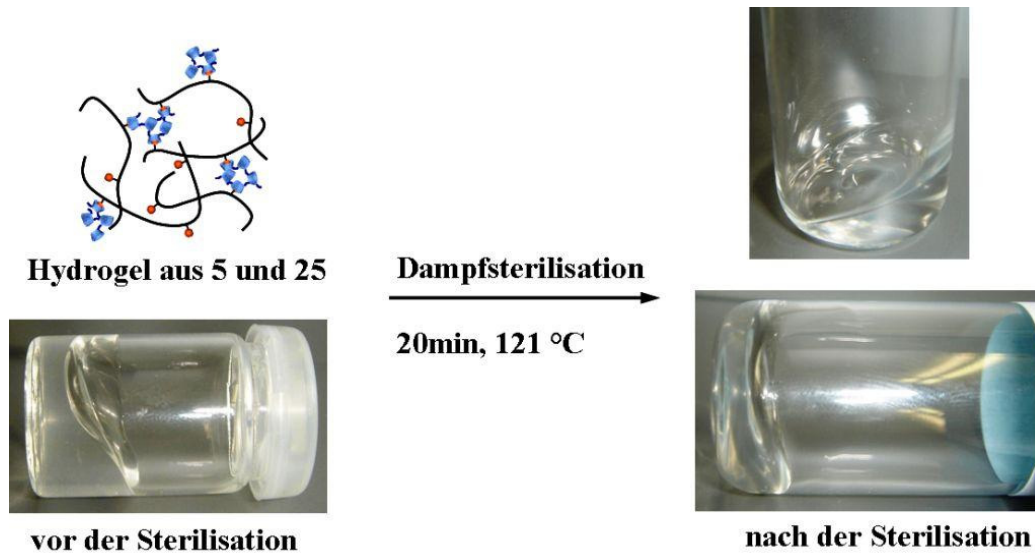


Abb. 51: Hydrogel aus **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$) vor und nach einer Dampfsterilisation bei 121°C für 20 Minuten.

Nach dem Einsatz des Hydrogels in den Augapfel verbleibt dieses bei Körpertemperatur. Die Erhöhung der Umgebungstemperatur auf ca. $36\text{-}42^\circ\text{C}$ darf keinen Einfluss auf die physikalisch vernetzende Struktur des Wirt-Gast-Hydrogelsystems haben. Polymere Verbindungen zeigten in Verbindung mit monomeren CDs so genanntes „Pseudo-LCST“-Verhalten, d.h. durch Temperaturerhöhung wurde der Komplex zwischen CD und hydrophober Polymerseitenkette reversibel aufgelöst, so dass das Polymer unlöslich wurde.^{46,47,48} Im Falle der Hydrogele könnte man auch dieses Verhalten beobachten. Dies würde bei Überschreiten einer bestimmten Temperatur zu einer schlagartigen Viskositätserniedrigung führen, da dann die physikalischen Verknüpfungspunkte aufgelöst würden. Für den Einfluss der Temperatur auf die Viskosität des Systems wurde ein Hydrogel aus **5** und **25** bei konstanter Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ von $0,5\text{s}^{-1}$ geschert und die Viskosität in einem Temperaturintervall von $20\text{-}60^\circ\text{C}$ bestimmt. Dazu wurde im Gegensatz zu den vorigen Messungen ein geschlossenes Doppelkegelsystem verwendet (Abb. 29), so dass keine Probe durch Verdunstung entweichen konnte. Die Viskositäts-Temperatur-Kurve ist in Abb. 52 dargestellt.

Die Viskosität nahm mit steigender Temperatur nahezu linear ab. Ab einer Temperatur von ca. 33°C flachte die Kurve leicht ab und fiel mit geringerer Steigung weiter bis auf eine Viskosität η von ca. $6 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ bei 60°C . Bei Körpertemperatur hatte das Hydrogel immer noch

eine Viskosität von etwa 50 Pa·s. Die Viskositäts-Temperatur-Kurve zeigte in diesem Temperaturbereich keinen sprunghaften Abfall der Viskosität, so dass von einer Auflösung der Wirt-Gast-Wechselwirkungen durch Temperatureinfluss nicht auszugehen ist. Die Wirt-Gast-Komplexe zwischen hydrophoben Adamantylseitenketten von **25** und CD-Polymeren **5** blieben bestehen. Der Verlauf der Temperatur-Viskositätskurve war reversibel und die Messung konnte mehrmals hintereinander mit identischem Ergebnis durchgeführt werden.

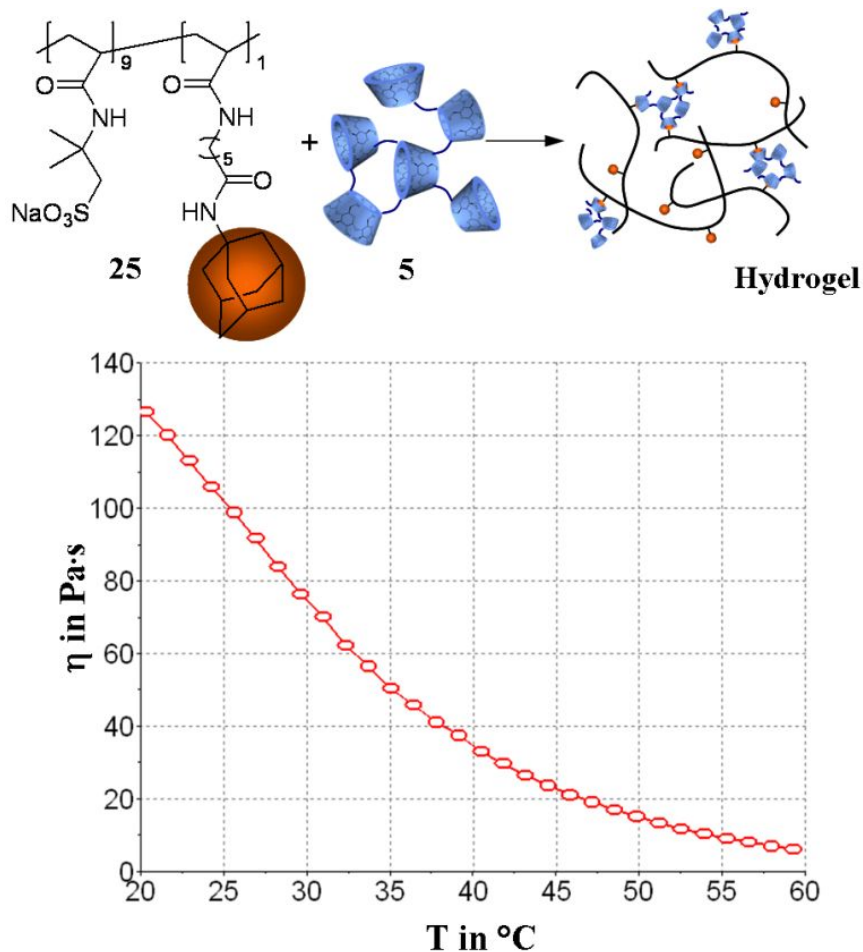


Abb. 52: Viskositäts-Temperatur-Kurve (Aufheizung) eines Hydrogels aus **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) bei einer konstanten Scherrate von $0,5 \text{ s}^{-1}$ in einem geschlossenen Doppelkegelsystem gemessen.

Bei der Verwendung des Hydrogelsystems in einem lebenden Organismus kann es zu einer Exposition mit zuckerabbauenden Enzymen (Glukosidasen) kommen. Um die Stabilität des Hydrogelsystems aus **5** und **25** in einer enzymatischen Umgebung zu untersuchen, wurde eine Probe des Hydrogels eine Woche mit einer endo-Amyloglukosidase taka-Diastase aus *Aspergillus oryzae* bei 30°C und bei pH 4 versetzt. Die Fließkurve von einer Blindprobe ohne Enzymzusatz wurde unter den gleichen Bedingungen mit der einer enzymatisch-behandelten Probe verglichen. Die Ergebnisse sind in Abb. 53 dargestellt.

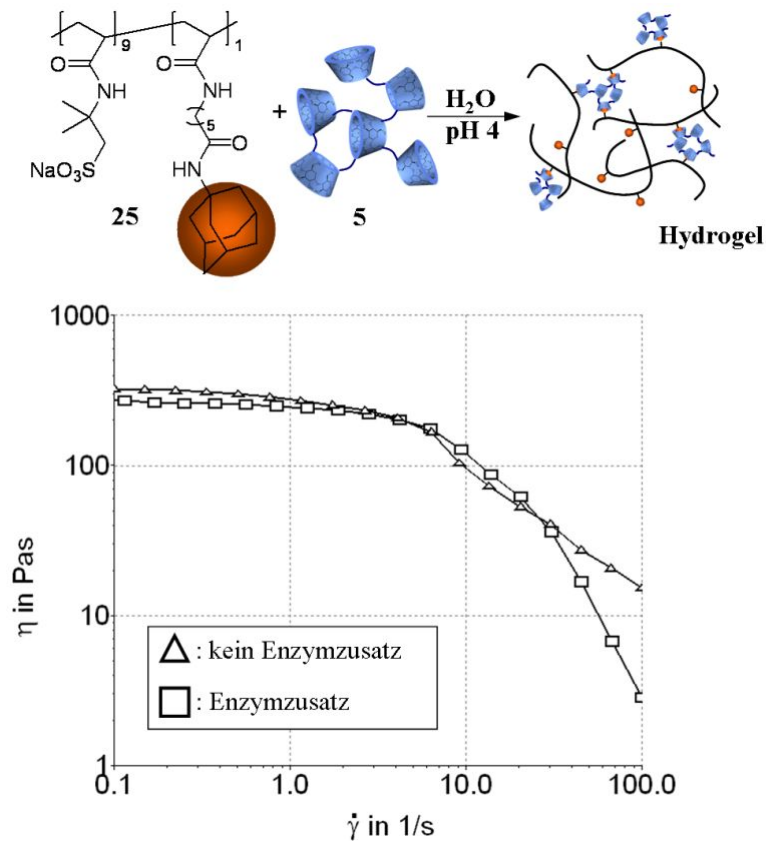


Abb. 53: Fließkurven von **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH}=4$) in wässriger Lösung ohne (Δ) und mit (\square) enzymatischer Behandlung durch das zuckerzersetzende Enzym taka-Diastase. Das Hydrogel wurde jeweils eine Woche bei 30°C bei $\text{pH} 4$ gerührt bevor es vermessen wurde.

Die Fließkurven vor und nach einwöchiger enzymatischer Behandlung waren nahezu identisch. Beide Proben zeigten nahezu Newton'sches Verhalten in einem Bereich von $0,1\text{-}7 \text{ s}^{-1}$ mit einem Viskositätsunterschied innerhalb der Messgenauigkeit. Danach setzte bei beiden Proben gleichermaßen strukturviskoses Verhalten ein. Bei der Probe mit Enzymzusatz fällt die Kurve steiler ab, da hier bei hohen Scherraten ein größerer Spaltaustritt der Probe zu beobachten war. Das Experiment zeigte, dass durch den hohen Vernetzungsgrad die einzelnen CD-Einheiten in **5** nicht von Enzymen angegriffen werden konnten, so dass diese nicht in ihre einzelnen Glukoseeinheiten abgebaut wurden. Das Hydrogelsystem aus **5** und **25** ist demnach bezogen auf endo-Glukosidasen stabil.

Das Hydrogelsystem aus dichten CD-Polymeren **5** und adamantylhaltigen AMPS-Copolymeren **25** hat sich als geeignetes System für eine mögliche Anwendung als Glaskörperersatz im Auge herausgestellt. Die Eignung als medizinischer Ersatz muss im weiteren Verlauf in biophysikalischen, biochemischen und medizinischen in vivo- und in vitro-Experimenten getestet werden.

3.1.3.4 Viskoelastische Eigenschaften des Wirt-Gast-Hydrogels aus Messungen im Oszillationsmodus

Die viskoelastischen Eigenschaften des Hydrogels aus **5** und **25** wurden in einem einfachen Platte-Platte-Experiment im Oszillationsmodus untersucht. Dazu wurde eine Probe mit einer Konzentration von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ von **5** und **25** in Wasser hergestellt, gründlich vermischt und nacheinander in einem Amplituden-Sweep und einem Frequenz-Sweep vermessen (Abb. 54).

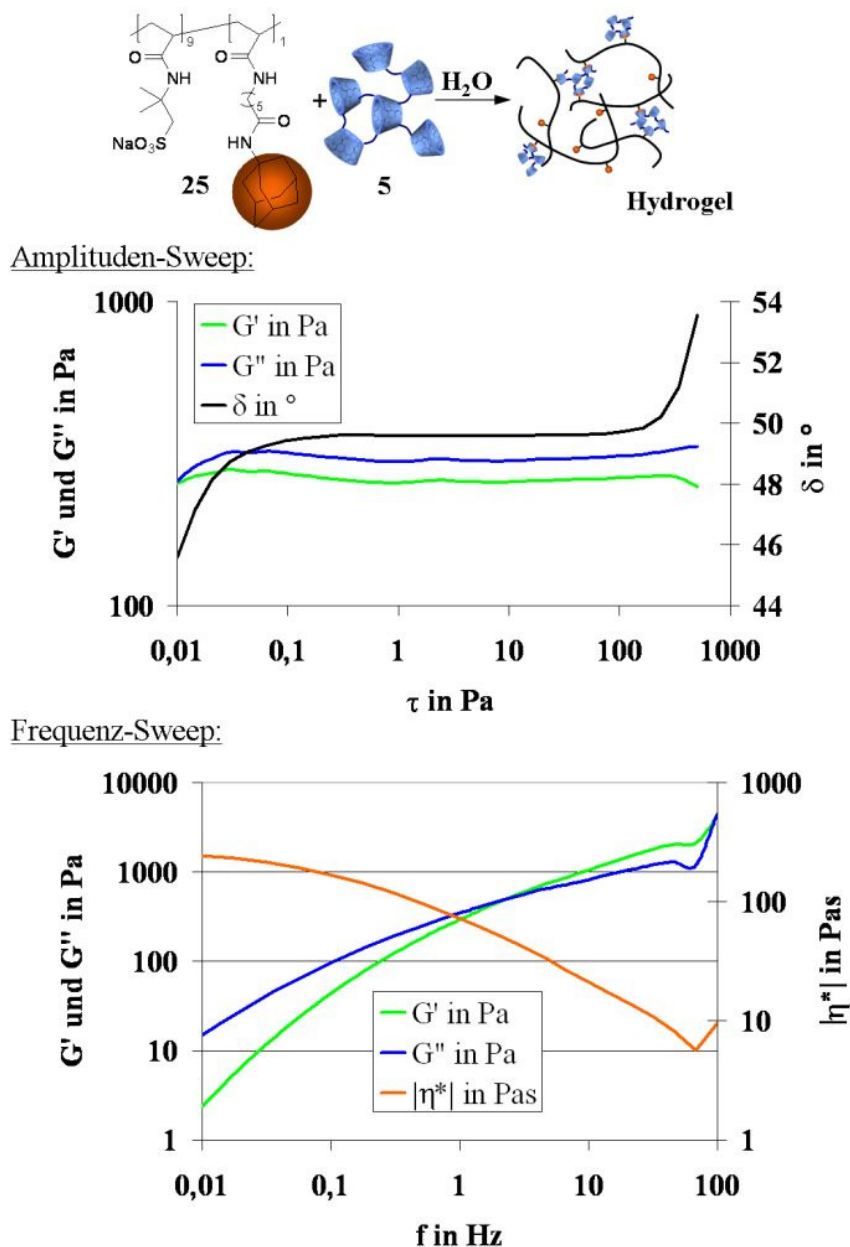


Abb. 54: Amplituden- und Frequenz-Sweep eines Hydrogels aus **5** und **25** ($c=50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T=20^\circ\text{C}$) in wässriger Lösung. Der Amplituden-Sweep wurde gemessen bei einer konstanten Frequenz von $f = 1 \text{ Hz}$. Der Frequenz-Sweep wurde gemessen bei einer konstanten Amplitude $\tau = 10 \text{ Pa}$. Der Schnittpunkt G' mit G'' befand sich bei $f = 2,359 \text{ Hz}$.

Bei der gewählten Frequenz von 1 Hz blieb das Hydrogel während der gesamten Messung des Amplituden-Sweeps im linear viskoelastischen Bereich (LVB), d.h. die Materialfunktionen G' , G'' und δ sind unabhängig von der angelegten Schubspannung bzw. Deformation. Zum Ende der Messung bei sehr hohen Amplituden > 500 Pa zeigte sich der Beginn des nicht-LVB, welcher ungefähr bei 100 Pa begann. Das Verlustmodul G'' befand sich im gesamten Messbereich oberhalb des Speichermoduls G' , d.h. der viskose Anteil dominierte den elastischen Anteil. Anhand des Phasenverschiebungswinkels des Hydrogels innerhalb des LVB mit einem Wert von $\delta = 50^\circ$ ließ sich diese Aussage bestätigen. Ein vollkommen elastisches Material besitzt einen Winkel von 0° , ein vollkommen viskoses einen von 90° . Ein Winkel δ von 50° entspricht eher einem physikalisch vernetzten, fließenden Hydrogel. Bei einem chemisch vernetzten Hydrogel würde man einen niedrigeren Phasenwinkel erwarten, da dort der elastische Anteil überwiegt.

Für den Frequenz-Sweep wurde eine konstante Amplitude von 10 Pa (innerhalb des LVB) gewählt. Der Schnittpunkt der beiden Module G' und G'' lag bei einer Frequenz von 2,4 Hz. Oberhalb dieser Frequenz, welche im Bereich eines langsam abrollenden Autoreifens also einer langsamen Rotation liegt, zeigte das Hydrogel verstärkt elastisches Verhalten, da in diesem Bereich das Speicher-Modul G' überwog. Unterhalb dieser Frequenz dominiert das Fließverhalten, also der viskose Anteil mit dem Verlustmodul G'' . Der Schnittpunkt von G' und G'' ist eine charakteristische Größe und markiert den Übergang von viskosem zu elastischem Verhalten. Weiterhin kann man durch den Verlauf des Frequenz-Sweeps Aussagen über die Struktur des Materials treffen. Rheologisch betrachtet ist das wässrige System aus **5** und **25** eine Paste (verschlaufte Lösung), da sich die Module mit der Frequenzvariation schnitten. Ein 3-D Netzwerk, also ein chemisches Gel, würde einen parallelen Verlauf von G' und G'' hervorrufen, bei dem G' immer oberhalb von G'' verlaufen würde. Bei einer Flüssigkeit (gelösten Partikeln) würde ständig G'' oberhalb von G' liegen.¹⁵⁵

Es wurde versucht, einen natürlichen Glaskörper rheologisch in einem Oszillationsexperiment zu vermessen, indem eine menschliche Probe aufgetaut und auf das Viskosimeter aufgetragen wurde. Der Gefrier-Auftau-Prozess schadete dem Material so sehr, dass die gesamte viskoelastische Struktur bereits zerstört war und die Messungen keine vergleichbaren Ergebnisse lieferten. Messungen direkt nach der Entnahme des Glaskörpers aus dem lebenden Organismus konnten nicht vorgenommen werden.

3.1.4 Synthese von Wirt-Gast-Hydrogelen mit alternativ vernetzten CD-Polymeren und adamantylhaltigen Copolymeren

Die vorigen Abschnitte zeigten, dass sich stabile Hydrogele aus mit Epichlorhydrin **3** vernetzten CD-Polymeren **5** und adamantylhaltigen Copolymeren **25** herstellen ließen. Durch Verwendung von Diepoxiden sollte das toxische Epichlorhydrin **3** als Vernetzer durch ungiftigere Stoffe ersetzt werden. Dazu wurden CD-Polymere mit drei verschiedenen Diepoxiden vernetzt (Abb. 55).

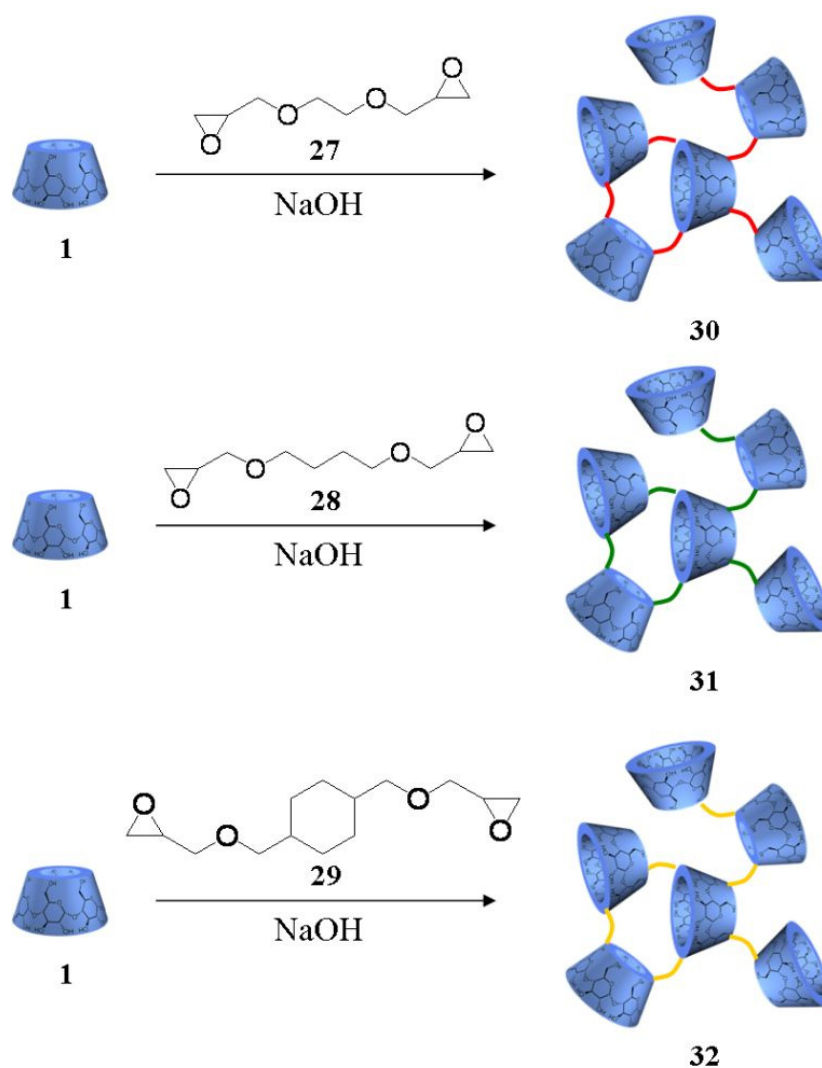


Abb. 55: Synthese von kugelförmigen CD-Polymeren **30-32** mit alternativen Vernetzern **27-29**.

Die CD-Polymere wurden ohne Zugabe von Toluol **2** in Natronlauge mit 200mol% Diepoxid-Vernetzer **27-29** in einer Reaktionszeit von 1 Stunde 40 Minuten synthetisiert. Bei einer längeren Reaktionszeit oder einer höheren Konzentration an Vernetzer **27-29** entstanden nur in Wasser unlösliche, zu stark vernetzte CD-Polymere. Die erhaltenen CD-Polymere **30-32** wurden wie in der bereits vorher beschriebenen Methode gereinigt, gegen MWCO 8000

dialysiert und gefriergetrocknet. Zur Charakterisierung der mit Diepoxiden **27-29** vernetzten CD-Polymere **30-32** wurde zunächst das Brechungsindexinkrement dn/dc und damit das mittlere Molekulargewicht M_n mittels AF4 bestimmt. Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse.

Tabelle 5: Übersicht über das Brechungsindexinkrement dn/dc und das mittlere Molekulargewicht M_n von alternativ vernetzten CD-Polymeren **30-32** nach der Aufreinigung mittels Dialyse.

CD-Polymer	Brechungsindexinkrement dn/dc	mittleres Molekulargewicht M_n / $g \cdot mol^{-1}$
30	0,14	38k
31	0,15	73k
32	0,15	36k

Es ist auffällig, dass nur mit dem Vernetzer **28** 1,4-Butandioldiglycidylether ein hohes Molekulargewicht von ca. $70k \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ erreicht wurde, welches im Bereich der Molekulargewichte der mit **3** vernetzten CD-Polymere **4,5** liegt.

Mit den erhaltenen CD-Polymeren **30-32** wurde in wässriger Lösung durch Vermischung mit **25** in einer Konzentration von je $50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ Hydrogele hergestellt, die viskosimetrisch vermessen wurden (Abb. 56).

Die Fließkurven der einzelnen Hydrogele aus **25** und einem der alternativ vernetzten CD-Polymere **30-32** unterschieden sich bei gleichen Messbedingungen und Ansätzen erheblich. So war die Nullscherviskosität η_0 mittels Regression nach dem Cross-Modell für das Hydrogel aus **25** und **32** (CD-Polymer mit größtem, unpolarstem Diepoxidvernetzer **29**) mit $0,026 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ am geringsten. Es war nicht kipp-stabil und zeigte lediglich geringes viskoses Fließen. Ebenso war η_0 für das Hydrogel aus **25** und **30** (CD-Polymer mit dem kleinsten Diepoxidvernetzer **27**) mit $2,62 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ (Cross-Regression) sehr gering. Hier war das Gel ein wenig kipp-stabil und entsprach dem Fließverhalten von Honig. Das beste Resultat erzielte ein Hydrogel aus **25** und **31** (1,4-Butandioldiglycidylether **28** als Vernetzer). Mit einer Nullscherviskosität η_0 nach Cross von $23,62 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ zeigte es zwar eine Stabilität bei Drehung des Probengefäßes aber immer noch ein schnelles Einsetzen des Fließens. Verglichen mit den Ergebnissen für das geeignetste Hydrogel aus **25** und **5** ($\eta_0 = 286 \text{ Pa} \cdot \text{s}$) bei den gleichen Bedingungen ist die Nullscherviskosität aber um das Zehnfache geringer.

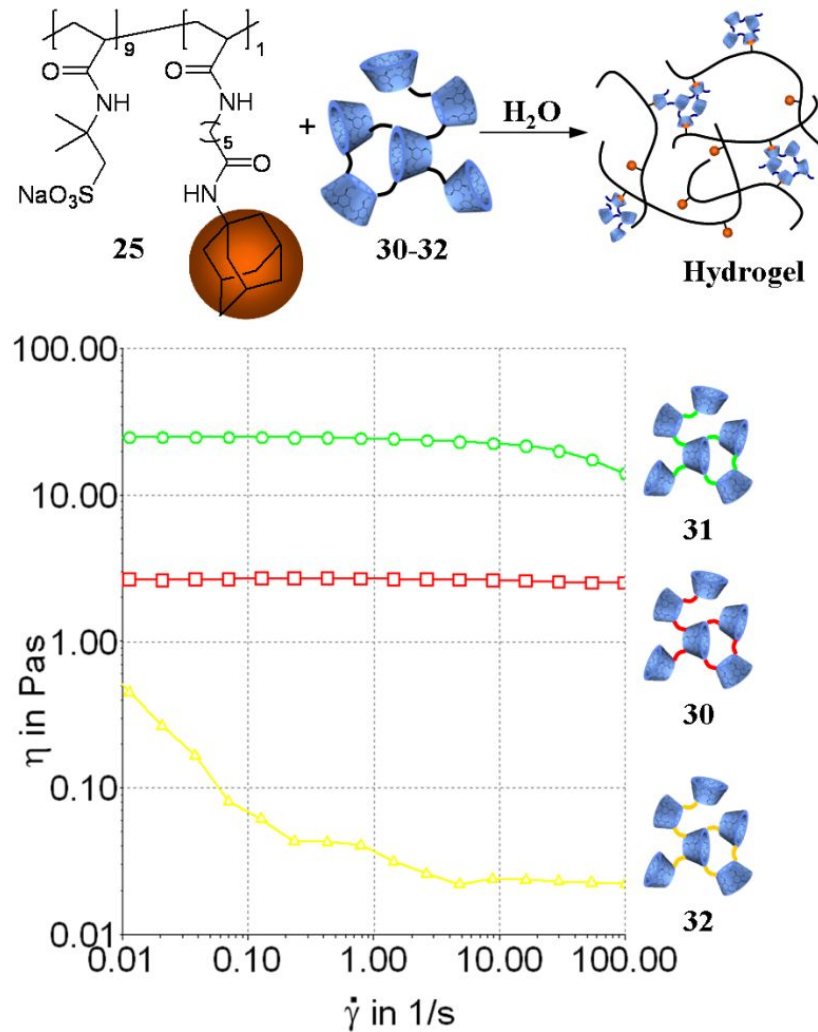


Abb. 56: Fließkurven von Hydrogelen aus **25** und je **30**, **31** oder **32** ($c = 50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$)

Die Reaktivität der Diepoxidvernetzern **27-29** ist geringer als die des Epichlorhydrins **3**, so dass der Vernetzungsgrad im CD-Polymer und die Molekulargewichte der CD-Polymeren sehr viel kleiner im Falle von **30** und **32** oder geringfügig kleiner bei **31** im Vergleich zu den herkömmlich Vernetzten waren. Dadurch wurden bei Vermischung von **30-32** mit Copolymer **25** in wässriger Lösung nur kleinere, leichtere physikalische Netzwerke gebildet als in Kombination mit den herkömmlich hergestellten CD-Polymeren. Dies resultierte in einer geringeren Viskosität des gesamten Wirt-Gast-Hydrogelsystems. Die Viskositäten waren erheblich abhängig vom Molekulargewicht der CD-Polymeren **30-32**, so dass **32** die geringste Nullscherviskosität und **31** die Höchste aufwies. Im Vergleich von **32** zu **30** ist der Vernetzer **29** hydrophober und zeigte somit im Hydrogel die niedrigste Viskosität.

Durch geeignete Zusätze während der Herstellung sollen in einem weiteren Schritt auf Basis von **31** funktionelle CD-Polymeren synthetisiert werden, welche mit sich selbst größere aber

immer noch lösliche Agglomerate bilden können. Die CD-Polymer-Agglomerate bilden dann bei Mischung mit den AMPS-Copolymeren **25** in wässriger Lösung große, schwere assoziative Netzwerke, so dass die Viskosität des Gesamtsystems steigen soll. Ein geeignetes Mittel wäre die kovalente Bindung von Adamantylgruppen an CD-Polymere. So könnte durch intermolekulare Wirt-Gast-Wechselwirkungen größere CD-Polymer-Komplexe gebildet werden (Abb. 57).

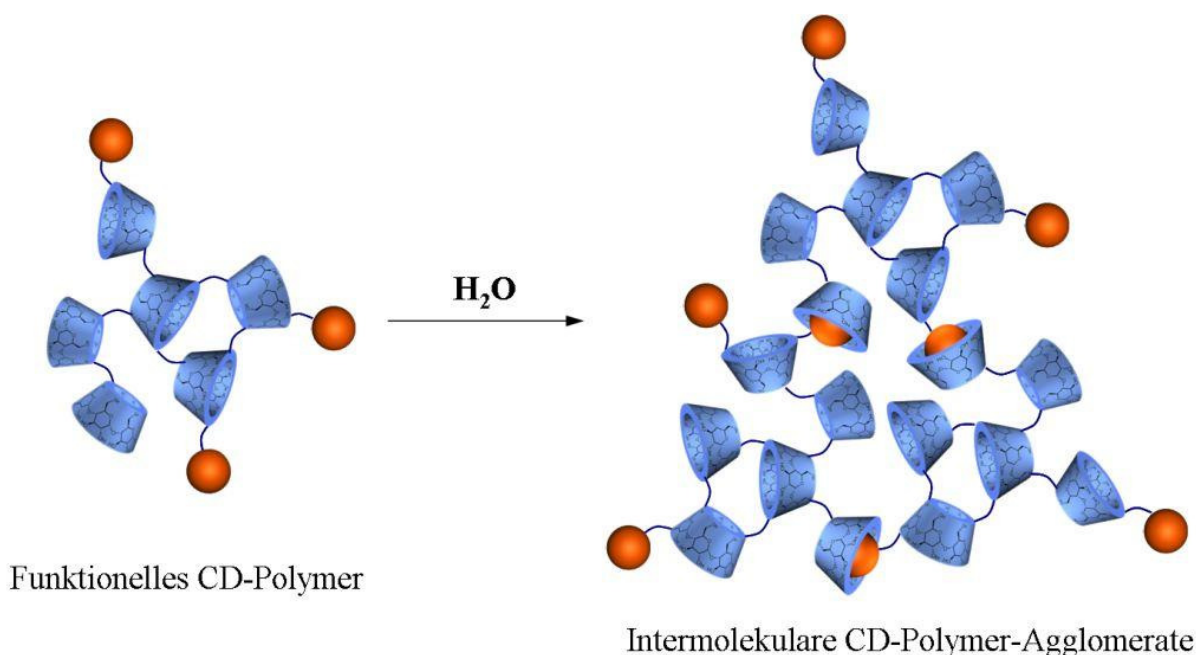


Abb. 57: Schematische Darstellung größerer intermolekularer CD-Polymer-Agglomeraten aus funktionellen CD-Polymeren.

Der Einbau von funktionellen Gruppen an das CD-Polymer kann statistisch während der Synthese der CD-Polymere erfolgen oder polymeranalog danach. Um mehrfaches Reinigen nach den einzelnen Syntheseschritten zu vermeiden, sollten die funktionellen CD-Polymere während der eigentlichen Vernetzung mit **28** hergestellt werden. Damit unter gleichen Reaktionsbedingungen gearbeitet werden konnte, wurde ein gut mit CDs komplexierbares einfaches Epoxid benötigt, welches dann über den gleichen Mechanismus, wie die Vernetzungsreaktion an die CDs, gebunden werden sollte. Ein sehr gut geeignetes Molekül dafür ist 1-Adamantylglycidylether **35**. Die Epoxidgruppe kann im basischen Milieu unter gleichen Bedingungen mit den deprotonierten OH-Gruppen der CDs reagieren wie die Diepoxidvernetzer **27-29**, und die Adamantangruppe ist ein geeigneter Gast um intermolekulare Agglomerate über Wirt-Gast-Wechselwirkungen zu bilden.

1-Adamantanglycidylether **35** wurde über eine zweistufige Synthese nach Shiryaev et al.¹⁵⁶ hergestellt (Abb. 58).

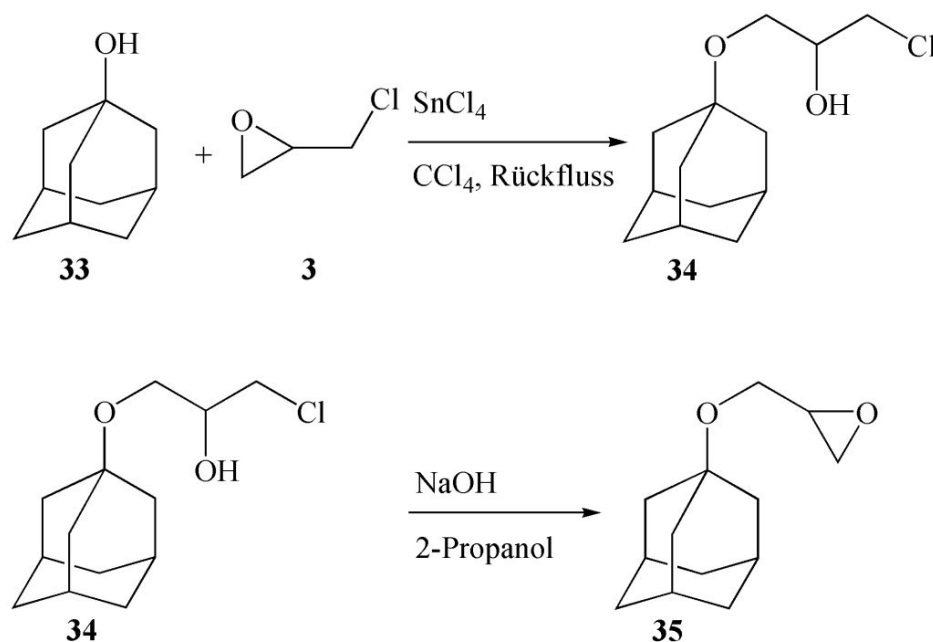


Abb. 58: Syntheschema für die Synthese von 1-Adamantylglycidylether **35** nach Shiryaev et al.¹⁵⁵.

Zuerst wurde 1-Adamantol **33** mit Epichlorhydrin **3** und Zinn(IV)-chlorid in Tetrachlorkohlenstoff für 30 Minuten refluxiert. Danach wurde 1-Adamantan-1-Chlor-2-Hydroxypropylether **34** destillativ gereinigt und anschließend mit Natriumhydroxid zu 1-Adamantanglycidylether **35** umgesetzt. Nach einer letzten Destillation konnte **35** für weitere Reaktionen verwendet werden.

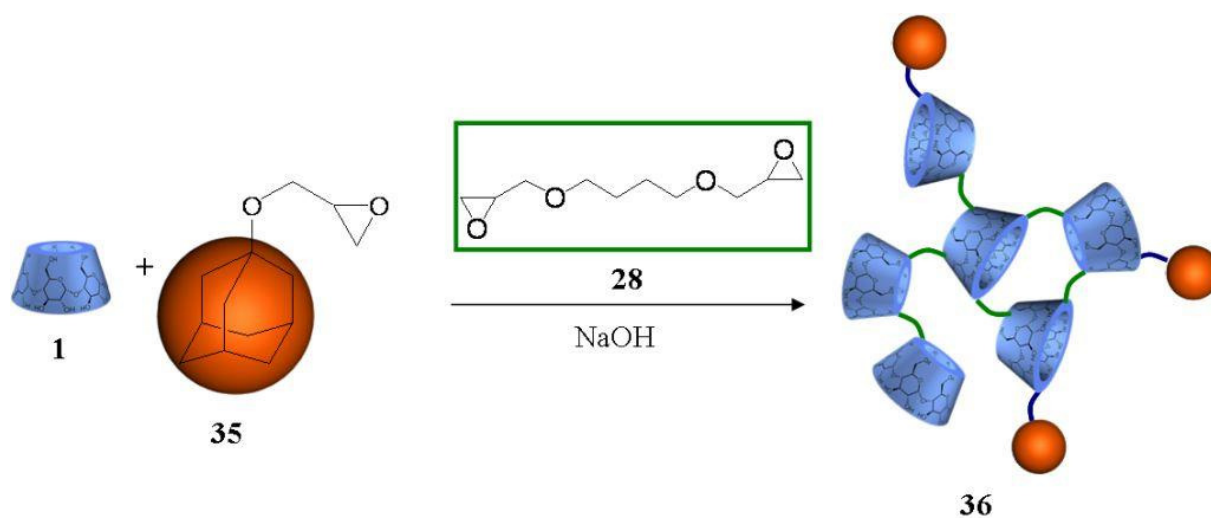


Abb. 59: Synthese von funktionellen CD-Polymeren **36** aus CD **1** und 1-Adamantylglycidylether **35** mit 1,4-Butandiolglycidylether **28** als Vernetzer. Die Vernetzungsstellen sind im CD-Polymer **36** grün, die Adamantylreste als orange Kugeln dargestellt.

Funktionelle CD-Polymere mit Adamantyl-Seitenketten **36** wurden in einem Schritt während der Vernetzung der CDs **1** mit **28** in Natronlauge hergestellt (Abb. 59). Dabei wurde der Anteil an **35** von 5mol% bis 20mol% variiert. Die Aufarbeitung und Charakterisierung von **36** wurde entsprechend der vorigen Synthesen vorgenommen. Das Molekulargewicht der Polymere lag mit jeweils ca. $70\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$ im gleichen Bereich wie bei CD-Polymer **31**, d.h. der Zusatz von **35** hatte nur einen geringen Einfluss auf die Polymerisation. Die Erhöhung der Konzentration von **35** während der Reaktion auf 30mol% resultierte in einem geringeren Molekulargewicht von ca. $30\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$, weil bei einer zu großen Konzentration des 1-Adamantylglycidylethers im Reaktionsgemisch die Vernetzungsreaktion der CDs **1** mit **28** negativ beeinflusst wurde.

Um festzustellen, welche Wirkung nun die Adamantylseitengruppen von **36** auf die Hydrogelbildung mit **25** hat, wurden CD-Polymere mit jeweils unterschiedlichem Anteil an Adamantylgruppen **36** (5-30mol%) mit **25** in wässriger Lösung und einer Konzentration von je $50\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ gemischt und viskosimetrisch untersucht. Die Ergebnisse sind in Abb. 60 dargestellt.

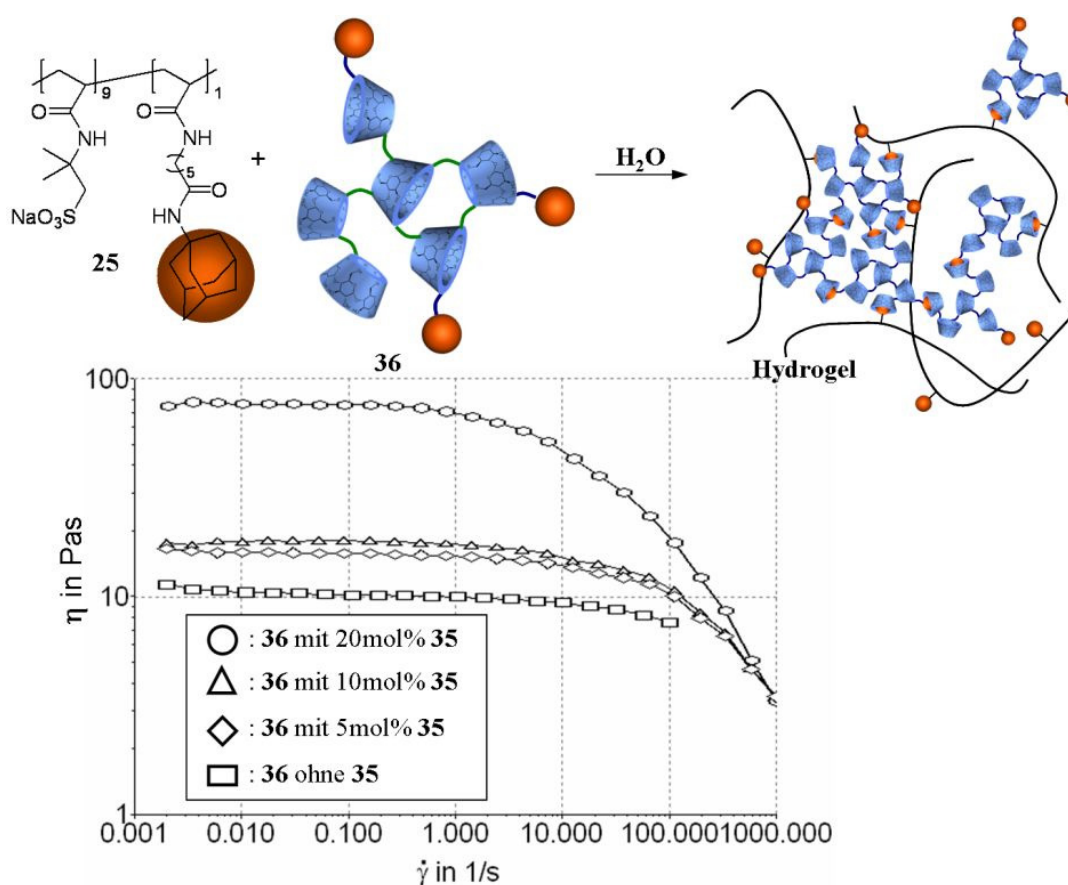


Abb. 60: Fließkurven von **25** und **36** mit variablem Anteil an **35** (5-20mol%) im CD-Polymer in wässriger Lösung ($c=50\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Mit steigendem Anteil an Adamantylgruppen in **36** nahm die Nullscherviskosität in den Hydrogelen mit **25** (bei gleicherbleibender Konzentration von je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) proportional zu. Ohne den Zusatz von **35** zur Synthese von **36** betrug η_0 (Regression jeweils nach Carreau-Yasuda) im Hydrogel mit **25** $10,21 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, bei einem Anteil von $5\text{mol}\%$ **35** galt $\eta_0 = 15,69 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ und bei $10\text{mol}\%$ von **35** war η_0 $17,86 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. Die größte Nullscherviskosität mit $75,81 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ erreichte man bei einem Anteil von $20\text{mol}\%$. Letzteres Hydrogel war kipps stabil und zeigte ähnliche aber leicht schwächere rheologische Eigenschaften wie ein Hydrogel aus **25** und kugelförmigen, dichten CD-Polymeren **5**. Der Einbau von $30\text{mol}\%$ **35** in die CD-Polymere hatte aufgrund des geringen Molekulargewichtes einen gegenteiligen Effekt auf die Viskosität des Hydrogels. In Verbindung mit **25** wurde nur eine Nullscherviskosität η_0 von $2,11 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ im Hydrogel erreicht.

Durch den Einbau von Adamantaneinheiten in die CD-Polymere bildeten diese miteinander Agglomerate, welche wiederum mit den Gastcopolymeren **25** physikalisch vernetzte Hydrogele aufbauten. So wurde eine Möglichkeit gefunden, auch bei der Verwendung von Diepoxiden **30-32** als Vernetzer bei der CD-Polymerisation starke Hydrogele mit den AMPS-Gastcopolymeren **25** zu bilden. Dadurch wurde es möglich das giftige Epichlorhydrin **3** für die Synthese von vernetzten CD-Polymeren durch die Verwendung von Diepoxiden zu ersetzen und trotzdem stabile Hydrogele zu erhalten.

Die Eignung der Materialien **5**, **25** oder **36** muss in externen Forschungsstellen durch cytotoxische in-vivo- und in-vitro-Tests untersucht werden.

3.2 Synthese eines solvatochromen Sensorcopolymers zur Visualisierung der Komplexbildung eines Gastmoleküls mit β -CD

Um die Komplexbildung und Wirt-Gast-Wechselwirkung von CDs und hydrophob modifizierten Gastcopolymeren mit bloßem Auge erkennbar zu machen, sollte durch die Copolymerisation von solvatochromen Comonomeren mit wasserlöslichen Monomeren ein Sensorsystem hergestellt werden. Als Modellverbindung sollte zunächst ein Copolymer auf Basis von NiPAAM mit LCST-Eigenschaften hergestellt werden.

3.2.1 Synthese eines solvatochromen LCST-Copolymers auf Basis von NiPAAM als Modellverbindung

Zuerst musste ein solvatochromer Farbstoff mit einer polymerisierbaren Gruppe versehen werden, der sich für die Komplexbildung durch CDs eignete. Brooker's Merocyanin (Abb. 17) schien ein geeigneter Farbstoff zu sein. Die Methylgruppe am Stickstoffatom kann mit einer radikalisch polymerisierbaren Gruppe funktionalisiert werden, und die hydrophoben Benzolringe im konjugierten π -System können mittels CDs komplexiert werden.

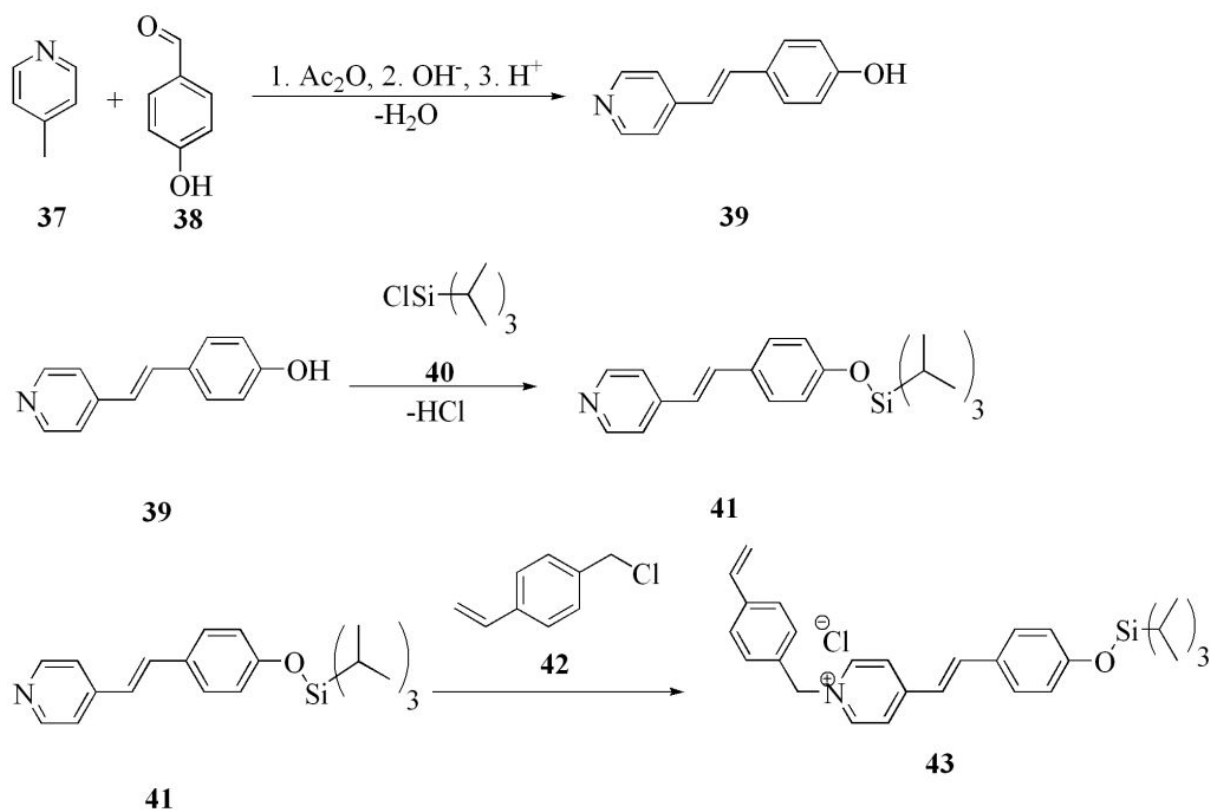


Abb. 61: Synthese eines radikalisch polymerisierbaren, solvatochromen Farbstoffmonomers **43**.

Durch eine dreistufige Syntheseroute konnte die geschützte Vorstufe eines polymerisierbaren solvatochromen Monomers 4-((*E*)-2-{4-[(triisopropylsilyloxy]phenyl}ethenyl)-1-(4-vinylbenzyl)pyridin chlorid **43** hergestellt werden (Abb. 61). Zuerst wurde 4-Methylpyridin **37** mit *p*-Hydroxybenzaldehyd **38** in Essigsäureanhydrid zu 4-[(*E*)-2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenol **39** umgesetzt. Die phenolische OH-Gruppe von **39** wurde mit Triisopropylchlorsilan **40** vor weiteren Nebenreaktionen geschützt. Danach wurde der Pyridin-Stickstoff von **41** mit 1-(Chlormethyl)-4-vinylbenzol mit einer radikalisch polymerisierbaren Gruppe funktionalisiert, um das solvatochrome Farbstoffmonomer **43** zu erhalten. Die Entschützung der OH-Gruppe von **43** wurde nach erfolgreicher Copolymerisation mit wasserlöslichen Comonomeren polymeranalog mit Tetrabutylammoniumfluorid (TBAF) durchgeführt. Die Copolymerisation mit NiPAAM **44** und die Entschützung sind in Abb. 62 dargestellt.

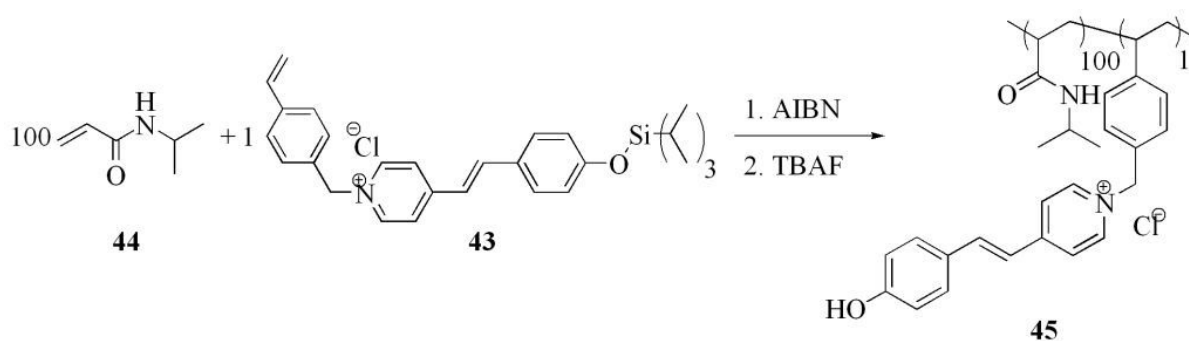


Abb. 62: Copolymerisation von **44** und **43** und polymeranaloge Entschützung eines solvatochromen Polymers **45**.

Der Einfluss des Farbstoffes auf die Farbigeit der Lösung war sehr stark, so dass nur ein hundertstel von Monomer **43** in das NiPAAM-Polymer einpolymerisiert werden musste. Das Molekulargewicht M_n des Polymers betrug $13,5\text{ k g}\cdot\text{mol}^{-1}$ und der Einbau des Farbstoffes wurde durch schwache, breite Signale im Bereich von 6,5-7,5 ppm im $^1\text{H-NMR}$ nachgewiesen.

Copolymer **45** besitzt aufgrund seiner Struktur mehrere schaltbare Eigenschaften. Durch den Hauptbestandteil NiPAAM zeigt **45** thermosensitives Verhalten, d.h. unterhalb der LCST ist es sehr gut löslich und oberhalb dieser fällt es in wässriger Lösung aus. Die Phenolische OH-Gruppe macht **45** pH-sensitiv, d.h. in der protonierten Form ist die wässrige Polymerlösung anders gefärbt als in der deprotonierten Form. Außerdem wird der Farbstoff in seiner deprotonierten Form solvatochrom (Abb. 17). Verschiedene polare Lösungsmittel und

Umgebungen favorisieren einen anderen Grundzustand, welcher eine andere Farbigkeit der Lösung hervorruft (Abb. 63).

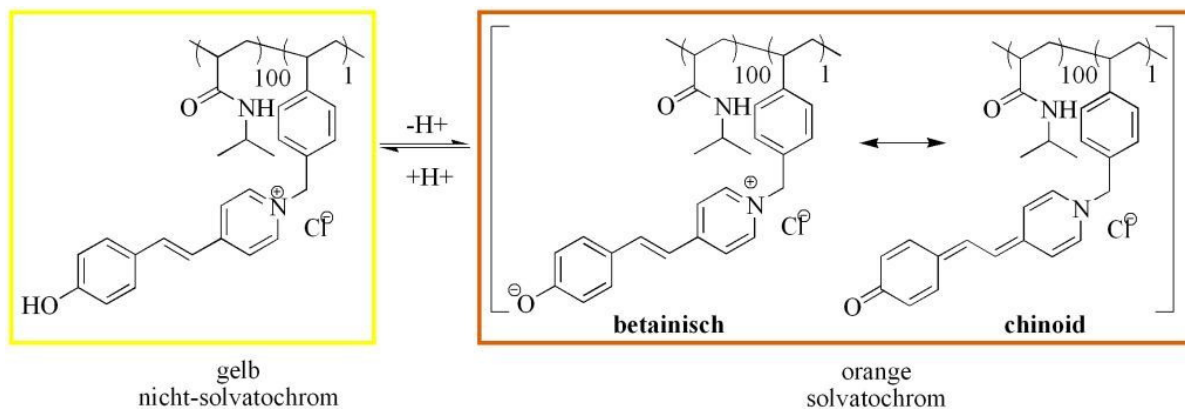


Abb. 63: Übersicht über die verschiedenen Strukturen von Copolymer **45**.

Eine Lösung des protonierten Copolymers **45** war gelb und nicht solvatochrom. Wurde **45** durch Basenzugabe deprotoniert, zeigte die Lösung solvatochromes Verhalten. In Wasser war die Lösung von **45** orangefarben. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die absorbierten Wellenzahlen in verschiedenen Lösungsmitteln und Strukturen; die Lösung wies die entsprechende Komplementärfarbe auf.

Tabelle 6: Maximale Absorptionsenergie von Copolymer **45** bei verschiedenen pH-Werten im Vergleich mit dem freien Farbstoff (Brooker's Merocyanin) in Chloroform und Wasser.

Substanz	ν/cm^{-1} (Chloroform)	ν/cm^{-1} (Wasser)
Brooker's Merocyanine ¹⁰⁹	16130	22620
Copolymer 45 (deprotoniert)	18380	21740
Copolymer 45 (protoniert)	26000	26000

Im deprotonierten Zustand zeigte **45** ähnliches solvatochromes Verhalten wie der freie Farbstoff, nur in Chloroform war die Absorption etwas geringer. Die Lösung war nicht türkis wie die des freien Farbstoffes sondern violett. Im polaren Lösungsmittel war die Lösung

entsprechend des freien Farbstoffes auch orange. Die nicht-solvatochrome Form von **45** blieb unabhängig von der Polarität des Lösungsmittels gelb.

In einem weiteren Experiment wurde das thermosensitive Verhalten einer wässrigen Lösung ($c = 5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) von **45** in einem Trübungsphotometer untersucht. Dazu wurde die Probelösung in einer Glasküvette unter ständigem Rühren in einem Temperaturbereich von 10°C bis 85°C mit Heiz- bzw. Kühlrate von $1^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ aufgeheizt und sofort wieder abgekühlt. Die Kurve der Transmission τ gegen die Temperatur dieser Messung ist in Abb. 64 dargestellt.

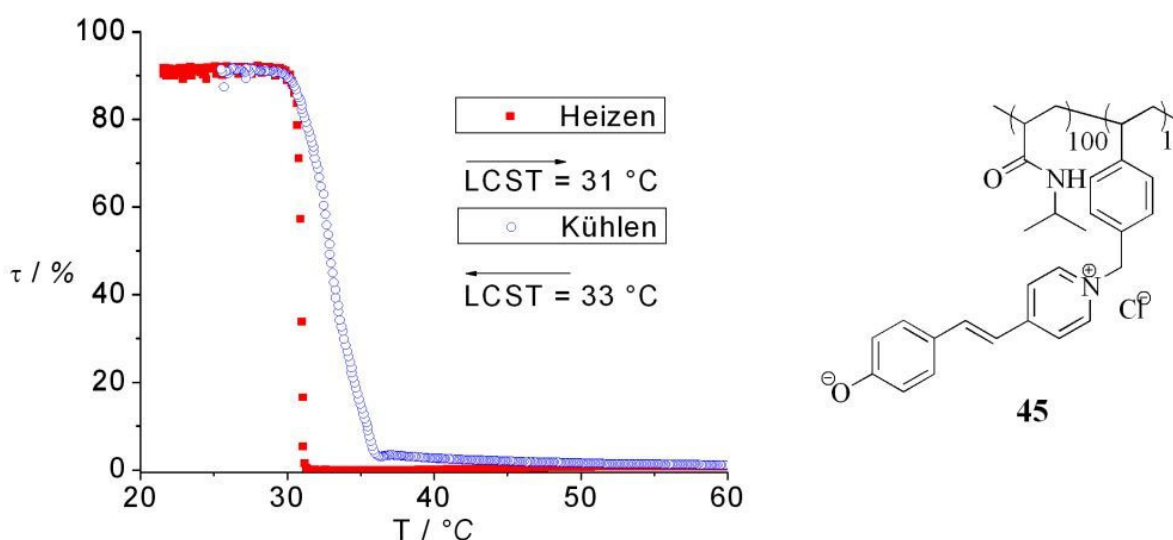


Abb. 64: Auftragung der Transmission τ einer wässrigen Lösung von **45** ($c = 5 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) gegen die Temperatur während des Aufheizens (rot) und des Abkühlens (blau).

Copolymer **45** zeigte mit einer LCST von durchschnittlich 32°C das gleiche thermosensitive Verhalten wie eine reine Lösung von PNiPAAM. Da nur sehr wenig hydrophobe solvatochrome Farbstoffmonomere im Verhältnis zu NiPAAM eingebaut wurden (Verhältnis: 1:100), konnte das hydrophobe Comonomer keinen Einfluss auf die LCST nehmen. Bei einem höheren Anteil von **43** im Copolymer wäre mit steigendem hydrophobem Anteil eine Erniedrigung der LCST zu erwarten gewesen.

Beobachtete man die wässrige Lösung von **45** mit bloßem Auge während des Heizens oder Kühlens, wurde der Einfluss der LCST auf die solvatochromen Seitenketten von **45** deutlich.

Beim Überschreiten oder wieder Unterschreiten der LCST änderte sich die Farbe der Copolymerlösung. Dieser Effekt ist in Abb. 65 zu sehen.

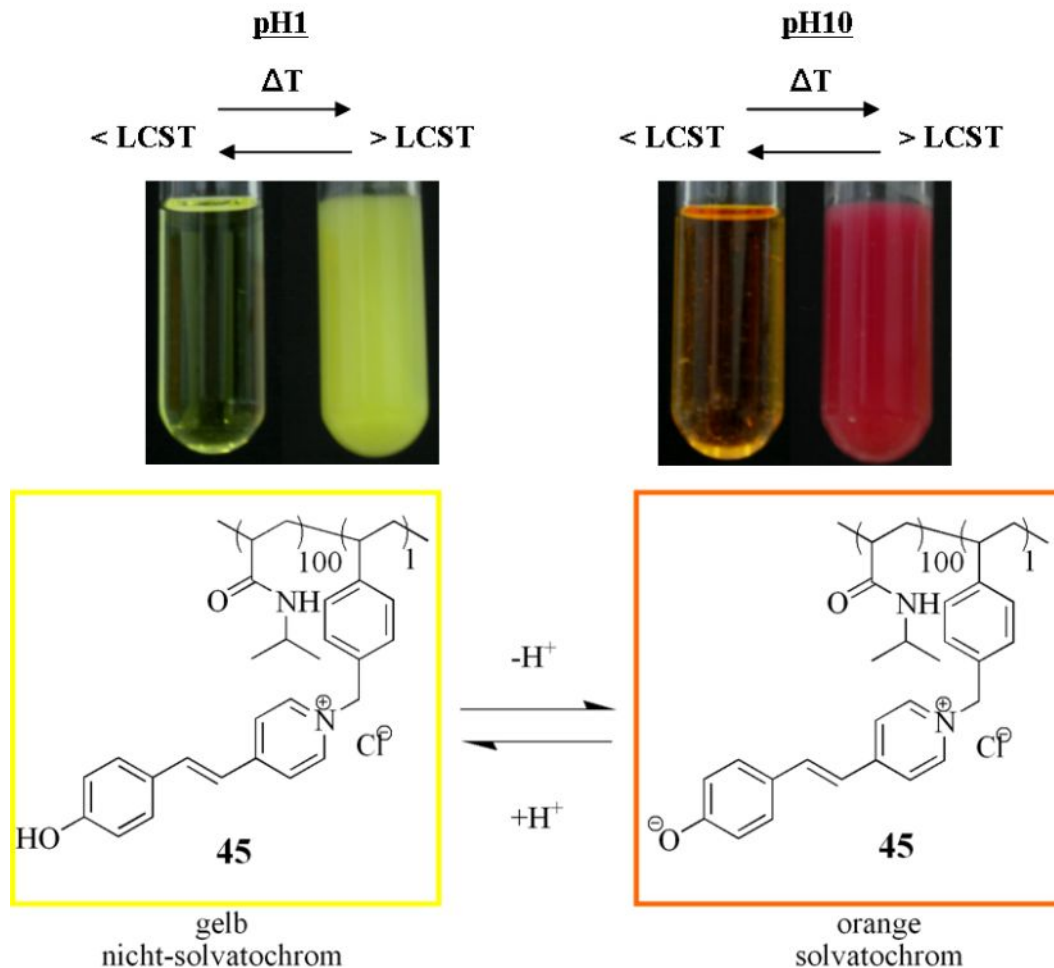


Abb. 65: Solvatochromes Verhalten einer wässrigen Lösung von Polymer **45** ($c = 5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$) ober- und unterhalb der LCST bei verschiedenen pH-Werten.

In seiner deprotonierten solvatochromen Form änderte **45** mit dem Phasenübergang seine Farbe von einer orangefarbenen Lösung in eine rote Suspension. Neben der Trübung der Lösung konnte der Phasenübergang somit durch Einbau von Monomer **43** in **45** deutlich über eine Farbänderung angezeigt werden. **45** in seiner protonierten Form zeigte demnach beim Überschreiten der LCST keine Farbänderung beim Ausfallen.

Beim Phasenübergang mit der LCST bildeten sich in der Lösung von Copolymer **45** immer zunehmend Agglomerate des Polymers, welche nicht mehr wasserlöslich waren. Durch die Bildung der Agglomerate wurde der eingebaute Farbstoff von einer hydrophilen Umgebung in wässriger Lösung in eine hydrophobere innerhalb der Polymerdomänen überführt. Ein

anderer Grundzustand wurde dadurch besser stabilisiert, und die Farbe verschob sich bathochrom nach Rot. Dieser Farbwechsel war reversibel, da bei erneutem Abkühlen das Polymer **45** wieder gelöst wurde, und sich eine hydrophile Umgebung wieder um den Farbstoff herum eingestellt hatte.

Um den eingebauten Farbstoff als Sensor für die Komplexierung einer hydrophoben Seitenkette durch CDs zu verwenden, wurde das Modellcopolymer **45** in wässriger Lösung mit einem großen Überschuss an CDs und in einer Blindprobe mit Glukose versetzt.

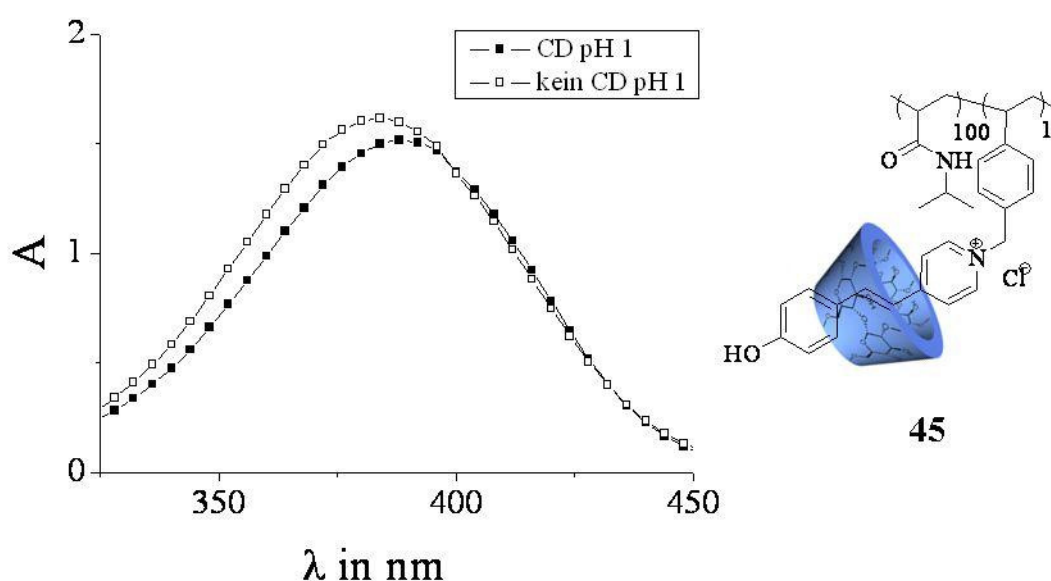


Abb. 66: UV/VIS-Absorption A gegen Wellenlänge λ einer wässrigen Lösung von **45** ($c = 5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) bei pH1 mit (■) oder ohne (□) großen RAMEB-Überschuss. Bei der Probe ohne RAMEB-Zugabe wurde stattdessen Glukose in einem großen Überschuss zugefügt.

Abb. 66 zeigt, dass der Zusatz von RAMEBs bei einem sauren pH-Wert zu einer wässrigen Lösung von **45** nur einen geringen Einfluss auf das UV/VIS-Absorptionsspektrum hatte. Das Absorptionsmaximum verschob sich um 4nm von $\lambda = 384\text{nm}$ auf 388nm . Die Lösung blieb gelb. Da die deprotonierte Form von **45** nicht solvatochrom ist, war dieses Ergebnis zu erwarten.

Die Zugabe von RAMEB in eine wässrige Lösung von **45** im Basischen, also zu der solvatochromen, deprotonierten Form des Farbstoffes, bewirkte einen bathochrome Verschiebung des Absorptionsmaximums um 32 nm von $\lambda = 456\text{nm}$ auf 488nm . Diese

orangefarben, da der Konkurrenzgast alle CDs besetzte und **45** wieder frei in wässriger Lösung vorlag.

Dieses Modellsystem bietet die Möglichkeit mit einer Lösung verschiedene Faktoren zu bestimmen. Sie reagiert durch Farbänderung auf den pH-Wert, die Temperatur, die Polarität des Lösungsmittels und eine Wirt-Gast-Wechselwirkung mit CDs. Durch Einbau des Farbstoffmonomers **43** in die AMPS-Copolymere **25** sollte in einem weiteren Experiment die Gelbildung durch eine Farbänderung visualisiert werden.

3.2.2 Einbau eines solvatochromen Farbstoffmonomers in assoziative Wirt-Gast-Hydrogele

Durch radikalische Polymerisation mit AIBN wurden aus AMPS **22**, dem adamantylhaltigen Gastmonomer **19** und dem solvatochromen Farbstoffmonomer **43** im Verhältnis 9/1/0,1 ein farbiges Gastpolymer **46** hergestellt (Abb. 68).

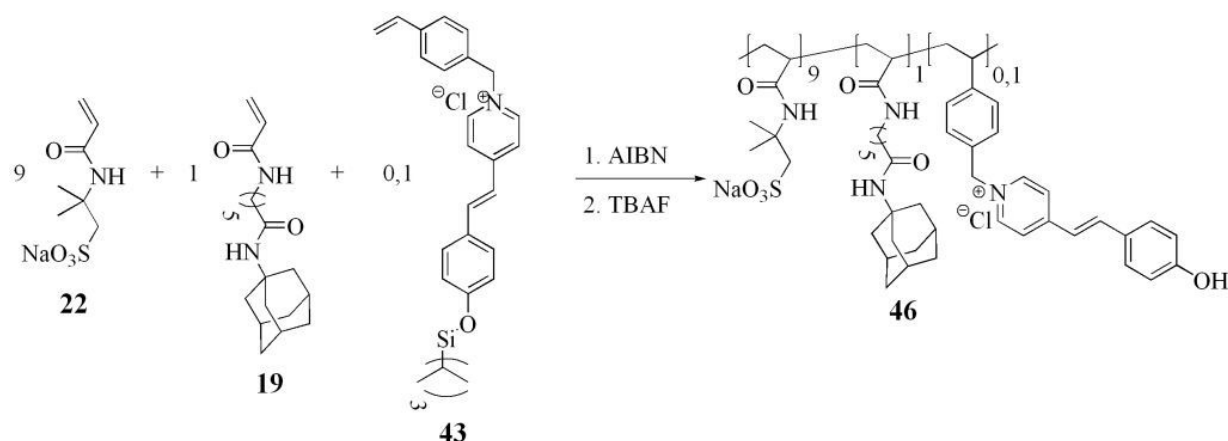
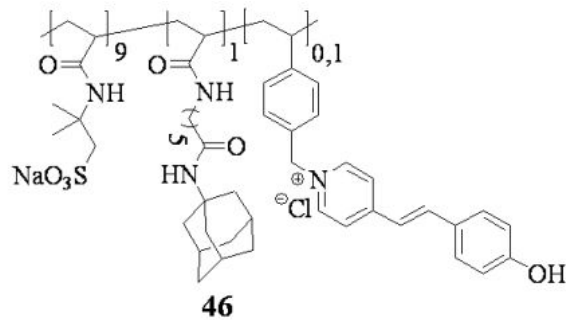


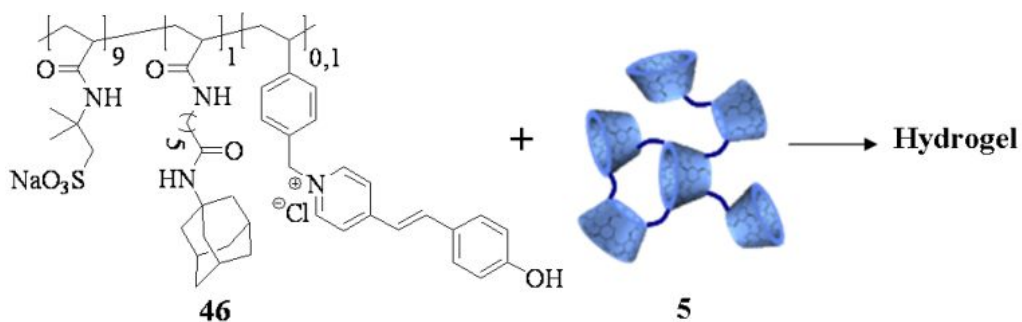
Abb. 68: Synthese eines solvatochromen Gastcopolymers **46** auf Basis von AMPS **22**.

Das farbige Gastpolymer **46** besaß mit einem Molekulargewicht von $M_n = 105\text{k g}\cdot\text{mol}^{-1}$ eine ähnliche Größe wie unmodifizierte Gastcopolymere. Durch Mischung mit kugelförmigen CD-Polymeren **5** wurde in einer pH-10-Pufferlösung mit einer Konzentration von je $50\text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ ein physikalisches Netzwerk gebildet und die Fließkurve dieses Hydrogels in einem Rotationsexperiment ermittelt. Mit einer Nullscherviskosität η_0 von ca. $300\text{ Pa}\cdot\text{s}$ (Regression von τ nach Carreau-Yasuda) lag die Viskosität dieses Systems im gleichen Bereich wie die eines farblosen Hydrogels (Abb. 44).

Durch die Mischung von **46** und **5** sollte es in alkalischer Lösung zu einer Farbänderung von orangefarben zu rot kommen. In Abb. 69 sind Photographien der reinen Polymerlösung und des Hydrogels dargestellt.



wässrige Copolymerlösung bei pH 10



assoziatives Hydrogel bei p10

Abb. 69: Vergleich der Farbigkeit einer Copolymerlösung **46** ($c = 50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ \text{C}$) in pH-10-Pufferlösung mit der Farbe des Hydrogels aus **46** und **5** ($c = 50 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ \text{C}$) in pH-10-Pufferlösung.

Nach Mischung der Polymerlösung **46** mit einer wässrigen Lösung der CD-Polymere **5** kam es unmittelbar zu einer Viskositätserhöhung auf eine Nullscherviskosität η_0 von ca. 300 Pa·s. Dieser Wert befand sich in der gleichen Größenordnung wie der einer unmodifizierten farblosen Probe (Abb. 44) in pH-10-Puffer. Das Hydrogel war kippstabil, d.h. der Einbau des

solvatochromen Farbstoffes **43** hat an der Struktur des Gastcopolymers fast nichts geändert. Bei der Komplexbildung zwischen beiden Komponenten kam es aber leider nicht zu der erwarteten Farbänderung. Das Hydrogel aus **5** und **46** blieb wie auch die Copolymerlösung von **46** orangefarben gefärbt (Abb. 69) und zeigte keine zu erwartende Rotverschiebung. Freies β -CD **1** hat eine Komplexbildungskonstante von ca. 700 M^{-1} mit (E)-stilbenoiden Systemen⁷³. Die hydrophoben Kavitäten der CD-Polymere **5** bildeten aufgrund der höheren Komplexbildungskonstante von 4580 M^{-1} eher mit den adamantylgruppentragenden Seitenketten von **46** stabile Einschlussverbindungen für den Aufbau des assoziativen Netzwerkes, so dass die Umgebung um den solvatochromen Farbstoff auch bei Komplexbildung mit den Seitenketten von **46** hydrophil blieb.

Die Verwendung von Gastcopolymeren (z.B. **45**), welche nur Farbstoffgruppen trugen, führte aufgrund des geringen Einbaus der Farbstoff-Seitenketten in das Copolymer und der schwachen Komplexbildungskonstante ebenfalls nicht zu einer stabilen Bildung eines physikalischen Netzwerkes. Bei Erhöhung des Anteils an Farbstoffmonomer **43** während der Copolymersynthese wurden nur geringe Molekulargewichte oder sehr kurze Oligomere synthetisiert, welche ebenfalls nicht für die Hydrogelbildung benutzt werden konnten.

Dieses Copolymersystem aus solvatochromen Seitenketten und wasserlöslichen Comonomeren konnte nicht als Komplexbildungssensor für die Bildung von Hydrogelen verwendet werden. Die Modellverbindung **45** zeigte dennoch, dass eine Komplexbildung mit CDs mit bloßem Auge sichtbar gemacht werden konnte. Die Verwendung und Synthese eines solvatochromen Farbstoffmonomers mit einer größeren Affinität zu CD kann bei Einbau in hydrophile Copolymere zu stabilen Hydrogelen führen. Dies muss in zukünftigen Arbeiten noch untersucht werden.

4 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde zum ersten Mal ein supramolekular vernetztes Wirt-Gast-Hydrogel auf Basis von hydrophilen adamantylhaltigen Copolymeren und quervernetzten CD-Polymeren synthetisiert. Dieses soll als Glaskörperersatz in der Ophthalmologie eingesetzt werden. Daher wurde der Einfluss von äußeren Faktoren auf rheologische Eigenschaften des Hydrogels in Rotationsexperimenten bestimmt. Um das Hydrogel medizinisch verwenden zu können, muss es in abschließenden in vivo- und in vitro-Tests von externen Forschungsstellen auf seine Bioverträglichkeit geprüft werden.

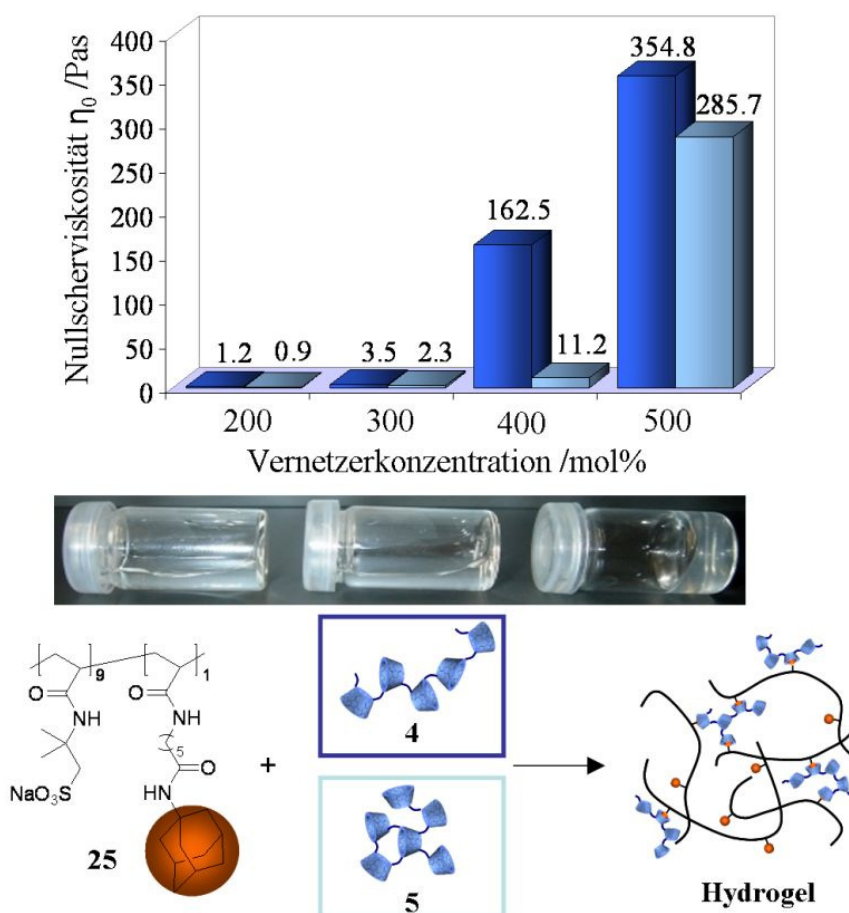


Abb. Z-1: Nullscherviskositäten von Wirt-Gast-Hydrogelen aus **4** oder **5** und **25** (je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) in Abhängigkeit der Vernetzerkonzentration an **3** während der CD-Polymersynthese ($T=20^\circ\text{C}$, $\text{pH}=7$). Fotos der Probengefäße 30s nach Kippung des Gefäßes.

Wasserlösliche Gastcopolymere wurden durch radikalische Copolymerisation mit adamantylhaltigen Acrylamiden **18**, **19**, **20**, **21** und AMPS **22** synthetisiert. Wirt-CD-Polymere **4**, **5** wurden entweder als β -CD-Toluol-Komplex oder direkt als freies β -CD **1** durch Vernetzung mit Epichlorhydrin **3** hergestellt. Dabei wurde die Vernetzermenge an **3**

variiert, um das Molekulargewicht zu beeinflussen. Anhand von AF4/SLS und DLS wurde die Größe und Struktur der erhaltenen CD-Polymere bestimmt. Auf diese Art war es möglich, CD-Polymere mit einer eher linearen Struktur **4** und einer dichten, kugelförmigen Struktur **5** im Molekulargewichtsbereich von 30k-100k g·mol⁻¹ herzustellen. Durch Mischung der Wirt- und der Gastpolymere konnte in wässriger Lösung ein erheblicher Viskositätsanstieg im Vergleich zu Lösungen der Einzelkomponenten erreicht werden (Abb. Z-1).

Die Fließkurven der Hydrogele zeigten alle strukturviskoses Verhalten, was für eine erfolgreiche assoziative Vernetzung der Polymere sprach. Mit steigender Scherrate nahm die dynamische Viskosität ab einer Scherrate von ca. 10s⁻¹ stark ab. Die Wirt-Gast-Wechselwirkung wurde also durch die starke mechanische Beanspruchung des Materials aufgelöst. Da die Unterschiede in den Nullscherviskositäten von Hydrogelen mit **4** und **5** (mit 500mol% **3** bei der Synthese) nicht sehr groß ausfielen, wurde zur Hydrogelsynthese nur **5** verwendet, um zelltoxisches Toluol **2** während der Synthese komplett zu vermeiden.

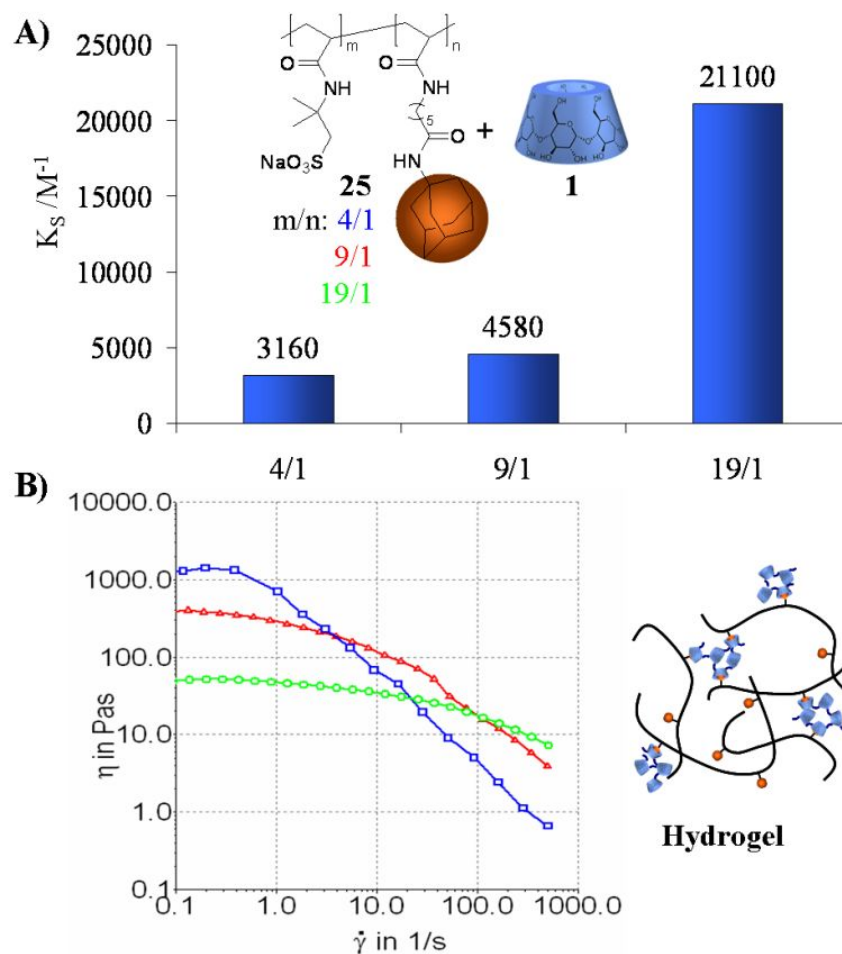


Abb. Z-2: Einfluss des Monomerverhältnisses von **19** und **22** in Copolymer **25** auf die Komplexbildungskonstante mit monomeren CDs **1** (A: $c_{25}=10\text{mM}$, $c_1=1\text{mM}$, $T=20^\circ\text{C}$) und die Fließkurven mit polymeren CDs **5** (B: je 50 mg·mL⁻¹, pH=7, $T=20^\circ\text{C}$)

Die Viskosität des Hydrogels aus **5** und **25** war stark von der Konzentration beider Komponenten in der Lösung abhängig. Eine maximale Nullscherviskosität ergab sich für ein System, bei dem Adamantylgruppen und CD-Einheiten in einer 1:1-Stöchiometrie im Hydrogel vorlagen.

Die Stabilität des Hydrogels war außerdem auch von der Zusammensetzung des adamantylhaltigen Gastcopolymers abhängig. Durch viskosimetrische und mikrokalorimetrisch Messungen wurde eine Abhängigkeit der Stärke des assoziativen Komplexes zwischen **5** und **25** (bzw. **23**, **24** und **26**) und der Länge des Kohlenstoffspacers zwischen Adamantyleinheit und Polymerrückgrat festgestellt. Überdies hatte das Monomerverhältnis von **19** und **22** in Copolymer **25** großen Einfluss auf die Viskosität des Hydrogels und die Komplexstabilität mit β -CD (Abb. Z-2). Ein Hydrogel aus **5** und **25** mit C-6-Spacer und einem Verhältnis von 9:1 war am Besten aufgrund seines viskoelastischen Verhaltens als Glaskörperersatz geeignet, so dass weiter Experimente damit vorgenommen wurden.

Um die Eignung als Glaskörperersatz zu testen, wurde nun die Einwirkung äußerer Faktoren auf das Hydrogel aus **5** und **25** untersucht. Es war im untersuchten, physiologischen Temperaturbereich bis 45°C transparent, stabil nach einer Hochtemperatursterilisation und gegen das zuckerspaltende Enzym *taka-diastase*. Die dynamische Viskosität des Gels nahm nur langsam mit steigender Temperatur ab. Ein plötzlicher Bruch des assoziativen Netzwerkes aufgrund temperaturbedingter Auflösung der Wirt-Gast-Komplexe konnte im untersuchten physiologischen Temperaturbereich nicht beobachtet werden (Abb. Z-3).

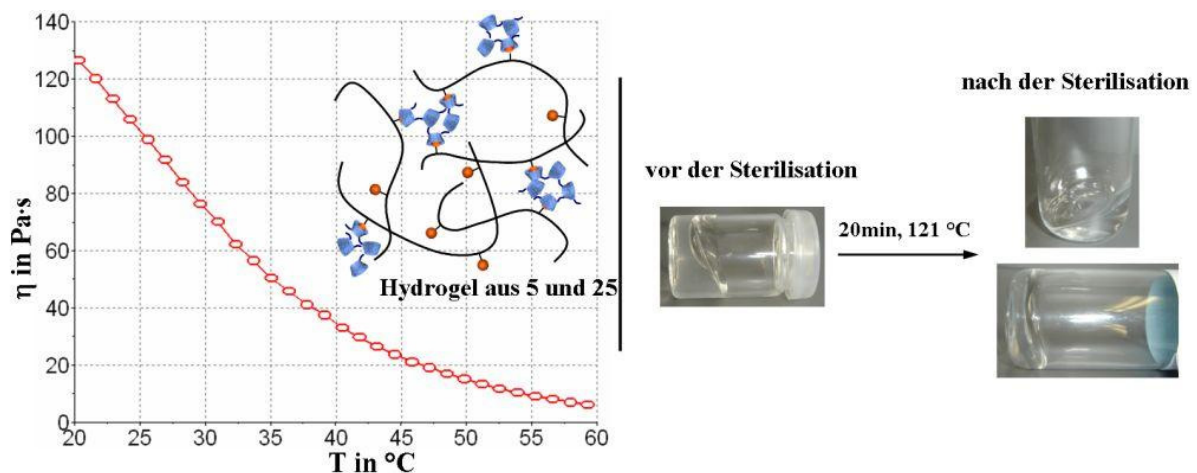


Abb. Z-3: Einfluss der Temperatur auf die viskoelastischen Eigenschaften des Hydrogels aus **5** und **25** (je 50mg·mL⁻¹). Links: Viskositäts-Temperatur-Kurve (Aufheizung) bei einer konstanten Scherrate von 0,5 s⁻¹ in einem geschlossenen Doppelkegelsystem gemessen. Rechts: Hydrogel vor und nach einer Dampfsterilisation bei 121 °C für 20 Minuten.

Bei Einsatz des Hydrogels im lebenden Organismus kann sich stoffwechselbedingt der pH-Wert bzw. die Salzkonzentration an NaCl im Auge verändern oder operationsbedingt eigener Glaskörper im Augapfel verbleiben. Das Hydrogel aus **5** und **25** zeigte im Laborversuch nur eine geringe Abnahme der Viskosität bei verbleibendem Fremdkörper eines Affens oder geringe Konzentrationen an NaCl im Gel. Hohe NaCl-Konzentrationen $> 1\text{M}$ verursachten eine Phasenseparation des Hydrogels vom Wasser. Die Nullscherviskosität η_0 lag mit 290-225 Pa·s in diesen Experimenten im gleichen Bereich wie die unter Standardbedingungen (285 Pa·s). Der von den externen Stellen benutzte PBS-Phosphat-Puffer hatte geringen viskositätserniedrigenden Einfluss auf das Hydrogel. Rheologische Experimente in verschiedenen pH-Puffern bestätigten einen hohen Einfluss des pH-Wertes auf die Stabilität des Wirt-Gast-Hydrogels. η_0 war im pH-10-gepufferten Hydrogel mit 300 Pa·s doppelt so hoch als bei Hydrogelen im Bereich von pH 4-8. DLS-Messungen zeigten, dass sich der mittlere hydrodynamische Durchmesser von **25** durch vollständige Deprotonierung des Polyelektrolyts auf 6,5nm in pH-10 Puffer verdoppelte. Durch die resultierende Aufweitung des Polymerknäuels konnten mehr Adamantyleinheiten fester vom Wirt-CD-Polymer komplexiert werden.

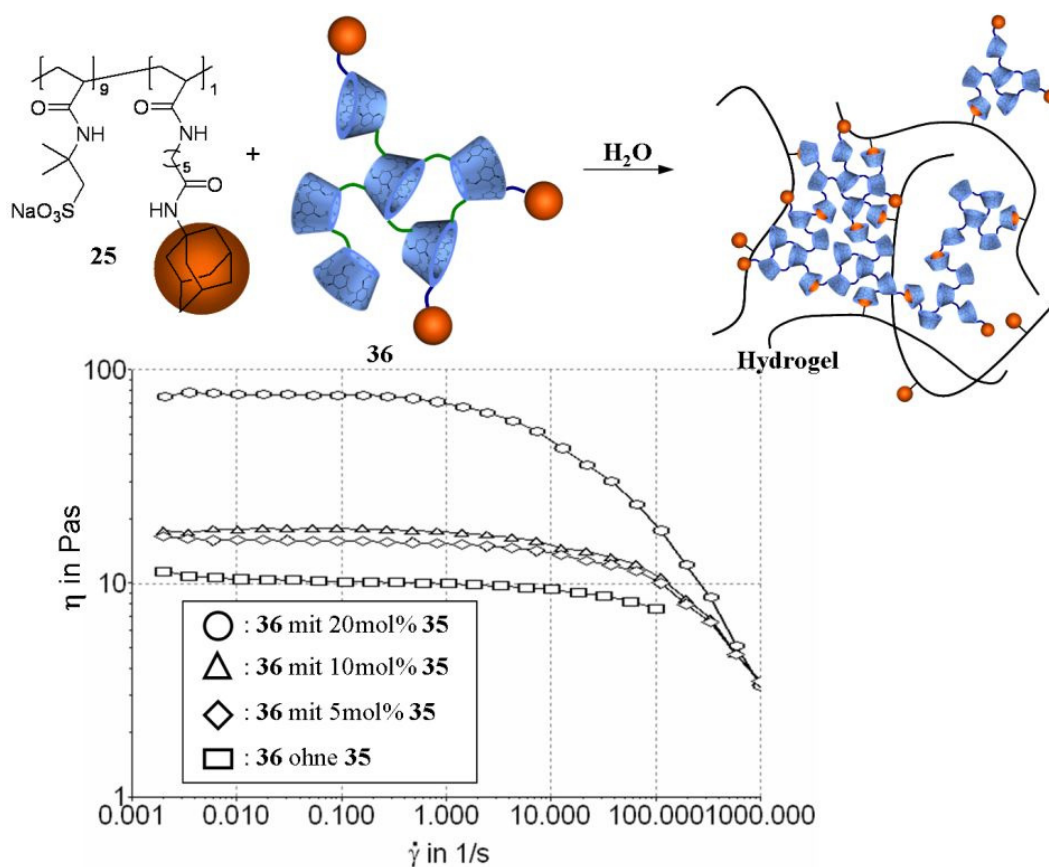


Abb. Z-4: Fließkurven von **25** und **36** mit variablem Anteil an **35** (5-20mol%) im CD-Polymer in wässriger Lösung ($c=50\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$, $T = 20^\circ\text{C}$, $\text{pH} = 7$).

Um auf sehr giftige, cancerogene Stoffe im Wirt-CD-Polymer zu verzichten wurden alternativ Diglycidylether **27-29** zur Vernetzung der CDs verwendet und die rheologischen Eigenschaften der Hydrogele aus diesen CD-Polymeren **30-32** sowie **25** ermittelt. Es stellte sich heraus, dass Butandioldiglycidylether **28** am besten zur CD-Vernetzung geeignet war. Ein Hydrogel aus den so vernetzten CD-Polymeren **31** und **25** besaß strukturviskoses Verhalten bei einer Nullscherviskosität von 23,62 Pa·s.

Zur Steigerung der Viskosität der Hydrogele aus **31** und **25** wurde Adamantylglycidylether **35** während der Vernetzung von **1** mit **28** zugesetzt, so dass CD-Polymere mit Adamantylseitenketten **36** hergestellt wurden. Dadurch konnten sich aufgrund der Wirt-Gast-Wechselwirkung zwischen CD-Polymeren (**36**) intermolekulare Agglomerate bilden. Dies sorgte bei der Vermischung mit **25** in wässriger Lösung für einen Viskositätsanstieg mit steigendem Anteil an Adamantan in **36** (Abb. Z-4).

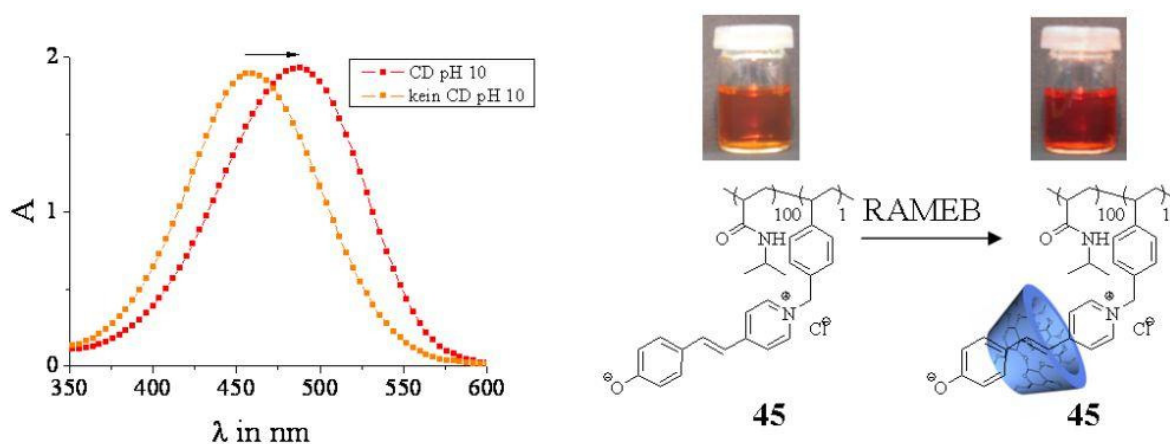


Abb. Z-5: UV/VIS-Absorbanz A gegen Wellenlänge λ einer wässrigen Lösung von **45** ($c=5\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) bei pH10 mit (rot) oder ohne (orange) großen RAMEB-Überschuss. Bei der Probe ohne RAMEB-Zugabe wurde stattdessen Glukose in einem großen Überschuss zugefügt.

Im letzten Teil der Arbeit wurde die Synthese eines solvatochromen Polymers **45** beschrieben, welches zum ersten Mal die Wirt-Gast-Wechselwirkung mit bloßem Auge sichtbar machte. Über eine mehrstufige Synthese erhielt man ein solvatochromes Monomer **43**, welches mit NiPAAM **44** copolymerisiert wurde. Das erhaltene Copolymer **45** machte durch Farbänderung pH-Wertänderungen, Lösungsmittelpolaritäten, LCST-Phasenübergänge und die Wirt-Gast-Wechselwirkung von **45** mit RAMEB mit bloßem Auge sichtbar (Abb. Z-5). Der Einbau von **43** in das adamantylhaltige Gastcopolymer und die Vermischung mit CD-Polymeren **5** machte zwar das Gel orangefarben, konnte aber nicht durch eine bathochrome Rotverschiebung die Wirt-Gast-Wechselwirkung sichtbar machen.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

Die Wacker Chemie stellte uns β -CD sowie RAMEB in pharmazeutischer Qualität zur Verfügung. Dieses wurde bis zur Gewichtskonstanz über Phosphorpentoxid im Feinvakuum getrocknet. Die übrigen Chemikalien wurden von gängigen Produzenten bezogen (z.B. SigmaAldrich, Fluka oder Merck) und wie erhalten eingesetzt.

Lösungsmittel wurden in p.a. Qualität verwendet und bei der Verwendung technischer Reinheit vor der Benutzung destilliert. Zur Anwendung absoluter Lösungsmittel wurde diese mit Standardtrocknungsverfahren gereinigt und danach über Molekularsieb aufbewahrt. Bei Viskositätsmessungen und mikrokalorimetrische Experimenten wurde Millipore-Wasser verwendet. Für chemische Reaktionen in wässriger Phase wurde bidest. Wasser benutzt.

5.2 Arbeitsgeräte und Methoden

500 MHz ^1H -NMR-Spektren sowie **125 MHz ^{13}C -NMR-Spektren** wurden mit einem Bruker Avance DRX 500 aufgenommen. Bei Verwendung von DMSO- d_6 und D_2O wurden die chemischen Verschiebungen auf das entsprechende Lösungsmittelsignal bezogen. Bei der Aufnahme von Spektren in CDCl_3 wurde TMS als interner Standard zugesetzt.

Die **rheologischen Messungen** wurden mit einem Rheometer des Typs Mars II der Firma Thermo-Fisher-Scientific vorgenommen. Dazu wurde entweder der Platte-Platte-Aufbau mit PP35Ti (D=35mm) oder ein Doppelkegel-Aufbau mit MP60/DC 2° (D=60mm) und Deckel verwendet. Die Temperatur wurde mittels eines Thermostaten DC30/ K10 der Firma Thermo-Fischer-Scientific geregelt. Die Experimente wurden sowohl im Rotations- als auch im Oszillationsmodus durchgeführt

Molekulargewichtsverteilungen wurden durch **AF4 Messungen** gekoppelt mit SLS bestimmt. Der Messaufbau bestand aus einem Wyatt ECLIPSE2 in Kombination mit einem Brechungsindexdetektor Wyatt OPTILAB rex und einem miniDAWN TREOS für SLS. Die

Auswertung der Molekulargewichtsverteilungen erfolgte mit der Software ASTRA Version 5.3.2.10.

DLS Messungen wurden mit einem Malvern Zetasizer Nano: Nano ZS ZEN 3600 bei einer Temperatur von 20°C in PS-Einwegküvetten ausgeführt. Die Partikelgrößenverteilung wurde von einer Dekonvolution der gemessenen Intensitäts-Autokorrelationsfunktion der Probe mittels des *General-Purpose-Mode-Algorithmus* (nicht-negative Methode der kleinsten Quadrate) als Teil der DTS Software berechnet. Jedes Experiment wurde mindestens fünfmal nacheinander durchgeführt. Der hydrodynamische Durchmesser der Partikel wurde anhand eines sigmoidalen Fit der gemessenen Durchmesser errechnet.

Zur Aufreinigung mittels **Flash-Chromatographie** wurde eine *CombiFlash*[®] R_f der Firma TELEDYNE ISCO verwendet. Es wurden *RediSep* 120 g Säulen aus Kieselgel der Firma TELEDYNE ISCO bei einer Flussrate von 85 mL·min⁻¹ im entsprechenden Lösungsmittelgemisch benutzt. Nach erfolgreicher Trennung wurde das Lösungsmittel der zugeordneten Fraktionen am Rotationsverdampfer entfernt und das Produkt im Feinvakuum getrocknet.

DSC-Messungen wurden mit einem Mettler DSC-30 Instrument in einem Temperaturbereich von -20 bis 200 °C bei einer Heizrate von 10 °C/min durchgeführt. Die Glastemperaturen wurden als Durchschnittswert aus drei Durchgängen unter Anwendung der Mittelpunktsmethode ermittelt. Zur Kalibrierung wurden Zinn-, Indium- und Zink-Standards verwendet.

GPC-Messungen in DMF wurden mit einem GPC MAX VE2001 der Firma Viscotek mit einem Säulenset aus einer Viscotek H_{HR}-H Vorsäule (6 mm x 4 cm) sowie zwei Viscotek TSK GMH_{HR}-M Trennsäulen (7,8 mm x 30 cm) durchgeführt. Bei den verwendeten Detektoren handelte es sich um einen Viscotek VE 3500 RI Detektor und ein Viscotek Viscometer Model 250. Eluiert wurde bei 60 °C und einem Fluss von 1 mL·min⁻¹. Zur universellen Kalibrierung wurden Polystyrolstandards verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software OmniSEC 5.0.

Die Aufnahme der **EI-Massenspektren** erfolgte mit einem Varian MAT 311A Massenspektrometer.

Die **IR-Spektren** wurden mit einem Fourier-Transformations-IR-Spektrometer FT-IR-5SXB der Firma Nicolet aufgezeichnet.

C,H,N-Elementaranalysen wurden im Pharmazeutischen Institut der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf durchgeführt.

Die **mikrokalorimetrischen Titrations** wurden mit einem isothermen Kalorimeter vom Typ VP-ITC der Firma Microcal durchgeführt. Zur Herstellung der Lösungen von Wirt- und Gastkomponente wurde Millipore-Wasser verwendet. Die Konzentration der Wirtlösung betrug entweder $1 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, die Konzentration der Gastlösung lag bei $10 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$. Während des Experiments wurde die Gastlösung mit 25 Injektionen bei einem Volumen von je $10 \mu\text{l}$ in die mit der Wirtlösung gefüllte Messzelle durch eine Spritze injiziert. Die Temperatur betrug $25 \text{ }^\circ\text{C}$ bei einer Rührerdrehzahl von 300 min^{-1} . Jede Injektion erfolgte über einen Zeitraum von 20 s , wobei die Zeit zwischen zwei Injektionen 4 Minuten betrug. Die Verdünnungswärme wurde in einer gesonderten Blindprobe durch Injektion des Gastes in Millipore-Wasser bestimmt und von dem ermittelten Wärmefluss abgezogen. Die Auswertung der erhaltenen Daten erfolgte mit einer von Microcal modifizierten Version der Software Origin.

Gefriertrocknungen erfolgten an einer Anlage der Firma Christ bestehend aus der Trocknungseinheit vom Typ Alpha 1-4 LDplus und einer Drehschieber-Vakuumpumpe Modell 6 der Firma Vacuubrand.

Dialysen wurden mit Schläuchen aus regenerierter Cellulose der Firma Roth aus der Serie Spectra Por 6 mit einem MWCO von 3500 oder 8000 für mindestens fünf Tage bei täglichem Wasserwechsel durchgeführt.

Trübungs- und Transparenzmessungen wurden mit einem TP1 Trübungsphotometer in einem Temperaturbereich von minimal 10 bis maximal $90 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt. Die Transparenz der Proben wurde unter ständigem Rühren mit einem spannungsregulierten Halbleiterlaser und einer Silicium-Photodiode bei einer Wellenlänge von 500 nm und einer Heiz- bzw. Kühlrate von $1 \text{ }^\circ\text{C}\cdot\text{min}^{-1}$ gemessen. Alle Trübungstemperaturen wurden durch Ermittlung der Temperatur bestimmt, bei der die Transparenz der Lösung noch 50% ihres Ausgangswertes betrug.

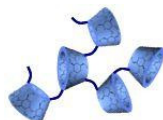
Für die **Dünnschichtchromatographie** wurden Folien der Firma Merck verwendet (Kieselgel 60 F₂₅₄ auf Aluminiumfolie).

5.3 Synthesen

5.3.1 Synthese der CD-Polymere

5.3.1.1 Vernetzung mittels Epichlorhydrin

Lineares CD-Polymer (**4**)



10 g (8,81 mmol) β -CD **1** werden in 15 mL einer 15 gew%igen wässrigen Natriumhydroxid-Lösung durch Rühren innerhalb von 2 Stunden bei 35 °C gelöst und danach mit 2 mL (8,81 mmol) Toluol **2** versetzt. Man lässt weitere 2 h bei 35 °C bis zum vollständigen Ausfällen des CD-Toluol-Komplexes rühren und gibt anschließend 200-500mol% (dies entspricht 17,62-44,04 mmol oder 1,4-3,4 mL) Epichlorhydrin **3** hinzu. Nach weiteren 3 h Rühren wird die Lösung sofort in 200 mL Isopropanol gegeben und das Isopropanol abdekantiert. Dieses Rohprodukt wird in maximal 50 mL Wasser vollständig gelöst. Danach wird die stark basische Lösung vorsichtig mit anfangs konz. und nachher verd. Salzsäure neutralisiert. Die neutrale Lösung wird stehend 5 Tage bei täglichem Wasserwechsel dialysiert (MWCO 8000). Zur Isolierung des Produkts wird die wässrige Lösung anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (200mol% **3**) – 6,32 g (500mol% **3**)

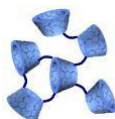
Gemessene Brechungsindexinkremente dn/dc:

Brechungsindexinkrement dn/dc	
Zusatz an Vernetzer 3 /mol%	lineares CD-Polym. 4
200	0,11
300	0,12
400	0,12
500	0,12

Molekulargewichtsbestimmung:

mittleres Molekulargewicht M_n /g·mol ⁻¹	
Zusatz an Vernetzer 3 /mol%	lineares CD-Polym. 4
200	30k
300	37k
400	96k
500	106k

Dichtes, kugelförmiges CD-Polymer (**5**)



10 g (8,81 mmol) β -CD **1** werden in 15 mL einer 15 gew%igen wässrigen Natriumhydroxid-Lösung durch Rühren innerhalb von 2 Stunden bei 35 °C gelöst. Danach gibt man 200-500mol% (dies entspricht 17,62-44,04 mmol oder 1,4-3,4 mL) Epichlorhydrin **3** hinzu. Nach weiteren 3h Rühren wird die Lösung sofort in 200 mL Isopropanol gegeben und das Isopropanol abdekantiert. Dieses Rohprodukt wird in maximal 50 mL Wasser vollständig gelöst. Danach wird die stark basische Lösung vorsichtig mit anfangs konz. und nachher verd. Salzsäure neutralisiert. Die neutrale Lösung wird stehend 5 Tage bei täglichem Wasserwechsel dialysiert (MWCO 8000). Zur Isolierung des Produkts wird die wässrige Lösung anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 1,3 g (200mol% **3**) – 6,32 g (500mol% **3**)

Gemessene Brechungsindexinkremente dn/dc:

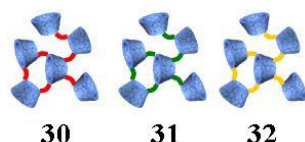
Brechungsindexinkrement dn/dc	
Zusatz an Vernetzer 3 /mol%	lineares CD-Polym. 4
200	0,13
300	0,13
400	0,14
500	0,13

Molekulargewichtsbestimmung:

mittleres Molekulargewicht M_n /g·mol ⁻¹	
Zusatz an Vernetzer 3 /mol%	lineares CD-Polym. 4
200	28k
300	30k
400	43k
500	100k

5.3.1.2 Vernetzung mittels Diglycidylether

Vernetzung mittels 1,2-Ethandiol-diglycidylether (**27**), 1,4-Butandiol-diglycidylether (**28**), 1,4-Cyclohexandimethanol-diglycidylether (**29**) zur Darstellung von:



10 g (8,81 mmol) β -CD **1** werden in 15 mL einer 15 gew%igen wässrigen Natriumhydroxid-Lösung durch Rühren innerhalb von 2 Stunden bei 35 °C gelöst. Danach gibt man 200mol% (dies entspricht 17,62 mmol oder 2,8 mL (**27**), 3,2 mL (**28**) und 4,1 mL (**29**)) Diepoxidvernetzer **27-29** hinzu. Nach weiteren 1 h und 40 min Rühren wird die Lösung sofort in 200 mL Isopropanol gegeben und das Isopropanol abdekantiert. Dieses Rohprodukt wird in maximal 50 mL Wasser vollständig gelöst. Danach wird die stark basische Lösung vorsichtig

mit anfangs konz. und nachher verd. Salzsäure neutralisiert. Die neutrale Lösung wird stehend 5 Tage bei täglichem Wasserwechsel dialysiert (MWCO 8000). Zur Isolierung des Produkts wird die wässrige Lösung anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 4,8 g (**30**), 5,2 g (**31**), 4,9 g (**32**)

Gemessene Brechungsindexinkremente dn/dc :

CD-Polymer	Brechungsindexinkrement dn/dc
30	0,14
31	0,15
32	0,15

Molekulargewichtsbestimmung:

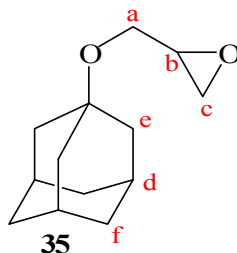
CD-Polymer	mittleres Molekulargewicht M_n /g·mol ⁻¹
30	38k
31	73k
32	36k

5.3.1.3 Synthese von 1-Adamantylglycidylether (**35**)¹⁵⁶

6,27 mL (0,08 mol) Epichlorhydrin **3** werden tropfenweise innerhalb von 1 h zu einem Gemisch aus 10 g (0,066 mol) 1-Adamantol **33** und 444 μ L (4mmol) Zinn(IV)chlorid gelöst in 33,33 mL Tetrachlorkohlenstoff unter Rühren und Eiskühlung zugegeben. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf 100 °C unter Rückfluss erhitzt. Nach 30 min wird die Lösung mit 100 mL 5 %-iger Natriumhydroxid-Lösung und 2 Mal mit je 100 mL VE-Wasser extrahiert. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Der 1-Adamantan-1-Chlor-2-Hydroxypropylether **34** wird bei einer Temperatur von 127 °C und einem Druck von 1,5 mbar fraktioniert destilliert. Der aufgereinigten Ether wird mit 23 mL 2-Propanol versetzt, die Lösung wird gekühlt und unter Rühren wird eine Lösung aus 3,33 g Natriumhydroxid in 3,33 g VE-Wasser hinzugegeben. Nach 30 min Rühren wird die Reaktionslösung mit 50 mL

VE-Wasser verdünnt und 3 Mal mit je 30 mL n-Hexan extrahiert. Das n-Hexan wird am Rotationsverdampfer entfernt und der 1-Adamantylglycidylether **35** wird bei 1,5 mbar und 106 °C fraktioniert destilliert.

Ausbeute an 35: 8,12g (61%)

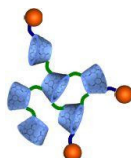


¹H-NMR δ /ppm (500 MHz, CDCl₃) = 1.56 (q, 6H; f); 1.68 (d, 6H; e); 2.08 (s, 3H; d); 2.54 (dd, 1H; c₁); 2.73 (dd, 1H; c₂); 3.03 (q, 1H; b); 3.41 (dd, 1H; a₁); 3.50 (dd, 1H; a₂)

IR $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 776 (-CH₂-Deform.), 1086 (-C-O-C-Valenz), 1301 (-C-O-C-Valenz), 1357 (-CH₃-Deform.), 1452 (-CH₃- u. -CH₂-Deform.), 2849 (-CH₂-Valenz), 2887 (-C-H-Valenz), 2905 (-C-H-Valenz)

MS EI m/z: 208 [M]⁺

5.3.1.4 Synthese von funktionalisierten CD-Polymeren (**36**)



10 g (8,81 mmol) β -CD **1** werden in 15 mL einer 15 gew%igen wässrigen Natriumhydroxid-Lösung unter Rühren innerhalb von 2h bei 35 °C gelöst. Es werden 5-30mol% (0,44mmol = 91,6mg, 0,88mmol = 183,2mg, 1,76mmol = 366,34mg, 2,64mmol = 549,5mg) **35** hinzugefügt. Nachdem sich der Ether gelöst hat, werden 3,2 mL (17,62 mmol) **28** zugegeben und das Gemisch wird 1h 40 min gerührt. Danach wird die Lösung sofort in 200 mL Isopropanol gegeben und das Isopropanol durch Abdekantieren vom ausgefallenen CD-

Polymer **36** getrennt. Dieses Rohprodukt wird in maximal 50 mL Wasser vollständig gelöst. Die stark basische Lösung wird vorsichtig mit anfangs konz. und nachher verd. Salzsäure neutralisiert. Die neutrale Lösung wird stehend 5 Tage bei täglichem Wasserwechsel dialysiert (MWCO 8000). Zur Isolierung des Produkts wird die wässrige Lösung anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute an **36**: 3,9 g

Gemessene Brechungsindexinkremente dn/dc:

Anteil an 35	Brechungsindexinkrement dn/dc
0,05	0,15
0,1	0,15
0,2	0,15
0,3	0,15

Molekulargewichtsbestimmung:

Anteil an 35	mittleres Molekulargewicht M_n /g·mol ⁻¹
0,05	75k
0,1	68k
0,2	73k
0,3	34k

5.3.2 Synthese der Gastcopolymere

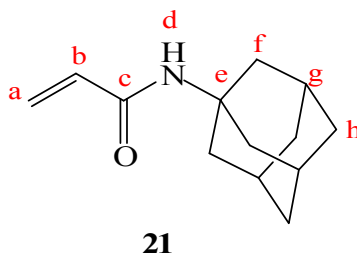
5.3.2.1 Synthese adamantylhaltiger Monomere

N-Adamantylacrylamid (**21**)¹¹⁷

7,56 g (50 mmol) 1-Adamantylamin **17** und 7,66 mL (55 mmol) Triethylamin werden in 150 mL THF (abs.) gelöst und im Eisbad auf unter 5 °C abgekühlt. 4,47 mL (55 mmol) Acrylsäurechlorid **6** in 50 mL THF werden in 30 min hinzugegeben. Die Reaktionslösung

wird weitere 2 h unter Eiskühlung und danach für 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Das entstandene Hydrochlorid wird abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie in Chloroform/Aceton 25/1 gereinigt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute an 21: 9,17 g (89 %)



DC $R_f = 0,49$ (Chloroform/Aceton 25/1)

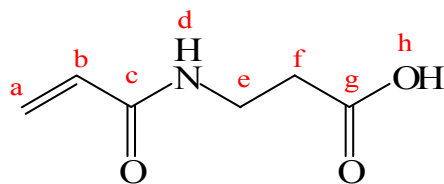
$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO- d_6) = 1,63 (m, 6H; f); 2,96 (m, 6H, h); 2,51 (m, 3H, g); 5,48 (dd, 1H, a_1); 6,01 (dd, 1H, b); 6,24 (dd, 1H, a_2); 7,53 (br. s, 1H, d)

MS EI m/z : 205 $[\text{M}]^+$

3-Acrylamidopropansäure (**10**)

3,39 g (38,1 mmol) 3-Aminopropansäure (**7**) werden in 30 mL Natronlauge (1,27 N) gelöst und 3,87 mL (45,7 mmol) Acrylsäurechlorid (**6**) in 10 mL THF bei 0 °C eingetropft. Nach einer Rührzeit von 2 h bei 0 °C und weiteren 2 h bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Danach wird die Mischung auf Eiswasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Ein reines Produkt wird durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhalten.

Ausbeute an 10 0,71 g (13 %)

**10**

DC $R_f = 0,28$ (Dichlormethan/Methanol 9/1)

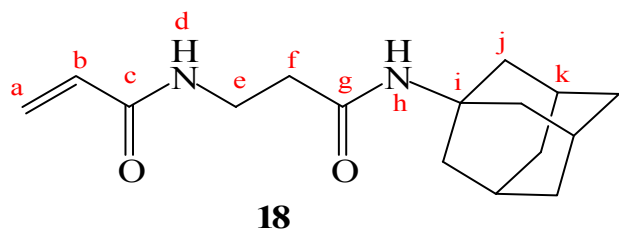
$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO- d_6) = 2,26 (t, 2H, f); 3,17 (pseudo-q, 2H, e); 5,56 (dd, 1H; a); 6,10 (dd, 1H, a); 6,24 (dd, 1H, b); 8,00 (br.s, 1H, d); 11,98 (br.s, 1H, h)

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 143 $[\text{M}]^+$

3-(Acrylamido)-*N*-adamantylpropanamid (**18**)

1,43 g (10 mmol) 3-Acrylamidopropansäure (**10**) werden mit 1,39 mL (10 mmol) Triethylamin in 50 mL THF (abs.) im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden tropfenweise unter Rühren 0,96 mL (10 mmol) Chlorameisensäureethylester (**13**) zugetropft. Nach 40 min werden 1,51 g (10 mmol) 1-Adamantylamin (**17**) in die Lösung gegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wird das Eisbad entfernt und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 mL eingeeengt und mit ca. 50 mL Diethylether versetzt. Nach zweitägiger Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert und analysiert. Im Falle noch vorhandener Verunreinigungen wird das Produkt erneut aus THF/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute an 18 1,44 g (52 %)



DC $R_f = 0,35$ (Dichlormethan/Methanol 95/5)

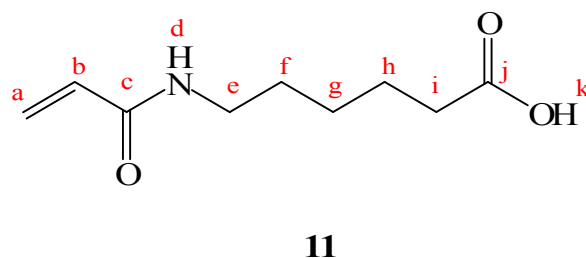
$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO- d_6) = 1,56 (m, 6H, j); 1,94 (m, 6H, l); 2,00 (m, 5H, k,f); 3,12 (pseudo-q, 2H, e); 5,53 (dd, 1H; a); 6,03 (dd, 1H, a); 6,17 (dd, 1H, b); 7,25 (br.s, 1H, h); 8,05 (br.s, 1H, d)

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 276 $[\text{M}]^+$

6-Acrylamidohexansäure (**11**)^{132,157}

5 g (38,1 mmol) 6-Aminohexansäure (**8**) werden in 30 mL Natronlauge (1,27 N) gelöst und 3,87 mL (45,7 mmol) Acrylsäurechlorid (**6**) in 10 mL THF bei 0 °C eingetropft. Nach einer Rührzeit von 2 h bei 0 °C und weiteren 2h bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Danach wird die Mischung auf Eiswasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Ein reines Produkt wird durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhalten.

Ausbeute an 11 4,34 g (61 %)



DC $R_f = 0,4$ (Dichlormethan/Methanol 9/1)

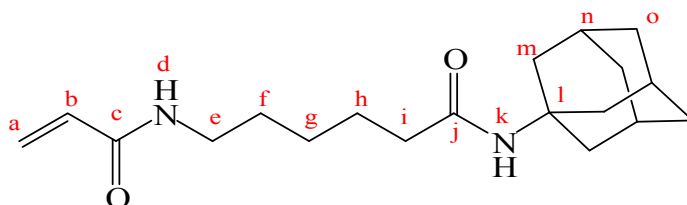
$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO-d_6) = 1,27 (m, 2H, g); 1,43 (m, 2H, f); 1,50 (m, 2H, h); 2,20 (t, 2H, i); 3,12 (pseudo-q, 2H, e); 5,56 (dd, 1H; a); 6,07 (dd, 1H, a); 6,21 (dd, 1H, b); 8,05 (br.s, 1H, d); 12,05 (br.s, 1H, k)

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 185 $[\text{M}]^+$

6-(Acrylamido)-*N*-adamantylhexanamid (**19**)^{132, 157}

1,85 g (10 mmol) 6-Acrylamidohexansäure (**11**) werden mit 1,39 mL (10 mmol) Triethylamin in 50 mL THF (abs.) im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden tropfenweise unter Rühren 0,96 mL (10 mmol) Chlorameisensäureethylester (**13**) zugetropft. Nach 40 min werden 1,51 g (10 mmol) 1-Adamantylamin (**17**) in die Lösung gegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wird das Eisbad entfernt und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 mL eingengt und mit ca. 50 mL Diethylether versetzt. Nach zweitägiger Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert und analysiert. Im Falle noch vorhandener Verunreinigungen wird das Produkt erneut aus THF/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute an 19 1,66 g (52 %)



19

DC $R_f = 0,38$ (Dichlormethan/Methanol 95/5)

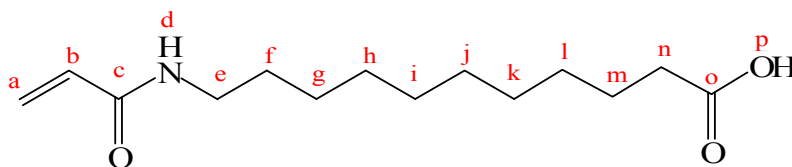
$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO-d_6) = 1,19 (m, 2H, g); 1,45 (m, 4H, f,h); 1,60 (m, 6H, m); 1,91 (m, 6H, o); 2,00 (m, 5H, n,i); 3,12 (pseudo-q, 2H, e); 5,57 (dd, 1H; a); 6,06 (dd, 1H, a); 6,20 (dd, 1H, b); 7,21 (br.s, 1H, k); 8,07 (br.s, 1H, d)

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 318 $[M]^+$

11-Acrylamidoundecansäure (**12**)¹¹⁷

20,1 g (100 mmol) 11-Aminoundecansäure (**9**) werden in einem Gemisch aus 200 mL einer 0,5 N Natronlauge und 150 mL 1,3-Dioxan gelöst und 8,94 mL (110 mmol) Acrylsäurechlorid (**6**) in 30 mL THF bei 0 °C eingetropft. Nach einer Rührzeit von 2 h bei 0 °C und weiteren 2 h bei Raumtemperatur wird die Lösung durch Zugabe von 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 3 angesäuert. Danach wird die Mischung auf Eiswasser geschüttet und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird am Rotationsverdampfer entfernt. Ein reines Produkt wird durch Umkristallisation aus Ethylacetat/Hexan erhalten.

Ausbeute an 12 14,79 g (58 %)



12

DC $R_f = 0,58$ (Dichlormethan/Methanol 9/1)

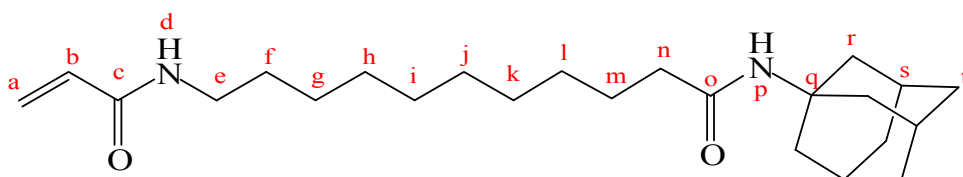
¹H-NMR δ/ppm (500 MHz, DMSO- d_6) = 1,25 (m, 12H, g-l); 1,48 (m, 2H, f); 1,50 (m, 2H, m); 2,18 (t, 2H, n); 3,11 (pseudo-q, 2H, e); 5,55 (dd, 1H; a); 6,06 (dd, 1H, a); 6,20 (dd, 1H, b); 8,05 (br.s, 1H, d); 12,03 (br.s, 1H, p)

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 255 $[M]^+$

11-(Acrylamido)-*N*-adamantylundecanamid (**20**)¹¹⁷

2,55 g (10 mmol) 11-Acrylamidoundecansäure (**12**) werden mit 1,39 mL (10 mmol) Triethylamin in 50 mL THF (abs.) im Eisbad auf 0 °C abgekühlt. Anschließend werden tropfenweise unter Rühren 0,96 mL (10 mmol) Chlorameisensäureethylester (**13**) zugetropft. Nach 40 min werden 1,51 g (10 mmol) 1-Adamantylamin (**17**) in die Lösung gegeben und 2 h bei 0 °C gerührt. Danach wird das Eisbad entfernt und weitere 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer auf ca. 20 mL eingengt und mit ca. 50 mL Diethylether versetzt. Nach zweitägiger Aufbewahrung der Lösung im Kühlschrank wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert und analysiert. Im Falle noch vorhandener Verunreinigungen wird das Produkt erneut aus THF/ Diethylether umkristallisiert.

Ausbeute an 20 2,25 g (58 %)



20

DC $R_f = 0,38$ (Dichlormethan/Methanol 95/5)

¹H-NMR δ /ppm (500 MHz, CDCl₃) = 1,20 (m, 12H, g-l); 1,35 (m, 2H, f); 1,47 (m, 2H, m); 1,66 (m, 6H, r); 1,99 (m, 6H, t); 2,07 (m, 5H, s,n); 3,26 (pseudo-q, 2H, e); 5,09 (br.s, 1H, p); 5,54 (dd, 1H, a); 5,86 (br.s, 1H, d); 6,09 (dd, 1H, b); 6,20 (dd, 1H, a)

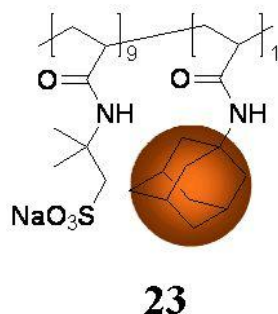
MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 388 [M]⁺

5.3.2.2 Copolymerisationen auf Basis von AMPS

Generelle Prozedur für die Gastcopolymere **23-26**¹¹⁷

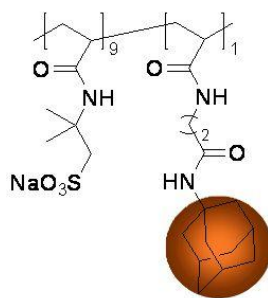
Die Lösung eines adamantylhaltigen Monomers (**18-21**) wird in 40 mL DMF mit der entsprechenden Menge einer wässrigen, 58-gew%igen Lösung von AMPS-Na (**22**) vermischt. Die Reaktionslösung wird danach 30 min mit Argon durchgespült und anschließend verbleibt ein Argonstrom über der Lösung. 41,1 mg (0,25 mmol) AIBN, dies entspricht 0,5 mol% bezogen auf die Gesamtmonomermenge, werden hinzugegeben. Die Lösung wird für mindestens 12 h bei 65 °C gerührt. Nach Abkühlen des Kolbens wird die Reaktionslösung in Aceton eingetragen, so dass das Gast-Copolymer (**23-26**) ausfällt. Nach Abfiltration des Copolymers wird dieses in Wasser gelöst und gegen dest. Wasser dialysiert (MWCO 3500). Zum Erhalt des reinen Polymers wird die dialysierte Lösung gefriergetrocknet.

Molekulargewichtsbestimmung: AF4/ SLS

Poly[(AMPS-Na)-co-(Adamantylacrylamid)] (23**)**

Einwaage		Charakterisierung		
22	21	$T_g / ^\circ\text{C}$	dn/dc	$M_n / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
45,00 mmol = 10,32 g	5,00 mmol = 1,027 g	117	0,13	110k

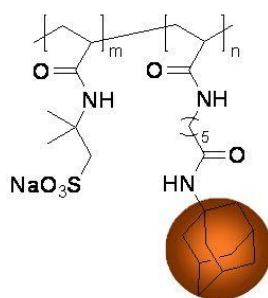
Poly[(AMPS-Na)-co-(6-(Acrylamido)-N-adamantylpropanamid)] (24)



24

Einwaage		Charakterisierung		
22	18	$T_g / ^\circ\text{C}$	dn/dc	$M_n / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
45,00 mmol = 10,32 g	5,00 mmol = 1,380 g	125	0,13	115k

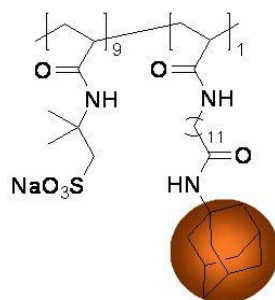
Poly[(AMPS-Na)-co-(6-(Acrylamido)-N-adamantylhexanamid)] (25)



25

Einwaage		Charakterisierung			
m/n	22	19	$T_g / ^\circ\text{C}$	dn/dc	$M_n / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
19/1	47,50 mmol = 10,89 g	2,50 mmol = 0,796 g	130	0,13	125k
9/1	45,00 mmol = 10,32 g	5,00 mmol = 1,590 g	124	0,13	123k
4/1	40,00 mmol = 9,17 g	10,00 mmol = 3,185 g	120	0,13	119k

Poly[(AMPS-Na)-co-(6-(Acrylamido)-N-adamantylundecanamid)] (26)



26

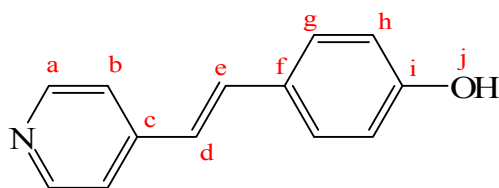
Einwaage		Charakterisierung		
22	20	$T_g / ^\circ\text{C}$	dn/dc	$M_n / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
45,00 mmol = 10,32 g	5,00 mmol = 1,940 g	105	0,13	112k

5.3.3 Synthese eines solvatochromen Comonomers

4-[(*E*)-2-(4-Pyridinyl)ethenyl]phenol (**39**)

9,73 mL (0,1 mol 4-Methylpyridine (**37**)) und 15,27g (0,125 mol) 4-Hydroxybenzaldehyd (**38**) werden für 24 h unter Rückfluss und Rühren in 19 mL (0,2 mol) Essigsäureanhydrid erhitzt. Die Lösung wird anschließend in 1 L Eiswasser gegeben und 1 h weitergerührt, um das unverbrauchte Anhydrid zu hydrolysieren. Der Niederschlag wird mit Wasser gewaschen, aus Ethanol umkristallisiert und getrocknet. Danach wird der Feststoff mit 180 mL 0,75 N alkoholischem Kaliumhydroxid versetzt und weitere 90 min unter Rückfluss refluxiert. Durch Zugabe von konzentrierter Essigsäure wurde Verbindung **39** ausgefällt. Der Niederschlag wurde mehrmals mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute an 39 9,85g (50%)

**39**

¹H-NMR δ /ppm (500 MHz, DMSO-*d*₆) = 6,85 (d, 2H; h); 7,05 (d, 1H; e); 7,50 (br.m, 5H; b,d,g); 8,53 (d, 2H; a).

¹³C-NMR δ /ppm (125 MHz, DMSO-*d*₆) = 116,12 (h); 120,84 (b); 122,66 (d); 127,34 (f); 129,03 (g); 133,49 (e); 145,21 (c); 150,25 (a); 158,93 (i).

Elementaranalyse

C₁₃H₁₁NO

berechnet (%): C: 79,16 H: 5,62 N: 7,10.

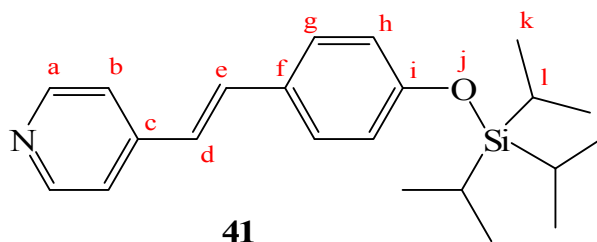
gefunden (%): C: 78,74 H: 5,74 N: 6,96.

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 197 [M]⁺

Einführung der Tri-iso-propylsilan-Schutzgruppe

3,94 g (1 mol) **39** und 5,72g (4,7 mol) Imidazol werden in 50 mL DMF gelöst. Tropfenweise werden bei 36 °C 5,14 mL (1,2 mol) Triisopropylchlorsilan (**40**) zugegeben. Die Mischung wird für 24 h gerührt, das Lösungsmittel im Feinvakuum abdestilliert und das gewonnene Rohprodukt mittels Flash-Chromatographie in Ethylacetat/Hexan (1/3) aufgereinigt.

Ausbeute an 41 9,85g (68%)



¹H-NMR δ /ppm (500 MHz, CDCl₃, TMS) = 1,04 (d, 18H; k); 1,19 (m, 3H; l); 6,81 (br.m, 3H; e, h); 7,15 (d, 1H; d); 7,24 (d, 2H; g); 7,34 (d, 2H; b); 8,46 (d, 2H; a).

¹³C-NMR δ /ppm (125 MHz, CDCl₃, TMS) = 11,64 (l); 16,87 (k); 119,27 (h); 119,6 (b); 122,68 (d); 127,3 (g); 128,13 (f); 131,82 (e); 144,01 (c); 149,03 (a); 155,88 (i).

Elementaranalyse

C₂₂H₃₁NOSi

berechnet (%): C, 74,73; H, 8,84; N, 3,96.

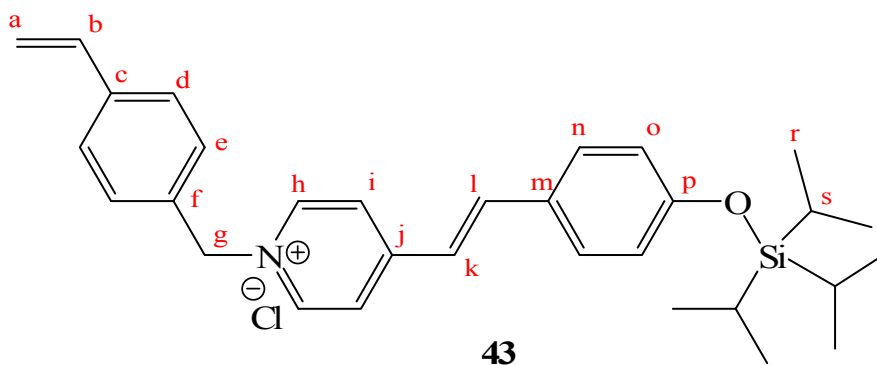
gefunden (%): C, 73,27; H, 9,01; N, 3,84.

MS EI $m/z_{\text{gef.}}$: 353 [M]⁺

4-((*E*)-2-{4-[(triisopropylsilyl)oxy]phenyl}ethenyl)-1-(4-vinylbenzyl)pyridin chlorid (**43**)

245 μ L (1,68 mmol) 1-Chlormethyl-4-vinylbenzol (**42**) wird bei 60°C tropfenweise innerhalb von 15 min in eine gerührte Lösung von 338,93 mg (1,1 mmol) **41** in 10 mL Acetonitril hinzugegeben. Die Lösung wird 24h unter Rückfluss und Rühren erhitzt. Danach wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt in Methylenechlorid/Methanol (10/1) mittels Flash-Chromatographie gereinigt. Die Produktfraktionen werden eingengt und im Feinvakuum getrocknet.

Ausbeute an 43 344,59mg (62%)



$^1\text{H-NMR}$ δ/ppm (500 MHz, DMSO-d_6) = 1,12 (br.m, 21H; r, s); 5,35 (d, 1H; a₁); 5,77 (s, 2H; g); 5,92 (d, 1H; a₂); 6,78 (m, 1H, b); 6,95 (d, 2H, o); 7,33 (d, 1H, l); 7,60 (br.m, 6H; d, e, n); 8,00 (d, 1H; k); 8,22 (d, 2H; i); 9,08 (d, 2H; h).

$^{13}\text{C-NMR}$ δ/ppm (125 MHz, DMSO-d_6) = 12,34 (s); 18,21 (r); 61,99 (g); 115,95 (a); 116,5 (o); 119,90 (k); 123,79 (i); 126,53 (m); 127,2 (d); 129,38 (n); 130,72 (e); 134,54 (f); 136,23 (b); 138,31 (c); 142,25 (l); 144,33 (h); 154,26 (j); 160.73 (p).

Elementaranalyse

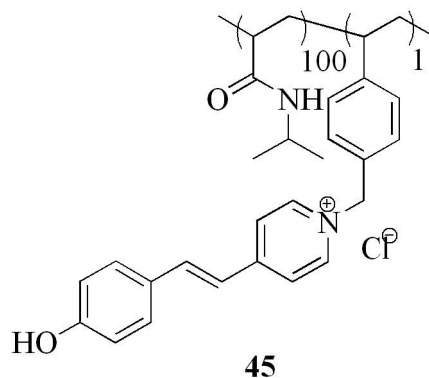
$\text{C}_{31}\text{H}_{40}\text{ClNOSi}$

berechnet (%): C, 73,56; H, 7,96; N, 2,77.

gefunden (%): C, 72,93; H, 8,27; N, 2,59.

MS FAB $m/z_{\text{gef.}}$: 505 $[\text{M}]^+$

5.3.4 Synthese von solvatochromen Copolymeren

Synthese eines solvatochromen PNiPAAM-Copolymers (**45**)

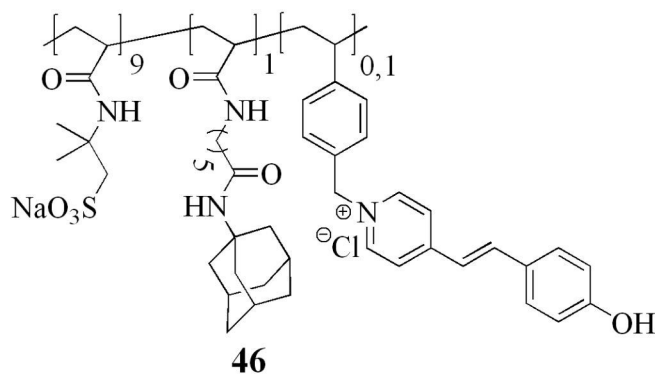
1,13 g (10 mmol) NiPAAM und 50,6 (0,1 mmol) mg Monomer **43** wurden unter Rühren in 6mL DMF gelöst und 30 min mit Argon durchgespült. Im Argongegenstrom werden anschließend 16,59 mg (0,101 mmol) AIBN hinzugegeben. Die Polymerisation wird bei 65°C für 12h durchgeführt. Danach werden zur Spaltung des Silylethers 1mL einer 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF zur Polymerlösung gegeben und die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Im Feinvakuum wird das Lösungsmittel abdestilliert. Das Rohpolymer wird in Wasser gelöst, durch Erhitzen über die LCST ausgefällt, abfiltriert und mehrmals mit heißem Wasser (> LCST) gewaschen. Das reine Polymer wird nochmals in 5 mL Wasser gelöst und anschließend gefriergetrocknet.

Molekulargewichtsbestimmung:

GPC (DMF): M_n : 13,5k g·mol⁻¹, M_w : 45k g·mol⁻¹, PD: 3.3

¹H-NMR δ /ppm (500 MHz, CDCl₃, TMS) = 1,14 (-CH₃); 1,58-2,01 (Polymerrückgrat); 3,89 (-N-CH); 6,5-7,5 (schwache, breit ar. Signale des Farbstoffes).

Synthese eines adamantylhaltigen, solvatochromen Copolymers auf Basis von Poly(AMPS-Na) (**45**)



Die Lösung von 1,59 g (5 mmol) Monomer (**19**) wird in 40 mL DMF mit 10,32 g (45 mmol) AMPS-Na (**22**), vorliegend als 58 gew%ige Lösung, vermischt. Anschließend werden 25,3 mg (0,05 mmol) des Farbstoffmonomers (**43**) zugegeben. Die Reaktionslösung wird danach 30 min mit Argon durchgespült und anschließend verbleibt ein Argonstrom über der Lösung. 41,1 mg (0,25 mmol) AIBN, dies entspricht 0,5 mol% bezogen auf die Gesamtmonomermenge, werden hinzugegeben. Die Lösung wird für mindestens 12 h bei 65 °C gerührt. Danach werden zur Spaltung des Silylethers 1mL einer 1M Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung in THF zur Polymerlösung gegeben und die Lösung wird eine Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abkühlen des Kolbens wird die Reaktionslösung in Aceton eingetragen, so dass das solvatochrome Gast-Copolymer (**46**) ausfällt. Nach Abfiltration des Copolymers wird dieses in Wasser gelöst und gegen dest. Wasser dialysiert (MWCO 3500). Zum Erhalt des reinen Polymers wird die dialysierte Lösung gefriergetrocknet.

Molekulargewichtsbestimmung: AF4/ SLS

Charakterisierung		
$T_g / ^\circ\text{C}$	dn/dc	$M_n / \text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$
125	0,13	105k

5.3.5 Hydrogelsynthesen

Es werden jeweils eine CD-Polymer-Lösung (**4,5, 30-32, 36**) und eine adamantylhaltige Gast-Copolymer-Lösung (**23-26, 46**) mit einer Konzentration von z.B. je $50 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ in Wasser oder Pufferlösung durch mindestens 30 minütiges Rühren hergestellt. Anschließend werden beide Lösungen in einem Probengefäß vereinigt und kräftig geschüttelt. Die Proben müssen danach 12 h stehen, damit die Luftblasen aus dem Hydrogel entweichen können. Alternativ wird das Hydrogel kurze Zeit im Membranpumpenvakuum gelagert. Die so entstandenen Hydrogele sind lagerstabil und müssen für die jeweilige rheologische Messung blasenfrei mit einem Spatel auf die Messplatte aufgetragen werden.

6 Literaturverzeichnis

1. R. F. Schmidt, F. Lang, G. Thews, „*Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*“, 29. Auflage, Springer, Berlin, 2004.
2. J. Sebag, „*The Vitreous*“ in „*Adler's Physiology of the Eye*“, 9th Edition., Mosby, St. Louis, 1985.
3. U. B. Laurent, K. A. Granath, *Exp. Eye Res.*, **1983**, 36, 481.
4. E.R. Berman, „*Biochemistry of the Eye*“, Plenum Publ. Corp. 1991.
5. B. Lee, M. Litt, G. Buchsbaum, *Biorheology*, **1992**, 29(5-6), 521.
6. P. Bishop, *Prog. Ret. Eye Res.*, **2000**, 19(3), 323.
7. H. Davson, „*Physiology of the eye*“, 5th Edition, Macmillan Press, London, 1990.
8. M. Sachsenweger, „*Augenheilkunde*“, 2. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2003.
9. F. Grehn, „*Augenheilkunde*“, 29. Auflage, Springer Medizin Verlag, Heidelberg, 2006.
10. J.J. Kanski, „*Klinische Ophthalmologie*“, 1. Auflage, Urban & Fischer Verlag, München, 2005.
11. N. Sabates, F. I. Tolentino, M. Arroyo, H.M. Freeman, *Retina*, **1996**, 16(1), 7.
12. I. Constable, D. Swann, *Arch. Ophthalmol.*, **1975**, (93), 416.
13. R. Haselhorst *Magnetic Resonanz in Medizin*, 1998, 40, 170.

14. B. Pfliederer, *J. of Biomed. Mater. Res.*, 1995, 29, 1129.
15. B. Pfliederer, *Biomaterials*, 1999, 20, 561.
16. Y. Jiang, X. Li, *Chung Hua Yen Ko Tsa Chin*, **1997**, 33(1), 39.
17. K. Blinder, G.A. Peyman, C.L. Paris, J.P. Dailey, W. Alturki, K.R. Lui, C.M. Gremilion jr, L.C. Clark jr, *Br. J. Ophthalmol.*, **1991**, (75), 240.
18. M.J. Colthurst, R.L. Williams, P.S. Hiscott, I. Grierson, *Biomaterials*, **2000**, 21, 649.
19. M. Nakagawa, M. Tanaka, T. Miyata, *Ophthalmic Res.* **1997**, 29(6), 409.
20. S. Miyauchi, M. Ito, T. Sakamoto, *Jpn. J. Ophthalmol.* **2001**, 45, 339.
21. T. Chirila, Y. Hong, D. Paul, I. Constable, M. Refojo, *Prog. Polym. Sci.*, **1998**, 23, 475.
22. J. Fernandez-Vigo, M.F. Refojo, T. Verstraeten, *Retina*, **1990**, 10(2), 148.
23. M.V. Shah, US 20040241155, **2004**
24. Y. Hong, T. Chirila, S. Vijayasekaran, W. Shen, X. Lou, P. D. Dalton, *J. Biomed. Mater. Res.*, **1998**, 39(4), 650.
25. Y. Hara, T. Matsuura, F. Taketani, M. Tsukamoto, Y. Nawa, M. Saishin, R. Kodama, A. Yamauchi, *Nippon Ganka Gakkai zasshi*, **1998**, 102(4), 247. (Englisches Abstrakt von Medline)
26. N. Ravi, US 20040156880, **2004**
27. J. Falbe, M. Regitz (Hrsg.), *Römpp Chemie Lexikon*, CD-Version, Thieme-Verlag, Stuttgart, 9. Aufl., 1995.

28. B. Vollmert, „*Grundriss der Makromolekularen Chemie*“, Band 2, E.-Vollmert-Verlag, Karlsruhe, 1988.
29. *Römpp online*, online Ressource, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 2008.
30. *Ullman's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Volume A21, 5th Edition, VCH-Verlag, Weinheim, 1992.
31. M. Annaka, T. Tanaka, *Nature*, **1992**, 355, 430.
32. Y. Osada, J.P. Gong, *Adv. Mater.*, **1998**, 10, 827.
33. A. P. Nowak, V. Breedveld, L. Pakstis, B. Ozbas, D.J. Pine, D. Pochan, T.J. Deming, *Nature*, **2002**, 417, 424.
34. C. Alvarez-Lorenzo, O. Guney, T. Oya, Y. Sakai, M. Kobayashi, T. Enoki, Y. Takeoka, T. Ishibashi, K. Kuroda, K. Tanaka, G.Q. Wang, A.Y. Grosberg, S. Masamune, T. Tanaka, *Macromolecules*, **2000**, 33, 8693.
35. S. Varghese, A.K. Lele, D. Srinivas, M. Sastry, R.A. Mashelkar, *Adv. Mater.*, **2001**, 13, 1544.
36. N.M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, 34, 821.
37. R. Yoshida, *Curr. Org. Chem.*, **2005**, 9, 1617.
38. H. Feil, Y. H. Bae, J. Feijen, S.W. Kim, *Macromolecules*, **1993**, 26, 2496.
39. M. Heskins, J. E. Guillet, *J. Macromol. Sci., Chem.*, **1968**, 2, 1441.
40. E. S. Gil, S. M. Hudson, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29, 1173.
41. H. Hamamoto, Y. Suzuki, Y. M. A. Yamada, H. Tabata, H. Takeshi, S. Ikegami, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44, 4536.
42. K. Haraguchi, H. J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, 44, 2.

-
43. P.W. Zhu, *J. Mat. Sci: Mater. Med.*, **2004**, 15, 567.
 44. M. Ebara, J. M. Hoffman, A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Lab on Chip*, **2006**, 6, 843.
 45. A. S. Hoffman, P. S. Stayton, *Macromol. Symp.*, **2004**, 207, 139.
 46. S. Schmitz, H. Ritter, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 5658.
 47. O. Kretschmann, C. Steffens, H. Ritter, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 2708.
 48. S. Amajjahe, H. Ritter, *Macromolecules*, **2008**, 41, 3250.
 49. J. M. Lehn, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1990**, 29, 1304.
 50. D.J. Cram, J.M. Cram, *Science*, **1974**, 183, 803.
 51. F. Vögtle, „*Supramolekulare Chemie. Eine Einführung*“, **1997**, 2. Auflage., Teubner, München.
 52. J.M. Lehn, *Naturw. Rundsch.*, **1997**, 421.
 53. L. Liu, Q.X. Guo, *J. of Incl. Phen. and Macro. Chem.*, **2002**, 42, 1.
 54. W. Saenger, *Angew Chem.* **1980**, 92, 343.
 55. G. Wenz, *Angew Chem.* **1994**, 106, 851.
 56. G. Schmid in “*Comprehensive Supramolecular Chemistry*”, J. Szejtli, T. Osa (Hrsgg.), Band 3, Pergamon Press, 1.Aufl, 1996.
 57. P. C. Manor, W. Saenger, *J. of the Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 3630.
 58. K. K.Chacko, W. Saenger, *J. of the Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1708

59. K. Lindner, W. Saenger, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1978**, 17, 694.
60. G. Wenz, *Ang. Chem. Int. Ed.*, **1994**, 33, 803.
61. J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743.
62. D. French, M. L. Levine, J. H. Pazur, E. Norberg, *J. Am. Chem. Soc.*, **1949**, 71, 353.
63. M. J. Jozwiakowski, K. A. Connors, *Carbohydr. Res.*, **1985**, 143, 51.
64. J. Boger, R. J. Corcoran, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, 61, 2190.
65. B. W. Muller, U. Brauns, *Pharm. Res.*, **1985**, 309.
66. C.T. Rao, B. Lindberg, J. Lindberg, J. Pitha, *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 1327.
67. M. Komiyama, H. Yamamoto, H. Hirai, *Chem. Lett.*, **1984**, 1081.
68. K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 3331.
69. K. Takeo, H. Mitoh, K. Uemura, *Carb. Res.*, **1989**, 187, 203.
70. P. Buchwald, *J. Phys. Chem. B.*, **2002**, 106, 6864.
71. S. Yasuda, K. Miyake, J. Sumaoka, M. Komiyama, H. Shigekawa, *Jpn. J. Appl. Phys.*, **1999**, 38, 3888.
72. M. Sakurai, M. Kitagawa, Y. Inoue, R. Chujo, *Carbohydr. Res.*, **1990**, 198, 181.
73. M. V. Rekharsky, Y. Inoue, *Chem Rev.*, **1998**, 98, 1875.
74. T. Koscielsky, D. Sybilska, S. Belniak, J. Jurczak, *Chromatographia*, **1984**, 19, 292.

75. W. A. König, S. Lutz, P. Mischnick-Lübbbecke, B. Brassat, G. Wenz, *J. Chromatogr.*, **1988**, 447, 193.
76. W. A. König, G. Wenz, E. von der Bey, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1988**, 11, 506.
77. W. A. König, S. Lutz, C. Colberg, N. Schmidt, G. Wenz, E. von der Bey, A. Mosandl, C. Günther, A. Kustermann, *J. High Resolut. Chromatogr.*, **1988**, 11, 621.
78. W. A. König, P. Mischnick-Lübbbecke, B. Brassat, S. Lutz, G. Wenz, *Carbohydr. Res.*, **1988**, 183, 11.
79. W. A. König, S. Lutz, G. Wenz, *Angew Chem.*, **1988**, 100, 989.
80. T. Loftsson, M. E. Brewster, *J. Pharm. Sci.*, **1996**, 85, 1017.
81. R. A. Rajewski, V. J. Stella, *J. Pharm. Sci.*, **1996**, 85, 1142.
82. K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem Rev.*, **1998**, 98, 2045.
83. G. Wenz, *Clin. Drug. Invest.*, **2000**, 19, Supplement 2, 21.
84. T. Loftsson, M. Masson, *Int. J. Pharm.*, **2001**, 225, 15.
85. A. R. Hedges, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2035.
86. W. Lau, V. M. Shah, EP 0614950, **1994**.
87. I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromolecules*, **2005**, 38, 5223.
88. I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromol. Rapid Commun.*, **2006**, 27, 238.
89. J. Li, A. Harada, M. Kamachi, *Polym. J.*, **1994**, 26, 1019.
90. J. Li, X. Li, Z. H. Zhou, X. P. Ni, K. W. Leong, *Macromolecules* **2001**, 34, 7236.

91. K. M. Huh, T. Ooya, W. K. Lee, S. Sasaki, I. C. Kwon, S. Y. Jeong, N. Yui, *Macromolecules*, **2001**, *34*, 7236.
92. H. S. Choi, K. Yamamoto, T. Ooya, N. Yui, *ChemPhysChem*, **2005**, *6*, 1081.
93. M. Weickenmeier, G. Wenz, J. Huff, *Macromol. Rapid Commun.*, **1996**, *17*, 731.
94. M. Weickenmeier, G. Wenz, J. Huff, *Macromol. Rapid Commun.*, **1997**, *18*, 1117.
95. G. Wenz, M. Weickenmeier, J. Huff, *ACS Symp. Ser.*, **2000**, *765*, 271.
96. O. Kretschmann, S.W. Choi, M. Miyauchi, I. Tomatsu, A. Harada, H. Ritter, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 4361.
97. C. Amiel, B. Sébille, *J. Inc. Phen.*, **1996**, *25*, 61.
98. C. Amiel, B. Sébille, *Adv. Colloid Interface Sci.*, **1999**, *79*, 105.
99. A. Sandier, W. Brown, H. Mays, C. Amiel, *Langmuir*, **2000**, *16*, 1634.
100. C. Amiel, L. Moine, A. Sandier, W. Brown, C. David, F. Hauss, E. Renard, M. Gosselet, B. Sébille, *ACS Symp. Ser.*, **2001**, *780*, 58.
101. K. M. Huh, H. Tomita, W. K. Lee, T. Ooya, N. Yui, *Macromol. Rapid Commun.*, **2002**, *23*, 179.
102. S. H. Choi, K. M. Huh, T. Ooya, N. Yui, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 6350.
103. S. H. Choi, T. Ooya, S. Sasaki, N. Yui, *Macromolecules*, **2003**, *36*, 5342.
104. S. H. Choi, K. M. Huh, T. Ooya, N. Yui, *J. Phys. Chem. B.*, **2004**, *108*, 7646.
105. Y. Takashima, T. Nakayama, M. Miyauchi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 890.

-
106. M. Hollas, M.-A. Chung, J. Adams, *J. Phys. Chem. B* **1998**, *102*, 2947.
107. X. H. Guo, A. A. Abdala, B. L. May, S. F. Lincoln, S. A. Khan, R. K. Prud'home, *Macromolecules*, **2005**, *38*, 3037.
108. I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromol. Rapid Commun.*, **2005**, *26*, 825.
109. Ch. Reichardt, „Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry“, Wiley-VCH, 3. Auflage, Weinheim, 2002.
110. B. Liu, S. Perrier, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **2005**, *43*, 3643.
111. M. Nanasawa, Y. Min, M. Hirai, *React. Polym.*, **1995**, *24*, 139.
112. C. Hubert, D. Fichou, P. Valat, F. Garnier, B. Villeret, *Polymer*, **1995**, *36*, 2663.
113. C. Hubert, D. Fichou, F. Garnier, *Adv. Mater.*, **1995**, *7*, 914.
114. M. Nowakowska, M. Kepczynski, M. Dabrowska, *Macromol. Chem. Phys.*, **2001**, *202*, 1679.
115. F.M. Winnik, M.F. Ottaviani, S.H. Bossman, W.S. Pan, M. Garciagaribay, N.J. Turro, *J. Phys. Chem.*, **1993**, *97*, 12998.
116. H. Ikeda, Y. Kawabe, JP 63041832, Idemitsu Kosan Co., Ltd., Japan, 1988.
117. O. Kretschmann, „Assoziative Hydrogele und thermosensitive Polymer-Einschlussverbindungen auf Basis von adamantylhaltigen Polymeren und Cyclodextrinen“, Dissertation, Düsseldorf, 2007.
118. J. Solms, R. H. Egli, *Helv. Chim. Acta*, **1965**, *48*, 1225.
119. J. N. J. J. Lammers, J. L. Koole, J. Hurkmans, *Die Stärke*, **1971**, *23*, 167.

120. B. A. Ingelse, F. M. Everaerts, J. Sevcik, Z. Stransky, S. Fanali, *J. High Resol. Chromatogr.*, **1995**, *18*, 348.
121. E. Renard, A. Deratani, G. Volet, B. Sébille, *Eur. Polym. J.*, **1997**, *33*, 49.
122. E. Renard, G. Barnathan, A. Deratani, B. Sébille, *Macromol. Symp.*, **1997**, *122*, 229.
123. D. Mislovicová, G. Kogan, N. M. Gosselet, B. Sébille, L. Soltés, *Chem. & Biodiv.*, **2007**, *4*, 52.
124. M. Leeman, M. Islam, W. G. Haseltine, *J. of Chrom., A*, **2007**, 1172, 2, 194.
125. M. Wolf, G. Buckau, V. Chanel, *Humic Substances*, **2005**, 23.
126. A. Maleki, A.-L. Kjoniksen, B. Nystroem, *Polym. Bul.*, **2007**, *59*, 2, 217.
127. J. R. Silveira, G. J. Raymond, A. G. Hughson, R. E. Race, V. L. Sim, S. F. Hayes, B. Caughey, *Nature*, **2005**, 437, 257.
128. A. F. Thueemann, J. Kegel, J. Polte, F. Emmerling, *Anal. Chem.*, **2008**, *80*, 15, 5905.
129. P. W. Atkins, „Physikalische Chemie“, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2. Aufl., 1996.
130. M. K. Marschütz, A. Bernkop-Schnürch, *Eur. J. Pharm. Sc.*, **2002**, *15*, 387.
131. O. Kretschmann, S. Schmitz, H. Ritter, *Macromol. Rapid Commun.*, **2007**, *28*, 1265.
132. H. Ritter, O. Sadowski, E. Tepper, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *44*, 3171.
Berichtigung: H. Ritter, O. Sadowski, E. Tepper, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, *42*, 6099.
133. W. M. Kulicke, H. Bauer, „*Fließverhalten von Stoffen und Stoffgemischen*“, Hüthig und Wepf Verlag, Basel, 1986.

-
134. P. A. Tipler, „*Physik*“, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, korrigierter Nachdruck der 1. Auflage, 1995.
135. H.-G. Elias, „*Makromoleküle*“, Band 2, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 6. Auflage, 2001.
136. M. Pahl, W. Gleißle, H.-M. Laun, „*Praktische Rheologie der Kunststoffe und Elastomere*“, 4. Auflage, VDI-Verlag, Düsseldorf, 1995.
137. W.-M. Kulicke, C. Clasen, „*Viscometry of Polymers and Polyelectrolytes*“, 1. Auflage, Springer Verlag, Berlin Heidelberg, 2004.
138. F. Patat, E. Burgtorf, *Makro. Ch.*, **1962**, 52, 125.
139. M. J. Ballard, R. Buscall, F. A. Waite, *Polymer*, **1988**, 29(7), 1287.
140. F. Cramer, W. Saenger, H.-C. Spatz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 14.
141. W. Broser, W. Lautsch, *Z. Naturforsch.*, **1953**, 8b, 711.
142. B. Casu, A. Grenni, A. Naggi, G. Torri, M. Virtuani, B. Focher, *Carbohydr. Res.*, **1990**, 200, 101.
143. H.-J. Schneider, T. Blatter, S. Simova, *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, 113, 1996.
144. R. I. Gelb, L. M. Schwartz, B. Cardelino, H. S. Fuhrman, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, 103, 1750.
145. I. Satake, T. Ikenoue, T. Takeshita, K. Hayakawa, T. Maeda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1985**, 58, 2746.
146. E. Junquera, L. Pena, E. Aicart, *Langmuir*, **1995**, 11, 4685.

147. T. Higuchi, K. A. Connors, *Adv. Anal. Chem. Instrum.*, **1965**, 4, 117.
148. R. I. Gelb, L. M. Schwartz, R. F. Johnson, D. A. Laufer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, 101, 1869.
149. R. I. Gelb, L. M. Schwartz, *J. Inclusion Phenom. Mol. Recognit. Chem.*, **1989**, 7, 537.
150. M. D. Johnson, V. C. Reinsborough, *Aust. J. Chem.*, **1992**, 45, 1961.
151. R. P. Rohrbach, L. J. Rodriguez, E. M. Eyring, J. F. Wojcik, *J. Phys. Chem.*, **1977**, 81, 944.
152. T. Wiseman, S. Williston, J. F. Brandts, L.-N. Lin, *Anal. Biochem.*, **1989**, 179, 131.
153. M. Bastos, L. E. Briggner, I. Shehatta, I. Wadsö, *J. Chem. Thermodyn.*, **1990**, 22, 1181.
154. E. V. Piletska, A. R. Guerreiro, M. Romero-Guerra, I. Chianella, A. P. F. Turner, S. A. Piletsky, *Analytica Chimica Acta*, **2008**, 607, 54.
155. ThermoFisher Scientific Rheologieseminar, Köln, 2007.
156. A. K. Shiryayev, I. K. Moiseev, E. I. Boreko, L. V. Korobchenko, G. V. Vladyko, *Pharm. Chem. J.*, **1990**, 24, 5, 339.
157. H. Yamada, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 305, 443.