fixin HEINRICH HEINE U N I VERSITAT DÜSSELDORF

Polymergebundene Chromophore: Optische Kraftsensoren und photoprotektive Komponenten in gelben Intraokularlinsen

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Daniel Schmitz aus Bonn

Mai 2009

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: Priv. – Doz. Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 18.05.2009

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 16.03.2009

(Daniel Schmitz)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Helmut Ritter für die sehr interessante und innovative Themenstellung und seine intensive Betreuung. Insbesondere möchte ich mich an dieser Stelle für das von ihm mir entgegengebrachte Vertrauen gegenüber einem Fachhochschulabsolventen sowie für die vielen lehrreichen und zugleich ermutigenden Gespräche bedanken. Ohne Sie hätte ich mir meinen Traum von einer Promotion nicht erfüllen können.

Herrn Priv. - Doz. Dr. Klaus Schaper danke ich für die Übernahme des Koreferats und das Erstellen des Zweitgutachtens.

Den Mitgliedern meiner Arbeitsgruppe möchte ich für die stete Hilfsbereitschaft, für die gute fachliche Zusammenarbeit sowie für die angenehme und oft frohe Atmosphäre während und nach der Arbeitszeit danken. Insbesondere möchte ich hierbei meine Labor- und Bürokollegen Sarah, Renate, Natascha, Patrick, Hakan, Olga und Julia hervorheben, die mich herzlich aufnahmen und entschieden zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Auch das immer präsente kölsche "Heinzelmännchen" Patrizia darf in diesem Zusammenhang nicht unerwähnt bleiben.

Bei der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) möchte ich mich für die Finanzierung dieser Arbeit im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 663 bedanken.

Prof. Dr. Claus Seidel, Dr. Ralf Kühnemuth, Denis Dörr und Stefan Marawske möchte ich für die fruchtbare Kooperation im Rahmen des Sonderforschungsbereiches, insbesondere im Bezug auf die zahllosen Fluoreszenzmessungen, danken.

Herrn Prof. Dr. Walther Thiel möchte ich für die Bereitstellung der semiempirischen Berechnungen zu den im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten Fluorophoren danken.

Bei Herrn Dr. Streufert, Herrn Dr. Nachbaur und Frau Dr. Kreiner möchte ich mich für die zahlreichen Anregungen im Bezug auf die Entwicklung gelber Intraokularlinsen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, die mich mit grenzenlosem Verständnis, vielerlei Aufmunterung und dem nötigen Druck (zur richtigen Zeit) sowie mit der nötigen finanziellen Unterstützung durch mein gesamtes Studium begleitet haben.

Vor allen Anderen aber möchte ich ganz herzlich Katrin Stapela danken, die mich während meiner Studien an der Universität oft und lange entbehren musste. Trotzdem ließ sie sich nur selten etwas anmerken und mir immer den nötigen Freiraum, um diese Arbeit letztendlich zum Erfolg zu führen. Ohne Dich wäre dieser Teil meines Lebens sicherlich um einiges schwerer verlaufen. Dafür liebe ich dich!!

Abstract

In the course of the present thesis new applications of polymer-bound chromophores have been investigated. The first part deals with the applicability of fluorophores as optical force sensors, which are capable of indicating local stresses in polymer matrices. In this context it was proven that certain fluorophores with twisted ground state geometries show a significant change in fluorescence properties, if an unidirectional external force is applied. To this fluorophores endgroup-functionalized demonstrate fact, novel based on oligo(paraphenylenevinylenes) (OPV) and diketopyrrolopyrroles (DPP) have been synthesized and used as initiators for the ring-opening polymerization of ε -caprolactone. The obtained fluorophor-doped polyesters were subsequently blended in micromolar concentrations with PVC and cast to thin foils. In force experiments these foils were exposed to clearly defined tensile stresses. While stretching a reorientation of the fluorophores' long axes towards the direction of tension was observed. Furthermore, a linear decrease of fluorescence lifetime as well as a blue-shift of the fluorescence spectrum was found as a function of tensile stress in the case of OPV-derivatives. The observed force effects are qualitatively consistent with semiempirical calculations and were attributed to an untwisting of the stretched fluorophore.

The development of (meth)acrylate-based copolymers, which are suited as optical materials for yellow intraocular lenses (IOLs), was the subject of the second part of the present thesis. A yellow IOL is an implanted lens in the eye, usually replacing the existing crystalline lens because it has been clouded over by a cataract. Once implanted, an IOL has not only to restore the visual faculty but also to ensure a maximum of photoprotection. For this reason, the experimental works focused on the synthesis of polymerizable choromophores, which quantitatively absorb all potentially harmful electromagnetic radiation in the spectral region between 300 and 450 nm. It was shown that a two-component filter system consisting of coumarine-5,7-bis(propoxy) methacrylate as an UV-filter and 4-nitrophenylimino-bis(2'ethyl) methacrylate as an violet-light absorber are very well suited to be used as photoprotective components in yellow IOLs. The major improvement of this filter system in comparison with the state of the art, is the fact, that photoreception of the eye is not affected by the absorber molecules at all. By copolymerizing the filter molecules with tetrahydrofurfurylacrylate (THFFA) and tetrahydrofurfurylmethacrylate (THFFMA) hydrophilic as well as hydrophobic optical materials were obtained. The copolymers showed a very high flexibility, which enables the lens to be rolled for insertion into the capsule through a very small incision.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit beschäftigte sich mit dem Anwendungsspektrum polymergebundener Chromophore. Im ersten Teil wurde die Anwendbarkeit von Fluorophoren als lokale Kraftsensoren für polymere Matrices untersucht. In diesem Zusammenhang konnte nachgewiesen werden, dass eine äußere Krafteinwirkung einen direkt messbaren Einfluss auf die Fluoreszenzeigenschaften von Fluorophoren ausübt, die eine im Grundzustand verdrillte Molekülgeometrie besitzen. Zu diesem Zweck wurden in einem ersten Schritt neuartige Fluorophore auf Basis endgruppenfunktionalisierter Oligo(paraphenylenvinylene) (OPV) und Diketopyrrolopyrrole (DPP) synthetisiert. Diese wurden in der Folge als Initiatoren für die ringöffnende Polymerisation von ε-Caprolacton eingesetzt. Die erhaltenen fluorophordotierten Polyester wurden in hoher Verdünnung in flexible PVC Folien eingebracht und definierten Zugspannungen ausgesetzt. Während des Zugvorgangs konnte eine Orientierung der Fluorophore in Zugrichtung beobachtet werden. Des Weiteren konnte im Falle der OPV-Derivate ein linearer Abfall der Fluoreszenzlebensdauer sowie eine spektrale Blauverschiebung der Fluoreszenz als direkte Funktion der anliegenden Zugspannung detektiert werden. Die experimentellen Ergebnisse sind gualitativ konsistent mit semiempirischen Berechnungen und konnten auf die Entdrillung des Molekülgerüstes der Fluorophore im elektronischen Grundzustand unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft zurückgeführt werden.

Gegenstand des zweiten Teils der vorliegenden Dissertationsschrift war die Entwicklung (meth)acrylat-basierter Copolymere, die sich als optische Materialien für gelbe Intraokularlinsen (IOL) eignen. Gelbe IOL sind Implantate, die die Funktion der natürlichen Augenlinse übernehmen sollen, wenn diese in Folge einer Linsentrübung (grauer Star) entfernt werden muss. Diese sollen nicht nur das Sehvermögen bestmöglich wiederherstellen, sondern müssen auch die photoprotektiven Eigenschaften der natürlichen Linse übernehmen. Im Fokus der experimentellen Arbeiten stand daher die Synthese polymerisierbarer Chromophore, die eine quantitative Absorption der für das Augeninnere schädlichen elektromagnetischen Strahlung des Spektralbereichs zwischen 300 und 450 nm sicherstellen können. Es konnte gezeigt werden, dass sich ein Filtersystem bestehend aus UV-Filter Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) als und 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) als Violettlichtabsorber in idealer Weise für den Einsatz in gelben IOL eignet. Diese Filterkombination ermöglichte eine maximale Photoprotektion, ohne dabei die Photorezeption des Auges einzuschränken und stellt somit eine entscheidende Verbesserung gegenüber dem aktuellen Stand der Technik dar. Durch Copolymerisation der Absorbermoleküle mit Tetrahydrofufurylacrylat (THFFA) und Tetrahydrofurfurylmethacrylat (THFFMA) wurden sowohl hydrophile als auch hydrophobe elastische Materialien erhalten, die ein enges Aufrollen der Kunstlinse und somit eine Implantation der Linse im Zuge eines kleinstschnittchirurgischen Eingriffs ermöglichen.

Vorwort

In den letzten Jahrzehnten hat auf dem Gebiet der Polymere eine enorme Entwicklung stattgefunden. Sie sind aus unserem Alltag nicht mehr wegzudenken. Waren die frühen Kunststoffe noch eine Sensation und eher selten im täglichen Gebrauch, so gibt es mittlerweile unzählige Varianten von Polymeren für nahezu jeden Zweck. So werden Polymere zu Formteilen, Halbzeugen und Folien verarbeitet. Sie dienen als Verpackungsmaterialien, als Textilfasern, zur Wärmeisolierung, als Rohre, als Bodenbeläge, als Bestandteile von Lacken und als Klebstoffe. Sie finden in allen Industriezweigen wie der Elektrotechnik, im Automobilbau, in der Medizintechnik sowie in der Pharmazie vielfältige Anwendungen.

Die meisten Polymere sind in reiner Form farblos. Farbig werden sie erst durch den Zusatz sogenannter Farbmittel. Man unterscheidet zwischen Farbstoffen, die sich auf molekularer Ebene im Polymer lösen oder an dessen Oberfläche adsorbieren, und Pigmenten, die ungelöst und fein dispergiert in der polymeren Matrix vorliegen. Unabhängig von der Wahl des Farbmittels wird eine Einfärbung von Polymeren meist durch die physikalische Beimischung der Chromophore erzielt.

Bindet man einen Chromophor nun jedoch kovalent in die polymere Matrix ein, können Funktionswerkstoffe erhalten werden, die sich für hochspezialisierte Anwendungen eignen. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollen zwei Anwendungsmöglichkeiten dieser polymergebunden Chromophore vorgestellt werden. Im ersten Teil soll veranschaulicht werden, dass sich bestimmte polymergebundene Fluorophore als hochempfindliche Sensoren für lokale Kräfte in polymeren Matrices eignen. Dazu soll der Einfluss einer spezifischen Geometrieänderung auf die Fluoreszenzeigenschaften eines Fluorophors unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft ausgenutzt werden. Im zweiten Teil der Arbeit soll nachgewiesen werden, dass durch den kovalenten Einbau bestimmter UV- und Violettlichtabsorbierender Chromophore in ein Trägerpolymer optische Materialien erhalten werden können, die sich zur Herstellung von gelben Intraokularlinsen für Kataraktpatienten eignen.

Inhaltsverzeichnis

Teil 1: Polymergebundene Fluorophore als Sensoren für lokale Kräfte

1	Einle	Einleitung	
	1.1	Motivation	1
	1.2	Fluoreszenz	2
	1.3	Fluorophore	4
	1.4	Fluorophore als Sensoren für unidirektionale Kräfte	7
	1.5	Oligo(paraphenylen)vinylene (OPV) als Kraftsensoren in polymeren Matrices	7
	1.6	Synthese von Oligo(paraphenylen)vinylenen	8
2	Aufq	abenstellung	10
	2.1	Ausgangssituation	10
	2.2	Zielsetzung	10
3	Allae	meiner Teil	12
•	3.1	Synthese endoruppenfunktionalisierter OPVs mit drei aromatischen Ringen	12
	311	Synthese der 1 4-Dijod-2 5-dialkovybenzene 4a und 4b	13
	312	Synthese von 4-Vinvlbenzoesäure (7)	10
	313	Synthese von 4-Vinylbenzvlalkohol (12)	14
	314	Strukturnachweise der Eluorophore 13a 14a und 14b	15
	315	Absorptions- und Emissionsspektren von 13a 14a und 14b	18
	3.1.6	Bestimmung der Dihedralwinkel von 13a. 14a. und 14b.	20
	3.2	Synthese endoruppenfunktionalisierter OPVs mit fünf aromatischen Ringen	22
	3.2.1	Synthese der 1-lod-4-formvl-2.5-dialkvloxybenzene 16a und 16b	24
	3.2.2	Synthese von p-Xvlvlenbis(diethvlphosphonat) (19)	24
	3.2.3	Strukturnachweise der Fluorophore 21a, 22a, und 22b	24
	3.2.4	Absorptions- und Emissionsspektren von 21a, 22a, und 22b	28
	3.2.5	Quantenchemische Berechnung zu Fluorophor 22a	29
	3.3	Synthese endgruppenfunktionalisierter Dioxopyrrolopyrrol-derivate (DPP)	32
	3.3.1	Synthese von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol (25)	34
	3.3.2	Strukturnachweise der Fluorophore 27 und 28	36
	3.3.3	Anregungs- und Emissionsspektren von 27 und 28	39
	3.4	Synthese der Fluorophor-Polymer-Konjugate	40
	3.4.1	Mechanismus der Fluorophor-initiierten ringöffnenden Polymerisation von Lactonen	40
	3.4.2	Synthese und Charakterisierung der fluorophor-dotierten Polycaprolactone	43
	3.5	Fluoreszenzmessungen an fluorophor-dotierten Polymerfolien unter mechanischer Spannung	46
	3.5.1	Orientierung von Matrix und Fluorophor	46
	3.5.2	Änderung der Fluoreszenzlebensdauer unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft	50
	3.5.3	Spektrale Verschiebung der Fluoreszenz unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft	51
	3.5.4	Zugversuche an PVC-Folien mit physikalisch eingemischten Fluorophoren	52
4	Zusa	mmenfassung und Ausblick	53
5	Expe	rimenteller Teil	57
	5.1	Chemikalien und instrumentelle Analytik	57
	5.2	Synthese von OPVs mit drei aromatischen Ringen	59
	5.2.1	- Synthese der monomeren Grundbausteine	59
	5.2.2	Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit drei aromatischen Ringen (13a, 14a und 14b)	61

6	Liter	aturverzeichnis	80
	5.5.8	Synthese von 37	78
	5.5.7	Synthese von 36	78
	5.5.6	Synthese von 34	76
	5.5.5	Synthese von 33	76
	5.5.4	Synthese von 32	75
	5.5.3	Synthese von 31	75
	5.5.2	Vorgehensweise Polymerisation	74
	5.5.1	Trocknung	74
5.5	5	Synthese der Fluorophor-Polymer-Konjugate (31 bis 37)	74
	5.4.3	Synthese endgruppenfunktionalisierter DPP-Derivate	71
	5.4.2	Synthese von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol (25)	70
	5.4.1	Synthese der monomeren Grundbausteine	70
5.4	4	Synthese der DPP-Derivate (27 + 28)	
	5.3.3	Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit fünf aromatischen Ringen (21a, 22a und 22b)	67
	5.3.2	Synthese der Styrylstilben-Mittelsegmente 20 a und 20b	64
	5.3.1	Synthese der monomeren Grundbausteine	64
5.3	3	Synthese von OPVs mit fünf aromatischen Ringen	64

Teil 2: Synthese neuartiger (meth)acrylat-basierter Copolymere für gelbe Intraokularlinsen

7	Einle	itung	82
	7.1	Der Aufbau des menschlichen Auges	82
	7.2	Die Linse (Lens crystallina)	83
	7.3	Grauer Star (Katarakt)	84
	7.4	Intraokularlinsen (IOL)	
	7.5	Makuladegeneration	89
	7.6	Bedeutung energiereicher Strahlung bei chronischen Erkrankungen der Netzhaut	92
	7.7	Gelbe IOL – Photoprotektion versus Photorezeption	
8	8 Aufgabenstellung		
9 Allgemeiner Teil		99	
	9.1	Anforderungsprofil einer idealen gelben Intraokularlinse – Definition von Kenngrößen	
	9.1.1	Anforderungen an das Filtersystem	99
	9.1.2	Anforderungen an das Trägermaterial	100
	9.2	Synthese eines Filtersystems für gelbe IOL	103
	9.2.1	Stand der Technik	103
	9.2.2	Synthese bifunktionaler Violettabsorber	105
	9.2.3	Vergleich der spektralen Eigenschaften der Violettfilter 44 und 47	110
	9.2.4	Synthese von UV-Absorbern mit Cumarin-Grundstruktur	113
	9.2.5	Synthese eines UV-Absorbers mit Nitrocatechol-Grundstruktur (61)	122
	9.2.6	Vergleich der spektralen Eigenschaften der UV-Absorber 38, 51, 56 und 61	124
	9.3	Synthese polymerer Trägermaterialien für gelbe IOL	127
	9.3.1	Stand der Technik	127
	9.3.2	Synthese polymerer Trägermaterialien unter Verwendung ring-geschlossener (Meth)acrylate	129
	9.4	Beurteilung des Linsenmaterials 67 im Bezug auf photoprotektive Eigenschaften und photore	ezeptive
		Beeinflussung	134

10	Zusa	mmenfassung und Ausblick	136
11	Expe	rimenteller Teil	141
1	1.1	Chemikalien und instrumentelle Analytik	141
1	1.2	Synthese der Violett-Absorber	143
	11.2.1	Nukleophile aromatische Substitutionen	143
	11.2.2	Methacrylierungen in der Mikrowelle	145
	11.2.3	Methacrylierungen im Multigramm-Maßstab	147
1	1.3	Synthese der UV-Absorber	148
	11.3.1	Monomersynthese	148
	11.3.2	Veretherungen mit 3-Brom-1-propanol (Williamson-Ether-Synthese)	149
	11.3.3	Methacrylierungen in der Mikrowelle	152
1	1.4	Synthese der Linsenmaterialien (67) und (68)	155
	11.4.1	Synthesebeispiel 1 – hydrophiles Copolymer (67)	155
	11.4.2	Synthesebeispiel 2 – hydrophobes Copolymer (68)	156
1	1.5	Extraktionsversuche zu den Linsenmaterialien 67 und 68	157
1	1.6	Zug/Dehnungs-Messungen der Linsenmaterialien 67 und 68	159
12	Litera	aturverzeichnis	161

Abkürzungsverzeichnis

Allgemein

Å	Angström
A2E	photosensibilisierender Chromophor in Lipofuszin
AM1	semiempirsche Berechnungsmethode
AMD	altersbedingte Makuladegeneration
С	Konzentration
CHCI ₃	Chloroform
CL	ε-Caprolacton
cm	Zentimeter
CNV	chorioidale Neovaskularisation
d	Schichtdicke
d. Th.	der Theorie
DC	Dünnschichtchromatographie
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPP	Diketopyrrolopyrrol
dpt	Dioptrie
E	Extinktion
EEEMA	Ethoxyethoxyethylmethacrylat
EGDMA	Ethylenglycoldimethacrylat
EI	Elektronenstoß-Ionisation
Ei	Feldstärke eines Magneten
E-Modul	Elastizitätsmodul
ESI	Elektronenspray-Ionisation
EtOH	Ethanol
Excimer	excited dimer
FAD	Flavin-Adenin-Dinukleotid
FMN	Flavinmononukleotid
FT	Fourier-Transformation
GC	Gaschromatographie
Gew.%	Gewichtsprozent
h	Stunde
HABA	2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
Hexamoll [®] DINCH	Weichmacher (Diisononylcyclohexandicarboxylat)
HPMA	Hydroxypropylmethacrylat
Hz	Hertz

I	Intensität
IOL	Intraokularlinse(n)
IR	Infrarot
LED	Licht-Emittierende-Diode
Μ	molare Masse
[M ⁺]	Molekülkation
MALDI	matrix-assisted laser desorption ionisation
mbar	Millibar
min	Minute
mL	Milliliter
mm	Millimeter
mmol	Millimol
M _n	Zahlenmittel der Molmassen
MOEMA	Methoxyethylmethacrylat
mol	Einheit der Stoffmenge / 6,02*10 ²³ Teilchen
MS	Massenspektroskopie
M _w	Gewichtsmittel der Molmassen
MW	Mikrowelle
n	Brechungsindex
Ν	Newton
NaOH	Natriumhydroxid
n-BuOEMA	Butoxyethylmethacrylat
n-EOEMA	Ethoxyethylmethacrylat
nm	Nanometer
NMR	kernmagnetische Resonanz
OPV	Oligo(paraphenylenvinylen)
P(o-tolyl) ₃	Tri(ortho-tolyl)phosphin
Pd(OAc) ₂	Palladium(II)acetat
PDI	Polydispersitätsindex
PDT	photodynamische Therapie
PMMA	Polymethylmethacrylat
POEMA	Propoxyethylmethacrylat
ppm	parts per million
PPV	Poly(paraphenylenvinylen)
PVC	Polyvinylchlorid
R	Molekülrest
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
S ₀	elektronischer Grundzustand
S ₁	erster angeregter Zustand
Sn(Oct) ₂	Zinn(II)bis(2-ethylhexanoat)

Т%	Prozent Transmission
T _g	Glasübergangstemperatur
THF	Tetrahydrofuran
THFFA	Tetrahydrofurfurylacrylat
THFFMA	Tetrahydrofurfurylmethacrylat
TMS	Tetramethylsilan
TOF	time of flight
UV	Ultraviolett
W	Watt
δ	Deformationsschwingung
3	molarer dekadischer Extinktionskoeffizient
λ	Wellenlänge
μ	Dipolmoment
ρ	Dichte
σ	Elastizitätsmodul (bei Zug-/Dehnungsmessungen)
θ	Drehwinkel
ν	Valenzschwingung

NMR-Spektroskopie

d	Dublett
dd	Dublett von Dubletts
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
S	Singulett
t	Triplett
δ	chemische Verschiebung

Fluoreszenzspektroskopie

Φ	Quantenausbeute
r	Fluoreszenzanisotropie
I _{VV}	Fluoreszenzintensität parallel zur Ebene des Anregungslichts
I _{VH}	Fluoreszenzintensität senkrecht zur Ebene des Anregungslichts
τ	Fluoreszenzlebensdauer
F _G	grüner Spektralanteil des Emissionslichts
F _R	roter Spektralanteil des Emissionslichts
ns	Nanosekunde

<u>Teil 1</u>

Polymergebundene Fluorophore als Sensoren für lokale Kräfte



1 Einleitung

1.1 Motivation

Kunststoffe spielen seit Jahrzehnten in der Gesellschaft eine zunehmende wirtschaftliche Rolle. Viele dieser synthetischen Polymere werden für mechanisch anspruchsvolle Anwendungen eingesetzt, bei denen sie statischen und dynamischen Kräften ausgesetzt sind. Schon bei der Herstellung polymerer Bauteile durch Extrusion, Spritzguss, Strangpressen oder Blasformen treten häufig innere Verspannungen auf, die die Materialeigenschaften (E-Modul, Festigkeit etc.) in entscheidender Weise negativ beeinflussen können. Folge solcher Verspannungen können Spannungsrisse, Deformationen oder im schlimmsten Fall der Bruch des Bauteils sein. Eine genaue Kenntnis der wirkenden Kräfte und inneren Verspannungen ist somit die Voraussetzung für eine erfolgreiche Optimierung polymerer Materialien und deren Eigenschaften, besonders im Hinblick auf die Funktionssicherheit. Folglich besteht der akute Bedarf nach Indikatoren, die sensibel auf äußere Krafteinwirkungen reagieren.

Hochempfindliche optische Kraftsensoren, die lokale mechanische Spannungen innerhalb eines Polymerkörpers anzeigen, können durch die Einbindung eines geeigneten Fluorophors in die polymere Matrix eines Werkstoffs erhalten werden. Dies soll im Rahmen des ersten Teils dieser Arbeit gezeigt werden.

1.2 Fluoreszenz

Als Fluoreszenz wird die spontane Emission von Licht beim Übergang eines elektronisch angeregten Systems in einen Zustand niedrigerer Energie bezeichnet. Chemische Systeme, in denen Fluoreszenz auftritt, sind als Fluorophore bekannt. Die Fluoreszenz ist wie die Phosphoreszenz eine Form der Photolumineszenz (kaltes Leuchten). Kennzeichnend für die Fluoreszenz ist, dass diese nach Ende der Anregung (Absorption) sehr schnell endet. Abbildung 1-1 zeigt in vereinfachter Weise die Potentialkurven eines Fluorophors im Grundund im Anregungszustand. Die elektronischen Übergänge, die schließlich zur Fluoreszenz führen, sollen nachfolgend erläutert werden.



Abbildung 1-1: Potentialkurven eines Fluorophors im Grund- und im Anregungszustand

Erfolgt die Anregung eines Fluorophors durch Absorption eines Photons, wird ein Elektron aus dem elektronischen Grundzustand (S_0) in einen energetisch höher liegenden angeregten Zustand (z.B. S_1) angehoben (grüner Pfeil). Damit eine Anregung möglich ist, muss die Voraussetzung erfüllt sein, dass das Übergangsdipolmoment des Fluorophors parallel zur Schwingungsebene der elektrischen Feldkomponente des Photons ausgerichtet ist. Der Zeitbedarf für einen derartigen Übergang beträgt nur etwa 10⁻¹³ s. Nach Absorption des Lichtquants verweilt der Fluorophor für eine bestimmte Zeit im angeregten Zustand. Diese Verweilzeit wird als Fluoreszenzlebensdauer bezeichnet. Da bei der Anregung keine Spinänderung erfolgt, ist die Fluoreszenzlebensdauer in der Regel recht kurz und beträgt nur wenige Nanosekunden. Das angeregte Molekül gibt in der Folge vom S₁-Zustand aus Schwingungsenergie durch Stöße an seine Nachbarmoleküle ab und fällt dabei auf den energieärmsten Schwingungszustand des angeregten Zustands zurück. Man spricht in diesem Zusammenhang von einer Schwingungsrelaxation^[1] des Moleküls (blaue Pfeile). Diese erfolgt strahlungslos. Die Nachbarmoleküle sind jedoch nicht ohne weiteres in der Lage, den großen Energiebetrag aufzunehmen, der nötig wäre, um den Fluorophor in den elektronischen Grundzustand zurückkehren zu lassen. Der Fluorophor setzt daher die verbleibende Anregungsenergie unter spontaner Emission eines Lichtquants frei (roter Pfeil). Das emittierte Licht wird als Fluoreszenzlicht und die Erscheinung als Fluoreszenz bezeichnet. Kennzeichnend für die Fluoreszenz ist eine langwellige Verschiebung des emittierten Lichts im Bezug auf die Anregungswellenlänge. Diese ist auf den Energieverlust des Systems während der Schwingungsrelaxation zurückzuführen und wird als Stokes-Verschiebung^[2] bezeichnet (siehe Abbildung 1-2).



Abbildung 1-2 : Absorptions- und Emissionsspektrum eines Oligo(paraphenylen)vinylen-Derivates

Eine wichtige Größe bei der Fluoreszenz ist die Quantenausbeute^[3]. Diese gibt an mit welcher Wahrscheinlichkeit die Anregung eines Fluorophors tatsächlich zur Emission eines Fluoreszenzphotons führt. Wird für jedes absorbierte Photon auch wieder ein Photon emittiert, so ist die Quantenausbeute Φ = 1 bzw. 100%. Dies ist die theoretische Obergrenze, die nur von wenigen Molekülen annähernd erreicht wird.

1.3 Fluorophore

Als Fluorophore oder Fluorochrome werden Moleküle bezeichnet, die Fluoreszenz zeigen. Fluorophore absorbieren Energie einer bestimmten Wellenlänge und reemittieren diese als Lichtquant einer anderen, meist höheren Wellenlänge. Organische Fluorophore lassen sich in zwei große Untergruppen einteilen. Man unterscheidet zwischen fluoreszierenden Kohlenwasserstoffen und fluoreszierenden Heterozyklen.

Die fluoreszierenden Kohlenwasserstoffe (Abbildung 1-3) sind in der Regel aus mehrkernigen aromatischen Strukturen aufgebaut und leiten sich formell vom Naphthalin **A** bzw. vom Anthracen **B** ab.



Abbildung 1-3: Grundstrukturen Kohlenwasserstoff-basierter Fluorophore

Auch Stilben **C** stellt eine wichtige Fluorophor-Grundstruktur dar, von der sich eine Reihe wichtiger Fluoreszenzfarbstoffe ableiten. Dazu gehört beispielsweise das Tetraphenylethylen **D**. Durch Verlängerung des Stilben-Grundkörpers um einen Phenylenvinylen-Einheit gelangt man zum Styrylstilben **E**, von dem es ebenfalls eine Vielzahl fluoreszenzaktiver Derivate mit unterschiedlichen Resten R gibt. Bei weiterer Kettenverlängerung werden schließlich Polymere erhalten, die eine ausgeprägte Fluoreszenz zeigen.

Diese sogenannten Poly(paraphenylen)vinylene (PPV) **F** sind in reiner Form elektrische Halbleiter. Durch Dotierung, d.h. durch gezielte Verunreinigung mit einer Fremdsubstanz, werden aus PPVs Materialien mit metallischer Leitfähigkeit hergestellt, die nach Anlegen von elektrischer Spannung Elektrolumineszenz zeigen, also selbst leuchten. Die Elektrolumineszenz von PPV wird für die Herstellung von organischen LEDs (Licht-Emittierenden-Dioden) genutzt^[4-5], die sich für den Einsatz in selbstleuchtenden Displays eignen und so die Grundlage für die nächste Generation von lichtstärkeren Flachbildschirmen bieten könnten^[6].

Neben den zuvor beschriebenen Fluorophoren, die Grundstrukturen ohne jegliche Heteroatome aufweisen, gibt es eine Vielzahl von organischen Fluoreszenzfarbstoffen, die auf Heterozyklen basieren. Oft beinhalten diese Pyron-, Azin-, Oxazin- bzw. Thiazinringe, aber auch mehrkernige Strukturen wie Xanthene. Die bekanntesten Vertreter dieser Klasse sind die Cumarine **G**, Rhodamine **H**, die Fluoresceine **I** oder der Naturstoff Chinin **J** (siehe Abbildung 1-4).



Abbildung 1-4: Fluoreszierende Heterozyklen

Fluoreszierende Substanzen haben zahlreiche Anwendungen. Sie können beispielsweise als Marker für Biomoleküle eingesetzt werden. Des Weiteren werden sie als Komponenten in Farbstofflasersystemen verwendet. Im Tonnenmaßstab werden blau fluoreszierende Substanzen als optische Aufheller^[7] in Waschmitteln und Textilien eingesetzt. Darüber hinaus kommen Fluorophore als Leucht- bzw. Wandfarben zum Einsatz. Auch Leuchtmittel werden unter Verwendung von fluoreszenzaktiven Substanzen hergestellt. So wird in Leuchtstofflampen ultraviolettes Licht, das durch Gasentladung in einer mit Quecksilberdampf gefüllten Röhre erzeugt wird, durch Fluorophore in sichtbares Licht umgewandelt.

Neben diesen etablierten Anwendungen besitzen Fluorophore aufgrund ihrer hohen Empfindlichkeit für Änderungen in ihrer direkten chemischen Umgebung die Eignung als Sensoren Verwendung zu finden. So sollte es gemäß dem Ziel der vorliegenden Arbeit unter geeigneten Bedingungen möglich sein, bestimmte Fluorophore als Indikatoren für lokale Kräfte in polymeren Werkstoffen einzusetzen. Dieses Anwendungsgebiet soll nachfolgend näher beschrieben werden.

1.4 Fluorophore als Sensoren für unidirektionale Kräfte

Verschiedene Studien wurden bereits durchgeführt, welche die optischen Eigenschaften von niedermolekularen Fluorophoren beschreiben, die physikalisch in polymere Matrices eingemischt und Zugkräften ausgesetzt wurden. Beobachtete Effekte, wie eine spektrale Verschiebungen der Fluoreszenz, wurden im Falle von einfachen Abstandssensoren auf die Bildung bzw. den Zerfall von Excimeren (excited dimer)^[8] oder das Auftreten von charge-transfer Übergängen^[9] in Folge der mechanischen Manipulation zurückgeführt. Kraftabhängige Änderungen in der Fluoreszenzlebensdauer wurden als Kenngröße für lokale Verspannungen in Polymerfilmen vorgeschlagen^[10]. Durch gezielte Beimischung von Fluorophoren zu Polymeren konnte des Weiteren die Anordnung bzw. Orientierung polymerer Matrices aufgeklärt werden^[11]. In allen berichteten Beispielen sind die Einflüsse mechanischer Kräfte auf das Fluoreszenzverhalten im Wesentlichen auf Umgebungs-, Polaritäts- oder Abstandseffekte, nicht aber auf eine direkte Geometrieänderung des Fluorophors zurückzuführen.

1.5 Oligo(paraphenylen)vinylene (OPV) als Kraftsensoren in polymeren Matrices

Trotz der bisher fehlenden experimentellen Verifizierung geben Simulationsrechnungen Anlass zu der Annahme, dass die Konjugation in Fluorophoren, die eine verdrillte Grundstruktur besitzen, durch Anlegen einer unidirektionalen Kraft verbessert werden kann^[12]. In einem solchen Fall hätte eine äußere Krafteinwirkung einen direkt messbaren Einfluss auf die Fluoreszenzeigenschaften (z.B. Änderung der Fluoreszenzlebensdauer, Verschiebung des Fluoreszenzspektrums).

Geeignet substituierte Oligo(paraphenylen)vinylene, die uns bereits in Kapitel 1.3 begegnet sind, sind als Fluorophore anzusehen, die kraftabhängige Fluoreszenzeigenschaften besitzen sollten. Unsubstituierte OPVs bestehen aus alternierenden Phenylen- und Vinyleneinheiten. Aufgrund der sp²-Hybridisierung der Kohlenstoffatome weisen diese eine nahezu planare Grundstruktur auf. Durch die Anbindung sterisch anspruchsvoller Seitengruppen (z.B. Alkoxyfunktionen) ist es jedoch möglich, eine Verdrillung der

Molekülstruktur zu erzwingen. Der Grad der Verdrillung hängt dabei in entscheidender Weise von der Raumfülle des eingeführten Substituenten ab.

Synthetisiert man nun OPV-Derivate, die neben sterisch anspruchsvollen Seitengruppen funktionelle Endgruppen wie Alkohol- oder Säurefunktionen aufweisen (vgl. Abbildung 1-5), können diese kovalent in Polykondensate wie Polyester, Polyamide oder Polyurethane eingebaut und Zugkräften ausgesetzt werden, um so das kraftabhängige Fluoreszenzverhalten näher zu untersuchen. Aufgrund des kovalenten Einbaus des Fluorophors in die polymere Matrix sollte sich eine besonders hohe Kraftübertragung auf den Fluorophor erzielen lassen.



 R^1 = Alkyl- (z.B. Octyl-, 2-methylpropyl) R^2 = -COOH, -CH₂-OH n = 1 oder 2

Abbildung 1-5: endgruppenfunktionalisierte OPV-Derivate

1.6 Synthese von Oligo(paraphenylen)vinylenen

Bereits in Kapitel 1.3 wurde auf die Bedeutung von Poly(paraphenylen)vinylenen eingegangen. Das Verständnis der physikalisch-chemischen Eigenschaften von PPV beruht zu einem wesentlichen Teil auf Ergebnissen aus Untersuchungen an OPV-Derivaten. Diese haben den Vorteil, dass sie sich mit geringerem Aufwand in hoher Reinheit und ohne strukturelle Defekte herstellen lassen. Seit 1988 werden solche Systeme zielgerichtet synthetisiert, um spezielle Materialeigenschaften zu erhalten^[13]. Eine Vielzahl von OPV-Derivaten ist bekannt. Die folgende Abbildung 1-6 zeigt eine Auswahl wichtiger Vertreter. Fast alle abgebildeten Systeme weisen Substitutionen nur an den Enden, am mittleren Ring oder aber an den Doppelbindungen auf.



Abbildung 1-6: Strukturformeln wichtiger Oligo(paraphenylen)vinylene^[14-21]

Niedermolekulare OPVs werden in der Regel durch C-C-Kupplungsreaktionen hergestellt. Sowohl Wittig-^[14-18], Wittig-Horner-^[19, 20] und Heck-Reaktionen^[21] als auch Mc Murray-^[19] und Siegrist-Kupplungen^[19] kommen hierbei zur Anwendung. Auch Kombinationen verschiedener Kupplungstypen wurden zum schrittweisen Aufbau der Molekülstruktur verwendet^[21].

2 Aufgabenstellung

2.1 Ausgangssituation

Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Synthesen sind in das Teilprojekt B4 des Sonderforschungsbereichs 663 "Molekulare Antwort nach elektronischer Anregung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft eingegliedert. Die zentrale Zielsetzung des Projekts bestand darin, den Zusammenhang zwischen einer mechanischen Krafteinwirkung auf das Molekülgerüst von Fluorophoren und der Beeinflussung der Fluoreszenzeigenschaften durch konkurrierende Primärprozesse nach elektronischer Anregung zu untersuchen. Dazu war vorgesehen, geeignete Fluorophore zu synthetisieren und einzelne Farbstoffmoleküle gezielt in Polymerketten einzubauen. Die Einwirkung von äußeren Kräften auf die Fotoantwort sollte in Polymerfolien analysiert und durch theoretische Rechnungen begleitet werden, um die molekularen Grundlagen für einen optischen Sensor für lokale Kräfte zu verstehen.

2.2 Zielsetzung

Im zuvor geschilderten Zusammenhang war das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit Fluorophore mit einer verdrillten Grundstruktur herzustellen, von denen erwartet wird, dass sie unter Einwirkung von Zugkräften eine signifikante Geometrieänderung zeigen. Unter Berücksichtigung der zu Beginn der Arbeit vorliegenden theoretischen Kenntnisse wurden Oligo(paraphenylen)vinylene (OPV) und 1,4-Diketopyrrolopyrrole (DPP) als Zielstrukturen ausgewählt. Ein wesentlicher Aspekt bei der Fluorophorsynthese ist die Anbringung geeigneter Endgruppen (Säure- bzw. Alkoholfunktionen), um die Fluoreszenzfarbstoffe später kovalent in die Hauptkette von Polykondensaten (z.B. Polyester) einbauen zu können (siehe Abbildung 2-1).



Abbildung 2-1: Fluorophorzielstrukturen

Im Gegensatz zu früheren Studien sollte so die Übertragung externer Kräfte und in Folge dessen der Einfluss der mechanischen Belastung auf die Fluoreszenz des funktionalisierten Polymers besser untersucht werden können. Um ein möglichst starke Verdünnung der Fluorophore in der polymeren Matrix sicherzustellen, sollte weiterhin überprüft werden, ob sich diese als Initiatoren für die ringöffnende Polymerisation von Lactonen eignen. Abschließend sollten die erhaltenen Fluorophor-Polymer-Konjugate zu transparenten Folien verarbeitet und Zugkräften ausgesetzt werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit drei aromatischen Ringen

Bei OPVs mit nur drei aromatischen Ringen handelt es sich um Derivate des Styrylstilbens. Diese waren durch eine doppelte Heck-Reaktion^[22] aus einem 1,4-Diiod-2,5-dialkoxybenzen (**4a** bzw. **4b**) und einem 4-Vinylbenzylstrukturelement (**9** bzw. **12**) herstellbar (Schema 3-1).



Schema 3-1: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von OPVs mit drei aromatischen Ringen

Die Endgruppenfunktionalisierung der Fluorophore stellt eine entscheidende Neuerung gegenüber früheren Arbeiten dar. Sowohl ein carbonsäureterminiertes OPV **13a** als auch alkoholterminierte OPVs (**14a** und **14b**) konnten auf dem zuvor dargestellten Wege mit Ausbeuten um die 50% synthetisiert werden. Die Herstellung der verwendeten Grundbausteine (**4a**, **4b**, **9**, **12**) soll nachfolgend im Einzelnen beschrieben werden.
3.1.1 Synthese der 1,4-Diiod-2,5-dialkoxybenzene 4a und 4b

1,4-Diiod-2,5-diheptyloxybenzen (4a) und 1,4-Diiod-2,5-di(2-methylpropyl)oxybenzen (4b) wurden ausgehend von 1,4-Hydrochinon (1) in einer zweistufigen Synthese hergestellt. Dazu wurde 1 zunächst mit einem 1-Bromalkan (2a bzw. 2b) im Sinne einer Williamson-Ether-Synthese zum 1,4-Dialkoxybenzen 3a bzw. 3b umgesetzt (Schema 3-2).^[23+24]



Schema 3-2: Synthese der 1,4-Dialkoxybenzene 3a und 3b

In einem zweiten Schritt wurden **3a** und **3b** unter sauren Bedingungen mit elementarem Iod zur Reaktion gebracht. Nach etwa dreistündiger Reaktionszeit bei 75°C wurden so die 1,4-Diiod-2,5-dialkoxybenzene **4a** und **4b** erhalten (Schema 3-3).^[25]



Schema 3-3: lodierung der 1,4-Dialkoxybenzene 3a und 3b

4a und **4b** dienten als Mittelsegment beim Aufbau von OPVs mit drei aromatischen Ringen und bedingen aufgrund ihrer sterisch anspruchsvollen Seitenketten die gewünschte Verdrillung der Styrylstilbenstruktur.

3.1.2 Synthese von 4-Vinylbenzoesäure (9)

Die Synthese von 4-Vinylbenzoesäure (9) ging von 4-Brommethylbenzoesäure (5) aus. In einem ersten Schritt wurde 5 mit Triphenylphosphin (6) in siedendem Aceton zum korrespondierenden Phosphoniumsalz (7) umgesetzt (Schema 3-4).



Schema 3-4: Bildung von 4-(Carboxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (7)

Durch Kupplung von Formaldehyd **(8)** an **7** im Sinne einer Wittig-Reaktion wurde 4-Vinylbenzoesäure **(9)** erhalten (Schema 3-5).



Schema 3-5: Wittig-Reaktion von 7 und 8

9 wurde zur Einführung der Carbonsäurefunktionalitäten in den Styrylstilbenkörper verwendet.

3.1.3 Synthese von 4-Vinylbenzylalkohol (12)

Als Grundbaustein für alkoholterminierte OPVs wurde 4-Vinylbenzylalkohol (12) hergestellt. Dazu wurde 4-Vinylbenzylchlorid (10) mit Natriumacetat zu 4-Vinylbenzylacetat (11) umgesetzt. Durch die nachfolgende basische Hydrolyse von 11 wurde 4-Vinylbenzylalkohol (12) erhalten (Schema 3-6).^[26]



Schema 3-6: Synthese von 4-Vinylbenzylalkohol (12)

3.1.4 Strukturnachweise der Fluorophore 13a, 14a, und 14b

Die Verbindungen **13a**, **14a** und **14b** sind in der Literatur bisher nicht beschrieben. Aus diesem Grund wurden umfangreiche Analysen zur Strukturaufklärung vorgenommen. Anhand der in den Abbildungen 3-1 bis 3-3 gezeigten 500 MHz ¹H-NMR-Spektren war ein eindeutiger Strukturnachweis der Fluorophore möglich.

3.1.4.1 Strukturnachweis 13a



Abbildung 3-1: 500 MHz¹H-NMR-Spektrum von 13a in DMSO-d6

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität	J [Hz]
0,86	14, 30	6	t	-
1,29	12, 13, 28, 29	8	m	-
1,39	11, 27	4	m	-
1,48-1,54	10, 26	4	m	-
1,79-1,84	9, 25	4	m	-
4,09-4,11	8, 24	4	m	-
7,37	3, 6	2	S	-
7,44-7,47	15, 31	2	d	16,39
7,54-7,57	16, 32	2	d	16,39
7,65-7,67	18, 22, 34, 38	4	d	8,20
7,94-7,96	19,21,35, 37	4	d	8,20
12,91	43, 44	2	S	-

Tabelle 3-1: Signalzuordnung 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 13a

s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett

3.1.4.2 Strukturnachweis 14a



Abbildung 3-2: 500 MHz ¹H-NMR Spektrum von 14a in CDCI₃

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität	J [Hz]
0,82-0,85	14, 30	6	t	-
1,25-1,27	12, 13, 28, 29	8	m	-
1,32-1,37	11, 27	4	m	-
1,45-1,51	10, 26	4	m	-
1,78-1,83	9, 25	4	m	-
3,98-4,00	8, 24	4	t	6,46
4,64-4,65	39, 41	4	d	5,04
7,05-7,08	15,31	2	d	16,39
7,06	3, 6	2	S	-
7,29-7,30	19, 21, 35, 37	4	d	7,88
7,39-7,43	16, 32	2	d	16,39
7,45-7,47	18, 22, 34, 38	4	d	8,20

Tabelle 3-2: Signalzuordnung 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 14a

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

3.1.4.3 Strukturnachweis 14b





chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität	J [Hz]
1,01-1,05	10, 22, 31, 34	12	m	-
2,10-2,16	9, 21	2	m	-
3,76-3,77	8, 20	4	d	6,31
7,04	3, 6	2	S	-
7,06-7,10	11, 23	2	d	16,39
7,29-7,30	15, 17, 27, 29	4	d	7,88
7,41-7,45	12, 24	2	d	16,39
7,45-7,47	14, 18, 26, 30	4	d	8,20

Tabelle 3-3: Signalzuordnung 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 14b

s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett

3.1.5 Absorptions- und Emissionsspektren von 13a, 14a, und 14b

Die Fluorophore **13a**, **14a** und **14b** wurden nach säulenchromatographischer Aufreinigung in Form von feinkristallinen, intensiv gelben Feststoffe erhalten. In THF-Lösung zeigten diese eine ausgeprägte Absorption im violetten und blauen Spektralbereich zwischen 350 und etwa 450 nm. Nach Anregung im Bereich des Absorptionsmaximums konnte eine blaue Fluoreszenz beobachtet werden (Abbildung 3-4).



Abbildung 3-4: Absorptionsspektren (links) und Emissionsspektren (rechts) der Fluorophore 13a, 14a und 14b in THF

Das Absorptions- und Emissionsverhalten der Fluorophore ist unabhängig von der Wahl der Endgruppe, denn sowohl der säureterminierte Fluorophor **13a**, als auch der alkoholterminierte Fluorophor **14a**, zeigen einen nahezu identischen Spektralverlauf. Einen größeren Einfluss auf den Spektralverlauf schien die Art der verwendeten Seitengruppe zu haben. **14b**, das 2-Methylpropyloxygruppen anstatt Heptyloxyseitengruppen trägt, zeigt in der Absorption eine Blauverschiebung um etwa 16 nm gegenüber **14a**. Auch die Emission ist um etwa 30 nm zur kürzeren Wellenlänge hin verschoben (Tabelle 3-4).

Fluorophor	λ_{max} (Absorption)	λ _{max} (Emission)	Stokes shift
	[mm]	luui	[inii]
13a	408	475	67
14a	405	470	65
14b	389	441	62

Tabelle 3-4: Spektrale Eigenschaften der Fluorophore 13a, 14a und 14b

3.1.6 Bestimmung der Dihedralwinkel von 13a, 14a, und 14b

Um den Einfluss der Alkoxyseitenketten auf den Grad der Verdrillung des Styrylstilbengrundkörpers der Fluorophore **13a**, **14a** und **14b** näher zu untersuchen, wurden semiempirsche Berechnungen der Molekülgeometrie im Grundzustand durchgeführt. Dazu wurde die Software Spartan Pro der Firma Cambridgesoft verwendet. Ausgehend von den energieoptimierten Strukturen der Fluorophore wurde eine Geometrieanpassung mit Hilfe einer semiempirischen AM1-Methode durchgeführt. Abbildung 3-5 zeigt die berechneten Molekülgeometrien. In Tabelle 3-5 sind die ermittelten Dihedralwinkel zusammengefasst.



Abbildung 3-5: Bestimmung der Dihedralwinkel

	Tabelle 3-5: Dihedra	lwinkel der Fluorophor	e 13a, 14a und 14b	
Eluorophor	α	β	γ	δ
Fluorophor	[°]	[°]	[°]	[°]
13a	24	29	29	24
14a	19	30	30	19
14b	28	27	27	27

Die für die Verbindungen **14a** und **14b** ermittelten Dihedralwinkel unterscheiden sich geringfügig voneinander. Im Falle der Verwendung von 2-Methylpropyloxyseitengruppen (**14b**) sind die Werte für α und δ gegenüber **14a** um etwa 9 Grad erhöht. Der höhere sterische Anspruch der 2-Methylpropyloxyseitenketten scheint somit eine stärkere Verdrillung der Styrylstilbengrundstruktur zu verursachen. Die stärkere Abweichung des konjugierten Systems von einer Coplanarität könnte demnach die Blauverschiebung der Absorption sowie der Emission von **14b** bedingen. Grundsätzlich ist allerdings anzumerken, dass mit der verwendeten Software keine Lösemittelumgebung simuliert werden konnte. Solvatochrome Effekte, die einen erheblichen Einfluss auf die Molekülgeometrie haben können, finden somit keine Berücksichtigung. Die angegebenen Dihedralwinkel sind aus diesem Grund nur als Richtwerte zu verstehen.

3.2 Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit fünf aromatischen Ringen

Neben den Styrylstilbenderivaten **13a**, **14a** und **14b** wurden im Rahmen dieser Arbeit auch die höheren homologen OPVs mit fünf aromatischen Ringen synthetisiert. Zur Herstellung dieser Fluorophore wurde eine kontrollierte Reaktionssequenz aus einer doppelten Wittig-Horner- und einer anschließenden doppelten Heck-Reaktion verwendet (Schema 3-7 und 3-8).

Grundbausteine



Aufbau des Mittelsegmentes (Wittig-Horner-Reaktion)



Schema 3-7 : Reaktionsschema zur Synthese von OPVs mit fünf aromatischen Ringen (Aufbau des Styrylstilbenmittelsegments)

Funktionalisierung (Heck-Reaktion)



Schema 3-8: Reaktionsschema zur Synthese von OPVs mit fünf aromatischen Ringen (Funktionalisierung)

In der zuvor abgebildeten Synthesestrategie spielen die bifunktionalen Bausteine 16a und 16b eine zentrale Rolle. Sie besitzen einen Aldehyd- und einen lodterminus und ermöglichen C-C-Kupplungsreaktionen sowohl des Wittig- als auch des Heck-Typs. In einem ersten Schritt konnte so durch Reaktion von 16a und 16b mit dem Bis(diethylphosphonat) 19 im Sinne einer Wittig-Reaktion der Styrylstilbengrundkörper aufgebaut werden. Durch eine anschließende doppelte Heck-Reaktion der Diiodverbindungen 20a und 20b mit 4-Vinylbenzoesäure (9) bzw. 4-Vinylbenzylalkohol (12) wurde der Styrylstilbengrundkörper um zwei Phenylenvinyleneinheiten verlängert und gleichzeitig die für den Einbau in Polymere erforderlichen Carbonsäure- bzw. Alkoholendgruppen eingeführt. Auf die Synthese der 1-Iod-4-formyl-2,5-dialkyloxybenzene 16a und 16b sowie auf die Herstellung des Bis(diethylphosphonates) 19 soll nachfolgend näher eingegangen werden.

3.2.1 Synthese der 1-lod-4-formyl-2,5-dialkyloxybenzene 16a +16b

16a und **16b** wurden ausgehend von den aus Kapitel 3.1.1 bekannten 1,4-Diiod-2,5dialkyloxybenzenen **4a** und **4b** hergestellt. Dazu wurden **16a** bzw. **16b** in Diethylether gelöst und mit einer Lösung aus Butyllithium in Heptan behandelt. Nach erfolgtem Lithium-Halogen-Austausch wurde Dimethylformamid **(15)** zugegeben und die gewünschten 1-Iod-4-formyl-2,5-dialkoxybenzene **16a** und **16b** erhalten (Schema 3-9).^[27]



Schema 3-9: Reaktionsschema zur Bildung der 1-lod-4-formyl-2,5-dialkyloxybenzene 16a und 16b

3.2.2 Synthese von p-Xylylenbis(diethylphosphonat) (19)

p-Xylylenbis(diethylphosphonat) (19) wurde in einer Michaelis-Arbuzov-Reaktion aus p-Xylylendichlorid (17) und Triethylphosphit (18) hergestellt. Die Umsetzung der Edukte erfolgte quantitativ (Schema 3-10).^[27]



Schema 3-10: Michaelis-Arbuzov-Reaktion von 17 und 18

3.2.3 Strukturnachweise der Fluorophore 21a, 22a, und 22b

Auch bei den Verbindungen **21a**, **22a** und **22b** handelt es sich um Fluorophore, die bisher nicht in der Literatur beschrieben wurden. Einen exakten Strukturnachweis lieferten die nachfolgend im Einzelnen abgebildeten 500 MHz ¹H-NMR-Spektren.

3.2.3.1 Strukturnachweis 21 a



Abbildung 3-6: 500 MHz¹H-NMR-Spektrum von 21a in CDCI₃

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität [*]	J [Hz]
0,82-0,84	14, 30, 57, 73	12	m	-
	10,11, 12, 13,			
1 23-1 51	26, 27, 28, 29,	32	m	_
1,20-1,01	53, 54, 55, 56,	52		-
	69, 70, 71, 72	1, 72		
1,68-1,82	9, 25, 52, 68	8	m	-
3,81-4,03	8, 24, 51, 67	8	m	-
6,68-6,78	16, 32, 41, 59	4	m	-
7 03-7 10	3, 6, 15, 31, 42,	8	m	_
7,00-7,10	45, 48,58	5		-
7,40-7,57	18, 22, 34, 35,	8	m	_
	37, 38, 61, 65	0		_
7,99-8,01	19, 21, 62, 64	4	m	-

Tabelle 3-6: Signalzuordnung 500 M	MHz ¹ H-NMR-Spektrum von 21a
------------------------------------	---

.

^{*}s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett

3.2.3.2 Strukturnachweis 22a



Abbildung 3-7: 500 MHz¹H-NMR-Spektrum von 22a in THF-d8

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität [*]	J [Hz]
0,80-0,84	14, 30, 56, 72	12	m	
1,25-1,27	12, 13, 28, 29, 54, 55, 70, 71	16	m	-
1,35-1,37	11, 27, 53, 69	8	m	-
1,45-1,52	10, 26, 52, 68	8	m	-
1,75-1,82	9, 25, 51,67	8	m	-
3,97-4,00	8, 24, 50, 66	8	m	-
4,05-4,07	40, 74	2	t	5,99
4,45-4,46	39, 73	4	d	5,99
7,10-7,22	3, 6, 15, 16, 31, 32, 41, 42, 45, 48, 57, 58	12	m	-
7,36-7,46	18, 19, 21, 22, 34, 35, 37, 38, 60, 61, 63, 64	12	m	-

Tabelle 3-7:	Signalzuordnung	500 MHz	¹ H-NMR-Spektrum	von 22a
	0 0		•	

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

3.2.3.3 Strukturnachweis 22b



Abbildung 3-8: 500 MHz¹H-NMR-Spektrum von 22b in THF-d8

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität [*]	J [Hz]
1.00-1.04	10, 22, 31, 34,	24	m	-
.,	46, 58, 59, 62			
2,05-2,12	9, 21, 45, 57	4	m	-
3,76-3,78	8, 22, 44, 56	8	m	-
4,03-4,05	33, 61	2	t	5,67
4,45-4,46	32, 60	4	d	5,67
	3, 6, 11, 12, 23,			
7,10-7,22	24, 35, 36, 39,	12	m	-
	42, 47, 48			
	14, 15, 17, 18,			
7,37-7,47	26, 27, 29, 30,	12	m	-
	50, 51, 53, 54			

Tabelle 3-8: Signalzuordnung 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 22b

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

3.2.4 Absorptions- und Emissionsspektren von 21a, 22a, und 22b

Die Lösungen der Fluorophore **21a**, **22a** und **22b** in Tetrahydrofuran zeigten eine ausgeprägte Absorption im blauen Spektralbereich zwischen 400 und 475 nm. Bei Anregung in der Nähe der Absorptionsmaxima war eine intensive grüne Fluoreszenz zu beobachten (Abbildung 3-9).



Abbildung 3-9: Absorptionsspektren (links) und Emissionsspektren (rechts) der Fluorophore 21a, 22a und 22b in THF

Anders als bei den kurzkettigeren Verbindungen 13a, 14a und 14b scheint hier die Art der Alkoxyseitenkette keinen nennenswerten Einfluss auf das Absorptionsbzw. Emissionsverhalten der Fluorophore zu haben. Das Absorptionsspektrum sowie das säurefunktionalisierten OPVs Emissionsspektrum des 21a ist gegenüber den alkoholfunktionalisierten OPVs 22a und 22b um etwa 10 nm rot verschoben. Ein möglicher Grund hierfür könnten solvatochrome Effekte sein (Tabelle 3-9).

Fluorophor	λ _{max} (Absorption) [nm]	λ _{max} (Emission) [nm]	Stokes shift [nm]
21a	440	495	55
22a	432	485	53
22b	432	484	52

Tabelle 3-9: Spektrale Eigenschaften der Fluorophore 21a, 22a und 22b

3.2.5 Quantenchemische Berechnung zu Fluorophor 22a

Parallel zu den experimentellen Arbeiten an OPVs mit fünf aromatischen Ringen wurden in Kooperation mit der Arbeitsgruppe Prof. Thiel quantenchemische Berechnungen durchgeführt^[28]. Diese bezogen sich auf die Geometrie des Grund- und des ersten angeregten Zustandes sowie auf die Geometrieänderungen des Fluorophors unter Einwirkung einer Zugkraft entlang der Molekülachse. Aufgrund des hohen Berechnungsaufwandes wurden die Simulationsrechnungen auf Fluorophor **22a** beschränkt. Wegen der Größe des Moleküls wurden semiempirische Methoden zur Berechnung verwendet.^[29-31]

Abbildung 3-10 zeigt die C₂-Conformere von **22a** im Grund- und im ersten angeregten Zustand. Tabelle 3-10 gibt Auskunft über die berechneten Dihedralwinkel.



Abbildung 3-10: Berechnete Geometrien des Grund- und des ersten angeregten Zustandes von 22a^[28]

Tabelle 3-10:	Dihedralwinkel Fluor	ophor 22a im Grund- u	nd im ersten angereg	ten Zustand
Anregungs-	α	β	γ	δ
zustand	[°]	[°]	[°]	[°]
S ₀	18,1	21,6	22,6	20,3
S ₁	0,2	0,2	2,4	9,7

Aus den Berechnungen lässt sich ableiten, dass **22a** im Grundzustand eine deutlich verdrillte Molekülstruktur aufweist. Die aromatischen Ringe sind jeweils um etwa 40° gegeneinander verdreht. Die Geometrie des ersten angeregten Zustands dagegen ist nahezu planar. Ausgehend von diesen Strukturen sollte die Geometrieänderung des Fluorophors unter Einwirkung einer Zugkraft sowie die damit einhergehenden Veränderungen der spektralen Eigenschaften vorhergesagt werden. Zur Simulation einer Zugkraft entlang der Molekülachse wurde dafür der Abstand der äußersten Atome des Fluorophors schrittweise vergrößert und allen anderen Koordinaten des Moleküls daraufhin erlaubt zu relaxieren. Abbildung 3-11 zeigt die berechnete C₂ Geometrie des Grund- und des ersten angeregten Zustandes im relaxierten Zustand (rot) und unter Einwirkung einer Zugkraft (grün und blau).



Abbildung 3-11: Simulation der Konformationsänderung der Molekülgeometrie des Modellfluorophors 22a mit C₂ Symmetrie im Grundzustand (oben) und im ersten angeregten Zustand (unten). Rot: keine Krafteinwirkung, Grün; 1,2 nN pro Molekül, Blau; 6,9 nN pro Molekül^[28]

Wie der Abbildung zu entnehmen ist, kann im Grundzustand (S₀, oben) unter Einwirkung einer Zugkraft eine zunehmende Aufhebung der Verdrillung des Fluorophors beobachtet werden. Im angeregten Zustand (S₁, unten) hingegen verändert sich die Molekülgeometrie kaum und bleibt nach wie vor annähernd planar. Als Folge dieser Geometrieänderungen sagen die Berechnungen für den betrachteten Kräftebereich von 0 bis 7 nN pro Molekül eine Blauverschiebung der Fluoreszenz und einen linearen Abfall der Fluoreszenzlebensdauer voraus, wenn der Fluorophor entlang der Längsachse gezogen wird^[28]. Somit konnte die Eignung von OPV-Derivaten als Sensoren für lokale Kräfte in der Theorie bestätigt werden.

3.3 Synthese endgruppenfunktionalisierter Dioxopyrrolopyrrolderivate (DPP)

Diketopyrrolopyrrol-Pigmente (DPP-Pigmente) basieren auf der stickstoffhaltigen, heterozyklischen Verbindung 1,4-Diketopyrrolopyrrol. Darin sind zwei Pyrrol-Fünfringe anneliert. Die in 1- und 4-Position zu den Stickstoffen α -ständigen Kohlenstoffatome tragen jeweils eine Keto-Funktion. DPP-Pigmente können somit formal auch als Lactame bezeichnet werden. Der Grundkörper ist bei den industriell verwendeten Vertretern in der Regel in 3- und 6-Position mit Aryl-Resten substituiert (Abbildung 3-12).



Abbildung 3-12: Allgemeine Strukturformel DPP-Pigmente

Der DPP-Grundkörper kann durch die Umsetzung von Bernsteinsäurediestern mit doppelt molaren Mengen gegebenenfalls substituierten Benzonitrilen in Gegenwart starker Basen erhalten werden. Mit DPP-Pigmenten lassen sich Farbtöne von gelbstichigem Orange bis blaustichigem Violett einstellen. Die Beständigkeit dieser Stoffklasse gegenüber Licht, Wetter, Lösemitteln und Hitze ist ausgesprochen hoch. Aus diesem Grund haben DPP-Pigmente innerhalb kürzester Zeit große Bedeutung für Autolacke, hochwertige Industrielacke und bei der Einfärbung von Kunstoffen erlangt^[32].

Im Rahmen diese Arbeit konnten durch die N-Alkylierung von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol Fluorophore mit im Grundzustand verdrillter Molekülgeometrie erhalten werden, die sich grundsätzlich als Sensoren für lokale Kräfte eignen sollten. Diese wurden durch eine doppelte Heck-Reaktion mit 4-Vinylbenzoesäure (9) bzw. 4-Vinylbenzylalkohol (12) funktionalisiert und waren so in Polykondensate einbaubar. Das allgemeine Reaktionsschema zur Darstellung endgruppenfunktionalisierter DPP-Derivate ist nachfolgend abgebildet (Schema 3-11).



Schema 3-11: Allgemeines Reaktionsschema zur Herstellung endgruppenfunktionalisierter DPPs

12

28

Die Synthese des dihalogenierten Grundbausteins **25** war von zentraler Bedeutung für die Herstellung endgruppenfunktionalisierter DPPs. Auf den genauen Syntheseweg dieses Bausteins soll im Anschluss näher eingegangen werden.

3.3.1 Synthese von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo-(3,4-c)pyrrol (25)

Als Edukte für die Synthese von **25** dienten 4-Brombenzonitril **(23)** und Diisopropylsuccinat **(24).** Diese wurden bei 110°C über einen Zeitraum von 3 Stunden in eine Vorlage aus Natriumamylat getropft und für weitere 3 Stunden bei 85°C gerührt. Als Bildungsmechanismus wird eine doppelte Carbonylreaktion angenommen. In einem ersten Schritt kommt es zu einem nukleophilen Angriff des Nitrils am Carbonylkohlenstoff (Schema 3-12).



Schema 3-12: nukleophiler Angriff von 23 auf 24

Unter formeller Eliminierung von zwei Äquivalenten Isopropanol erfolgt ein doppelter Ringschluss (Schema 3-13).



Schema 3-13: Eliminierung von Isopropanol und doppelter Ringschluss

Unter den vorherrschenden stark basischen Reaktionsbedingungen kommt es in der Folge zu einer weiteren Deprotonierung der C-H aziden α -Kohlenstoffatome und zur Bildung eines mesomeriestabilisierten Dianions (Schema 3-14).



Schema 3-14: Bildung des mesomeriestabilisierten Anions

Durch Zugabe von Wasser und Methanol bei Temperaturen um 50°C erfolgt eine Protonierung und somit die abschließende Bildung von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(25)** (Schema 3-15).



Schema 3-15: Protonierung und Bildung von 25

3.3.2 Strukturnachweise der Fluorophore 27 und 28

Bei den Verbindungen **27** und **28** handelt es sich um intensiv rote Pigmente mit nur sehr geringer Löslichkeit in organischen Lösemitteln. **27** war selbst in polar aprotischen Lösemitteln wie DMF und THF nur in sehr geringer Konzentration löslich. Aus diesem Grund konnte kein 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum aufgezeichnet werden. Ein Verbindungsnachweis war daher lediglich anhand eines FT-IR-Spektrums möglich (Abbildung 3-13).



Abbildung 3-13: FT-IR-Spektrum von 27

Tabelle 3-11: Zuordnungen	der IR-Abs	sorptionsbanden	von 27
---------------------------	------------	-----------------	--------

Wellenzahl [cm ^{-1]}	Schwingungstyp*	Bandenform	Intensität	Strukturelement
2052		cohmol	achwach	Carbonsäure,
2900	v С-п bzw. v О-п	Schindi	Schindi Schwach	aromatisches Ringskelett
2926	ν C-H	schmal	schwach	aromatisches Ringskelett
2860	ν C-H	schmal	schwach	Methyl- bzw. Methylengruppen
1669	v C=O	schmal	stark	Carbonsäure bzw. Keton
1603	v C-C	schmal	mittel	aromatisches Ringskelett
1380	δ C -H	schmal	mittel	Methyl- bzw. Methylengruppen
1264	v C-O	mittel	mittel	Carbonsäure

* v = Valenzschwingung, δ = Deformationsschwingung

Wie Tabelle 3-11 zu entnehmen ist, waren alle für **27** charakteristischen Absorptionsbanden nachweisbar. Auch das MALDI-TOF Massenspektrum spricht für die erfolgreiche Synthese von **27** (Abbildung 3-14). Dieses gibt zwar prinzipiell keine quantifizierbare Auskunft über mögliche Verunreinigungen der Probe, jedoch wurden keine Nebenprodukte detektiert.



Abbildung 3-14: MALDI-TOF Massenspektrum von 27 in Dithranol

Für **28** war die Aufnahme eines 500 MHz ¹H-NMR-Spektrums möglich (Abbildung 3-15) und es konnte ein eindeutiger Strukturnachweis erbracht werden (Tabelle 3-12).

3.3.2.1 Strukturnachweis 28



Abbildung 3-15: 500 MHz ¹H-NMR-Spektrum von 28 in THF-d8

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität	J [Hz]
0,73-0,75	14, 27	6	t	-
1,14-1,18	11, 12, 13, 24, 25, 26	12	m	-
1,45-1,49	10, 23	4	m	-
3,74-3,76	9, 22	4	t	-
4,08-4,10	52, 54	2	t	5,52
4,47-4,48	51, 53	4	d	5,52
7,12-7,13	35, 43	2	d	5,67
7,23-7,26	36, 39, 41, 44, 47, 49	6	m	-
7,44-7,45	38, 42, 46, 50	4	d	7,57
7,60-7,61	18, 20, 31, 33	4	d	7,88
7,84-7,86	17, 21, 30, 34	4	d	7,88

Tabelle 3-12: Signalzuordnung	500 MHz ¹ H-NMR-S	nektrum von 28
Tabelle 0-12. Olgitalzaoranang		

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, m = Multiplett

3.3.3 Anregungs- und Emissionsspektren von 27 und 28

Die Lösungen der Fluorophore **27** (in THF) und **28** (in Chloroform) zeigten eine ausgeprägte Absorption im blauen sowie grünen Spektralbereich zwischen 440 und 575 nm. Bei Anregung in der Nähe des Absorptionsmaximums war eine intensive orange Fluoreszenz zu beobachten (Abbildung 3-16).



Abbildung 3-16:Anregungsspektren (links) und Emissionsspektren (rechts) der Fluorophore 27 (THF) und 28 (CHCl₃)

Fluorophor	λ _{max} (Absorption)	λ _{max} (Emission)	Stokes shift
	[nm]	[nm]	[nm]
27	511	592	81
28	506	587	81

Tabelle 3-13: Spektrale Eigenschaften der Fluorophore 27 und 28

3.4 Synthese der Fluorophor-Polymer-Konjugate

Wie in den Kapiteln 3.1 bis 3.2 beschrieben, konnte eine Vielzahl verschiedener endgruppenfunktionalisierter Fluorophore in hochreiner Form hergestellt werden. Diese sollen nun kovalent in die Hauptkette von Polyestern eingebaut werden. Um die Bildung von Dimeren und das Auftreten von spektralen Überlagerungen zu vermeiden, werden für die geplanten kraftabhängigen Fluoreszenzmessungen Fluorophor-Polymerkonjugate mit einem sehr geringen molaren Anteil des Fluorophors benötigt. Für die Herstellung entsprechender polymerer Materialien bieten sich im Wesentlichen zwei Möglichkeiten. Auf klassischem Wege kann der Fluorophor in hoher Verdünnung (als Diol oder als Disäure) mit weiteren Comonomeren zu einem Polyester copolymerisiert werden. Eine elegantere Lösung ist jedoch, den Fluorophor als Initiator für die ringöffnende Polymerisation von Lactonen einzusetzen.

3.4.1 Mechanismus der Fluorophor-initiierten ringöffnenden Polymerisation von Lactonen

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Fluorophor-Polymer-Konjugate durch die ringöffnende Polymerisation von ε -Caprolacton (CL) **(29)** unter Verwendung von Zinn(II)bis(2-ethylhexanoat) (SnOct₂) **(30)** hergestellt^[34+35]. Die Reaktion folgt einem Koordinations-Insertions-Mechanismus. Hierbei kommt es in einem ersten Schritt im Zuge einer Gleichgewichtsreaktion zur Bildung einer Metall-Alkoxidverbindung aus SnOct₂ und dem Fluoreszenzfarbstoff, die in der Folge als Initiator fungiert (Schema 3-16).



Schema 3-16: Bildung des Initiators (Diol-Fluorophor)

Bei der Initiierung wird das CL über das Carbonylkohlenstoffatom, das das nukleophile Zentrum des Lactons darstellt, an das Metallzentrum koordiniert. Anschließend wird das Monomer unter Acyl-Sauerstoffspaltung in die kovalente Metall-Alkoxid-Bindung insertiert.

Der Alkoxidrest bildet dabei das unreaktive Kettenende (Schema 3-16). Aus Übersichtsgründen wird in den folgenden Schemata 3-17 bis 3-20 auf die Darstellung der 2-Methylhexanoat-Gegenionen verzichtet.



Schema 3-17: Initiierung der ringöffnenden Polymerisation (Diol-Fluorophor)

Nachfolgend wächst die Polymerkette von beiden Endgruppenfunktionalitäten des Fluorophors aus weiter (Schema 3-18.



Schema 3-18: Kettenwachstum (Diol-Fluorophor)

Jede Polymerkette enthält nur genau ein Fluorophor. Die für die Fluoreszenzmessungen erforderliche starke Verdünnung des Fluoreszenzfarbstoffs in der polymeren Matrix kann somit gewährleistet werden. Zum Kettenabbruch kann es durch den Transfer des aktiven Kettenendes auf unverbrauchte ROH (Wasser bzw. Fluorophor) (Schema 3-19) oder durch den intermolekularen Transfer des aktiven Kettenendes (Schema 3-20) kommen.





Schema 3-20: Intermolekularer Transfer des aktiven Kettenendes

3.4.2 Synthese und Charakterisierung der fluorophor-dotiertern Polycaprolactone

Neuartige fluorophor-dotierte Polycaprolactone wurden nach dem in Kapitel 3.4.1 beschriebenen Mechanismus unter Verwendung der säurefunktionalisierten Fluorophore **21a** und **27** sowie der Fluorophor-Diole **14a**, **14b**, **22a**, **22b** und **28** durch ringöffnende Polymerisation von ε -Caprolacton **(29)** hergestellt. Dazu wurden Mischungen aus jeweils einem der Fluorophore und ε -Caprolacton in einem molaren Einsatzverhältnis von 1 zu 200 bzw. 1 zu 400 hergestellt und unter Zugabe von 1 mol % Sn(Oct)₂ **(30)** unter Schutzgasatmosphäre bei 120°C polymerisiert. Eine Übersicht der erhaltenen Polyester und deren Charakterisierung enthält Tabelle 3-14.

Polymer Nr.	Initiator	molares Verhältnis CL : Fluorophor	M _n [g/mol]	M _w [g/mol]	M _w /M _n
31	14a	200:1	11600	17500	1,513
32	14b	200:1	15400	21000	1,364
33	21a	400:1	16300	28600	1,755
34	22a	400:1	14600	26800	1,833
35	22b	400:1	13000	22700	1,748
36	27	200:1	17800	36400	2,043
37	28	200:1	13600	21600	1,592

Tabelle 3-14: Übersicht der fluorophor-dotierten Polycaprolactone

⁺Laufmittel THF, Referenz Polystyrolstandard

Die synthetisierten Polyester zeigen eine relativ breite Molmassenverteilung. Diese lässt sich folgendermaßen erklären: Obwohl für die Polymerisationen frisch destilliertes und getrocknetes ε -Caprolacton sowie trockenes Zinn(II)2-ethylhexanoat verwendet wurde, enthalten beide dennoch Spuren von Wasser. Wasser kann ebenfalls als Initiator für eine Ringöffnung des Lactons fungieren oder aber eine Rolle bei der Übertragung des aktiven Kettenendes spielen. Es wird daher ein binäres Polymergemisch mit einem hohen Polydispersitätsindex (M_n/M)_w erhalten. Dieser Sachverhalt soll anhand der MALDI-TOF-Massenspektren von **33** verdeutlicht werden (Abbildungen 3-17).

Der obere Teil von Abbildung 3-17 zeigt das MALDI-TOF-Massenspektrum von **33.** Als Matrix wurde 2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure (HABA) verwendet. Die Entstehung eines Gemischs aus zwei verschiedenen Polyestern während der Polymerisation ist deutlich zu erkennen. Alle durch die rote Kennlinie markierten Massenpeaks lassen sich einem

Polyester zuordnen, in den der säurefunktionalisierte Fluorophor **21a** kovalent eingebunden vorliegt. Alle Massenpeaks, die unter die blaue Kennlinie fallen, gehören zu dem durch Wasser gestarteten Homopolymer.



Abbildung 3-17: MALDI-TOF-Massenspektrum von 33 (Matrix 2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure)

Im unteren Teil von Abbildung 3-17 wurde eine beispielhafte Zuordnung der Einzelsignale im Massenbereich zwischen 3200 und 3750 g/mol vorgenommen. Sowohl die Fluorophor-Polymer-Konjugate mit 19 bis 23 Einheiten ε -Caprolacton, als auch das Homopolymer mit 28 bis 32 Einheiten ε -Caprolacton waren explizit nachweisbar.

Auch bei der Verwendung von Fluorophor-Diolen als Initiatoren für die ringöffnende Polymerisation wurden Polymergemische aus zwei Polyestern erhalten (Abbildung 3-18). Wie bei den Disäuren wurde neben dem gewünschten Fluorophor-Polymer-Konjugat (rote Kennlinie) immer auch das Homopolymer des ε -Caprolactons (blaue Kennlinie) erhalten.



Abbildung 3-18: MALDI-TOF-Massenspektrum von 37 (Matrix HABA)

Eine Separierung der verschiedenen Polymerspezies im Vorfeld der kraftabhängigen Fluoreszenzmessungen war nicht erforderlich, da das ε-Caprolacton Homopolymer unter den gegebenen Messbedingungen keinerlei Absorption bzw. Emission zeigte.

45

3.5 Fluoreszenzmessungen an fluorophor-dotierten Polymerfolien unter definierter mechanischer Spannung

Zum Zeitpunkt der Niederschrift der vorliegenden Arbeit wurden am Lehrstuhl für Molekulare Physikalische Chemie in der Arbeitsgruppe Prof. Seidel bereits erste Zugversuche an



Abbildung 3-19: Zugvorrichtung mit eingespannter Folie

fluorophor-dotierten Polymerfolien vorgenommen. Im Fokus dieser Untersuchungen standen Multiparameter-fluoreszenzmessungen^[36] an PVC-Folien mit einer Dicke von etwa 50 μm, denen die Fluorophor-Polymer-Konjugate **34** und **37** in mikromolarer Konzentration sowie 15 bis 20 Gewichtsprozent eines Weichmachers (Hexamoll[®] DINCH) beigemischt wurden. Die Folien wurden in einer speziellen Zugvorrichtung

Folie (Abbildung 3-19) definierten mechanischen Belastungen ausgesetzt. Simultan wurden der Verlauf der Fluoreszenzanisotropie, die Änderung der Fluoreszenzlebensdauer sowie Änderungen des Spektralverlaufs der Fluoreszenz unter Spannung detektiert. Eine Auswahl der wichtigsten Ergebnisse soll nachfolgend dargestellt werden.

3.5.1 Orientierung von Matrix und Fluorophor

3.5.1.1 Orientierung der Matrix

Beim Strecken der Polymerfolien konnte eine Orientierung der Polymerketten entlang der Zugachse beobachtet werden. Diese konnte mit Hilfe von polarisationsmikroskopischen Messungen nachgewiesen werden. Dazu wurde eine PVC-Folie vor und nach dem Strecken (maximale mittlere Zugspannung 25 N/mm²) unter einem Polarisationsmikroskop mit gekreuzter Anordnung von Polarisator und Analysator betrachtet.

Befindet sich keine Probe im Strahlengang, kommt es bei einem Mikroskop mit der zuvor beschriebenen Anordnung der Polarisatoren zur Löschung und das Bild erscheint dunkel. Deponiert man eine optisch isotrope Probe, d.h. eine Probe ohne richtungsabhängige Vorzugsordnung, im Strahlengang zwischen den beiden Polarisationsfiltern, übt diese keinen Einfluss auf die Schwingungsrichtung des Lichts aus. Unabhängig von der Orientierung der Probe zu den Polarisationsfiltern erscheint das Bild so ebenfalls dunkel.



Abbildung 3-20: Polarisationsmikroskopische Aufnahmen einer ungestreckten PVC-Folie (links), einer gestreckten PVC-Folie (mitte) und einer Polarisatorfolie (rechts).

In der ungestreckten PVC-Folie besitzen die Polymerketten eine statistisch verteilte Ausrichtung ohne richtungsabhängige Vorzugsordnung. Das Material ist als isotrop zu bezeichnen. Das Bild der ungestreckten PVC-Folie (Abbildung 3-20, linke Seite) erscheint daher unter dem Polarisationsmikroskop wie erwartet ungeachtet des Betrachtungswinkels dunkel. Betrachtet man die gestreckte Folie, kann bei einer Drehung um 90° der für anisotrope Materialien typische Hell-Dunkel-Hell-Durchgang beobachtet werden (Abbildung 3-20, Mitte, als 0°-Position wurde die Position höchster Helligkeit festgelegt). Es liegt daher die Vermutung nahe, dass durch die Einwirkung einer äußeren Zugkraft eine irreversible räumliche Anordnung der Polymerketten in Zugrichtung induziert wurde. Die gestreckte Folie zeigt somit das gleiche Verhalten wie eine Polarisatorfolie (Abbildung 3-19, rechte Seite).

3.5.1.2 Orientierung der Fluorophore

Mischt man fluorophor-dotierte Polycaprolactonketten in die PVC-Folien ein, folgen diese unter Einwirkung von äußeren Zugkräften der Orientierung der Matrix. Die Fluorophore richten sich dabei mit ihrer Hauptachse entlang der Zugrichtung aus. Dieser Effekt konnte durch Messungen der Fluoreszenzanisotropie, die einen direkten Indikator für die räumliche molekulare Ausrichtung darstellt, belegt werden. Die Fluoreszenzanisotropie ^[37] lässt sich wie folgt definieren.

$$r = \frac{I_{VV} - I_{VH}}{I_{VV} - 2I_{VH}}$$

wobei I_{VV} die Fluoreszenzintensität parallel zur Ebene des Anregungslichtes und I_{VH} die Fluoreszenzintensität senkrecht zur Ebene des Anregungslichtes ist. Die relative Anordnung des Übergangsdipolmomentes des Fluorophors zur Ebene des Anregungslichts entscheidet dabei letztlich über den Verlauf der Anisotropieänderung.

Im Falle von OPV-basierten Fluorophoren liegt das Übergangsdipolmoment parallel zur Hauptachse des Moleküls^[38]. Für DPP-basierte Fluorophore ist das Übergangsdipolmoment senkrecht zur Molekülachse orientiert (Abbildung 3-21)^[39].



Abbildung 3-21: Schematische Darstellung der Orientierung der molekularen Übergangsdipolmomente von OPV-(grüne Pfeile) und DPP-Fluorophoren (rote Pfeile) bei uniaxialer Streckung der Matrix.
Bei einer parallelen Ausrichtung der Polarisation des Anregungslichts zur Zugrichtung ist demnach zu erwarten, dass die Fluoreszenzanisotropie von DPP-Fluorophoren abfällt, wenn sich die Fluorophore entlang der Zugrichtung orientieren. Bei OPV-Fluorophoren hingegen sollte die Fluoreszenz während der Ausrichtung stärker polarisiert werden. Dieses gegensätzliche Verhalten konnte an mit **34** bzw. **37** dotierten PVC-Folien experimentell bestätigt werden (Abbildungen 3-22 und 3-23).



Abbildung 3-22: 34 in PVC (15% Hexamoll[®]). Anisotropie (grün) und Dehnung der Folie (schwarz) als Funktion der Zugspannung



Abbildung 3-23: 37 in PVC (20% Hexamoll[®]). Anisotropie (rot) und Dehnung der Folie (schwarz) als Funktion der Kraft

3.5.2 Änderung der Fluoreszenzlebensdauer unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft

Im Rahmen der Fluoreszenzmessungen wurde auch der Zusammenhang zwischen einer äußeren Krafteinwirkung und der Änderung der Fluoreszenzlebensdauer an mit **34** dotierten PVC-Folien untersucht. Als Funktion der äußeren Zugkraft wurde eine signifikante Reduktion der Fluoreszenzlebensdauer τ beobachtet (Abbildung 3-24).



Abbildung 3-24: Fluoreszenzlebensdauer τ als Funktion der mittleren Zugspannung am Beispiel von 34 in PVC

Der Lebensdauereffekt ist dabei größer als allein durch Matrixeffekte (z.B. durch die Änderung des Brechungsindex^[40+41] der PVC-Folie während des Ziehens) erklärbar. Die Messergebnisse stehen somit in qualitativer Übereinstimmung mit den semiempirischen Berechnungen aus Kapitel 3.2.5. Hier wurde bereits ein linearer Abfall der Fluoreszenzlebensdauer des in **34** einpolymerisierten Fluorophors **22a** bei Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft entlang der Moleküllängsachse vorhergesagt. Ein quantitativer Vergleich mit den theoretischen Berechnungen ist jedoch nicht ohne weiteres möglich, da die auf den einzelnen Fluorophor einwirkende Kraft experimentell nicht exakt bestimmbar ist. Ungeachtet dieser Tatsache und der geringen Größe des Effekts, deuten die Messergebnisse auf eine effektive Kraftübertragung von der Matrix auf den Fluorophor hin.

Über die Fluoreszenzlebensdauer kann so ein direkter Bezug zu der auf die Matrix einwirkende Kraft hergestellt werden. Somit ist als erwiesen anzusehen, dass sich polymergebundene OPV-Fluorophore wie **22a** als molekulare Sensoren für lokale Kräfte eignen. Für die DPP-Fluorophore liegen bisher noch keine aussagekräftigen Lebensdauermessungen vor.

3.5.3 Spektrale Verschiebung der Fluoreszenz unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft

Neben dem Abfall der Fluoreszenzlebensdauer kommt es unter Einwirkung einer uniaxialen Zugkraft auf eine mit **34** dotierte PVC-Folie zu einer spektralen Verschiebung der Fluoreszenz. Diese konnte durch einen Intensitätsvergleich des grünen (F_G) und des roten Spektralanteils (F_R) des Emissionslichts nachgewiesen werden. Mit steigender Zugkraft nimmt das Grün/Rot-Verhältnis zu. Dies spricht für eine Blauverschiebung der Fluoreszenz (Abbildung 3-25). Auch hierbei handelt es sich um einen echten Krafteffekt, der im Einklang mit den in Kapitel 3.2.5 diskutierten theoretischen Berechnungen steht.



Abbildung 3-25: Spektrale Verschiebung der Fluoreszenz am Beispiel von 34 in PVC

3.5.4 Zugversuche an PVC-Folien mit physikalisch eingemischten Fluorophoren

Analog zu den schon beschriebenen Experimenten wurden Fluoreszenzmessungen an Folien vorgenommen, denen die Fluorophore **22a** und **28** lediglich physikalisch beigemischt wurden. Die Ergebnisse entsprechen im Wesentlichen den Beobachtungen für die Fluorophor-Polymer-Konjugate **34** und **37**. Unter Krafteinwirkung kommt es zu einer Orientierung der Fluorophore in Zugrichtung. Für **22a** wurden ein linearer Abfall der Fluoreszenzlebensdauer sowie eine Blauverschiebung der Fluoreszenz detektiert. Diese Beobachtungen legen die Vermutung nahe, dass eine Kraftübertragung nicht allein über die Hauptkette auf den Fluorophor erfolgt. Es muss davon ausgegangen werden, dass ein alternativer Kraftübertragungsmechanismus über die Seitenketten des Fluorophors besteht, wenn sich die Matrix unter Zug verdichtet.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Synthetische Polymere werden heutzutage für eine Vielzahl von mechanisch anspruchsvollen Anwendungen eingesetzt, bei denen sie statischen und dynamischen Kräften ausgesetzt sind. Bereits im Fertigungsprozess eines Bauteils treten häufig innere Verspannungen auf, die die Funktionseigenschaften negativ beeinflussen können. Eine genaue Kenntnis der auf ein Bauteil einwirkenden Kräfte ist daher die Vorraussetzung für eine erfolgreiche Optimierung polymerer Materialien im Bezug auf deren Funktionssicherheit. Folglich besteht ein akuter Bedarf an Indikatoren, die sensibel auf äußere Krafteinwirkungen reagieren.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit konnte experimentell belegt werden, dass eine äußere Krafteinwirkung einen direkt messbaren Einfluss auf die Fluoreszenzeigenschaften (z.B. Fluoreszenzlebensdauer, Fluoreszenzanisotropie) von Fluorophoren ausübt, die eine im Grundzustand verdrillte Molekülgeometrie besitzen. Dazu wurden in einem ersten Schritt neuartige Fluorophore auf Basis endgruppenfunktionalisierter Oligo(paraphenylenvinylene) (OPV) bzw. Diketopyrrolopyrrole (DPP) hergestellt (Abbildung 4-1).



Abbildung 4-1: Endgruppenfunktionalisierte Fluorophore

Diese eignen sich aufgrund ihrer funktionellen Carbonsäure- bzw. Alkoholendgruppen als Initiatoren für die ringöffnende Polymerisation von ε-Caprolacton. Unter Verwendung von Zinn(II)bis(2-ethylhexanoat) als Katalysator konnten so fluorophor-dotierte Polyester synthetisiert werden, die genau ein kovalent in die Hauptkette eingebundenes Molekül des jeweiligen Fluoreszenzfarbstoffs enthielten (Abbildung 4-2).



Abbildung 4-2: Synthese der fluorophor-dotierten Polyester

Die so erhaltenen Fluorophor-Polymer-Konjugate wurden in der Folge in hoher Verdünnung in PVC-Folien eingemischt und in einer Zugvorrichtung definierten Zugspannungen ausgesetzt. Simultan wurde der Verlauf der Fluoreszenzanisotropie, die Änderung der Fluoreszenzlebensdauer sowie die Änderung des Spektralverlaufs der Fluoreszenz unter Spannung detektiert.



Abbildung 4-3: Änderung ausgewählter Kenngrößen der Fluoreszenz als Funktion der mittleren Zugspannung (PVC-Folie dotiert mit 34) oben: Zunahme der Fluoreszenzanisotropie; mitte: Abnahme der Fluoreszenzlebensdauer; unten: Blauverschiebung der Fluoreszenz (abgebildet ist das Intensitätsverhältnis des grünen und des roten Spektralanteils des Emissionslichts)

Der primär beim Strecken der Polymerfolien beobachtete Effekt ist eine Orientierung der Fluorophore entlang der Zugrichtung. Diese konnte durch die Messung der Fluoreszenzanisotropie belegt werden (Abbildung 4-3 oben). Im Falle der OPV-dotierten Polyester wurde des Weiteren eine signifikante Reduktion der Fluoreszenzlebensdauer sowie eine Blauverschiebung der Fluoreszenz als Funktion der einwirkenden Zugspannung ermittelt (Abbildung 4-3 mitte und unten). Beide Effekte sind größer als durch Matrix-Effekte (z.B. Änderung des Brechungsindex) erklärbar.

Anders als in früheren Arbeiten, bei denen ein kraftabhängiges Fluoreszenzverhalten auf Polaritäts- bzw. Abstandseffekte (z.B. durch die Bildung und den Zerfall von Excimeren) zurückgeführt wurde, beruht die Änderung der Fluoreszenzeigenschaften für die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten OPV-Fluorophore auf einer direkten Geometrieänderung der Molekülstruktur. Dies konnte im Zuge von semiempirischen Berechnungen gezeigt werden (Abbildung 4-4).



Abbildung 4-4: Simulation der Konformationsänderung der Molekülgeometrie eines OPV-Modellfluorophors mit C₂ Symmetrie im Grundzustand (rechts) und im ersten angeregten Zustand (links). Rot: keine Krafteinwirkung, Grün; 1,2 nN pro Molekül, Blau; 6,9 nN pro Molekül

Unter Einwirkung einer entlang der Molekülachse wirkenden Kraft kommt es zu einer zunehmenden Entdrillung des Fluorophors im elektronischen Grundzustand. Die Geometrie

des ersten angeregten Zustandes hingegen ändert sich kaum und ist im relaxierten wie im gespannten Zustand nahezu planar. Aus diesem Verhalten resultiert der messbare Krafteffekt. Zwar sind die gemessenen Effekte relativ klein, dennoch konnte im Rahmen der vorliegenden Arbeit die Machbarkeit eines optischen Kraftsensors auf Basis eines polymergebundenen Fluoreszenzfarbstoffs eindeutig nachgewiesen werden.

Im Fokus zukünftiger Arbeiten sollte die Optimierung der Fluorophorgeometrien, insbesondere im Bezug auf den Verdrillungsgrad stehen. Des Weiteren ist eine Aufklärung des genauen Kraftübertragungsmechanismus von der Matrix auf den Fluorophor von zentralem Interesse.

5 Experimenteller Teil

5.1 Chemikalien und instrumentelle Analytik

Die zur Synthese benötigten Chemikalien wurden käuflich erworben oder standen dem Arbeitskreis zur Verfügung. Sie wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung zur Synthese eingesetzt. Die verwendeten Lösemittel wurden analytisch rein oder in technischer Reinheit bezogen, mit geeigneten Trockenmitteln vorgetrocknet und frisch destilliert.

500 MHz ¹H- sowie 125 MHz ¹³C-{¹H}- **NMR-spektroskopische Messungen** wurden mit einem Bruker Advance DRX 500 FT-NMR-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung beziehen sich bei CDCl₃ und THF-d8 auf Tetramethylsilan sowie bei DMSO-d6 auf das Lösemittelsignal als internen Standard. Die Protonen werden anhand der Nummerierungen der Strukturformel zugeordnet.

FT-IR-Spektren wurden mit Hilfe eines Nicolet 6700 FT-IR Spektrometers bei Raumtemperatur aufgezeichnet.

MALDI-TOF-Massenspektren wurden mit einem Bruker Ultraflex TOF Massenspektrometer aufgenommen. Das Gerät arbeitet mit einem 337 nm Stickstoff-Laser und sowohl im Linearmodus als auch im Reflektormodus. Die Proben wurden in einem geeigneten Lösemittel gelöst und mit einer Lösung von Dithranol (1,8,9-Anthracentriol) bzw. 2-(4-Hydroxyphenylazo)benzoesäure versetzt.

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem GC-MS-System Thermo Finnigan Trace DSQ (Ionisierung: EI) sowie einem Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Ionisierung: ESI) angefertigt.

Flash-Chromatographische Aufarbeitungen wurden an einer Combi Flash Rf der Firma Teledyne Isco, Inc. durchgeführt. Es wurden 200 g RediSep Säulen verwendet. Die Flussrate des Laufmittels betrug 40 mL/min. Die Detektion der Analyten erfolgte mit Hilfe eines UV-Detektors.

UV/Vis-Messungen wurden an einem UV/Vis-Zweistrahlphotometer UV 500 der Firma UNICAM durchgeführt.

DSC-Analysen wurden an einem Mettler Toledo DSC822 durchgeführt. Die Aufheiz- und Abkühlraten betrugen 10 K/min. Glasübergangstemperaturen wurden als Mittelwerte aus dem zweiten, dritten und vierten Aufheizvorgang angegeben, wobei jeweils die Temperatur angegeben wurde, bei der die Hälfte der Wärmekapazitätsänderung erreicht ist.

GPC-Messungen wurden in THF bei Raumtemperatur mit einer Flussrate von 1 mL/min an einem System bestehend aus einer Waters 510 Pumpe und einem Probensammler der Firma SFD durchgeführt. Dabei wurde eine Vorsäule der Porosität 100 Å sowie drei Hauptsäulen der Porosität 10.000, 1.000 und 100 Å, bestehend aus einem Styrol-Divinylbenzyl-Copolymer, verwendet. Als Detektoren diente ein Waters 486 Tunable Absorbance Detektor (die genaue Messwellenlänge des UV-Detektors wird individuell angegeben). Die Kalibrierung erfolgt mit Polystyrol-Standards im Bereich von 580 bis 3.114.000 Dalton.

5.2 Synthese von OPVs mit drei aromatischen Ringen

5.2.1 Synthese der monomeren Grundbausteine

1,4-Diheptyloxybenzen **(3a)**^[23], 1-4-Di(2-methylpropyl)oxybenzen **(3b)**^[24], 1,4-Diiod-2,5diheptyloxybenzen **(4a)**^[23], 1,4-Diiod-2,5-di(2-methylpropyl)oxybenzen **(4b)**^[24], 4-Vinylbenzylacetat **(11)**^[26] und 4-Vinylbenzylalkohol **(12)**^[26] wurden unter Verwendung von Literaturvorschriften hergestellt und aufgereinigt. Die Synthese der weiteren Grundbausteine wird nachfolgend beschrieben.

5.2.1.1 Synthese von 4-(Carboxybenzyl)triphenylphosphoniumbromid (7)

8,60 g (0,04 mol) 4-Brommethylbenzoesäure **(5)** und 10,49 g (0,04 mol) Triphenylphosphin **(6)** wurden in 300 mL trockenem Aceton gelöst und für 3 h zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach weiteren 24 h im Eisbad wurde das Produkt abfiltriert und 4-mal mit je 25 mL Diethylether gewaschen. Die Mutterlauge wurde auf 75 mL eingeengt und die Aufarbeitung wiederholt.



5.2.1.2 Synthese von 4-Vinylbenzoesäure (9)

57,28 g (0,12 mol) 4-(Carboxybenzyl)-triphenylphosphoniumbromid (7) wurden in 180 mL destilliertem Wasser und 575 mL 37%iger Formaldehydlösung (8) suspendiert. Dazu wurden bei Raumtemperatur 180 mL einer 20%igen wässrigen Natronlauge innerhalb eines Zeitraumes von 30 min getropft. Zur Vervollständigung der Reaktion wurde anschießend für 2 h bei RT nachgerührt. Das ausgefallene Triphenylphosphinoxid wurde abfiltriert und das Filtrat durch Ansäuern mit 6 molarer Salzsäure auf pH 1 eingestellt. Das Rohprodukt wurde über eine Glasfritte abfiltriert und 5 mal mit je 100 mL Petrolether gewaschen. Zur Feinreinigung wurde aus 200 mL Ethanol/Wasser (7:3 Volumenteile) umkristallisiert. **9** wurde in Form weißer, kristalliner Nadeln erhalten.



Molare Masse:	148,16 g/mol
Summenformel:	$C_9H_8O_2$
Ausbeute:	8,7 g (~ 49% d. Th.)
¹ H-NMR:	$(500 \text{ MHz, CDCI}_3, \text{TMS}) \ \delta \ [ppm] = 5,34-5,36 \ (d, \ 1H, \ J = 10,72 \ Hz, \ \# \ 8), \\ 5,81-5,84 \ (d, \ 1H, \ J = 17,66, \ \# \ 8), \ 6,67-6,73 \ (dd, \ 1H, \ J_1 = 17,66 \ Hz \ und \\ J_2 = 11,03 \ Hz, \ \# \ 7), \ 7,42-7,44 \ (d, \ 2H, \ J = 8,20 \ Hz, \ \# \ 2, \ 6), \ 8,00-8,02 \ (d, \ 2H, \ J = 8,51 \ Hz, \ \# \ 3, \ 5)$
¹³ C-NMR:	(125 MHz, DMSO-d6)) δ [ppm] = 116,97 (1C, # 8), 126,22 (2C, # 2, 6), 126,67 (2C, # 3, 5), 129,95 (1C, # 4), 135,85 (1C, # 7), 141,29 (1C, # 1), 167,05 (1C, # 9)

5.2.2 Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit drei aromatischen Ringen (13a, 14a und 14b)

Die endgruppenfunktionalisierten OPVs **13a**, **14a** und **14b** wurden durch die doppelte Heck-Reaktion eines der 1,4-Diiod-2,5-dialkoxybenzene **4a** bzw. **4b** mit 4-Vinylbenzoesäure **(9)** bzw. 4-Vinylbenzylalkohol **(12)** hergestellt

5.2.2.1 Vorgehensweise Heck-Reaktionen

2 mmol des jeweiligen 1,4-Diiod-2,5-dialkoxybenzens wurden mit 4 mmol der jeweiligen Vinylbenzylkomponente in einen 25 mL Zweihalskolben eingewogen, in 5 mL DMF gelöst und für 15 min entgast. Zu dieser Lösung wurden unter starkem Rühren 122 mg (0,4 mmol) Tri(o-tolyl)phosphin, 18 mg (0,08 mmol) Palladium(II)acetat und 1060 µL Tributylamin gegeben. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre für 120 min auf 80°C erhitzt. Die genauen Einwaagen der Edukte sowie eventuelle Aufarbeitungsschritte werden in der Folge aufgeführt.

5.2.2.2 Synthese von 13a

Einwaage:

1120 mg (2 mmol) 4a, 592 mg (4 mmol) 9

Fällen des Produkts in destilliertem Wasser bei pH =1

Aufarbeitung:



Molare Masse:	598,79 g/mol
Summenformel:	$C_{38}H_{46}O_{6}$
Ausbeute:	669 mg (~ 58% d. Th.)
¹ H-NMR:	$ (500 \text{ MHz}, \text{DMSO-d6}) \ \delta \ [\text{ppm}] = 0,86 \ (\text{s}, 6\text{H}, \# 14, 30), 1,29 \ (\text{m}, 8\text{H}, \# 12, 13, 28, 29), 1,39 \ (\text{m}, 4\text{H}, \# 11, 27), 1,48-1,54 \ (\text{m}, 4\text{H}, \# 10, 26), 1,79-1,84 \ (\text{m}, 4\text{H}, \# 9, 25), 4,09-4,11(\text{m}, 4\text{H}, \# 8, 24), 7,37 \ (\text{s}, 2\text{H}, \# 3, 6), 7,44-7,47 \ (\text{d}, 2\text{H}, \text{J} = 16,39 \ \text{Hz}, \# 15, 31) 7,54-7,57 \ (\text{d}, 2\text{H}, \text{J} = 16,39 \ \text{Hz}, \# 16, 32) 7,65-7,67 \ (\text{d}, 4\text{H}, \text{J} = 8,20 \ \text{Hz}, \# 18, 22, 34, 38), 7,94-7,96 \ (\text{d}, 4\text{H}, \text{J} = 8,20 \ \text{Hz}, \# 19, 21, 35, 37), 12,91 \ (\text{s}, 2\text{H}, \# 43, 44) $
FT-IR [cm ⁻¹]:	2928 ν (C-H) _{Aromat} , 2852 ν (C-H) _{Alkyl} , 1678 ν (C=O) _{Aryl} , 1598 ν (C-C) _{Aromat} , 1418 δ (C-H) _{Alkyl}
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 598

5.2.2.3 Synthese von 14a

Einwaage:	1120 mg (2 mmol) 4a , 536 mg (4 mmol) 12
Aufarbeitung:	Das Produkt wurde im Eisbad gefällt und säulenchromatographisch
	aufgereinigt (Laufmittel Dichlormethan/Aceton 96:4)



Molare Masse:

570,80 g/mol

Summenformel:

 $C_{38}H_{50}O_4$

Ausbeute:	540 mg (~ 47% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, $CDCI_3 + THF$) δ [ppm] = 0,82-0,85 (m, 6H, # 14, 30), 1,25- 1,27 (m, 8H, # 12, 13, 28, 29), 1,32-1,37 (m, 4H, # 11, 27), 1,45-1,51 (m, 4H, # 10, 26), 1,78-1,83 (m, 4H, # 9, 25), 3,98-4,00 (t, 4H, J = 6,46 Hz, # 8, 24), 4,64-4,65 (d, 2H, J = 5,04 Hz, # 39, 41), 7,05-7,08 (d, 2H, J = 16,39 Hz, # 15, 31), 7,06 (s, 2H, # 3, 6), 7,29-7,30 (d, 4H, J = 7,88
	Hz, # 19, 21, 35, 37), 7,39-7,43 (d, 2H, J = 16,39 Hz, # 16, 32), 7,45-
	7,47 (0, 4H, J = 8,20 Hz, # 18, 22, 34, 38)
MS ESI [m/z]:	[M ⁺] = 570, 8

5.2.2.4 Synthese von 14b

Einwaage:	948 mg (2 mmol) 4b , 536 mg (4 mmol) 12
Aufarbeitung:	Das Produkt wurde im Eisbad gefällt und säulenchromatographisch
	aufgereinigt (Laufmittel Dichlormethan/ Aceton 96:4)



Molare Masse:	486,64 g/mol
Summenformel:	$C_{32}H_{38}O_4$
Ausbeute:	480 mg (~ 50% d. Th.)
¹ H-NMR:	$ (500 \text{ MHz, CDCI}_3 + \text{THF}) \ \delta \ [ppm] = 1,01\text{-}1,05 \ (m,\ 12\text{H},\ \#\ 10,\ 22,\ 31,\ 34),\ 2,10\text{-}2,16 \ (m,\ 2\text{H},\ \#\ 9,\ 21),\ 3,76\text{-}3,77 \ (d,\ 4\text{H},\ J = 6,31 \ \text{Hz},\ \#\ 8,\ 20),\ 7,04 \ (s,\ 2\text{H},\ \#\ 3,\ 6),\ 7,06\text{-}7,10 \ (d,\ 2\text{H},\ J = 16,39 \ \text{Hz},\ \#\ 11,\ 23),\ 7,29\text{-}7,30 \ (d,\ 4\text{H},\ J = 7,88 \ \text{Hz},\ \#\ 15,\ 17,\ 27,\ 29),\ 7,41\text{-}7,45 \ (d,\ 2\text{H},\ J = 16,\ 39 \ \text{Hz},\ \#\ 12,\ 24),\ 7,45\text{-}7,47 \ (d,\ 4\text{H},\ J = 8,20 \ \text{Hz},\ 14,\ 18,\ 26,\ 30) $
MALDI TOF [m/z]:	in Dithranol: [M ⁺] = 486

5.3 Synthese von OPVs mit fünf aromatischen Ringen

5.3.1 Synthese der monomeren Grundbausteine

1-lod-4-formyl-2,5-diheptyloxybenzen (**16a**)^[25], 1-lod-4-formyl-2,5-di(2-methylpropyl)oxybenzen (**16b**)^[25] und p-Xylylendiethylphosphonat (**19**)^[27] wurden unter Verwendung von Literaturvorschriften hergestellt.

5.3.2 Synthese der Styrylstilben-Mittelsegmente 20 a und 20b

Die als Mittelsegment verwendeten Diiodverbindungen **20a** und **20b** wurden durch die doppelte Wittig-Horner- Reaktion der 1-lod-4-formyl-2,5-dialkyloxybenzene **16a** bzw. **16b** mit p-Xylylenbis(diethylphosphonat) **19** erhalten.

5.3.2.1 Vorgehensweise Wittig-Horner-Reaktionen

Eine Lösung von 10 mmol 1-lod-4-formyl-2,5-dialkoxybenzen **16a** bzw. **16b** und 1,89 mg (5 mmol) p-Xylylenbis(diethylphosphonat) **19** in 200 mL trockenem Toluol wurde unter Schutzgas zum Sieden erwärmt. 2,24 mg (20 mmol) Kalium-tert-butoxid wurden in wenig trockenem Toluol suspendiert und portionsweise zu der siedenden Lösung gegeben. In der Folge wurde für 3 Stunden unter Rückfluss gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurden 40 mL 5%-ige Salzsäure zugegeben. Es wurde mit Wasser neutral gewaschen. Die Toluolphase wurde anschließend mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter reduziertem Druck entfernt. Zurück blieb ein blassgelber kristalliner Feststoff. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch aufgearbeitet (Laufmittel Hexan/Ethylacetat 95:5).

5.3.2.2 Synthese von 20a

Einwaage:

4,60 g (10 mmol) 6a, 1,89 g (5 mmol) 19



Molare Masse:	990,91 g/mol
Summenformel:	$C_{50}H_{72}I_2O_4$
Ausbeute:	3,82 mg (~ 77% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , THF) δ [ppm] = 0,81-0,84 (t, 12H, J = 6,31 Hz, # 4, 23, 47, 56), 1,24-1,34 (m, 24H, # 11, 12, 13, 20, 21, 22, 44, 45, 46, 53, 54, 55), 1,40-1,48 (m, 8H, # 10, 19, 43, 52), 1,73-1,80 (m, 8H, # 9, 18, 42, 51), 3,87-3,89 (t, 4H, J = 6,46 Hz, # 8, 50), 3,93-3,96 (t, 4H, J = 6,46 Hz, # 17, 41), 6,95 (s, 2H, # 6, 39), 7,03-7,06 (d, 2H, J = 16, 39 Hz, # 24, 33), 7,21 (s, 2H, # 3, 36), 7,31-7,35 (d, 2H, J = 16,39 Hz, # 25, 32), 7,43 (s, 4H, # 27, 28, 30, 31)
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 990

5.3.2.3 Synthese von 20b

	$\begin{array}{c} 44 - \begin{pmatrix} 4^{2} \\ 0 \\ 0 \\ 3^{2} - 3^{3} \\ 38 \\ 30 \\ 3^{3} $
Molare Masse:	822,59 g/mol
Summenformel:	$C_{38}H_{48}I_2O_4$
Ausbeute:	2,14 mg (~ 52% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , THF) δ [ppm] = 1,01-1,04 (dd, 24H, J = 11,35 Hz und 6,62 Hz, # 10, 15, 24, 25, 37, 42, 43, 44), 2,05-2,14 (m, 4H, # 9, 4, 36, 41), 3,66-3,67 (d, 4H, J = 6, 31 Hz, # 8, 40), 3,72-3,73 (d, 4H, J = 6,3 Hz, # 13, 35), 6,93 (s, 2H, # 3, 30), 7,05-7,08 (d, 2H, J = 16,39 Hz, # 16, 27), 7,21 (s, 2H, # 6, 33), 7,34-7,37 (d, 2H, J = 6,39 Hz, # 17, 26), 7,44 (s, 4H, # 19, 20, 22, 23)
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 822

Einwaage:

3,76 g (10 mmol) **6b**, 1,89 g (5 mmol) **19**

5.3.3 Synthese endgruppenfunktionalisierter OPVs mit fünf aromatischen Ringen (21a, 22a und 22b)

Die endgruppenfunktionalisierten OPVs 21a, 22a und 22b wurden durch die doppelte Heck-Reaktion der Mittelsegment-Bausteine 20a und 20b mit 4-Vinylbenzoesäure (9) bzw. 4-Vinylbenzylalkohol (12) hergestellt.

5.3.3.1 Vorgehensweise Heck-Reaktionen

1 mmol der jeweiligen Diiodverbindung **20a** bzw. **20b** wurden mit 2 mmol der jeweiligen Vinylbenzylkomponente in einen 25 mL Zweihalskolben eingewogen, in 10 mL DMF gelöst und für 15 min entgast. Zu dieser Lösung wurden unter starkem Rühren 61 mg (0,2 mmol) Tri(o-tolyl)phosphin, 9 mg (0,04 mmol) Palladium(II)acetat und 530 µL Tributylamin gegeben. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre für 120 min auf 80°C erhitzt. Die genauen Einwaagen der Edukte sowie eventuelle Aufarbeitungsschritte werden in der Folge aufgeführt.

5.3.3.2 Synthese von 21a

Einwaage:

990 mg (1 mmol) 20a, 296 mg (2 mmol) 9

Aufarbeitung:

Fällen des Produkts in destilliertem Wasser bei pH =1



Molare Masse:	1031,41 g/mol
Summenformel:	C ₆₈ H ₈₆ O ₈
Ausbeute:	598 mg (~ 58% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , THF) δ [ppm] = 0,82-0,84 (m, 12H, # 4, 30, 57, 73), 1,23-1,51 (m, 32H, # 10, 11, 12, 13, 26, 27, 28, 29, 53, 54, 55, 56, 69, 70, 71, 72), 1,68-1,82 (m, 8H, # 9, 25, 52, 68), 3,81-4,03 (m, 8H, # 8, 24, 51, 67), 6,68-6,78 (m, 4H, # 16, 32, 41, 59), 7,03-7,10 (m, 8H, 3, 6, 15, 31, 42, 45, 48, 58), 7,40-7,57 (m, 8H, # 18, 22, 34, 35, 37, 38, 61, 65), 7,99-8,01 (m, 4H, # 19, 21, 62, 64)
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 1031

5.3.3.3 Synthese von 22a

Einwaage:	990 mg (1 mmol) 20a , 268 mg (2 mmol) 12
Aufarbeitung:	Das Produkt wurde im Eisbad gefällt und säulenchromatographisch
	aufgereinigt (Laufmittel Chloroform/ Aceton 96:4)



Summenformel:

 $C_{68}H_{90}O_{6}$

Ausbeute:	471 mg (~ 47% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, THF-d8) δ [ppm] = 0,80-0,84 (m, 12H, # 14, 30, 56, 72), 1 25-1 27 (m, 16H, # 12, 13, 28, 29, 54, 55, 70, 71), 1 35-1 37 (m, 8H
	# 11, 27, 53, 69), 1,45-1,52 (m, 8H, # 10, 26, 52, 68), 1,75-1,82 (m, 8H,
	# 9, 25, 51, 67), 3,97-4,00 (m, 8H, # 8, 24, 50, 66), 4,05-4,07 (t, 2H, J = 5,99 Hz, # 40, 74), 4,45-4,46 (d, 4H, J = 5,99 Hz, # 39, 73), 7,10-7,22
	(m, 12 H, 3, 6, 15, 16, 31, 32, 41, 42, 45, 48, 57, 58), 7,36-7,46 (m,
	12H, # 18, 19, 21, 22, 34, 35, 37, 38, 60, 6, 63, 64)
MS ESI [m/z]:	[M ⁺] = 1003

5.3.3.4 Synthese von 22b

Einwaage:	823 mg (1 mmol) 20b , 268 mg (2 mmol) 12
Aufarbeitung:	Das Produkt wurde im Eisbad gefällt und säulenchromatographisch
	aufgereinigt (Laufmittel Dichlormethan/ Aceton 96:4)



Molare Masse:	835,12 g/mol
Summenformel:	$C_{56}H_{66}O_{6}$
Ausbeute:	418 mg (~ 50% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, THF-d8) δ [ppm] = 1,00-1,04 (m, 24H, # 10, 22, 3, 34, 46, 58, 59, 62), 2,05-2,12 (m, 4H, # 9, 21, 45, 57), 3,76-3,78 (m, 8H, 8, 22, 44, 56), 4,03-4,05 (t, 2H, J = 5,67 Hz, # 33,61), 4,45-4,46 (d, 2H, J = 5,67 Hz, # 32, 60), 7,10-7,22 (m, 12H, # 3, 6, 11, 12, 23, 24, 35, 36, 39, 42, 47, 48), 7,37-7,47 (m, 12H, # 14, 15, 17, 18, 26, 27, 29, 30, 50, 51, 53, 54)
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 834

5.4 Synthese der DPP-Derivate (27 + 28)

5.4.1 Synthese der monomeren Grundbausteine

1,4-Dioxo-2,5-dihexyl-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(26)** wurde unter Verwendung einer Literaturvorschrift hergestellt^[31]. Die Herstellung von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(25)** erfolgte anhand einer modifizierten Hausvorschrift, die durch die Ciba Lambertheim GmbH zur Verfügung gestellt wurde. Die Synthesevorschrift wird nachfolgend wiedergegeben.

5.4.2 Synthese von 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4c)pyrrol (25)

In einem 1,5 L 5-Hals-Sulfierkolben, der mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer, einem beheizbaren Tropftrichter und einem Rückflusskühler ausgestattet wurde, wurden unter Stickstoffatmosphäre 22,96 g (1 mol) Natrium zu einer Lösung von 200 g t-Amylalkohol und einer Spatelspitze Fe(III)Cl₃ bei 112°C gegeben. Das Natrium löste sich unter Bildung von Natriumamylat und Wasserstoff innerhalb von 60 Minuten bei 112°C auf. Danach wurden 87,4 g (0,48 mol) p-Brombenzonitril (23) und 56,6 g (0,28 mol) Diisopropylsuccinat (24) in 121 g tert-Amylalkohol bei 90°C gelöst und während 3 h zur Reaktionsmischung zugetropft (beheizbarer Tropftrichter). Während der ersten Zugabestunde wurde die Innentemperatur bei 112°C belassen. Danach wurde das Reaktionsgemisch auf 85°C abgekühlt, für weitere 3 h bei 85°C und über Nacht bei 50°C weiter gerührt.

Am Folgetag wurden 500 mL destilliertes Wasser und 500 mL Methanol in einen 2,5 L 5-Hals-Sulfierkolben vorgelegt, der mit einem Thermometer, einem mechanischen Rührer und einem Rückflusskühler ausgestattet wurde. Unter starkem Rühren wurde nachfolgend das Reaktionsgemisch über einen Zeitraum von etwa 20 Minuten zur Vorlage zugetropft. Die resultierende Mischung wurde über eine Temperatur von 50°C erhitzt und während 4 Stunden ausgerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wurde über eine Nutsche abfiltriert und mit jeweils 4 L Methanol und Wasser gewaschen. Abschließend wurde das Produkt im Vakuumtrockenschrank bei 80°C und 200 mbar getrocknet. Es wurden 96,4 g (90% d. Th.) 1,4-Dioxo-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(25)** in Form eines roten Feststoffs erhalten.



Molare Masse:	446,09 g/mol
Summenformel:	$C_{18}H_{10}Br_2N_2O_2$
Ausbeute:	96,4g (~ 90% d. Th.)
FT-IR [cm ⁻¹]:	3144 ν(N-H), 3078 ν(C-H) _{Aromat} , 3027 ν(C-H) _{Aromat} , 2980 ν(C-H) _{Aromat} , 1637 ν (C=O) _{Keton} , 1603 ν(C-C) _{Aromat} , 1493 δ(N-H)

5.4.3 Synthese endgruppenfunktionalisierter DPP-Derivate

Die endgruppenfunktionalisierten DPP-Derivate **27** und **28** wurden durch die doppelte Heck-Reaktion von 1,4-Dioxo-2,5-dihexyl-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(26)** mit 4-Vinylbenzoesäure **(9)** bzw. 4-Vinylbenzylalkohol **(12)** hergestellt.

5.4.3.1 Vorgehensweise Heck-Reaktionen

307 mg (0,5 mmol) 1,4-Dioxo-2,5-dihexyl-3,6-bis(4-bromophenyl)pyrrolo(3,4-c)pyrrol **(26)** wurden mit 1 mmol der jeweiligen Vinylbenzylkomponente in einen 25 mL Zweihalskolben eingewogen, in 10 mL DMF gelöst und für 15 min entgast. Zu dieser Lösung wurden unter starkem Rühren 31 mg (0,1 mmol) Tri(o-tolyl)phosphin, 4,5 mg (0,02 mmol) Palladium(II)acetat und 530 μ L Tributylamin gegeben. Anschließend wurde unter Argonatmosphäre für 120 min auf 80°C erhitzt. Die genauen Einwaagen der Edukte sowie eventuelle Aufarbeitungsschritte werden in der Folge aufgeführt.

5.4.3.2 Synthese von 27

Einwaage:	307 mg (0,5 mmol) 26 , 148 mg (1 mmol) 9
Aufarbeitung:	Fällen des Produkts in eiskaltem Acetonitril
	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\$
Molare Masse:	748,90 g/mol
Summenformel:	$C_{48}H_{48}N_2O_6$
Ausbeute:	180 mg (~ 48% d. Th.)
FT-IR [cm ⁻¹]:	2953 v(O-H) bzw. v(C-H) _{Aromat} , 2926 v(C-H) _{Aromat} , 2860 v(C-H) _{Alkyl} , 1669 v(C=O) _{Carbonsäure} , 1603 v(C-C) _{Aromat} , 1380 δ (C-H) _{Alkyl} , 1264 v(C-O) _{Carbonsäure}
MALDI TOF [m/z]:	[M ⁺] = 749

5.4.3.3 Synthese von 28

Einwaage:	307 mg (0,5 mmol) 26 , 135 mg (1 mmol) 12
Aufarbeitung:	Das Produkt wurde im Eisbad gefällt und säulenchromatographisch
	aufgereinigt (Laufmittel Chloroform/ Aceton 9:1)

	$H_{24}^{OP} \xrightarrow{P}_{H_{2}}^{OP} \xrightarrow{P}_{H_{3}}^{OP} \xrightarrow{P}_{H_{3}}^{OP$
Molare Masse:	720,94 g/mol
Summenformel:	$C_{48}H_{52}N_2O_4$
Ausbeute:	150 mg (~ 42% d. Th.)
¹ H-NMR:	(500 MHz, THF-d8) δ [ppm] = 0,73-0,75 (t, 6H, # 14, 27), 1

¹**H-NMR:** (500 MHz, THF-d8) δ [ppm] = 0,73-0,75 (t, 6H, # 14, 27), 1,14-1,18 (m, 12H, # 11, 12, 13, 24), 1,45-1,49 (m, 4H, # 10, 23), 3,74-3,76 (t, 4H, # 9, 22), 4,08-4,10 (t, 2H, J = 5,52 Hz, # 52, 54), 4,47-4,48 (d, 4H, J = 5,52 Hz, ,51, 53), 7,12-7,13 (d, 2H, J = 5,67 Hz, # 35, 43), 7,23-7,26 (m, 6H, # 36, 39, 41, 44, 47, 49), 7,44-7,45 (d, 4H, J = 7,57 Hz, # 38, 42, 46, 50), 7,60-7,61 (d, 4H, J = 7,88 Hz, # 18, 20, 31, 33), 7,84-7,86 (d, 4H, J = 7,88 Hz, # 17, 21, 30, 34) **MALDI TOF [m/z]:** $[M^+] = 721$

5.5 Synthese der Fluorophor-Polymer-Konjugate (31 bis 37)

Fluorophor-Polymer-Konjugate wurden unter Verwendung der Fluorophore **14a**, **14b**, **21a**, **22a**, **22b**, **27** und **28** als Initiatoren durch ringöffnende Polymerisation von ε-Caprolacton hergestellt.

5.5.1 Trocknung

ε-Caprolacton wurde vor der Verwendung über Calciumhydrid getrocknet und nachfolgend unter Vakuum destilliert. Zinn(II)2-methylhexanoat wurde im Vakuum destilliert und über Molekularsieb gelagert. Die Fluorophore wurden zunächst im Hochvakuum getrocknet und anschließend im Exsikkator über Phosphorpentoxid aufbewahrt.

5.5.2 Vorgehensweise Polymerisation

Eine 8 mL Druckviole wurde mit einem Heißluftfön ausgeheizt und mehrfach mit Argon gespült. Nachfolgend wurden 1 g (8,8 mmol) trockenes ε -Caprolacton (29), 35 mg (0,1 mmol) trockenes Zinn(II)2-ethylhexanoat (30) und 0,044 bzw. 0,022 mmol (molares Einsatzverhältnis Lacton zu Fluorophor 200 zu 1 bzw. 400 zu 1) des jeweiligen Fluorophors eingewogen und zugegeben. Im Anschluss wurde für etwa 90 min unter Schutzgasatmosphäre auf 120°C erwärmt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Polymer auf Raumtemperatur abgekühlt. Das Rohpolymer wurde in wenig THF gelöst und in kaltem Methanol ausgefällt und abfiltriert (Dieser Vorgang wurde gegebenenfalls so oft wiederholt bis die methanolische Lösung farblos war). Nachfolgend wurden die Polymere im Ölpumpenvakuum getrocknet.

5.5.3 Synthese von 31

Einwaage:

1000 mg (8,8 mmol) 29, 35 mg (0,1 mmol) 30, 25 mg (0,044 mmol) 14a



Molare Masse:	570,80 + [(m+n) x 114,14] g/mol
Summenformel:	$C_{38}H_{50}O_4 + [CO_2(CH_2)_5]_{(m+n)}$
M _n (λ = 410 nm)	11600
$M_{w'}(\lambda = 410 \text{ nm})$	17500
PDI (λ = 410 nm)	1,513
MALDI TOF [m/z]:	2077,6 (m+n = 13, + Na ⁺), 2191,8 (m+n = 14, + Na ⁺), 2305,9 (m+n = 15, + Na ⁺), 2420,1 (m+n = 16, + Na ⁺), 2534,2 (m+n = 17, + Na ⁺) usw.

5.5.4 Synthese von 32

Einwaage:

1000 mg (8,8 mmol) **29**, 35 mg (0,1 mmol) **30**, 21 mg (0,044 mmol) **14b**



Molare Masse:

486,64 + [(m+n) x 114,14] g/mol

Summenformel:	$C_{32}H_{38}O_4 + [CO_2(CH_2)_5]_{(m+n)}$
M _n (λ = 410 nm)	15400
M _{w'} (λ = 410 nm)	21000
PDI (λ = 410 nm)	1,364
MALDI TOF [m/z]:	2107,6 (m+n = 14, + Na ⁺), 2221,8 (m+n = 15, + Na ⁺), 2336,0 (m+n = 16, + Na ⁺), 2450,1 (m+n = 17, + Na ⁺), 2564,2 (m+n = 18, + Na ⁺) usw.

5.5.5 Synthese von 33

Einwaage:

1000 mg (8,8 mmol) 29, 35 mg (0,1 mmol) 30, 23 mg (0,022 mmol) 21a



Molare Masse:	1031,41 + [(m+n) x 114,14] g/mol
Summenformel:	$C_{68}H_{86}O_8$ + [CO ₂ (CH ₂) ₅] _(m+n)
M _n (λ = 430 nm)	16300
$M_w (\lambda = 430 \text{ nm})$	28600
PDI (λ = 430 nm)	1,755
MALDI TOF [m/z]:	2081,7 (m+n = 9, + Na ⁺), 2195,8 (m+n = 10, + Na ⁺), 2310,0 (m+n = 11, + Na ⁺), 2424,1 (m+n = 12, + Na ⁺), 2538,3 (m+n = 13, + Na ⁺) usw.

5.5.6 Synthese von 34

Einwaage: 1000 mg (8,8 mmol) **29**, 35 mg (0,1 mmol) **30**, 22 mg (0,022 mmol) **22a**



5.5.6.1 Synthese von 35

Einwaage:

1000 mg (8,8 mmol) 29, 35 mg (0,1 mmol) 30, 18 mg (0,022 mmol) 22b



Molare Masse:

835,12 + [(m+n) x 114,14] g/mol

Summenformel:	$C_{56}H_{66}O_6$ + [CO ₂ (CH ₂) ₅] _(m+n)
M _n (λ = 430 nm)	13000
M _w (λ = 430 nm)	22700
PDI (λ = 430 nm)	1,748
MALDI TOF [m/z]:	2094,0 (m+n = 11, + Na ⁺), 2206,1 (m+n = 12, + Na ⁺), 2318,3 (m+n = 13, + Na ⁺), 2430,5 (m+n = 14, + Na ⁺), 2542,6 (m+n = 15, + Na ⁺) usw.

5.5.7 Synthese von 36

Einwaage:

1000 mg (8,8 mmol) 29, 35 mg (0,1 mmol) 30, 33 mg (0,044 mmol) 27



Molare Masse:	748,90 + [(m+n) x 114,14] g/mol

Summenformel: $C_{48}H_{48}N_2O_6 + [CO_2(CH_2)_5]_{(m+n)}$

- M_n (λ = 510 nm) 20600
- M_w (λ = 510 nm) 32000
- **PDI (λ = 510 nm)** 1,550
- **MALDI TOF [m/z]:** 2027,5 (m+n = 11, + Na⁺), 2141,6 (m+n = 12, + Na⁺), 2255,8 (m+n = 13, + Na⁺), 2369,9 (m+n = 14, + Na⁺), 2484,0 (m+n = 15, + Na⁺) usw.

5.5.8 Synthese von 37

Einwaage: 1000 mg (8,8 mmol) **29**, 35 mg (0,1 mmol) **30**, 32 mg (0,044 mmol) **28**



Molare Masse:

720,94 + [(m+n) x 114,14] g/mol

 $C_{48}H_{52}N_2O_4\text{+} [CO_2(CH_2)_5]_{(m+n)}$

Summenformel:

M_n (λ = **510** nm) 13600

M_w (λ = 510 nm) 21600

PDI (λ = 510 nm) 1,592

MALDI TOF [m/z]:	2113,6 (m+n = 12, + Na ⁺), 2227,8 (m+n = 13, + Na ⁺), 2341,9 (m+n =
	14, + Na ⁺), 2456,1 (m+n = 15, + Na ⁺), 2570,2 (m+n = 16, + Na ⁺) usw.

6 Literaturverzeichnis

- [1] Atkins, P.W., de Paula, J. *Physikalische Chemie*, 4. vollständig überarbeitete Auflage, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2006**, 551f.
- [2] Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online.* Version 3.3. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. Stichwortsuche Stokes-Regel
- [3] Förster, T. *Fluoreszenz Organischer Verbindungen*, 1. Auflage, Vandenhoeck & Ruprecht Verlag Göttingen, **1997**, 12.
- [4] Burroughes, J.H., Bradley, D.D., Brown, A.R., Marks, R.N., Mackay, K., Friend, R.H., Burns, P.L., Holmes, A.B. *Nature* **1990**, 347, 539-541.
- [5] Wessling, R.A. Journal of Polymer Science, Polymer Symposia 1985, 72, 55-66.
- [6] Akcelrud, L. Progress in Polymer Science 2003, 28, 875-962.
- [7] Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online.* Version 3.3. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. Stichwortsuche Optische Aufheller
- [8] Löwe, C., Weder, C. Advanced Materials 2002, 14, 1625.
- [9] Hofstraat, J.W., Veurink, J., Gebben, B., Verheij, H.J., Verhoeven, J.W. Journal of *Fluorescence* **1998**, 8, 335.
- [10] Ikawa, T., Shiga, T., Okada, A. Journal of Applied Polymer Sciences 2002, 83, 2600.
- [11] Springer, H., Neuert, R.,Müller, F.D.,Hinrichsen, G. Colloid Polymer Sciences **1983**, 261, 800.
- [12] Röhrig, U.F., Troppmann, U., Frank, I. Chemical Physics 2003, 289, 381.
- [13] Martin, R.E., Diederich, F. Angewandte Chemie 1999, 111, 1444-1469.
- [14] Hennecke, M., Damerau, T., Muellen, K. Macromolecules 1993, 26, 3411-3418.
- [15] Schenk, R., Gregorius, H., Meerholz, K., Heinze, J., Muellen, K. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, 113, 2634-2647.
- [16] Klärner, G., Former, C., Yan, X., Richert, R., Muellen, K. Advanced Materials, 1996, 8, 932-935.
- [17] Gill, R.E., Meetsma, A., Hadziioannou, G Advanced Materials 1996, 8, 212-214.
- [18] Jiu, T., Li, Y., Liu, X., Liu, H., Li, C., Ye, J., Zhu, D. Journal of Polymer Science: Part A: Polymer Chemistry **2007**, 45, 911-924.
- [19] Stalmach, U., Kolshorn, H., Brehm, I., Meier, H. Liebigs Annalen 1996, 1449-1456.
- [20] Greiner, A., Bolle, B., Hesemann, P., Oberski, J.M., Sander, R. *Macromolecular Chemistry* and *Physics* **1996**, 197, 113-134.
- [21] Maddux, T., Li, W., Yu, L. Journal of the American Chemical Society 1997, 119, 844-845.

- [22] Heck, R.F. Organic Reactions 1982, 27, 345-390.
- [23] Johnstone, R.A.W.; Rose, M.E. Tetrahedron, 1979, 35,2169-2173.
- [24] Weder, C., Wrighton; M.S. *Macromolecules* **1996**, 29,5157-5165.
- [25] Bao, Z.; Chen, Y.; Cai, R.; Yu, L. Macromolecules, 1993, 26, 5281-5286.
- [26] Bothe, M., Schmidt-Naake, G. Macromolecular Rapid Communication 2003, 24, 609-613.
- [27] Egbe, D.A.M., Roll, C.P., Birckner, E., Grummt, U.W., Stockmann, R., Klemm, E. *Macromolecules* **2002**, 35, 3825-3837.
- [28] Marawske, S., Dörr, D., Schmitz, D., Koslowski, A., Lu, Y., Ritter, H., Thiel, W., Seidel, C.A.M., Kühnemuth, R. *Angewandte Chemie Int. Edition*, eingereicht
- [29] Thiel et al. Semiempirical Calculations on OPV, unveröffentlicht
- [30] Koslowski, A., Beck, M.E., Thiel, W. Journal of Computational Chemistry 2003, 24, 714-726.
- [31] Dewar, M.J.S, Zoebisch, E.G., Healy, E.F., Steward, J.J.P. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, 107, 3902-3909.
- [32] Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online*. Version 3.3. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008. Stichwortsuche Diketopyrrolopyrrol-Pigmente
- [33] Beyerlein, T., Tieke, B. *Macromolecular Rapid Communication* **2000**, 21, 182-189.
- [34] Nijenhuis, A.J., Grijpma, D.W., Pennings, A.J. *Macromolecules* **1992**, 25 (24), 6419-6424.
- [35] Kricheldorf, H.R., Berl, M., Scharnagl, N. Macromolecules 1988, 21 (2), 286-293.
- [36] Widengren, J., Kudryavtsev, V., Antonik, A., Berger, S., Gerken, M., Seidel, C.A.M *Analytical Chemistry* **2006**, 78, 2039-2050.
- [37] Lakowicz, J.R. *Priciples of Fluorescence Spectroscopy*, 2. Auflage, Kluwer Academic Publications, **1999**, 12.
- [38] Spano, F.C. Journal of Chemical Physics 2002, 1169, 5877-5891.
- [39] Mizuguchi, J. Journal of Chemical Physics 2001, 165, 1125-1130.
- [40] Rao, C.N.R, Singh, S., Senthilnathan, V.P. Chemical Society Reviews 1976, 5, 297-317.
- [41] Gierschner, J., Mack, H.G., Lüer, L., Oelkrug, D. Journal of Chemical Physics 2002, 116, 8596-8609.

<u>Teil 2</u>

Synthese neuartiger (meth)acrylat-basierter Copolymere für gelbe Intraokularlinse


7 Einleitung

7.1 Der Aufbau des menschlichen Auges

Das Auge (lat.: oculus) ist das Sehorgan des Menschen bzw. der Tiere. Das Sehvermögen ist von zentraler Bedeutung. Es ist der Leitsinn, der visuell ausgerichteten Lebewesen eine sichere Orientierung ermöglicht. Die Augen befähigen Wahrnehmung zur elektromagnetischer Strahlung in einem Wellenlängenbereich von 380 bis etwa 780 nm. In den Fotorezeptoren des Auges erzeugen die absorbierten Lichtwellen Änderungen der Erregung in den ableitenden Nervenbahnen. Das Auge steht am Anfang der Sehbahn, die im Gehirn diese Erregungsänderung zum visuellen Kortex weiterleitet. Dort und in anderen übergeordneten Zentren werden die vom Auge stammenden Erregungsmuster schließlich zu optischen Wahrnehmungen verarbeitet.



Abbildung 7-1: Aufbau des menschlichen Auges^[42]

Das Auge ist ein empfindliches Sinnesorgan und liegt eng umschlossen von Nasen-, Joch-, Tränen- und Stirnbein, sicher in einem Fettpolster eingebettet, in den Augenhöhlen (Orbita) des Schädels. Der von außen sichtbare Bereich des Auges ist durch die durchsichtige Hornhaut (Cornea) eingekapselt. Hinter der Hornhaut schließt sich die vordere Augenkammer (Camera anterior bulbi) an. Diese ist mit Kammerwasser (Humor aquosus) gefüllt. Die hintere Begrenzung der Vorderkammer stellt die Regenbogenhaut (Iris) dar.

Diese verleiht dem Auge seine charakteristische und individuelle Färbung. Mittig in der Regenbogenhaut befindet sich eine Öffnung, die so genannte Pupille, durch die das einfallende Licht in das Innere des Auges gelangen kann. Auch das Kammerwasser kann sich durch die Pupille frei zwischen der Vorderkammer und der dahinter gelegenen hinteren Augenkammer (Camera posterior bulbi) bewegen. Die hintere Augenkammer wird durch die Iris und die Augenlinse (Lens crystallina) begrenzt. Die Linse ist mit Hilfe von elastischen Fasern (Zonulafasern) an den Ziliarmuskeln aufgehängt und dient zur Bündelung des durch die Pupille einfallenden Lichts auf der Netzhaut (Retina). Die Netzhaut befindet sich auf der rückwärtigen Seite des Glaskörpers (Corpus vitreum) und ist die eigentlich lichtempfindliche Schicht des Auges. Auf der Netzhaut sind die Rezeptorzellen (Zapfen und Stäbchen) angesiedelt, die das einfallende Licht in einer Kaskade komplizierter biochemischer Prozesse in elektrische Reize umwandeln und über den Sehnerv (Nervus opticus) an das Gehirn weiterleiten. Zentral einfallendes Licht trifft auf einen besonders sensiblen Bereich der Netzhaut, die pigmentierte und deshalb gelblich erscheinende Makula lutea (gelber Fleck). Den Mittelpunkt der Makula bildet die Fovea Centralis. Diese enthält die höchste Dichte an Photorezeptoren, und zwar ausschließlich Zapfen, weshalb sie die Stelle des schärfsten Sehens darstellt. Direkt unterhalb der Makula tritt der Sehnerv aus dem Auge aus. Im Austrittsbereich befinden sich keine lichtempfindlichen Zellen. Daher wird dieser Augenabschnitt auch als "blinder Fleck" (Discus nervi optici) bezeichnet. Die Versorgung der Netzhaut mit Nährstoffen und Sauerstoff wird durch die direkt unterhalb befindliche Aderhaut (Chorioidea) sichergestellt. Nach vorn geht die Aderhaut in den Zillarkörper (Corpus ciliare) über, der wie bereits erwähnt der Fixierung der Augenlinse und deren Akkomodation (Nah-Ferneinstellung) dient. Nach Außen wird das Auge durch die weiße Lederhaut (Sclera) umschlossen.

7.2 Die Linse (Lens crystallina)

Die Linse des menschlichen Auges ist ein integraler Bestandteil des visuellen Systems. Sie bündelt das durch die Pupille einfallende Licht und fokussiert dieses auf der Netzhaut. Die Linse ist ein kristallklarer, elastischer Körper, der an Vorder- und Rückseite konvex gekrümmt ist. Sie hat einen Durchmesser von etwa 8-10 mm und eine Dicke von nur 2-5 mm. Zur Akkomodation kann die Brechkraft der Linse über eine Veränderung der Krümmung angepasst werden. In der Einstellung für Fernsicht weist die Linse eines erwachsenen Menschen etwa eine Dioptrie von 20 auf.



Die Linse selbst besteht aus der Kapsel, der Linsenrinde und dem Kern. In einer Wachstumszone (Zona germinativa), die sich in der Äquatorregion unter der Linsenkapsel befindet, werden zeitlebens neue Zellen gebildet. Diese formen sich zu länglichen Fasern um und reichern dabei transparente Proteine, so genannte "Kristalline" an. Nachdem die Zellen ihre Organellen verloren haben, schieben sich die neu gebildeten Fasern schalenförmig von außen über das alte Linsenephitel und lagern sich dort ab. Dies führt zu einer zunehmenden Faserverdichtung und somit zu einer Versteifung der Linse mit dem Alter. Die Linse ist

Abbildung 7-2: Schema von Linse und Augenvorderabschnitt ^[43]

zwar ein stoffwechselaktives Organ, besitzt aber weder Gefäße noch Nerven. Ernährt wird sie über das

Kammerwasser, das hauptsächlich aus Elektrolyten, Eiweiß, Zucker, Ascorbin- und Hyaluronsäure besteht. Wegen der negativen Ladung der Kristalline enthält die Linse des Weiteren eine hohe Zahl von Kationen. Die Kationenpumpen des Linsenepithels transportieren Kalium in die Linse und geben Natrium an das Kammerwasser ab. Durch den aktiven Transport wird die Kaliumkonzentration jedoch sehr niedrig gehalten. Störungen des auf zellulärer Ebene fein regulierten Austauschs von Nährstoffen und Abbauprodukten oder in der Zusammensetzung des Kammerwassers können zu Linsentrübungen führen.

7.3 Grauer Star (Katarakt)

Bei der Katarakt, umgangssprachlich auch als "grauer Star" bezeichnet, handelt es sich um eine Trübung der normalerweise klaren Linse des Auges. Bedingt durch die Eintrübung können einfallende Lichtstrahlen nicht mehr gebündelt und auf die Netzhaut fokussiert werden. Das Licht wird vielmehr gestreut und absorbiert, was eine starke Beeinträchtigung des Sehvermögens nach sich zieht. Eine Katarakt führt in einem späten Entwicklungsstadium zu:

- verschwommenem Sehen
- gesteigerter Blendungsempfindlichkeit
- verminderter Sehfähigkeit in der Dämmerung und bei Dunkelheit
- stark verminderter Kontrastsehfähigkeit



Abbildung 7-3: Alterskatarakt im Endstadium [45]

Im Endstadium kann die Katarakt zur völligen Erblindung führen. Weltweit wird die Zahl von Erblindungen auf etwa 40 bis 50 Millionen geschätzt. Etwa 40% davon sind eine zurückzuführen^[44]. auf Katarakt Abbildung 7-3 zeigt eine Alterskatarakt im fortgeschritten Stadium. Es wird angenommen, dass es eine Vielzahl von Faktoren gibt, die zu einer Stoffwechselstörung der Augenlinse führen, in deren Folge bestimmte Substanzen nicht mehr

abtransportiert bzw. verstoffwechselt werden und sich in der Linse einlagern. Grundsätzlich lassen sich diese Faktoren in vier Untergruppen mechanistisch erfassen.

a) Oxidative Prozesse

Im Rahmen von enzymatischen Prozessen werden Sauerstoffmoleküle in der Augenlinse radikalisch aktiviert (Sauerstoffradikale, Wasserstoffperoxid, Singulettsauerstoff). Diese hoch reaktiven Oxidantien (ROS) werden normalerweise in anderen Stoffwechselprozessen wieder deaktiviert und es herrscht ein Gleichgewicht in der Augenlinse. Kommt es zu einer dauerhaften Störung dieses Gleichgewichtes, kann der Überschuss an Oxidantien und Radikalen Schädigungen hervorrufen. Es kommt zu einer Aggregation von Proteinen, die auf Disulfidbrücken basieren. Als eine direkte Folge kommt es zu einer Deaktivierung enzymatischer Prozesse, die Schwefelwasserstoffverbindungen (Mercaptane) beinhalten. Weiter kann es zu einer Verfärbung der Linse durch Bildung von Chromophoren kommen. Außerdem ist dabei eine schwere Schädigung der Membranstruktur zu beobachten.

b) Osmotische Prozesse

Durch biochemische Prozesse können Zuckermoleküle in ihre Alkoholderivate umgewandelt werden. Diese Alkoholderivate können die Plasmamembran des Augenepithels nicht mehr passieren und verbleiben so im Cytoplasma. Um diese Hyperosmolarität auszugleichen, kommt es zu einer Anreicherung der Zelle mit Wasser. Dies führt zu einem Aufquellen der Epithel- und Faserzellen. Die stark unterschiedlichen optischen Eigenschaften der hochbrechenden Faserzellen und der niedrigbrechenden Wasserphase führen zu einer Linsentrübung. Diese Art der Linsentrübung tritt häufig im Zusammenhang mit einer Erkrankung an Diabetes mellitus auf.

c) Aggregation von Proteinmolekülen

Die Proteinmoleküle der Augenlinse sind normalerweise klein genug, um nicht zu einer Streuung des Lichts zu führen. Kommt es aufgrund der zuvor beschriebenen oxidativen Prozesse zu einer Verklumpung der Proteine, also zur Bildung größerer Aggregate, ändern sich die optischen Eigenschaften der Linse. Sie beginnt das Licht zu streuen. Dies führt zu der genannten Linsentrübung.

d) Posttranslationale Veränderung der Proteine

Nichtenzymatische Prozesse wie Racemisierungsreaktionen führen zu einer posttranslationalen Veränderung der Molekülstruktur der Proteine. Auch hier können Trübungen der Linse die Folge sein.

Der "Graue Star" kann in allen Altersgruppen auftreten. Epidemiologisch betrachtet ist jedoch der altersbedingte Star (Cataracta senilis) die am häufigsten auftretende Form. Zu den selteneren Formen zählt die angeborene Katarakt (Cataracta congenita)^[46]. Des Weiteren können auch physikalische Einflüsse, wie Augenverletzungen zur Entstehung einer Linsentrübung (Cataracta traumatica) führen.

Die Entwicklung eines Altersstars verläuft über einen sehr langen Zeitraum und wird dabei sowohl von genetischen Faktoren und Erkrankungen (Diabetes mellitus, hohe Myopie), als auch von Umweltbedingungen (hohe UV-Belastung^[47]) und Lebensgewohnheiten (Ernährung, Rauchen^[48], Alkoholismus) beeinflusst^[49]. Für die Behandlung einer Katarakt gibt es bislang keine wirksame Medikation. Ein operativer Eingriff ist somit die einzige Möglichkeit, das Augenlicht dauerhaft zu erhalten. Hierbei wird die trübe Linse vollständig entfernt und durch eine Kunstlinse (Intraokularlinse) ersetzt. Der englische Arzt Harold Ridley gilt als Pionier der Kataraktchirurgie und setzte 1949 erstmals einem Patienten eine Intraokularlinse ein^[50]. Heutzutage ist die Entfernung der getrübten Augenlinse mit 550.000 Eingriffen pro Jahr in Deutschland die am häufigsten durchgeführte Augenoperation^[51-55].

7.4 Intraokularlinsen (IOL)

Wie bereits erwähnt führte der britische Arzt Sir Harold Ridley 1949 die erste Implantation einer Intraokularlinse in das menschliche Auge durch. Diese Intraokularlinse bestand aus Polymethylmethacrylat (PMMA). Riley hatte während des 2. Weltkriegs als Lazarettarzt Piloten behandelt, die sich perforierende Fremdkörperverletzungen der Augen durch Splitter von geborstenen Plexiglaskuppeln ihrer Flugzeuge zugezogen hatten und dabei beobachtet, dass sich die Splitter im Augeninneren relativ inert verhielten^[50]. Abbildung 7-4 zeigt den Aufbau und die Lage einer "Ridley-Linse" im Auge.



Abbildung 7-4: A: Schematische Zeichnung eines Horizontalschnittes durch das Vordersegment eines Auges nach endokapsulärer Implantation einer Ridley-Linse B: rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer Ridley-Linse^[15]

Im Verlauf der letzten 60 Jahre kam es zu einer Vielzahl von Innovationen auf dem Gebiet der IOL, so dass heutzutage eine große Vielfalt an Linsentypen und Materialien zur Verfügung steht. Grundsätzlich lassen sich IOL anhand ihrer Lokalisation im Auge, hinsichtlich des verwendeten Materials sowie aufgrund ihrer optischen Eigenschaften klassifizieren.

Hinsichtlich der Lokalisation der IOL im Auge unterscheidet man zwischen Vorderkammerund Hinterkammerlinsen. Eine Vorderkammerlinse liegt zwischen Hornhaut und Iris und kann dabei entweder mit ihrer Haptik an der Iris fixiert sein oder sich in den Kammerwinkeln abstützen. Als Hinterkammerlinse hingegen bezeichnet man eine IOL, die hinter der Iris und vor dem Glaskörper, also genau an der Position der entfernten natürlichen Linse, eingeführt wird. Meist wird sie in den Kapselsack der ursprünglichen Linse implantiert, gelegentlich aber auch davor. Hinterkammerlinsen werden heutzutage bevorzugt eingesetzt.

Aus polymerchemischer Sicht ist die Wahl des verwendeten Linsenmaterials besonders interessant. Inzwischen ist eine Vielzahl von Linsenmaterialen auf dem Markt etabliert. Wurden IOL zunächst nur aus starrem Plexiglas (PMMA) hergestellt^[57-59], werden heute in der Regel flexible Materialien wie Silikone^[60+61] oder Polymere auf Basis von Acrylaten^[62] bzw. Methacrylaten und deren Copolymeren verwendet. Die Nutzung flexibler Materialien ermöglicht es, die IOL vor der Insertion in das Auge aufzurollen und mit Hilfe einer Kanüle in den Kapselsack zu injizieren^[63]. Abbildung 7-5 zeigt die Einzelschritte der modernen Kataraktchirurgie (extrakapsuläre Kataraktextraktion).



Abbildung 7-5: Linsenimplantation mittels Kleinstschnittchirurgie^[64]

In einem ersten Schritt wird das Auge mit einer Diamantlanze auf der Vorderseite mit einem kornealen Tunnelschnitt geöffnet **A**. Nachfolgend wird die Linsenkapsel auf etwa 3 mm Länge zirkulär eingeschnitten (Kapsulorhexis) **B**. Danach erfolgt das Zerbrechen des Linsenkerns mittels Ultraschall, die so genannte Phakoemulsifikation **C**. Dabei bleibt der Kapselsack erhalten. Die auf diese Weise verflüssigte Linse wird rückstandsfrei abgesaugt. Nun wird die gefaltete IOL mittels einer Kanüle in das Auge appliziert **D**. Die Linse entfaltet sich im Kapselsack **E** und der Linsenschnitt verschließt sich ventilartig, ohne dass eine Naht erforderlich ist **F**. Durch die minimalinversive Vorgehensweise ist das Infektionsrisiko stark reduziert und die Operation kann in etwa 30 Minuten ambulant und bei lokaler Betäubung durchgeführt werden. Die Flexibilität des Linsenmaterials kann durch die Wahl der Monomeren und deren Zusammensetzungsverhältnis direkt gesteuert werden. Bei der Verwendung von hydrophilen (Meth)acrylaten lässt sich der Wassergehalt der Kunstlinse in einem weiten Bereich einstellen^[65]. Hydrophile (Meth)acrylat-Copolymere sind im trockenen Zustand unelastisch. Werden sie jedoch in Wasser gequollen, wird die Linse flexibel und faltbar und lässt sich für die Kleinschnittchirurgie verwenden. IOL aus hydrophoben

Materialien müssen eine monomere Zusammensetzung aufweisen, die eine niedrige Glasübergangstemperatur besitzen und daher ein flexibles Copolymer ergeben^[66].

Auch die optischen Eigenschaften von IOL können variieren. Normalerweise werden monofokale Linsen eingesetzt. Diese besitzen nur eine Brennweite (meist um die 20 Dioptrien) und sind so gefertigt, dass sie die Linseneinstellung bei Fernsicht nachahmen. Man spricht hier von einer positiv brechenden IOL. Da mit einer monofokalen Kunstlinse keine Akkomodation möglich ist, benötigt der Patient im Alltag eine Lesebrille. Negativ brechende IOL werden nur dann implantiert, wenn der Patient vor der Operation eine starke Kurzsichtigkeit (Myopie) aufweist. Seit Anfang dieses Jahrhunderts sind auch bifokale Linsen auf dem Markt. Diese ermöglichen sowohl Fern- als auch Nahsicht, haben aber den Nachteil, dass sie eine geringere Abbildungsqualität als monofokale Linsen aufweisen^[67].

7.5 Makuladegeneration

Unter dem Sammelbegriff Makuladegeneration wird eine Gruppe von Augenkrankheiten zusammengefasst, die die Makula lutea ("Punkt des schärfsten Sehens") betreffen und mit einem Funktionsverlust der dort befindlichen Gewebe einhergehen. Im Gegensatz zu vielen anderen Augenkrankheiten ist nicht das Nervengewebe der Netzhaut der Ausgangspunkt für Makuladegenerationen, sondern es sind die Unterstützungsstrukturen wie das retinale Pigmentepithel, die Bruch-Membran und die Aderhaut betroffen. Allen Formen der



Makuladegeneration ist gemein, dass es im Krankheitsverlauf durch Absterben von Netzhautzellen zu einer Beeinträchtigung des Sehvermögens im zentralen Gesichtsfeld kommt. Allgemein macht sich eine Makuladegeneration durch eine Abnahme der Sehschärfe, des Kontrastempfindens, des Farbempfindens und der Anpassungsfähigkeit an veränderte Lichtverhältnisse sowie der Erhöhung der Blendempfindlichkeit bemerkbar.

Die weitaus häufigste Form der Makuladegeneration ist die altersbedingte bzw. senile Makuladegeneration (AMD). Die Altersform der Makuladegeneration tritt meist erst ab dem 50. Lebensjahr auf und ist in Europa die Hauptursache für eine Erblindung bei Menschen über 55 Jahren^[68]. Mit etwa 2 Millionen ist die Zahl der Menschen, die in Deutschland an AMD erkrankt sind, recht hoch. Zwei Formen der AMD werden unterschieden und als "trockene" bzw. "feuchte" AMD bezeichnet. Die "trockene" AMD macht etwa 80% der Fälle aus. Abbildung 7-7: Drusen im Bereich der Makula^[70]



Auslöser für die "trockene" AMD ist die Ablagerung so genannter Drusen (Lipofuzine) zwischen der Bruch-Membran und dem retinalen Pigmentepithels (Abbildungen 7-6 und 7-7). Durch Ablösung von der Aderhaut kommt es zu einer Unterversorgung des Pigmentepithels, die im fortgeschrittenen Stadium zu einem flächigen Zelltod (geographische Atropie) der Sinneszellen führt. Die trockene Form der altersbedingten Makuladegeneration gilt als medikamentös nicht therapierbar.

Die "trockene" Form der AMD kann in die "feuchte" (exsudative) Form übergehen, bei der sich unterhalb des retinalen Pigmentepithels flächige Gefäßmembranen bilden (Abbildung 7-8a). Durch Lücken im Pigmentepithel und in der Bruch-Membran wachsen Schlingen der Gefäßmembranen in die Netzhaut ein (chorioidale Neovaskularisation (CNV)). Diese neigen aufgrund ihres schlechten Wandaufbaus zu Blutungen, die die zentrale Netzhaut zerstören können (Abbildung 7-8b).



Abbildung 7-8: A: Bildung flächiger Gefäßmembranen unterhalb des Pigmentepithels B: Chorioidale Neovaskularisation bedingt Einblutung in die zentrale Netzhaut^[71]

Die "feuchte" AMD gilt als therapierbar. Hauptsächlich drei Therapieformen sind heute etabliert. Zum einen kann die gezielte präventive Einnahme von Nahrungsergänzungen mit Antioxidantien (Vitamin C und E, Betacarotinoide) bei Patienten mit hohem AMD-Risiko sinnvoll sein^[72]. Auch die so genannte Laserphotokoagulation, bei der die CNV gezielt mittels eines Laserimpulses zerstört wird, ist eine anerkannte Therapieform. Die breiteste Anwendung findet heute die photodynamische Therapie (PDT)^[73+74]. Hierbei wird ein photosensibilisierender, durch Laserenergie aktivierbarer Farbstoff eingesetzt, der eine Zerstörung der vaskulären Strukturen ohne thermische Schädigung des Gewebes erlaubt.

7.6 Bedeutung energiereicher Strahlung bei chronischen Erkrankungen der Netzhaut

Das menschliche Auge ist permanent der energiereichen Strahlung der Sonne ausgesetzt. Dabei trifft nicht nur sichtbares Licht der Wellenlängen von etwa 380 nm bis 780 nm, sondern auch das kurzwelligere und deshalb energiereicherer ultraviolette (UV) Licht auf das Auge (Abbildung 7-9).



Abbildung 7-9: elektromagnetisches Spektrum [75]

Um die empfindliche Netzhaut vor dem Auftreffen energiereicher Strahlung zu schützen, besitzen einige Strukturelemente des Auges eine aktive Schutzfunktion. So ist die menschliche Hornhaut für UV-Licht mit einer Wellenlänge kleiner 300 nm undurchlässig. Darüber hinaus absorbiert die Augenlinse energiereiches Licht in einem Bereich von 300 bis nm^[76+77] 400 Trotz dieser natürlichen Protektionseigenschaften des vorderen Augenabschnitts erreichen etwa 2% des UV-Lichts mit einer Wellenlänge zwischen 290 nm und 320 nm die Retina. Hinzu kommt, dass im Absorptionsspektrum der Linse ein "kleines Fenster" bei etwa 320 nm besteht, das bis zu 10% des energiereichen Lichts durchlässt^[78]. Licht dieser Wellenlänge ist energiereich genug, dass es bei ausreichend langer Exposition zu chronischen Netzhautschädigungen führen kann. Die grundlegenden Mechanismen sollen nachfolgend erläutert werden.

Chronische Lichtschäden betreffen fast ausschließlich die Makula. Dies erklärt sich durch die Tatsache, dass das Auge einfallendes Licht immer auf dem Netzhautzentrum fokussiert. Deshalb ist die Makula im Lebensverlauf der höchsten Strahlendosis ausgesetzt. Schädigungen der Retina und insbesondere der Makula werden auf photodynamische Prozesse zurückgeführt, in denen energiereiches Licht eine oxidative Schädigung im Auge hervorruft. Das Retinal der Photorezeptoren wie auch Riboflavin, die Coenzyme FAD und

FMN sowie hämenthaltende Zytochrome der Mitochondrien spielen als Cofaktoren in diesen photodynamischen Prozessen eine wichtige Rolle, denn sie dienen als Photosensibilisatoren.

Wird ein Photosensibilisator energiereicher Strahlung ausgesetzt, bewirkt dieser die Aktivierung von Sauerstoff. Man unterscheidet hierbei zwei unterschiedliche Formen der Aktivierung. Wird der Sauerstoff durch eine Reduktion radikalisch aktiviert spricht man von einem Typ 1-Prozess. Findet die Aktivierung durch Anheben eines Sauerstoffmoleküls auf ein höheres Energieniveau (Bildung von Singulettsauerstoff) statt, spricht man von einem Typ 2-Prozess. Beide Prozesse führen zu reaktiven Sauerstoffspezies (ROS), die zur Peroxidation wichtiger körpereigener Moleküle führen können^[79]. Erschwerend wirkt sich dabei aus, dass im Inneren des Auges eine hohe Konzentration an mehrfach ungesättigten Fettsäuren vorliegt, die anfällig gegenüber radikalischen Angriffen und Oxidationsreaktionen sind. Stehen im jugendlichen Auge den ROS eine hohe Anzahl von Antioxidantien (Superoxiddismutase, Katalase, Glutathionperoxidase, aber auch Melanin sowie die Makulapigmente Zeaxanthin und Lutein) gegenüber, die aktivierte Sauerstoffmoleküle wieder deaktivieren können, nimmt deren Konzentration im fortgeschrittenen Alter deutlich ab^[80+81]. Als Folge laufen in der Netzhaut vermehrt photodynamische Reaktionen ab, die zur Formierung reaktiver Sauerstoffmetaboliten mit konsekutiven Peroxidationsreaktionen führen. Da die Peroxide nicht mehr in ausreichendem Maße abgefangen werden können, reagieren diese über Kettenabbrüche zu Aldehyden ab. Diese wiederum sind in der Lage, mit Proteinen (cross-linking) und anderen Makromolekülen Aggregate zu bilden, die lysozymal nicht mehr abbaubar sind und sich als Lipofuszin ablagern. Bedingt durch die Lipofuszinablagerungen in Drusen kann es in der Folge zum bereits bekannten Krankheitsbild der "trockenen" AMD kommen.



Abbildung 7-10: A2E der photosensibilisierende Bestandteil von Lipofuszin

Tückischerweise sind die Lipofuszinablagerungen nicht nur der strukturelle Auslöser für die "trockene" AMD. Vielmehr unterstützt das Lipofuszin selbst aktiv die Propagation der Krankheit. Lipofuszin enthält einen Chromophor, der als Photosensibilisator für photodynamische Prozesse dienen kann. Es konnte kürzlich nachgewiesen werden, dass dieser Chromophor, das so genannte A2E (Abbildung 7-10), durch Einwirkung von violettem Licht der Wellenlänge von etwa 435 nm zur Bildung von Singulettsauerstoff in einem Typ-2-Prozess beiträgt^[82-84]. A2E ist ein lipophiles Kation, das auf biochemischem Wege aus zwei Molekülen trans-Retinal und einem Molekül Ethanolamin gebildet wird^[82].

Wie bereits zuvor erwähnt, wird die AMD Propagation durch die Abnahme der Konzentration an Antioxidantien, hauptsächlich der Makulapigmente, im alternden Auge begünstigt. Das Auge baut jedoch auch einen neuen Schutzmechanismus auf indem es ein gelbes Pigment in der Linse einlagert. Die Konzentration dieses Pigmentes nimmt dabei mit dem Alter beständig zu (Abbildung 7-11).



Abbildung 7-11: Zunehmende Pigmentierung der Linse während des Alterungsprozesses^{[85}

Es wird angenommen, dass das gelbe Linsenpigment eine wichtige Rolle bei der Absorption energiereicher Strahlung einnimmt. Diese Beobachtung gab den Anstoß, Kataraktpatienten und Patienten mit einer progressiven AMD, gelbe Intraokularlinsen zu implantieren. Dieses Konzept soll im nächsten Kapitel näher erläutert werden.

7.7 Gelbe IOL – Photoprotektion versus Photorezeption

Kataraktoperationen, bei denen Intraokularlinsen implantiert werden, führen bei den meisten Patienten zu einer deutlichen Verbesserung des Sehvermögens. Es darf hierbei aber nicht außer Acht gelassen werden, dass eine Intraokularlinse auch die Schutzfunktion, die die natürliche Augenlinse in Bezug auf die Absorption von energiereicher Strahlung einnimmt, gleichwertig erfüllen muss. Deshalb besitzen alle modernen IOL ein Filtersystem, das in der Lage ist, phototoxische UV-Strahlung quantitativ zu absorbieren^[86].

Liegt neben der Katarakt jedoch eine AMD beim Patienten vor, kann die Pseudophakie bei der Transplantation einer lediglich UV-absorbierenden IOL das Risiko der Progression des Krankheitsbildes deutlich erhöhen. Epidemiologische Untersuchungen deuten darauf hin, dass ein direkter Zusammenhang zwischen erhöhter Exposition mit violettem Licht und dem Auftreten bzw. Fortschreiten der AMD besteht. Der im Alter zunehmend gelblich gefärbten

7 Einleitung

Augenlinse wird in diesem Zusammenhang eine Schutzfunktion zugeschrieben, da sie zusätzliches retinotoxisches violettes und blaues Licht absorbiert. Entfernt man nun die Linse bei der Kataraktoperation, fehlt diese Schutzfunktion. Licht im Spektralbereich größer 400 nm kann in einem solchen Fall die Retina erreichen und die zuvor beschriebenen phototoxischen Mechanismen, besonders in Bezug auf die vermehrte Bildung von Lipofuszin, einleiten. Folglich wurden IOL entwickelt, die neben einem UV-Filter einen gelben Chromophor enthalten und so die gealterte Augenlinse exakt nachbilden sollten, um einer blaulichtinduzierten Retinotoxizität nach Kataraktoperationen vorzubeugen. Tatsächlich konnte nachgewiesen werden, dass gelbe IOL die Apoptose der Zellen des retinalen Pigmentepithels verringern^[87]. Es kann daher als erwiesen angesehen werden, dass gelbe Intraokularlinsen eine erhöhte Photoprotektion des Auges sicherstellen können.

Die aktuell zur Linsenherstellung verwendeten gelben Chromophore bergen aber auch Nachteile, da sie ein relativ breites Absorptionsspektrum besitzen. Sie absorbieren im violetten aber auch im blauen Spektralbereich. Dieses Absorptionsverhalten wirkt sich negativ auf die Photorezeption aus, da blaues Licht eine entscheidende Rolle beim Dämmerungssehen (Scotopisches Sehen) und bei der Kontrastempfindlichkeit des Auges spielt. Es muss daher diskutiert werden, in welchem Wellenlängenbereich das Filtersystem einer gelben Intraokularlinse absorbieren muss, um eine hohe Photoprotektion bei gleichzeitiger maximaler Photorezeption sicherzustellen. Um sich diesem Sachverhalt zu nähern, muss zunächst festgehalten werden, dass nicht nur die in Kapitel 7.6 ausführlich diskutierte UV-Strahlung für eine Schädigung der Netzhaut verantwortlich ist. Auch Licht höherer Wellenlänge trägt zur Retinatoxizität bei, allerdings in wesentlich geringerem Umfang. Chronische Schädigungen können demnach auch durch den Einfluss von Licht des violetten (400 nm bis 440 nm), des blauen (440 nm bis 500 nm) und des blau-grünen (500 nm bis 530 nm) Spektralbereichs verursacht werden. Dabei ist problematisch, dass diese Wellenlängenbereiche für die visuelle Wahrnehmung des Auges unter bestimmten Helligkeitbedingungen verantwortlich sind.

Es gibt drei Arten von retinalen Photorezeptoren. Die so genannten Zapfen-Photorezeptorenpigmente ermöglichen das Sehen bei hellen (photopisches Sehen) bis gemäßigten (mesopisches Sehen) Verhältnissen^[88+89]. Rhodopsin, ein Bestandteil der Stäbchen-Photorezeptoren, ist für das Sehen bei gemäßigten bis dunklen (scotopisches Sehen) Lichtverhältnissen verantwortlich^[90+91]. Schließlich sorgt Melanopsin als Bestandteil der blaulicht-sensitiven retinalen Ganglien für die Steuerung der Pupillenfunktion, des bewussten Sehens und des täglichen Rhythmus zwischen Wachheit und Müdigkeit^[92-96]. Die Abhängigkeit der Photosensibilität der zuvor besprochenen Photorezeptoren von der

95

Wellenlänge des einfallenden Lichts ist in Abbildung 7-12 dargestellt. Betrachtet man die Abbildung genauer, so wird deutlich, dass die Aktivität der Photorezeptoren, die für das Dämmerungssehen (scotopisches Sehen) verantwortlich sind, im blauen bzw. grünen Spektralbereich besonders ausgeprägt ist (grüne Kurve). Weiterhin weist Melanopsin ein Sensibilitätsmaximum bei etwa 480 nm auf. Auch das Aktivitätsmaximum der Melatonin-Unterdrückung, die den Rhythmus zwischen Aktivität und Müdigkeit steuert, fällt mit 460 nm in diesen Bereich. Um diese photorezeptiven Prozesse nicht negativ zu beeinflussen, sollte eine gelbe Intraokularlinse also nicht bis in den blauen Wellenlängenbereich größer 440 nm absorbieren. Andernfalls würde sich eine deutliche Beeinträchtigung der Sehempfindlichkeit bei geringer Helligkeit ergeben, die gerade bei älteren Menschen zu einer schlechteren Orientierung im Raum, und somit zu einem erhöhten Sturzrisiko, führen würde. Gleichzeitig lässt sich aber auch feststellen, dass ein Filtersystem, das Strahlung kleiner 440 nm absorbiert, in erheblichem Maße zur Photoprotektion der Retina beitragen würde (vergleiche violette Kurve), ohne dabei die Photorezeption signifikant zu beeinflussen.



Abbildung 7-12: Absorptionsspektren der Photorezeptoren des menschlichen Auges^[92]

Die Forderung nach einem zusätzlichen Violettfilter wird noch untermauert, wenn man die Absorptionsspektren von Lipofuszin und anderer schädlicher retinaler Photosensibilatoren betrachtet, die in Abbildung 7-13 dargestellt sind. Durch ein Filtersystem, das Licht des

(ultra)violetten Spektralbereichs vollständig absorbiert, könnte sowohl die phototoxische Aktivität von Lipofuszin (orange), als auch die Aktivität der retinalen Photosensibilatoren Cytochrome c (grün) und Porphyrin (rot) minimiert bzw. komplett unterbunden werden. Dabei würde der antioxidative Schutz, der durch die Aktivität der Xanthophyllisomere Zeaxanthin und Lutein (gelb) sichergestellt wird, nahezu unbeeinflusst bleiben.



Abbildung 7-13: Absorptionsspektren von makularem Xanthophyll und verschiedenen retinalen Photosensibilatoren^[92]

Zusammengefasst kann also festgestellt werden, dass eine ideale gelbe Intraokularlinse ein Filtersystem enthalten sollte, das neben kurzwelliger UV-Strahlung auch Licht des violetten Spektralbereichs, nicht jedoch des blauen Spektralbereichs absorbieren sollte. Nur so kann eine maximale Photorezeption bei gleichzeitiger hoher Photoprotektion erzielt werden. Zwar sind in der letzten Dekade eine Reihe gelber IOL namenhafter Hersteller auf den deutschen Markt gebracht worden, doch weisen diese allesamt Schwachstellen entweder in Bezug auf die Photorezeption oder in Bezug auf die Photoprotektion auf. Als Qualitätskriterium kann hier die Schärfe des Übergangs zwischen Absorption im violetten und Transmission im blauen Spektralbereich gesehen werden^[97]. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Synthese einer ophthalmologischen Zusammensetzung, insbesondere eines Filtersystems, das in idealer Weise das zuvor geforderte Absorptionsverhalten zeigt.

97

8 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Synthese eines (meth)acrylat-basierten Copolymers, das sich zur Herstellung von gelben Intraokularlinsen eignet. Dabei standen drei Fragestellungen im Vordergrund, die nachfolgend näher erläutert werden sollen.

1. Synthese eines Violettfilters (Gelbfarbstoff)

Es sollte ein Violettfilter synthetisiert werden, der in der Lage ist, elektromagnetische Strahlung im (ultra)violetten Bereich zwischen 350 nm und 440 nm quantitativ zu absorbieren. Weiter sollte es sich bei dem Violettfilter um einen so genannten Kantenfilter handeln, dessen Absorptionsspektrum im Bereich zwischen 390 nm und etwa 450 nm einen möglichst scharfen Übergang zwischen vollständiger Absorption und quantitativer Transmission aufweist. Der Violettfilter sollte als Comonomer verwendbar und somit kovalent in das Linsenmaterial einbaubar sein.

2. Synthese eines UV-Filters

Es sollte ein UV-Filter hergestellt werden, der in der Lage ist, ultraviolette Strahlung im Wellenlängenbereich von etwa 280 nm bis etwa 350 nm quantitativ zu absorbieren. Auch der UV-Filter sollte sich für den kovalenten Einbau in das Linsenmaterial eignen.

3. Auswahl bzw. Synthese eines geeigneten Trägermaterials

Abschließend sollte ein polymeres Trägermaterial für das Filtersystem aus UV- und Violettabsorber synthetisiert werden, das sich zur Herstellung elastischer Intraokularlinsen eignet. Sowohl hydrophil (quellbar) ausgebildete Polymere als auch hydrophobe polymere Materialien auf Basis ring-geschlossener (Meth)acrylate sollten in diesem Zusammenhang auf ihre grundsätzliche Tauglichkeit getestet werden.

Durch Optimierung der Absorptionseigenschaften des Zweikomponenten-Filtersystems und der Materialeigenschaften des Trägerpolymers sollte so ein Copolymer erarbeitet werden, das eine optimale Photorezeption des Auges bei gleichzeitiger maximaler Photoprotektion ermöglicht.

9 Allgemeiner Teil

9.1 Anforderungsprofil einer idealen gelben Intraokularlinse – Definition von Kenngrößen

Bevor mit den experimentellen Arbeiten zur Synthese eines Copolymers, das sich zur Herstellung einer gelben IOL eignet, begonnen wurde, erschien es zunächst sinnvoll ein idealisiertes Anforderungsprofil zu erstellen, um sich diesem nachfolgend bestmöglich anzunähern. Hierbei müssen das Filtersystem aus UV- und Violettfilter sowie das polymere Trägermaterial vorerst unabhängig voneinander betrachtet werden.

9.1.1 Anforderungen an das Filtersystem

Wie bereits zum Ende der Einleitung in den Kapiteln 7.6 und 7.7 näher ausgeführt, dient das Filtersystem einer gelben Intraokularlinse dazu die Retina vor dem Einfluss energiereicher und somit phototoxischer elektromagnetischer Strahlung zu schützen. Dabei ist die quantitative Absorption von Licht im ultravioletten und violetten Spektralbereich (200 nm bis 440 nm) von zentraler Bedeutung. Da die Hornhaut des menschlichen Auges für Licht mit einer Wellenlänge kleiner 300 nm undurchlässig ist, ergibt sich ein zu absorbierender Kernbereich von 300 nm bis 440 nm. Dieser muss durch das Filtersystem lückenlos abgedeckt werden. Eine ausreichende Protektion kann durch die Kombination eines UV-Filters, der den Wellenlängenbereich zwischen 280 nm und 350 nm abdeckt, sowie eines Violettfilters, der den Wellenlängenbereich zwischen etwa 350 nm und 440 nm absorbiert, sichergestellt werden.

Eine Absorption des Violettfilters oberhalb einer Wellenlänge von 440 nm ist unerwünscht, da es zu einer negativen Beeinflussung des Sehvermögens bei geringen Lichtverhältnissen kommen würde. Ein idealer Violettabsorber weist daher einen scharfen Übergang von vollständiger Absorption hin zu vollständiger Transmission im Bereich zwischen 390 nm und 440 nm auf. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einem Kantenfilter^[97].

Neben einem geeigneten Absorptionsspektrum sollten der UV-Filter und der Violettfilter ein hohes Absorptionsvermögen aufweisen, damit bereits ein relativ geringer Massenanteil der Absorbermoleküle an der Gesamtformulierung ausreicht, um einen umfassenden Schutz der Netzhaut zu gewährleisten. In diesem Zusammenhang ist ein hoher molarer, dekadischer Extinktionskoeffizient ε als Kenngröße für das Absorptionsvermögen der Filtermoleküle wünschenswert. ε wird aus dem Lambert-Beerschen-Gesetz abgeleitet und besitzt die Dimension 1000 cm²/mol, die allerdings übereinkunftsgemäß in der Regel nicht angegeben wird^[98].

Ein weiteres wichtiges Kriterium für die Eignung eines Filtermoleküls als Bestandteil einer IOL ist, dass dieses als Comonomer kovalent und vollständig in die polymere Matrix des Trägermaterials einbaubar sein muss. Wäre diese Vorraussetzung nicht erfüllt, wäre gerade bei quellbaren Trägermedien eine Extraktion der Filtermoleküle durch das Kammerwasser möglich und es könnte zu einem Funktionsverlust in Bezug auf das Absorptionsvermögen der Linse kommen.

9.1.2 Anforderungen an das Trägermaterial

Auch das polymere Trägermaterial muss bestimmte Materialeigenschaften aufweisen, damit es sich für die Verwendung als Intraokularlinse eignet. Hier stehen neben der Transparenz vor allem die Elastizität (Rollbarkeit), die optische Dichte (Brechungsindex) und die Glasübergangstemperatur der polymeren Materialien im Vordergrund.

a) Elastizität

Wie bereits in Kapitel 7.4 dargelegt, liegt der Hauptvorteil moderner IOL in ihrer hohen Elastizität begründet. Als Kenngröße für die Elastizität eines Polymers kann dabei der Elastizitätsmodul herangezogen werden. Dieser wird in Rahmen von Zug/Dehnungsmessungen ermittelt. Dabei wird die Dehnung eines Probenkörpers als Funktion der angelegten Zugspannung σ gemessen. Aus der Anfangssteigung lässt sich mit Hilfe des Hooke`schen Gesetzes der Elastizitätsmodul (E-Modul) des Polymers bestimmen.

$$\sigma$$
 = $E \cdot \varepsilon$ (1)

Der Elastizitätsmodul E gibt also an, welche Kraft pro Quadratmillimeter des Querschnitts nötig ist, um ein Polymer zu dehnen.

b) Optische Dichte

Der optischen Dichte des bei der Linsenherstellung verwendeten polymeren Trägermaterials kommt eine entscheidende Bedeutung zu. Je höher die Brechkraft des Materials ist, desto dünner kann die Linse geschliffen werden, um einen gleichen Dioptriewert zu erzielen. Dies ist besonders bei Linsen hoher Dioptrie wichtig, da die Elastizität der Linse direkt von der Dicke des Materials abhängt. Überschreitet die Wandstärke der Linse eine gewisse Dicke, kann die Rollbarkeit eingeschränkt sein. Als Kenngröße für die optische Dichte des polymeren Materials dient der Brechungsindex^[99].

Aus der Lorentz-Lorenz-Beziehung ergibt sich, dass sowohl die Polarisierbarkeit als auch der Brechungsindex einer Monomereinheit umso größer ist, je mehr Elektronen das Molekülgerüst umfasst und je beweglicher diese Elektronen sind. Folglich besitzt Kohlenstoff eine weit größere Polarisierbarkeit als Wasserstoff. Der Beitrag des Wasserstoffs zur Polarisierbarkeit einer Monomereinheit kann also in erster Näherung vernachlässigt werden. Die aus Kohlenwasserstoffen aufgebauten Polymere weisen somit alle einen ähnlichen Brechungsindex von etwa 1,5 \pm 0,1 auf.^[100]

Ein Brechwert dieser Größenordnung ist auch für die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten hydrophoben Linsenmaterialien auf (Meth)acrylatbasis zu erwarten. Der Brechungsindex der trockenen hydrophilen Materialien sollte ebenfalls bei etwa 1,5 liegen. Hierbei ist allerdings anzumerken, dass sämtliche hydrophilen Materialien quellbar sind und während des Quellvorgangs bis zu 30% Wasser aufnehmen. Da Wasser mit 1,33 einen deutlich geringeren Brechungsindex besitzt, ergibt sich in der Summe eine signifikant geringere Brechkraft als bei hydrophoben Materialien. Deshalb sind hydrophile Linsen bei gleicher Dioptrie immer dicker als Linsen aus hydrophoben Materialien.

c) Glasübergangstemperatur T_g

Die Glasübergangstemperatur $T_g^{[101]}$ spielt eine wichtige Rolle für die Eigenschaften von polymeren Werkstoffen. Sie ist eine der wichtigsten Kenngrößen der Polymere, da sie Auskunft über die Formbeständigkeit eines Kunststoffes bei Wärmeeinwirkung gibt. Die Glasübergangstemperatur lässt sich in einem weiten Bereich durch die Wahl der verwendeten Comonomere sowie den Vernetzungsgrad einstellen.

Der T_g des Copolymers kommt bei der Herstellung einer Intraokularlinse eine entscheidende Bedeutung zu. Die Linsen werden mit Hilfe eines Diamantmessers aus so genannten Polymerblanks (Rohlingen) gefertigt. Dabei werden sowohl die feingliedrigen Haptiken, die die Linse im Auge abstützen, ausgeschnitten, als auch die Optik in das Material eingeschliffen. Dazu ist es erforderlich, dass das Material bei Verarbeitungsbedingungen in einem glasartigen Zustand vorliegt. Das bedeutet, dass die Polymere unterhalb der Glasübergangstemperatur verarbeitet werden müssen. Idealerweise sollte die Glasübergangstemperatur des Materials so eingestellt werden, dass dieses bei gemäßigten Temperaturen (>5°C) verarbeitbar ist. Bei hydrophoben Materialien muss jedoch gleichzeitig sichergestellt werden, dass die T_g nicht zu hoch eingestellt wird, damit die Linse bei Raumtemperatur eine ausreichende Elastizität aufweist, um aufgerollt und über eine Kanüle appliziert werden zu können.

9.2 Synthese eines Filtersystems für gelbe IOL

Seit einiger Zeit beschäftigt sich die Industrie intensiv mit der Entwicklung von Copolymeren, die sich für die Herstellung gelber Intraokularlinsen eignen, mit dem Ziel, ein entsprechendes patentgeschütztes Linsenmaterial zu entwickeln und auf dem deutschen Markt zu etablieren. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit erworbenen Erkenntnisse sollen dabei als Grundlage zur Weiterentwicklung gelber Linsenmaterialien dienen.

9.2.1 Stand der Technik

Bereits im Vorfeld dieser Arbeit wurden verschiedene Filtersysteme auf ihre Eignung getestet. Als besonders vielversprechend wurde dabei ein Filtersystem, das aus 2-[3-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyphenyl]ethylmethacrylat **(38)** und **((S)-1-(4-Nitrophenyl)-**pyrrolidin2-yl)methylmethacrylat **(39)** besteht, eingeschätzt.^[102]



Abbildung 9-1: Vorbeschriebene Absorbermoleküle für gelbe IOL

2-[3-(2H-Benzotriazol-2-yl)-4-hydroxyphenyl]ethylmethacrylat **(38)** wird unter dem Handelsnamen Tinuvin[®] R 796 von der Ciba Specialty Chemicals vertrieben und kann als polymerisierbarer UV-Absorber verwendet werden. Tinuvin[®] R 796 besteht aus einem Hydroxyphenyltriazol-Grundgerüst an welches eine Methacrylatfunktion über einen Spacer angebunden ist. Daher eignet es sich als Comonomer für radikalische Polymerisationen, insbesondere von (Meth)acrylaten.

((S)-1-(4-Nitrophenyl)-pyrrolidin2-yl)methylmethacrylat **(39)** lässt sich durch Methacrylierung des käuflichen (S)-(-)-1-(4-Nitrophenyl)-2-pyrrolidinmethanol herstellen. Auch **39** besitzt eine polymerisierbare Methacrylatfunktion und ist ein "Kantenfilter", der im violetten Spektralbereich absorbiert. In Abbildung 9-2 sind die Absorptionsspektren der Filterkomponenten in Chloroform dargestellt.



Abbildung 9-2: Absorptionsspektren von 38 und 39 in Chloroform

Das Zweikomponenten-Filtersystem weist einen nahezu idealen Absorptionsverlauf auf. Wie dem Spektrum zu entnehmen ist, wird der gesamte zu absorbierende Wellenlängenbereich von etwa 300 nm bis 440 nm durch eine Kombination von **38** und **39** abgedeckt. Darüber hinaus weist der Violettfilter **39** alle Eigenschaften eines Kantenfilters auf, denn dessen Absorptionsprofil zeichnet sich durch einen relativ scharfen Übergang von vollständiger Absorption hin zu vollständiger Transmission im Bereich zwischen etwa 400 nm und 450 nm aus. Lediglich die Absorption des Violettfilters oberhalb von 440 nm ist unerwünscht. Da Licht hier aber nur in sehr geringem Maße absorbiert wird, ist von keiner nennenswerten Beeinflussung des scotopischen Sehens (vgl. Kapitel 7.7) auszugehen. Man kann also davon sprechen, dass **38** und **39** ein Referenzsystem bilden, dass den grundsätzlichen Anforderungen an eine ideale gelbe Intraokularlinse gerecht wird.

Bei der Copolymerisation dieses Referenzsystems aus **38** und **39** mit (meth)acrylat-basierten Monomeren üblicher Trägermaterialien stellte sich jedoch heraus, dass die Filtermoleküle nicht vollständig abreagierten. Die Absorber konnten so leicht aus dem Trägermaterial extrahiert werden, was zu einer deutlichen Verminderung der photoprotektiven Eigenschaften führte. Durch Optimierung der Polymerisationsbedingungen konnte dieses Problem nicht zufriedenstellend gelöst werden. Es musste also ein reaktiveres System gefunden werden.

9.2.2 Synthese bifunktionaler Violettabsorber

Um einen Violettfilter mit ähnlich guten Absorptionseigenschaften jedoch stark erhöhter Reaktivität zu erhalten, wurde die Molekülstruktur von **39** gezielt verändert. Das farbgebende Element von **39**, der Nitroanilin-Grundkörper, wurde beibehalten und über ein Spacersegment mit zwei polymerisierbaren Methacrylatfunktionen verknüpft. Chromophore, die die letztgenannten Strukturelemente aufweisen, lassen sich durch die allgemeine Formel I umschreiben.



Abbildung 9-3: Allgemeine Strukturformel eines bifunktionalen Violett-Absorbers mit Nitroanilin-Grundstruktur (allgemeine Formel I)

Bedingt durch das Vorhandensein zweier Methacrylatfunktionen ist so von einer deutlich erhöhten Einbauwahrscheinlichkeit des Violettabsorbers während der Polymerisation auszugehen.

9.2.2.1 Synthese von 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) (44)

Einer der Chromophore, der durch die allgemeine Formel I erfasst wird, ist das 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) **(44)**. **44** besteht aus einem Nitroanilin Grundkörper an den zwei Methacrylatfunktionen über jeweils eine Ethylspacergruppe angebunden sind (Abbildung 9-4).



44

Abbildung 9-4: Struktur des Violett-Absorbers 44

44 ließ sich in einer zweistufigen Synthese herstellen. In einem ersten Schritt wurden
4-Fluornitrobenzen (40) und Diethanolamin (41) in basischem Milieu zu
N-(4-Nitrophenyl)diethanolamin (42) umgesetzt (Schema 9-1).^[103+104]



Schema 9-1: Bildung des Nitroanilin Grundkörpers 42 durch nukleophile aromatische Substitution

Mechanistisch betrachtet handelt es sich hierbei um eine nukleophile aromatische Substitution. Zunächst greift das Amin am Kohlenstoffatom der stark polarisierten C-F-Bindungen an. Es kommt zur Bildung eines mesomeriestabilisierten Übergangszustandes, der durch die para-ständige Nitrogruppe begünstigt wird. Unter Eliminierung eines Äquivalentes Fluorwasserstoff wird nachfolgend **42** und somit der Nitroanilin-Grundkörper gebildet.^[105] **42** war mit ca. 80% Ausbeute das Hauptprodukt der Reaktion. Es konnten aber auch die höher substituierten Produkte **42a** und **42b** nachgewiesen werden. Diese entstehen, wenn die primären Alkoholfunktionen von **42** nachgelagerte nukleophile Substitutionen mit **40** eingehen (Schema 9-2).



Schema 9-2: Bildung der höhersubstituierten Reaktionsprodukte

Die Nebenprodukte **42a** und **42b** konnten jedoch durch Umkristallisation des Rohproduktes aus Ethanol vollständig abgetrennt werden.

Chromophor-Grundkörper synthetisiert Nachdem der wurde, mussten die nun Endgruppen 42 polymerisierbaren angebunden werden. besitzt zwei primäre Alkoholfunktionen, die sich unter Verwendung aktivierter Carbonsäurederivate leicht verestern lassen. Durch Erhitzen von 42 mit überschüssigem Methacrylsäureanhydrid (43) in der Mikrowelle auf eine Temperatur von 150°C, wurde nach nur 20 Minuten Reaktionszeit 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) (44) in Ausbeuten von etwa 75 % erhalten (Schema 9-3).



Schema 9-3: Reaktionsschema der mikrowellenunterstützten Methacrylierung von 42 mit 43

Bei der Reaktion wurde neben **44** immer auch das monomethacrylierte Produkt **44a** gebildet. Dieses konnte durch Umkristallisation aus Ethanol vollständig abgetrennt werden. Auch überschüssiges Methacrylsäureanhydrid sowie die im Reaktionsverlauf gebildete Methacrylsäure lassen sich so aus dem Reaktionsgemisch entfernen. Eine Synthese ist auch in größerem Maßstab möglich (bis 25 g **42** pro Ansatz / siehe Kapitel 11.2.3).

Die Methacrylierung von **42** auf klassischem Wege mit Methacrylsäure und Methansulfonsäure ist literaturbekannt^[106]. Jedoch wurde hier eine Reaktionszeit von 24 h zur Umsetzung benötigt und es konnte **44** nach Aufarbeitung des Rohproduktes durch Rekristallisation aus Ethanol in nur 43%iger Ausbeute isoliert werden.

9.2.2.2 Synthese von 4-Nitrophenylimino-di(isopropylmethacrylat) (47)

4-Nitrophenylimino-di(isopropylmethacrylat) (47) wurde als weiteres Beispiel für einen gelben Chromophor hergestellt. Dazu wurde in einem ersten Schritt 4-Fluornitrobenzen (40) mit Diisopropanolamin (45) zu 4-Nitrophenylimino-di(isopropanol) (46) im Sinne einer nukleophilen aromatischen Substitution umgesetzt (Schema 9-4).



Schema 9-4: Bildung des Nitroanilin Grundkörpers 46 durch nukleophile aromatische Substitution

Die Methacrylierung von **46** im Mikrowellenreaktor mit Methacrylsäureanhydrid **43** ergab nach 30-minütiger Reaktionszeit und anschließender Umkristallisation des Rohproduktes aus Ethanol 4-Nitrophenylimino-di(isopropylmethacrylat) **47** mit Ausbeuten um 50% (Schema 9-5).



Schema 9-5: Reaktionsschema der mikrowellenunterstützten Methacrylierung von 46 mit 43

47 unterscheidet sich von **44** durch jeweils eine zusätzliche Methylgruppe im Spacersegment zwischen dem Chromophor und den Methacrylatfunktionen. Durch den positiven induktiven Effekt der Methylgruppen sollte die auxochrome Wirkung der tertiären Aminofunktion erhöht und das Absorptionsspektrum geringfügig zu höheren Wellenlängen hin verschoben werden (siehe auch Abbildung 9-5).

9.2.3 Vergleich der spektralen Eigenschaften der Violettfilter 44 und 47

Nachfolgend sollen die spektralen Eigenschaften der neu synthetisierten Violettabsorber **44** und **47** mit **39** verglichen werden (Abbildung 9-5).



Abbildung 9-5: Absorptionsspektren der Violettabsorber 39, 44 und 47 in Chloroform

Wie aus der oben stehenden Abbildung zu entnehmen ist, eignen sich alle drei Chromophore als Violettfilter, denn sie absorbieren elektromagnetische Strahlung im Bereich zwischen 400 nm und 440 nm. Darüber hinaus zeigen die Filter eine ausgeprägte Absorption im UV-A Bereich (315 – 380 nm). Alle Filtermoleküle zeigen einen charakteristischen scharfen Übergang zwischen vollständiger Absorption und totaler Transmission und können somit als Kantenfilter bezeichnet werden. Gegenüber der Referenz **39** ist die Absorption der neu synthetisierten Filter **44** und **47** leicht zu kürzeren Wellenlängen verschoben. Im Falle von **44** liegt diese Verschiebung bei etwa 10 nm und im Falle von **47** bei etwa 6 nm. Die Verschiebung resultiert aus der unterschiedlichen chemischen Umgebung an der Anilinfunktion. Im Falle von **39** liegt das Stickstoffatom in einem Pyrrolidin-Segment eingebettet vor. Dieses besitzt einen positiven induktiven Effekt und verstärkt so die auxochrome Wirkung des tertiären Amins auf das chromophore System. In Verbindung **47** ist

der Stickstoff an zwei Isopropyl- und im Falle von **44** an zwei Ethyl-Segmente gebunden. Beide besitzen einen geringeren positiven induktiven Effekt, was in einer Rotverschiebung (Bathochromie) der Absorption resultiert. Aus dieser Rotverschiebung ergibt sich für **44** und **47** eine geringere Absorption oberhalb von 440 nm. Eine Beeinträchtigung des Dämmerungssehens durch diese Filter kann also ausgeschlossen werden (vgl. Kapitel 7.7).

Um das Absorptionsvermögen der einzelnen Filter quantitativ miteinander vergleichen zu können, wurden äquimolare Lösungen von **39**, **44** und **47** mit einer Konzentration von 0,05 mmol/L hergestellt und Absorptionsspektren aufgenommen (Abbildung 9-7).



Abbildung 9-6:Absorptionsspektren der Violettfilter 39, 44 und 47 in Chloroform bei einer Konzentration von 0,05 mmol/L

Aus den aus Abbildung 9-6 ermittelten Extinktionswerten wurden die molaren Extinktionskoeffizienten ε im Wellenlängenbereich zwischen 325 nm und 450 nm berechnet. Diese sind in Tabelle 9-1 zusammengefasst.

Wellenlänge		ε [1000 cm²/mol]	
[nm]	39	44	47
350	9780	12680	10500
360	14400	17100	14520
370	19300	20840	18260
380	23280	22000	20200
390	25160	20100	19640
400	22320	14740	15400
410	17180	8820	10220
420	10100	3960	5040
430	4620	1680	2140
435	3000	1220	1440
440	1960	960	1060

Tabelle 9-1: Molare Extinktionskoeffizienten der Violettfilter 39, 44 und 47

Anhand der molaren Extinktionskoeffizienten ist ein guantitativer Vergleich des Absorptionsvermögens der Filter möglich. Absolut, also über den gesamten Kurvenverlauf betrachtet, besitzt 44 etwa 86% und 47 etwa 81% des Absorptionsvermögens von 39. Dabei wurden die Prozentsätze aus dem Integral der Kurvenflächen berechnet. Das geringere Absorptionsvermögen von 44 und 47 könnte durch eine Erhöhung des Massenanteils des jeweiligen Violettabsorbers an der Gesamtformulierung des Linsenmaterials um 15 bzw. 20% ausgeglichen werden. Neben diesen Absolutwerten ist die Effizienz der Absorber bei Wellenlängen von 435 nm und 450 nm von Bedeutung. Bei 435 nm liegt das Absorptionsmaximum von A2E, des in Lipofuszin enthaltenen und bei der Propagation der AMD entscheidenden Photosensibilisators (vgl. Kapitel 7.6). Vergleicht man die ermittelten Werte für ε , ist hier das relative Absorptionsvermögen von **44** mit 41% und **47** mit 48% deutlich geringer als das der bisherigen Referenz 39. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass das Absorptionsverhalten eines Chromophors stark von seiner direkten chemischen Umgebung abhängt. Dabei spielt nicht nur die intramolekulare Umgebung, wie im Zusammenhang mit der Rotverschiebung diskutiert, eine Rolle, sondern auch die intermolekulare Umgebung. Das bedeutet, dass das Absorptionsspektrum des Filters in Lösung oder in verschiedenen polymeren Matrices aufgrund solvatochromer Effekte stark unterschiedlich sein kann. Die Absorptionsspektren in Lösung ermöglichen so nur eine erste relative Abschätzung. Eine fundierter Analyse der photoprotektiven und photorezeptiven Eigenschaften des Filters ist erst unter Zuhilfenahme von Transmissionsspektren des vollständigen Copolymers, in dem das Filtersystem kovalent in das Linsenträgermaterial eingebunden vorliegt, möglich. Diese Diskussion soll in Kapitel 9.4 wieder aufgenommen werden.

9.2.4 Synthese von UV-Absorbern mit Cumarin-Grundstruktur

Auch der UV-Absorber **38** des Referenzsystems wies, wie eingangs erwähnt, eine geringe Einbaurate bei der Copolymerisation mit (meth)acrylat-basierten Monomeren auf. Bereits im Zusammenhang mit der Synthese der Violettabsorber wurde diskutiert, dass die Anbindung mehrerer polymerisierbarer Endgruppen an das Filtermolekül ein adäquates Mittel zur Steigerung der Einbauwahrscheinlichkeit zu sein scheint. Anders als bei den Violettfiltern ist die Anbindung einer weiteren polymerisierbaren Gruppe an den Tinuvin[®]-Grundkörper des Referenzfilters **38** jedoch nur unter erheblichem synthetischem Aufwand möglich. Daher musste eine andere geeignete Grundstruktur gefunden werden.

Zimtsäurederivate (Abbildung 9-7) sind als gute UV-Absorber aus der Literatur bekannt. Sie werden seit langer Zeit als Sonnenschutzfilter in Sonnencremes verwendet. Cumarine sind die Lactone der Zimtsäure, die auf biosynthetischem Wege durch Hydroxylierung, Glykosidierung und Cyclisierung gebildet werden. Sie gelten wegen ihrer zyklischen Struktur als besonders stabil. Technisch wird Cumarin in der Perkinschen Synthese aus Salicylaldehyd und Essigsäureanhydrid oder im Raschig-Prozess aus o-Kresol hergestellt. Hydroxycumarine wie das Umbelliferon (7-Hydroxycumarin) werden ebenfalls häufig als Lichtschutzmittel oder als optischer Aufheller in Textilien eingesetzt^[107]. Aufgrund der reaktiven phenolischen Alkoholfunktionen bieten die Hydroxycumarine vielfältige Möglichkeiten zur chemischen Modifikation und sind somit als Grundstrukturen für im UV-Bereich absorbierende Filtersysteme hervorragend geeignet.



Abbildung 9-7: UV-absorbierende Zimtsäurederivate

Chromophore auf Basis funktionalisierter Hydroxycumarinderivate, die sich als UV-Filterkomponente in gelben IOL eignen, lassen sich mit der allgemeinen Formel II beschreiben.



Abbildung 9-8: Allgemeine Strukturformel eines UV-Absorbers mit Hydroxycumarin-Grundstruktur (allg. Formel II)

mit

- R¹ = Acryl- bzw. Methacryl-Rest
- R² = organischer verzweigter und unverzweigter Alkyl- oder Aryl-Substituent
- X = O, S, NH, NR³ (wobei R³ ein organischer verzweigter oder unverzweigter Alkyloder Aryl-Substituent ist)

und

• n = 1 oder 2

9.2.4.1 Synthese von Cumarin-7-propoxymethacrylat (51)

Einer der einfachsten UV-Absorber, der durch die allgemeine Formel II erfasst wird, ist das Cumarin-7-propoxymethacrylat **(51)**. **51** besteht aus einem Hydroxycumarin-Grundkörper an den eine Methacrylatfunktionen über eine Propoxyspacergruppe angebunden ist.



Abbildung 9-9: Strukturformel des UV-Absorbers 51

Die Synthese geht von kommerziell erhältlichem Umbelliferon **48** aus, das technisch in einer Pechmann-Kondensation aus Resorcin und Formessigsäure hergestellt wird^[108].

Bei dieser durch starke Protonensäuren katalysierten Reaktion kommt es zunächst zur Bildung eines Phenolesters (Abbildung 9-6).



Schema 9-6: Säurekatalysierte Bildungsreaktion des Phenolesters

Es schließt sich eine Keto-Enol-Tautomerisierung des β -Ketoesters an (Schema 9-7).



Schema 9-7: Keto-Enol-Tautomerisierung des β-Ketoesters

Eine Michael-Addition führt zur Bildung des Cumarin-Grundgerüstes und es kommt zur Rearomatisierung (Schema 9-8).



Schema 9-8: Michael-Addition und Rearomatisierung

Die anschließende, säureinduzierte Eliminierung von Wasser ergibt Umbelliferon **(48)** als Produkt (Schema 9-9).



Schema 9-9: Bildung des Umbelliferons (48) durch Eliminierung von Wasser

Zur Herstellung von Cumarin-7-propoxymethacrylat **(51)** wurde in einem ersten Schritt Umbelliferon **(48)** mit 3-Brom-1-propanol **(49)** in einer Williamson-Ether-Synthese zu 7- (Hydroxy-propoxy)cumarin **(50)** umgesetzt (Schema 9-10). Unter Verwendung von Kaliumcarbonat führte die Reaktion in siedendem Aceton zu quantitativer Ausbeute von **50**. Es wurde eine Reaktionszeit von 24 h benötigt.



Schema 9-10: Reaktionsschema der Veretherung von 48 mit 49

Nachfolgend wurde **50** auf dem bereits im Kapitel 9.2.2.1 beschriebenen Wege in der Mikrowelle methacryliert (Schema 9-11). Nach 30 Minuten Reaktionszeit wurde **51** in 90%iger Ausbeute erhalten.



Schema 9-11: Reaktionsschema der mikrowellenunterstützten Methacrylierung von 50 mit 43

9.2.4.2 Synthese von Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) (56)

Zur Erhöhung der Einbauwahrscheinlichkeit des Violettfilters bei der Copolymerisation mit (Meth)acrylaten sollte eine weitere polymerisierbare Funktion mit dem Chromophor-Grundkörper verknüpft werden. Dies war analog des zuvor beschriebenen Syntheseschemas möglich, wenn als Edukt 5,7-Dihydroxycumarin (54) an Stelle von Umbelliferon (51) verwendet wurde. 54 ist zwar kommerziell erhältlich, allerdings sehr teuer. Daher wurde 54 aus Phloroglucinol (52) im Sinne einer Pechmann-Kondensation hergestellt, bei der Ethylpropiolat (53) als aktivierte Esterkomponente verwendet wurde^[109]. Hierbei kommt es in einem ersten Schritt zur Umesterung unter Eliminierung eines Äquivalentes Ethanol (Schema 9-12).



Schema 9-12: Umesterung unter Eliminierung eines Äquivalentes Ethanol

Durch Protonierung wird die Alkinfunktion des Phenolesters für einen nukleophilen Angriff durch das aromatische System aktiviert. Es kommt zur Ausbildung eines Sechsrings und durch Abspaltung eines Protons zur Rearomatisierung (Schema 9-13).



Schema 9-13: Nukleophiler Angriff und Rearomatisierung

Die weiteren Reaktionsschritte sind bereits aus Kapitel 9.2.4.1 bekannt. Zwar weisen die beiden phenolischen Alkoholfunktionen des 5,7-Dihydroxycumarins (54) aufgrund der unterschiedlichen Elektronendichten an den Sauerstoffatomen einerseits, sowie aufgrund der unterschiedlich hohen sterischen Beeinflussung durch die benachbarten Wasserstoffatome andererseits, voneinander abweichende pKs-Werte und somit eine geringfügig unterschiedliche Reaktivität auf, dennoch konnte durch Veretherung von 54 mit 3-Brom-1-propanol (49) 5,7-Di(hydroxy-propoxy)cumarins (55) als Hauptprodukt erhalten werden. Die


anschließende Veresterung von **55** mit Methacrylsäureanhydrid **(43)** ergab Cumarin-5,7di(propoxymethacrylat) **(56)** mit einer Ausbeute von etwa 60% (Schema 9-14).

Schema 9-14: Reaktionsschema zur Bildung von 56

Auch hier waren die monomethacrylierten Produkte **56a** und **56b** nachweisbar. Diese konnten jedoch säulenchromatographisch vollständig abgetrennt werden.

56 weist gegenüber **51** nicht nur den Vorteil auf, dass es aufgrund der zwei polymerisierbaren Methacrylatfunktionen besser in die polymere Matrix des Linsenmaterials einbaubar sein sollte, sondern kann, bedingt durch die Bifunktionalität, als Vernetzer wirken. Da bei der Linsenherstellung in der Regel geringfügig vernetzte Polymere verwendet werden, könnte durch die Verwendung von **56** als UV-Licht absorbierende Komponente die Konzentration des sonst zuzusetzenden Vernetzers verringert werden.



Ein ¹H-NMR-Spektrum der reinen Verbindung **56** ist in Abbildung 9-10 dargestellt. Ein Strukturnachweis unter Zuordnung der Messsignale erfolgt in Tabelle 9-2.

Abbildung 9-10: Ausschnitt aus dem 500 MHz ¹H-NMR Spektrum von 56 in DMSO-d6

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität [*]	J [Hz]
1,93-1,94	30, 31	6	S	-
2,17-2,21	14, 20	4	m	-
4,24-4,26	15, 22	4	m	-
4,32-4,36	13, 20	4	m	-
5,74	27a, 29a	2	S	-
6,10	27b, 29b	2	S	-
6,24-6-26	3	1	d	9,77
6,59	7	1	S	-
6,67	9	1	S	-
8,08-8,10	4	1	d	9,77

Tabelle 9-2: Signalzuordnung ¹H-NMR-Spektrum von 56

s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett

9.2.4.3 Versuche zur Synthese eines Cumarin-UV-Absorbers in einer Einstufen-Reaktion

Als Edukte für eine mögliche Einstufen-Reaktion wurden Umbelliferon **(48)** und Glycidylmethacrylat **(57)** ausgewählt. Es sollte unter geeigneten Bedingungen möglich sein, den Oxiran-Ring des Glycidylmethacrylats durch die phenolische Hydroxylfunktion des Umbelliferons zu öffnen und so direkt das polymerisierbare Cumarin-7-(2-hydroxy-3-propoxymethacrylat) **(58)** herzustellen (Schema 9-15).



Schema 9-15: Geplantes Reaktionsschema zur Bildung von 58

Dazu wurde in einem ersten Versuch überschüssiges **57** mit **48** im Mikrowellenreaktor bei einer Leistung von 50 W für 30 min bei 100°C ohne weiteres Lösemittel zur Reaktion gebracht. Es wurde jedoch kein Umsatz festgestellt.

Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 120°C bei sonst identischen Reaktionsbedingungen kam es zur Umsetzung der Edukte. Es wurde jedoch nicht wie gewünscht **58** erhalten, sondern ein Gemisch von Produkten der in Abbildung 9-11 dargestellten Struktur.



Abbildung 9-11: Strukturformel des Produktgemisches der Mikrowellenreaktion von 57 und 48 bei 120°C

Das Produktgemisch ließ sich auf säulenchromatographischem Wege bislang nicht trennen. Daraus ergab sich ein Problem, denn UV-Absorber mit vielen polymerisierbaren Endgruppen haben stark vernetzende Eigenschaften. Polymerisationsfähige Mischungen, die zur Produktion von gelben IOL verwendet werden, enthalten je nach Dioptrie bis zu 2 Gew.% UV-Absorber. Würde man das obige Produktgemisch als UV-Filter verwenden, ergäben sich hochvernetzte polymere Materialen mit geringer Elastizität. Diese wären nicht mehr rollbar und somit für die Kleinstschnittchirurgie ungeeignet.

Bei Temperaturen oberhalb von 140 °C trat verstärkt eine Polymerisation des Glycidylmetharcylats auf, so dass auch bei diesen Bedingungen keine verwertbaren UV-Absorber erhalten werden konnten.

Versuche, bei denen neben Glycidylmethacrylat weitere Oxirankomponenten ohne Methacrylatfunktion zur Reduzierung der Anzahl polymerisierbarer Gruppen pro Cumarinkörper beigemischt werden sollten, um den Vernetzungsgrad während der Polymerisation des Linsenmaterials herabzusetzen, konnten im Rahmen dieser Arbeit nicht mehr durchgeführt werden.

9.2.5 Synthese eines UV-Absorbers mit Nitrocatechol-Grundstruktur (61)

Eine weitere Grundstruktur, die sich zur Herstellung von effektiven UV-Absorbern prinzipiell eignet, ist das 4-Nitrocatechol **(59)**. Dieses weist eine breite Absorption im zu schützenden UV-Bereich auf. Ähnlich wie bei den Hydroxycumarinen stehen hier reaktive phenolische Hydroxylfunktionen zur Verfügung. Es war daher möglich zunächst eine Veretherung mit 3-Brom-1-propanol **(49)** vorzunehmen und anschließend mit Methacrylsäureanhydrid **(43)** in der Mikrowelle zu verestern (Schema 9-16).



Schema 9-16: Reaktionsschema zur Synthese eines UV-Absorbers mit Nitrocatechol-Grundstruktur

Die Methacrylierung von 3,4-Di(hydroxypropoxy)-1-nitrobenzen **(60)** lieferte 1-Nitrobenzen-3,4-dipropoxymethacrylat **(61)** mit einer Ausbeute von etwa 40%. Ein ¹H-NMR-Spektrum der reinen Verbindung **61** ist in Abbildung 9-12 dargestellt. Eine Zuordnung der Messsignale findet sich in Tabelle 9-3.



Abbildung 9-12: 500 MHz ¹H-NMR Spektrum von 61 in CDCI₃

chemische Verschiebung [ppm]	Proton Nr.:	Anzahl der Protonen	Multiplizität [*]	J [Hz]
1,87	28, 29	6	S	-
2,17-2,18	9, 16	4	m	-
4,11-4,12	10, 17	4	m	-
4,30	8, 15	4	m	-
5,50	24b, 26b	2	S	-
6,03	24a, 26a	2	S	-
6,83-6-85	3	1	d	7,88
7,68	6	1	S	-
7,81-7,83	4	1	d	7,88

Tabelle 9-3: Signalzuordnung 'H-NMR-Spektrum von 6 ⁴

.

s = Singulett, d = Dublett, m = Multiplett

9.2.6 Vergleich der spektralen Eigenschaften der UV-Absorber 38, 51, 56 und 61

Nachfolgend sollen die spektralen Eigenschaften der neu synthetisierten UV-Absorber **51**, **56** und **61** mit der Referenz **(38)** verglichen werden (Abbildung 9-13).



Abbildung 9-13: Absorptionsspektren der UV-Absorber 38, 51, 56 und 61 und des Violett-Absorbers 44 in Chloroform

Wie aus Abbildung 9-13 zu entnehmen ist, absorbieren alle Filtermoleküle im entscheidenden Wellenlängenbereich von 280 nm bis 350 nm. Dabei zeigt **61** die breiteste Absorption, die sich über den gesamten UV-A- und UV-B-Bereich erstreckt. Ein geringfügig schmaleres Absorptionsband weist die Referenz **38** auf. Hier reicht die Schutzwirkung des Filters nur bis etwa 375 nm. Die Cumarinabsorber **51** und **56** absorbieren in einem relativ schmalen Korridor zwischen 275 nm und 360 nm. Dennoch sind auch sie als UV-Absorber geeignet, da sie den gesamten zu schützenden Kernbereich abdecken. Die gestrichelte violette Linie zeigt das Absorptionsspektrum des Violettabsorbers **44** und soll verdeutlichen, dass durch Kombination jedes einzelnen UV-Absorbers mit einem Violett-Absorber ein lückenloser Schutz der Retina vor dem Einfluss phototoxischer Strahlung sichergestellt werden kann.

Ein quantitativer Vergleich des Absorptionsvermögens der Filtermoleküle soll auch hier anhand der molaren dekadischen Extinktionskoeffizienten ε durchgeführt werden. Dazu



wurden 0,1 millimolare Lösungen der Absorber in Chloroform hergestellt und die in Abbildung 9-14 gezeigten Absorptionsspektren aufgenommen.

Abbildung 9-14: Absorptionsspektren der UV-Filter in Chloroform bei einer Konzentration von 0,1 mmol/L

Aus den ermittelten Extinktionswerten wurden nachfolgend die in Tabelle 9-4 dargestellten Werte für ϵ berechnet.

Wellenlänge	ε [1000 cm²/mol]			
[nm]	38	51	56	61
280	7040	5843	3380	4650
290	11500	7576	5650	6240
300	13370	8869	8730	6880
310	11580	11398	11920	6850
320	12770	13292	14040	7200
330	15710	12495	14330	8080
340	16770	8557	10980	8490
350	14370	3603	6610	7930
360	9820	808	1430	6480
370	4320	635	550	4610
380	1190	600	450	2840
390	530	577	440	1590
400	430	554	420	900

Tabelle 9-4: molare Extinktionskoeffizienten der UV-Filter 38, 51, 56 und 61

Die ermittelten Extinktionskoeffizienten zeigen, dass die Referenz **38** das höchste Absorptionsvermögen aller verglichenen UV-Absorber besitzt. Bildet man das Integral über die Kurvenflächen im zu schützenden Kernbereich zwischen 280 nm und 350 nm, so ergibt sich, dass **51** etwa 73%, **56** etwa 77% und **61** etwa 54% des Absorptionsvermögens von **38** besitzen. Somit erscheint **56** am besten geeignet zu sein um **38** als UV-Absorberkomponente in gelben IOL zu ersetzen.

Wie bereits bei den Violettabsorbern diskutiert, kann das Absorptionsspektrum eines Filtermoleküls bedingt durch solvatochrome Effekte in Lösung oder in verschiedenen polymeren Matrices stark unterschiedlich sein. Eine fundierte Analyse der photoprotektiven Eigenschaften der Filter ist erst unter Zuhilfenahme von Transmissionsspektren der vollständigen IOL möglich. Diese Diskussion soll in Kapitel 9.4 wieder aufgenommen werden.

9.3 Synthese polymere Trägermaterialien für gelbe IOL

9.3.1 Stand der Technik

Wie bereits in der Einleitung in Kapitel 7.4 erläutert ist das polymere Trägermaterial der Hauptbestandteil einer gelben IOL. Es hat einen Massenanteil von etwa 98% an der Gesamtformulierung und bestimmt somit deren Materialeigenschaften in entscheidender Weise. Als polymere Materialien wurden bei der Herstellung von IOL Silikone (Polysiloxane) sowie neuerdings vorzugsweise Polymere auf Basis von (Meth)acrylaten verwendet. Hydrophile und hydrophobe (Meth)acrylat-Copolymere, die sich zur Herstellung von faltbaren IOL eignen, sind bekannt^[65+66].

Hydrophilen Materialien des aktuellen Standes der Technik (vgl. Abbildung 9-15) werden durch radikalische Polymerisation aus einem hydrophilen Monomer und einem Alkoxyalkylmethacrylat hergestellt. Als bevorzugte hydrophile Monomere werden in der Regel Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und Hydroxypropylmethacrylat (HPMA) verwendet. Als Alkoxyalkylmethacrylate kommen bevorzugt Ethoxyethylmethacrylat (n-EOEMA), Methoxyethylmethacrylat (MOEMA), Propoxymethyl-methacrylat (POEMA) und Butoxy-methylmethacrylat (n-BuOEMA) zum Einsatz. Copolymere der zuvor beschriebenen Monomerzusammensetzungen weisen nach dem Quellen einen Wassergehalt von 20 bis 30% auf.^[65]



Abbildung 9-15: Allgemeine Strukturformel hydrophiler Linsenmaterialien des aktuellen Standes der Technik

Aktuelle hydrophobe optische Materialien, die sich zur Linsenherstellung eigenen, werden aus einem hydrophoben Monomer und mindestens einem Alkoxyalkylmethacrylat hergestellt (Abbildung 9-16). Als hydrophobe Monomere kommen bevorzugt Ethoxyethoxyethyl(meth)acrylat (EEE(M)A) und Alkylmethacrylate mit Kettenlängen von 1 bis 15 Kohlenstoffatomen zum Einsatz. Als Alkoxyalkylmethacrylat wird in der Regel Etoxyethylmethacrylat (EOEMA) verwendet.^[66]



Abbildung 9-16: Strukturformeln hydrophober Linsenmaterialien des aktuellen Standes der Technik. A Copolymer aus EOEMA und EEEA; B Copolymer aus EOEMA und einem langkettigen Alkylmethacrylat

Auch in der Arbeitsgruppe Prof. Ritter wurden im Vorfeld dieser Arbeit verschiedene elastische Copolymere auf (Meth)acrylat-Basis durch radikalische Polymerisation hergestellt und auf ihre Eignung als Linsenmaterialen getestet. Dabei wurden sowohl hydrophobe als auch hydrophile (quellbare) Polymere untersucht. Ergebnis der letztgenannten Arbeiten war, dass sich neben linearen (Meth)acrylaten wie HEMA **(63)** und EOEMA **(64)** grundsätzlich auch ring-geschlossene Verbindungen wie Tetrahydrofurfurylmethacrylat (THFFMA) **(65)** und Tetrahydrofurfurylacrylat (THFFA) **(66)** zur Herstellung flexibler Linsenmaterialien eignen (Abbildung 9-17).^[110+111]



Abbildung 9-17: ring-geschlossene Monomere zur Linsenherstellung

9.3.2 Synthese polymerer Trägermaterialien unter Verwendung ringgeschlossener (Meth)acrylate

Wie bereits im vorangehenden Kapitel angedeutet wurde, lassen sich unter Verwendung ring-geschlossener (Meth)acrylate wie THFFMA **65** und THFFA **66** als Comonomeren elastische polymere Materialien synthetisieren. Diese können sowohl hydrophil als auch hydrophob ausgeprägt sein und zeichnen sich durch eine besonders gute Faltbarkeit sowie eine hohe Biokompatibilität aus. Nachfolgend soll nachgewiesen werden, dass durch Zugabe geeigneter Absorbermoleküle (UV-Filter **56** und Violettabsorber **44**) zu der jeweiligen Polymerisationsmischung Copolymeren erhalten werden, die sich zur Herstellung gelber IOL eignen. Dies soll anhand von zwei Synthesebeispielen exemplarisch belegt werden.

9.3.2.1 Synthesebeispiel 1 - hydrophiles Linsenmaterial (67)

Zur Herstellung eines hydrophilen Linsenmaterials wurde eine Mischung aus HEMA **(62)**, THFFMA **(65)**, 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) **(44)** und Cumarin-5,7di(propoxymethacrylat) **(56)** radikalisch copolymerisiert. Aufgrund der Bifunktionalität der Absorbermoleküle **44** und **56** wurde auf eine Zugabe eines weiteren Vernetzers (z.B. EGDMA) verzichtet. Die genaue Monomerzusammensetzung ist Tabelle 9-5 zu entnehmen.

Komponente	Massenanteil [Gew.%]
HEMA (62)	83,50
THFFMA (65)	14,84
4-Nitrophenylimino-di(2'-ethylmethacylat) (44)	0,16
Cumarin-5,7-di(propoxy-methacrylat) (56)	1,50

Tabelle 9-5: Zusammensetzung des hydrophilen Copolymers (67) in Gew.%

Die Polymerisation verlief bei 70°C innerhalb von 24 h. Die Polymerblanks wurden anschließend für 48 h bei 125°C im Vakuumtrockenschrank nachbehandelt. Es wurde ein klares, gelbes und elastisches Copolymer erhalten.

9.3.2.1.1 Nachweis des kovalenten Einbaus der Absorbermoleküle 44 und 56

Um den vollständigen Einbau des Filtersystems nach der Polymerisation zu überprüfen, wurden Extraktionsversuche durchgeführt. Dazu wurden Polymerblanks aus **67** für 7 Tage in Methanol eingelegt und das erhaltene Extrakt UV-photometrisch untersucht. Aus den ermittelten Absorptionswerten bei 328 nm (λ_{max} **56**) und 382 nm (λ_{max} **44**) wurde auf die jeweilige UV- bzw. Violettabsorberkonzentration zurückgerechnet (Kalibriergeraden sind Kapitel 11.5 zu entnehmen) und der prozentuale Anteil an ungebundenen Filtermolekülen bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9-6 zusammengefasst.

	one e el Beetinnung	abb angebanaen / iseensera		
Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 56 [mmol/L]	Masse 56 [mg]	Anteil 56 ungebunden [%]
328	0,135	9,241 * 10 ⁻³	0,159	1,046
Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 44 [mmol/L]	Masse 44 [mg]	Anteil 44 ungebunden [%]
382	0,024	1,365 * 10 ⁻³	0,020	1,239

Tabelle 9-6: Bestimmung des ungebunden Absorberanteils von 56 und 44 in 67

Anhand der Messergebnisse lässt sich zeigen, dass durch die Verwendung bifunktionaler Absorbermoleküle eine hohe Einbaurate sowohl des UV- als auch des Violettfilters von etwa 99% erzielt werden konnte. Gegenüber monofunktionellen Filtersystemen ergibt sich so eine Verminderung der Extrahierbarkeit um den Faktor 5 bis 10. ^[110+111]

Eine noch höhere Einbaurate konnte nicht erzielt werden, da die Monomere bei radikalischen Vernetzungsreaktionen aufgrund der eingeschränkten Beweglichkeit in der Reaktionsmischung im Regelfall nicht quantitativ umgesetzt werden können. Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle erwähnt, dass eine Verlängerung der Extraktionszeit auf über eine Woche keine signifikante Änderung der Messergebnisse nach sich zog.

9.3.2.1.2 Beurteilung der Materialeigenschaften von 67

Zur Beurteilung der Materialeigenschaften des Copolymers **67** wurden der E-Modul E, der Brechungsindex n und die Glasübergangstemperatur T_g bestimmt (experimentelle Details sind Kapitel 11 zu entnehmen). Tabelle 9-7 enthält eine Zusammenstellung der ermittelten Kenngrößen.

•	5	<i>,</i> ,
Ker	Ingröße	
E [N/m	m²] bei RT	1,39
	n	1,439
Т	_g [°C]	98,1

Tabelle 9-7: Kenngrößen zu den Materialeigenschaften des hydrophilen Copolymers (67)

67 weist mit 1,39 N/mm² einen sehr niedrigen E-Modul auf, d.h. dass sich das Copolymer schon bei geringer Krafteinwirkung leicht dehnen lässt. Man kann also von einer hohen Elastizität sprechen. Zum Vergleich: Bei einem als Standard-Linsenmaterial verwendeten Copolymer aus 79 Gew.% HEMA und 21 Gew.% EOEMA liegt der E-Modul bei 2,83 N/mm² ^[68] und ist somit ungefähr doppelt so hoch. Daraus ergibt sich, dass Intraokularlinsen aus **67** eine mindestens gleichwertige Faltbarkeit aufweisen sollten.

Der Brechungsindex liegt mit 1,439 im erwarteten Bereich für ein gequollenes hydrophiles Copolymer.

Wie bereits zuvor erwähnt, spielt die Glasübergangstemperatur des Copolymers bei der Endfertigung der Linse eine wichtige Rolle. Die Optik der Linse wird mit einem Diamantmesser aus dem Polymerblank geschnitten. Dies ist nur unterhalb der Glasübergangstemperatur möglich, da hier das Linsenmaterial in einem unelastischen, glasartigen Zustand vorliegt. Idealerweise sollte die T_g des Linsenmaterials über der Raumtemperatur liegen, so dass die Linsenfertigung ohne Kühlung des Rohlings möglich ist. Die T_g von **67** liegt bei 98,1°C und erfüllt diese Anforderung somit in idealer Weise.

9.3.2.2 Synthesebeispiel 2 - hydrophobes Linsenmaterial (68)

Analog der in Kapitel 9.3.2.1 beschriebenen Vorgehensweise wurde ein hydrophobes Copolymer **(68)** hergestellt. Die genaue Monomerzusammensetzung dieses Materials ist Tabelle 9-8 zu entnehmen.

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Komponente	Massenanteil [Gew.%]
THFFMA (65)	19,65
THFFA (66)	78,62
4-Nitrophenylimino-di(2'-ethylmethacylat) (44)	0,16
Cumarin-5,7-di(propoxy-methacrylat) (56)	1,5

9.3.2.2.1 Nachweis des kovalenten Einbaus der Absorbermoleküle 44 und 56

Auch für das hydrophobe Copolymer **68** wurden, wie in Kapitel 9.3.2.1.1 beschrieben, Extraktionsversuche durchgeführt, um den Anteil ungebundener Absorbermoleküle nach der Polymerisation zu ermitteln. Die ermittelten Messwerte sind in Tabelle 9-9 zusammengefasst.

Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 56 [mmol/L]	Masse 56 [mg]	Anteil 56 ungebunden [%]
328	0,074	5,065 * 10 ⁻³	0,087	0,486
Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 44 [mmol/L]	Masse 44 [mg]	Anteil 44 ungebunden [%]
382	0,012	2,730 * 10 ⁻⁵	0,010	0,517

Tabelle 9-9: Bestimmung des ungebunden Absorberanteils von 56 und 44 in 68

Die Messergebnisse zeigen, dass durch die Verwendung bifunktionaler Absorbermoleküle eine einheitlich hohe Einbaurate des UV- und Violettfilters von etwa 99,5% erzielt werden konnte. Im Vergleich zum hydrophilen Linsenmaterial **67** konnte der Anteil an ungebundenen Filtermolekülen **7** und **19** nochmals etwa halbiert werden.

9.3.2.2.2 Beurteilung der Materialeigenschaften

Auch für **68** wurden die materialspezifischen Kenngrößen bestimmt. Tabelle 9-10 enthält eine Zusammenstellung der ermittelten Ergebnisse.

Kenngröße	68
E [N/mm ²] bei RT	0,84
n	1,580
T _g [°C]	5,0

Tabelle 9-10: Kenngrößen zu den Materialeigenschaften von 68

68 weist mit 0,84 N/mm² einen sehr niedrigen E-Modul auf. Verglichen mit dem zuvor diskutierten hydrophilen Linsenmaterial **(67)** liegt der E-Modul so nochmals geringfügig tiefer. Eine gute Faltbarkeit einer aus **68** gefertigten IOL müsste somit in jedem Fall gegeben sein.

Der für **68** ermittelte Brechungsindex von 1,580 liegt nah an der Obergrenze der optischen Dichte, die für (Meth)acrylat-basierte Polymere erzielbar ist (vgl. Kapitel 9.1.2). Verglichen mit Copolymer **67** liegt der Brechungsindex um über 10% höher. Durch die erhöhte Brechkraft ist eine Reduzierung der Linsendicke möglich.

Einziger Nachteil des hydrophoben Materials ist die relativ niedrige Glasübergangstemperatur von 5°C. Ein Schliff des Copolymers kann also nur unter Kühlung erfolgen. Dies bedeutet zwar einen relativ hohen apparativen Aufwand, ist aber grundsätzlich möglich und für hydrophobe Materialien üblich.

9.4 Beurteilung des Linsenmaterials 67 im Bezug auf photoprotektive Eigenschaften und photorezeptive Beeinflussung

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit wurden bereits erste marktgeeignete Muster gelber Intraokularlinsen aus Copolymer **67** hergestellt^[112]. Daher ist es möglich eine abschließende Beurteilung der photoprotektiven Eigenschaften des Linsenmaterials anhand eines Transmissionsspektrums vorzunehmen. Als Prüfkörper diente hierbei eine Linse mit einer Brechkraft von +20 Dioptrien, die eine Zusammensetzung von 83,5 Gew.% HEMA **(62)**, 14,84 Gew.% THFFMA **(65)**, 1,5 Gew.% Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) **(56)** und 0,16 Gew.% 4-Nitrophenylimino-di(2'-ethylmethacrylat) **(44)** aufwies. Das ermittelte Spektrum ist nachfolgend abgebildet.



Abbildung 9-18: Transmissionsspektrum der gelben IOL aus Copolymer 67^[113]

Das Transmissionsspektrum der Musterlinse zeigt einen idealen Verlauf. Sämtliche elektromagnetische Strahlung mit einer Wellenlänge kleiner 440 nm wird quantitativ absorbiert. Das Linsenmaterial bietet folglich einen hohen Makulaschutz, da es sowohl für schädliche UV-Strahlung als auch für energiereiches violettes Licht undurchlässig ist. Insbesondere ist hervorzuheben, dass auch bei einer Wellenlänge von 435 nm, die dem Absorptionsmaximum von A2E entspricht, kein Licht transmittiert wird. Unter Verwendung des Absorbers **44** als Violettlicht absorbierende Komponente in gelben IOL scheint es demnach möglich zu sein, eine Deaktivierung von A2E als Photosensibilisator zu erzielen und damit eine Begrenzung des fortschreitenden Sehverlustes bei AMD Patienten zu ermöglichen (vgl. Kapitel 7.6).

Da die Transmission im weiteren Spektralverlauf zwischen 440 nm und 480 nm sprunghaft ansteigt und sich bei etwa 490 nm einen Plateauwert von 90% annähert, ist mit keiner nennenswerten Beeinträchtigung des Sehvermögens durch das Linsenmaterial auch bei geringen Lichtverhältnissen zu rechnen. Eine hundertprozentige Transmission wird nicht erreicht, da bei diesem Messaufbau immer auch eine Streuung des Lichts auftritt. Als Gütemerkmal für die photorezeptive Beeinflussung des Linsenmaterials soll der Prozentsatz der Transmission bei 475 nm dienen, denn bei dieser Wellenlänge setzt das bereitgestellte Dämmerungssehen ein. Das Linsenmaterial erreicht hier einen Transmissionswert von 72%. Dieser Wert erscheint zunächst nicht hoch, doch liegt die Transmission der natürlichen Linse eines Patienten über 50 Jahren aufgrund der Einlagerung des gelben Makulapigmentes bei nur noch etwa 50%. Somit ist sogar eine deutliche Verbesserung des Sehvermögens bei geringen Lichtverhältnissen gegeben.

Zusammenfassend lässt sich also festhalten, dass das Ziel dieser Arbeit ein Linsenmaterial, das einen umfassenden Netzhautschutz bei gleichzeitiger minimaler Beeinflussung des Dämmerungssehens bietet, erreicht werden konnte. Verglichen mit dem aktuellen Stand der Technik stellt dieses Ergebnis eine entscheidende Weiterentwicklung dar, da bisher ein ausreichender Lichtschutz des hinteren Augenabschnitts nur auf Kosten der Sehempfindlichkeit bei geringen Lichtverhältnissen möglich war.

10 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden optische Filtersystem für gelbe IOL synthetisiert, die energiereiches Licht des Wellenlängenbereichs von etwa 300 nm bis 440 nm quantitativ absorbieren sollen. Diese Filtersysteme bestehen aus zwei Komponenten – einem UV-Filter, der zwischen 280 nm und 350 nm absorbiert, und einem Violettlichtfilter, der den Wellenlängenbereich zwischen 350 nm und 440 nm abdecken soll. Der Violettfilter sollte darüber hinaus ein Absorptionsprofil aufweisen, das einen scharfen Übergang zwischen quantitativer Absorption und vollständiger Transmission im Grenzbereich zwischen violettem und blauem Licht (400 bis 450 nm) zeigt und daher einen sogenannten Kantenfilter darstellt^[56].

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Violettfilter mit Nitroanilin-Grundkörper (Substanzen **44** und **47**) sowie einem UV-Filter mit Cumarin-Strukturelement (Substanzen **51** und **56**) bzw. Nitrocatechol-Grundstruktur (Substanz **61**) verwendet (Tabelle 10-1).



Tabelle 10-1: Übersicht der UV- und Violettfilterkomponenten

44 und **47** sind Violettfilter mit einem hohen Absorptionsvermögen. Darüber hinaus weisen sie das geforderte Absorptionsprofil eines Kantenfilters auf, denn sie zeigen einen relativ scharfen Übergang von quantitativer Absorption zu vollständiger Transmission im Wellenlängenbereich von 390 nm bis 440 nm (Abbildung 10-1).



Abbildung 10-1: Absorptionsspektrum der Violettabsorber in Chloroform

Synthetisch wurden **44** und **47** durch Reaktion eines Dialkoholamins mit 4-Fluornitrobenzen **(40)** im Sinne einer nukleophilen aromatischen Substitution^[61-62] und anschließende Methacrylierung im Mikrowellenreaktor mit Methacrylsäureanhydrid **(43)** hergestellt (Schema 10-1).



Schema 10-1: Synthese eines Violettfilters am Beispiel von 44

51, **56** und **61** zeichnen sich durch ein hohes Absorptionsvermögen im UV-B- (280 bis 320 nm) und UV-A- Bereich (320 bis 380 nm) aus. Ausgehend von den phenolischen Grundstrukturen des (Di)hydroxycumarins und des Nitrocatechols wurden diese durch eine Williamson-Ether-Synthese mit 3-Brom-propan-1-ol (49) und anschließende Veresterung mit Methacrylsäureanhydrid (43) im Mikrowellenreaktor gewonnen (Schema 10-2).



Schema 10-2: Synthese eines UV-Absorbers am Beispiel von 61

Durch Kombination eines der hergestellten Violettfilter (**44** und **46**) mit einem der UV-Absorber (**51**, **56** und **61**) ist ein lückenloser Lichtschutz der Makula sichergestellt. Eine besonders hohe Schutzwirkung ergab sich für ein Filtersystem, das aus einer Kombination von Violettfilter **44** und UV-Absorber **56** bestand (Abbildung 10-2).



Abbildung 10-2: Absorptionsspektrum des Filtersystems aus 44 und 56 in Chloroform

Durch radikalische Polymerisation des Violettabsorbers **44** und des UV-Absorbers **56** mit Tetrahydrofurfurylacrylat (THFFA) und Tetrahydrofurfurylmethacrylat (THFFMA) bzw. Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) wurden Copolymere synthetisiert, die sich zur Herstellung gelber Intraokularlinsen eignen. Je nach Wahl der Methacrylat-Komponente wurde ein hydrophiles (quellbares) bzw. hydrophobes Copolymer erhalten. Die monomere Komposition eines jeweils zur Linsenherstellung besonders geeigneten hydrophilen (**67**) und eines hydrophoben (**68**) Copolymers ist in Tabelle 10-2 dargestellt.

	hydrophil (67)	hydrophob (68)
Komponente	Massenanteil [Gew.%]	Massenanteil [Gew.%]
HEMA (62)	83,50	-
THFFMA (65)	-	19,65
THFFA (66)	14,84	78,62
4-Nitrophenylimino-	0 16	0 16
di(2'-ethylmethacylat) (44)	0,10	0,10
Cumarin-5,7-di(propoxy-	1 50	1 50
methacrylat) (56)	1,00	1,00

Tabelle 10-2: Monomerkompositionen der bevorzugten ophthalmologischen Zusammensetzungen

67 und **68** weisen eine hohe Elastizität sowie einen hohe Brechkraft auf. Bedingt durch die moderaten Glasübergangstemperaturen ist ein Schliff der Linsen im Falle des hydrophilen Materials bei Raumtemperatur und im Falle des hydrophoben Materials bei etwa 0°C möglich. Tabelle 10-3 enthält die wichtigsten Kenngrößen der synthetisierten Materialien.

Kenngröße	hydrophil 67 *	hydrophob 68
E [N/mm²] bei RT	1,39	0,84
n	1,439	1,580
T _g [°C]	98,1	5,0

Tabelle 10-3: Materialeigenschaften der Linsenmaterialien 67 und 68

" Wassergehalt 28,5%

Zum Zeitpunkt der Fertigstellung der vorliegenden Arbeit wurden bereits erste marktgeeignete Muster gelber IOL aus **67** hergestellt. Diese zeigten das erwartete Transmissionsprofil (siehe Abbildung 10-3). Sämtliche als phototoxisch einzustufende elektromagnetische Strahlung im Wellenlängenbereich kleiner 440 nm wird quantitativ absorbiert. Im Anschluss steigt die Transmission im Bereich zwischen 450 und 490 nm sprunghaft an und ermöglicht so eine nahezu uneingeschränkte Photorezeption im blauen Spektralbereich.



Abbildung 10-3: Transmissionsspektrum der gelben IOL aus Copolymer 67^[72]

Das zuvor beschriebene Transmissionsverhalten des Linsenmaterials **67** stellt eine erhebliche Verbesserung verglichen mit dem aktuellen Stand der Technik dar. Die meisten gelben IOL, die derzeit am Markt erhältlich sind, weisen bereits oberhalb etwa 400 nm eine zunehmende Durchlässigkeit für elektromagnetische Strahlung auf. Nur in wenigen Fällen ist ein Lichtschutz bis 440 nm sichergestellt. In diesen Fällen wurde dem Linsenmaterial ein Absorber zugesetzt, der ein sehr breites Absorptionsspektrum aufweist und im violetten und blauen Spektralbereich absorbiert. Diese Absorptionscharakteristik wirkt sich jedoch nachteilig auf das Sehvermögen bei geringen Lichtverhältnissen aus.

Bevor die Linsen zur Anwendung kommen, muss im Zuge von Bestrahlungstests untersucht werden, ob das in den Linsen enthaltene Filtersystem eine ausreichende Langzeitstabilität aufweist, um einen langjährigen Makulaschutz zu gewährleisten. Ebenso müssen Injektionsversuche vorgenommen werden, um den Durchmesser der Implantationskanüle zu minimieren. Darüber hinaus ist eine Studie zur Toxikologie des Linsenmaterials Grundvoraussetzung für eine Anwendung am Menschen.

11 Experimenteller Teil

11.1 Chemikalien und instrumentelle Analytik

Die zur Synthese benötigten Chemikalien wurden käuflich erworben oder standen dem Arbeitskreis zur Verfügung. Sie wurden, soweit nicht anders vermerkt, ohne weitere Aufreinigung zur Synthese eingesetzt. Die verwendeten Lösemittel wurden analytisch rein oder in technischer Reinheit bezogen, mit geeigneten Trockenmitteln vorgetrocknet und frisch destilliert.

Mikrowellenunterstützte Synthesen wurden soweit nichts anderes vermerkt in einem Mono-Mode-Mikrowellenreaktor Discover[™] S-Klasse der Firma CEM durchgeführt. Der Reaktor arbeitet mit einer Frequenz von 2,45 GHz und einer maximalen Leistung von 300 W. Er verfügt über eine gekoppelte Temperatur- und Druckkontrolle. Zur Messung der Temperatur stand eine Fiberglasoptik zur Verfügung. Soweit nichts anderes vermerkt, wurden die Synthesen im offenen System in 10 mL Druckviolen aus Pyrexglas durchgeführt.

500 MHz ¹H-NMR-spektroskopische Messungen wurden mit einem Bruker Advance DRX 500 FT-NMR-Spektrometer bei Raumtemperatur aufgenommen. Die Angaben der chemischen Verschiebung beziehen sich bei CDCl₃ und THF-d8 auf Tetramethylsilan sowie bei DMSO-d6 und Methanol-d4 auf das Lösemittelsignal als internen Standard. Die Protonen werden anhand der Nummerierungen der Strukturformel zugeordnet.

Massenspektrometrische Analysen wurden an einem GC-MS-System Thermo Finnigan Trace DSQ (Ionisierung: EI) sowie einem Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca (Ionisierung: ESI) angefertigt.

FT-IR-Spektren wurden mit Hilfe eines Nicolet 6700 FT-IR Spektrometers bei Raumtemperatur aufgezeichnet.

Flash-Chromatographische Aufarbeitungen wurden an einer Combi Flash Rf der Firma Teledyne Isco, Inc. Durchgeführt. Es wurden 200 g RediSep Säulen verwendet. Die Flußrate des Laufmittels betrug 40 mL/min. Die Detektion der Analyten erfolgte mit Hilfe eines UV-Detektors.

UV/Vis-Messungen wurden an einem UV/Vis-Zweistrahlphotometer UV 500 der Firma UNICAM durchgeführt.

Zug-Dehnungs-Messungen wurden an einem Einsäulen-Lastrahmen der Firma Zwick-Roell durchgeführt. Die Prüfung der Proben wurde bei Raumtemperatur durchgeführt.

Brechungsindex-Messungen wurden mit einem Michaelson-Interferometer durchgeführt. Als Strahlquelle wurde ein He-Ne-Laser (632,8 nm) vom Typ LKG 7628 der Firma Siemens eingesetzt. Für den Vorschub wurde eine Messschraube MS 12-25 der Firma OWIS verwendet, die von einem Gleichstrommotor vom Typ 1616, incl. 485:1 Getriebe, der Firma Faulhaber angetrieben wurde.

DSC-Analysen wurden an einem Mettler Toledo DSC822 durchgeführt. Die Aufheiz- und Abkühlraten betrugen 10 K/min. Glasübergangstemperaturen wurden als Mittelwerte aus dem zweiten, dritten und vierten Aufheizvorgang angegeben, wobei jeweils die Temperatur angegeben wurde, bei der die Hälfte der Wärmekapazitätsänderung erreicht ist.

11.2 Synthese der Violett-Absorber

11.2.1 Nukleophile aromatische Substitutionen

11.2.1.1 Synthese von N-(4-Nitrophenyl)diethanolamin (42)

16,5 g (117 mmol) 4-Fluornitrobenzen (40) wurden mit 35 mL (364 mmol) Diethanolamin (41) gemischt und der Reaktionsansatz für 16 h unter starkem Rühren auf 130°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Gemisch auf etwa 60°C abgekühlt und in ein Becherglas mit Natronlauge (6 g NaOH auf 1 L Wasser) gegeben. Der ausfallende gelbe Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und im Exsikkator für 24 h über Phosphorpentoxid getrocknet. Zur Feinreinigung wurde aus Ethanol umkristallisiert. 21 g 42 wurden in Form gelber Nadeln erhalten.



Molare Masse:	226,23 g/mol
Summenformel:	$C_{10}H_{14}N_2O_4$
Ausbeute:	~ 80%
FT-IR [cm ⁻¹]:	3268 $\nu~$ (O-H), 2956 ν (C-H), 1579 ν (C-H) _{aryl} und ν (C-NO ₂), 1478 δ (C-H), 1310 δ (O-H)
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ [ppm] = 3,66 (t, 4H, J = 4,89 Hz, # 8,12), 3,88 (t, 4H, J = 4,89 Hz, # 9, 13), 6,60 (d, 2H, J = 9,46 Hz, # 2, 6), 8,04 (d, 2H, J = 9,46 Hz, # 3,5)
GC-MS (ESI) m/z:	[M ⁺] = 226,2

11.2.1.2 Synthese von N-(4-Nitrophenyl)diisopropanolamin (46)

16,5 g (117 mmol) 4-Fluornitrobenzen **40** wurden mit 48,4 mL (365 mmol) Diisopropanolamin **(45)** gemischt und der Reaktionsansatz für 16 h unter starkem Rühren auf 130°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Gemisch auf etwa 60°C abgekühlt und in ein Becherglas mit Natronlauge (6 g NaOH auf 1 L Wasser) gegeben. Der ausfallende gelbe Feststoff wurde durch Filtration abgetrennt und im Exsikkator für 24 h über Phosphorpentoxid getrocknet. Zur Feinreinigung wurde aus Ethanol umkristallisiert. 11,9 g **46** wurden in Form eines gelben Feststoffs erhalten.



Molare Masse:	254,28 g/mol
Summenformel:	$C_{12}H_{18}N_2O_4$
Ausbeute:	~ 40%
¹ H-NMR:	$ (500 \text{ MHz, CDCI}_3, \text{ TMS}) \ \delta \ [ppm] = 1,22 \ (d, \ 6H, \ J = 6,53 \ Hz \ \# \ 15, \ 16), \\ 3,19 \ (dd, \ 2H, \ J = 15,31, \ \# \ 8, \ 12), \ 3,66 \ (dd, \ 2H, \ J = 15,31 \ Hz, \ \# \ 8, \ 12), \\ 4,20 \ (m, \ 2H, \ J_1 = 15,31 \ Hz, \ J_2 = 6,53 \ Hz, \ \# \ 9, \ 13), \ 6,48 \ (d, \ 2H, \ J = 9,29 \ Hz, \ \# \ 2, \ 6), \\ 8,05 \ (d, \ 2H, \ J = 9,29 \ Hz, \ \# \ 3, \ 5) $
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 254

11.2.2 Methacrylierungen in der Mikrowelle

11.2.2.1 Synthese von 4-Nitrophenylimino-di(2'-ethylmethacrylat) (44)

1 g (4,4 mmol) N-(4-Nitrophenyl)diethanolamin (42) wurden in einer 10 mL Druckviole in 3 g (19,5 mmol) Methacrylsäureanhydrid (43) suspendiert. Die Viole wurde mit einem Septum verschlossen und eine Fiberoptik zur Temperaturkontrolle durch das Septum in die Reaktionsmischung eingeführt. Danach wurde für 20 min bei einer Leistung von 30 W im Mikrowellenreaktor unter starkem Rühren auf 150°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und aus wenig Ethanol umkristallisiert. 1,2 g 44 wurden in Form von gelben Kristallen erhalten.



Molare Masse:	362,38 g/mol
Summenformel:	$C_{18}H_{22}N_2O_6$
Ausbeute:	~ 75%
¹ H-NMR:	$(500 \text{ MHz, CDCI}_3, \text{TMS}) \ \delta \ [ppm] = 1,85 \ (s, 6H, \# 23, 24), 3,72 \ (t, 4H, J) = 6,15 \ Hz, \# 8, 14), 4,30 \ (m, 4H, J = 6,15 \ Hz, \# 9, 15), 5,53 \ (s, 2H, \# 20, 22), 6,01 \ (s, 2H, \# 20,22), 6,75 \ (d, 2H, J = 9,54 \ Hz, \# 2, 6), 8,04 \ (d, 2H, J = 9,54 \ Hz, \# 3, 5)$
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 362

11.2.2.2 Synthese von 4-Nitrophenylimino-di(isopropylmethacrylat) (47)

1 g (3,9 mmol) N-(4-Nitrophenyl)-diisopropylamin **(46)** wurden in einer 10 mL Druckviole in 3 g (19,5 mmol) Methacrylsäureanhydrid **(43)** suspendiert. Die Viole wurde mit einem Septum verschlossen und eine Fiberoptik zur Temperaturkontrolle durch das Septum in die Reaktionsmischung eingeführt. Danach wurde für 20 min bei einer Leistung von 30 W im Mikrowellenreaktor unter starkem Rühren auf 150°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und aus wenig Ethanol umkristallisiert. 0,76 g **47** wurden in Form von gelben Kristallen erhalten.



Molare Masse:	390,43 g/mol
Summenformel:	$C_{20}H_{26}N_2O_6$
Ausbeute:	~ 50%
¹ H-NMR:	(200 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ [ppm] = 1,27 (m, 6H, # 19, 22), 1,78 (s, 6H, # 25, 26), 3,48 (m, 2H, # 8, 14), 3,65 (m, 2H, # 8, 14), 5,22 (m, 2H, # 9, 15), 5,46 (s, 2H, # 21, 24), 5,93 (s, 2H, # 21, 24), 6,72 (d, 2H, J = 9,54 Hz, # 2, 6), 7,99 (d, 2H, J = 9,54 Hz, # 3, 5)
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 390

11.2.3 Methacrylierungen im Multigramm-Maßstab

Unter Verwendung von speziellen 80 mL Reaktionsgefäßen war eine Methacrylierung im Multigramm-Maßstab in der Mikrowelle möglich. Das verwendete Reaktionsgefäß ist nachfolgend abgebildet.



Abbildung 11-1: spezielle Apparatur für Multigramm-Ansätze in der Mikrowelle (1.Reaktionsgefäß, 2 Rührwelle, 3 Fiberoptik)

Bezogen auf die Diole **42** und **46** konnten so bis zu 25 g Edukt eingesetzt werden. Die Ausbeute der Methacrylierung blieb durch die Ansatzgröße unbeeinflusst.

11.3 Synthese der UV-Absorber

11.3.1 Monomersynthese

11.3.1.1 Synthese von 5,7-Dihydroxycumarin (54)

Eine Mischung aus 2,00 g (15,8 mmol) Phloroglucinol (**52**), 1,67 g (12,3 mmol) Zinkchlorid und 1,9 mL (18,7 mmol) Ethylpropiolat (**53**) wurde für 2 h bei 100°C mit dem KPG-Rührer gerührt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abgekühlt und 40 mL 5%ige Salzsäure zugegeben. Das ausgefallene Rohprodukt wurde abfiltriert und aus wenig Wasser umkristallisiert. 2,53 g **54** wurden in Form eines blassbraunen Feststoffs erhalten.



Molare Masse:	178,14 g/mol
Summenformel:	$C_9H_6O_4$
Ausbeute:	~ 90%
FT-IR [cm ⁻¹]:	3171v (O-H), 1680 v(C=O) _{lacton} , 1602 v(C=C) _{arom} , 1466 δ (C-H)
¹ H-NMR:	(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 6,03 (d, 1H, J = 9,7 Hz, # 3), 6,19 (s, 1H, # 9), 6,26 (s, 1H, # 7), 7,95 (d, 1H, J = 9,7 Hz, # 4), 10,37 (s, 1H, # 12), 10,66 (s, 1H, # 13)
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 178

11.3.2 Veretherungen mit 3-Brom-1-propanol (Williamson-Ether-Synthese)

11.3.2.1 Synthese von 7-(Hydroxypropoxy)cumarin (50)

5,25 g (32 mmol) 7-Hydroxycumarin **(48)** und 8,30 g (60 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 100 mL Aceton suspendiert. Die Suspension wurde zum Rückfluss erhitzt und 4,31 g (32 mmol) 3-Brom-1-propanol **(49)** über einen Tropftrichter zugegeben. Nachfolgend wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC kontrolliert. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und 100 mL destilliertes Wasser zugegeben. Danach wurde dreimal mit je 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten Extrakte wurden zweimal mit je 300 mL Wasser gewaschen. Abschließend wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. 7,00 g **50** wurden in Form eines weißen, feinkristallinen Feststoffs erhalten.



Molare Masse:	220,22 g/mol
Summenformel:	C ₁₂ H ₁₂ O ₄
Ausbeute:	quantitativ
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ [ppm] = 2,04 (m, 2H, # 14), 3,82 (d, 2H, # 15), 4,10 (m, 2H, # 13), 6,20 (d, 1H, # 3), 6,75 (s, 1H, # 7, 9), 7,29 (s, 1H, # 10), 7,56 (d, 1H, # 4)

11.3.2.2 Synthese von 5,7-Di(hydroxypropoxy)cumarin (55)

5,00 g (28 mmol) 5,7-Dihydroxycumarin (54) und 15,52 g (112 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 200 mL Aceton suspendiert. Die Suspension wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung aus 7,80 g (56 mmol) 3-Brom-1-propanol (49) in 50 mL Aceton über einen Tropftrichter zugegeben. Nachfolgend wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC kontrolliert. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und 200 mL destilliertes Wasser zugegeben. Danach wurde dreimal mit je 200 mL Dichlormethan extrahiert. Die gesammelten Extrakte wurden zweimal mit je 300 mL Wasser gewaschen. Abschließend wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. 8,20 g 55 wurden in Form eines weißen, feinkristallinen Feststoffs erhalten.



Molare Masse:	294,30 g/mol
Summenformel:	C ₁₅ H ₁₈ O ₆
Ausbeute:	quantitativ
¹ H-NMR:	$(500 \text{ MHz}, \text{CDCl}_3, \text{TMS}) \delta \text{ [ppm]} = 2,04 \text{ (m, 4H, # 14, 19), 3,82 (d, 4H, J)}$ = 6,3 Hz, # 15, 20), 4,10 (m, 4H, # 13, 18), 6,10 (d, 1H, J = 9,8 Hz, # 3), 6,25 (s, 1H, # 7), 6,36 (s, 1H, # 9), 7,88 (d, 1H, J = 9,8 Hz, # 4)
MS (ESI) m/z:	[M ⁺ +H] = 295,3

11.3.2.3 Synthese von 3,4-Di(hydroxypropoxy)-1-nitrobenzen (60)

5,00 g (32 mmol) 4-Nitrocatechol (**59**) und 17,69 g (128 mmol) wasserfreies Kaliumcarbonat wurden in 200 mL Aceton suspendiert. Die Suspension wurde zum Rückfluss erhitzt und eine Lösung aus 8,9 g (64 mmol) 3-Brom-1-propanol (**49**) in 50 mL Aceton über einen Tropftrichter zugegeben. Nachfolgend wurde für 24 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels DC kontrolliert. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und 200 mL destilliertes Wasser zugegeben. Danach wurde dreimal mit je 200 mL Chloroform extrahiert. Die gesammelten Extrakte wurden zweimal mit je 300 mL Wasser gewaschen. Abschließend wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. 4,34 g **60** wurden in Form eines blass gelben, feinkristallinen Feststoffs erhalten.



11.3.3 Methacrylierungen in der Mikrowelle

11.3.3.1 Synthese von Cumarin-7-propoxymethacrylat (51)

1 g (4,5 mmol) 7-(Hydroxypropoxy)cumarin (**50**) wurden in einer 10 mL Druckviole in 3 g (19,5 mmol) Methacrylsäureanhydrid (**43**) suspendiert. Die Viole wurde mit einem Septum verschlossen und eine Fiberoptik zur Temperaturkontrolle durch das Septum in die Reaktionsmischung eingeführt. Danach wurde für 30 min bei einer Leistung von 50 W im Mikrowellenreaktor unter starkem Rühren auf 150°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit wenig Ethylacetat vermischt und mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus drei Teilen Hexan und einem Teil Ethylacetat verwendet. **51** wurde als zweite Fraktion erhalten. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und es konnten 1,17 g **51** in Form eines weißen, feinkristallinen Feststoffs isoliert werden.



Molare Masse:	288,29 g/mol
Summenformel:	$C_{16}H_{16}O_5$
Ausbeute:	~ 90%
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ [ppm] = 1,88 (s, 3H, # 21), 2,14 (m, 2H, J = 6,15 Hz # 14), 4,06 (t, 2H, # 15), 4,29 (t, 2H, J = 6,15 Hz # 13), 5,51 (s, 1H, # 20), 6,04 (s, 1H, # 20), 6,20 (d, 1H, J = 9,46 Hz # 3), 6,75 (s, 1H, # 7), 6,78 (d, 1H, J = 8,51 Hz, # 9), 7,29 (d, 1H, J = 8,51 Hz, # 10), 7,56 (d, 1H, J = 9,46, # 4)
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 288

11.3.3.2 Synthese von Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) (56)

1 g (3,3 mmol) 5,7-Di(hydroxypropoxy)cumarin (55) wurden in einer 10 mL Druckviole in 3 g (19,5 mmol) Methacrylsäureanhydrid (43) suspendiert. Die Viole wurde mit einem Septum verschlossen und eine Fiberoptik zur Temperaturkontrolle durch das Septum in die Reaktionsmischung eingeführt. Danach wurde für 30 min bei einer Leistung von 50 W im Mikrowellenreaktor unter starkem Rühren auf 150°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit wenig Ethylacetat vermischt und mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus zwei Teilen Hexan und einem Teil Ethylacetat verwendet. 56 wurde als zweite Fraktion erhalten. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und es konnten 850 mg 56 in Form eines weißen, feinkristallinen Feststoffs isoliert werden.



Molare Masse:	430,45 g/mol
Summenformel:	$C_{23}H_{26}O_8$
Ausbeute:	~ 60%
¹ H-NMR:	(500 MHz, DMSO-d6) δ [ppm] = 1,94 (m, 6H, # 30, 31), 2,21 (m, 2H, # 14, 21), 4,23-4,27 (m, 4H, # 15, 22), 4,31-4,37 (m, 4H, # 13, 20), 5,74 (s, 2H, # 27, 29), 6,11 (s, 2H, # 27, 29), 6,26 (d, 1H, J = 9,77 Hz # 3), 6,59 (s, 1H, # 7), 6,67 (s, 1H, # 9), 8,10 (d, 1H, J = 9,77 Hz, # 4)
GC-MS (EI) m/z:	[M ⁺] = 430
11.3.3.3 Synthese von 1-Nitrobenzen-3,4-di(propoxymethacrylat) (61)

1 g (3,7 mmol) 3,4-Di(hydroxypropoxy)-1-nitrobenzen **(60)** wurden in einer 10 mL Druckviole in 3 g (19,5 mmol) Methacrylsäureanhydrid **(43)** suspendiert. Die Viole wurde mit einem Septum verschlossen und eine Fiberoptik zur Temperaturkontrolle durch das Septum in die Reaktionsmischung eingeführt. Danach wurde für 30 min bei einer Leistung von 50 W im Mikrowellenreaktor unter starkem Rühren auf 150°C erhitzt. Nach Ablauf der Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit wenig Ethylacetat vermischt und mittels Flash-Chromatographie aufgereinigt. Als Laufmittel wurde ein Gemisch aus zwei Teilen Hexan und einem Teil Ethylacetat verwendet. **61** wurde als zweite Fraktion erhalten. Das Lösemittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und das Produkt nachfolgend im Ölpumpenvakuum getrocknet. Es konnten 600 mg **61** in Form eines gelblichen, feinkristallinen Feststoffs isoliert werden.



Molare Masse:	407,41 g/mol
Summenformel:	C ₂₀ H ₂₅ NO ₈
Ausbeute:	~ 40%
¹ H-NMR:	(500 MHz, CDCl ₃ , TMS) δ [ppm] = 1,87 (s, 6H, # 26, 27), 2,18 (m, 2H, # 9, 16), 4,12 (m, 4H, # 10, 17), 4,30 (m, 4H, # 8, 15), 5,50 (s, 2H, # 23, 25), 6,04 (s, 2H, # 23, 25), 6,85 (d, 1H, J = 7,88 Hz # 3), 7,68 (s, 1H, # 6), 7,83 (d, 1H, J = 7,88 Hz # 4)

11.4 Synthese der Linsenmaterialien (67) und (68)

11.4.1 Synthesebeispiel 1 – hydrophiles Copolymer (67)

Zur Herstellung des hydrophilen Materials wurden HEMA (62), THFFMA (65), 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) (44) und Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) (56) gemischt und im Wasserbad bei etwa 30°C gerührt bis eine homogene Mischung erhalten wurde. Danach wurde die Reaktionsmischung für ca. 10 min mit Stickstoff entgast. Aufgrund der Bifunktionalität der Absorbermoleküle 44 und 56 wurde auf eine Zugabe eines weiteren Vernetzers verzichtet. Die genaue Monomerzusammensetzung ist Tabelle 11-1 zu entnehmen.

Tabelle 11-1. Monomerzusammensetzung des hydrophilen Coporymers (67)			
Komponente	Masse [g]	Massenanteil [Gew.%]	
HEMA (62)	29,236	83,53	
THFFMA (65)	5,159	14,74	
4-Nitrophenylimino-	0.056	0 16	
di(2'-ethylmethacylat) (44)	0,000	0,10	
Cumarin-5,7-di(propoxy-	0 525	15	
methacrylat) (56)	0,020	.,0	

Tabelle 11-1: Monomerzusammensetzung des hydrophilen Copolymers (67)

Durch Zugabe von 24,5 mg (0,07 Gew.%) 2,2-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) als Radikalstarter wurde die Polymerisation eingeleitet. Die Polymerisationsmischung wurde mit Hilfe einer Spritze in geeignete Polymerisationsformen überführt und für 24 h bei 70°C polymerisiert. Die Polymerblanks wurden aus den Polymerisationsformen entnommen und diese zur Entfernung sämtlicher verbliebener Restmonomere für 48 h bei 125°C und 5,5 * 10² mbar im Vakuumtrockenschrank nachbehandelt. Es wurde ein klares, elastisches und gelbes Polymer erhalten.

T _g [°C]	98,1°C
Wassergehalt [Gew.%]	28,5
E-Modul [N/mm²]	1,39
Brechungsindex	1,439

11.4.2 Synthesebeispiel 2 – hydrophobes Copolymer (68)

Zur Herstellung des hydrophoben Materials wurden HEMA (62), THFFMA (65), 4-Nitrophenylimino-di(2'ethylmethacrylat) (44) und Cumarin-5,7-di(propoxymethacrylat) (56) gemischt und im Wasserbad bei etwa 30°C gerührt bis eine homogene Mischung erhalten wurde. Danach wurde die Reaktionsmischung für ca. 10 min mit Stickstoff entgast. Aufgrund der Bifunktionalität der Absorbermoleküle 44 und 56 wurde auf eine Zugabe eines weiteren Vernetzers verzichtet. Die genaue Monomerzusammensetzung ist Tabelle 11-2 zu entnehmen.

Komponente	Masse [g]	Massenanteil [Gew.%]	
THFFA (66)	5,503	78,62	
THFFMA (65)	1,376	19,65	
4-Nitrophenylimino- di(2'-ethylmethacylat) (44)	0,0112	0,16	
Cumarin-5,7-di(propoxy- methacrylat) (56)	0,105	1,50	

Tabelle 11-2: Monomerzusammensetzung des hydrophoben Copolymers (68)

Durch Zugabe von 5 mg (0,07 Gew.%) 2,2-Azobis(2,4-dimethylvaleronitril) als Radikalstarter wurde die Polymerisation eingeleitet. Die Polymerisationsmischung wurde mit Hilfe einer Spritze in geeignete Polymerisationsformen überführt und für 24 h bei 70°C polymerisiert. Die Polymerblanks wurden aus den Polymerisationsformen entnommen und diese zur Entfernung sämtlicher verbliebener Restmonomere für 48 h bei 125°C und 5,5 * 10⁻² mbar im Vakuumtrockenschrank nachbehandelt. Es wurde ein klares, elastisches und gelbes Polymer erhalten.

T _g [°C]	5,0°C
E-Modul [N/mm ²]	0,84
Brechungsindex	1,58

11.5 Extraktionsversuche zu den Linsenmaterialien 67 und 68

Um den ungebundenen Anteil der Absorbermoleküle **44** und **56** nach der Polymerisation zu bestimmen wurden jeweils zwei Polymerblanks für 7 Tage in 40 mL Methanol eingelegt. Die erhaltenen Extrakte wurden UV-photometrisch untersucht und die Höhe der Absorption am Absorptionsmaximum der jeweiligen Filterkomponente bestimmt.

Eine Quantifizierung der Absorberkonzentrationen war unter Zuhilfenahme von Kalibriergeraden möglich. Dazu wurden fünf Standardlösungen mit Konzentrationen von 0,1 mmol/L, 0,05 mmol/L, 0,025 mmol/L, 0,0125 mmol/L und 0,00625 mmol/L vermessen und durch lineare Regression die Konzentrationsabhängigkeit der Absorption ermittelt. Im Falle von **44** wurde eine Messwellenlänge von 382 nm und im Falle von **56** eine Messwellenlänge von 328 nm verwendet. Die erhaltenen Kalibriergeraden sind nachfolgend abgebildet.



Abbildung 11-2: Kalibriergerade des Violettabsorbers 44 bei einer Wellenlänge von 328 nm



Abbildung 11-3: Kalibriergerade des UV-Absorbers 56 bei einer Wellenlänge von 382 nm

Bei Kenntnis des Gewichts des Polymerblanks sowie der Massenanteile der Absorbermoleküle an der Gesamtformulierung, lässt sich der prozentuale Anteil der ausgewaschenen Filtermoleküle quantitativ bestimmen. Eine Zusammenstellung der Messergebnisse für das hydrophile Linsenmaterial (67) enthält Tabelle 11-3. Die Messergebnisse für das hydrophobe Synthesebeispiel (68) sind in Tabelle 11-4 zusammengefasst.

Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 56 [mmol/L]	Stoffmenge 56 [mmol]	Masse 56 [mg]	Anteil 56 ungebunden [%]
328	0,135	9,241 * 10 ⁻³	0,369 * 10 ⁻³	0,159	1,046
Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 44 [mmol/L]	Stoffmenge 44 [mmol]	Masse 44 [mg]	Anteil 44 ungebunden [%]
382	0,024	1,365 * 10 ⁻³	0,546 * 10 ⁻⁴	0,020	1,239

Tabelle 11-3: Bestimmung des ungebundenen Anteils von 56 und 44 hydrophiles Copolymer (67)^{*}

*zur Ermittlung der Kenngrößen wurden folgende Probenparameter verwendet: Masse Polymerblank = 1,01425 g; Massenanteil **56** = 1,5 Gew.%; Massenanteil **44** = 0,16 Gew.%

Wellenlänge [nm]	Absorption	Konzentration 56 [mmol/L]	Stoffmenge 56 [mmol]	Masse 56 [mg]	Anteil 56 ungebunden [%]
328	0,074	5,065 * 10 ⁻³	2,026 * 10 ⁻⁴	0,087	0,486
Wellenlänge		Konzentration	01.5		Anteil 44
[nm]	Absorption	44 [mmol/L]	Stoffmenge 44 [mmol]	Masse 44 [mg]	ungebunden [%]

Tabelle 11-4: Bestimmung des ungebundenen Anteils von 56 und 44 hydrophobes Copolymer (68)

*zur Ermittlung der Kenngrößen wurden folgende Probenparameter verwendet: Masse Polymerblank = 1,19576g; Massenanteil **56** = 1,5 Gew.%; Massenanteil **44** = 0,16 Gew.%

11.6 Zug/Dehnungs-Messungen der Linsenmaterialien 67 und 68

Im Rahmen von Zug/Dehnungs-Messungen wurden die E-Moduln der ophthalmologischen Zusammensetzungen ermittelt. Diese lassen sich nach dem Hooke`schen Gesetz (siehe Kapitel 9.1.2) aus der Anfangssteigung des Zug/Dehnungsdiagramms ermitteln und wurden automatisch bestimmt.

Die Zugexperimente wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Die Prüfkörper hatten dabei eine Länge von 50 mm, eine Breite von 10 mm und eine Dicke von 3 mm. Im Falle des hydrophilen Copolymers (67) wurden die Prüfkörper für 48 Stunden in destilliertem Wasser vorgequollen. Die in Tabelle 11-5 zusammengefassten Messparameter wurden vorgegeben.

Parameter	hydrophil 67	hydrophob 68
Abstand der Einspannpunkte	40 mm	30 mm
Zuggeschwindigkeit	10 mm/min	20 mm/min
Vorkraft	10 N	10 N

Tabelle 11-5: Messparameter der Zug/Dehnungs-Versuche

Die ermittelten Messkurven der Copolymere 67 und 68 sind nachfolgend dargestellt.



Abbildung 11-4: Zug/Dehnungsdiagramm des hydrophilen Linsenmaterial (67) bei Raumtemperatur



Abbildung 11-5: Zug/Dehnungs-Diagramm des hydrophoben Linsenmaterials (68) bei Raumtemperatur

Über die Vierfachbestimmung gemittelt lag der E-Modul des hydrophilen Linsenmaterials **67** bei 1,39 N/mm². Für das hydrophobe Linsenmaterial **68** wurde ein E-Modul von 0,84 N/mm² ermittelt.

12 Literaturverzeichnis

- [42] Grehn, F., Augenheilkunde, 30. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2008, 3.
- [43] Grehn, F., Augenheilkunde, 30. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2008, 144.
- [44] Thylefors, B., Negrel, A.D., Pararajasegaram, R., Dadzie, K.Y. Bulletin of the World Health Organization 1995, 73, 115-121.
- [45] www. Augenoperationen.de/grauer-star.aspx
- [46] Kohnen, T., Die kongenitale Katarakt, Der Ophthalmologe 2007, 550-551.
- [47] Taylor, H.R., West, S.K., Rosenthal, F.S., Munoz, B., Newland, H.S., Abbey, H., et al. The New England Journal of Medicine 1988, 319, 1429-1433.
- [48] Kelly, S.P., Thornton, J., Edwards, R., Sahu, A., Harrison, R. Journal of Cataract Refractive Surgery 2005, 31, 2395-2404.
- [49] Kottler, U.B., Dick, H.B., Augustin, A.J. Der Ophthalmologe, 2003, 190-196.
- [50] Auffrath, G.U., Apple, D.J. *Der Ophthalmologe*, **2001**, 1017-1028.
- [51] Allen, D., Cataract, *Clinical Evidence* **2005**, 14, 762-767.
- [52] Prajna, N.V., Chandrakanth, K.S., Kim, R., Narendran, V., Selvakumar, S., Rohini, G., et al. American Journal of Ophthalmology 1998, 125, 14-25.
- [53] Snellingen, T., Evans, J.R., Ravilla, T., Foster, A., Surgical investigations for age related cataract, *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2002**, 2.
- [54] Minassian, D.C., Rosen, P., Dart, J.K., Reidy, A., Desai, P., Sidhu, M. British Journal of Ophthalmology **2001**, 85, 822-829.
- [55] Gillies, M, Brian, G., La Nuzze, J., Le Mesurier, R., Moran, D., Taylor, H., et al. Archives of Ophthalmology **1998**, 116, 90-92.
- [56] Schmidbauer, J.M., Pandey, S.K., Apple, D.J., Auffarth, G.U., Ma, L., Werner, L., Escobar-Gomez, M., Vargas, L.G. Der Ophthalmologe, 2001, 98, 1036-1043.
- [57] Ridley, H. The British Journal of Ophthalmology **1960**, 44, 705-712.
- [58] Ridley, H. The British Journal of Ophthalmology **1952**, 36, 113-122.
- [59] Ridley, H. Lancet **1952**, 1, 118-121.
- [60] Werner, L.P., Legelais, J.M., Werner, J.P. Journal Francais d'Ophthalmolgie 1999, 22, 492-501.
- [61] Eisenmann, D., Jakobi, F.K., Dick, B., Jakobi, K.W., Pabst, W. *Klinisches Monatsblatt der Augenheilkunde* **1996**, 208, 270-272.
- [62] Legelais, J.M., Werner, L., Renard, G. *Journal Francais d'Ophthalmologie* **2001**, 24, 309-318.

- [63] Blaydes, J.E. Developments in Ophthalmology **1989**, 18, 107-110.
- [64] Grehn, F., Augenheilkunde, 30. Auflage, Springer Medizin Verlag, 2008, 157.
- [65] Benz, P.H., Intraocular lens, PCT Int. Appl. 1999, WO 99/56672
- [66] Benz, P.H. PCT Int. Appl. 2005, WO 2005/047349 A1
- [67] Auffarth, G.U., Dick, H.B. Der Ophthalmologe 2001, 98, 127-137.
- [68] Ahern, K., Bio Techniques 2006, 40 (2), 133.
- [69] www.augenzentrum.eu
- [70] www.augenarztpraxis.info/bilder/Pfizer/trockene_amd.jpg
- [71] www.ocunet.de/patienten/amd.html
- [72] AREDS report No. 8, Archieves of Ophthalmology 2001, 119, 1417-1436.
- [73] Schmidt-Erfurth, U. Klinische Monatsblätter der Augenheilkunde 1998, 213, 11-15.
- [74] Sickenberg, M., Schmidt-Erfurth, U., et al. Archives of Ophthalmology 2000, 118, 327-336.
- [75] http://de.wikipedia.org/wiki/Bild:Electromagnetic_spectrum_c.svg
- [76] Boettner, E.A., Wolter, J.R. Investigative Ophthalmology & Visual Sciences 1962, 776-783.
- [77] Norren, D.V., Vos, J.J. Vision Research **1974**, 14, 1237-1244.
- [78] Zuclich, J.A. Current Eye Research 1984,3, 27-34.
- [79] Burkle, A. Eye 2001, 15, 371-375.
- [80] Boulton, M., Rozanowsaka, M., Rozanowski, B. Journal of Photochemistry and Photobiology B 2001, 64, 144-161.
- [81] Mainster, M.A., Turner, P.L., Photic retinal injury and safety. In: Ryan, S.J., Ogden, T.E., Hinton, D.R., Schachat, A.P., eds. *Retina* Vol. 2, 3rd edition, St. Louis, 2001, 1797-1809.
- [82] Shaban, H., Richter, C. Biological Chemistry 2002, 383, 537-545.
- [83] Ben-Shabat, S., Itagaki, Y., Jockusch, S., Sparrow, J.R., Turro, N.J., Nakanishi, K. *Angewandte Chemie* **2002**, 114, 842-844.
- [84] Toyoda, Y., Thomson, L.R., Langner, A., Craft, N.E., Garnett, K.M., Nichols, C.R., Cheng, K.M., Dorey, C.K. *Investigative Ophthalmology & Visual Sciences* **2002**, 43, 1210-1221.
- [85] http://acrysof-restor.de/acrysof-restor/blaulichtfilter.htm
- [86] Mainster, M.A., The spectra, classification, and rationale of ultraviolet-protective intraocular lenses, *American Journal of Ophthalmology* **1986**,102, 727-732.
- [87] Sparrow, J., Miller, A.S., Zhou, J. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2004, 30, 873-878.
- [88] Merbs, S.L., Nathans, J. Nature 1992, 356, 433-435.
- [89] Stockmann, A., Sharpe, L.T., Merbs, S., et al. *Methods in Enzymology* **2000**, 316, 626-650.
- [90] Wald, G. Science 1945, 101, 653-659.

- [91] Griswold, M.S., Stark, W.S. Vision Research 1992, 32, 1739-1743.
- [92] Mainster, M.A. British Journal of Ophthalmology 2006, 90, 784-792.
- [93] Brainard, G.C., Hanifin, J.P., Greeson, J.M., et al. *Journal of Neurosciences* **2001**, 21, 6405-6412.
- [94] Thapan, K., Arendt, J., Skene, D.J. Journal of Physiology 2001, 535, 261-267.
- [95] Hankins, M.W., Lucas, R.J. Current Biology 2002, 12, 191-198.
- [96] Dacey, D.M., Liao, H.W., Peterson, B.B., et al. Nature 2005, 433, 749-754.
- [97] van de Kraats, J., van Norren, D. Journal of Cataract and Refractive Surgery 2007, 33, 879-887.
- [98] Williams, D.H., Fleming, I., *Strukturaufklärung in der organischen Chemie*, 6. überarbeitete Auflage, Georg Thieme Verlag, **1991**, 2.
- [99] Bergmann, L., Schaefer, C., *Lehrbuch der Experimentalphysik*, Band 3: Optik, 9. Auflage, de Gruyter, **2004**
- [100] Elias, H., *Makromoleküle*, Band 4: Anwendungen von Polymeren, 6. vollständig überarbeitete Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2003**, 514.
- [101] Braun, D., Cherdron, H., Ritter, H., *Polymer Synthesis: Theory and Practice*, 3. Auflage, Springer Verlag, **2001**, 12.
- [102] persönliche Mitteilung durch Frau Dr. Kreiner
- [103] Nemoto, N., Miyata, F., Nagase, Y., Abe, J., Hasegawa, M., Shirai, Y., *Macromolecules* 1996, 29, 2365-2371.
- [104] Nemoto, N., Nagase, Y., Abe, J., Matsushima, H., Shirai, Y., Takamiya, N., *Macromolecular Chemistry and Physics* **1995**, 196, 2237-2249.
- [105] Christen, H.R., Vögtle, F., Organische Chemie, Band 1, 1. Auflage, Salle + Sauerländer, **1988**, 743ff.
- [106] DeMartino, R.N., East, A.J., Calundann, G.W., Bismethacrylate monomers and polymers exhibiting nonlinear optical response, *PCT Int. Appl.* **1988**, EP 0321891 A2
- [107] Thieme Chemistry (Hrsg.): *Römpp Online.* Version 3.3. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2008 Stichwortsuche Umbelliferon
- [108] von Pechmann, H. Berichte der deutschen Chemischen Gesellschaft 1884, 17, 929-936.
- [109] Melliou, E., Magiatis, P., Mitaku, S., Skaltsounis, A.L., Chinou, E., *Journal of Natural Products* **2005**, 68, 78-82.
- [110] Hucklenbroich, S., Diplomarbeit, Synthese hydrophiler optischer Materialien, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Lehrstuhl für Präparative Polymerchemie, **2008**
- [111] Leyers, S., Diplomarbeit, Synthese hydrophober optischer Materialien, Heinrich Heine Universität Düsseldorf, Lehrstuhl für Präparative Polymerchemie, **2008**
- [112] Kooperationspartner Carl Zeiss Meditec, Henningsdorf
- [113] Das Transmissionsspektrum wurde von der Carl Zeiss Meditec zur Verfügung gestellt