HEINRICH HEINE
UNIVERSITÄT DÜSSELDORF

Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie

Lehrstuhl für Präparative Polymerchemie

Suprastrukturen modifizierter Polysaccharide durch hydrophobe Wechselwirkungen in Wasser

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Dipl. Chem.
Bernd-Kristof Müller
aus Düsseldorf

Düsseldorf, November 2010

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

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

Referent:	Herr Prof. Dr. Dr.h.c. H. Ritter
Koreferent:	Herr Priv.-Doz. Dr. K. Schaper

Tag der mündlichen Prüfung: 24. November 2010

"Alles ist ein Wunder und es ist ein Wunder, dass man sich beim Baden nicht auflöst."

Pablo Picasso

Die letzten Jahre, die ich mit der vorliegende Arbeit verbracht habe, machten mir auch deshalb Spaß, weil sie sich in einem frohsinnigen und kollegialen Umfeld abspielten. Daher gilt mein Dank all denen, mit denen ich in dieser Zeit zusammengearbeitet habe. Mein besonderer Dank gilt:

Meinem Lehrer, Herrn Prof. Dr. Dr.h.c. Helmut Ritter, für die Betreuung dieser Dissertation. Besonders aber für viele fruchtbare und kreative und manchmal kontroverse Diskussionen, die vielen motivierenden Worte und den Freiraum für manchen „Blick über den Tellerrand“. Der Austausch hat nicht nur zum Gelingen der Arbeit beigetragen sondern prägt auch maßgeblich mein Bewusstsein für die Verantwortung als Wissenschaftler.

Herr Dr. Menz und allen Mitarbeitern der Fa. Pharmpur danke ich für die fruchtbare und kontinuierliche Kooperation. Das stete gegenseitige Interesse und der offene Austausch haben die Begeisterung für die Arbeit stark gefördert. Zudem danke ich für die finanzielle Unterstützung.

Frau Dr. Mina Tabatabai danke ich für die Unterstützung meiner Arbeit durch ein hohes Maß an Vertrauen, viele Seiten gelesenen Texts und die Rolle des advocatus diaboli bei mancher schnellen Idee.

Taina Trellenkamp danke ich für Stunden des Brainstorming, für ihr Polymer Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD) und für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Herr Priv.-Doz. Dr. Klaus Schaper danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Müller, B.-K.; Ritter, H. „Organic nanoparticles from hyperbranched polyglycerol with a surface densely capped with β-cyclodextrin“, *in Vorbereitung*.

Müller, B.-K.; Ritter, H. „Scrutinizing ITC-study on the formation of inclusion complexes of nonionic surfactant Triton X-100 and cyclodextrins“, *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, **2010**, *akzeptiert*.

weitere Veröffentlichungen:

Ritter, H.; Tabatabai, M.; Müller, B.-K. „Polymers containing covalent bounded and supramolecular attached cyclodextrins as side groups“ in *Supramolecular Polymer Chemistry*, Harada, A. (Ed.), Wiley-VCH, Weinheim, **2010**, *im Druck*.

Müller, B.-K.; Ritter, H.; Kim, Y.K.; Menz, D.-H. „Classification of Ophthalmic Viscoelastic Devices using the Weissenberg Number“, P-SU-179, **2010**.

Kurzzusammenfassung

Die vorliegende Arbeit berichtet über die Synthese und Komplexbindungseigenschaften von organischen Nanopartikeln, deren Oberfläche dicht mit β-Cyclodextrin (βCD) modifiziert ist. Eine einfache und effiziente Herstellung dieser βCD-Strukturen auf Basis von hyperverzweigtem Polyglycerol und *mono*-6^I-Azido-6^I-desoxy-βCD wird vorgestellt. Schlüsselschritt zur dichten Oberflächenmodifikation war die Azid-Alkin-*Click*-Reaktion.

Die hergestellten βCD-Nanopartikel sind multifunktionelle hochgeordnete supramolekulare Wirtmoleküle. Ihre Eignung für die Bildung assoziativer Komplexe nach dem Wirt-Gast-Prinzip wurde im Folgenden untersucht.
Durch Isotherme-Titrationscalorimetrie mit Kaliumadamantylcarboxylat wurde gezeigt, dass alle βCD-Kavitäten der Partikel für Gastmoleküle zugänglich sind. Untersuchungen mit Kongorot als Gastmolekül mit zwei Bindungsstellen stellten die strukturelle Rigidität der Partikel unter Beweis. Hier wurde die Bildung von *pseudo*-Chelatkomplexen beobachtet, die zu einer supramolekularen Vernetzung der βCD-Partikel führte. Durch Zugabe des nichtionischen Tensids Triton® X-100 zur wässrigen Lösung der βCD-Nanopartikel konnte eine stabile Oberflächenmodifizierung mit Poly(ethylenoxid)-Ketten erreicht werden. Dieses Experiment zeigt, dass die Herstellung von unterschiedlichen organischen Nanopartikeln auf Basis der hier präsentierten βCD-Partikel durch supramolekulare Oberflächenmodifikation prinzipiell möglich ist.
In rheologischen Studien zur Bildung kolloidaler Lösungen durch supramolekulare Partikel aus endgruppenfunktionalisiertem Poly(ethylenglycol) (PEG) und den βCD-Partikeln wurde gezeigt, dass das Fließverhalten des Systems vollständig durch die Wahl dreier Parameter gesteuert werden kann: Zahl der βCD-Moleküle auf dem Nanopartikel, mittlere Molmasse des PEGs und die Komplexbildungskonstante von βCD und der an PEG gebundenen Endgruppe.
Durch Mischung der βCD-Nanopartikel mit Gelatine wurden schließlich thermosensitive Partikel gebildet, die bei Temperaturen unterhalb der Körpertemperatur Dimensionen im μm-Bereich besaßen. Durch Aufheizen auf über 37 °C konnten diese Aggregate reversibel in die Größenordnung von wenigen hundert Nanometern degradiert werden.

Ein weiterer Teil der Arbeit berichtet über Suprastrukturen gemischter nichtionischer Celluloseether in Wasser am Beispiel von Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) und Hydroxyethylmethylcellulose (HEMC). Es wurde gefunden, dass einige Chargen von HPMC und HEMC zum Teil ausgedehnte sternförmige Aggregate bilden. Wässrige Lösungen eines Großteils der Proben enthielten jedoch vornehmlich sehr kleine Aggregate. Für den Aufbau der Suprastrukturen konnte kein Zusammenhang mit mittlerer Molmasse oder Substitutionsgrad der Celluloseether nachgewiesen werden.

Abstract

The present thesis reports the synthesis and complexation ability of organic nanoparticles whose surface is densely capped with β-cyclodextrin (βCD). A both simple and efficient synthesis is presented which was based upon hyperbranched polyglycerol as a core molecule. Dense capping with βCD was achieved by azide-alkyne-*click*-reaction with *mono*-6^I-azido-6^I-desoxy-βCD.

The thus produced multifunctional and highly structured βCD-nanoparticles are convenient host-molecules in supramolecular host guest-complexes. This was proved in further studies presented below.
By isothermal-titration calorimetry with potassium-1-adamantylcarboxylate it was shown that all βCD-cavities on the particles were available for guest molecules. Investigations with congo red as a guest molecule with two binding sites proved the structural rigidity of the particles. Here, the formation of *pseudo*-chelate complexes was observed, leading to a supramolecular network of the particles. By addition of the nonionic tenside Triton® X-100 to the aqueous solution of the βCD-nanoparticles, a stable surface modification with poly(ethylene oxide) could be achieved. This experiment confirmed that the formation of versatile organic nanoparticles based on the presented βCD-particles is possible in principle by supramolecular surface modification.
Rheological studies of colloidal solutions from supramolecular particles of poly(ethylene glycol) (PEG) modified with hydrophobic end groups and βCD-nanoparticles revealed that the flow behavior of the system could be controlled completely by the choice of three parameters: the number of βCD-molecules bonded to a particle, the average molecular weight of PEG and the dissociation constant of βCD and the end group of the modified PEG-species.
Finally, by mixing βCD-nanoparticles and gelatin, supramolecular thermosensitive particles were formed which had a dimension of several μm below body temperature. By heating above 37 °C these particles were degraded reversibly to some hundred nanometers.

Another part of this thesis reports on suprastructures of nonionic cellulose ethers in water. As nonionic cellulose ethers, hydroxyethyl methylcellulose (HEMC) and hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) were employed. It was found that some lots of HPMC and HEMC formed extended star-shaped aggregates. However, aqueous solutions of most of the samples contained only small aggregates. No correlation of the formation of large aggregates and the average molecular weight or degree of substitution was found.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis i

Abkürzungsverzeichnis vii

Verbindungsverzeichnis ix

1 Einleitung 1

1.1 Supramolekulare Chemie - Ein Schlüsselprinzip in funktionellen Biomolekülen 1

1.2 Grundprinzipien hydrophober Wechselwirkungen ungeladener Moleküle 5

1.3 Hydrophobe Wechselwirkungen zum Aufbau von Netzwerken und anderer Suprastrukturen aus synthetischen Makromolekülen 6

1.4 Polysaccharide 9

1.4.1 Cellulose 10

1.4.2 Cyclodextrin 14

2 Aufgabenstellung 17

3 Allgemeiner Teil 19

3.1 Organische Nanopartikel auf Basis von hyperverzweigtem Polyglycerol mit einer dicht mit βCD funktionalisierten Oberfläche 19

3.1.1 Motivation 19

3.1.2 Theoretische Überlegungen zur Synthesestrategie 21

3.1.3 Modelluntersuchung zur Optimierung der Funktionalisierungsdichte 24

3.1.4 Synthese von βCD-funktionalisiertem hyperverzweigtem Polyglycerol 27

3.1.5 Funktionalisierungsdichte und Form von βCD-HPG 32
3.1.6 Komplexbildungsstudien zur Strukturaufklärung von βCD-HPG 34
3.1.6.1 Komplexierungsfähigkeit der HPG gebundenen βCD-Moleküle 34
3.1.6.2 *pseudo*-Chelatkomplexe von Kongorot und βCD-HPG . . 36
3.1.7 Weitere Komplexbildungsstudien mit βCD-HPG 42
3.1.7.1 Oberflächenmodifikation mit Polyethylenoxid - Wirt/Gast-Komplexe von βCD-HPG und Triton® X-100 42
3.1.7.1.1 ITC-Studie zur Bildung von Komplexen von Triton® X-100 und CD 47
3.1.7.2 Steuerung der Größe von supramolekularen Nanopartikeln über die Komplexbildungskonstante - Superstrukturen von βCD-HPG und endgruppenfunktionalisiertem PEG 56
3.1.7.3 Thermosensitive Suprastrukturen von Gelatine/βCD-HPG-Aggregaten 64
3.2 Supramolekulare Strukturen gemischter nichtionischer Celluloseether in Wasser 70
3.2.1 Motivation 70
3.2.2 Überblick über den Stand der Forschung 70
3.2.3 Strukturuntersuchung supramolekularer Aggregate von HPMC und HEMC in verdünnter und konzentrierter Lösung 74

4 Zusammenfassung und Ausblick **81**

5 Experimenteller Teil **87**
5.1 Materialien 87
5.2 Geräte und Methoden 87
5.3 Synthesen 90

Anhang **I**
A Ergänzende Daten zu Abschnitt 3.1 I
B Ergänzende Daten zu Abschnitt 3.2 VI

Abbildungsverzeichnis IX

Tabellenverzeichnis XV

Literaturverzeichnis XVII

Abkürzungsverzeichnis

χ	Stoffmengenverhältnis
ΔG	freie Enthalpie
ΔH_b	Bindungsenthalpie
ΔS_b	Bindungsentropie
η_0	Nullviskosität
η_p	Plateauviskosität
$\overline{DS}$	Substitutionsgrad, *eng: degree of substitution*
$\overline{N}_{agg}$	gewichtete mittlere Aggregationszahl
$\overline{M}_n$	Zahlenmittel des Molekulargewichts
$\overline{P}_n$	mittlerer Polymerisationsgrad
θ	Elliptizität
d_h	hydrodynamischer Durchmesser
E_A	Fließaktivierungsenergie
f	hydrophobe Fragmentkonstante
G'	Speichermodul
G''	Verlustmodul
K	Komplexbildungskonstante
n	Stöchiometriefaktor
N_{agg}	durchschnittliche Aggregationszahl
R	Abstand
R_g	Gyrationsradius
T	Temperatur
$T_{H\rightleftharpoons K}$	Helix-Knäuel Übergangstemperatur
βCD-Azid	*mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin
βCD-Azid$_2$	6-Diazido-6-didesoxycycloheptamaltose
$\dot{\gamma}$	Schergeschwindigkeit
b	breit
d	Dublett

m	Multiplett
s	Singulett
t	Triplett
Azid-Alkin-*Click*	Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditon
BSA	Bovin Serum Albumin
C*	kritische Überlappungskonzentration
CAC	kritische Aggregationskonzentration
CD	Cyclodextrin
CMC	kritische Mizellbildungskonzentration, *eng: critical micelle concentration*
cwGelatine	Gelatine von der Haut von Kaltwasserfischen
DB	Verzweigungsgrad, *eng: degree of branching*
DHB	2,5-Dihydroxybenzoesäure
DLS	dynamische Lichtstreuung
DNA	Desoxyribonucleinsäure, *eng: desoxyribuncleic acid*
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EPR	verbesserte Permeabilität und Retention, *eng: enhanced permeability and retention*
ESI	Elektrospray-Ionisation
GPC	Gelpermeationschromatographie
HASE	hydrophobe, alkalisch quellbare Emulsion, *eng: hydrophobic alkali-swellable emulsion*
HEMC	Hydroxyethylmethylcellulose
HLW	hydrophob-lipophile Wechselwirkungen
HPG	hyperverzweigtes Polyglycerol
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HRTEM	hochauflösende Transmissions-Elektronen-Mikroskopie, *eng: high-resolution transmission electron microscopy*
IG-^{13}C-NMR	*inverse gated decoupling* ^{13}C-NMR
ITC	isotherme Titrationscalorimetrie
LCST	untere kritische Löslichkeitstemperatur, *eng: lower critical solution temperature*
MALDI	Matrix unterstützte Laser Desorption/Ionisierung, *eng: matrix assisted laser desorption/ionisation*
MALS	statische Mehrwinkel-Lichtstreuung, *eng: multi angle light scattering*

NNLS-Algorithmus	Non-Negative-Least-Squares Algorithmus
PD	Polydispersität
PEG	Polyethylenglycol
PEO	Polyethylenoxid
RI	Brechungsindex, *eng: refractive index*
ROMBP	ringöffnende multiverzweigende Polymerisation, *eng: ring opening multi branching polymerisation*
TOF	Flugzeit, *eng: time of flight*
Tosyl-βCD	*mono*-6^{I}-Tosyl-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin

Verbindungsverzeichnis

1 β-Cyclodextrin
2 hyperverzweigtes Polyglycerol
3a *mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin
3b 6-Diazido-6-didesoxy-β-cyclodextrin
4 Propargylbromid (80 wt-% Lösung in Toluol)
5 *mono*-6^{I}-Tosyl-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin
6 Natriumazid
7 Tosylchlorid
8 Dipentaerithritol
9 3-(3-(3-(Prop-2-inyloxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)prop-1-in
10 *per*-βCD-dipentaerithritol
11 βCD-HPG
12 Glycidol
13 2-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol
14 Alkin-HPG
15 Adamantylcarboxylat
16 Kongorot
17 Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD)
18 Triton® X-100
19a α,ω-Di-(4-chlorphenyl)-PEG ($\overline{M}_n$=5.970 $g \cdot mol^{-1}$)
19b α,ω-Dicyclohexyl-PEG ($\overline{M}_n$=5.970 $g \cdot mol^{-1}$)
19c α,ω-Diadamantyl-PEG ($\overline{M}_n$=5.970 $g \cdot mol^{-1}$)
19d α,ω-Di-(4-chlorphenyl)-PEG ($\overline{M}_n$=9.400 $g \cdot mol^{-1}$)
19e α,ω-Dicyclohexyl-PEG ($\overline{M}_n$=9.400 $g \cdot mol^{-1}$)
19f α,ω-Diadamantyl-PEG ($\overline{M}_n$=9.400 $g \cdot mol^{-1}$)
20 Gelatine von der Haut von Kaltwasserfischen
21 HPMC E4M
22 HPMC E10M
23 HPMC K15M
24 HPMC K100M

25 HEMC (*tech.*)
26 Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl)
27 Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat
28 Natrium-L(+)-ascorbat

1 Einleitung

Diese Arbeit berichtet über den Aufbau von Überstrukturen aus modifizierten Polysacchariden durch supramolekulare hydrophobe Wechselwirkungen. Die Einleitung gibt einen kurzen Überblick über supramolekulare Prinzipien sowie die verwendeten Materialien.

1.1 Supramolekulare Chemie - Ein Schlüsselprinzip in funktionellen Biomolekülen

„Supramolekulare Chemie ist die Chemie der intermolekularen Bindungen unter Berücksichtigung der Strukturen und Funktionen der Einheiten, die durch Assoziation von mindestens zwei chemischen Spezies gebildet werden.“ (Jean-Marie Lehn in seinem Nobelpreisvortrag 1987)[1]

Im Jahr 1987 wurde den drei Chemikern Donald J. Cram, Jean-Marie Lehn und Charles J. Pederson für die „Entwicklung und Verwendung von Molekülen mit Strukturspezifischen Wechselwirkungen von hoher Selektivität“ der Nobelpreis in Chemie verliehen. Die Idee selbstorganisierende Suprastrukturen aus synthetischen Molekülen durch molekulare Erkennung aufzubauen war dabei stark von der Natur inspiriert.[2] Beispielsweise ist die nichtkovalente Basenpaarung der Desoxyribonucleinsäure (*eng: desoxyribuncleic acid*, **DNA**) Ursache für die Bildung ihrer doppel-helicalen Struktur. Triebkräfte sind vor allem Wasserstoffbrückenbindungen und π-π Wechselwirkungen. Die biologische Aufgabe der DNA, Erbgut zu speichern und zu transferieren, ist dabei eng mit der supramolekularen Struktur verknüpft.[3] Neben der DNA sind Protein-Substrat-Komplexe vielleicht die besten Beispiele für molekulare Erkennung. Bereits zum Ende des 19. Jahrhunderts hatte Emil Fischer hierfür die Metapher des Schlüssel-Schloss-Prinzips gewählt.[4] Die Ursache für diese selektive Assoziation beider Spezies ist eine komplexe Mischung nichtkovalenter Wechselwirkungen und Solvatisierungs/Desolvatisierungs-Prozesse.[3, 5]

Der Einfluss dieser Wechselwirkungen lässt sich sehr gut an der intensiv untersuchten Bildung der Tertiärstruktur von Proteinen studieren. Entsprechend der „thermodynamischen Hypothese“ sind Tertiärstrukturen, wie sie im Beispiel in Abbildung 1.1

gezeigt sind, tatsächlich thermodynamisch stabil.[6] Eine Änderung der Umgebungsbedingungen, z.B. der Salzkonzentration der wässrigen Lösung, Temperaturerhöhung oder Lösungsmittelwechsel, kann allerdings zur Zerstörung der Überstruktur führen. Die Proteine verlieren damit ihre biologische Funktion, weshalb der Prozess als Denaturierung bezeichnet wird. Wird unter den geänderten Umgebungsbedingungen tatsächlich nur die Tertiärstruktur verändert, die Primärstruktur aber beibehalten, ist der Prozess reversibel.[7]

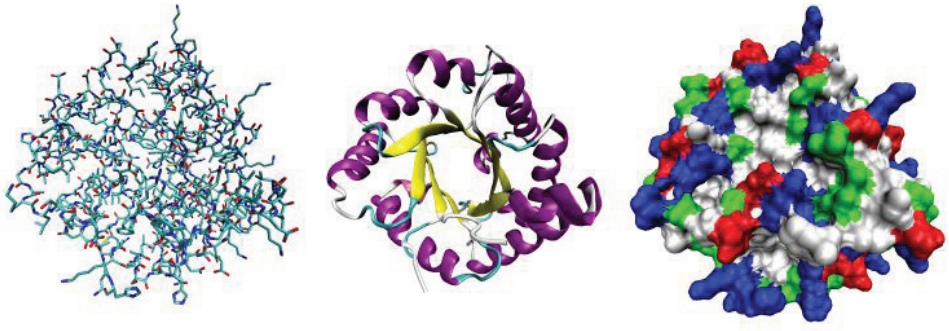


Abbildung 1.1: Drei Ansichten der Tertiärstruktur einer monomeren Einheit des Proteins Triose Phosphatisomerase (PDB ID 1TIM). Von links nach rechts: dreidimensionales Stäbchenmodell der chemischen Struktur; Darstellung der Sekundärstruktur; Oberfläche der Tertiärstruktur mit Einfärbungen entsprechend der lokalen Polarität: in rot Bereiche mit Säureresten, in blau Bereiche mit basischen Resten, in grün polare Bereiche und in weiß unpolare Bereiche.[8]

Als Folge der „thermodynamischen Hypothese“ kann der Übergang zwischen dem strukturierten und denaturierten Protein als Gleichgewichtsprozess beschrieben werden. Die Lage des Gleichgewichts hängt von der freien Enthalpie (ΔG) ab. Beiträge hierzu liefern vor allem elektrostatische Wechselwirkungen, Wasserstoffbrückenbindungen, Van-der-Waals-Wechselwirkungen und der hydrophobe Effekt. Die Kräfte sind dabei jeweils unterschiedlich in ihrer Stärke und der Abstandsabhängigkeit.

Elektrostatische Wechselwirkungen sind weitreichende Wechselwirkungen, z.B. zwischen zwei ionischen Gruppen oder einer ionischen Gruppe und einem Dipol. Obwohl sie relativ stark sind und die Wirkung nur wenig vom Abstand (R) abhängt ($< R^{-3}$), leisten ionische Wechselwirkungen nur einen schwachen Beitrag zu ΔG. Ursache ist die eher geringe Anzahl an geeigneten Gruppen im Protein.
Wasserstoffbrücken liegen in ihrer Abstandsabhängigkeit auf der Grenze zu den weitreichenden Kräften. Die freigesetzte Energie pro *mol* Wasserstoffbrücken liegt im Bereich von $20-60\ kJ \cdot mol^{-1}$ und ist damit relativ hoch. Auch ist die Anzahl an Wasserstoffbrücken in einem Protein bedeutend. Allerdings haben neuere Untersuchungen gezeigt, dass der Energieunterschied zum denaturierten Zustand trotz des großen Energiebeitrags meist gering ist. Hier ist das umgebende Medium von essentieller Bedeutung: die polaren Wassermoleküle können ebenfalls als Partner in Wasser-

stoffbrücken agieren und konkurrieren damit mit den intramolekularen Wasserstoffbrücken. Folglich sind Wasserstoffbrücken ebenfalls nicht die maßgebliche Triebkraft bei der Bildung der Tertiärstruktur.
Van-der-Waals-Wechselwirkungen sind schwach und zählen mit einer Abstandsabhängigkeit von R^{-6} zu den nah wirkenden Kräften. Allerdings wirken sie zwischen allen Molekülen, solange sie sich nur nah genug kommen. Ähnlich wie die Wasserstoffbrücken tragen Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwar zur Stabilität der Tertiärstruktur bei, sind aber ebenfalls nicht die Triebkraft für die strukturspezifische Aggregagtion.[7, 9]

Den wesentlichen Beitrag zu einem negativen Wert für die freie Enthalpie erbringt der hydrophobe Effekt. Dieser beschreibt den entropischen Gewinn, der durch die Verringerung der hydrophoben Oberfläche des Proteins gegenüber dem Solvens (in der Regel Wasser) erlangt wird. Die Wassermoleküle bilden eine dichte Solvathülle um die gelösten Proteine und verlieren dadurch ihre Translationsfreiheitsgrade. Auch die Rotation der Wassermoleküle ist stark eingeschränkt und zwar umso mehr, je hydrophober das solvatisierte Substrat ist. Assoziieren die hydrophoben Aminosäurereste, wird die Solvensschicht freigesetzt. Zu den rückgewonnenen Freiheitsgraden tritt zudem die bessere Möglichkeit für die Wassermoleküle, Wasserstoffbrücken zu bilden. Diese liefern aber, wie oben beschrieben, einen großen Energiegewinn. Der hydrophobe Effekt ist also weniger eine ungünstige enthalpische Wechselwirkung als eher eine Wasseraffinität.[5, 7, 10]

Der wesentliche Effekt, der dem Aufbau einer definierten Tertiärstruktur entgegenwirkt, ist der Verlust an Entropie. Mit der Ordnung helicaler oder Faltblatt-Strukturen der Proteinsequenzen nimmt die Rotationsfreiheit der Sequenzen gegeneinander stark ab. Zudem führt die dichte Struktur zu einer starken sterischen Hinderung der Bewegung der Aminosäurereste. Da der Entropiebeitrag aber stark temperaturgewichtet in ΔG einfließt, ist leicht zu erkennen, warum es bei erhöhten Temperaturen oft zu Denaturierungsprozessen kommt.
In jedem Fall ist die Bildung der Tertiärstruktur ein sensibles Gleichgewicht. Aufgrund der Vielzahl konkurrierender Prozesse ist ΔG meist nur schwach negativ und keine Art der Wechselwirkung sollte bei der Diskussion außer Acht gelassen werden.[7]

Proteine stellen, aufgrund der Diversität ihrer strukturellen Einheiten ein komplexes Modell für nichtkovalente Bindungen dar. Doch gerade die Konkurrenz aller möglichen Wechselwirkungen in einem einzigen Molekül ist hilfreich, um die Gewichtung der Beiträge der einzelnen Kräfte abschätzen zu können. So lassen sich die hier diskutierten Ergebnisse problemlos auf die Prinzipien der supramolekularen Chemie übertragen. Beispielsweise beruht das Prinzip der Protein-Protein-Erkennung ebenfalls im Wesentlichen auf dem hydrophoben Effekt.[5] Die DNA-Helix, die lange Zeit als Resultat der Wasserstoffbrücken zwischen den Basenpaaren betrachtet wurde, wird zu

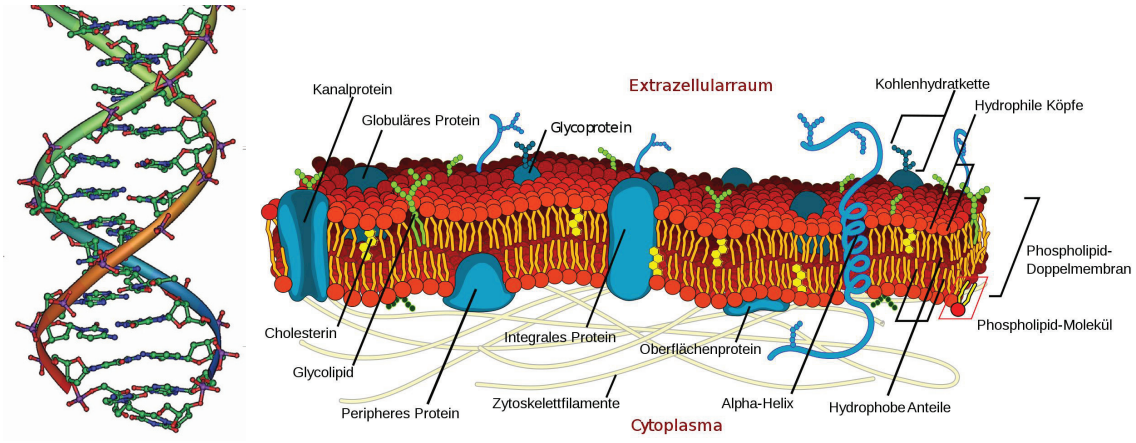


Abbildung 1.2: *Links*: Abschnitt der DNA-Doppelhelix.[11] *Rechts*: Schematische Darstellung der Zellmembran.[12]

einem enormen Teil durch Stapeleffekte der aromatischen Nukleotide stabilisiert.[3]
Auch weniger geordnete Suprastrukturen werden in der Natur gebildet: So bilden Lipide z.B. die Zellmembran, die ein differenziertes Zellmilieu gewährleistet. Wiederum ist bei der Bildung dieser Lipiddoppelschicht der hydrophobe Effekt die treibende Kraft. Die Van-der-Waals-Wechselwirkungen innerhalb der Membran sind allerdings wenig gerichtet. Dadurch kann die Zellmembran im Modell als zweidimensionales Fluid beschrieben werden. Dieses Modell ermöglicht z.B. die Erklärung für die Perturbation der Membran durch Membranproteine (Abbildung 1.2).[13]
Neben den Lipiden sind Gallensalze bedeutende amphiphile Biomoleküle, die in Säugetieren vorkommen. Ihre Aufgabe ist, unpolare Biomoleküle wie Cholesterol, Lipide, Fettsäuren und fettlösliche Vitamine in den wässrigen Körperflüssigkeiten löslich zu machen. Die Funktion ist wiederum eng mit der Struktur und dem Aggregationsverhalten verknüpft. Gallensalze sind Derivate des Cholesterols. In der Regel handelt es sich um Cholsäure. Basis dieses Flächenamphiphils ist das Steroidgerüst, das auf seiner konkaven Seite durch Hydroxygruppen hydrophilen Charakter besitzt. Die konvexe Seite ist hingegen hydrophob. Diese besondere Struktur reduziert die Neigung zur Selbstorganisation in Mizellen. Zudem verhindert diese Struktur die Wechselwirkung mit der Lipiddoppelschicht. Gleichzeitig sind sie hervorragend geeignet, mit den ausgedehnten und teilweise strukturstabilen hydrophoben Zielmolekülen zu assoziieren.[14]

Diese wenigen Beispiele verdeutlichen die Vielfalt supramolekularer Strukturen in der Natur. Es wird auch deutlich, wie stark die Funktionen der Überstrukturen von den Strukturen der molekularen Bausteine abhängig sind.

1.2 Grundprinzipien hydrophober Wechselwirkungen ungeladener Moleküle

Das Zusammenspiel von Van-der-Waals-Wechselwirkungen und dem hydrophoben Effekt ist eine der wichtigsten Triebkräfte für die Bildung von Aggregaten, Mizellen, Vesikeln und lebenden Zellen. Seit langer Zeit werden diese, als hydrophob-lipophile Wechselwirkungen (**HLW**) bezeichneten Kräfte am Beispiel von niedermolekularen organischen Molekülen untersucht. Besonderes Interesse gilt dabei den Aggregaten aus vollständig hydrophoben Molekülen. 1988 hat Xi-Kui Jiang einige Grundprinzipien für HLWs zwischen unpolaren Molekülen formuliert, die in weiteren Studien noch vertieft wurden:[15, 16]

- Aggregate bezeichnen die thermodynamisch begünstigten Cluster ungeladener Moleküle in polaren Medien. Sie sind damit von typischen Mizellen zu unterscheiden, die aus ionischen Tensiden gebildet werden. Daher besitzen Aggregate auch keine Stern-Doppelschicht. Der Übergang zwischen typischen Aggregaten und typischen Mizellen ist allerdings fließend.
- Aggregate sind gegenüber Mizellen deutlich weniger strukturiert.
- Die kritische Aggregationskonzentration (*eng: critical aggregation concentration*, **CAC**) ist in der Regel um Größenordnungen kleiner, als die kritische Mizellbildungskonzentration (*eng: critical micelle concentration*, **CMC**). Typische Werte für CAC liegen im Bereich von 10^{-5} – 10^{-7} M.
- Die durchschnittliche Aggregationszahl (N_{agg}) von Mizellen beträgt gewöhnlich >40. N_{agg} von Aggregaten liegt hingegen meist unter 20.
- Tenside sind entweder Teil der Mizelle oder monomolekular gelöst. Unpolare Moleküle, die zur Aggregation neigen, weisen hingegen eine breite Verteilung von N_{agg} auf. Dabei spielen auch Dimere, Trimere, usw. eine wesentliche Rolle.

Für die Tendenz, dass eine hydrophile Substanz überhaupt aggregiert, gelten folgende Struktureffekte:[16]

- Die Hydrophobizität von Substanzen kann durch die von Rekker eingeführten $\sum f$-Werte abgeschätzt werden. Die f-Werte (hydrophobe Fragmentkonstante) leitet sich dabei vom Verteilungskoeffizienten an einer Octanol/Wasser-Grenzfläche ab. Für einzelne molekulare Fragmente können die jeweiligen f-Werte dann zur Gesamthydrophobizität aufaddiert werden.[17]
- Die Tendenz flacher Moleküle ohne Seitenkette zur HLW-getriebenen Aggregation ist tendenziell gering.

- Bereits aggregierte Moleküle zeigen eine größere Neigung zu weiterer Aggregation als monomolekular gelöste Moleküle gleicher Dimension.
- Verzweigungen reduzieren die Aggregationswahrscheinlichkeit.
- Spheroid-Strukturen zeigen eine deutlich geringere Tendenz zur Aggregation, was auf die eingeschränkte Möglichkeit der Strukturanpassung an Nachbarmoleküle zurückgeführt wird.
- Es existiert eine Beeinflussung der intramolekularen Kettenfaltung durch Nachbargruppen im Molekül. Beispielsweise rollt oder faltet sich eine lange Alkylkette zusammen, wodurch die Wechselwirkungen zu weiteren Molekülen gegenüber der ausgestreckten Form deutlich reduziert werden. Ist die Kette allerdings versteift, z.B. wie in ungesättigten Fettsäuren durch eine Doppelbindung, wird diese intramolekulare Wechselwirkung reduziert. Die Wahrscheinlichkeit zur Aggregation steigt dadurch.
  Dieser Effekt wird auch für die Ateriosklerose verantwortlich gemacht. Die entstehenden Ablagerungen bestehen zu über 70 % aus den ungesättigten Verbindungen Cholesterylstearat, Oleat und Linolat.[16]

Diese Prinzipien und Regeln ermöglichen es, die hydrophoben Wechselwirkungen zwischen ungeladenen Molekülen unmittelbar von der Struktur abzuleiten.

1.3 Hydrophobe Wechselwirkungen zum Aufbau von Netzwerken und anderer Suprastrukturen aus synthetischen Makromolekülen

1951 wurde von Strauss *et al.* das erste Beispiel für ein wasserlösliches Polymer mit hydrophoben Seitengruppen berichtet. Es handelte sich um Poly-(2-vinylpyridin), das in einer polymeranalogen Reaktion mit Dodecylketten modifiziert wurde. Dieses Polymer zeigte in wässriger Lösung eine deutliche Steigerung der Lösungsviskosität gegenüber reinem Poly-(2-vinylpyridin).[18] Seit dieser Zeit sind unzählige Arbeiten auf dem Gebiet assoziierender Polymere entstanden. Ihr vornehmlicher Nutzen liegt in der Steuerung der rheologischen Eigenschaften von wässrigen Lösungen. Assoziierende Polymere gelten inzwischen als eigenes Themenfeld der Polymerchemie.[19]

Hydrophob modifizierte Polymere zeigen in Abhängigkeit ihres strukturellen Aufbaus völlig unterschiedliche Eigenschaften. In Abbildung 1.3 sind die gängigen Varianten linearer Polymerarchitekturen von hydrophob modifizierten Polymeren wiedergegeben. Die Unterscheidung entsprechend dieser Architekturen ist hilfreich, da jeweils einige generelle Schlüsse für diese Strukturen gezogen werden können:

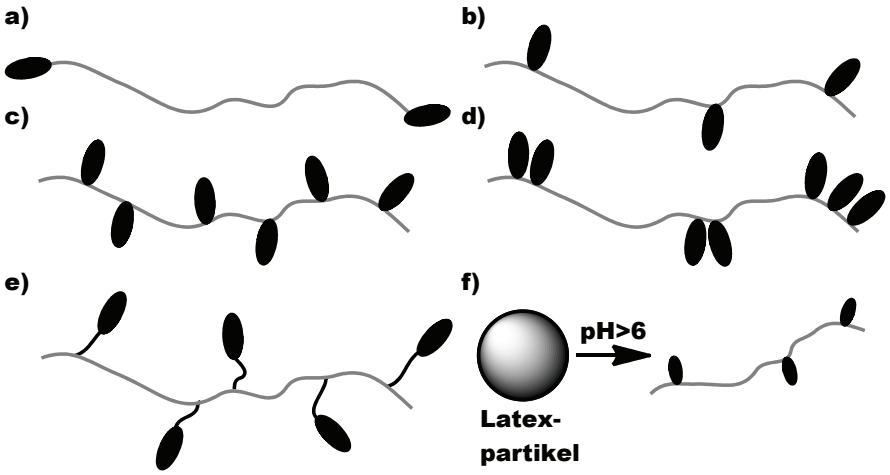


Abbildung 1.3: Mögliche Architekturen linearer assoziativer Polymere. Wahlweise ist das Polymerrückgrat (*grau*) hydrophil und die Modifizierungen (*schwarz*) hydrophob oder umgekehrt. a) Telechelepolymer; b) statistisches Copolymer; c) Kammpolymer; d) Büschelcopolymer; e) statistisches Copolymer mit Spacer; f) hydrophobes, alkalisch quellbares Emulsionspolymer (HASE-Polymer).[19]

Assoziierende Telechelepolymere gelten in ihrem Aggregationsverhalten als gut verstanden. Das rheologische Verhalten kann durch die Transienten-Netzwerk-Theorie beschrieben werden. Diese geht davon aus, dass die assoziativen Endgruppen Aggregate bilden, während die verbindenden Polymerketten zu einer elastischen Dämpfung beitragen (Abbildung 1.4). Werden die Polymerketten allerdings „überspannt“, dissoziieren die Aggregate und die Kette relaxiert. In Abhängigkeit der weiteren Beanspruchung kommt es dann zu einer Reorganisation des Netzwerkes.[20] Mit abnehmender Polymerkonzentration nimmt allerdings die Anzahl der Ketten, deren Endgruppen sich in verschiedenen Aggregationszentren befinden, ab. Statt dessen werden blumenartige Aggregate gebildet, die nicht mehr miteinander vernetzt sind.[19]

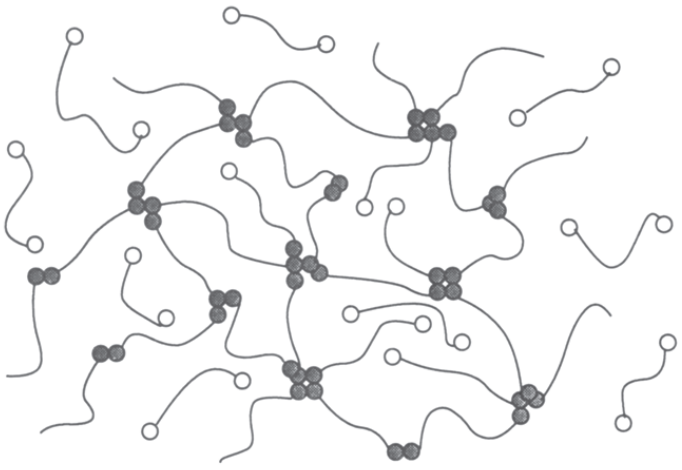


Abbildung 1.4: Schematische Darstellung des Transienten-Netzwerks.[20]

Polymere mit Verteilung der assoziativen Gruppen über das gesamte Polymerrückgrat bilden verlässlicher echte Netzwerkstrukturen. Dabei sind folgende Trends festzustellen: Durch Erhöhung des Substitutionsgrades (*eng: degree of polymerisation*, $\overline{DS}$) assoziativer Gruppen steigt die Viskosität bis zu einem Grenzwert an. Eine weitere Erhöhung von $\overline{DS}$ führt aber zu einem Einbruch der Viskosität. Ursache sind verstärkte intramolekulare Aggregationen.
Die Wahrscheinlichkeit für eine Interpolymer-Aggregation kann durch Spacergruppen erhöht werden. Einen ähnlichen Effekt hat die Struktur der Büschel-Polymere. Hier führen die unmodifizierten Kettensegmente zu einer größeren Wahrscheinlichkeit für die intermolekulare Aggregation.[19]
Einen großen Effekt können ionische Gruppen am Polymerrückgrat ausüben. Abhängig von der Ionenstärke oder dem pH-Wert kann das Gleichgewicht zwischen kompakten mizellaren Strukturen oder physiaklischen Netzwerken gesteuert werden. Einen Spezialfall bilden die hydrophoben, alkalisch quellbaren Emulsions- (*eng: hydrophobic alkali-swellable emulsion*, **HASE**) Polymere. Diese Polymere besitzen sowohl Carbonsäure- als auch Estergruppen in der Hauptkette. Im pH-Bereich <6 dimerisieren die Säuregruppen und die Polymere liegen als Latex-Partikel emulgiert im Lösemittel vor. Wird der pH-Wert erhöht, dissoziieren die Dimere und die Viskosität steigt infolge der intermolekularen Vernetzung dramatisch an.[19]
Auch auf kompliziertere Architekturen, wie verzweigte Polymere, Sternpolymere oder Dendrimere wurde das Konzept der unselektiven hydrophoben Aggregation angewendet.[19, 21–24] Zudem sind hydrophobe Wechselwirkungen von amphiphilen Blockcopolymeren von großem wissenschaftlichen und technischem Interesse. Die spannendste Verwendung ist vielleicht der Aufbau von Polymersomen. *ABA* Blockcopolymere mit hydrophilen Blöcken *A* und einem hydrophoben Block *B* können in Wasser künstliche Vesikel bilden. Diese Vesikel ähneln den Lipiddoppelschichten, sind aber wesentlich rigider. Ihre Fähigkeit, wasserlösliche Substanzen in ihren Hohlraum einzuschließen, macht Polymersome zu interessanten Materialien für den Wirkstofftransport.[25–27]

Neben den ungerichteten Wechselwirkungen (AA-Systeme) sind vor allem Polymere mit zwei komplementären assoziativen Gruppen von Interesse (AB-Systeme). Solche Polymere, deren Seitengruppen einander selektiv erkennen, sind in ihrem Aggregationsverhalten deutlich von den bisher diskutierten, hydrophob modifizierten Polymeren zu unterscheiden. Das Prinzip der „Wirt-Gast"-Komplexe, dass der Assoziation der Polymerketten zugrundeliegt, bedingt, dass geeignete Wirt-Moleküle zur Verfügung stehen. Hierfür wurden z.B. Enzyme (Gast: spezifisches Substrat oder komplementäres Protein) oder Antikörper (Gast: Antigen) an Polymere angebunden.[28] Die allergrößte Zahl solcher AB-Systeme basiert allerdings auf einer einzigen Molekülklasse: den Cyclodextrinen (**CD**s).
CDs sind hervorragende Wirtmoleküle, da sie preiswert und biologisch kompatibel

sind und eine unzählige Zahl von Gästen einschließen können (siehe Abschnitt 1.4.2). Aus diesem Grund werden bereits seit den späten 1960er Jahren CD-Polymere hergestellt. Die Möglichkeit der Netzwerkbildung aus CD-Polymeren und polymeren Gästen wird aber erst seit den 1990er Jahren untersucht. Inzwischen wächst die Zahl der Publikationen in diesem Feld der supramolekularen Polymerchemie rasant.[29–35]
Ein großer Durchbruch im Verständnis der Aggregation solcher polymeren AB-Systeme gelang der Gruppe um Semenov. Sie belegten die These, dass AB-Polymere oberhalb der kritischen Überlappungskonzentration in so genannten „Railway"-Komplexen aggregieren. Diese supramolekularen Strukturen bestehen aus zwei komplementären Polymerketten die über eine ganze Strecke Wirt-Gast-Komplexe miteinander bilden (Abbildung 1.5). Zur Vernetzung kommt es mit großer Wahrscheinlichkeit erst, wenn ein weiterer Strang parallel assoziierter Ketten kreuzt, so dass die Komplexbildungspartner ausgetauscht werden können. Eine solche Verzweigungstruktur wird von Semenov als „vierfacher Kreuzungspunkt" bezeichnet. Auf Grundlage dieses Modells lässt sich das rheologische Verhalten der gemischten AB-Polymersysteme vollständig simulieren.[36]

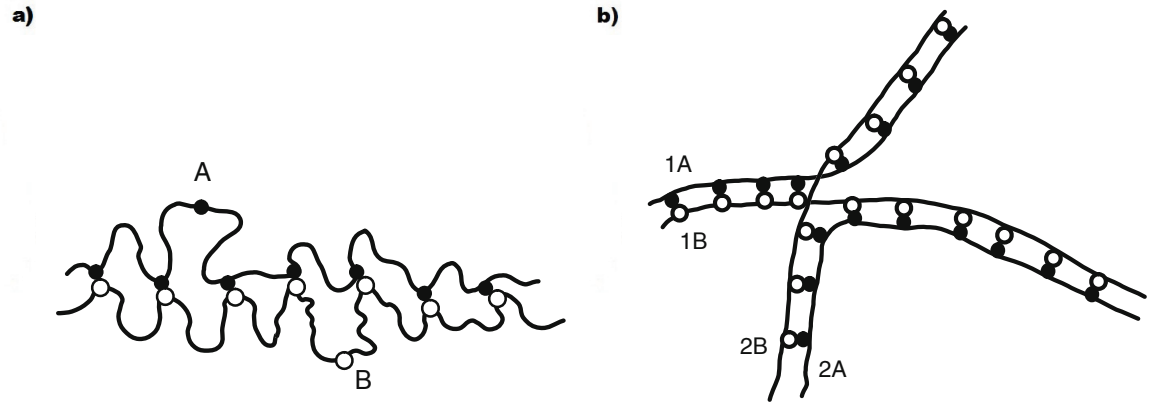


Abbildung 1.5: a) RailwayKomplex eines komplementären Systems aus Wirt- (A) und Gast- (B) funktionalisierten Polymeren; b) Vernetzung eines solchen AB-Systems durch einen "vierfachen Kreuzungspunkt".

Der Abschnitt kann nur einen sehr groben Überblick über die gezielte Verwendung hydrophober Wechselwirkungen in synthetischen wasserlöslichen Polymersystemen bieten. Detailliertere Angaben zu den in dieser Arbeit relevanten Polymersystemen erfolgen daher jeweils in den entsprechenden Abschnitten im Allgemeinen Teil.

1.4 Polysaccharide

Erneuerbare Rohstoffe wie Holz, Getreide, Fette und Öle werden vor dem Hintergrund der stetig wachsenden Nachfrage nach Energie und Basismaterialien für funktionel-

le Materialien immer wichtiger. Durch die aktuellen Diskussionen über sinkende Ölvorkommen und die globale Erwärmung erweckt dieses Thema wieder zunehmend Interesse.[37, 38]
Vom Betrachtungswinkel der Polymerchemie sind vor allem Polysaccharide ein viel versprechender Pool für neue Materialien. In der Natur existiert eine unzählige Vielfalt an Polysacchariden. Diese unterscheiden sich sowohl in ihrer chemischen Struktur als auch in ihren physikalischen Eigenschaften. Polysaccharide sind insbesondere im Bereich der wasserlöslichen Polymere interessant, wo sie als Gelierungsmittel, Verdicker, Emulgatoren, Wasserspeicher oder Suspendierungsmittel schon heute Verwendung finden.[39]
Aufgrund der Vielzahl unterschiedlicher Polysaccharide werden in dieser Einleitung nur die für die Arbeit relevanten Themen besprochen: Das sind Cellulose und Cyclodextrine.

1.4.1 Cellulose

Cellulose ist mit geschätzten 1,5 Billionen Tonnen jährlicher Bildung das häufigste organische Polymer. Die leichte Zugänglichkeit, z.B. aus Baumwolle oder durch Mercerisierung aus Holz, macht Cellulose zum bedeutendsten nachwachsenden Rohstoff. Durch den Sinneswandel in der Resourcennutzung wird seine Bedeutung in Zukunft weiter steigen.[40]

Die Celluloseketten sind durch β-1,4-glycosidisch verknüpfte Glucopyranosen aufgebaut. In Abbildung 1.6 ist diese Struktur, sowie der biologische und der synthetische Zugang dargestellt. Der polymere Aufbau der Cellulose durch kovalent gebundene Glucopyranoseeinheiten wurde ab 1920 von Hermann Staudinger aufgeklärt. Diese Arbeiten waren überhaupt der erste Beweis für polymere Moleküle und können somit als Beginn der Polymerwissenschaften verstanden werden.
Kobayashi *et al.* wiesen nach, dass eine β-1,4-Polyglucopyranose aus mindestens 20-30 Wiederholungseinheiten bestehen muss, um alle Eigenschaften von Cellulose zu besitzen. Eine Auflistung für die Polymerisationsgrade von Cellulose aus unterschiedlichen Quellen erfolgt in Tabelle 1.1.[40]

Tabelle 1.1: Polymerisationsgrade für Cellulose aus unterschiedlichen Quellen.[40]

Substrat	**Polymerisationsgrad**
Baumwoll- und andere Pflanzenfasern, Bakteriencellulose	800-10.000
Holzzellstoff	300-1.700
Regeneratfasern aus Cellulose	250-500
Mikrokristalline Cellulose durch partiellen Kettenabbau	150-300

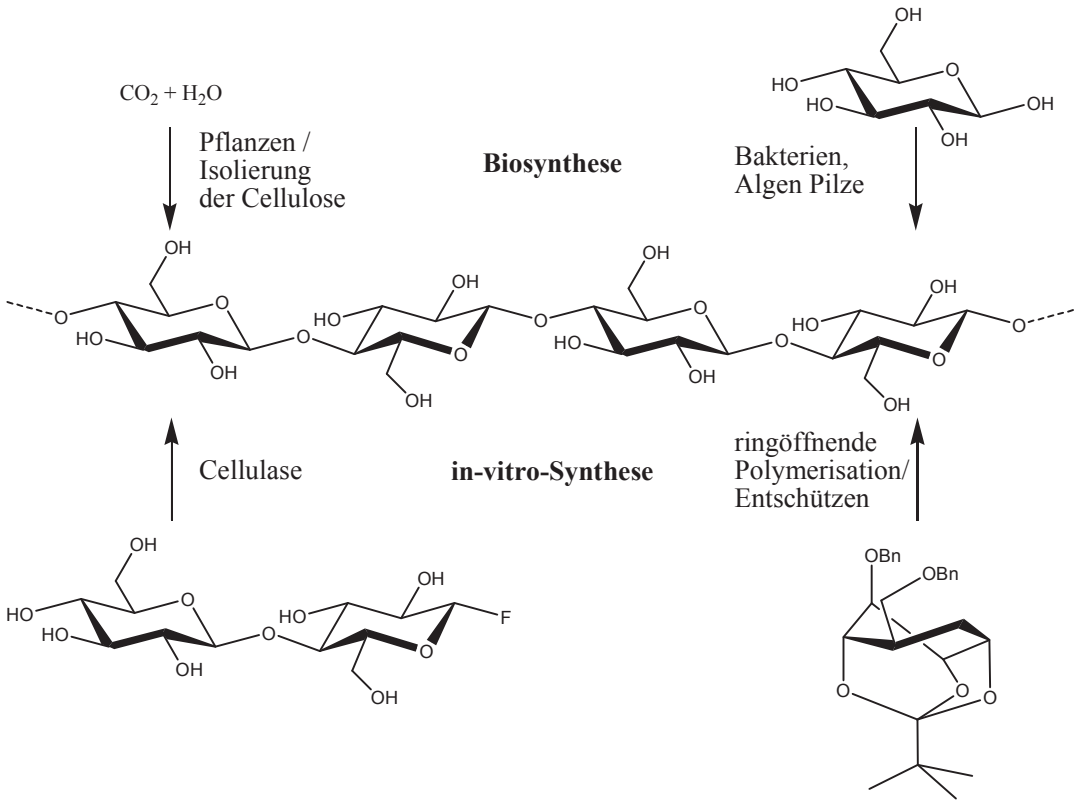


Abbildung 1.6: Natürlicher und synthetischer Zugang zu Cellulose. Der erste synthetische Zugang erfolgte 1995 durch Kobayashi et al. über das Cellubiosylfluorid.[40]

Die Eigenschaften von Cellulose sind durch Hydrophilie, Chiralität, gute Abbaubarkeit, insbesondere durch Mineralsäuren, und leichte chemische Modifizierbarkeit an den drei freien Hydroxygruppen pro Gluconeinheit gekennzeichnet. Die Hydroxygruppen haben durch ihre unterschiedliche Umgebung eine sehr unterschiedliche Reaktivität. So besitzt das Proton an C^2O die größte Acidität, während die Hydroxygruppe an C^6 die geringste sterische Hinderung erfährt und deshalb als bevorzugtes Nucleophil reagiert. Die Hydroxygruppe an C^3 besitzt entsprechend die geringste Reaktivität. Durch eine geeignete Reaktionsführung kann aber auch diese Funktion selektiv angesteuert werden.[40, 41]

Ein wesentliches Merkmal von Cellulose ist ihre weitgehende Unlöslichkeit in Wasser. Diese beruht auf der supramolekularen Struktur durch Bildung von intra- und intermolekularen Wasserstoffbrückenbindugen. Eine schematische Darstellung der Lösungszustände gibt Abbildung 1.7 wieder. Um Cellulose in Lösung zu bringen, sind eine Reihe von Lösungsmittelsystemen entwickelt worden. Das technisch Wichtigste ist sicherlich die Mercerisierung, bei der die Cellulose mit mindestens 10 molarer Natronlauge behandelt wird. In diesem Lösungsmittelsystem werden die Ketten allerdings nicht molekulardispers gelöst. Es verbleiben die so gennanten Fibrillen, also micellare Strukturen, die weiterhin durch Wasserstoffbrückenbindungen zusammengehalten werden. Lösungsmittelsysteme, bei denen eine vollständige Auflösung

der intermolekularen Strukturen erfolgt, sind z.B. Cuprammoniumhydroxid oder Dimethylacetamid/Lithiumchlorid. In jüngerer Zeit haben sich darüber hinaus ionische Flüssigkeiten, wie z.B. DMSO/Tetrabutylammoniumfluorid als sehr wirkungsvoll erwiesen.[40, 42, 43]

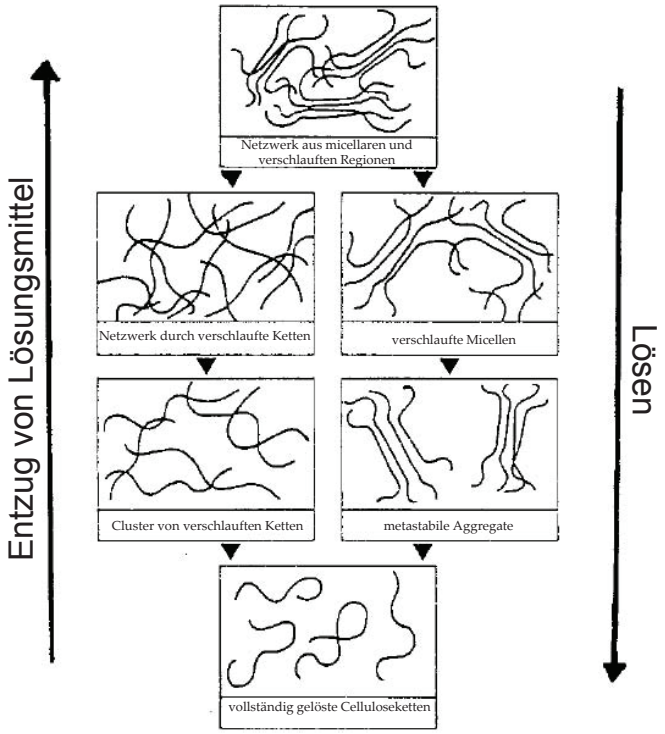


Abbildung 1.7: Strukturen von Cellulose und Cellulosederivaten in Lösung in Abhängigkeit von der Konzentration. In hoher Konzentration liegen sowohl micellare Bereiche als auch Verschlaufungen vor. Je nachdem, welche Domänen sich zunächst auflösen, beschreitet man den linken oder rechten Pfad des Schemas, bis schließlich molekulardispers gelöste Ketten vorliegen.[42]

Eine weitere Möglichkeit, Cellulose in Lösung zu bringen, ist die chemische Modifikation der Hydroxygruppen. Diese geschieht durch Veretherung oder Veresterung. Zwar werden hierfür meist hydrophobe Reste verwendet; Diese unterbinden jedoch die Bildung der Wasserstoffbrückenbindungen und damit den supramolekularen Strukturaufbau. Technisch bedeutende Cellulosederivate sind z.B. Nitrocellulose (auch Cellulosetrinitrat oder Schießbaumwolle), Celluloseacetat, Methylcellulose, 2-Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxyethylmethylcellulose (**HEMC**) oder Hydroxypropylmethylcellulose (**HPMC**).[40, 42, 44]
Insbesondere die Bedeutung der gemischten Celluloseether, wie HPMC und HEMC, nahm dabei in den vergangenen Jahren überproportional zu.[45] Hydroxypropylmethylcellulose wird durch Umsetzung von Cellulose mit Methylchlorid und durch ringöffnende Addition von Propylenoxid hergestellt (Abbildung 1.8). Die Herstellung von HEMC erfolgt analog unter Verwendung von Ethylenoxid anstelle von Propylenoxid.

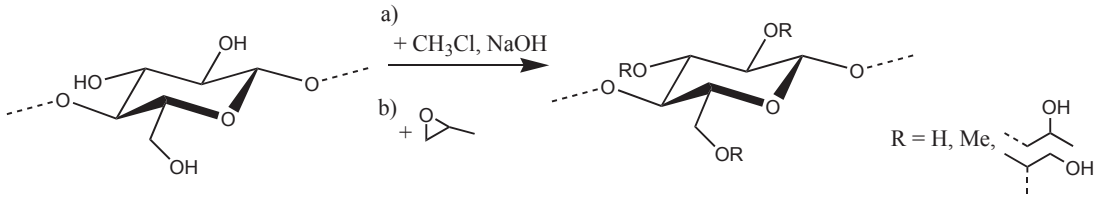


Abbildung 1.8: Technischer Zugang von HPMC über a) Williamson-Ethersynthese mit Methylchlorid und b) Addition von Propylenoxid. Die Funktionalisierung erfolgt statistisch entlang der Kette mit der Einschränkung, dass Regionen, in denen intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen erhalten bleiben, unterdurchschnittlich stark derivatisiert werden.

Die Eigenschaften von HPMC und HEMC definieren sich durch eine gute Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, hohe chemische Stabilität, toxische Unbedenklichkeit und gute Frost-/Taustabilität. Für die Anwendung als Verdicker von besonderer Bedeutung ist die Fähigkeit, die Viskosität von Flüssigkeiten zu steuern. Die Viskosität hängt dabei von der Konzentration und dem Zahlenmittel des mittleren Molekulargewichts ($\overline{M}_n$) der HPMC ab. Aus den Eigenschaften resultiert eine Reihe von Einsatzgebieten, von denen im folgenden einige technisch bedeutende Beispiele aufgeführt sind:

- Verdicker in Putzsystemen;
- Beimischung zu Bohrflüssigkeiten zur Steuerung der Rheologie z.B. bei Erdölbohrungen;
- Verwendung im Pharma-, Kosmetik- und Lebensmittelmarkt;

Bisher sehr widersprüchlich sind die Strukturvorschläge für HPMC und HEMC in wässriger Lösung. Viele Arbeitsgruppen gehen von individuell gelösten Ketten aus, die oberhalb der kritischen Überlappungskonzentration Verschlaufungen und zusätzliche hydrophobe Wechselwirkungen miteinander bilden.[44, 46–50] Hingegen sagen Fink *et al.* eine Aggregation der Celluloseetherketten zu Fransenmizellen voraus. Sie leiten diese Struktur vom Herstellungsverfahren ab. Die Synthese von Celluloseethern erfolgt aus nicht molekular gelösten Ketten. Für solche Bedingungen hat die Gruppe in Modellexperimenten eine statistische blockcopolymerartige Modifizierung erhalten. Diese führte durch die teilweise ehaltenen kristallinen Domänen zu der aggregierten Struktur der Frasenmizelle.[51] Schulz *et al.* wiesen per statischer Lichtstreuung sogar noch größere, eher globuläre Aggregate nach. Sie entwickelten für technische Celluloseether daher das Modell der aggregierten Fransenmizelle (Abbildung 1.9).[42]
Trotz der Vielzahl an Untersuchungen konnte bisher nicht aufgeklärt werden, welches Strukturmotiv tatsächlich das Fließverhalten der wässrigen Lösungen von gemischten nichtionischen Polysaccharidethern dominiert.

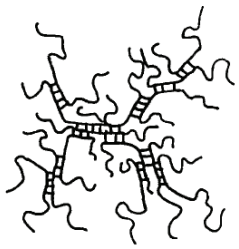


Abbildung 1.9: Modell einer Celluloseethermicelle, wie sie von Schulz *et al.* nachgewiesen wurde.[42]

1.4.2 Cyclodextrin

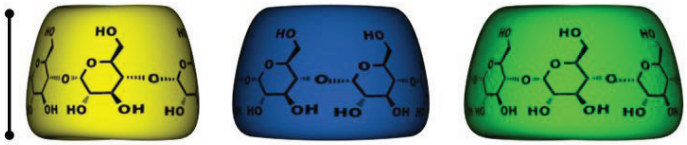
Seit der Beschreibung von Einschlußverbindungen von Cyclodextrinen (**CD**s) mit kleinen hydrophoben Molekülen durch Cramer *et al.* haben CDs eine rasante Entwicklung ihres Anwendungspotentials erlebt.[52] Waren sie zunächst nur als Transportmoleküle im hochpreisigen Markt der pharmazeutischen Anwendung interressant, werden sie heute in nahezu allen Bereichen des täglichen Lebens genutzt.

CDs wurden erstmals 1891 durch Villiers erwähnt, ließen sich damals jedoch nur als Nebenprodukt aus dem enzymatischen Abbau von Stärke isolieren. Die heutige breite Nutzung ermöglichte die Entwickelung der selektiv arbeitenden Cyclodextrin-Glycosyltransferasen, die CDs in hoher Reinheit und zu akzeptabelen Preisen für den Markt zugänglich machen.

CDs sind weiße kristalline Feststoffe. Die bedeutendsten Vertreter dieser Substanzklasse sind α-, β-,und γ-CD. Das griechische Präfix leitet sich aus der Struktur ab: Es handelt sich bei CDs um zyklische Oligomere aus 1,4-glycosidisch verknüpften α-Glucopyranoseeinheiten. Abhängig von deren Zahl erhalten sie das Präfix α- für 6, β- für 7 und γ- für 8 Glucopyranoseeinheiten. Der CD-Ring bildet eine konische Grundstruktur mit einer zur Mitte hin verengten röhrenförmigen Kavität. Dieser Hohlraum ist groß genug, um kleine Moleküle aufzunehmen. Zudem ist er durch die konformative Anordnung der Glucopyranosen, durch die alle hydrophilen Hydroxygruppen auf der Außenseite des hohlen Konusses angeordnet sind, hydrophob. Darüber hinaus führen die Hydroxymethylengruppen am C^5 der Glucopyranoseeinheiten zu einer Verengung des Durchmessers auf einer Seite der Kavität (Abbildung 1.10).

Neben nativem CD gibt es noch einige technisch bedeutende Derivate, deren Ursprung die Modifikation der Hydroxygruppen ist. Beispiele sind Acetyl-, Hydroxypropyl- und Methyl-CD. [53, 54]

Die außergewöhnlichste Eigenschaft von CDs ist die Bildung von Wirt-Gastkomplexen mit kleinen hydrophoben Molekülen (Abbildung 1.11). Die Triebkräfte für die Komplexierung der Gastmoleküle sind vor allem Van-der-Waals-Wechselwirkungen und der hydrophobe Effekt. Auch Wasserstoffbrückenbindungen am Rand der Kavität können eine Rolle spielen.[29, 53–56]



Name	αCD	βCD	γCD
Zahl der Gluco-pyranoseeinheiten	6	7	8
weitester Durchmesser	1.37 nm	1.53 nm	1.69 nm
Durchmesser der Kavität			
an den primären Hydroxygruppen	0.47 nm	0.60 nm	0.75 nm
an den sekundären Hydroxygruppen	0.53 nm	0.65 nm	0.83 nm

Abbildung 1.10: Überblick über die wichtigsten geometrischen Dimensionen von Cyclodextrinen (CDs).

Da die Kontaktfläche zwischen der CD-Kavität und dem Gastmolekül sehr groß sein kann, ist der Energiegewinn durch Van-der-Waals-Kräfte in den Wirt-Gast-Komplexen bedeutend für die Komplexstabilität. Weil die Kräfte aber mit R^{-6} abnehmen, ist damit die Übereinstimmung des Durchmessers des CD-Hohlraums und der des Gastes ein wichtiges Kriterium für eine Komplexbildung. Je genauer diese übereinstimmen, desto besser ist die nichtkovalente Wechselwirkung und entsprechend größer ist die Stabilität des Komplexes. Besonders stabil sind z.B. Komplexe von β-CD und Adamantan, da der Durchmesser der Kavität mit 0,62 nm ebenso groß ist, wie der Durchmesser des Adamantanmoleküls. Bei der Komplexierung zeigt ein tertiäres C-Atom des Adamantans aus dem Konus heraus, so dass an dieser Stelle eine Substitution durch einen beliebigen Rest erfolgen kann. Sterisch mäßig anspruchsvolle Reste beeinträchtigen die Stabilität des Komplexes dabei kaum. [57]

Infolge der eher schwachen Wechselwirkungskräfte sind die Komplexbildungskonstanten (K) selten größer als $5 \cdot 10^4\ M^{-1}$, meist sogar nur im Bereich von $1 \cdot 10^2 - 1 \cdot 10^3\ M^{-1}$.[55] Zum Vergleich: der Chelatkomplex eines Calcumions mit Ethylendiamintetraessigsäure (**EDTA**) hat einen Wert für $K = 2 \cdot 10^6\ M^{-1}$.[58]

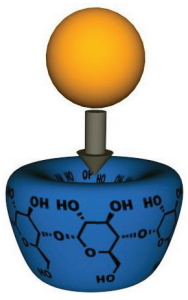


Abbildung 1.11: Schematische Darstellung der Komplexierung eines hydrophoben Moleküls durch βCD.

2 Aufgabenstellung

Wie in der Einleitung beschrieben, werden die Eigenschaften supramolekularer Systeme im wesentlichen durch die Struktur der molekularen Bausteine beeinflusst.
Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher eine neue Klasse organischer Nanopartikel synthetisiert werden, deren Oberfläche dicht mit Cyclodextrin bedeckt ist (Abbildung 2.1). Solche Nanopartikel wurden in der Literatur bisher nicht beschrieben. Sie stellen damit eine völlig neue Struktur in komplementär assoziierenden Wirt-Gast-Systemen dar. In einem weiteren Schritt sollten daher die Effekte der Grundstruktur des neuen Nanopartikels auf die Eigenschaften supramolekularer Systeme untersucht werden.
Entsprechend gliederte sich die Aufgabe in folgende Teilschritte:

- Entwicklung und Umsetzung eines möglichst einfachen Synthesekonzepts für die angestrebte, hochgeordnete Poly-CD-Struktur. Anschließende Charakterisierung insbesondere durch dynamische Lichtstreuung und GPC-MALS.
- Überprüfung der hergestellten Partikel hinsichtlich der angestrebten Idealstruktur des Partikels.
- Untersuchung und Vergleich des Komplexierungsverhaltens und des Aufbaus superstrukturierter Systeme innerhalb bekannter Modelle. Insbesondere isotherme Titrationscalorimetrie, Lichtstreumethoden und Rheometrie sollten hier Anwendung finden.

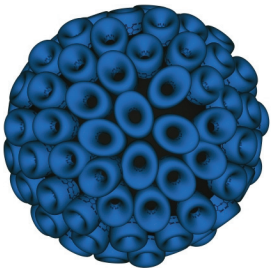


Abbildung 2.1: Ansicht des angestrebten Nanopartikels mit einer Oberfläche, die dicht mit Cyclodextrin funktionalisiert ist.

In einem weiteren Teil der Arbeit sollte aufgeklärt werden, welche Strukturen hydrophob modifizierte gemischte Celluloseether in Wasser bilden. Wie in der Einleitung berichtet, war diese Frage bereits Gegenstand einer Vielzahl von Untersuchungen. Die

Ergebnisse dieser Untersuchungen waren allerdings widersprüchlich.
Methodisch sollten für die Untersuchungen vor allem Rheometrie und statische Lichtstreuung in Kombination mit GPC oder Feld-Fluß-Fraktionierung im assymetrischen Feld (AF4) verwendet werden.

3 Allgemeiner Teil

3.1 Organische Nanopartikel auf Basis von hyperverzweigtem Polyglycerol mit einer dicht mit βCD funktionalisierten Oberfläche

3.1.1 Motivation

In den vergangenen Jahren hat das Interesse an Strukturen auf der Nanoskala ständig zugenommen.[59, 60] Makroskopische Strukturen im Bereich von zehn bis zu einigen hundert Nanometern sind von gleicher Größenordnung wie Mikroorganismen und viele subzellulare Komponenten, wie z.B. Protein-Komplexe oder Zellorganellen.[61, 62] Beispielsweise hängt die spezifische Adressierung von Tumorzellen wesentlich von der Größe der Wirkstoffe beziehungsweise der wirkstofftransportierenden Systeme ab. Dieser Zusammenhang wird durch den EPR-Effekt (*enhanced permeability and retention*) beschrieben.[63–65] Das große Potential von neuen Nanomaterialien begründet sich aber nicht nur in medizinischen Anwendungen.[66, 67] Auch für die Formulierung von Farben oder die Herstellung von Katalysatoren sind Strukturen auf der Nanoskala von großem Interesse.[61, 62, 68]

Katalytisch- oder bioaktive Nanopartikel bestehen in der Regel aus zwei Hauptkomponenten. Erstens aus einem Kern, der Form und Größe des Partikels definiert. Hierfür stehen eine Vielzahl von Materialien zur Verfügung. So z.B. anorganische Nanopartikel,[69, 70] Carbonanomaterialien, wie Fulleren oder Carbonanotubes[69] oder dendritische Polymere, wie hyperverzweigte Polymere[24] oder Dendrimere.[71, 72] Auch kombinierte Materialien mit neuen Architekturen sind in großer Zahl berichtet. Sehr häufig handelt es sich dabei um Kern-Schale-Strukturen, die aus einem organischen oder anorganischen Nanopartikel mit umhüllender Polymerschicht bestehen.[70, 73] Die zweite wesentliche Komponente katalytisch- oder bioaktiver Nanopartikel ist eine funktionsmodifizierte Oberfläche. Diese funktionelle Oberfläche entsteht häufig durch Anbindung klassischer niedermolekularer Wirkstoffe oder Katalysatoren. Durch die Belegung der Kerne mit der aktiven Spezies wird deren Lokalkonzentration dramatisch erhöht. Kombiniert mit dem veränderten systemischen Transportverhalten ergeben sich so Materialien mit neuen Eigenschaften.[59]

Ein bis jetzt entscheidender Nachteil des Synthese-Konzeptes ist allerdings der Aufwand, der mit dem Aufbau der nanoskalierten Strukturen und der anschließenden Modifikation einhergeht. Für jede Änderung der Eigenschaften eines Partikels muss die Funktionalisierung der Oberfläche durch einen meist sehr aufwendigen Syntheseschritt wiederholt werden. Eine deutliche Vereinfachung wird durch eine orthogonale Route zur Oberflächenmodifikation erreicht. Die derzeit erfolgreichste Route erfolgt über die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloaddition. Wegen ihrer exzellenten Ausbeuten und der hohen Reaktionsgeschwindigkeit ist sie zur häufigst verwendeten Reaktion für die Modifizierung von Nanopartikeln avanciert.[24, 68, 74–79]
Eine noch größere Vereinfachung der Funktionalisierung wäre aber erreicht, wenn man durch einfaches Mischen zweier Lösungen zum gewünschten funktionellen Nanopartikel käme. Dieses Ziel könnte durch die Bereitstellung supramolekularer Bindungstellen an der Partikeloberfläche erreicht werden. Durch physikalische Wechselwirkungen werden dann die gewünschten funktionellen Moleküle an der Partikeloberfläche gebunden.

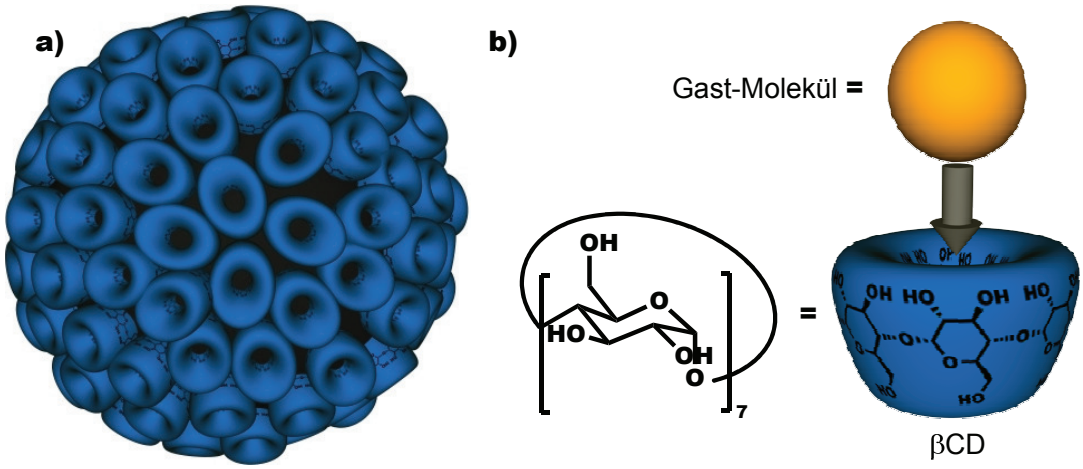


Abbildung 3.1: a) Idealisierte Struktur eines dicht mit βCD belegten Nanopartikels. b) Schematische Darstellung für die Bildung von Wirt-Gast Komplexen aus βCD und Gastmolekülen geeigneter Größe.

Vor diesem Hintergrund ergab sich in der vorliegenden Arbeit die Zielsetzung, Nanopartikel herzustellen, deren Oberfläche dicht mit β-Cyclodextrin (β**CD**, **1**) belegt ist. Eine idealisierte Struktur eines solchen Partikels ist in Abbildung 3.1a) dargestellt. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist βCD (**1**) hervorragend geeignet, als supramolekulare Bindungsstelle zu fungieren. Die Fähigkeit, hydrophobe Moleküle in seine Kavität aufzunehmen und durch Van-der-Waals-Wechselwirkungen dort zu binden, findet sich in einer großen Zahl von Untersuchungen bestätigt.[29, 31, 53, 55, 80, 81] Auf dieser Basis ist folglich eine enorme Vielseitigkeit hinsichtlich der Oberflächenmodifikation gewährleistet.

3.1.2 Theoretische Überlegungen zur Synthesestrategie

Für das Synthesekonzept waren zwei Vorüberlegungen maßgeblich: Zum einen die Wahl des Basismaterials für den Kern des Nanopartikels. Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, gibt dieser die Form und Größe des Zielmoleküls vor. Die funktionellen Gruppen, die das Basismaterial an der Oberfläche bietet, haben zudem einen entscheidenden Einfluss auf die zweite generelle Überlegung, nämlich, über welche Reaktion die Funktionalisierung der Partikeloberfläche mit βCD erfolgen soll.
Die in dieser Arbeit gewünschte Zielstruktur soll eine Größe von 3-10 *nm* aufweisen. Vor allem Basismaterialien aus der Gruppe der dendritischen Strukturen sind demnach geeignet. Folgt man der Klassifizierung von Donald A. Tomalia, kann man im weiteren aus der Gruppe der Dendrimere, Dendrons, Dendrigraft- oder der statistisch hyperverzweigten Polymere wählen. Jede dieser Gruppen hat dabei ihre Vor- und Nachteile: Dendrons und Dendrimere besitzen zwar eine exakte einheitliche Form und sind absolut monodispers; Ihre Synthese ist aber extrem aufwändig. Die Synthese von Dendrigraft- oder statistisch hyperverzweigten Polymeren ist demgegenüber meist einfach und Materialien können problemlos im 10-100 *g*-Maßstab hergestellt werden. Dafür sind solche Polymere aber polydispers und eine wirkliche Einheitlichkeit der Form ist nur schwer zu erreichen.[59]
Der derzeit beste Kompromiss hinsichtlich der genannten Vor- und Nachteile ist hyperverzweigtes Polyglycerol (**HPG**, **2**). HPG wurde durch die Arbeitsgruppen von H. Frey und R. Haag im Jahr 1999 als erstes kontrolliert synthetisierbares hyperverzweigtes Polymer berichtet.[82] Seitdem wächst die Zahl der Arbeiten auf Basis von HPG stetig. Bereits im Jahre 2002 erschien der erste Übersichtsartikel über HPG.[83] Seitdem wurden fast 250 Arbeiten veröffentlicht, die das hohe Potential dieses nichttoxischen Materials belegen.

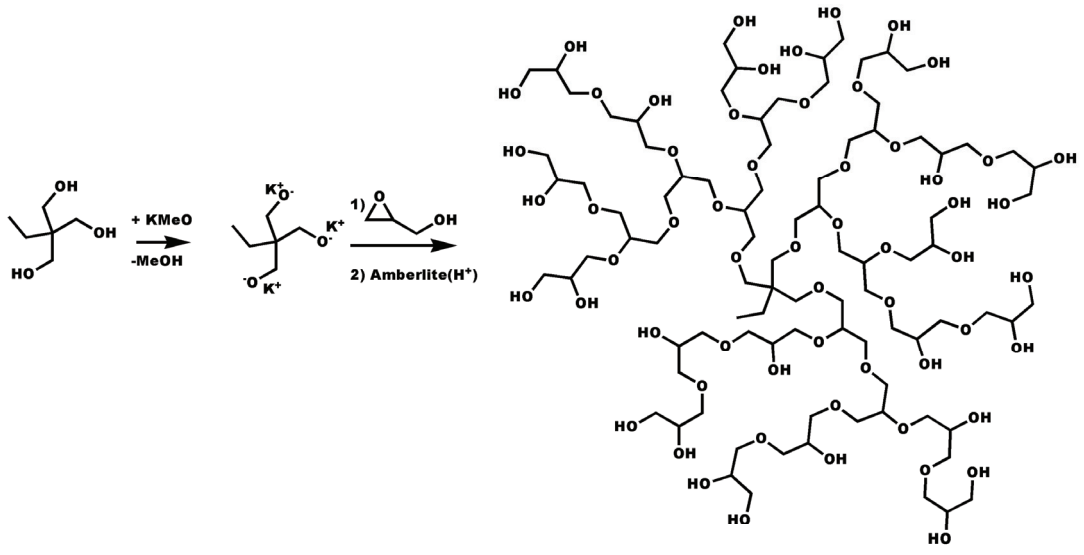


Abbildung 3.2: Syntheseroute für HPG.

Für die Synthese von HPG wird Glycidol durch anionische ringöffnende multiverzweigende Polymerisation (*eng: ring opening multi branching polymerisation*, **ROMBP**) zu der hyperverzweigten Struktur umgesetzt (Abbildung 3.2). Das mittlere Molekulargewicht ist dabei durch das Monomer/Initiator-Verhältnis einstellbar. Durch vergleichsweise einfache Synthesebedingungen ist so eine enge Polydispersität von 1,1-1,5 und ein Verzweigungsgrad von 0,55-0,60 möglich.[82, 84] Die resultierenden hochverzweigten Polymere weisen dabei Eigenschaften auf, die in der Regel nur Dendrimeren zugerechnet werden. So kann HPG kleine hydrophile Gastmoleküle einschließen; Moleküle mit einer funktionellen Gruppe A im Kern und vielen funktionellen Gruppen B auf der Oberfläche sind herstellbar und Kern-Schale Architekturen können auf Basis von HPG synthetisiert werden.[83] Wichtigste Voraussetzung für den letzten Punkt ist eine globuläre Struktur von HPG. Brooks *et al.* bestätigten diese durch eine viskosimetrische Studie auf Basis von HPGs mit Molmassen bis zu 700.000 $g \cdot mol^{-1}$ und hydrodynamischen Radien bis 9 nm.[85] Eine der vorteilhaftesten Eigenschaften ist aber die hohe Zahl an primären und sekundären Hydroxygruppen, die die Oberfläche von HPG bilden. Sie eignen sich hervorragend für weitere Modifikationen. Dabei können alle klassischen Reaktionen mit Alkoholen angewendet werden.[83] Dieser Fakt lässt für die Überlegung der Partikelmodifikation mit βCD einen großen Freiraum.

Bei der Modifikation von HPG mit βCD müssen zwei Bedingungen berücksichtigt werden. Zum einen sollen keine Vernetzungsreaktionen zwischen den Partikeln erfolgen. Idealer Weise wird deshalb ein monofunktionelles βCD-Derivat verwendet. Zum zweiten soll eine möglichst dichte Belegung der Oberfläche von HPG mit βCD erreicht werden. Dem entgegen steht das Problem, dass es sich bei βCD um ein sterisch sehr anspruchsvolles Molekül handelt. Folglich ist eine besonders effiziente Kupplungs-Reaktion notwendig. Hierfür bietet sich eine Reaktion aus dem Bereich der *Click*-Chemie an. *Click*-Reaktionen sind nicht nur hoch effizient sondern erfüllen daneben eine Reihe weiterer Kriterien, die für die Durchführung einer Synthese von großem Vorteil sind. So müssen Sie nach der Definition von K. Barry Sharpless selektiv und modular sein, dürfen nur unbedenkliche Nebenprodukte hervorbringen und die Produkte müssen leicht isolierbar sein.[86]
Eine Reaktion, die diese Bedingungen in idealer Weise erfüllt, ist die Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditon von Azid- und Alkinspezies (im folgenden nur noch als **Azid-Alkin-*Click***). Wie in Abschnitt 3.1.1 beschrieben, findet diese Reaktion breite Anwendung für die Modifikation von Nanopartikeln. In der Arbeitsgruppe Ritter wurde der Azid-Alkin-*Click* zudem bereits für die polymeranaloge Modifikation von Poly(propargylmethacrylat) mit *mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (β**CD-Azid**, **3a**) verwendet.[87] Die Funktionalisierung von HPG mit Propargylbromid (**4**) wurde ebenfalls kürzlich berichtet.[88]

3a ist ein verhältnismäßig leicht synthetisierbares monofunktionelles βCD-Derivat. Es wird aus der Vorstufe *mono*-6^{I}-Tosyl-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (**Tosyl-βCD**, **5**) durch

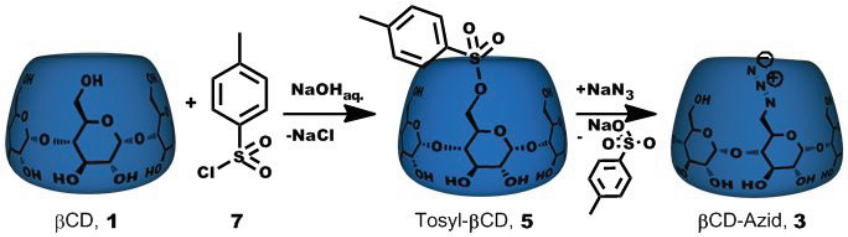


Abbildung 3.3: Syntheseschema für die Monofunktionalisierung von βCD zu *mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (**3a**).

nukleophile Substitution mit Natriumazid (**6**) hergestellt (Abbildung 3.3). **5** selbst kann als die Schlüsselverbindung zu monofunktionellen CD-Verbindungen bezeichnet werden. Die grundsätzliche Herausforderung bei der Synthese monofunktioneller CD-Derivate ist die hohe Zahl an Hydroxygruppen, die um das Modifizierungsmittel konkurrieren. Eine elegante Lösung dennoch monofunktionelle CD-Derivate zu erhalten, ist die topochemische Kontrolle. Hierbei wird die Komplexbildungsfähigkeit von CD ausgenutzt, um eine mehrfach Funktionalisierung zu verhindern. So wird Tosylchlorid (**7**) unter den angewendeten Reaktionsbedingungen (wässrige Lösung, pH=14) in die Kavität von βCD eingeschlossen und aufgrund des sterischen Anspruchs dieses Komplexes kann nur eine Hydroxygruppe pro βCD-Molekül reagieren.[89] Durch einfache Umkristallisation in Wasser/Aceton erhält man **5** in passabler Reinheit und guten Ausbeuten bis 60 %. Durch Chromatographie über eine Aktivkohlesäule lässt sich die Reinheit noch verbessern.[55]

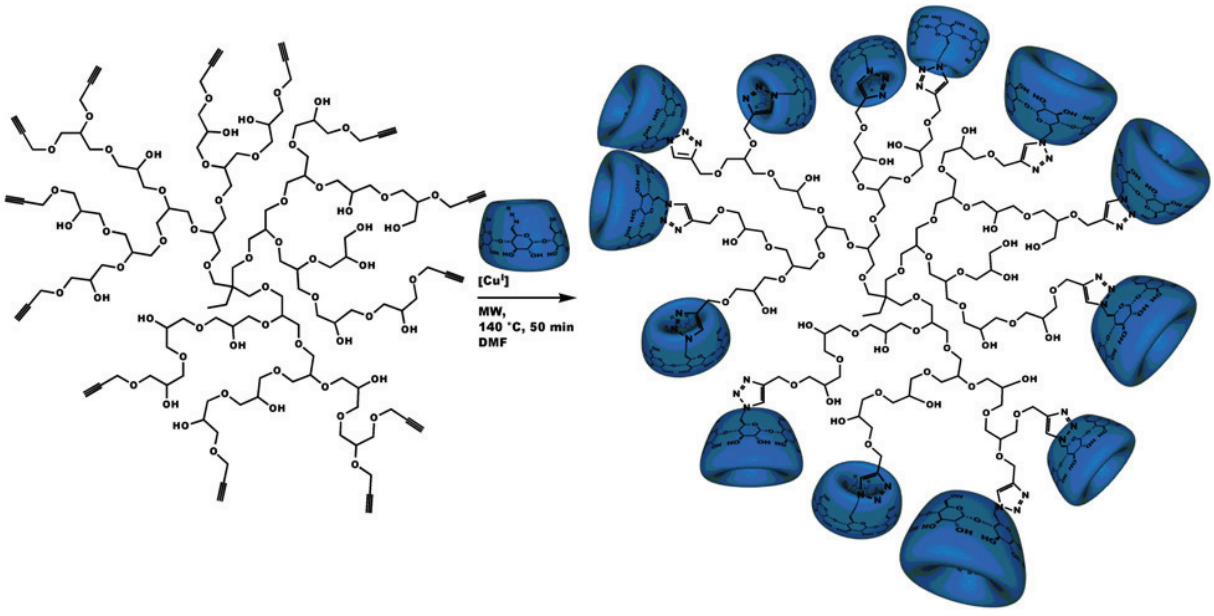


Abbildung 3.4: Schlüsselschritt für die Anbindung von βCD an HPG durch die Azid-Alkin-*Click* Reaktion.

Vor dem Hintergrund dieser theoretischen Überlegungen konnte die Azid-Alkin-*Click* Reaktion zwischen **3a** und propargylfunktionalisiertem HPG (Abbildung 3.4) als idea-

le Synthesestrategie betrachtet werden. Die Herausforderung, eine möglichst dichte Modifikation der Oberfläche eines globulären Partikels zu erreichen, war allerdings völlig neu. Aus diesem Grund wurde über eine Modellreaktion zunächst untersucht, wie dicht **3a** tatsächlich mit der Azid-Alkin-*Click* Reaktion an einen Kern gebunden werden kann.

3.1.3 Modelluntersuchung zur Optimierung der Funktionalisierungsdichte

Eine Modellreaktion sollte vor der Partikelsynthese Klärung in zwei wesentlichen Fragen bringen:
I.) Welchen Abstand sollten die Alkinylgruppen mindestens voneinander haben, damit alle Gruppen mit **3a** umgesetzt werden können? βCD ist sterisch sehr anspruchsvoll und die Azidgruppe in **3a** durch die Rigidität des βCD-Rings unflexibel. Diese Gegebenheiten könnten eine Reaktion stark behindern. In Reaktion könnte aber die Flexibilität der Alkinylgruppen am Kern durch geeignete Spacer angepasst werden.
II.) Unter welchen Synthesebedingungen sind die besten Ausbeuten zu erreichen?
Als Modell für HPG wurde Dipentaerithritol (**8**) gewählt. Nach vollständiger Funktionalisierung mit Propargylbromid (**4**) besitzt das resultierende 3-(3-(3-(Prop-2-inyloxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)-propoxy)prop-1-in (***per*-Propargyl-dipentaerithritol**, **9**) sechs Propargylgruppen. Diese sind maximal 1,5 *nm*, im Mittel sogar nur 0,7 *nm* voneinander entfernt. βCD-Azid (**3a**) hat im Vergleich einen Durchmesser von 1,54 *nm* an der weiteren Öffnung und eine Höhe von 0,8 *nm*. Trotz der offensichtlich resultierenden sterischen Hinderung konnte die sechsfach-Funktionalisierung zu *per*-βCD-dipentaerithritol (**10**) in guter Ausbeute erzielt werden. Abbildung 3.5 gibt diese Reaktion schematisch wieder.

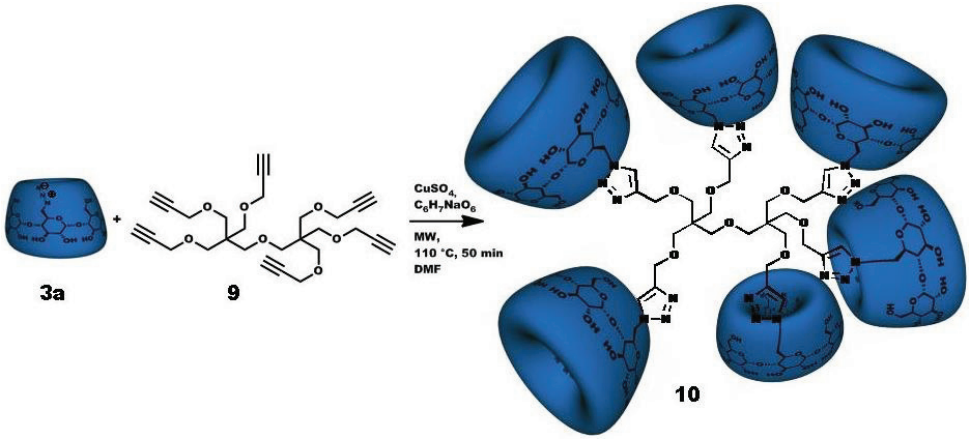


Abbildung 3.5: Reaktionsschema für die Modellreaktion von *per*-Propargyl-dipentaerithritol (**9**) und CD-Azid (**3a**) zu Verbindung **10**.

Die Synthese wurde mikrowellenunterstützt durchgeführt. Die grundsätzlichen Reaktionsbedingungen hierfür wurden in der Arbeitsgruppe Ritter mit der Synthese von *mono*-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)(methyl)2-methylacryl-βCD erarbeitet.[87] Für die Herstellung von **10** wurden noch einige Parameter optimiert. So wurde z.B. die Reaktionszeit auf 50 *min* erhöht und ein größerer Anteil des Reduktionsmittels Natriumascorbat zugegeben. Die genauen Synthesebedingungen finden sich im Experimentellen Teil.
Die Struktur des Produkts wurde sowohl per ^{1}H-NMR als auch per MALDI-TOF-Massenspektrometrie bestätigt. Im MALDI-TOF-MS wurden allerdings neben dem sechsfach mit **3a**-funktionalisierten Produkt **10** auch Nebenprodukte mit fünf und geringe Anteile mit vier angeklickten βCD-Molekülen nachgewiesen (Abbildung 3.6). Diese Nebenprodukte finden ihre Ursache im wesentlichen aber nicht in einer unvollständigen Umsetzung der Propargylgruppen. Sie sind vielmehr das Resultat der Verwendung eines βCD-Azids, das zu etwa 5 *mol*-% 6-Diazido-6-didesoxycycloheptamaltose (β**CD-Azid$_2$,3b**) enthält.

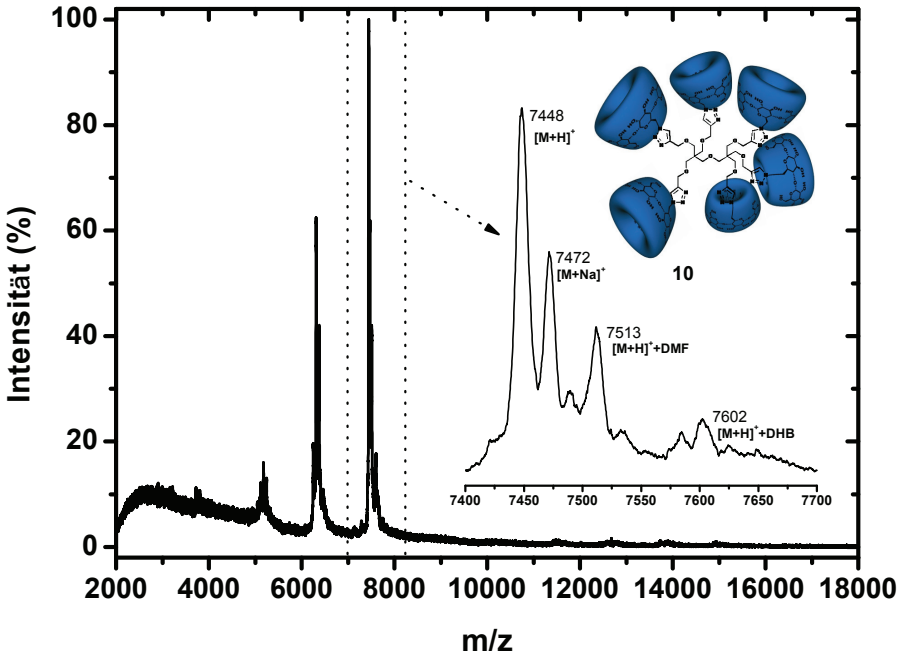


Abbildung 3.6: MALDI-TOF-Massenspektrum von Verbindung **10**. Im Bildausschnitt sind die einzelnen kationischen Komplexe aufgelöst, die beobachtet werden.

Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, kann βCD-Azid (**3a**) mit wenig Aufwand und in guten Ausbeuten synthetisiert werden. Allerdings behält man im Falle einer Aufreinigung per Umkristallisation immer einen Anteil des Diazids (**3b**) zurück. Nur durch Chromatographie ist reines **3a** zu erhalten. Um die Synthese möglichst einfach zu halten, wurde in der Modellreaktion zunächst **3** als Gemisch eingesetzt. Entgegen den Erwartungen führt der 5 *mol*-% Anteil an **3b** auch nicht zu einer Vernetzung der *per-*

Propargyl-dipentaerithritol-Kerne. Im MALDI-TOF-MS sind im Bereich höherer Molmassen keine Signale zu verzeichnen. Statt dessen bindet **3b** offensichtlich jeweils mit beiden Azidgruppen an einem Molekül **9**. Ein Vergleich der Intensitäten der gemessenen Signale untereinander (0,1:0,6:1,0), entspricht in etwa den Verhältnissen, die theoretisch bei Einbau von 5 *mol*-% **3b** zu erwarten sind. Natürlich ist eine solche Abschätzung mit Vorsicht zu betrachten. Die Ionisierungswahrscheinlichkeit und die Flugeigenschaften im Massenspektrometer hängen im MALDI-TOF-MS stark von der Konstitution und der molaren Masse der Moleküle ab. Da die betrachteten Moleküle aber in ihrer Struktur sehr ähnlich sind und die Molmassen auch in der gleichen Größenordnung liegen, ist der Intensitätsvergleich hier durchaus von Relevanz.[90] Die detaillierte Diskussion gemessener und theoretischer Massenzahlen des MALDI-TOF-Massenspektrums von **10** befindet sich im Anhang in Tabelle A-1.
Die Kombination der Ergebnisse deutet darauf hin, dass die Azid-Alkin-*Click* Reaktion schneller erfolgt, als die Diffusion von **3** und **9** zueinander erfolgt. Infolge reagiert auch die zweite Azidgruppe von **3b** sofort mit einer Propargylgruppe von **9**, noch ehe es zu einer Vernetzung kommt. Durch einen kleinen Anteil **3b** ist also keine Beeinträchtigung der Modifizierungsreaktion von HPG zu erwarten. Eine aufwändige Aufreinigung von **3** bleibt deshalb erspart. Natürlich müsste dieser Zusammenhang für eine verallgemeinernde Aussage in Abhängigkeit der Konzentration näher untersucht werden. Effektiv lässt sich dieser Schluss aber für die hier verwendeten niedrigen Konzentrationen ziehen. Eine Erhöhung der Konzentrationen ist aber ohnehin kaum noch möglich, da bereits im Bereich der Löslichkeitsgrenze von **3** in DMF gearbeitet wird.

Aus der Modellreaktion können folgende Schlüsse gezogen werden:

- Die mikrowellengestützte Azid-Alkin-*Click* Reaktion ist hervorragend geeignet, in sehr kurzer Zeit einen vollständigen Umsatz der Propargylgruppen mit βCD-Azid (**3**) zu erreichen.

- Selbst kurze Abstände zwischen den Alkinylgruppen beeinträchtigen nicht den Erfolg der Reaktion. Dieser Punkt ist hinsichtlich der Effizienz der Synthese von Vorteil, da Propargylbromid (**4**) wesentlich preisgünstiger als alle anderen Alkinylderivate ist.

- Eine chromatographische Aufreinigung von βCD-Azid (**3**), das nach Umkristallisation immer ein wenig Diazid (**3b**) enthält, ist nicht notwendig, da **3b** unter den angewandten Reaktionsbedingungen nicht zu Vernetzungsreaktionen führt.

Diese Erkenntnisse wurden auf die Synthese von βCD-funktionalisierten HPG-Partikeln transferiert. Diese ist im folgenden Abschnitt beschrieben.

3.1.4 Synthese von βCD-funktionalisiertem hyperverzweigtem Polyglycerol

Dieser Abschnitt beschreibt detailliert die Synthese der dicht mit βCD-funktionalisierten statistisch hyperverzweigten Polyglycerole (β**CD-HPG**, **11**). Dabei kamen die Erkenntnisse aus der Modellstudie (Abschnitt 3.1.3) zur Anwendung.

Hyperverzweigtes Polyglycerol (**HPG**, **2**) wurde nach der Methode von H. Frey *et al.* synthetisiert.[82] Wie in Abschnitt 3.1.2 beschrieben, kann HPG hinsichtlich der konstitutionellen Parameter mittlere Molmasse, Polydispersität (**PD**) und Verzweigungsgrad (*eng: degree of branching*, **DB**) leicht kontrolliert werden. Die Synthesestrategie besteht dabei in der langsamen anionischen ROMBP des latenten AB_2-Monomers Glycidol (**12**). Als latent werden solche Monomere bezeichnet, die die Funktionalität *B* erst nach Reaktion mit einer Funktionalität *A* freisetzen. Im Falle von **12** muss erst der Epoxidring (*A*) durch ein Nucleophil geöffnet werden, damit eine zweite Hydroxygruppe (Funktionalität *B*) gebildet wird. Als Initiatorsystem für die Polymerisation eignet sich jedes Polyol, das partiell zum Kaliummethanolat deprotoniert wird. Bei sehr langsamer Zugabe des Monomers reagiert dieses ausschließlich mit dem wachsenden multifunktionellen Polymer. Dabei kommt es zu einem schnellen Protonenaustausch zwischen Hydroxy- und Alkoxygruppen, so dass im Mittel alle Hydroxygruppen gleichwertig in den Wachstumsschritten konkurrieren. Durch diesen „quasilebenden" Polymerisationsmechanismus ist die außergewöhnliche Strukturkontrolle der statistisch hyperverzweigenden Polymerisation erst möglich.[83]

Zwei Sets von HPG wurden mit dem Initiator 2-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (**13**) hergestellt. Dabei wurde das erwartete zahlenmittlere Molekulargewicht ($\overline{M}_n$) auf jeweils 6.000 (**2a**) und 10.000 $g \cdot mol^{-1}$ (**2b**) eingestellt. Für **2a** wird eine theoretische PD von 1,5 und ein DB von 0,59 berichtet.[82] Die Werte für **2b** liegen an der Grenze der kontrollierten hyperverzweigenden Polymerisation.[91] Bei Verwendung eines Emulgierungsmittels könnten zwar kontrolliert noch hochmolekularere HPGs erzeugt werden. Allerdings entstehen dabei breite Molmassenverteilungen, aus denen durch aufwendige Dialyse die niedermolekularen Fraktionen abgetrennt werden müssten.[85] Das Reaktionsschema für die Herstellung von HPG ist in Abbildung 3.2 auf Seite 21 wiedergegeben.

Für die Analytik wurden neben IR und ^{1}H-NMR vor allem Informationen durch *inverse gated decoupling* ^{13}C-NMR (**IG-^{13}C-NMR**) -Spektroskopie und Wasser- Gelpermeationschromatographie (**GPC**) gewonnen.
IG-^{13}C-NMR-Spektroskopie ermöglicht eine Aussage über den mittleren Polymerisationsgrad ($\overline{P}_n$) und als einzige Methode auch über den Verzweigungsgrad. Die Methode wurde für HPG von H. Frey *et al.* optimiert und Referenzwerte zur Auswertung der

Spektren berichtet.[82] Der Terminologie dieser Publikation folgend, können die Anteile an terminalen (**T**), dendritischen (**D**), linear-1,3- (**L13**) und linear-1,4- (**L14**) verknüpften Wiederholungseinheiten bestimmt und für **2a** mit den Literaturwerten verglichen werden. Abbildung 3.7 gibt am Beispiel des Spektrums für **2a** die Zuordnung der ^{13}C-NMR-Signale wieder. Aus den Verhältnissen der Integrale können dann die Anteile der vier verschiedenen Struktureinheiten berechnet werden. Diese sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Die experimentell erreichten Werte für **2a** stimmen dabei gut mit den erwarteten überein. Auch die Abnahme der terminalen und Zunahme der dendritischen Einheiten entspricht den üblichen Beobachtungen.[82]

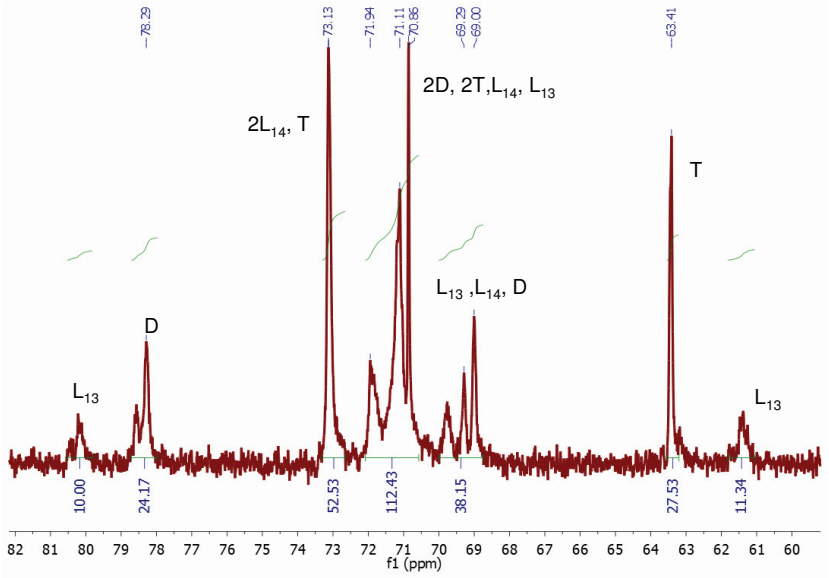


Abbildung 3.7: IG-^{13}C-NMR-Spektrum von **2a**.

Tabelle 3.1: Bestimmung der Häufigkeit struktureller Einheiten in den synthetisierten HPG-Proben.

Struktureinheit	**2a**		**2b**
	gemessen	erwartet[82]	gemessen
terminal (T)	32 %	32 %	31 %
linear-1,3 (L13)	11 %	12 %	11 %
linear-1,4 (L14)	29 %	28 %	29 %
dendritisch (D)	28 %	28 %	29 %

$$DB = \frac{2D}{2D + L13 + L14} \tag{3.1}$$

$$\overline{P}_n = \frac{T + L13 + L14 + D}{T - D} \cdot f_c \tag{3.2}$$

mit f_c = Funktionalität des Initiatormoleküls

Aus den Anteilen für die Struktureinheiten kann über Gleichung 3.1 der Verzweigungsgrad berechnet werden. Gleichung 3.2 ermöglicht die Berechnung des mittleren Polymerisationsgrads. Aus diesem lässt sich wiederum $\overline{M}_n$ berechnen. Aufgrund des mäßigen Signal zu Rausch-Verhältnisses, das die IG-^{13}C-NMR-Spektren liefern, sollten die berechneten Werte allerdings zurückhaltend bewertet werden. Eine gute Ergänzung liefert hier die Wasser-GPC kombiniert mit einem statischen Mehrwinkel-Lichtstreudetektor (**MALS**, *eng: multi angle light scattering*). Die Verwendung einer Methode zur absoluten Molmassenbestimmung, wie MALS, ist für hyperverzweigte Strukturen unbedingt notwendig. Dies beruht auf dem Trennverfahren der GPC. In der stationären Phase einer GPC-Säule werden Moleküle nach ihrem hydrodynamischen Volumen getrennt. Dieses hängt bei linearen Polymeren in erster Linie von der Länge und damit von der Molmasse ab. Zudem haben die Konstitution des Polymers und das Lösemittel Einfluss. Bei Kalibrierung eines GPC-Systems mit einem konstitutionell ähnlichem Polymerstandard sind unbekannte Molmassenverteilungen über die Elutionszeit kalkulierbar.[92] Hyperverzweigte Polymere sind gegenüber linearen Polymeren dichter gepackt, nehmen also bei gleicher mittlerer Molmasse ein geringeres hydrodynamisches Volumen ein. Dieser Effekt ist umso stärker ausgeprägt, je höher DB ist. Entsprechend führt eine Auswertung über die relative Kalibrierung immer zu einem niedrigeren $\overline{M}_n$.
Abbildung 3.8 gibt am Beispiel von **2a** das GPC-MALS Diagramm wieder. Bei den relativ geringen Werten von $\overline{M}_n$, die hier vermessen wurden, ist die Qualität der Messung genau zu beachten. Als Indikator kann die logarithmische Auftragung der Molmasse gegen die Elutionszeit verwendet werden, die ebenfalls in Abbildung 3.8b) wiedergegeben ist. Erwartet wird ein linearer Verlauf mit negativer Steigung. Bedingt durch das mäßige Signal/Rausch-Verhältnis streuen die Punkte der Graden recht stark, zeigen ansonsten aber den erwarteten Verlauf. Infolge kann GPC-MALS als geeignete Methode zur Bestimmung von HPGs mit mäßig hohen Werten für $\overline{M}_n$ betrachtet werden. Bisher galt für diese HPGs neben der IG-^{13}C-NMR-Spektroskopie die Dampfdruckosmometrie als Mittel der Wahl.[91]

Tabelle 3.2 gibt einen Überblick über die experimentell bestimmten Strukturparameter für **2a** und **2b**. Die mittlere Molmasse, die sowohl per GPC-MALS als auch per IG-^{13}C-NMR-Spektroskopie ermittelt wurde, ist für beide Proben fast identisch. Zudem zeigen die Werte für **2a** eine gute Übereinstimmung mit denen aus der Referenz-Arbeit von H. Frey *et al.*[82] Folglich können die Ergebnisse weiterer Studien mit den berichteten HPGs auf die hier synthetisierten HPGs transferiert werden. Wichtig ist dies vor allem für die These einer globulären Struktur von HPG, die für diese Arbeit von essentieller Bedeutung ist.[83, 85]

Die weitere Modifizierung von **2** zu hydrophilen partiell propargylfunktionalisierten HPGs (**Alkin-HPG**, **14**) erfolgte entsprechend dem kürzlich berichteten Protokoll von R. Haag *et al.*[93] Dabei wurden, ausgehend von **2a** und **2b**, die beiden Alkin-HPGs **14a**

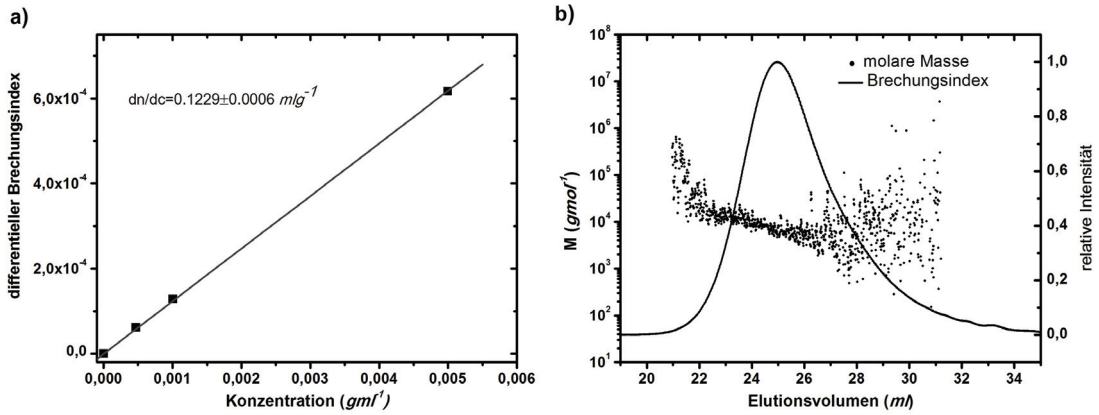


Abbildung 3.8: a) Bestimmung des Brechunsindexinkrement für **2a**. b) Elutionsdiagramm aus GPC-MALS für **2a** in Wasser.

Tabelle 3.2: Vergleich zwischen experimentellen und Literatur-Werten für die synthetisierten HPGs.

Probe	theoretische Werte[82, 91]			IG-^{13}C-NMR			GPC-MALS		
	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	PD	DB	$\overline{P}_n$	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	DB	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	PD	$\frac{dn}{dc}$ in $ml \cdot g^{-1}$
2a	6.000	1,47	0,59	78,6	5.950	0,58	5.900	1,46	0,123
2b	10.000	3		136	10.120	0,56	9.800	2,06	0,121

und **14b** mit einem theoretischen Modifizierungsgrad von 0,3 bezüglich der verfügbaren Hydroxygruppen hergestellt. Die Synthese wurde entsprechend dem Reaktionsschema in Abbildung 3.9 durchgeführt. Die tatsächlich erreichten Substitutionsgrade wurden per ^{1}H-NMR -Spektroskopie bestimmt und lagen mit 0,34 für **14a** und 0,38 für **14b** etwas über den Erwartungswerten. Dies ist auf die synthesebedingte Verwendung eines deutlichen Überschusses an Propargylbromid zurückzuführen.

Eine wichtige Frage ist, in welchem Bereich der hyperverzweigten Struktur die Funktionalisierung bevorzugt stattgefunden hat. Denkbar ist eine gleichmäßige Modifizierung aller Hydroxygruppen, die bevorzugte Funktionalisierung im Kern oder der oberflächlich verfügbaren Hydroxygruppen. Haag *et al.* haben diese Optionen der regioselektiven Modifizierung von HPG untersucht.[94] Entsprechend den Erwartungen wiesen sie nach, dass für die regioselektive Modifizierung der Kern-Hydroxygruppen die Hydroxygruppen der terminalen Wiederholungseinheiten geschützt werden müssen. Dies kann durch klassische Schutzgruppenchemie zu Ketalen oder Acetalen erfolgen. Modifizierung an unfunktionalisiertem HPG führt zu einer bevorzugten Modifikation der an der Oberfläche verfügbaren Hydroxygruppen. Ein wichtiger Indikator für die Unterscheidung der möglichen Produkte ist dabei die OH-Bande des IR-Spektrums um 3400 cm^{-1}. Diese verschiebt sich im Falle einer hydrophoben Funktionalisierung der hydrophilen Oberfläche zu höheren Wellenzahlen. Eine Kernfunktionali-

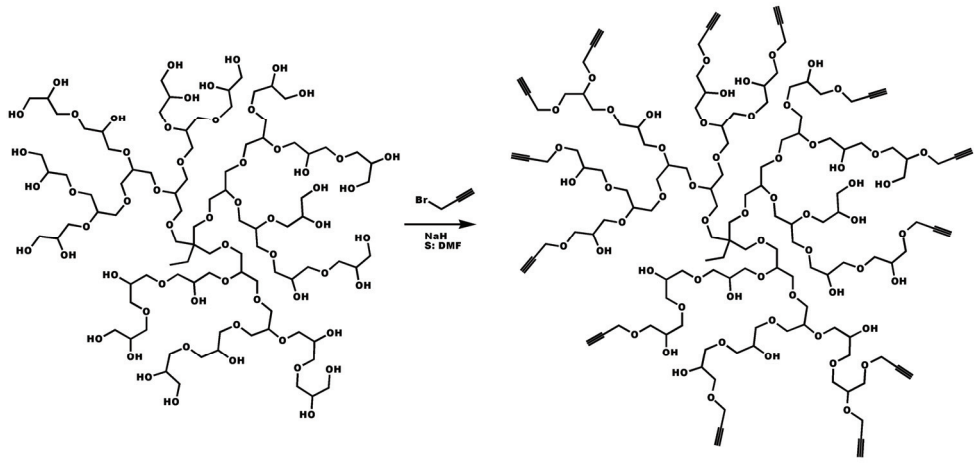


Abbildung 3.9: Reaktionsschema für die Synthese von hydrophilem propargylfunktionalisiertem HPG (**Alkin-HPG**, **14**).

sierung hat hingegen keine Auswirkung.[94] Für die Verbindungen **14a** und **14b** wurde jeweils eine Verschiebung um 10 cm^{-1} beobachtet. Zudem konnte in den IG-^{13}C-NMR-Spektren eine relative Abnahme der terminalen Struktureinheiten beobachtet werden. Die übrigen Struktureinheiten blieben in ihrer Relation dagegen gleich.
Durch diese Beobachtungen ist nicht für alle Propargylgruppen nachgewiesen, dass sie auf der Oberfläche der globulären HPGs sitzen. Die Effekte lassen sich aber nur erklären, wenn ein wesentlicher Anteil der hydrophoben Substituenten die Eigenschaften der Oberfläche verändert.

In einem dritten Syntheseschritt wurden entsprechend der schematischen Darstellung in Abbildung 3.4 auf Seite 23 aus den beiden Verbindungen **14a** und **14b** die CD-HPGs **11a** und **11b** hergestellt. Hierfür wurde mit den bereits in der Modellreaktion erarbeiteten Synthesebedingungen βCD-Azid **3** per Azid-Alkin-*Click* Reaktion an **14** angebunden. Per ^{1}H-NMR -Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass alle Propargylgruppen zu 4-*H*-1,2,3-Triazolen umgesetzt wurden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad (*eng: degree of substitution*, $\overline{DS}$) wurde sowohl per ^{1}H-NMR Spektroskopie als auch per GPC-MALS bestimmt. Die Berechnung aus der GPC-MALS erfolgte, indem der Zuwachs in $\overline{M}_n$ durch die Molmasse von **3** geteilt wurde. Tabelle 3.3 gibt die Werte wieder.

Die Funktionalisierung scheint dabei ziemlich homogen über alle Größen von HPG zu erfolgen, wie exemplarisch aus der GPC-MALS-Kurve (Abbildung 3.10) für Verbindung **11a** abgelesen werden kann. Das UV-Signal, das selektiv die Konzentration des Triazolrings verfolgt, ist gegenüber dem RI-Signal nur minimal zu geringeren Molmassen verschoben. Zudem nimmt PD durch die polymeranaloge Reaktion sowohl für **11a** als auch für **11b** um weniger als 0,2 zu.

Tabelle 3.3: Experimentell bestimmte Werte für DS der synthetisierten βCD-HPGs.

Probe	GPC-MALS			^{1}H-NMR
	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	PD	DS	DS
11a	37.800	1,63	26,3	28
11b	55.300	2,23	37,5	39

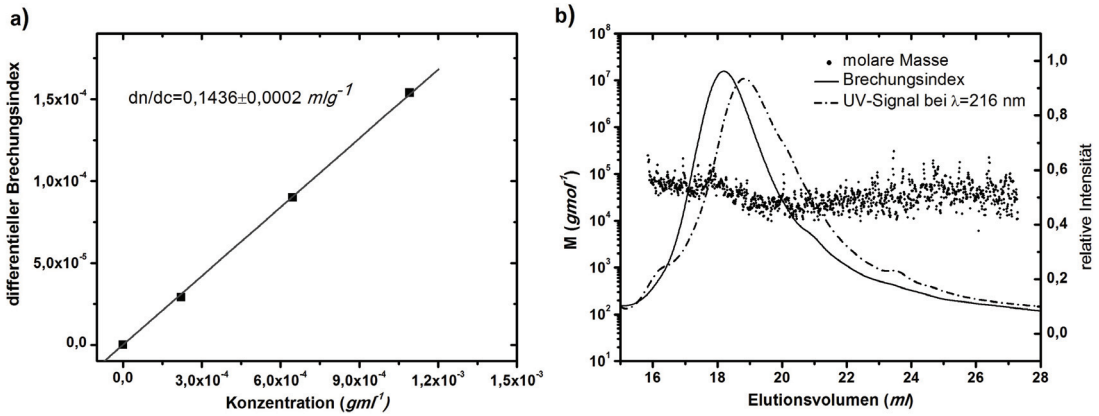


Abbildung 3.10: a) Bestimmung des Brechunsindexinkrement für **11a**. b) Elutionsdiagramm aus GPC-MALS für **11a** in Wasser. Neben dem RI-Signal ist das UV-Signal bei λ =216 nm aufgetragen.

3.1.5 Funktionalisierungsdichte und Form von βCD-HPG

Die Funktionalisierungsdichte der synthetisierten βCD-HPGs wurde auf zwei Arten abgeschätzt. Zum einen wurden vergleichende Messungen per dynamischer Lichtstreuung (**DLS**) durchgeführt. Der Zuwachs der beobachteten durchschnittlichen hydrodynamischen Durchmesser (d_h) von den HPGs zu den entsprechenden βCD-HPGs betrug jeweils +2 nm. Für das Beispiel **2a**/**11a** sind die volumengewichteten Größenverteilungen in Abbildung 3.11 wiedergegeben. Da d_h für βCD ca. 1,2 nm beträgt, entspricht der Zuwachs von 2 nm angenähert einer Monoschicht von βCD auf der Oberfläche der globulären hyperverzweigten Strukturen.

Betrachtet man HPG vereinfachend als sphärisches Molekül, ist zudem aus d_h die Größe der Oberfläche kalkulierbar. Beispielhaft für **11a** berechnet ergibt sich mit einem Durchmesser von 2,6 nm eine Oberfläche von 31 nm^2. Nimmt man nun noch an, dass βCD nur die Fläche eines Kreises mit einem Durchmesser von 0,7 nm einnimmt, würden maximal 20 βCD-Moleküle auf die Oberfläche passen. Experimentell wurde $\overline{DS}$ auf 28 bestimmt. Aus dieser Abschätzung lässt sich schließen, dass HPG sehr dicht mit βCD belegt ist. Für **11b** steht der experimentell bestimmte $\overline{DS}$ von 39 in einem ähnlichen Verhältnis zur theoretischen Zahl von 27 βCD-Molekülen.

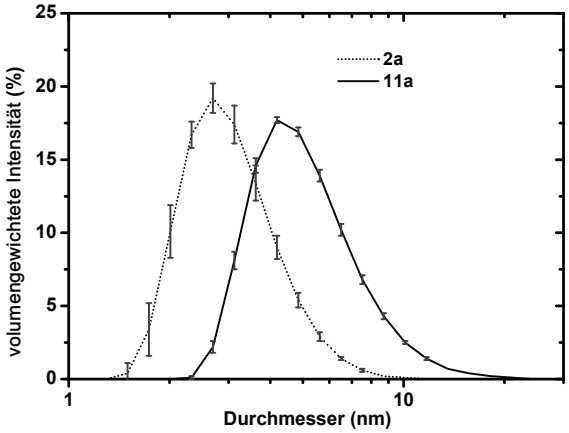


Abbildung 3.11: Volumengewichtete Größenverteilung für **2a** und **11a** als 0,1 *wt*-% Lösung in Wasser.

Abbildung 3.1a) auf Seite 20 zeigt den angestrebten kugelförmigen, dicht funktionalisierten Nanopartikel im Ideal. Durch die Wahl von HPG als Kernstruktur kann davon ausgegangen werden, dass auch die βCD-HPGs eine globuläre Form aufweisen. Durch die große Zahl an angebundenen βCD-Molekülen stellt sich allerdings die Frage, wie nah die tatsächliche Form dem Idealbild kommt. Diese Frage zu beantworten ist nicht sehr leicht, da geeignete Methoden zur direkten Visualisierung fehlen. Zwar ist hochauflösende Transmissions-Elektronen-Mikroskopie (*eng: high-resolution transmission electron microscopy*, **HRTEM**) in der Lage, Strukturen bis zu 0,8 Å aufzulösen. Allerdings ist hier eine hoher Kontrast der verschiedenen Elemente notwendig. Ein hoher Kontrast wird erreicht, wenn die Elemente sich deutlich in ihren Massenzahlen unterscheiden. Die Partikel bestehen allerdings ausschließlich aus Kohlenstoff, Wasserstoff, Sauerstoff und Stickstoff und sind somit für konventionelle HRTEM-Aufnahmen ungeeignet.[95] Dynamische Lichtstreuung vermag zwar Strukturen bis 0,6 *nm* aufzulösen, geht in der Berechnung aber immer von sphärischen Teilchen aus. Aus den durchgeführten Messungen lässt sich allenfalls abschätzen, dass sich die Unregelmäßigkeiten der Form in Grenzen halten, da die Funktionen der Größenverteilungen für polydisperse Proben ziemlich eng sind. Statische Lichtstreuung, die durch Betrachtung der Streufunktion die Ermittlung der Teilchenform erlaubt, vermag nur Strukturen ≥10 *nm* aufzulösen.[96]

Die Aufklärung der Struktur ist allerdings ein wesentliches Erfolgskriterium für das angestrebte Ziel, βCD funktionalisierte organische Nanopartikel herzustellen. Im Rahmen dieser Arbeit wurde diese Fragestellung durch Komplexbildungsstudien der βCD-Partikel und geeigneter Gastmoleküle bearbeitet.

3.1.6 Komplexbildungsstudien zur Strukturaufklärung von βCD-HPG

Wie in Abschnitt 3.1.5 beschrieben, ist eine direkte Visualisierung der Struktur von βCD-HPG (**11**) nicht möglich. Als βCD-Nanopartikel mit hohem Funktionalisierungsgrad und -dichte können **11a** und **11b** aber nur bezeichnet werden, wenn die Strukturen näherungsweise dem postulierten Idealbild entsprechen, wie es in Abbildung 3.12 wiedergegeben ist. Dieses Idealbild stellt zwei wesentliche Kriterien auf, die die angestrebten βCD-Nanopartikel von einfachen (stark-) verzweigten βCD-haltigen Polymeren unterscheiden:

- Alle βCD-Moleküle sind nebeneinander in dichter Ordnung an der Oberfläche der globulären Partikel gebunden. Folglich können alle angebundenen βCDs Gastmoleküle aufnehmen.
- Die dichte Ordnung schränkt die Beweglichkeit der individuellen βCDs weitgehend ein. Eine Anpassung an zwei- oder mehrbindige Gastmoleküle ist daher nicht möglich.

Beide Kriterien konnten durch die im folgenden detailliert beschriebenen Komplexbildungsstudien bestätigt werden.

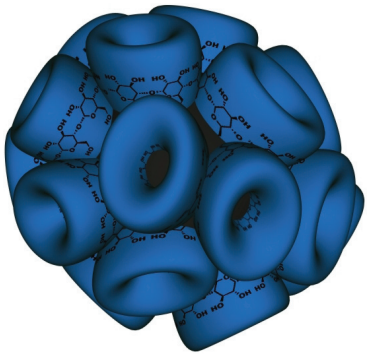


Abbildung 3.12: Idealisierte Struktur von βCD-HPG (**11**).

3.1.6.1 Komplexierungsfähigkeit der HPG gebundenen βCD-Moleküle

Durch eine isotherme Titrationscalorimetrie (**ITC**)-Studie mit dem monofunktionellen Gast Adamantylcarboxylat (**15**) wurde nachgewiesen, dass tatsächlich die Kavitäten aller angebundenen βCD-Moleküle zugänglich sind. Das entscheidende Kriterium ist dabei der Stöchiometriefaktor n. n kann als unabhängiger Parameter aus dem molaren Verhältnis von Wirt und Gast am Wendepunkt der Bindungsisotherme bestimmt werden. Lediglich die Kenntnis der Konzentrationen der angebundenen βCD-Moleküle und von **15** ist notwendig. Hierbei wurde auf die ^{1}H-NMR und die GPC-MALS-Ergebnisse von **11a** und **11b** zurückgegriffen.

Als Studie mit einem monofunktionellen Gast wird für βCD und **15** n=1 erwartet, was experimentell auch für beide βCD-HPGs bestätigt werden konnte. Zum Vergleich wurden zusätzlich auch βCD und *per*-βCD-dipentearithritol (**9**) untersucht. Die ermittelten Werte sind in Tabelle 3.4 zusammengefasst.

Tabelle 3.4: Ergebnisse aus den ITC Messungen für βCD und βCD-Partikel (**10** und **11**) mit Kaliumadamantylcarboxylat (**15**).

Probe	K in M^{-1}	n	ΔH_b in $\frac{J}{mol}$	ΔS_b in $\frac{J}{mol \cdot K}$
βCD	23.400 ± 550	1,01 ± 0,0025	−18.490 ± 63	21,7
10	13.500 ± 350	1,02 ± 0,0080	−20.670 ± 85	9,67
11a	7.120 ± 290	0,986 ± 0,0048	−20.820 ± 140	3,95
11b	6.630 ± 390	0,978 ± 0,0049	−20.800 ± 260	3,28

In Tabelle 3.4 sind zudem die Komplexbildungskonstante (K), die Bindungsenthalpie (ΔH_b) und die Bindungsentropie (ΔS_b) für die durchgeführten Experimente aufgeführt. All diese Daten können aus der Bindungsisothermen der ITC-Experimente gewonnen werden.
Aus dem relativen Vergleich dieser Werte können noch einige zusätzliche Schlüsse gezogen werden. So ist ΔH_b für die drei oligomeren bzw. polymeren βCD-Derivate **9** und **11a/b** gleich groß. Dies wird auch erwartet, da ΔH_b das Potential aller Wechselwirkungen im unkomplexierten gegenüber dem komplexierten Zustand quantifiziert. Somit wirkt sich in ΔH_b eine Änderung der unmittelbaren Umgebung von Wirt oder Gast aus; die Anzahl zusammenhängender βCD-Moleküle hat hingegen keinen Einfluss.
Ein Unterschied in ΔH_b wird aber gegenüber dem System βCD/Adamantylcarboxylat (**15**) festgestellt. Diese Beobachtung ist vermutlich auf die Substitution einer Hydroxygruppe durch den 1,2,3-Triazolring zurückzuführen. Eventuell wirkt es sich auch aus, dass eine Öffnung der βCDs durch die Anbindung an HPG oder Dipentaerithritol eine tendenziell hydrophobere Umgebung an dieser Seite hervorruft.
Mit der Komplexierung von Adamantylcarboxylat (**15**) ist auch ein Entropiegewinn verbunden. Dieser ist vornehmlich auf den hydrophoben Effekt zurückzuführen. Jedes Molekül ist in Wasser von einer Hydrathülle umgeben. Die solvatisierenden Wassermoleküle sind dabei umso fester gebunden, je hydrophober das eingeschlossene Molekül ist. Durch Komplexierung des solvatisierten Moleküls, z.B. in CD, wird die Solvathülle freigesetzt und die Ordnung im System nimmt ab. Die Bildung des Komplexes führt hingegen wieder zu einer Zunahme der Ordnung im System. Dabei sinkt die Entropie mit steigender Zahl an zusammenhängenden βCD-Molekülen, da alle komplexierten Gastmoleküle die gleiche Translationsbewegung ausführen, wie der polymere Wirt. Auch dieser Trend wurde experimentell bestätigt.
Eine noch detailliertere Betrachtung der Entropie berücksichtigt zudem den Beitrag

von Rotationsbewegungen. Falls die einzelnen polymergebundenen βCD-Moleküle nämlich ausreichend Bewegungsfreiheit besitzen, können sie sich noch gegeneinander verdrehen. Solche Rotationsbewegungen sind im Beispiel von *per*-βCD-dipentearithritol (**9**) allerdings aufgrund der sehr dichten Anbindung an den verhältnismäßig kleinen Dipentaerithritolkern ausgeschlossen. Offensichtlich gilt diese Einschränkung aber auch für **11a** und **11b**. Eine doppelt logarithmische Auftragung von ΔS_b gegen die Zahl aneinander gebundener βCD-Moleküle (**N**) zeigt deutlich einen linearen Trend (Abbildung 3.13). Wären die βCDs in **11** aufgrund einer weniger dichten Anordnung flexibler, müssten die experimentellen Werte mit höherem N zu höheren Werten von $\log(\Delta S_b)$ abweichen.[97]
Die hier diskutierten Trends von ΔH_b und ΔS_b führen schließlich zu der beobachteten Abnahme der Komplexbildungskonstanten mit zunehmendem N.

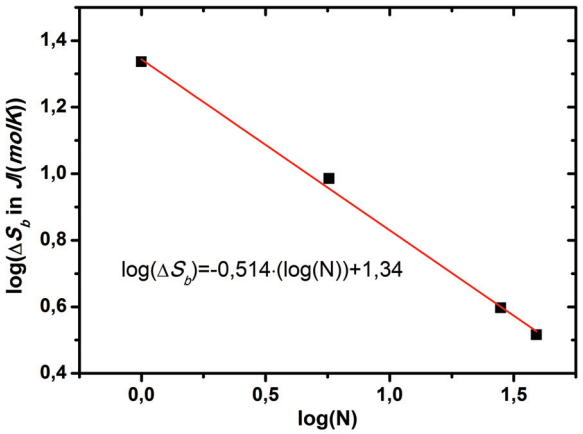


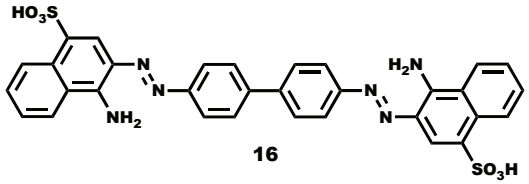
Abbildung 3.13: Doppelt logarithmische Auftragung von ΔS_b gegen die mittlere Zahl an zusammenhängenden βCD-Molekülen (N).

Die detaillierte Betrachtung der thermodynamischen Daten bestätigt prinzipiell beide Kriterien, die die Struktur der βCD-Nanopartikel voraussetzt. Da die Bewertung der Rigidität durch die Betrachtung von ΔS_b allerdings auf eine geringe Zahl an Datenpunkten zurückgreift, sollte dieses Ergebnis mit Zurückhaltung bewertet werden. Zur endgültigen Klärung wurde deshalb eine weitere Studie mit einem bifunktionellen Gast durchgeführt, die im folgenden Abschnitt beschrieben ist.

3.1.6.2 *pseudo*-Chelatkomplexe von Kongorot und βCD-HPG

Nachdem eindeutig nachgewiesen wurde, dass alle βCDs für die Gastmoleküle zugänglich sind, blieb zu klären, ob die βCD-HPGs (**11**) auch tatsächlich eine rigide bzw. globuläre Struktur aufweisen. Die Bestätigung konnte durch eine Komplexbildungsstudie von Kongorot (**16**) mit **11** erreicht werden. Kongorot wurde bereits

1976 von Harada *et al.* verwendet, um das spezifische Komplexierungsverhalten von Poly(acryloyl-βCD) und Poly(*N*-acryloyl-6-aminocaproyl-βCD) zu untersuchen.[98] Diese beiden Polymere waren die ersten Beispiele für streng lineare Polymere mit βCD als Seitengruppe.[35, 99]



16

Abbildung 3.14: Chemische Struktur von Kongorot (**16**).

Kongorot (**16**) ist ein Azofarbstoff mit einer Biphenylbrücke und zwei Naphthalingruppen (Abbildung 3.14). Die beiden Naphthalingruppen eignen sich jeweils als Gastspezies für βCD. **16** ist folglich ein zweibindiger Gast mit zwei unabhängigen Bindungsstellen. Harada *et al.* ermittelten mit diesem Farbstoffmolekül im Falle der βCD-Polymere wesentlich höhere Komplexbildungskonstanten, als für βCD und **16**. Diese Beobachtung wurde auf kooperative Effekte durch den multifunktionellen Wirt zurückgeführt.
Für freies βCD ist die Bildung eines ternären Komplexes mit einem hohen Verlust an Entropie verbunden. Dieser Effekt bedingt eine geringere freie Komplexbindungsenthalpie als im Falle des βCD-enthaltenden Polymers. Hier sind die Translationsfreiheitsgrade unterschiedlicher βCD-Spezies ohnehin schon durch die kovalente Verknüpfung eingeschränkt. Zwar wird immer noch die Rotationsentropie vermindert; insgesamt ist der Verlust an Entropie allerdings deutlich geringer. ΔH_b für freies βCD und das βCD-Polymer sollte hingegen in etwa gleich sein. Folglich ist die Beobachtung der größeren Komplexbildungskonstante (K) für das System **16**/βCD-Polymer leicht nachvollziehbar. Harada *et al.* führten die Beobachtung konkret auf einen kooperativen Effekt zweier benachbarter βCDs zurück, wodurch das Bild einer chelatisierenden Komplexierung entstand.[98, 100] Dieses wird auch durch die Untersuchungen von Adams *et al.* gestützt, die detailliert die Bildung von Chelatkomplexen zweibindiger Gastmoleküle mit linearen βCD-Polymeren in Abhängigkeit vom βCD-Substitutionsgrad untersuchten. Dabei fanden die Autoren heraus, dass bei einem Substitutionsgrad von größer 23 % vornehmlich intramolekulare Chelatkomplexe gebildet werden, wohingegen unterhalb von 5 % die Bildung von 2:1 Komplexen intermolekular erfolgt. Für die intramolekularen Chelatkomplexe entwickelten sie das weiter differenzierende Modell von long-range und short-range Wechselwirkungen. Schematisch ist dieses Modell in Abbildung 3.15 gezeigt.[101]

Damit die Bildung von Chelatkomplexen möglich ist, müssen die βCD-Moleküle ausreichend beweglich sein. Die Substrate selbst sind meist rigide und geben damit die Konformation der Komplexe vor. Die in der vorliegenden Arbeit synthetisierten βCD-

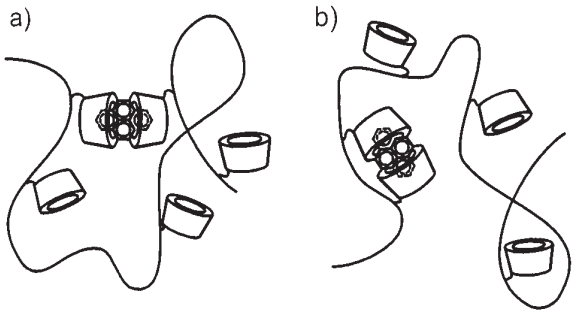


Abbildung 3.15: Modell für a) long-range und b) short-range Chelatkomplexe von linearen βCD-Polymeren und Pyren.[101]

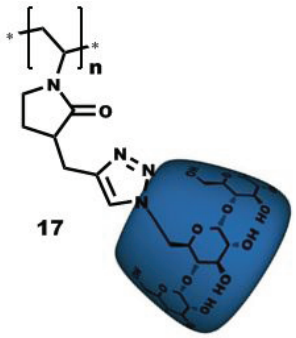


Abbildung 3.16: Chemische Struktur von Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD) (**17**).

HPGs sollten also, falls das Modell globulärer, dicht gepackter Partikel stimmt, für solche Chelatkomplexe grundsätzlich ungeeignet sein.
Zur Überprüfung dieser These wurde die UV-Titration von βCD-Spezies gegen Kongorot (**16**) analog zu der Studie von Harada *et al.* durchgeführt.[98] Neben βCD wurden die synthetisierten βCD-HPGs und ein lineares βCD-Polymer eingesetzt. Es handelte sich dabei um Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD) (**17**, Abbildung 3.16). **17** hat strukturell große Ähnlichkeit mit Poly(acryloyl-βCD), das von Harada *et al.* für die Studien verwendet wurde. Mit einem $\overline{M}_n$ von ca. 13.000 $g \cdot mol^{-1}$ liegt auch das Molekulargewicht in der gleichen Größenordnung.[98] Abbildung 3.17 zeigt den Vergleich der eigenen Studie und der Untersuchung der Arbeitsgruppe um Harada. Zur Quantifizierung wurde dabei die Differenz der Absorption (ΔA) bei λ=520 nm als Funktion des molaren Verhältnis der βCD-Spezies zu Kongorot (**16**) aufgetragen. Sowohl für βCD als auch für die linearen βCD-Polymere sind die eigenen Ergebnisse annähernd gleich den Daten von Harada *et al.* Die Kurven für die globulären βCD-HPGs **11a** und **11b** liegen hingegen zwischen der von βCD und der des linearen βCD-Polymers.

Eine präzisere Aussage über das Maß des kooperativen Effekts ist durch die Berechnung von *K* möglich. Hierfür kann man die Messpunkte der UV-Titration über einen NNLS (*eng: non negative least squares*) Algorithmus iterieren. Um eine lösbare Fitfunktion aufstellen zu können, müssen allerdings folgende Näherungen gemacht werden: I. die beiden Bindungsstellen von **16** beeinflussen sich gegenseitig nicht; II. auch die

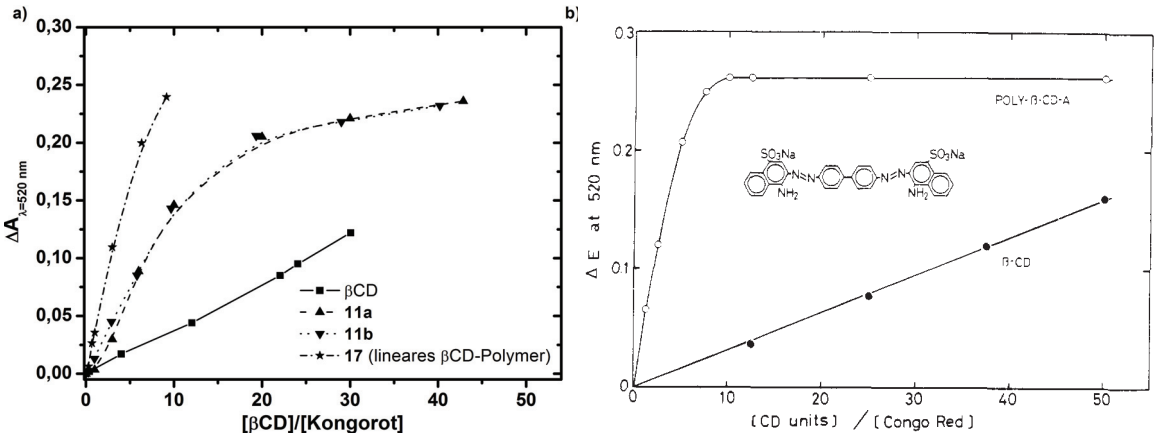


Abbildung 3.17: Vergleich der UV-Titration von Kongorot (**16**) mit: a) βCD, βCD-HPG **11a** und **11b** und dem linearen βCD-Polymer **17** aus eigenen Arbeiten und b) für βCD und das lineare βCD-Polymer Poly(acryloyl-βCD) aus der Arbeit von Harada *et al*.[98]

polymergebundenen βCD sind vollkommen unabhängig voneinander. Unter diesen Annahmen gilt:[102]

$$\Delta A = \frac{\Delta A_{\beta CD-Kongorot} \cdot K^2 \cdot [\beta CD]^2}{1 + \left(K^2 \cdot [\beta CD]^2\right)} \tag{3.3}$$

mit $\Delta A_{\beta CD-Kongorot}$: Absorption des βCD- Kongorot Komplex reduziert um die Absorption von Kongorot

Anwendung von Gleichung 3.3 liefert die in Tabelle 3.5 aufgeführten Werte für *K*. Geordnet nach steigender Komplexstabilität weisen sie folgende Ordnung auf: βCD≪**11a**<**11b**≪**17**. Diese Ordnung ist gleichzeitig ein Maß für die Stärke des kooperativen Effekts, der folglich bei den βCD-HPGs deutlich geringer ausgeprägt, als bei linearen βCD-Polymeren.

Tabelle 3.5: Komplexbildungskonstanten für das System Kongorot (**16**) mit βCD oder gebundenen βCD (**11** bzw. **17**).

βCD-Spezies	*K* in M^{-1}	$\Delta A_{\beta CD-Kongorot}$
βCD	860 ± 27	0,239
11a	3140 ± 55	0,240
11b	3340 ± 190	0,236
17	7220 ± 1540	0,240

Auf den ersten Blick verweist dieses Ergebnis dennoch auf die Bildung von Chelatkomplexen, wenn diese auch weniger stark favorisiert sind, als für das lineare βCD-Polymer **17**. Damit wäre die Annahme von globulären Partikeln mit dicht gepackten βCD-Molekülen auf der Oberfläche widerlegt. Allerdings kann dieser kooperative Effekt auch durch intermolekulare *pseudo*-Chelatkomplexe begründet sein. Die globulären βCD-Partikel können demnach durch mehrere Moleküle Kongorot (**16**) supramolekular vernetzt werden. Ein großer Entropieverlust ist dabei nur mit Bildung des „ersten“ intermolekularen Komplexes verbunden. Alle weiteren Kongorot-Moleküle werden nun von diesem „ersten“ Komplex chelatisierend komplexiert. Solche supramolekularen Chelatliganden werden als *pseudo*-chelatisierend bezeichnet.[103] Abbildung 3.18 gibt die *pseudo*-Chelatkomplexe schematisch wieder.

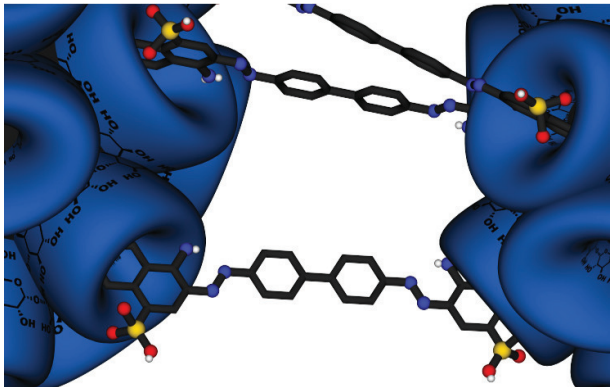


Abbildung 3.18: Schematische Darstellung der *pseudo*-Chelatkomplexe von Kongorot (**16**) mit βCD-HPG.

Tatsächlich konnten diese intermolekularen Komplexe durch Messungen mit der dynamischen Lichtstreuung (**DLS**) belegt werden. Es zeigte sich eine signifikante Zunahme der Teilchengrößen mit zunehmendem Anteil an **16**. Bei einem Verhältnis von 1:1 wurden im System Kongorot (**16**)/βCD-HPG **11a** Aggregate mit einem mittleren Durchmesser von ca. 80 *nm* beobachtet (Abbildung 3.19a). Zunächst etwas überraschend war die Tatsache, dass solche Aggregate auch für das System **16**/**17** gefunden wurden. Hier ist der Trend aber gegenläufig zu βCD-HPG. Das lineare βCD-Polymer **17** ist nur sehr schlecht wasserlöslich. In Konsequenz liegen die Ketten in Wasser nicht monodispers gelöst vor. Statt dessen bilden sie Aggregate deren mittlerer Durchmesser 140 *nm* beträgt. Wie Abbildung 3.19b) zeigt, lösen sich diese Aggregate bei Zugabe von **16** zunehmend auf. Die Komplexierung führt hier zur Bildung supramolekularer Polyelektrolyte, wodurch die Wasserlöslichkeit von **17** zunimmt.

Die beobachteten kooperativen Effekte für die Systeme **16**/**11** und **16**/**17** sind folglich von unterschiedlicher Natur. Während das lineare βCD-Polymer **17** offensichtlich klassische Chelatkomplexe bildet, ist für die βCD-Partikel die Bildung intermolekularer *pseudo*-Chelatkomplexe favorisiert. Aufgrund der mangelnden Flexibilität der dicht angeordneten βCD-Moleküle wurde dieses Verhalten erwartet. Dies bestätigt auch

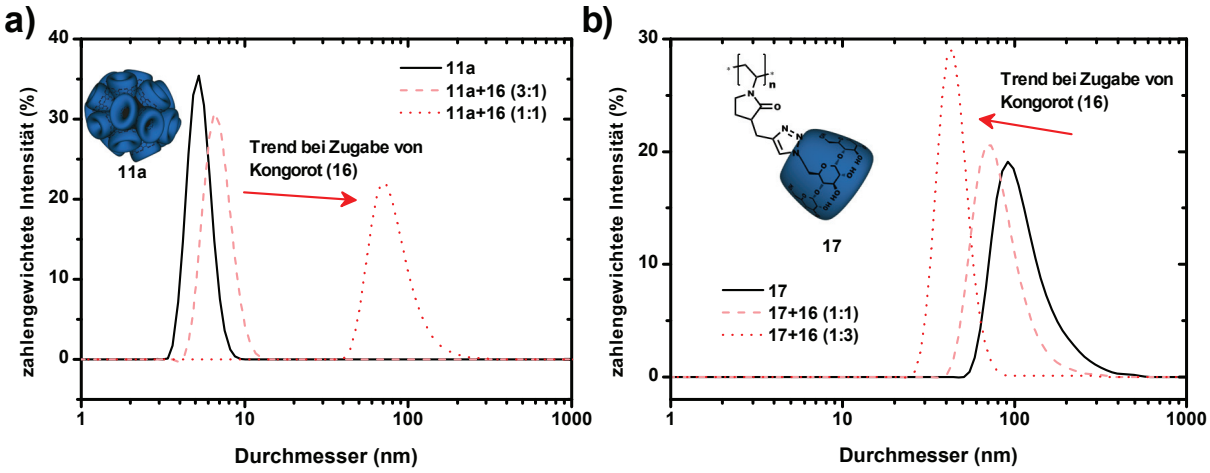


Abbildung 3.19: Vergleichende Untersuchung des Aggregationsverhaltens mittels DLS von a) **11a** und b) **17** bei Zugabe von Kongorot (**16**). Die Angabe der Verhältnisse betrifft die molaren Konzentrationen von gebundenem βCD gegenüber **16**.

die Beobachtung, dass der kooperative Effekt für **11b** etwas stärker ausgeprägt ist, als für **11a**. Der größere Radius führt dazu, dass die Öffnung der Kavität von mehr βCD-Molekülen in eine ähnliche Richtung weist. Dadurch werden mehr verbrückende Komplexe zwischen zwei individuellen βCD-Partikeln möglich.
Natürlich kann durch diese Komplexbildungsstudie nur der dominierende kooperative Effekt identifiziert werden. Es kann also nicht völlig ausgeschlossen werden, dass auch intramolekulare Chelatkomplexe gebildet werden. Die Ergebnisse beider Komplexbildungsstudien, verbunden mit den Erwartungen und den theoretischen Betrachtungen, sprechen allerdings in der Gesamtheit sehr für die postulierte Struktur der βCD-Nanopartikel. In der Darstellung weiterer Ergebnisse wird daher die in Abbildung 3.12 gezeigte Struktur als Diskussionsgrundlage verwendet.

3.1.7 Weitere Komplexbildungsstudien mit βCD-HPG

Die bisherigen Abschnitte haben detailliert die Synthese und Eigenschaften von βCD-HPG beschrieben. Dass βCD-HPG - entsprechend der Intention dieser Arbeit - tatsächlich als Basis zur Herstellung unterschiedlichster Nanopartikel geeignet ist, soll im Folgenden in einigen Beispielen gezeigt werden.

3.1.7.1 Oberflächenmodifikation mit Polyethylenoxid - Wirt/Gast-Komplexe von βCD-HPG und Triton® X-100

Für medizinische Anwendungen wird die Oberfläche konventioneller Nanopartikel häufig mit Polyethylenoxid modifiziert. Durch diese Derivatisierung können systemisch langzeit-zirkulierende Nanopartikel hergestellt werden. Die Polyethylenoxidketten haben dabei die Funktion, den Partikel vor Macrophagen zu tarnen. Die Entdeckung dieser Tarnfunktion gilt als der wesentliche Durchbruch in der Entwicklung potentieller Nanotherapeutika.[63]
Vor diesem Hintergrund wurde die Funktionalisierung mit Polyethylenoxid (**PEO**) als Beispiel gewählt, um die Einfachheit des Prinzips der supramolekularen Derivatisierung von βCD-HPG (**11**) zu demonstrieren. Einfaches Mischen von **11a** mit Triton® X-100 (**18**) in wässriger Lösung lieferte die gewünschten PEO-funktionalisierten Partikel (Abbildung 3.20).

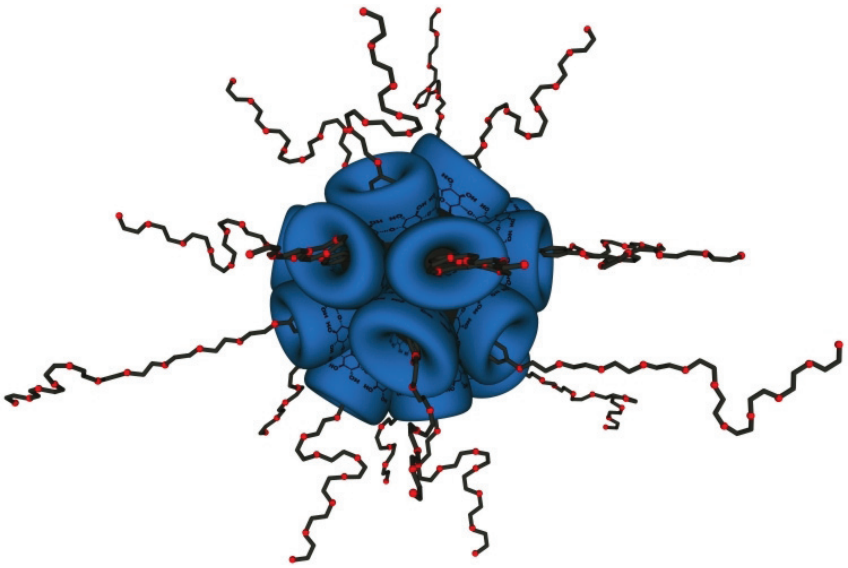


Abbildung 3.20: Schematische Darstellung der PEO-funktionalisierten βCD-Partikel.

Das nichtionische Tensid Triton® X-100 kann als idealer Kandidat für die supramolekulare Anbindung an βCD-HPG betrachtet werden, da es mit K =170.000 M^{-1} eine außergewöhnlich hohe Komplexstabilität mit βCD aufweist. Komplexbildungskonstanten von CD-Komplexen übersteigen nur selten den Wert von 50.000 M^{-1}.[55] Zudem ist Triton® X-100 (**18**) als Massenchemikalie kommerziell erhältlich.

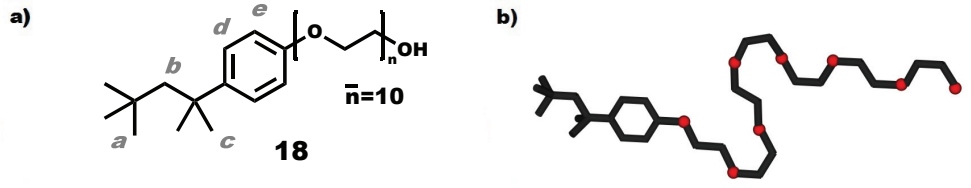


Abbildung 3.21: a) Chemische Struktur von Triton® X-100 (**18**). b) Schematische Darstellung von **18**.

Bezüglich der Komplexstabilität von βCD und **18** war die Literaturlage allerdings widersprüchlich. Deshalb wurde die Komplexbildung im Rahmen dieser Arbeit erneut untersucht. Die detaillierte Darstellung erfolgt in Abschnitt 3.1.7.1.1. Aus dieser Studie ging nicht nur die oben genannte hohe Komplexbildungskonstante für den 1:1 Komplex hervor; zusätzlich wurde auch die Bildung eines 2:1 Komplexes mit einer viel geringeren Komplexbildungskonstante von 260 M^{-1} nachgewiesen.[104]

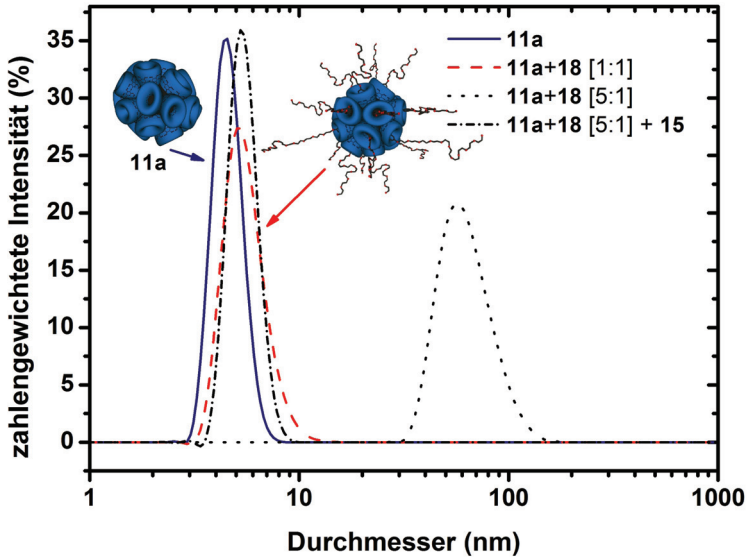


Abbildung 3.22: DLS-Ergebnisse für supramolekulare Komplexe für **11a** und Triton® X-100 (**18**) und eine Mischung der Beiden mit Adamantylcarboxylat (**15**).

Aufgrund der hohen Komplexbildungskonstante für den 1:1 Komplex bildet Triton® X-100 (**18**) mit **11** monodispers gelöste PEO funktionalisierte Partikel, wenn, bezogen auf die angebundenen βCD-Moleküle, mindestens ein Äquivalent des amphiphilen Gastes **18** eingesetzt wird. Die DLS-Messungen ergaben in diesem Fall nur eine geringe Zunahme der Teilchendurchmesser, was auf die zusätzlichen PEO-Schicht auf der Oberfläche zurückgeführt werden kann (Abbildung 3.22). Wurde **18** allerdings im Unterschuss eingesetzt, waren sofort Aggregate von über 50 *nm* zu beobachten. Nach einigen Stunden bildete sich sogar Aggregate, die mit dem bloßen Auge sichtbar waren.

Als Gast mit zwei Bindungsstellen für βCD ist eine Vernetzung der Partikel durch Triton® X-100 (**18**) zu erwarten gewesen. Allerdings wurde in der Modellstudie von **18**

und βCD festgestellt, dass die βCD-Moleküle vom *tert*-Octylrest her auf **18** auffädeln. Die mangelnde Flexibilität der an **11** gebundenen βCDs sollte ein „Durchrutschen" entsprechend des in Abbildung 3.29 dargestellten Mechanismus eigentlich verhindern. Denkbar wäre die Bildung des 2:1 Komplex aber dennoch, wenn die PEO-Kette eines bereits komplexierten Moleküls **18** durch ein weiteres angebundenes βCD-Molekül „hindurchfädelt". Schematisch ist dieser Prozess in Abbildung 3.23 dargestellt.
Er kann in drei Schritte gegliedert werden: I) Auffädeln von Partikel-gebundenem βCD auf die PEO-Kette (k_{21}); II) Gleiten des Partikel-gebundenen βCD über die PEO-Kette bis zum thermodynamisch bevorzugten hydrophoben Rest von **18** (k_{22}); III) Gegebenenfalls Dissoziation des 2:1 Komplex (k_{23}). Jeder dieser Schritte ist ein Gleichgewichtsprozess.
Mit dieser Gliederung gleicht der Aggregationsmechanismus der Kinetik von Poly*pseudo*rotaxanen. Baglioni *et al.* untersuchten das System αCD/PEG per Trübungsmessungen. Dabei nutzten Sie den Effekt, dass die gebildeten Poly*pseudo*rotaxane aggregieren und schließlich sedimentieren. Eine typische Messkurve wies dabei immer eine Induktionsperiode auf.[105]

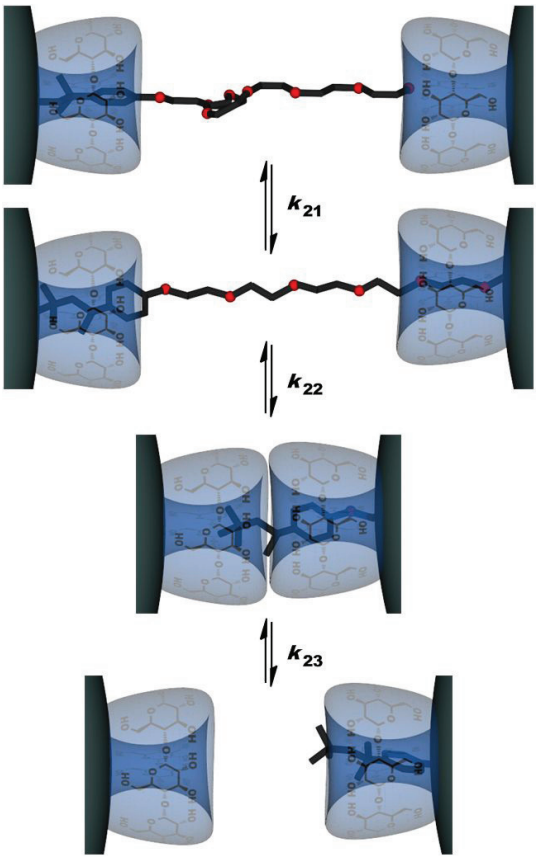


Abbildung 3.23: Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der supramolekularen Vernetzung von βCD-HPG durch Triton® X-100. Zur Vereinfachung der Darstellung ist jeweils nur ein gebundenes βCD-Molekül pro Partikel gezeichnet.

Das Wachstum der Aggregate aus βCD-HPG (**11a**) und Triton® X-100 (**18**) wurde per DLS verfolgt (Abbildung 3.24). Der Kurvenverlauf glich dabei der Kinetikkurve , wie

sie von Baglioni *et al.* berichtet wurde. Nach einer anfänglichen Induktionsperiode folgte ein zügiges Wachstum der Aggregate, die nach etwa 10 Stunden im Z-Mittel oberhalb von 200 *nm* lagen und damit zu einer sichtbaren Trübung der Lösung führten.
Dieses Experiment kann als Hinweis für die Richtigkeit des aufgestellten Aggregationsmodells gewertet werden. Aber warum wurden dann bereits unmittelbar nach Zugabe von **18** zur Lösung von **11a** Aggregate in der Größenordnung von 50 *nm* gefunden? Auch diese Frage kann beantwortet werden, wenn man den Mechanismus für die Bildung von *Pseudo*rotaxanstrukturen zugrunde legt. Tait *et al.* wiesen in einer Studie nach, dass die Induktionsperiode durch Wasserstoffbrücken der Hydroxygruppen des PEG-Kettenendes und CD bedingt ist. Werden diese Wasserstoffbrücken unterbunden, z.B. indem PEG mit Methylendgruppen verwendet wird, wird die Induktionsperiode deutlich verkürzt.[106] In Analogie zu dieser Untersuchung kann also davon ausgegangen werden, dass die anfänglichen Aggregate aus **11a** und **18** zunächst aufgrund von Wasserstoffbrücken gebildet werden. Erst langsam werden sie zu *pseudo*-Chelatkomplexen umgewandelt.

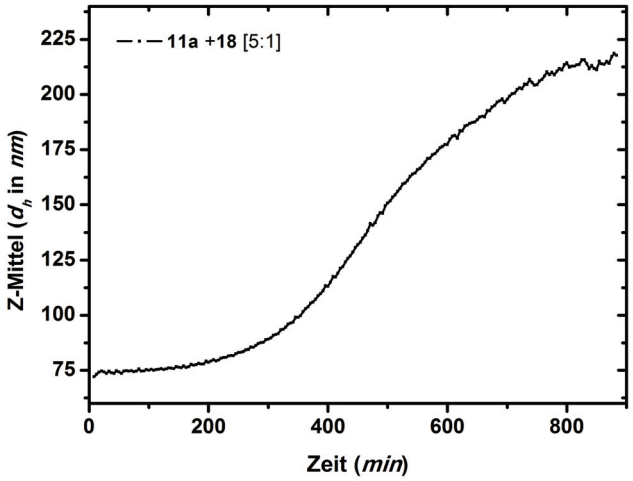


Abbildung 3.24: Zeitabhängige Beobachtung der Aggregatbildung aus βCD-HPG (**11a**) und Triton® X-100 (**18**) per DLS.

Die Komplexbildungskonstante, die für den 2:1 Komplex von βCD und Triton® X-100 (**18**) bestimmt wurde, ist allerdings deutlich kleiner, als diejenige für den 1:1 Komplex. Zwar muss, wie im Beispiel von Kongorot (**16**) und **11**, auch hier davon ausgegangen werden, dass kooperative Effekte die *pseudo*-chelatisierende Komplexierung verstärken. Dennoch sollte die Dissoziation des 2:1 Komplex (k_{23}) gegenüber der erstmaligen Bildung ein schneller Prozess sein. Diese Erwartung konnte durch Zugabe von Adamantylcarboxylat (**15**) zur gealterten Lösung von **11a** und **18** bestätigt werden. Die gegenüber K_2 von βCD/**18** deutlich höhere Komplexbildungskonstante des βCD/**15** Komplexes führt zu einer weitgehend vollständigen Auflösung der Aggre-

gate, wie DLS-Messungen belegen (Abbildung 3.22). Ein Vergleich der hydrodynamischen Durchmesser dieser Komplexe mit der 1:1 Mischung von **11a** und **18** belegt aber, dass auch **18** in den Kavitäten von **11a** sitzt, was dem höheren K_1 von βCD/**18** gegenüber βCD/**15** entspricht. Die 1:1 Komplexe von **18** und den an **11a** gebundenen βCD-Molekülen können daher durch Zugabe von **15** nicht aufgelöst werden.

Die Experimente mit den unterschiedlichen Mischungsverhältnissen von **11** und **18** verdeutlichen die Komplexität von Suprastrukturen der organischen βCD-Nanopartikel. Das dynamische Aggregationsverhalten unterscheidet die Partikel dabei deutlich von herkömmlichen organischen Nanopartikeln. Es kann in Anwendungen von Nachteil aber auch von Vorteil sein. In jedem Fall sollte es immer berücksichtigt und untersucht werden.
Das Beispiel der 1:1 Mischung von **11** und **18** zeigt aber, dass auch Systeme mit beschränkter Komplexität hergestellt werden können. Dieser supramolekulare Partikel hat Eigenschaftenh wie ein gewöhnlicher Nanopartikel, der PEO-Ketten kovalent auf der Oberfläche gebunden hat. In einem einfachen Experiment konnte z.B. gezeigt werden, dass die PEO Ketten durch αCD komplexiert werden können. Solche Seitenketten*pseudo*rotaxane aggregieren infolge der schlechteren Löslichkeit der Seitenketten.[31] Per DLS wurde die Bildung der Superaggregate verfolgt. Die Seitenketten*pseudo*rotaxane entstanden hier deutlich schneller als die Aggregation der βCD-HPG/Triton® X-100-Partikel vonstatten ging. Ursache ist die bessere Raumausfüllung von PEO gegenüber der Kavität von αCD, wodurch die Bildung der Rotaxane thermodynamisch begünstigt wird. Zudem wurde αCD in 40-fachem Überschuss verwendet.

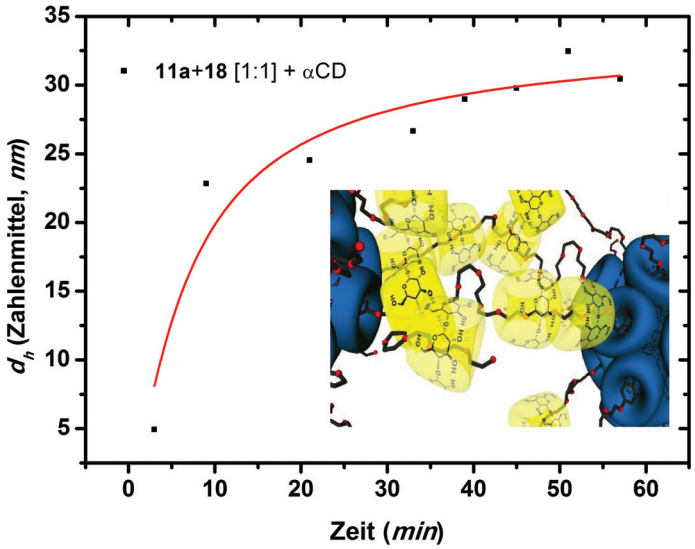


Abbildung 3.25: Superaggregation von supramolekularen Triton® X-100/βCD-HPG Partikeln durch Zugabe von αCD.

3.1.7.1.1 ITC-Studie zur Bildung von Komplexen von Triton® X-100 und CD

Für möglichst stabile supramolekulare Strukturen aus Basis von CD sind Gastmoleküle mit hohen Komplexbildungskonstanten von großem Interesse. Wie oben erwähnt, weisen neuere Arbeiten Triton® X-100 (**18**) als einen solchen Kandidaten aus. Eine photophysikalische Studie über Einschlußverbindungen von **18** in βCD von Shen *et al.* [107] bestätigte das Ergebnis von Du *et al.*, dass der 1:1 Komplex eine außergewöhnlich hohe Komplexbildungskonstante von $K > 100.000\ M^{-1}$ aufweist.[108, 109] Allerdings unterscheiden sich die Ergebnisse beider Arbeitsgruppen in der Stöchiometrie der Komplexe. Shen *et al.* berichten die Koexistenz eines 1:1 und eines 2:1 (βCD:Triton® X-100) Komplexes, wohingegen Du *et al.* ausschließlich von einem 1:1 Komplex ausgehen. Noch unklarer ist die Lage, weil es eine Reihe weiterer Studien gibt, die mit unterschiedlichen Methoden zu Werten von K im Bereich von 145-30.000 M^{-1} und Stöchiometrien von 1:1 und 2:1 kommen.[110–114] Unter diesen ist auch eine ITC-Studie, die $K = 9.100\ M^{-1}$ und eine Stöchiometrie von 1:1 berichtet.[115] Vor diesem Hintergrund wurde das Komplexierungsverhalten von **18** und CD im Rahmen dieser Arbeit überprüft.
Als wichtigste Methode fand dabei die Isotherme Titrationscalorimertrie (**ITC**) Verwendung. ITC ist die „Methode der Wahl“ für die Bestimmung thermodynamischer Daten und Stöchiometrien von Einschlußverbindungen.[116] Wichtigster Vorteil ist dabei, dass für die Messung keine Hilfsstoffe notwendig sind, die die Ergebnisse verfälschen könnten.

Da es sich bei Triton® X-100 (**18**) um ein nichtionisches Tensid handelt, ist bei der Durchführung aller Experimente darauf zu achten, dass die Konzentration von **18** unterhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration (**CMC**, *eng: critical micelle concentration*) liegt. Die Komplexbildung von **18** würde sonst in Konkurrenz zur Bildung der Tensid-Mizellen treten. Die CMC von **18** liegt bei 0,22 mM.[117]

Komplexbildungsstudie von Triton® X-100 mit βCD

Abbildung 3.26 zeigt das Ergebnis einer ITC-Messung für **18** und βCD. Obwohl die Konzentrationen der verwendeten Lösungen sehr niedrig lagen (0,15 mM für **18** und 3,0 mM für βCD), wurde dennoch eine signifikante Wärmemenge freigesetzt. Diese Tatsache allein verweist bereits auf eine sehr hohe Komplexbildungskonstante. Fitten der Bindungsisothermen ergab die beste Übereinstimmung mit einem Modell mit zwei Bindungsstellen. Für beide wurde jeweils eine 1:1 Stöchiometrie und Werte für $K_1 = 171.000\ M^{-1}$ und $K_2 = 260\ M^{-1}$gefunden. Um die Richtigkeit der Ergebnisse garantieren zu können, wurden diese Messungen fünf Mal wiederholt, woraus sich eine Standardabweichung für K_1 von 3 % ergab. K_2 wird immer mit einer geringeren Genauigkeit iteriert. Dennoch lag die Standardabweichung hier bei nur 30 %. Zusätzlich

wurden Werte für die Bildungsenthalpie und die Bildungsentropie berechnet. Es ergaben sich $\Delta H_{b,1} = -36,76 \pm 0,126\ kJmol^{-1}$ und $\Delta S_{b,1} = -23,1 \pm 0,6\ JK^{-1}mol^{-1}$. Die Werte für $\Delta H_{b,2}$ und $\Delta S_{b,2}$ werden hier nicht wiedergegebn, da sie mit einer zu großen Ungenauigkeit behaftet sind.

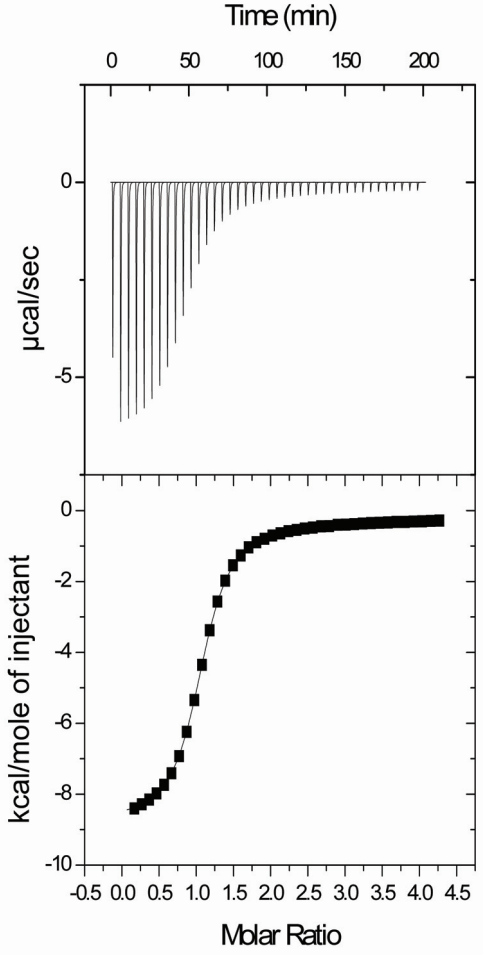


Abbildung 3.26: ITC-Ergebnis für die Titration einer 3 mM Lösung von βCD gegen eine 0,15 mM Lösung von **18** in Wasser.

In Tabelle 3.6 sind die ermittelten Gleichgewichtskonstanten den literaturbekannten Daten gegenübergestellt. Der Vergleich hebt zwei Dinge hervor: I) Die Werte für K, die in früheren Publikationen zum Teil deutlich voneinander abwichen, pendeln sich nun bei einem Wert > 100.000 M^{-1} ein. Folglich kann dieser Wert als bestätigt angesehen werden. II) In früheren Publikationen wurde nur die Bildung von 1:1 Komplexen berichtet. Mit dieser Studie zusammen gibt es insgesamt überhaupt nur vier Arbeiten, die zusätzlich eine 2:1 Stöchiometrie belegen. Dieser Punkt ist etwas überraschend, wenn man die Dimensionen von **18** in Betracht zieht. Die Kavität von βCD ist 0,78 nm tief, während der kürzeste Abstand des hydrophoben Rests von **18** auf mindestens 0,85 nm berechnet wurde. Entsprechend ist eine 2:1 Stöchiometrie zu erwarten. Um diese Erwartungen experimentell zu untermauern, wurden neben der ITC-Messung noch ^{1}H-NMR und UV-Experimente durchgeführt.

Tabelle 3.6: Vergleich der eigenen Ergebnisse für die Komplexbildung von **18** mit βCD mit Literaturdaten.

K_1 in M^{-1}	K_2 in M^{-1}	Methode	Arbeitsgruppe, Jahr
145	—	Oberflächenspannung	Nelson, 1989[110]
3327	—	Fluoreszenz	Warner, 1991[111]
$(1,80 \pm 0,02) \cdot 10^5$	—	RT-Phosporeszenz	Du, 1996[108]
9400 ± 1300	—	Fluoreszenz	Bhattacharyya, 1998[112]
$5,8 \cdot 10^6\ M^{-2}$		Oberflächenspannung	Saito, 1998[118]
5130	11	Fluoreszenz	Buschmann,1999[114]
9100 ± 260	—	ITC	Eli, 2000[115]
$3,05 \cdot 10^5$	—	Fluoreszenz	Du, 2004[113]
$(1,82 \pm 0,15) \cdot 10^5$	—	Fluoreszenz	Du,2006[109]
$(1,13 \pm 0,05) \cdot 10^5$	$(3,71 \pm 0,27) \cdot 10^2$	Fluoreszenz	Shen, 2008[107]
$(1,71 \pm 0,043) \cdot 10^5$	260 ± 80	ITC	*eigene Arbeit*

Abbildung 3.27 zeigt den per ^{1}H-NMR-Spektroskopie verfolgten Job-Plot (Methode der kontinuierlichen Variation).[119] Für Komplexe mit 1:1 Stöchiometrie würde man einen dreischenkeligen Verlauf mit einem Maximum bei einem Stoffmengenverhältnis (χ) von 0,5 erwarten. Im Fall einer anderen Stöchiometrie wäre das Maximum zum entsprechenden Stoffmengenverhältnis verschoben. Wenn die zugrundeliegenden Komplexbildungskonstanten allerdings deutlich voneinander abweichen, werden die Steigungen der Schenkel unregelmäßig und die Methode wird für die Bestimmung von n unbrauchbar.[102] Das ist im vorliegenden Beispiel offensichtlich der Fall. Auch eine UV-Titration bestätigte eine von 1:1 abweichende Stöchiometrie, da kein isosbestischer Punkt beobachtet werden konnte. Aus diesen experimentellen Ergebnissen und den theoretischen Überlegungen ergibt sich eine hohe Wahrscheinlichkeit für einen 2:1 Komplex, wie er auch für die ITC-Messung bestätigt wurde.

Es bleibt die Frage, an welcher Stelle des Triton® X-100 Moleküls die βCDs lokalisiert sind. Drei Arbeitsgruppen haben diese Fragestellung mit Hilfe von ^{1}H-NMR-Spektroskopie bereits bearbeitet. Sie kamen dabei alle zum gleichen Ergebnis: Beide Bindungsstellen befinden sich am hydrophoben Rest von **18**.[107, 118, 120] Allerdings gibt keine dieser Studien darüber Auskunft, wo die bevorzugte Bindungsstelle ist. Hier wurde versucht, aus der Methode der kontinuierlichen Variation eine Aussage treffen zu können. Abbildung 3.28 gibt die Unterschiede der chemischen Verschiebung der Protonensignale von **18** in Abhängigkeit von $\chi_{\beta\text{CD}}$ wieder. Während die Signale der aliphatischen Protonen ***a*** und ***c*** (Bezeichnung bezieht sich auf Abbildung 3.21) bereits bei geringem Anteil von βCD stark verschoben wurden, änderten sich die Verschiebungen der aromatischen Signale von ***d*** und ***e*** erst stärker, als größere Anteile βCD erreicht waren. Folglich ist die Wechselwirkung von βCD mit dem aliphatischen Rest

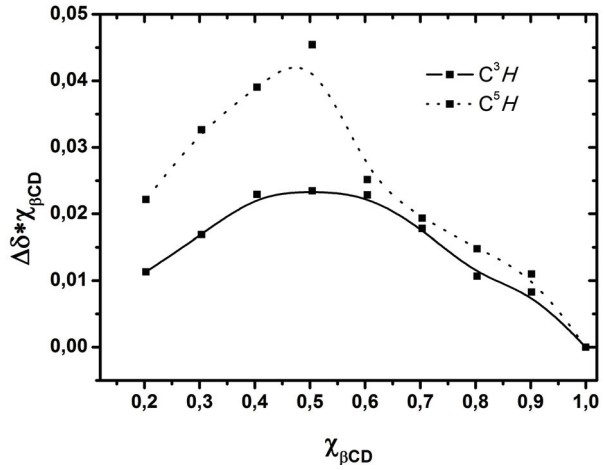


Abbildung 3.27: Job Plot für **18** und βCD. Es sind die Verschiebungen der Protonensignale von C^3 und C^5 der Glycopyranoseringe aufgetragen.

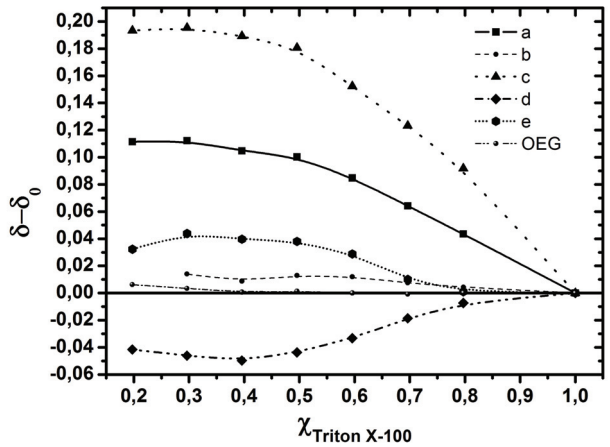


Abbildung 3.28: ^{1}H-NMR-Signal Verschiebungen in Abhängigkeit des Triton® X-100-Anteils.

von **18** stärker bevorzugt. Mit größter Wahrscheinlichkeit erfolgt die Bildung des 2:1 Komplexes, indem das zunächst komplexierende βCD-Molekül in Richtung des PEO-Rests gleitet. Dadurch wird die *tert*-Butylgruppe zugänglich und kann durch ein weiteres βCD-Molekül komplexiert werden (Abbildung 3.29). Dieses Szenario wird durch die Beobachtung gestützt, dass für die PEO-Protonen keine Änderung der chemischen Verschiebung beobachtet wurde. Folglich ist der PEO-Teil auch nicht in die Komplexbildung involviert.

Das schrittweise Komplexierungsmodell bedeutet aber auch, dass K_2 nicht allein Ausdruck der Bildung des 2:1 Komplexes ist, sondern ebenfalls einen destruktiven Anteil aus der Neuanordnung des 1:1 Komplexes enthält. Hierin kann sich letztendlich auch die Ursache des geringen Wertes für K_2 begründen.

Deutlich muss an dieser Stelle hervorgehoben werden, dass über die Orientierung der βCD-Moleküle auf **18** keine Schlüsse gezogen werden konnten. Allerdings ist eine Auffädelung von βCD mit den sekundären Hydroxygruppen voran, wie sie in

Abbildung 3.29 gezeigt ist, am wahrscheinlichsten. Eine weitere Kopf-Kopf Anordnung ist dann ebenfalls favorisiert.[54]

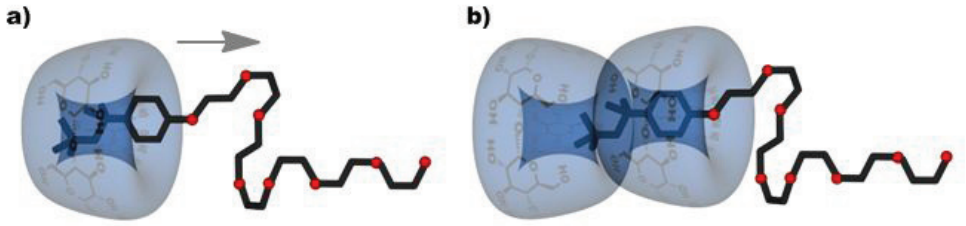


Abbildung 3.29: Wahrscheinlichstes Szenario für die schrittweise Bildung des a) 1:1 und b) 2:1 Komplex von βCD und Triton® X-100 (**18**).

Komplexbildungsstudie von Triton® X-100 mit γCD

Zur Untersuchung der Komplexbildung von γCD und **18** wurden die gleichen Experimente durchgeführt wie für das System βCD/**18**. Durch den Job-Plot Abbildung 3.30 und die UV-Titration wurde im Gegensatz zu βCD allerdings die ausschließliche Bildung eines 1:1 Komplexes belegt. Fitten der ITC-Kurve mit dem Modell für eine Bindungsstelle ergab ein K_1 von $(2,16 \pm 0,93) \cdot 10^4\ M^{-1}$. ΔH_b wurde zu $-11,64 \pm 0,209\ kJmol^{-1}$ und ΔS_b zu $44,0\ JK^{-1}mol^{-1}$ bestimmt.

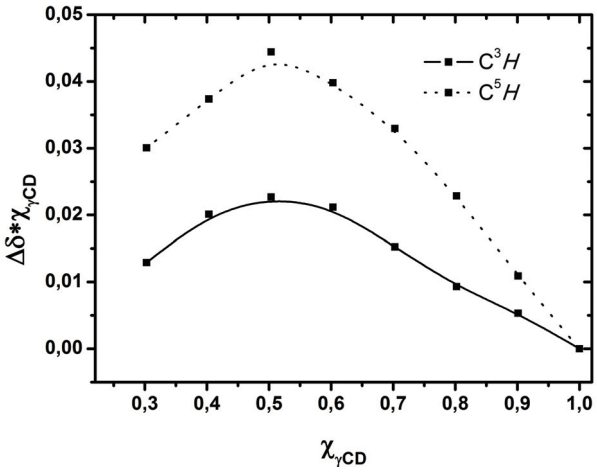


Abbildung 3.30: Job-Plot für das System γCD/**18**..

Da der aromatische Rest von **18** vollständig in die Komplexbildung involviert ist, ist es möglich, K auch aus der UV-Titration über einen NNLS-Algorithmus zu ermitteln.[121]. Der Fit erfolgt über Gleichung 3.4:

$$A = \frac{A_0 + A_{\gamma CD-\mathbf{18}} \cdot K_{\gamma CD-\mathbf{18}} \cdot [\gamma CD]}{1 + \left(K_{\gamma CD-\mathbf{18}} \cdot [\gamma CD]\right)} \tag{3.4}$$

mit A_0: Absorption des unkomplexierten **18**, $A_{\gamma CD-\mathbf{18}}$: Absorption des βCD-**18** Komplex

Durch Anwendung von Gleichung 3.4 erhält man folgende Werte: $A_0 = 0,547 \pm 0,0016$, $A_{\gamma CD-\mathbf{18}} = 0,697 \pm 0,0029$, $K_{\gamma CD-\mathbf{18}} = 21.100 \pm 16.200\ M^{-1}$ und $n = 1,16 \pm 0,086$. Leider ist die Fehlergrenze von $K_{\gamma CD-\mathbf{18}}$ sehr groß. Trotzdem sollte erwähnt werden, dass der bestimmte Wert gut mit $K_{\gamma CD-\mathbf{18}}$ aus dem ITC-Experiment übereinstimmt.

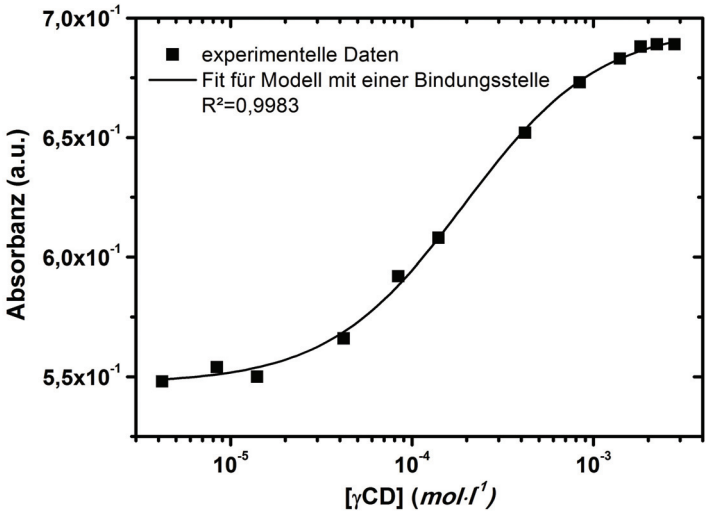


Abbildung 3.31: NNLS-Fit für die Daten aus der UV-Titration von γCD gegen Triton® X-100 (**18**).

In Tabelle 3.7 sind die ermittelten Werte für K mit den Literaturdaten verglichen. Verglichen mit dem System βCD/**18** gibt es über γCD/**18** deutlich weniger Publikation. Mit Ausnahme der Arbeit von Nelson *et al.* sind hier aber alle Werte von gleicher Größenordnung.

Tabelle 3.7: Vergleich der eigenen Ergebnisse für die Komplexbildung von **18** mit γCD mit publizierten Daten.

K_1 in M^{-1}	K_2 in M^{-1}	Methode	Arbeitsgruppe, Jahr
760	—	Oberflächenspannung	Nelson, 1989[110]
11.000	—	Oberflächenspannung	Saito, 1998[118]
38.000	205	Fluoreszenz	Buschmann,1999[114]
21.100 ± 16.200	—	UV-Titration	*eigene Arbeit*
21.600 ± 930	—	ITC	*eigene Arbeit*

Die Gruppe um Buschmann ist dabei die Einzige, die neben dem 1:1 Komplex auch noch einen 2:1 Komplex berichten. Dieser Schluß ergab sich aus dem Vergleich der Fehlergrenzen zwischen den Daten-Fits der Modelle für eine bzw. zwei Bindungsstellen.[110] Eine solche Abschätzung ist allerdings immer durch die Genauigkeit der aufgenommenen Daten beschränkt. Da das Modell für zwei Bindungsstellen mehr variable Parameter besitzt, werden Ungenauigkeiten hier leichter durch den Fit kompensiert. Entsprechend liefert dieses Modell meist auch den besseren Fit.[102]

Diese Arbeit ist damit ein gutes Beispiel, wie wertvoll zusätzliche Methoden wie die Methode der kontinuierlichen Variation sind, um den korrekten Stöchiometriefaktor zu erhalten. Obwohl hier oft ein zusätzliches Experiment notwendig ist, sind die Ergebnisse der rein statistischen Betrachtung durch NNLS-Fits meist überlegen.

Genau wie für βCD wurde auch die Bindungsstelle für γCD auf **18** durch Betrachtung der chemischen Verschiebungen in ^{1}H-NMR-Experimenten untersucht. In Übereinstimmung mit Saito *et al.* wurden signifikante Änderungen der chemischen Verschiebung für die Protonen ***c*** und ***d*** beobachtet. Die Signale von ***a*** und ***e*** verschoben sich hingegen kaum (Abbildung 3.32).[118] Folglich sind erstere tief in der Kavität lokalisiert, während zweitere sich an der Öffnungen von γCD befinden.

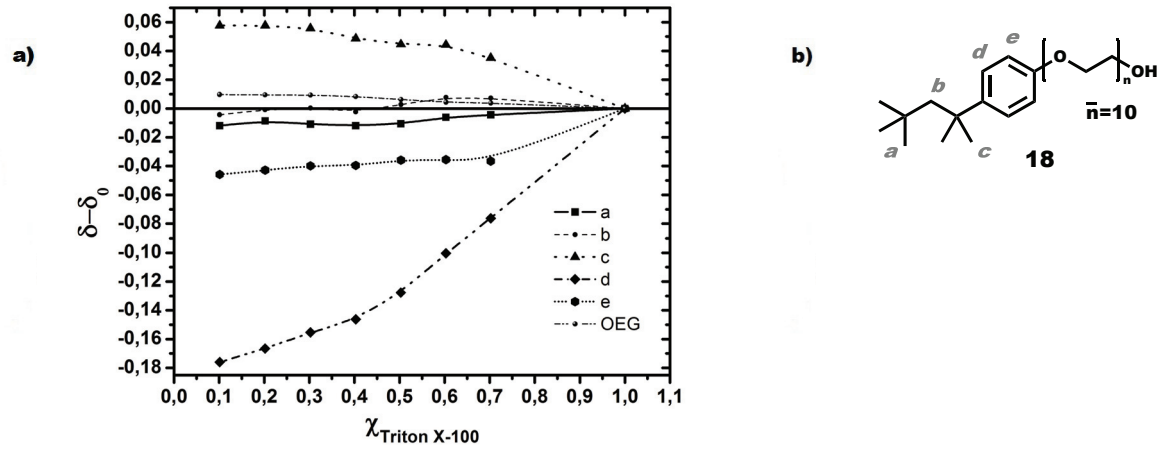


Abbildung 3.32: a) Änderungen der chemischen Verschiebungen von **18** in Abhängigkeit der Zugabe von γCD. b) Chemische Struktur von **18**.

Komplexbildungsstudie von Triton® X-100 und αCD

Auch die Komplexbildung von αCD und Triton® X-100 (**18**) wurde untersucht. Im Gegensatz zu βCD und γCD werden für αCD keine Wechselwirkungen mit *tert*-Octylphenyl-Rest von **18** festgestellt. Dies konnte aus der Beobachtung gefolgert werden, dass sich das UV-Spektrum von **18** bei Zugabe von αCD nicht geändert hat. Tatsächlich entspricht dieser Schluss auch den Erwartungen, da die *tert*-Octylgruppe sterisch zu anspruchsvoll für den Innendurchmesser von αCD ist. Allerdings konnte im ITC-Experiment eine schwache Wärmefreisetzung beobachtet werden. Dieser exotherme Effekt kann auf die Bildung von *Pseudo*rotaxanstrukturen zurückgeführt werden, die durch Auffädeln der αCD-Moleküle auf die PEO-Kette gebildet werden. Poly*pseudo*rotaxane aus Polyethylenglycol (**PEG**) und αCD gehören zu den am besten untersuchten Polyrotaxanstrukturen. Sie bilden sich spontan beim Mischen einer gesättigten wässrigen αCD-Lösung mit einer ebenfalls wässrigen PEG-Lösung.[31, 54] Harada *et al.* untersuchten die Bildung von Einschlussverbindungen von monodispersen Oligoethylenclycolketten mit αCD. Oberhalb von $\overline{P}_n$ = 3 wurden *Pseudo*rotaxane mit

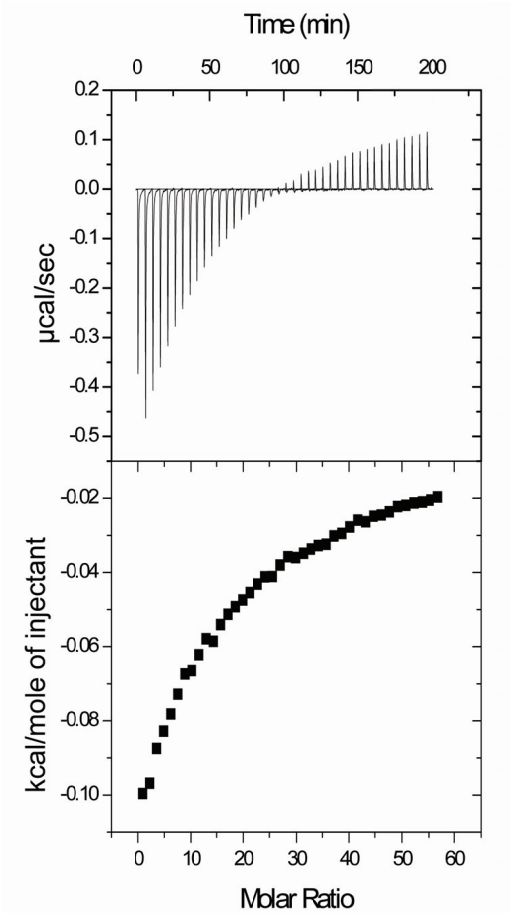


Abbildung 3.33: Ergebnis der ITC-Titration einer 40 *mM* αCD-Lösung gegen eine 0,15 *mM* Lösung von **18** in Wasser.

einem stöchiometrischen Verhältnis von 2:1 bezogen auf die Zahl der Ethylenglycoleinheiten gegenüber αCD gebildet. Oberhalb von $\overline{P}_n$ = 12 mussten die *Pseudo*rotaxane erhitzt werden, um die Ausfällung zu verhindern.[122] Die Ergebnisse dieser Untersuchung können als Modellstudie für die Komplexbildung aus **18** und αCD betrachtet werden. Tatsächlich untersuchte die gleiche Arbeitsgruppe auch dieses System, sowie die Komplexbildung von **18** und βCD. Als Erste identifizierten sie das regiospezifische Bindungsverhalten von **18**. Allerdings ermittelten sie nicht, wie viele αCD-Moleküle auf **18** auffädeln.[120] Im Hinblick auf die Ergebnisse ihrer vorherigen Studie ist eine maximale mittlere Stöchiometrie von 5:1 (αCD:**18**) denkbar, da der mittlere Polymerisationsgrad von **18** bei 10 liegt.

Als zweite Gruppe beschäftigten sich Saito *et al.* mit αCD/**18**-Komplexen. Sie ermittelten die Komplexstöchiometrie zu 2:1, indem sie durch Zugabe von **18** zu einer gesättigten αCD-Lösung einen Niederschlag herstellten und diesen weiter analysierten.[118] Unter den in dieser Arbeit angewendeten Bedingungen wurde allerdings kein Niederschlag gebildet. Eindeutiger Beweis ist die UV-Titration, bei der die Absorption der Triton® X-100-Lösung auch nach Zugabe des 70-fachen an αCD nicht abnahm. Allerdings konnte im Rahmen dieser Arbeit auch kein Wert für *n* bestimmt werden.

Ohne das Wissen des korrekten Stöchiometriefaktors ist es auch nicht möglich, die ITC-Messung für αCD/**18** auszuwerten. Ohnehin blieb der ΔH_b-Plot auch nach Optimierung der Messbedingungen nur von mäßiger Qualität. Um überhaupt messbare Effekte zu erhalten, musste die Konzentration der αCD-Lösung auf 40 mM angehoben werden (Abbildung 3.33). Die maximal freigesetzte Wärmemenge ergab einen Wert für ΔH_b von $-420\ Jmol^{-1}$. Somit lässt sich aber zumindest schließen, dass die Komplexe von αCD mit **18** wesentlich schwächer sind, als die von βCD bzw. γCD mit **18**.

Zusammenfassung

Die detaillierte Untersuchung über das Komplexbildungsverhalten von Triton® X-100 **18** mit CDs verfolgte das Ziel, die Vielzahl an zum Teil sehr widersprüchlichen Publikationen zu diesem Thema kritisch zu überprüfen. Im Hinblick auf die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte supramolekulare Oberflächenmodifikation von βCD-HPG (**11**) mit **18** war insbesondere die Kenntnis von n und K unbedingte Vorraussetzung für die Interpretation der DLS-Messungen. Bisher waren diese Daten sehr widersprüchlich. Als Ergebnis der hier durchgeführten Studie konnte das in Abbildung 3.34 wiedergegebene Komplexierungsschema aufgestellt werden. βCD und γCD wechselwirken folglich regioselektiv mit dem hydrophoben Rest von **18**, während αCD auf die PEO-Kette auffädelt. Die für die Oberflächenmodifikation von **11** gewünschte hohe Komplexbildungskonstante für den 1:1 Komplex von βCD und **18** konnte zudem bestätigt werden. Daneben wurde auch die Bildung eines 2:1 Komplexes mit deutlich geringerem Wert für K gefunden, wodurch allerdings die beobachtete Partikelvernetzung belegt werden konnte.

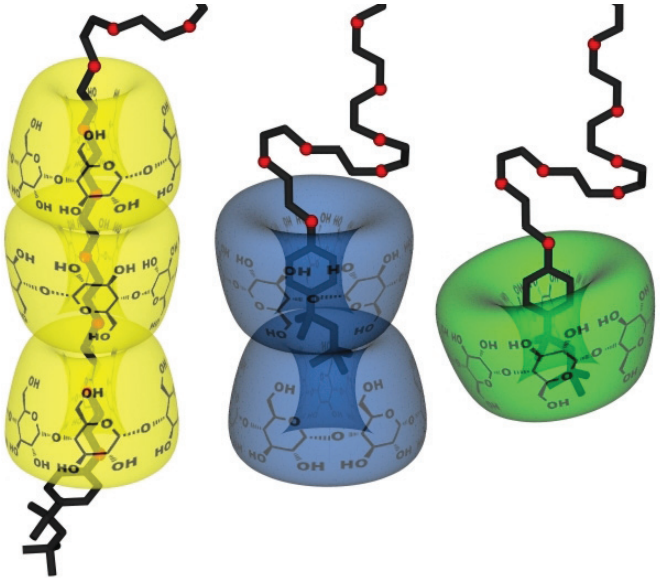


Abbildung 3.34: Schematische Darstellung der Komplexe von αCD, βCD und γCD mit Triton® X-100 (**18**). Während für βCD und γCD die maximale Stöchiometrie wiedergegeben ist, wären für die *Pseudo*rotaxanstrukturen von αCD und **18** stöchiometrische Verhältnisse bis 5:1 denkbar.

3.1.7.2 Steuerung der Größe von supramolekularen Nanopartikeln über die Komplexbildungskonstante - Superstrukturen von βCD-HPG und endgruppenfunktionalisiertem PEG

In dieser Studie wurde der Effekt von endgruppenfunktionalisiertem PEG (**19**) auf die supramolekulare Vernetzung von βCD-HPG (**11**) untersucht. Die Mischungen im Verhältnis 1:1 bezogen auf βCD/Endgruppe zeigten dabei bis zu Massenkonzentrationen von 10 *wt*-% das Fließverhalten von kolloidalen Partikellösungen. Durch rheologische Messungen konnte gezeigt werden, dass ein komplexer Zusammenhang zwischen:

- Kettenlänge des PEG-Moleküls,
- Komplexbildungskonstante für die Assoziation Endgruppe/βCD und
- Anzahl der βCD-Moleküle, die an βCD-HPG (bzw. *per*-βCD-dipentarithritol (**10**)) gebunden sind

besteht. Eine Erhöhung eines der Parameter führte jeweils auch zu einer Erhöhung der Viskosität, was in Partikellösungen einer Vergrößerung der Partikel entspricht.[123] Für die Abhängigkeit der Viskosität von der Stabilität der βCD/Endgruppen-Komplexe konnte eine empirische Formel aufgestellt werden. Diese ermöglicht es, das Fließverhalten durch die Wahl der Endgruppe zu steuern.

PEG ist als Basis für hydrophob modifizierte wasserlösliche Polymere das Basismaterial der Wahl. Zum einen ist es mit einer geringen Polydispersität von $< 1,2$ und einer garantiert linearen Struktur in hoher Reinheit zu erwerben; Zudem sind die Synthese und das Lösungsverhalten dieser Polymere gut untersucht.[124–127]
Das Lösungsverhalten in Wasser ist recht komplex, da die modifizierten PEG-Ketten durch die hydrophoben Endgruppen aggregieren. Oberhalb der kritischen Aggregationskonzentration (**CAC**), dem Analogon der CMC von Tensiden, bilden sich blumenartige Mizellen (Abbildung 3.35). Die CAC ist abhängig von der Konstitution der Endgruppe und von $\overline{M}_n$ und hat typischerweise einen Wert um 1 $g \cdot l^{-1}$.[126] Eine physikalische Vernetzung der blumenartigen Mizellen erfolgt oberhalb der kritischen Überlappungskonzentration (**C***). Hier kann jedes der beiden hydrophoben Kettenenden der PEG-Ketten jeweils Teil eines anderen Aggregationszentrums sein und damit die Mizellen verbrücken. Typische Werte für C* liegen um 30 $g \cdot l^{-1}$. Dabei wird eine Verbrückung umso wahrscheinlicher, je größer $\overline{M}_n$ ist.[125] Die mizellare Ordnung in wässriger Lösung führt dazu, dass α,ω-funktionalisiertes PEG erst bei hohen Konzentrationen (typischerweise 15-20 *wt*-%) gelartige Strukturen aufbaut oder aus der Lösung ausfällt.[127] Allerdings zeigen auch sehr hochmolekulare hydrophob modifizierte PEGs eine **LCST** (untere kritische Löslichkeitstemperatur, *eng: lower critical solution temperature*). Die LCST steigt mit zunehmendem $\overline{M}_n$ und durch besser aggregierende hydrophobe Endgruppen.[125]

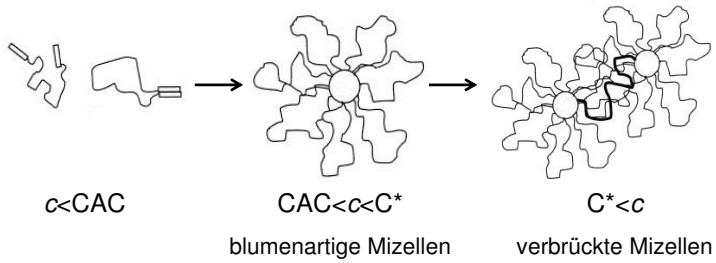


Abbildung 3.35: Schematische Darstellung des Aggregationsverhaltens von hydrophob modifizierten PEG-Ketten.

Die PEG-Basismaterialien wurden in dieser Studie mit $\overline{M}_n$ = 6.000 und 10.000 $g \cdot mol^{-1}$ so gewählt, dass eine zu erwartende LCST oberhalb von 50 °C lag.

Für die Endgruppenfunktionalisierung wurde eine Vielzahl von Methoden berichtet. Die effizienteste Route zu gut wasserlöslichen, hydrophob modifizierten PEGs erfolgt über die Reaktion mit Isocyanaten.[128, 129] Vor dem Hintergrund dieser Reaktion wurden in der vorliegenden Arbeit die Endgruppen für die PEG-Funktionalisierung nach folgenden Kriterien gewählt:

- Sie sind gut geeignete Gäste für βCD.
- Die jeweiligen Komplexbildungskonstanten der Endgruppen mit βCD unterscheiden sich voneinander.
- Ihr sterischer Anspruch verhindert ein Übergleiten der βCD-Moleküle auf die PEG-Kette und damit die Bildung von Polyrotaxanen.
- Die Endgruppe ist als reaktive Vorstufe mit einer Isocyanatgruppe kommerziell erhältlich.

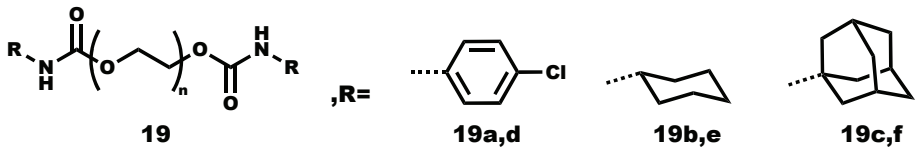


Abbildung 3.36: Chemische Strukturen der α,ω-hydrophob modifizierten PEGs.

Infolge wurden drei Moleküle an PEG angebunden: Adamantylisocyanat, Cyclohexylisocyanat und 4-Chlorphenylisocyanat (Abbildung 3.36). Dabei wurde besonders auf die Vollständigkeit der Reaktion geachtet. Die experimentellen Details finden sich im Abschnitt 5.3. Der Funktionalisierungsgrad wurde per ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmt.[128] Bei dieser Methode werden die Integrale charakteristischer Verschiebungen der Endgruppen mit denen der Methylenprotonen von PEG verglichen.
Für die ^{1}H-NMR-Bestimmung ist es allerdings unbedingt notwendig, $\overline{M}_n$ und damit die mittlere Zahl der Methylenprotonen pro PEG-Kette zu kennen. In dieser Arbeit

wurde sich zu Nutze gemacht, dass aromatische Isocyanate sehr schnell und effektiv mit Hydroxygruppen reagieren. Ein vollständiger Umsatz unter den hier verwendeten Synthesebedingungen ($CHCl_3$, 60 °C, *Kat:* Dibutylzinnoctanoat, 10 *h*) kann oft schon nach wenigen Minuten erreicht werden.[125] Die gereinigten α,ω-Di-(4-chlorphenyl)-PEGs wurden deshalb als vollständig modifizierte Telechelepolymere betrachtet. Daraus resultiert ein Funktionalisierungsgrad pro Kette von 2,00. Mit dieser Annahme ließen sich die mittleren Molmassen der PEGs ableiten. In Tabelle 3.8 sind $\overline{M}_n$ und der experimentell ermittelte Funktionalisierungsgrad für die sechs synthetisierten PEGs (**19**) zusammengefasst.
Ein ergänzender Nachweis der vollständigen Funktionalisierung per MALDI-TOF-Spektrometrie war nur beschränkt möglich. Die berechneten Molmassen für unmodifiziertes PEG und α,ω-Di-(4-chlorphenyl)-PEG unterscheiden sich nur um eine Massenzahl. Für die übrigen Derivate konnte aber nachgewiesen werden, dass im Bereich nicht fragmentierter Moleküle ausschließlich Massenpeaks für die difunktionalisierten PEGs auftraten (siehe Anhang A auf Seite III).

Tabelle 3.8: Funktionalisierungsgrad der synthetisierten telechelen PEGs. Die Bezeichnung charakteristischer Signale der Endgruppen folgt der Abbildung in Abschnitt 5.3 auf Seite 95.

Probe	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	Endgruppe	^{1}H-NMR-Signalvergleich			Funktionalisierungsgrad pro Kette
			Signal	theor.	experim.	
19a	5.970	4-Chlorphenyl	CH^{Aromat}	$1,49 \cdot 10^{-2}$	$1,49 \cdot 10^{-2}$	2,00
19b	5.970	Cyclohexyl	CH^{a2}	$7,46 \cdot 10^{-3}$	$7,33 \cdot 10^{-3}$	1,97
19c	5.970	Adamantyl	$CH^{2,6,14}$	$2,24 \cdot 10^{-2}$	$2,22 \cdot 10^{-2}$	1,99
19d	9.400	4-Chlorphenyl	CH^{Aromat}	$9,43 \cdot 10^{-3}$	$9,43 \cdot 10^{-3}$	2,00
19e	9.400	Cyclohexyl	CH^{a2}	$4,72 \cdot 10^{-3}$	$4,67 \cdot 10^{-3}$	1,98
19f	9.400	Adamantyl	$CH^{2,6,14}$	$1,40 \cdot 10^{-2}$	$1,40 \cdot 10^{-2}$	1,98

Das Komplexierungsverhalten der modifizierten PEGs **19a-f** wurde im Modell mit βCD per ITC-Messungen untersucht. Die ermittelten Komplexbildungskonstanten sind in Tabelle 3.9 aufgeführt und mit Literaturdaten für strukturell ähnliche Gastmoleküle verglichen. Man sieht, dass die experimentell ermittelten Werte für *K* denen der niedermolekularen Verbindungen sehr ähnlich sind. Zudem verweisen die jeweils ähnlichen Größen von *K* für PEGs mit gleicher Endgruppe auf die Einheitlichkeit der Funktionalisierung.

Wie bereits einleitend berichtet, bildeten Mischungen von βCD-HPG (**11**) und **19a-f** in Wasser bis zu Konzentrationen von 10 *wt*-% kolloidale Lösungen. Der eindeutige Nachweis konnte durch rheologische Oszillationsmessungen erbracht werden. Abbildung 3.37b) zeigt exemplarisch für das System **11b**/**19f**, dass der Verlustmodul (G'') über alle Frequenzen größer als der Speichermodul (G') ist.[123, 130] Es handelt

Tabelle 3.9: Komplexbildungskonstanten von **19a-f** mit βCD und Vergleich der Werte mit Literaturdaten.[55].

Probe	Endgruppe	K in M^{-1}	$log(K)$	Literaturwert[55]	
				$log(K)$	Modellverbindung
19a	4-Chlorphenyl	254	2,40	2,40	4-Methylphenol
19d		256	2,41		
19b	Cyclohexyl	671	2,83	2,80	Cyclohexanol
19e		678	2,83		
19c	Adamantyl	54.100	4,73	5,04	Adamantylamin
19f		53.200	4,73		

sich bei diesen hochkonzentrierten aber transparenten Lösungen also tatsächlich um Dispersionen von Nanopartikeln. Damit unterscheidet sich das Fließverhalten deutlich von einer Mischung von **11b** und unmodifiziertem PEG, die den Kurvenverlauf einer Paste aufweist (Verhältnis von G' und G'' kehrt sich während der Messung um). Dieses System wird offensichtlich durch die Relaxationseffekte verschlaufter Polymere dominiert.[123]

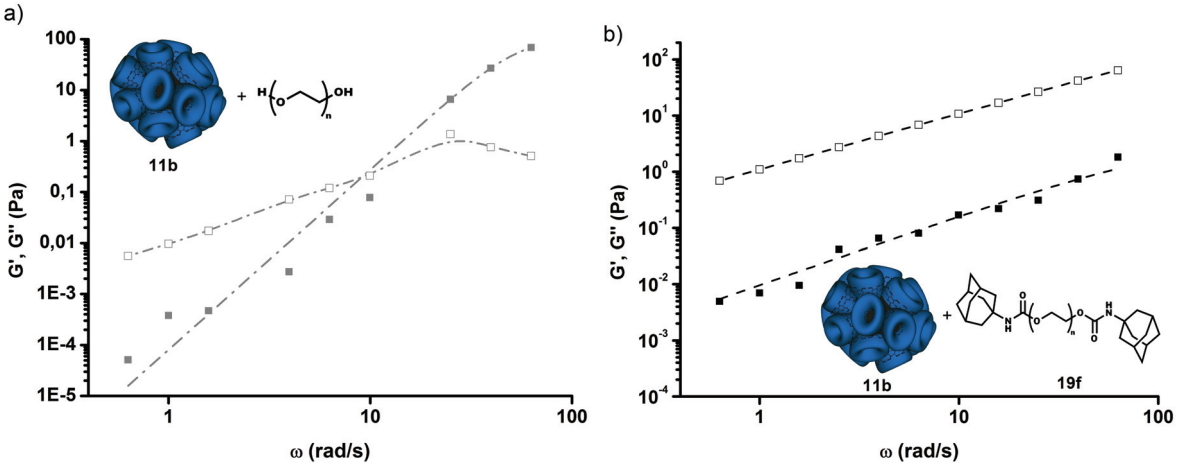


Abbildung 3.37: Frequenzabhängigkeit von Speichermodul (G', ■) und Verlustmodul (G'', □) für jeweils 10 *wt*-% Lösungen von βCD-HPG **11b** und a) unmodifiziertem PEG bzw. b) **19f**.

Ähnlich der oben beschriebenen Aggregation der hydrophob modifizierten PEGs kann die Bildung der Nanopartikel von **19** und **11b** auf die Bildung von blumenartigen supramolekularen Wirt-Gast-Komplexen zurückgeführt werden. Ein wesentlicher Unterschied ist aber, dass die Zahl der PEG-Kettenenden, die in einem gemeinsamen Zentrum aggregieren, durch den $\overline{DS}$ der βCD-Partikel vorgegeben ist. Natürlich ist es auch im vorliegenden System möglich, das eine modifizierte PEG-Kette an jedem Ende von einem anderen βCD-Partikel komplexiert wird. Durch solche Verbrückungen entstehen supramolekular vernetzte Nanopartikel mit größerem hydrodynamischen Durch-

messer (d_h). Die Zunahme von d_h bewirkt eine Zunahme von η, da die Viskosität von kolloidalen Lösungen in erster Linie vom hydrodynamischen Volumen der dispergierten Teilchen abhängig ist.[131]
Als Konsequenz dieses Modells ergeben sich folgende Effekte:

- η steigt mit $\overline{M}_n$ der PEG-Spezies, da mit Erhöhung von $\overline{M}_n$ die kritische Überlappungskonzentration (C*) sinkt. Folglich sind mehr βCD-Partikel miteinander vernetzt.[125]
- Die Nullviskosität (η_0) ist abhängig vom $\overline{M}_n$ von PEG und vom $\overline{DS}$ der βCD-Partikel. Sie ist aber unabhängig von der Endgruppe der PEGs solange K so groß ist, dass der Großteil der Ketten durch die Partikel-gebundenen βCDs komplexiert wird.
- Unter mechanischer Beanspruchung werden die supramolekular vernetzten βCD-Partikel umso leichter voneinander getrennt, je schwächer der Komplex von βCD und Endgruppe der verbrückenden PEG-Kette ist.
- Der Effekt des Scherabbaus wird auch durch einen geringeren $\overline{DS}$ der Partikel begünstigt, da für den gleichen Wert von d_h mehr Partikel miteinander verbrückt sein müssen.

All diese Effekte konnten auch experimentell bestätigt werden, wie im Folgenden gezeigt wird. Für eine gute Vergleichbarkeit wurden alle Experimente mit 10 *wt*-% Lösungen in Wasser mit einem Mischungsverhältnis von 1:1 bezogen auf βCD zu Endgruppe von PEG durchgeführt.

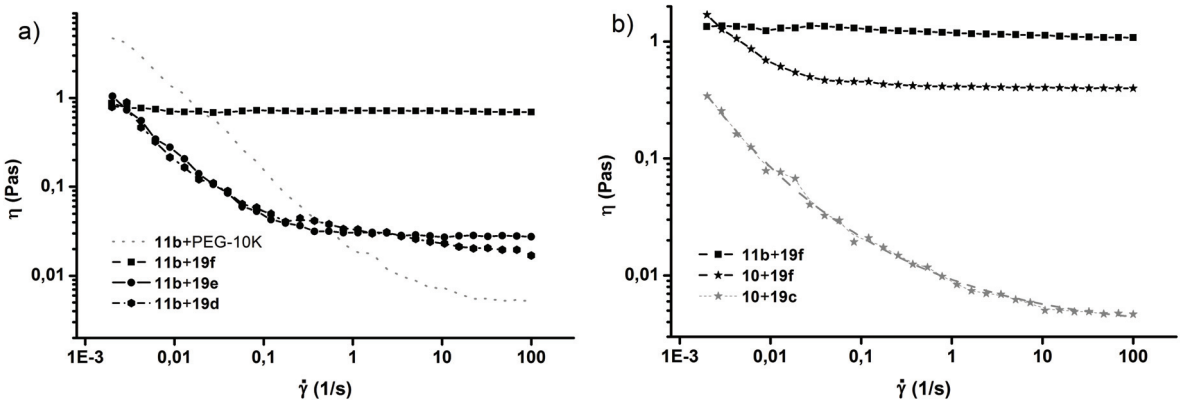


Abbildung 3.38: a) Viskositätskurven für Mischungen von βCD-HPG **11b** und modifizierten PEG **19d-f** bzw. unmodifiziertem PEG. (Messung bei 12,0 °C) b) Viskositätskurven für Adamantyl-funktionalisierte PEGs **19c** und **19f** mit **11b** bei 4,0 °C.

Abbildung 3.38a) zeigt für Mischungen von **11b** und **19d-f** η in Abhängigkeit der Schergeschwindigkeit ($\dot{\gamma}$) . Wie vorhergesagt, ist bei geringer mechanischer Beanspruchung, also geringen Werten von $\dot{\gamma}$, η für alle drei Mischungen gleich. Erhöhung von

$\dot{\gamma}$ führt bei den Mischungen mit **19d,e** zu strukturviskosem Verhalten, das umso ausgeprägter ist, je geringer K ist. Die Effekte durch die unterschiedlichen Endgruppen äußern sich vor allem im Bereich der Plateauviskosität (η_p). η_p ist erreicht, wenn es durch zusätzliche mechanische Schereinwirkung nicht zu einem weiteren Strukturabbau kommt. Wie erwartet, korreliert die mechanische Stabilität also mit K.
In Abbildung 3.38b) ist die Variation von $\overline{DS}$ der βCD-Partikel und $\overline{M}_n$ von **19** bei gleicher Endgruppe gezeigt. Auch hier bestätigten sich die Vorhersagen: Mit kleinerem βCD-Partikel sinkt die Plateauviskosität, während η_0 gleich bleibt. Durch Verringerung von $\overline{M}_n$ wird hingegen die gesamte Kurve zu geringeren Viskositätswerten verschoben. Es sinkt sowohl η_0 als auch die prinzipielle mechanische Stabilität und damit η_p.

Die Korrelation der untersuchten Parameter ist dabei derart exakt, dass ein mathematischer Ausdruck formuliert werden konnte, der es ermöglicht η_p in Abhängigkeit von K und der Temperatur (T) zu berechnen. Dieser Ausdruck enthält zudem vier empirisch ermittelte Parameter, die jeweils für ein PEG/βCD-Partikel-System mit einem bestimmtem $\overline{M}_n$ und $\overline{DS}$ gelten. Der vollständige Zusammenhang ist in Gleichung 3.5 formuliert:

$$\eta_p = \left(m_{\eta_\infty} \cdot log(K) + \eta_{\infty,0}\right) \cdot e^{\frac{m_{E_A} \cdot log(K) + E_{A,0}}{RT}} \tag{3.5}$$

mit R: allgemeine Gaskonstante; T: absolute Temperatur; $\eta_{\infty,0}$: $\lim_{T\to\infty} \eta_p$ bei $log(K) = 0$; $E_{A,0}$: Fließaktivierungsenergie bei $log(K) = 0$; m_{η_∞}, m_{E_A}: Steigungen aus den jeweiligen Auftragungen gegen $log(K)$;

Dieser Ausdruck ergab sich nach folgenden Überlegungen: η_p variiert stark in Abhängigkeit von K. Da es sich bei dem System um eine Partikellösung handelt, kann η_p aber nur von d_h der Partikel abhängig sein. Also ändert sich die Größe der Partikel durch Variation der Endgruppe. Die Größe der Partikel wiederum bestimmt die Fließaktivierungsenergie (E_A) .[123] Die Temperaturabhängigkeit der Viskosität lässt sich nach Gleichung 3.6 vom Arrhenius-Typ berechnen:

$$\eta_p = \eta_\infty \cdot e^{\frac{E_A}{RT}} \Leftrightarrow ln\left(\eta_p\right) = ln\left(\eta_\infty\right) \cdot \frac{E_A}{R} \cdot \frac{1}{T} \tag{3.6}$$

Abbildung 3.39a) gibt für **11b** die Auftragung entsprechend der linearisierten Form der Arrheniusgleichung wieder. Hierfür wurde η_p im Bereich von 4-34 °C bestimmt. Aus der Auftragung ist ersichtlich, dass η_p ab etwa 22 °C ($\Rightarrow \frac{1}{T} = 0,0034$) wieder zunimmt. Dieser Effekt ist mit großer Wahrscheinlichkeit einer zunehmenden Aggregation durch die LCST-Eigenschaften von modifizierten PEGs geschuldet.[124, 125] Weitere

Untersuchungen hierzu erfolgten nicht.
Fits entsprechend der Arrheniusgleichung (Gleichung 3.6) wurden im Bereich einer konstanten Abnahme von η_p mit T angelegt. Die erreichten Regressionen waren ausnahmslos gut ($R^2 > 0,99$). Für Mischungen von **11b** bzw. **10** mit PEG wurde ebenfalls die Fließaktivierungserngie bestimmt.
Die extrapolierten Werte für E_A wurden gegen $log(K)$ aufgetragen (Abbildung 3.39b). Für jedes System von βCD-Partikel (einheitlicher $\overline{DS}$)/PEG (einheitliche $\overline{M}_n$) ergab sich hierbei ein streng linearer Zusammenhang. Allerdings lagen die Werte für E_A der Mischungen von βCD-Partikel/ unmodifiziertes PEG nur unter der Annahme einer Komplexbildungskonstante von $1,48\ M^{-1}$ im Fall von **11b** bzw. $1,20\ M^{-1}$ für **10** auf den extrapolierten Graden. Solche schwachen Komplexe könnten auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen sein, wie sie bereits in Abschnitt 3.1.7.1 zwischen PEO-Kettenenden und den βCD-Partikeln argumentiert wurden.
Auch für diese Gradengleichungen ergaben sich hervorragende Regressionen von $R^2 > 0,998$.

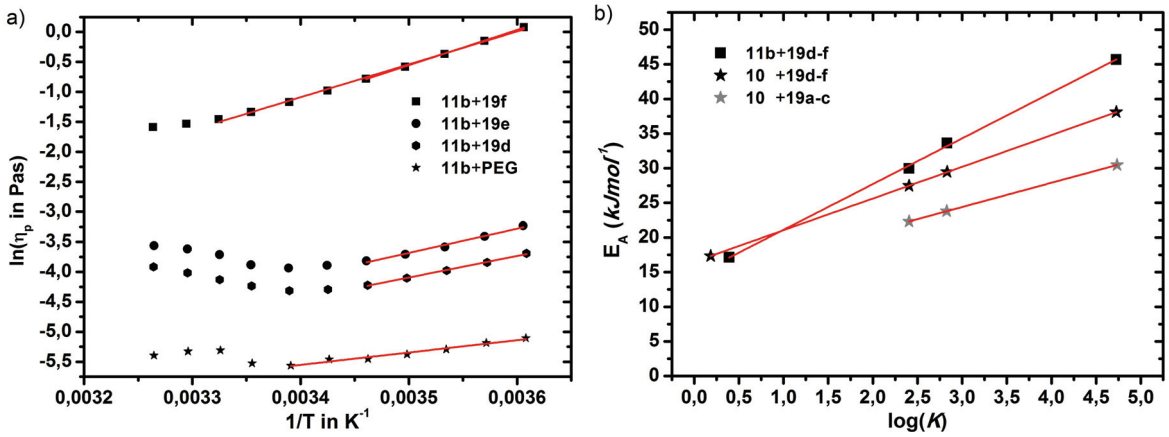


Abbildung 3.39: a) Arrhenius-Plot zur Ermittlung der Fließaktivierungsenergie für das System **11b/19d-f**. b) Auftragung der Fließaktivierungsenergie (E_A) gegen $log(K)$.

Es liegt nahe, dass die Plateauviskosität bei unendlich hoher Temperatur ebenfalls eine Funktion von K ist, da auch dieser Wert von der Größe der supramolekularen Partikel in Lösung abhängt. Tatsächlich konnte graphisch ein Zusammenhang zwischen $ln(\eta_\infty)$ und $log(K)$ bestätigt werden (Abbildung 3.40). Tabelle 3.10 fasst alle extrapolierten Daten zusammen, durch die es unter Verwendung von Gleichung 3.5 möglich ist, η_p zu berechnen.

Auffällig ist, dass für Systeme mit gleichem βCD-Partikel die gleiche Steigung resultierte, während bei gleichem $\overline{M}_n$ der PEG-Ketten der gleiche Achsenabschnitt erhalten wurde. Dabei gilt: je kleiner $\overline{DS}$ und $\overline{M}_n$, desto höher ist η_∞.
Mit hoher Wahrscheinlichkeit verbirgt sich hinter diesen Tendenzen von $ln(\eta_p)$ der Korrekturfaktor für die Entropieverluste durch Komplexierung. Tatsächlich wird die

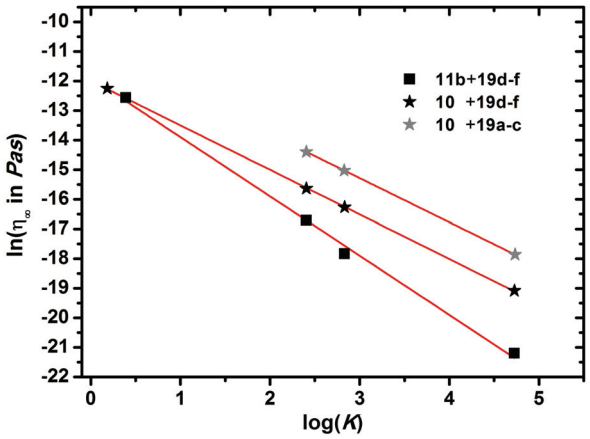


Abbildung 3.40: Auftragung von $ln(\eta_\infty)$ gegen $log(K)$ für die untersuchten βCD-Partikel/PEG-Systeme.

Tabelle 3.10: Empirisch bestimmte Parameter zur Berechnung der Plateauviskosität nach Gleichung 3.5 für die untersuchten supramolekularen Partikelsysteme.

βCD-Partikel	$\overline{M}_n$ der PEG-Komponente	m_{η_∞}	$\eta_{\infty,0}$	R^2	m_{E_A}	$E_{A,0}$	R^2
11b	9.400 (**19d-f**)	-2,001	-11,90	0,997	6,645	14,36	0,998
10	9.400 (**19d-f**)	-1,504	-11,99	1,000	4,575	16,48	1,000
10	5.970 (**19a-c**)	-1,489	-10,818	1,000	3,499	13,91	1,000

Komplexbildung und damit die Partikelgröße bei $\lim_{T\to\infty}$ in erster Näherung durch den Entropieterm bestimmt (Gleichung 3.8):

$$\Delta G_b = \Delta H_b - T \cdot \Delta S_b \tag{3.7}$$

$$\text{wenn } \lim_{T\to\infty} \text{ dann gilt } \Delta H_b \ll -T \cdot \Delta S_b$$

$$\Rightarrow \Delta G_b \approx -T \cdot \Delta S_b \tag{3.8}$$

Eine Überprüfung dieser These konnte im Rahmen der erhobenen Daten allerdings nicht durchgeführt werden, da die in dieser Studie durchgeführten Versuche nur zwei Datenpunkte pro betrachtetem Parameter erbringen. Durch eine erweiterte Versuchsreihe könnte es aber möglich sein, die empririschen Parameter für die einzelnen Systeme von βCD-Partikel/PEG-Systeme vollständig durch mathematische Abhängigkeiten von den Materialparametern $\overline{DS}$ und $\overline{M}_n$ zu substituieren. Vor diesem Hintergrund wäre eine vollständige Beschreibung des Fließverhaltens der Partikellösungen erreicht. Durch Wahl von $\overline{DS}$ der βCD-Partikel, $\overline{M}_n$ der PEG-Komponente und K der Komplexe PEG-Endgruppe/βCD lässt sich die Rheologie in allen Bereichen steuern. Während die ersten beiden Parameter vor allem die Nullviskosität vorgeben, kann durch Wahl der Endgruppe η_p und damit auch das strukturviskose Verhalten beeinflußt werden.

3.1.7.3 Thermosensitive Suprastrukturen von Gelatine/βCD-HPG-Aggregaten

In dieser Studie wurde die Beeinflussung des thermoresponsiven Verhaltens von Gelatine von der Haut von Kaltwasserfischen (**cwGelatine**, **20**) durch Zugabe von βCD-HPG (**11a**) untersucht. Es zeigte sich, dass durch die supramolekulare Vernetzung von **20** mit **11a** der Helix-Knäuel-Übergang zu Temperaturen verschoben wurde, der der Umwandlungstemperatur von Kollagen entspricht. Die Bildung der Helices bei Abkühlung der Mischung führte dabei zum Aufbau von Suprastrukturen aus den Gelatine/βCD-Aggregaten.

Gelatine ist ein Abbauprodukt des Kollagens, woraus es in der Regel durch thermische Hydrolyse gewonnen wird. Kollagen und Gelatine bestehen im wesentlichen aus Glycin, Prolin, Alanin, Hydroxyprolin und Glutaminsäure. Daneben finden sich auch Anteile aller anderen physiologisch bedeutenden Aminosäuren. Die Zusammensetzung ändert sich dabei mit der biologischen Quelle des Kollagens.[132] Für die Bildung von Komplexen mit βCD besonders bedeutend sind die Anteile aromatischer Aminosäuren.[55] In **20** ist dies vor allem Phenylalanin.[132]

Es ist folglich nicht verwunderlich, dass beim Mischen 0,1 *wt*-% wässriger Lösungen von **11a** und **20** sofort die Bildung von Aggregaten in der Größenordnung von 150 *nm* beobachtet werden konnte. Abbildung 3.41 zeigt DLS-Messungen der separierten Lösungen und deren Mischung im Verhältnis 1:1.
Oberhalb von 70 °C setzt die thermische Hydrolyse von Gelatine ein.[133–135] Entsprechend sollten die Aggregate durch einmaliges Heizen auf 80 °C für eine Stunde irreversibel zerstört werden. Abbildung 3.41 zeigt, dass eine derart vorbehandelte Mischung vornehmlich Teilchen um 6 *nm* enthält und damit wieder die Dimensionen von **11a** besitzt. Eine supramolekulare Vernetzung existiert also nicht mehr.

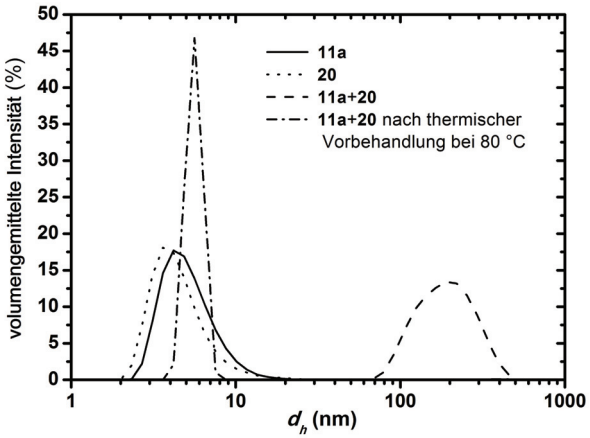


Abbildung 3.41: Volumengewichtete Größenverteilungen für βCD-HPG (**11a**) und cwGelatine (**20**) als 0,1 *wt*-% Lösungen in Wasser, eine 1:1 Mischung der Beiden und die gleiche Mischung, nachdem sie zuvor für eine Stunde bei 80 °C thermisch vorbehandelt wurde. Alle Messungen wurden bei 25,0 °C durchgeführt.

Die Quartärstruktur von Kollagen und auch die der Kollagenfragmente, aus denen Gelatine besteht, zeigt ein temperatursensitives Verhalten. Bei niedrigen Temperaturen bildet sich aus den Proteinketten eine trippelhelicale Struktur. Wird eine kritische Temperatur überschritten, wird diese Überstruktur degradiert und die Peptide liegen als ungeordnete Knäuel vor. Schematisch ist dieser reversible Prozess in Abbildung 3.42 veranschaulicht. Die Helix-Knäuel Übergangstemperatur ($T_{H \rightleftharpoons K}$) hängt dabei von der Primärstruktur und $\overline{M}_n$ und damit von der Herkunft des Kollagens bzw. der Gelatine ab.[133–135] Die Werte werden mit 37 °C für intaktes Kollagen bis hin zu 4 °C für niedermolekulare Gelatine von Kaltwasserfischen berichtet.[134, 135] Die in dieser Arbeit verwendete cwGelatine sollte eine $T_{H \rightleftharpoons K}$ im Bereich von 4-10 °C aufweisen.
Vor diesem Hintergrund sind temperaturabhängige DLS-Messungen von hohem Interesse.

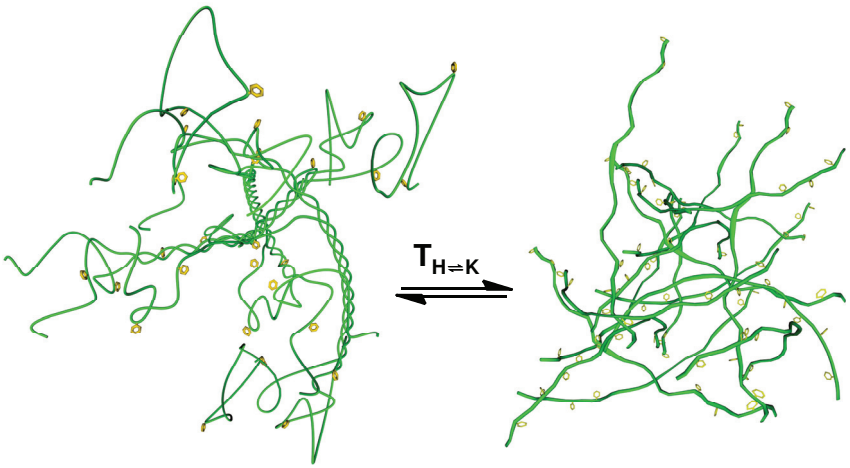


Abbildung 3.42: Schematische Wiedergabe des Helix-Knäuel Übergangs von Gelatine. Die reversible Änderung der Quartärstruktur erfolgt temperaturabhängig.

Abbildung 3.43 gibt die temperaturabhängigen DLS-Messungen für die 1:1-Mischung von **20** und **11a** als 0,1 *wt*-% Lösung in Wasser wieder. Zum Vergleich sind auch Trendmessungen der Einzelkomponenten aufgenommen worden. Die dargestellten Kurven ergaben sich jeweils aus den Mittelwerten von drei Messzyklen, die im Temperaturbereich von 10,0 °C bis 60,0 °C aufgenommen wurden. Alle Kurven zeigten dabei eine gute Übereinstimmung und bestätigen damit die Reversibilität der Prozesse.
Während eine Lösung von **20** nur eine geringe Zunahme des Z-Mittels zeigte, war für **11a** eindeutig eine temperaturbedingte Aggregation zu verzeichnen. Diese ist typisch für Polysaccharide die keine ionischen Gruppen besitzen.[40, 42] Der Wendepunkt der Kurve des Z-Mittels liegt bei 57 °C. Der Durchmesser der gebildeten Aggregate blieb allerdings unterhalb der halben Wellenlänge des sichtbaren Lichts, weshalb die Aggregation nur zu einer schwachen Trübung der Lösung führte.
Deutlich komplexer war das temperaturabhängige Verhalten der Mischung von **20** und **11a**. Wie das einfache Mischungsexperiment der Lösungen gezeigt hatte, bilden sich nach dem Zusammengeben sofort Aggregate mit einem mittleren Durchmesser

von ca. 150 *nm*. Beim erstmaligen Aufheizen von 10 auf 60 °C wuchsen diese langsam aber stetig bis zu einer Größe von etwa 300 *nm*. Beim Abkühlen lösten sich diese Aggregate aber überraschenderweise nicht wieder bis zu ihrer Ursprungsgröße auf, sondern zeigten eine ungewöhnlich starke Zunahme von d_h bis in den μm-Bereich. Die folgenden Messzyklen wiesen von nun an einen reversiblen Prozess aus. Durch erneutes Aufheizen wurden die Superaggregate wieder zu 300 *nm* großen supramolekularen Komplexen aufgelöst. Der beobachtete sigmoidale Kurvenverlauf wies dabei einen Wendepunkt bei 36 °C auf.
An dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass die Werte für d_h im Bereich von 10-40 °C nicht mehr im zulässigen Messbereich des verwendeten DLS-Geräts liegen. Allerdings ist ein Abschätzen des temperaturabhängigen Kurvenverlaufs problemlos aus den Daten möglich.

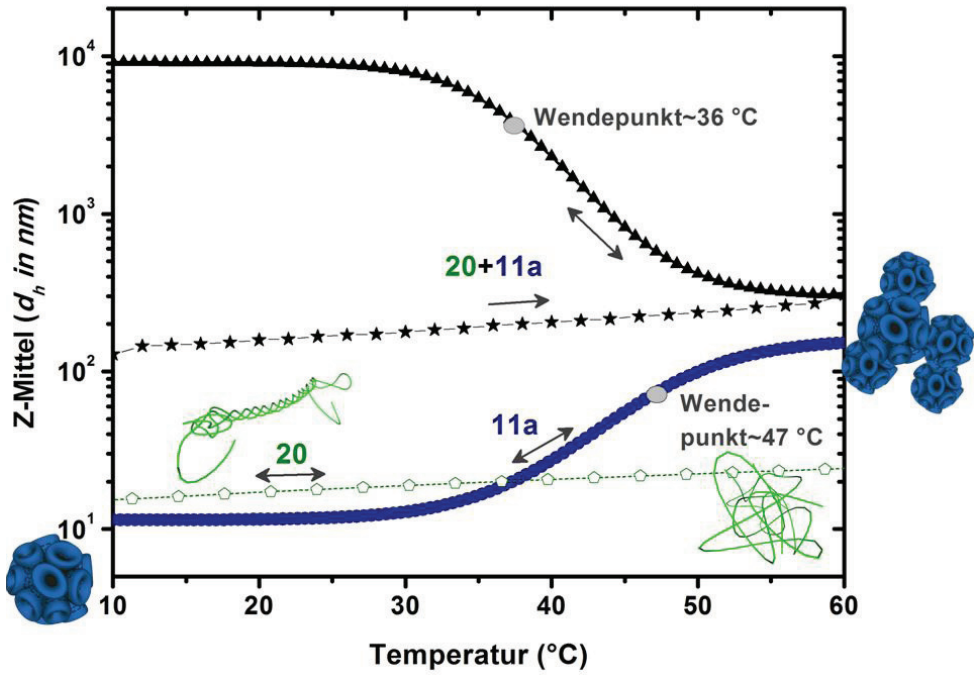


Abbildung 3.43: Temperaturabhängige DLS-Messungen für cwGelatine (**20**, ⬠), βCD-HPG (**11a**, ●) als 0,1 *wt*-% Lösungen in Wasser; eine 1:1-Mischung der beiden Lösungen beim erstmaligen Heizen (★) und die weiteren Heiz- und Abkühlkurven (▲). $T_{H\rightleftharpoons K}$ der Mischung sowie der Trübungspunkt der Lösung von **11a** sind als Wendepunkte verzeichnet.

Die deutliche Zunahme der Partikelgrößen infolge der Abkühlung verweist auf eine physikalische Vernetzung der Gelatine/βCD-Partikel-Aggregate zu Suprastrukturen. Es lag nahe, diesen Effekt auf einen Helix-Knäuel Übergang zurückzuführen. Zum einen liegt der Wendepunkt der Kurve mit 36 °C sehr dicht an $T_{H\rightleftharpoons K}$ von Kollagen. Zum zweiten ist bekannt, dass eine chemische Vernetzung unterhalb von $T_{H\rightleftharpoons K}$ der verwendeten Gelatine deren Übergangstemperatur erhöht.[136–138]
Tatsächlich konnte eine Stabilisierung der Helix-Struktur und damit eine Erhöhung

von $T_{H \rightleftharpoons K}$ für die Mischung von cwGelatine und **11a** bestätigt werden. Hierfür wurde die Circulardichroismus-Spektropolarimetrie angewendet, die neben rheologischen Messungen von konzentrierten Gelatine-Lösungen die gängigste Methode zur Ermittlung von $T_{H \rightleftharpoons K}$ ist. Für die trippelhelicale Quartärstruktur wird ein Maximum der Elliptizität (θ) bei $\lambda_{max} \approx 225\ nm$ erwartet.[139–141]. Im Falle gering konzentrierter Gelatinelösungen nimmt die Intensität dieses Maximums beim Aufheizen stetig ab.[142, 143]

Treten zwischen den einzelnen Komponenten der Mischung keine kooperativen Effekte auf, ergeben sich die Circulardichroismus-Spektren durch einfache Addition der Spektren der Einzelkomponenten. Abbildung 3.44 zeigt die Temperaturabhängigkeit der Elliptizität für cwGelatine (**20**) bei λ = 229 nm. Für dieses Beispiel findet sich die Voraussage der linearen Abnahme bestätigt. Zusätzlich sind in der Abbildung die temperaturabhängigen Messwerte für die Mischung von **20** und βCD-HPG (**11a**) wiedergegeben. Oberhalb von 30 °C weichen diese deutlich vom theoretisch kalkulierten Verlauf ab. Tatsächlich sieht die gesamte Messkurve eher wie die Kombination zweier parallel zueinander verschobener Graden aus. Von 5 °C bis 25 °C liegt θ dicht bei den theoretisch berechneten Werten (grüne Grade). In diesem Bereich ist also keine Kooperativität zu verzeichnen. Dem entgegen sind die reproduzierbar höheren Werte von θ über 30 °C ein deutlicher Nachweis der Helixstabilisierung (blaue Grade).

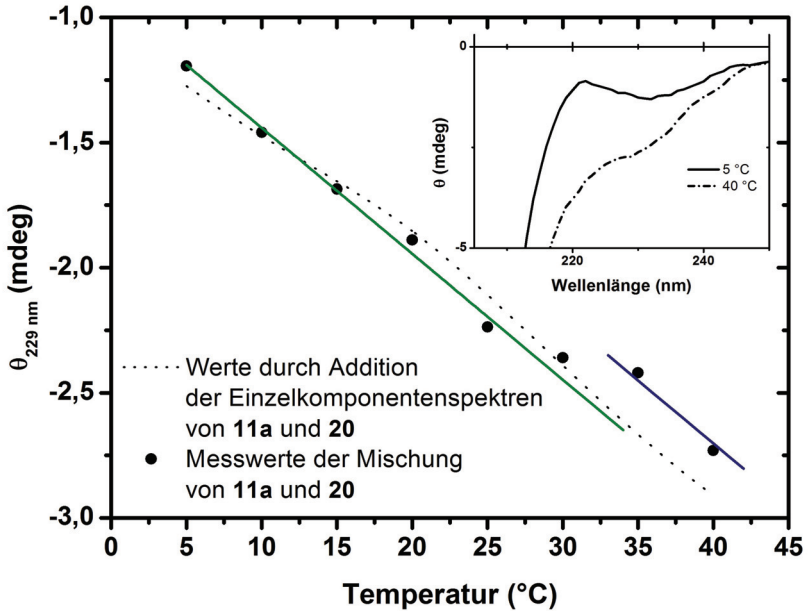


Abbildung 3.44: Beobachtung des Helix-Knäuel Übergangs von einer 2:5 Mischung von **11a** und **20** per Circulardichroismus-Spektropolarimetrie bei λ = 229 nm. Die eingesetzte Grafik zeigt einen Ausschnitt aus den Circulardichroismus-Spektren bei 5 °C und bei 40 °C. Die Spektren sind vollständig in Anhang A wiedergegeben.

Die Erklärung für das Auftreten von zwei zueinander verschobenen Graden findet sich im verwendeten Mischungsverhältnis von **11a** und **20**. Damit keine Absorptionseffekte durch die Teilchengröße auftreten, wurde **11a** im Unterschuss eingesetzt. Es

befindet sich also neben einem Anteil supramolekular vernetzter Gelatineketten ein größerer Anteil nicht vernetzter Gelatineketten in der wässrigen Lösung. Die beobachtete Abnahme der Elliptizitätsintensität ist nun eine Kombination der Effekte beider Gelatinespezies. Zu Beginn lösen sich kontinuierlich die nicht in Aggregate involvierten Helices auf. Bei ca. 25 °C sind fast alle nicht komplexierten Gelatineketten in die Knäuelkonformation übergegangen. Da sich die Helices in den Aggregaten wegen der supramolekularen Vernetzung noch nicht auflösen, bleibt die Elliptizität nahezu konstant. Etwa bei 35 °C lösen sich aber auch die supramolekular stabilisierten Helices auf. Ab hier nimmt die Intensität von θ wieder kontinuierlich ab. Diese Beobachtungen zeigen eine gute Übereinstimmung mit der Übergangstemperatur von 36 °C für die Bildung der Superaggregate, wie sie aus den DLS-Experimenten ermittelt wurde.
Eine weitere Beobachtung kann den Circulardichroismus-Spektren entnommen werden: In Summe wird die Zahl der gebildeten Helixstrukturen durch die supramolekulare Vernetzung nicht verändert, da die Werte von θ bei 5 °C nahezu deckungsgleich sind. Im optimalen Fall wird ein solches Verhalten auch erwartet. Die Zahl der Gelatineketten, die für die Bildung von Helixstrukturen geeignet sind kann durch Vernetzung allenfalls abnehmen.[137]

Kombination der analytischen Ergebnisse suggeriert das folgende Modell für die Aggregation (Abbildung 3.45): Eine Mischung von cwGelatine (**20**) und βCD-Partikeln (**11a**) in Wasser bildet spontan Aggregate indem die aromatischen Aminosäurereste durch die βCD-Moleküle komplexiert werden. Beim ersten Heizen erzwingt die zunehmend schlechtere Löslichkeit der βCD-Partikel, dass deren Oberfläche durch eine Schicht der hydrophileren Peptidketten bedeckt wird. Durch den Übergang in die Knäuelkonformation besitzen die Gelatineketten die notwendige Flexibilität für diese Selbstorganisation. Kühlt man aus diesem Zustand ab, werden die Helices rückgebildet. Die helicale Struktur ist dabei durch die physikalische Vernetzung stabilisiert was zu einer Verschiebung von $T_{H \rightleftharpoons K}$ zu einer höheren Temperatur führt. Zudem bedingt die Helixbildung eine weitere Vernetzung der Gelatine-βCD-HPG-Aggregate zu Superaggregaten. Diese Superaggregate lösen sich durch Dissoziation der Helices bei erneutem Heizen wieder auf. Der thermosensitive Prozess ist dabei reversibel und hat annähernd die gleiche Übergangstemperatur wie die Gelierung von Kollagen. Folglich könnte man die Superaggregate auch als eine Art „künstliches Kollagen“ bezeichnen.

Bemerkenswerter Weise wird die Knäuelkonformation von Gelatine durch die supramolekulare Komplexierung der βCD-Partikel nicht beeinträchtigt. Ein solcher Effekt wäre für flexible Poly-βCD-Strukturen zu erwarten. In diesem Fall würden sich Netzwerke bilden, die für eine Helixbildung nicht mehr geeignet sind.[144–146] Theoretische Betrachtungen solcher Systeme von zwei flexiblen Polymeren mit komplementären assoziierenden Gruppen sagen Strukturen voraus, in denen zwei Ketten parallel zueinander Verlaufen und so eine ganze Folge von Komplexen miteinander eingehen. Erst wenn eine der Ketten durch eine Andere mit derselben Funktionalität ausgetauscht

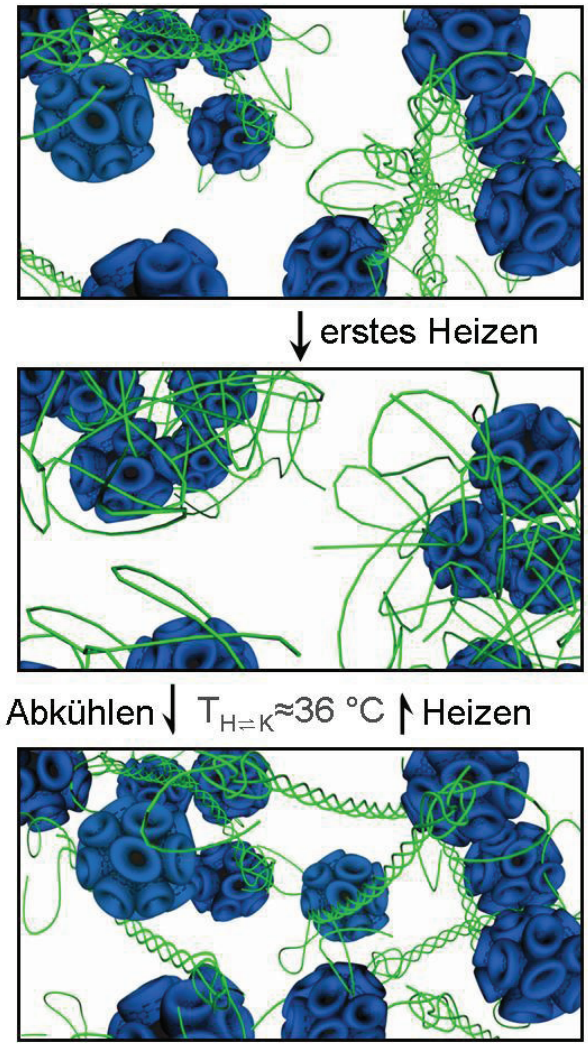


Abbildung 3.45: Schematische Darstellung der initialen Selbstorganisation von βCD-HPG und cwGelatine und der anschließenden reversiblen thermosensitiven Bildung von Suprastrukturen dieser supramolekularen Aggregate.

werden kann, bildet sich ein Verzweigungspunkt. Damit sind an einem Kreuzungspunkt allerdings immer vier Ketten notwendig, nämlich zwei mit den aggregierenden Gruppen *A* und zwei mit *B*. Infolge entstehen sehr rigide Netzwerke.[36] Allerdings ist keine der beteiligten Polymerketten mehr ausreichend flexibel um individuelle Konformationsänderungen einzugehen. Dass Gelatine nach Komplexierung durch βCD-HPG weiterhin die gleiche Anzahl Helices bildet, wie im ungemischten Zustand, kann als weiteres Indiz für die globuläre Partikelstruktur gewertet werden.

3.2 Supramolekulare Strukturen gemischter nichtionischer Celluloseether in Wasser

3.2.1 Motivation

In Abschnitt 3.1 wurde gezeigt, dass durch Verwendung von aggregationsfähigen globulären Strukturen andere Eigenschaften von supramolekularen Systemen generiert werden können, als bei Verwendung linearer Moleküle. Insbesondere beim Aufbau physikalischer Netzwerke werden Effekte globulärer Grundstrukturen bemerkbar (siehe Abschnitt 3.1.7.2).
In der Natur existieren eine Reihe verzweigter oder globulärer Polysaccharidstrukturen, wie z.B. Amylopektin, Galactomannan oder Arabinogalactan. Vor allem aber globuläre Hybridstrukturen aus Proteinen und Polysacchariden, wie Glykogen oder Gummi Arabicum sind bekannt.[39]
Wie bereits in der Einleitung kurz beschrieben, ist auch für die Struktur gemischter Celluloseether die Form eines sternförmigen Partikels vorgeschlagen worden.[42] Diese Struktur beruht dabei auf der Aggregation von linearen modifizierten Cellulosekette, wie Hydroxypropylmethylcellulose (**HPMC**) und Hydroxyethylmethylcellulose (**HEMC**). Da diese Aggregate durch mechanische Kräfte, z.B. Scherung, degradiert werden können, lässt sich das Verhalten zwischen globulärer Grundstruktur und linearem Polymer im Prinzip mechanisch schalten. Dieser Effekt könnte z.B. in weiteren chemischen Modifizierungsschritten nützlich sein. So wäre es denkbar, dass man in Abhängigkeit der Rührgeschwindigkeit unterschiedliche Bereiche der Cellulosekette modifizieren kann. Voraussetzung ist aber, dass das Motiv des aggregierten sternförmigen Partikels auch tatsächlich stimmt. Die Literaturlage ist diesbezüglich sehr widersprüchlich, wie im folgenden Abschnitt dargelegt ist. Infolge wurden im Rahmen dieser Arbeit die Strukturmotive, die durch HEMC und HPMC in verdünnter und konzentrierter Lösung gebildet werden, näher untersucht.

3.2.2 Überblick über den Stand der Forschung

Hinsichtlich der Strukturen, die von gemischten Celluloseethern in wässriger Lösung gebildet werden, ist die Literaturlage sehr widersprüchlich. Der Großteil der Arbeiten über gemischte Celluloseether geht von molekular dispers gelösten Ketten aus, die oberhalb der kritischen Überlappungskonzentration dreidimensionale Netzwerke auf Basis hydrophober Wechselwirkungen aufbauen.[44, 46–50] Eine schematische Darstellung ist in Abbildung 3.46 gezeigt.

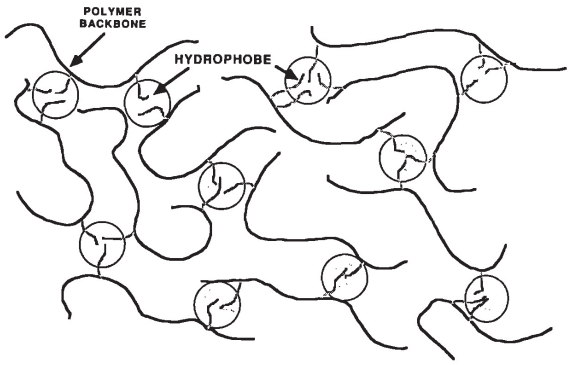


Abbildung 3.46: Dreidimensional Vernetzung hydrophob modifizierter Polymere in polaren Lösungsmitteln. Von vielen Gruppen wird diese Struktur auch für gemischte Celluloseether in konzentrierter wässriger Lösung vorgeschlagen.[46]

Eine zunehmende Anzahl an Arbeiten berichtet aber von Aggregationsphänomenen der Celluloseether. Für die Existenz von Aggregaten gibt es eine Reihe von Hinweisen. Bereits 1995 wiesen Nilsson *et al.* durch die Beobachtung eines schwach negativen 2.Virialkoeffizienten in Lichtstreuexperimenten nach, dass HEMC in wässriger Lösung zu intermolekularen Polymer-Polymer-Wechselwirkungen neigt.[147] Fink *et al.* untersuchten die Möglichkeit einer regiospezifischen Derivatisierung von Cellulose mit Chloressigsäure in ihren amorphen Bereichen. Dabei synthetisierten sie blockartige Strukturen mit modifizierten und unmodifizierten Bereichen. Die unmodifizierten Bereiche wiesen weiterhin das typische Aggregationsverhalten von kristallinen Cellulosedomänen auf.[51] Versuche zum enzymatischen Kettenabbau von Tjerneld *et al.* machten deutlich, dass auch großtechnisch hergestellte gemischte Celluloseether eine solche blockartige Struktur aufweisen.[148]

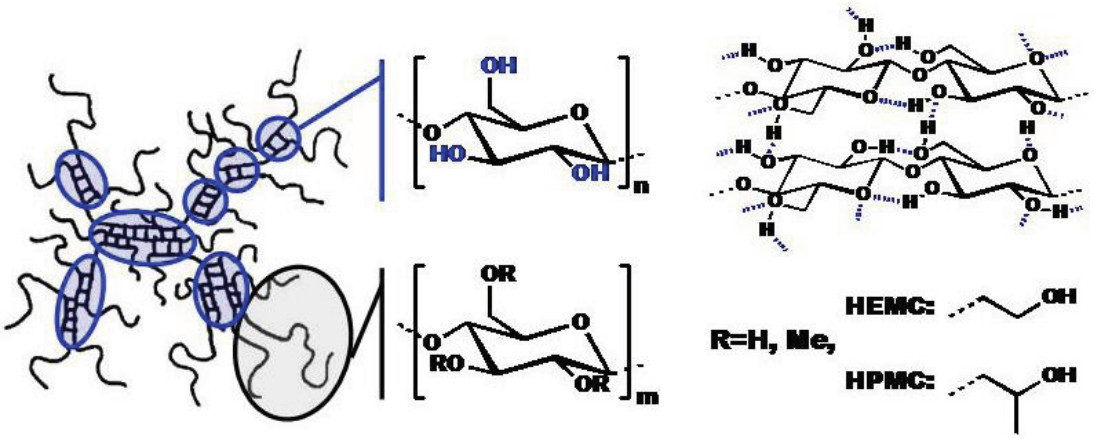


Abbildung 3.47: Schematische Darstellung der aggregierten Fransenmizelle, die als Grundstruktur für gemischte Celluloseether in Lösung durch Schulz *et al.* nachgewiesen wurde.

Ein direkter Nachweis von aggregierten Ketten von technisch produzierter HPMC und HEMC wurde von Schulz *et al.* berichtet. Die Gruppe führte detaillierte Experimente mit statischer Lichtstreuung nach. Sie fanden für alle untersuchten gemischten Cellulo-

seether große Aggregate mit vielen flexiblen Kettenenden. In Reaktion auf diese Beobachtungen stellten sie das Modell der aggregierten Fransenmizelle auf. Diese Mizellen sind grob in zwei Domänen unterscheidbar. Die Domäne, die für die Aggregation der gemischten Celluloseether verantwortlich ist, besteht vornehmlich aus unmodifizierten Glucopyranoseeinheiten. Genau, wie in den kristallinen Bereichen von Cellulose, können zwischen den einzelnen Wiederholungseinheiten inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken gebildet werden (Abbildung 3.47). Stark modifizierte Glucopyranoseeinheiten finden sich eher im Randbereich der Mizellen. Die Wasserstoffbrücken in diesen Bereichen sind durch die Modifikation unterbunden und die einzelnen Kettenenden daher relativ flexibel.[42]

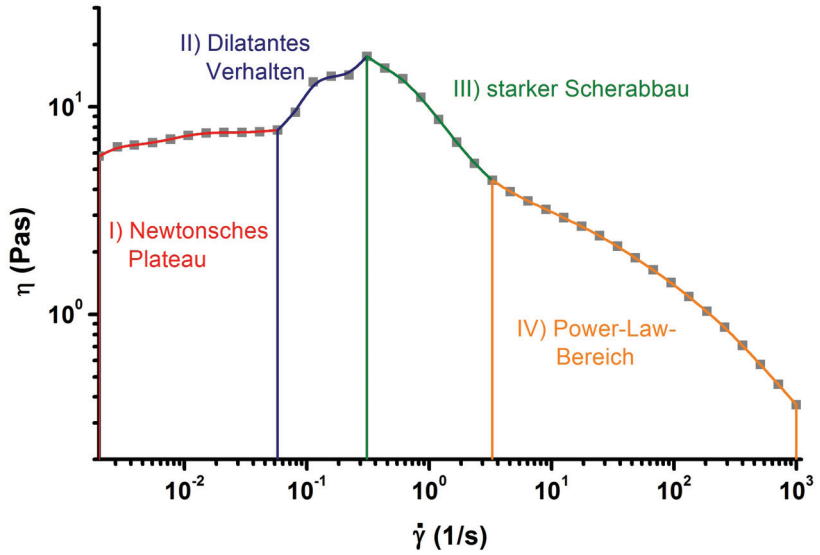


Abbildung 3.48: Viskositätskurve (25,0 °C) für eine 2,0 *wt*-% Lösung von HPMC E4M (**21a**) in Wasser mit temporär scherverdickendem Verhalten. Die vier Regime des Fließ-Modells für gemischte Celluloseether sind eingezeichnet.

Das Modell der aggregierten Fransenmizelle konnte durch rheologische Untersuchungen im Rahmen der Diplomarbeit bestätigt werden.[149] Die untersuchten 2,0 *wt*-% Lösungen von HPMC in Wasser (pH=7) wiesen häufig Abweichungen vom typischen strukturviskosen Verhalten von Polymeren auf. In Abbildung 3.48 ist am Beispiel von HPMC E4M (Dow Chemical, **21a**) eine Viskositätskurve für die gemischten Celluloseether gezeigt. Diese Kurve lässt sich in vier Regime einteilen:[149]

I) Newtonsches Plateau

II) Bereich der Scherverdickung (dilatantes Verhalten)

III) Bereich der Scherverdünnung

IV) Power-Law-Bereich

Die vier Bereiche lassen sich folgendermaßen interpretieren: In Bereich I ist die einwirkende Scherkraft gering. Der Abbau intermizellarer Wechselwirkungen ist daher

langsamer als deren Relaxationszeit und die Viskosität der Lösung ändert sich nicht. In Bereich II wird die Mizelle durch die unterschiedlichen Fließgeschwindigkeiten an ihrer Oberfläche deformiert. Die unterschiedlichen Fließgeschwindigkeiten resultieren aus dem einwirkenden Geschwindigkeitsgefälle. Der räumliche Anspruch der mizellaren Struktur wächst durch die Deformation und infolge nehmen Wechselwirkungen mit Ketten der benachbarten Mizellen zu. Dadurch wird das supramolekulare Netzwerk verstärkt und die Viskosität nimmt zu. Die mizellaren Strukturen werden durch die geringen intermolekularen Bindungskräfte bei weiter ansteigender Scherkraft zerstört. Mit diesem Prozess wird auch das physikalische Netzwerk degradiert. Es entstehen Fragmente der Fransenmizellen, deren Kern aus den parallel assoziierten HPMC-Ketten besteht. Durch die Fragmentierung kommt es zu dem rapiden Abfall der Viskosität in Regime III. Unterschreiten die entstehenden Fragmente eine Mindestgröße, läuft das Fließverhalten in den gewöhnlichen Power-Law-Bereich (Regime IV). Wie stark die aus Regime III hervorgehenden relativ stabilen Mizellfragmente durch Scherung aufgetrennt werden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden. Eine Auftrennung in molekular disperse Ketten ist allerdings unwahrscheinlich. Abbildung 3.49 gibt schematisch alle Schritte des Modells wieder.
Schmidt *et al.* kamen für die Bereiche III und IV zum gleichen Modell. Sie verwendeten Rheo-optische Analysemethoden und konnten damit den Abbau der Mizellen belegen. Interessanterweise fehlen für die meisten Messkurven die Datenpunkte im Bereich von Regim II und III.[150]

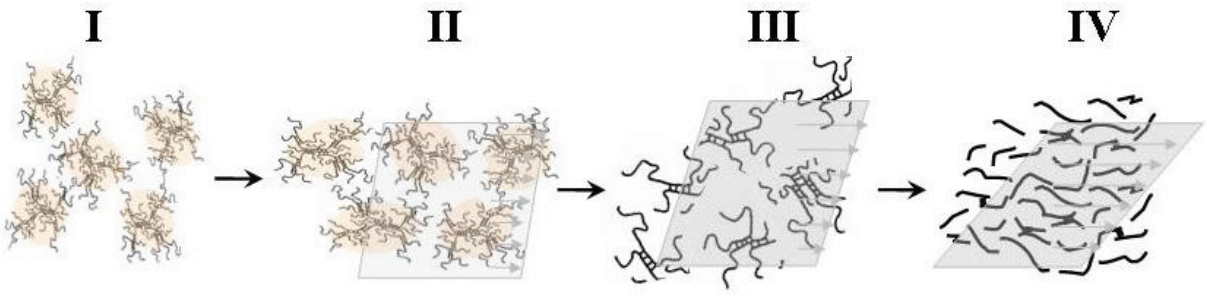
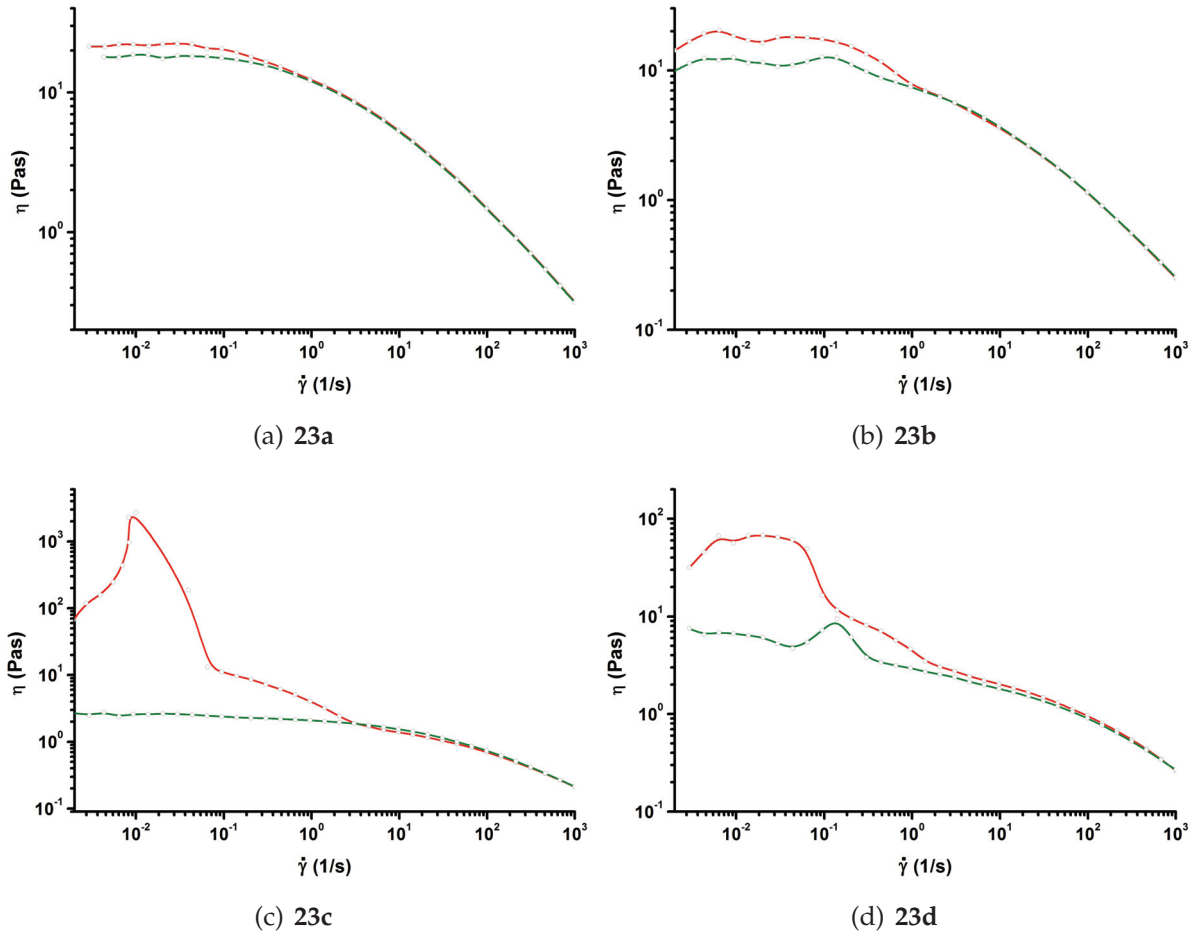


Abbildung 3.49: Mikrostrukturen, die während der Scherung einer HPMC-Mizellen enthaltenden Lösung auftreten. Durchlaufen werden vier Regime in denen idealisiert die abgebildeten Strukturen vorliegen.

Die Strukturerholung der aggregierten Fransenmizelle erfolgt in Abwesenheit von Scherkräften allerdings relativ langsam, wie rheologische Messungen zeigten. Hierfür wurden Fließkurven immer zweimal unmittelbar nacheinander aufgenommen. Diese Kurven unterschieden sich jeweils im Bereich der Regime I-III, waren aber im Power-Law-Bereich (Regim IV) deckungsgleich.

3.2.3 Strukturuntersuchung supramolekularer Aggregate von HPMC und HEMC in verdünnter und konzentrierter Lösung

Die Ergebnisse der Diplomarbeit hatten das Modell der aggregierten Fransemizelle gestützt. Allerdings wurden dabei nur zwei verschiedene HPMC-Chargen verwendet. Im Rahmen dieser Arbeit sollten die Ergebnisse daher durch eine größere Anzahl von Materialien auf eine breitere Basis gestellt werden. Die Zahl der untersuchten gemischten Celluloseether wurde daher auf insgesamt zehn erhöht. Dabei handelte es sich neben HPMC E4M mit zwei Proben (**21a**,**b**) um HPMC E10M (**22a**), HPMC K15M mit vier Proben (**23a-d**), HPMC K100M (**24a**) und HEMC (*tech.*) mit zwei Proben (**25a**,**b**). Detaillierte Angaben zu den Celluloseethern finden sich im Anhang B in Tabelle B-3.



(a) **23a** (b) **23b**

(c) **23c** (d) **23d**

Abbildung 3.50: Viskositätskurven für vier verschiedene technische Produkte von HPMC K15M (**23**). Es wurden jeweils zwei Fließkurven unmittelbar nacheinander aufgenommen: 1. Messung (—); 2. Messung (—). Durch die langsame Strukturerholung liegen die Messwerte im Bereich der Regime I-III immer unter denen der ersten Messung.

Interessanterweise war selbst von verschiedenen Chargen eines Produktes desselben Herstellers das Fließverhalten deutlich unterschiedlich (gezeigt am Beispiel von **23b-d** in Abbildung 3.50). Während **23b** einen relativ regelmäßigen und beinahe deckungs-

Tabelle 3.11: Charakteristische Werte der Steigung in einer doppelt-logarithmischen Auftragung von R_g gegen $\overline{M}_w$ und ihre Bedeutung für die Form des gelösten Teilchens.[151]

Steigung	Form
1,0	Stäbchen
0,5-0,6	statistisches Knäuel
0,33	sphärischer Partikel

gleichen Kurvenverlauf für die erste und zweite Messung aufwies, waren die Viskositätskurven von **23c** und **23d** durch extrem stark dilatantes Verhalten und einen folgenden starken Scherabbau geprägt.
Mit Rücksicht auf das aufgestellte Fließmodell für gemischte Celluloseether musste diese Beobachtung als Hinweis auf einen unterschiedlich starken Aufbau von aggregierten Fransenmizellen gewertet werden.
Für eine vollständige Revision des Modells wurde daher die Aggregation der Celluloseetherketten in konzentrierter und verdünnter Lösung bestimmt. Als Ergebnis wurde gefunden, dass das Modell der aggregierten Fransenmizelle tatsächlich nicht für alle untersuchten HPMC- oder HEMC-Chargen gilt. Bei den 10 hier untersuchten Proben bildeten sogar nur zwei Celluloseether überhaupt ausgedehntere Aggregate. Die weitaus größere Zahl bestand aus einer bedeutenden Fraktion monodispers gelöster Polymerketten und einem weiteren Teil wenig aggregierter Ketten, wie die folgende Diskussion zeigt.

Um die Zahl der aggregierten Ketten in verdünnter Lösung zu ermitteln, wurde die Molmassverteilungen der weitgehend monodispers gelösten Ketten und der Aggregate bestimmt. Die Molmassenverteilung der gelösten Ketten konnte durch GPC-MALS-Messungen ermittelt werden. Hierfür war lediglich die Verwendung einer GPC-Säule notwendig, die ausreichend große Scherkräfte auf die Aggregate wirken lässt. Die Scherkraft in einer Säule ist dabei umso größer, je niedriger die Ausschlussgrenze der Säule liegt.[92]

Eine wertvolle Information, ob Aggregate oder tatsächlich monodispers gelöste Ketten vermessen werden, bietet die Betrachtung des Gyrationsradius (R_g) in Abhängigkeit von $\overline{M}_w$. Eine doppelt logarithmische Auftragung der Werte gegeneinander liefert einen linearen Verlauf, dessen Steigung charakteristisch für die Form des gelösten Teilchens ist. Die Steigung kann Werte zwischen 1 und 0 annehmen.[151] Charakteristische Größen sind in Tabelle 3.11 wiedergegeben.
Abbildung 3.51 zeigt eine doppelt-logarithmische Auftragung von R_g gegen $\overline{M}_w$ für **23d**. Die Messungen wurden mit zwei verschiedenen GPC-Säulen durchgeführt. Für die Säule mit der geringeren Ausschlussgrenze wurde eine Steigung von 0,47 gefunden. Dieser Wert entspricht näherungsweise der erwarteten Steigung für ein statistisches Knäuel. Offenbar befindet man sich demnach von der Größe der einwirkenden

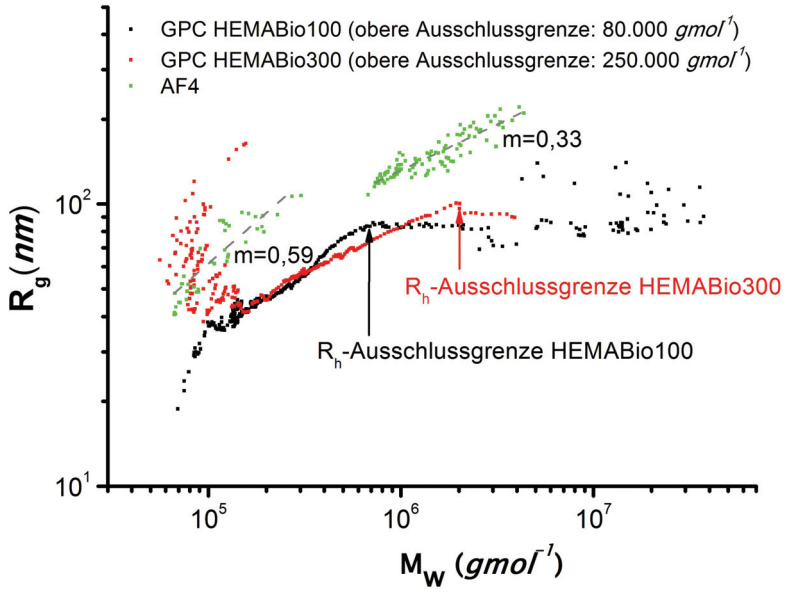


Abbildung 3.51: Doppelt logarithmischer Plot vom Gyrationsradius (R_g) gegen $\overline{M}_w$. Es sind Experimente von HPMC K15M (**23d**) mit drei verschiedenen Messaufbauten wiedergegeben.

mechanischen Kraft in Regime IV des postulierten Fließmodells. Die leichte Abweichung vom Idealwert (0,5-0,6) deutet darauf hin, dass allerdings noch vereinzelt aggregierte Ketten vermessen wurden.

Verwendete man eine GPC-Säule mit höherer Ausschlussgrenze, fand man eine Steigung von 0,32 in der R_g-$\overline{M}_w$-Beziehung. Unter diesen Messbedingungen blieben folglich Aggregate erhalten. Allerdings zeigte der Bruch im Gradenverlauf von $log(R_g)$ gegen $log\overline{M}_w$, dass ein Teil der Teilchen größer als die zulässige Ausschlussgrenze der Säule war. Für eine vollständige Darstellung der Massenverteilung der aggregierten Celluloseetherketten muss deshalb auf eine andere Methode zurückgegriffen werden. Hier bot sich die Feld-Fluss-Fraktionierung im assymetrischen Feld (**AF4**) an. Da die AF4 auf einem Trennprinzip durch physikalische Kraftfelder beruht und daher ohne stationäre Phase auskommt, sind die Scherkräfte im Trennkanal sehr gering.[50] Man kann also erwarten, dass die Aggregate mit dieser Methode am schonendsten behandelt werden.
Tatsächlich waren mit der AF4 Aggregate zu messen, die mit keinem der beiden anderen Messaufbauten zu beobachten waren. Für die Probe **23d** waren sogar deutlich zwei verschiedene Fraktionen auszumachen (Abbildung 3.51): Eine kleinere Fraktion bei niedriger Molmasse bestand aus molekulardispers gelösten Ketten ($m = 0,59$) und lag in einem Bereich von R_g, der auch mit den GPC-Säulen zu vermessen war; Eine zweite größere Fraktion bestand aus eher sphärischen Partikeln ($m = 0,33$). R_g und die beobachteten Molmassen waren hier deutlich größer, als in den Messergebnissen der GPC. Diese Fraktion war den aggregierten Fransenmizellen zuordenbar.
Aus der AF4 ist also sowohl die Molmasse der Fransenmizellen bestimmbar, als auch

das Verhältnis von aggregierten zu monodispers gelösten Ketten. Mit diesen Daten war es nun möglich, eine gewichtete mittlere Aggregationszahl ($\overline{N}_{agg}$) zu bestimmen. Hierfür wurde $\overline{M}_n$ für die Aggregate aus AF4-Messungen durch $\overline{M}_n$ aus der GPC (Säule mit geringerer Ausschlussgrenze) geteilt. Dieser Quotient gibt an, wie viele Ketten im Mittel eine aggregierte Fransenmizelle bilden. Diese Aggregationszahl wurde nun noch über den prozentualen Anteil der Aggregate an der Molmassenverteilung gewichtet:

$$\overline{N}_{agg} = \frac{\overline{M}_{n,\text{Aggregate aus AF4}}}{\overline{M}_{n,\text{GPC}}} \cdot W_{\text{Aggregate}} \tag{3.9}$$

mit $W_{\text{Aggregate}}$: Anteil der Aggregate an der gesamten Molmassenverteilung

Die Ergebnisse und Daten zur Berechnung von $\overline{N}_{agg}$ sind für die vermessenen gemischten Celluloseether in Tabelle 3.12 zusammengefasst.
Bewusst wurde für die Berechnung von $\overline{N}_{agg}$ nicht die Fraktion molekulardispers gelöster Ketten aus den AF4-Messungen verwendet. Die Aggregation der gemischten Celluloseether ist auf Wasserstoffbrückenbindungen zurückzuführen. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine Kette einen dafür notwendigen unmodifizierten Bereich hat, nimmt aber mit der Kettenlänge zu.[51, 148] Entsprechend sind in der Fraktion der molekulardispers gelösten Ketten der AF4-Messungen die kurzen Cellusoseetherketten überdurchschnittlich stark vertreten. Dieser Zusammenhang ist auch aus Tabelle B-4 ersichtlich, in der alle charakteristischen Daten aus den GPC- und AF4-Messungen zusammengefasst sind.

Mit den Ergebnissen aus Tabelle 3.12 konnte nun zwischen stark, mäßig und kaum aggregierenden Celluloseethern unterschieden werden. Per Definition sind stark aggregierende Systeme ($\overline{N}_{agg} > 3,5$) durch die Struktur der aggregierten Fransenmizelle geprägt. Mäßig aggregierende Systeme ($3,5 \geq \overline{N}_{agg} \geq 2,0$) bilden vornehmlich nicht weiter aggregierte Fransenmizellen. Kaum aggregierende Systeme ($\overline{N}_{agg} < 2,0$) bilden nur vereinzelt kleinere Aggregate. Die Grenzen wurden mit der Überlegung gewählt, wie viele Ketten notwendig sind, um das vorgeschlagene Strukturmotiv zu 50 % zu bilden. Den Absolutwerten sollte man aber keine zu große Bedeutung beimessen. Tabelle 3.13 gibt einen Überblick über die Zuordnung.

Durch rheologische Untersuchungen wurde überprüft, ob die in verdünnter Lösung gefundenen Aggregate auch die dominierenden Strukturmotive in konzentrierter Lösung sind. Ein geeignetes Mittel ist die Untersuchung der $\overline{M}_w/\eta_0$-Beziehung. Für miteinander verschlaufte aber individuell gelöste Ketten erwartet man bei der Auftragung von $log(\eta_0)$ gegen $log(\overline{M}_w)$ einen linearen Verlauf mit einer Steigung $m = \frac{3,4}{a}$. a ist der

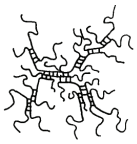
Tabelle 3.12: Bestimmung der gewichteteten Aggregationszahl ($\overline{N}_{agg}$) durch Kombination von GPC-MALS und AF4-MALS für alle untersuchten gemischten Celluloseether. Detaillierte Angaben zu den Celluloseethern finden sich im AnhangB in Tabelle B-3.

Verbindung	Celluloseethertyp und -Klasse	GPC	Aggregate in der AF4		$\overline{N}_{agg}$
		$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	Anteil der Aggregate in %	
21a	HPMC E4M	177.300	471.100	68,4	1,82
21b		172.400	552.500	39,1	1,25
22a	HPMC E10M	212.500	494.500	76,5	1,78
23a	HPMC K15M	225.000	500.600	77,8	1,73
23b		267.000	592.400	73,5	1,63
23c		134.700	384.100	87,6	2,50
23d		135.900	1.204.000	80,9	7,17
24a	HPMC K100M	400.800	927.300	85,2	1,97
25a	HEMC *tech.*	215.000	1.029.000	75,7	3,62
25b		224.600	594.200	87,1	2,30

Form-Faktor aus der der Mark-Houwink-Gleichung. Monodispers gelöste, relativ flexible Ketten liegen als teilweise durchspülte Knäuel vor. Die Aufweitung der Knäuel hängt dabei von der Güte des Lösungsmittels ab. Typische Werte liegen im Bereich von 0,65-0,85. Damit ergibt sich für die Steigung ein Wert von $m = 4 - 5$. Für ein Netzwerk kolloidaler Partikel liegt m hingegen um 1,5.[123]

Für dieses Modell stellt sich die Frage, welche Werte miteinander korreliert werden können. Hierfür wurde auf die rheologischen Ergebnisse der Diplomarbeit zurückgegriffen. Dort wurde gezeigt, dass die 2,0 *wt*-% Lösungen von **21a** ein thixotropes Verhalten aufweisen. Dieses Verhalten wurde auf die langsame Strukturerholung der aggregierten Fransemizelle zurückgeführt. Entsprechend kann angenommen werden, dass die Werte der Nullviskosität des zweiten Messzyklus von einem überlappenden Netzwerk vornehmlich individuell gelöster Ketten verursacht werden. Folglich ist ein Vergleich dieses Messzyklus mit den Molmassenergebnissen der GPC-Messungen sinnvoll. Die η_0-Werte des ersten Messzyklus sollten hingegen auf eventuell vorhandenen Aggregaten beruhen und damit mit den Ergebnissen der AF4-Messungen korrelieren.
Die Auswertung der experimentellen Daten bestätigt die Sinnhaftigkeit der oben geführten Überlegungen. Abbildung 3.52 zeigt, dass bei Auftragung beider Messzyklen jeweils näherungsweise eine Grade erhalten wurde. Die Steigung des zweiten Messzyklus beträgt dabei $m = 4,3$ womit sich ein Formfaktor $a = 0,8$ ergibt. Dieser Wert verweist auf ein teilweise durchspültes Knäuel. Der erste Messzyklus bestätigt mit $m = 1,57$ hingegen eine kolloidale Lösung.

Tabelle 3.13: Zuordnung der gemischten Celluloseether zu den in Lösung dominierenden Strukturmotiven.

Strukturmotiv	Bereich von $\overline{N}_{agg}$	zugeordnete Verbindungen
	$\overline{N}_{agg} > 3,5$	**23d**, **25a**
	$3,5 > \overline{N}_{agg} > 2,0$	**23c**, **25b**
	$\overline{N}_{agg} < 2,0$	**21a**, **21b**, **22a**, **23a**, **23b**, **24a**

Obwohl die verschiedenen nichtionischen Celluloseether sich in ihrem Substitutionsgrad und -muster voneinander unterscheiden, sind die rheologischen Eigenschaften prinzipiell gut miteinander vergleichbar. Bemerkenswerter Weise kann kein allgemeingültiger Trend der Aggregationsaffinität in Abhängigkeit der Kettenlänge oder des Substitutionsgrads gefunden werden. Folglich ist bei jeder erworbenen Charge das Aggregationsverhalten individuell zu prüfen. Ein sehr genaues Ergebnis ist durch die Kombination von GPC- und AF4-Messungen möglich. Für eine ungefähre Abschätzung sind aber auch rheologische Messungen mit zwei Messzyklen geeignet. In der Tendenz weichen stark aggregierende Systeme im Bereich geringer Scherraten deutlicher voneinander ab, als wenig aggregierende gemischte Celluloseether, wie Abbildung 3.50 zeigt.

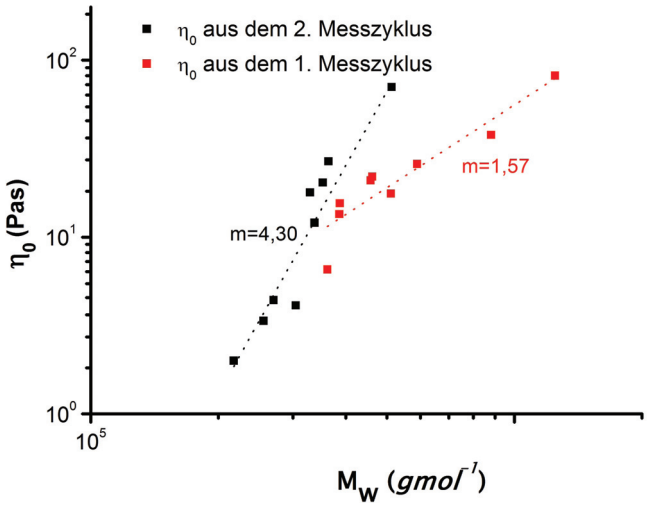


Abbildung 3.52: Auftragung von η_0 aus dem ersten rheologischen Messzyklus gegen $\overline{M}_w$ aus AF4-Messungen und η_0 aus dem zweiten rheologischen Messzyklus gegen $\overline{M}_w$ aus GPC-Messungen. Für beide Kurvenverläufe findet man näherungsweise einen linearen Zusammenhang.

Die Untersuchungen machen deutlich, warum die Literaturlage über die Struktur gemischter Celluloseether so uneinheitlich ist: Je nach untersuchter Charge findet man nämlich tatsächlich alle vorgeschlagenen Strukturen in Lösung - von aggregierten Fransenmizellen bis zu individuell gelösten Ketten. Die Beispiele für Letztere überwiegen dabei bei den in dieser Arbeit untersuchten Celluloseethern deutlich. Es steht zu vermuten, dass die in der Literatur berichteten Strukturuntersuchungen, daher auf eine geringe Zahl an Rohstoffen zurückging.

Die Ursache für das unterschiedliche Aggregationsverhalten der gemischten Celluloseether wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Wie in Abschnitt 3.2.2 beschrieben, schlagen aber alle Arbeitsgruppen, die eine Aggregation der gemischten Celluloseether nachgewiesen haben, Wechselwirkungen durch unmodifizierte Hydroxygruppen vor.[42, 51, 148] Diese den Cellulosefibrillen ähnliche Struktur setzt voraus, dass die Ketten der gemischten Celluloseether längere unmodifizierte Bereiche besitzen. Wie durch die Arbeiten von Fink *et al.* nachgewiesen wurde, hängt der Erhalt solcher Abschnitte von den Reaktionsbedingungen ab.[51] Es kann also vermutet werden, dass eine leicht variierende Reaktionsführung einzelner Chargen im Zusammenspiel mit unterschiedlichen Celluloserohstoffen die beobachteten Strukturunterschiede in den technischen gemischten Celluloseethern hervorruft.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Im ersten Teil der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass organische Nanopartikel, deren Oberfläche dicht mit βCD bedeckt ist, effizient und kontrolliert hergestellt werden können. Diese Partikel hatten einen $\overline{DS}$ von maximal 39 und einen maximalen hydrodynamischen Durchmesser in Wasser von 6 nm. Die konvergente Synthese der resultierenden komplexen Struktur erfolgte in insgesamt fünf Schritten aus leicht zugänglichen Materialien. Die einzelnen Reaktionen hatten adäquate Ausbeuten und keiner der synthetischen Schritte benötigte aufwendige Reinigungsmethoden.
Die Synthese basierte dabei auf hyperverzweigtem Polyglycerol (**HPG**) als Basismaterial für den Partikelkern und der Verwendung der Kupfer(I)-katalysierten 1,3-dipolaren Cycloadditon (Azid-Alkin-*Click*) als Schlüsselschritt zur dichten Oberflächenmodifikation (Abbildung 4.1):

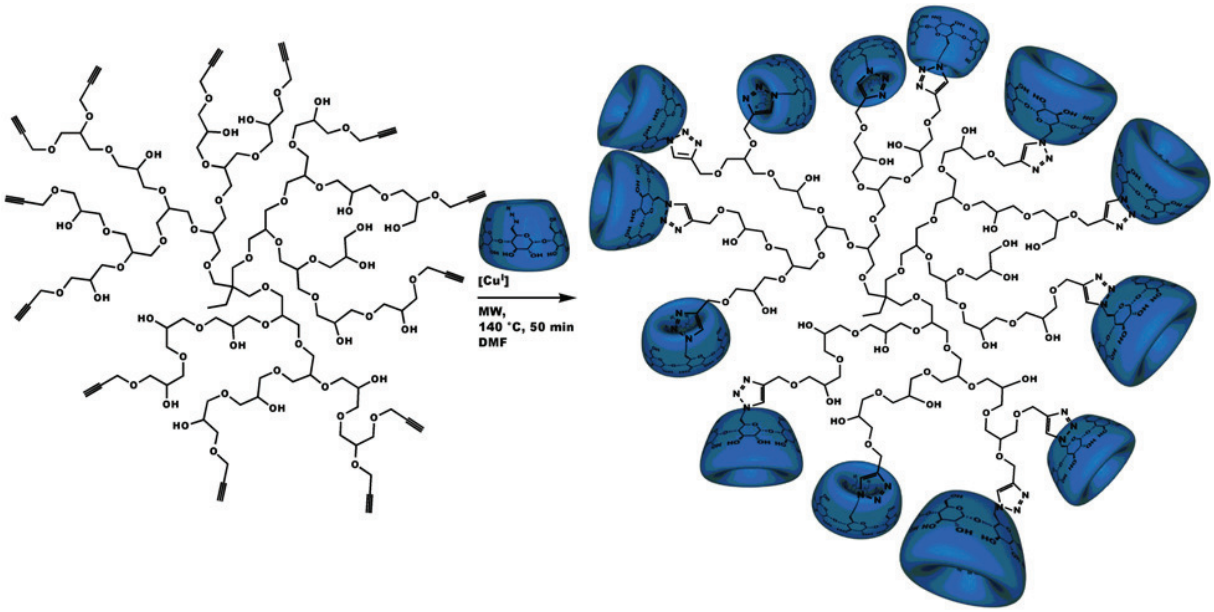
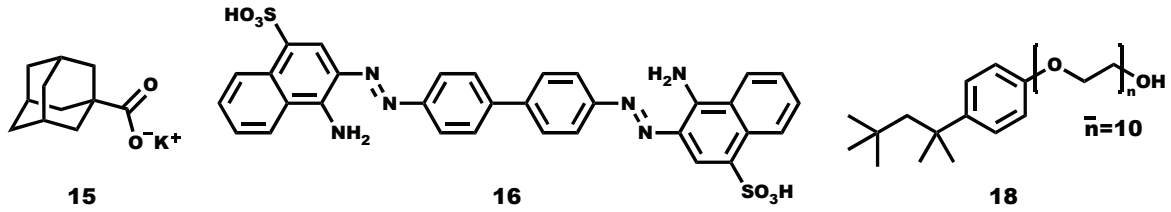


Abbildung 4.1: Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditon als synthetischer Schlüsselschritt zu statistischen organischen Nanopartikeln mit einer dicht mit βCD bedeckten Oberfläche. Basismaterial ist hyperverzweigtes Polyglycerol (**HPG**).

I. Obwohl HPG nicht so eine perfekt sphärische Architektur wie ein Dendrimer aufweist, ist das Material gut geeignet, um eine definierte globuläre Struktur der βCD-Partikel zu erreichen. Es wurde festgestellt, dass Größe, mittleres

Molekulargewicht und Substitutionsgrad vornehmlich durch die Eigenschaften von HPG bestimmt wurden. Selbst verstärkte Unregelmäßigkeiten der Grundstruktur (DB, PD) bei zunehmendem mittlerem Polymerisationsgrad hatten keinen Einfluss auf die Funktionalisierungsdichte und die prinzipielle Komplexbildungsfähigkeit der angebundenen βCD-Moleküle.

II. Die vollständige Modifizierung des partiell Propargyl-modifizierten HPGs mit βCD-Azid (**3**) konnte durch die Azid-Alkin-*Click*-Reaktion bereits nach einer Stunde Reaktionszeit erreicht werden. Die grundsätzliche Eignung der Reaktion wurde zuvor in einer Modellreaktion von **3** mit dem vollständig mit Propargylgruppen modifizierten Dipentaerithritol (**9**) getestet. Trotz der geringen Größe des Modellkerns wurde das gewünschte, sechsfach funktionalisierte *per*-βCD-dipentaerithritol annähernd quantitativ erhalten. Das wichtigste Ergebnis der Modellreaktion war aber, dass unter den verwendeten Reaktionsbedingungen ein bis zu 5 % Anteil von βCD-Diazid nicht zu einer unerwünschten Vernetzungsreaktion führte. Damit blieb eine weitere Reinigung des βCD-Monoazids erspart.



15 **16** **18**

Abbildung 4.2: Niedermolekulare Verbindungen, die für Komplexierungsstudien mit βCD-HPG verwendet wurden: Kaliumadamantylcarboxylat (**15**), Kongorot (**16**) und Triton X-100 (**18**).

Zur Strukturaufklärung der hergestellten statistischen organischen βCD-Nanopartikel wurden Komplexierungsversuche durchgeführt. Durch ITC-Studien der synthetisierten βCD-HPGs (**11**) mit dem einbindigen Gastmolekül Adamantylcarboxylat (**15**) konnte nachgewiesen werden, dass tatsächlich alle Kavitäten der angebundenen βCD-Moleküle zugänglich sind.

Zudem wurde Kongorot (**16**) als Gastmolekül mit zwei Bindungsstellen für eine Komplexierungsstudie verwendet (Abbildung 4.2). Literaturbekannt ist, dass ein lineares βCD-Polymer mit **16** intramolekulare Chelatkomplexe bildet. Ein solches kooperatives Komplexierungsverhalten konnte in einer eigenen Untersuchung mit Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD) (**17**), ebenfalls ein lineares βCD-Polymer, bestätigt werden. Bei der Komplexierung von **16** mit den βCD-Partikeln **11** wurden hingegen *pseudo*-Chelatkomplexe gebildet, die zu einer supramolekularen Vernetzung führte. Aus diesem Verhalten konnte auf eine dichte Ordnung der βCD-Moleküle auf der Partikeloberfläche geschlossen werden.

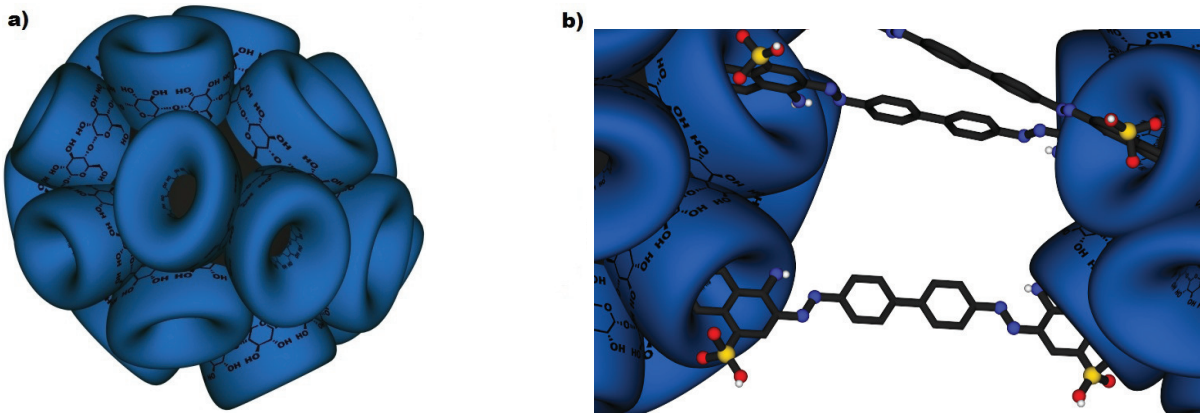


Abbildung 4.3: a) Ermittelte Struktur von βCD-HPG (**11**); b) Schematische Darstellung der *pseudo*-Chelatkomplexe von **11** und Kongorot (**16**).

Abbildung 4.3 zeigt die durch die Komplexierungsstudien bestätigte Form der βCD-Partikel. Einzig die Regelmäßigkeit der globulären Form muss einschränkend als Annahme betrachtet werden. Hierüber konnte aus den Komplexbildungsstudien keine Aussage getroffen werden.

Zusätzlich zu den Komplexbildungsstudien zur Strukturaufklärung wurde mit Triton® X-100 (**18**, Abbildung 4.2) als niedermolekulare Gastspezies die Möglichkeit der Oberflächenfunktionalisierung von βCD-HPGs untersucht. Im Falle einer Mischung von partikelgebundenen βCD-Molekülen und **18** im Verhältnis 1:1 wurden molekulardispers gelöste Nanopartikel mit Poly(ethylenoxid)-Ketten auf der Oberfläche erhalten. Wurde **18** allerdings im Unterschuss eingesetzt, bildeten sich supramolekular vernetzte Aggregate. Diese Studie machte auf eine strukturspezifische Problematik aufmerksam: „Leere“ βCD-Kavitäten können jedes verfügbare Gastmolekül in ihre Kavität aufnehmen. Gastmoleküle mit zwei Bindungsstellen werden dabei bevorzugt aufgenommen, da ihre Komplexierung mit einem kooperativen Effekt verbunden ist. Durch die Bildung der *pseudo*-Chelatkomplexe kommt es dann zu einer Vernetzung der Partikel. Dieser Effekt sollte beim Aufbau von Suprastrukturen aus den βCD-Partikel immer berücksichtigt werden. Darüber hinaus wurden sowohl hydrophob modifizierte Telechelepolymere eingesetzt als auch ein Polymer mit einer statistischen Verteilung der hydrophoben Reste entlang des Polymerrückgrats.

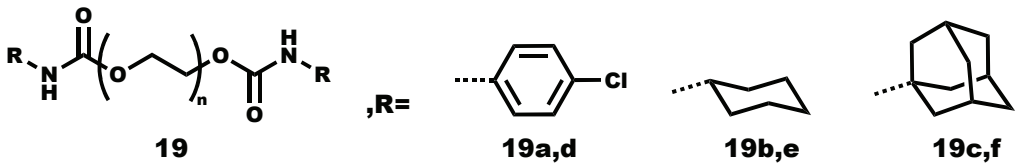


Abbildung 4.4: Chemische Strukturen der α,ω-hydrophob modifizierten Poly(ethylengycole). **19a-c** basieren auf PEG mit $\overline{M}_n$ = 5.970 $g \cdot mol^{-1}$ und **19d-f** auf PEG mit $\overline{M}_n$ = 9.400 $g \cdot mol^{-1}$.

Bei den Telechelepolymeren handelte es sich um Poly(ethylenglycol) (**PEG**), dass an beiden Kettenenden mit hydrophoben Isocyanatderivaten funktionalisiert wurde (Abbildung 4.4). Solche Polymere bilden in Wasser in sehr hoher Konzentration (typischerweise >15 *wt*-%) dreidimensionale Polymernetzwerke. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die Telechelepolymere mit βCD-HPG in einem Verhältnis von 1:1 bezogen auf PEG-Endgruppe/partikelgebundenem βCD gemischt und mit einer Konzentration von bis zu 10 *wt*-% in Wasser gelöst. Dabei bildeten sich blumenartige, teilweise verbrückte, supramolekulare Mizellen. Diese Suprastrukturen gleichen dem Verhalten von hydrophob modifizierten PEGs in Wasser ohne Zugabe von βCD-HPG. Allerdings wurde durch die βCD-Partikel die Zahl der in einem Zentrum aggregierenden Kettenenden vorgegeben. Die Tendenz der PEG-Kette, auch unter mechanischer Beanspruchung Teil des Aggregationszentrums zu bleiben, konnte dabei als empirische Funktion der Komplexbildungskonstante von βCD und der Endgruppenspezies ausgedrückt werden. Eine rheologische Untersuchung der Effekte jeder einzelnen Komponente auf die mechanische Stabilität der kolloidalen Lösungen ergab folgende Prinzipien:

- Die Scherviskosität (η) steigt mit $\overline{M}_n$ der PEG-Spezies.
- Die Nullviskosität (η_0) ist abhängig vom $\overline{M}_n$ von PEG und vom $\overline{DS}$ der βCD-Partikel. Sie ist aber unabhängig von der Endgruppe der PEGs.
- Unter mechanischer Beanspruchung werden die supramolekular vernetzten βCD-Partikel umso leichter voneinander getrennt, je schwächer der Komplex von βCD und Endgruppe der verbrückenden PEG-Kette ist.
- Der Effekt des Scherabbaus wird auch durch einen geringeren $\overline{DS}$ der Partikel begünstigt.

Folglich lässt sich durch Wahl von $\overline{DS}$ der βCD-Partikel, $\overline{M}_n$ der PEG-Komponente und K der Komplexe PEG-Endgruppe/βCD das Fließverhalten vollständig steuern.

Als lineares polymeres Gastmolekül mit einer statistischen Verteilung der Gastspezies entlang der Kette wurde Gelatine (**20**) gewählt. Dieses Biopolymer zeigt in Wasser temperatursensitives Verhalten. Bei niedrigen Temperaturen bilden drei Gelatineketten eine Trippelhelix. Diese supramolekulare Struktur löst sich oberhalb der Helix-Knäuel-Übergangstemperatur ($T_{H \rightleftharpoons K}$) auf. Durch Wirt-Gast-Komplexe von Gelatine mit komplementären linearen Polymeren wird die Helixbildung gewöhnlich behindert. Die Zugabe der globulären βCD-Partikel führte hingegen zu einer Stabilisierung der Helix. Diese war sogar so ausgeprägt, dass mit $T_{H \rightleftharpoons K}$ von 36 °C beinahe die Übergangstemperatur von nativem Kollagen erreicht wurde. Damit entsprach der Effekt, der durch Beimischung der βCD-Partikel erreicht wurde, eher einer schwachen chemischen Vernetzungsreaktion.
Durch die Helixbildung der Gelatinekomponente wurde für die Mischung von **20** und βCD-HPG unterhalb von 36 °C die Bildung von Superaggregaten mit Dimensionen im

μm-Maßstab beobachtet. Durch Aufheizen wurden diese Aggregate wieder auf einen hydrodynamischen Durchmesser von 300 nm reduziert. Dieser reversible Prozess setzte allerdings erst nach einer Selbstorganisation des Systems durch erstmaliges Heizen ein. Einfaches Mischen der Komponenten bei Raumtemperatur führte zu Aggregaten, die mit d_h = 200 nm deutlich kleiner waren. Für dieses temperaturabhängige Verhalten konnte das in Abbildung 3.45 auf Seite 69 gezeigte Komplexierungsmodell aufgestellt werden. Durch das erzielte temperatursensitive Verhalten der Gelatine/βCD-HPG-Lösung, dass dem von nativem Kollagen sehr ähnlich ist, könnte man die supramolekularen Aggregate auch als eine Art „künstliches Kollage“ bezeichnen.

In einem weiteren Teil der Arbeit wurde über Untersuchungen zur Aggregation gemischter nichtionischer Celluloseether in Wasser berichtet. Hierfür wurden eine Reihe technischer Hydroxypropylmethylcellulosen (HPMCs) und Hydroxyethylmethylcellulosen (HEMCs) analysiert. Die Untersuchungen bestätigten, dass gemischte Celluloseether ausgedehnte supramolekulare Strukturen bilden können. Solche von Schulz *et al.* als aggregierte Fransenmizellen bezeichneten Überstrukturen wurden in den untersuchten Beispielen aber nur vereinzelt gefunden, obwohl die gemischten Celluloseether sich in Bezug auf den Substitutionsgrad und die mittlere Molmasse nur wenig unterschieden. Die Uneinheitlichkeit der nachgewiesenen Strukturen vermag aber zu erklären, weshalb in der Literatur bisher widersprüchliche Strukturen berichtet wurden.

Ausblick

Nachwachsende Rohstoffe gewinnen in der chemischen Industrie zunehmend an Bedeutung. In diesem Zusammenhang wird seit einigen Jahren die Möglichkeit diskutiert, das außergewöhnliche Lösungsverhalten von Cellulose in Wasser zur Herstellung von Blockcopolymeren zu verwenden. Die gemischten Celluloseether HPMC und HEMC können als Modell solcher Blockcopolymere aufgefasst werden. Mit der Methodenentwicklung für die Strukturaufklärung der Aggregate in wässriger Lösung wurde eine geeignete Methode etabliert, um solche Blockcopolymer-Strukturen nachweisen zu können.

Vor allem aus den Untersuchungen zur erstmalig hergestellten Struktur der βCD-HPGs lassen sich eine Reihe potentieller Anwendungen erdenken. So ist z.B. die vollständige Steuerung des Fließverhaltens einer strukturviskosen Lösung technisch von großem Interesse. Die bisherigen Untersuchungen von Mischungen von βCD-HPG und hydrophob modifizierten PEGs ermöglichen eine Berechnung des Fließverhaltens in Abhängigkeit der Komplexbildungskonstante von PEG-Endgruppe und βCD. Für die Berechnung werden allerdings noch systemabhängige empirische Parameter benötigt. Die bisherigen Untersuchungen deuten aber darauf hin, dass diese Parameter als

Funktionen von $\overline{DS}$ der βCD-Partikel und $\overline{M}_n$ der PEG-Ketten ausgedrückt werden können. Eine Erweiterung der Studie auf weitere Substitutionsgrade und mehr PEG-Ketten könnte diese Zusammenhänge klären.
Zudem hat die supramolekulare Modifizierung von βCD-HPG mit Triton X-100 (**18**) gezeigt, dass die Partikel hervorragend für die orthogonale Synthese funktionaler Nanopartikel geeignet sein könnten. Eine weiterführende Untersuchung, die die Dynamik bei einer Mischung unterschiedlicher Gastspezies betrachtet, könnte über die tatsächliche Nutzbarkeit Klarheit verschaffen.
βCD-HPG könnte zudem ein Kandidat für polymere Transportsysteme für Wirkstoffe sein. Die Wirkstoffe wären dabei nah an der Oberfläche lokalisiert, was bisher nur durch eine kovalente Anbindung erreicht werden kann.
Schließlich könnte man sich sogar vorstellen, βCD-HPG durch die Methode der „molekularen Prägung“ zu künstlichen Antikörpern weiterzuentwickeln.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

$\alpha-$, $\beta-$ und γ-Cyclodextrin wurden in pharmazeutischem Reinheitsgrad von Wacker-Chemie bezogen. Die CDs wurden durch Lagern über Sicapent® im Exikator getrocknet.
Dipentaerithritol (tech., Sigma-Aldrich) wurde zur Aufreinigung ($5,0g$) in $80\,ml$ heißem Wasser und $150\,ml$ Methanol suspendiert und heiß über Aluminium Oxid filtriert (pH7). Während des Abkühlens fiel ein farbloser nadelförmiger Feststoff aus, der nach Abtrennung per Filtration im Vakuum getrocknet wurde. Die Reinheit wurde über Schmelzpunkt, ESI-MS, ^{1}H-NMR and ^{13}C-NMR nachgewiesen. Das aufgereinigte Dipentaerithritol (**8**) wurde vor der Verwendung über Sicapent® getrocknet.
Triton® X-100 (**18**) (BioXtra) stammt von Sigma-Aldrich. Natriumazid (**6**) (99%), Natriumhydrid (60 *wt*-% Suspension in Paraffin, **26**), Propargylbromid (**4**) (80 *wt*-% Lösung in Toluol) und Gelatine von der Haut von Kaltwasserfischen (**cwGelatine**, **20**) wurden von Aldrich Chemicals, Deutschland bezogen. Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat (**27**) (puriss. p.a.; 99%) und Kongorot (**16**) (analytisch Reinheit, ≥97,0 %) stammen von Fluka, Glycidol (**12**) (96%) und 2-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (**13**) (98%) wurden von Acros Organics, Deutschland und Natrium-L(+)-ascorbat (**28**) von Applichem bezogen.
Ein detaillierter Nachweis für die verwendeten nichtionischen Celluloseether findet sich Anhang B.
N,N-Dimethylformamid (extra dry, 99,8%) stammt von Acros Organics, Deutschland. Alle übrigen verwendeten Lösungsmittel haben technische Reinheit.

5.2 Geräte und Methoden

Rheometrie: Die rheologischen Messungen wurden an einem Haake MarsII-Rheometer der Fa. Fisher scientific mit einem Kegel-Platte Aufbau durchgeführt (Sensor-Kegel: CP35Ti-L; Messplatte: MP35). Die Temperatur wurde mit einer Genauigkeit von ±0,1 °C in der Messplatte gemessen. Der Thermostat (Haake DC30) wurde direkt über die Mess-Software gesteuert. Auswertung erfolgte über die Rheowin3-Software.

UV-Vis-Spektroskopie: Es wurde an einem Nicolet UV 540-Spectrometer gemessen. Datenpunkte wurden mit einer Auflösung von 0,2 *nm* im jeweils angegebenen Messbereich aufgenommen.

MALDI-TOF-MS: Proben wurden in einem Bruker Ultraflex time of flight-Massenspektrometer durch Vorbereitung mit einer geeigneten Matrix mit einem 337 *nm* N_2-Laser angeregt und vermessen. Messungen bis $m/z = 2000$ erfolgten im Reflektormodus.CD-haltige Proben wurden in einem H_2O/Acetonitril-Gemisch variierender Zusammensetzung unter Verwendung von 2,5-Dihydroxybenzoesäure (**DHB**) als Matrix vorbereitet. PEG-Derivate wurden als 0,1 *wt*-% $CHCl_3$-Lösung mit einer Lösung von Dithranol in $CHCl_3$ und Natriumtrifluoracetat in Methanol im Verhältnis 5:10:1 versetzt und in üblicher Weise für die Messung vorbereitet.

ESI-Ion-Trap-MS: Die zu bestimmenden Substanzen wurden für die Messung am Ion-Trap-API-Massenspektrometer Finnigan LCQ Deca in einem geeigneten Lösungsmittel mit einer Konzentration von 2 $mg \cdot ml^{-1}$ gelöst. Ionisierung erfolgte per Elektrospray-Ionisation (**ESI**) .

^{1}**H-NMR:** Die Messungen erfolgten an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Bruker DRX500 mit 16 Pulsen bei Raumtemperatur. Kalibriert wurden die Messungen auf das Signal nicht vollständig deuterierten Lösungsmittels. DMSO-d_6 wurde mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % von Cambridge Isotope Laboratories Inc. bezogen. $CDCl_3$ mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % und Wasser mit einem Deuterierungsgrad von 99,9 % stammten von euriso-top.

^{13}**C-NMR:** Die Messungen erfolgten ebenfalls an einem FT-NMR-Spektrometer vom Typ Bruker DRX500 mit 1024 Pulsen bei Raumtemperatur. Die übrigen Details sind analog zu den ^{1}H-NMR -Messungen. Inverse gated ^{13}C-NMR-Spektren wurden als hochkonzentrierte Probenlösungen mit 6144 Pulsen aufgenommen.

Dynamische Lichtstreuung: Es wurde an einem Malvern Zetasizer Nano ZS ZEN3600 gemessen. Das Gerät arbeitet im Rückstrahlmodus mit einem Detektorwinkel von 173 °. Die Laserwellenlänge betrug 633 *nm*. Soweit nicht anders angegeben, wurde eine Polystyrolküvette mit einer Schichtdicke von 1 *cm* verwendet. Die Temperatur betrug 25 °C. Auswertung erfolgte über den Non-Negative-Least-Squares Algorithmus (**NNLS-Algorithmus**) im General-pupose Modus. Berechnung von Zahlen- oder Volumen-Verteilungen erfolgten nur bei ausreichender Messqualität.

Wasser-GPC: Die Messungen erfolgten mit einem aus folgenden Komponenten bestehenden System: Brechungsindex (*eng: refractive index*, **RI**) Detektor Optilab rex (Wyatt Technologies, laser wavelength 658 nm), einem 3-Winkel Lichtstreudetektor miniDawn TREOS (Wyatt Technologies, Laserwellenlänge 658 *nm*, Detektionswinkel

bei 43.5 °, 90.0 ° und 136.5 °), einem UV-Detektor Waters 486 (Waters), den GPC-Säulen HEMAbio 300 and HEMAbio 100 (MZ-Analysentechnik), Pumpe, Ultraschall-Vakuum-Entgaser und einem automatischen Probengeber (Agilent 1200, Agilent technologies). Vollentsalztes Wasser wurde durch eine Millipore-Anlage aufgereinigt. Die Standartflussrate betrug 1 $ml \cdot min^{-1}$. Das Molekulargewicht wurde mit der Astra5-Software aus den Daten der statischen Lichtstreuung mithilfe des Zimm-Models berechnet. Als Konzentrationsquelle wurde der RI-Detektor verwendet. Kalibrierung des Systems erfolgte durch Bovin Serum Albumin (**BSA**) .

Feld-Fluss-Fraktionierung im asymmetrischen Feld (AF4): Die Trennung erfolgte über eine Eclipse2 (Wyatt Europe). Verwendet wurde eine PES-Membran mit einem MWCO von 5 kD. Spacerform und Dicke sind ebenso wie das verwendete Puffersystem bei den jeweiligen Ergebnissen angegeben. Detektoraufbau, Kalibrierung und Auswertung erfolgten analog zur Wasser-GPC.

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

Circular-Dichroismus: Messungen erfolgten an einem Circular-Dichroismus-Spektrometer JASCO-J650 unter Verwendung einer temperierbaren Quarzglasküvette mit einer Schichtdicke von 0,01 cm. Temperiert wurde mit einem Neslab RTE-11 Thermostaten. Der Messbereich lag zwischen 190-300 nm mit einer Auflösung von 0,4 nm. Jedes Spektrum wurde aus 5 Messungen gemittelt.

Flash-Chromatographie: Diese Aufarbeitungsmethode wurde mit den im Einzelfall angegebenen Lösungsmitteln an einer Combi Flash Companion der Firma Teledyne Isco Inc. ausgeführt.

Mikrowelle: Mikrowellenunterstützte Synthesen wurden entweder in einer Labormikrowelle Discover® 1 oder Discover® S-Klasse der Firma CEM durchgeführt. Die Systeme arbeiten mit einer Frequenz von 2,45 GHz und haben eine maximale Leistung von 300 W. Experimente wurden durch die gekoppelte Temperatur- und Druckkontrolle (max. 20 bar) überwacht. Als Temperatursensor wurde ein IR-Sensor verwendet. Alle Reaktionen wurden in geschlossenen Systemen in 10 ml oder 30 ml Druckviolen aus Pyrexglas durchgeführt.

5.3 Synthesen

Synthese von 3-(3-(3-(Prop-2-inyloxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)prop-1-in (9)

2,00 *g* (7,87 *mmol*) Dipentaerithritol (**8**) werden in einem 250 *ml* Dreihalskolben ausgeheizt. Unter Stickstoffatmosphäre werden 150 *ml* trockenes DMF zugegeben und ein Rückflußkühler mit Blasenzähler aufgesetzt. Nach Kühlung der farblosen Suspension im Eisbad auf 0 °C werden sukzessive 2,27 *g* (56,6 *mmol*) Natriumhydrid (60% Suspension in Mineralöl) (**26**) unter leichter Gasentwicklung zugegeben. Die Suspension nimmt dabei eine schwach graue Färbung an. Nach einer weiteren Stunde Rühren bei 0 °C wird das Eisbad entfernt und für zwei weitere Stunden rühren gelassen. Man kühlt wiederum auf 0 °C und tropft 6,10 *ml* (56,6 *mmol*) Propargylbromid (80L *wt*-% ösung in Toluol) (**4**) langsam zu. Nach beendeter Zugabe wird für 72 *Stunden* auf 65 °C erwärmt. Anschließend wird die resultierende dunkelbraune Lösung auf 100 *ml* Eis gegeben und die wässrige Phase drei Mal mit je 100 *ml* Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit gesättigter Natriumbicarbonat- und gesättigter Natriumchloridlösung gewaschen. Nach Trocknen der organischen Phase mit Magnesiumsulfat wird die organische Phase unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel befreit und das Produkt per Flashchromatographie (CH_2Cl_2:Hexan [4:1]) isoliert. Man erhält 3-(3-(3-(prop-2-inyloxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)-2,2-bis((prop-2-inyloxy)methyl)propoxy)prop-1-in (**9**) als dunkelbraune ölige Flüssigkeit.

Ausbeute: 1,10 *g* (2,27 *mmol*) **9**, 58 % der Theorie.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3292 (s, $\nu_{C\equiv\boldsymbol{C\text{-}H}}$), 2950, 2911, 2875 (m, ν_{CH_2}), 2118 (w, $\nu_{C\equiv C}$), 1474, 1441 (w, δ_{CH_2}), 1090 (S, *C-O-C*) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, RT): δ= 4,09 (d, $^4J_{H,H}$=2,2 *Hz*, 12H, HCCC***H***$_2$O-), 3,49 (s, 12H, -OC***H***$_2$C-), 3,35 (s, 4H, -CC***H***$_2$OC***H***$_2$C-), 2,39 (t, $^4J_{H,H}$=2,3 *Hz*, 6H, ***H***CCCH$_2$O-) *ppm*.

^{13}C-NMR (126 MHz, $CDCl_3$, RT): δ= 80,3 (HC***C***CH$_2$O-), 74,3 (H***C***CCH$_2$O-), 69,9 (-C***C***H$_2$O***C***H$_2$C-), 58,9 (HCC***C***H$_2$O-), 45,3 (-***C***CH$_2$OCH$_2$***C***-) *ppm*.

ESI-Ion-Trap-MS (Ethylacetat): m/z(%)= 483,4(8) $[M+H]^+$, 505,5(100) $[M+Na]^+$, 527,4(5) $[M+K]^+$.

Synthese von *mono*-6^{I}-Tosyl-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (Tosyl-βCD, 5)

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

Ausbeute: 24,68 *g* (19,16 *mmol*) Tosyl-βCD (**5**), 43 % der Theorie.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3301 (b, ν_{OH}), 2924 (w, ν_{CH}), 1641 (w), 1554 (w, $\nu_{C=C}$ in Aromaten), 1358 (w, ν_{SO_2O}), 1021 (ss, ν_{COC}), 836 (w, δ_{CH}, zwei benachbarte H in substituierten Aromaten) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT): δ= 7,77 (d, 2H, Ar-***H***$_{ortho}$), 7,45 (d, 2H, Ar-***H***$_{meta}$), 5,74 (m, 14H, C^{2,3}-O***H***), 4,79 (t, 7H, C$^{1,1'}$-***H***), 4,50 (t, 7H, C$^{5,5'}$-***H***), 3,18-3,78 (m, 42H, C$^{2'-6',2-6}$-***H***), 2,45 (s, 3H, C***H***$_3$) *ppm*.

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

Synthese von *mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (βCD-Azid, 3)

10 *g* (7,76 *mmol*) **5** werden in 100 *ml* Wasser suspendiert und auf 80 °C erhitzt. Anschließend erfolgt die Zugabe von 2,52 *g* (38,8 *mmol*) Natriumazid. Nach 6 *Stunden* Rühren bei 80 °C wird die nun klare Lösung über einen Membranfilter mit einer Porengröße von 0,2 μm in 600 *ml* Aceton eingetragen. Der Niederschlag wird per Filtration isoliert und zunächst bei 60 °C getrocknet. Zur Aufreinigung wird das Rohprodukt in Wasser/Aceton umkristallisiert. Man trocknet erneut bei 60 °C und anschließend im Feinvakuum. Das Produkt wird im Exsikator über Phophorpentoxid gelagert.

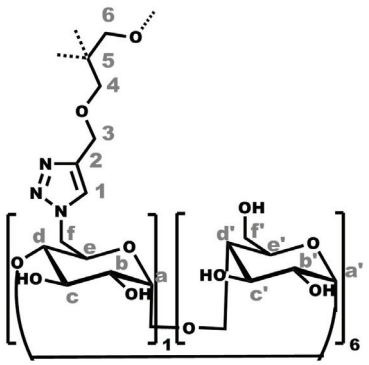
Ausbeute: 7,5 *g* (6,5 *mmol*) βCD-Azid (**3**), 85 % der Theorie.
FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3307 (b, ν_{OH}), 2922 (w, ν_{CH}), 2102 (s, ν_{N_3}), 1644 (w, Kristallwasser), 1023 (ss, ν_{COC}) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT): δ= 5,74 (m, 14H, C$^{2,3,2',3'}$-O***H***), 4,92 (d, 1H, C^{1}-***H***), 4,85 (d, 6H, C$^{1'}$-***H***), 4,49 (m, 6H, C$^{6'}$-O***H***), 3,65 (m, 28H, C$^{2-5,2'-5'}$-***H***), 3,32 (m, 14H, C$^{6,6'}$-***H***) *ppm*.

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

Synthese von *per*-βCD-dipentaerithritol (10)

9 wurde mit **3** nach der Methode für die Modifikation von *mono*-(1H-1,2,3-triazol-4-yl)-2-methylacryl-βCD derivatisiert.[87] In einem 10 *ml* Mikrowellenröhrchen mit Schnappverschluß wurden 13,9 *mg* (29,0 *µmol*) **9**, 302 *mg* (260 *µmol*) **3**, 4,5 *mg* (23 *µmol*) Natrium-L(+)-ascorbat (**28**) und 2,7 *mg* (11 *µmol*) Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat (**27**) in 8 *ml* *N,N*-Dimethylformamid suspendiert. Die Mikrowellenunterstützte Reaktion wurde mit den folgenden Bedingungen durchgeführt: maximale Leistung: 100 *W*, max. Temperatur: 110 °C, max. Druck: 15 *bar*, Reaktionszeit: 50 *min*; tatsächlich erreichte Werte waren: durchschnittliche Leistung: 68 *W*, durchschnittliche Temperatur: 110 °C, durchschnittlicher Druck: 1,7 *bar*. Das Reaktionsgemisch wurde in 200 *ml* Aceton eingetragen. Der entstehende Niederschlag wurde per Filtration isoliert, mit Aceton gewaschen und per Dialyse (Regeneratcellulse, MWCO: 3,5 *kD*) in Wasser gereinigt. Nach Gefriertrocknung der wässrigen Lösung wurden 120 *mg* eines hellbraunen Feststoffs erhalten.



FT-IR (Diamant): $\tilde{v}$= 3305 (m, v_{OH}), 2925 (w, v_{CH_2}), 1414 (m, δ_{CH_2}), 1332 (m, δ_{OH}), 1153 (m, v_{COH}), 1079 (s, v_{COC}), 1025 (S, v_{COH}) cm^{-1}.

^{1}H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT): δ= 7,98-7,90 (m, 6H, 1), 5,90-5,60 (m, 105H, -O*H*), 5,07 (b, s, 6H, a), 4,95-4,72 (m, 46H, a', 3), 4,68-4,25 (m, 57H, e, f, 4, 6, -O*H*), 4,01-2,91 (m, Rest) *ppm*.

^{13}C-NMR (126 MHz, DMSO-d$_6$, RT): δ= 144,5-142,8 (1),127,4-124,3 (2), 104,5-100,2 (a, a'), 85,4-80,2 (d'), 76,0-70,9 (b, b', c, c', d, e'), 70,8-69,4 (4, 6, e), 62,4-58,0 (3, f'), 50,6-49,8 (f), 46,2-45,0 (5) *ppm*.

MALDI-TOF-MS (CH_3CN/H_2O(1:10)): m/z= 6312(61) $[M(diazid)+H]^+$, 7448(100) $[M+H]^+$. Detaillierte Diskussion des Spektrums in Anhang A-1.

Synthese von hyperverzweigtem Polyglycerol (HPG, 2)

HPG (**2**) wurde entsprechend der Vorschrift von H. Frey *et al.* synthetisiert.[82] Exemplarisch ist im folgenden die Synthese für HPG mit einem gewählten $\overline{M}_n$ von 10.000 $g \cdot mol^{-1}$ wiedergegeben:
In einem 250 *ml* Dreihalskolben mit Stickstoffhahn und KPG-Rührer werden 380 *mg* (2,83 *mmol*) trockenes 2-Ethyl-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol (**13**) unter Argonatmosphäre sekuriert. Es werden 230 μl (0,85 *mmol*) Kaliummethanolat (25 *wt*-% Lösung in Methanol) zugetropft und unter langsamen Aufheizen auf 90 °C Methanol unter vermindertem Druck abkondensiert. Mithilfe eines Perfusors werden über 12 *h* 25,0 *ml* (377 *mmol*) Glycidol (**12**) zugetropft. Anschließend wird noch 12 *h* bei 90 °C gerührt. Nach Abkühlen werden 25 *ml* Methanol zugegeben und es wird der protonierte Kationenaustauscher Amberlite® zur hellbraunen Reaktionslösung gegeben. Der Ionenaustauscher wird nach kurzem Rühren abfiltriert und das Filtrat in Aceton eingetragen. Das Lösemittel wird durch Dekantieren vom gequollenen Polymer getrennt. Die zurückbleibende bernsteinfarbene hochviskose Flüssigkeit wird anschließend im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 94 %.
Das Zahlenmittel des Molekulargewichts wurde per Wasser-GPC auf 5.900 $g \cdot mol^{-1}$ für **2a** und 9.800 $g \cdot mol^{-1}$ für **2b** bestimmt.Die durchschnittliche Konzentration an Hydroxygruppen wurde zu 13,8 *mmol* pro *g* für **2a** und zu 10,8 *mmol* pro *g* für **2b**.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3353 (b, ν_{OH}), 2872 (m, ν_{CH}), 1457 (m, δ_{CH_2}),1067 (s, ν_{COC}), 1026(s, ν_{COH}) cm^{-1}.

2a: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 4,45 (*b*, 119H, O***H***), 3,69 (*s*, 30H), 3,63-3,25 (*m*, HPG-Polymerrückrat), 1,37-1,14 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,77 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

2b: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 4,80-4,40 (155H, O***H***), 3,80-3,25 (*m*, HPG-Polymerrückrat), 1,37-1,14 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,77 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

^{13}**C-NMR (126 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 80,5-79,8 (L_{13}), 78,7-78,0 (D), 73,3-72,6 (L_{14}), 72,1-70,6 (D,T), 70,0-68,8(L_{13},L_{14}), 63,6-63,2 (T), 61,8-61,0 (L_{13}) *ppm*.

Synthese von hydrophilem propargylmodifiziertem HPG (Alkin-HPG, 14)

Nach der Vorschrift von R. Haag *et al.* wurde hydrophiles propargylmodifiziertes HPG synthetisiert.[93] Die Synthese ist im folgenden am Beispiel von **14b** wiedergegeben:
2,5 *g* (29,8 *mmol* bezogen auf die Hydroxygruppen) **2b** werden sekuriert und unter Stickstoffatmosphäre in 40 *ml* trockenem *N,N*-Dimethylformamid gelöst. Nach Abkühlen auf 0 °C werden 950 *mg* (23,9 *mmol*) Natriumhydrid (60 *wt*-% Suspension in

Paraffinöl, **26**) sukzessive zugegeben. 30 *min* nach der letzten Zugabe wird das Eisbad entfernt und für weitere 2,5 *h* bei Raumtemperatur gerührt. Über 30 *min* wird langsam 1,77 *g* (11,9 *mmol*) Propargylbromid (80 *wt*-% Lösung in Toluol, **4**) langsam zugetropft. Die Färbung schlägt dabei von grau zu braun um. Nach Rühren für 40 *h* bei Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch durch Zugabe von 40 *ml* Eis desaktiviert. Mit Toluol als Schleppmittel wird *N,N*-Dimethylformamid unter vermindertem Druck azeotrop abkondensiert. Der Rückstand wird in Methanol aufgenommen und per Dialyse (Regeneratcellulose, MWCO: 3,5 *kD*) gereinigt. **14b** wird abschließend von Methanol befreit und im Vakuum getrocknet. Die Ausbeute betrug 2,43 *g* Alkin-HPG **14b**

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3363 (m, ν_{OH}), 3287 (m, $\nu_{C\equiv \boldsymbol{C\text{-}H}}$), 2929, 2870 (m, $\nu_{\boldsymbol{CH_2}}$), 2116 (w, $\nu_{\boldsymbol{C\equiv C}}$), 1458 (w, $\delta_{\boldsymbol{CH_2}}$), 1348 (w, $\delta_{\boldsymbol{OH}}$), 1082 (S, ***C*-*O*-*C***) cm^{-1}.

14a: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 4,90-4,36 (*m*, 49H, O***H***), 4,33-4,05 (*m*, 56H, -OC***H***$_2$CCH), 3,90-3,16 (*m*, Polymerrückrat), 1,37-1,20 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,80 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

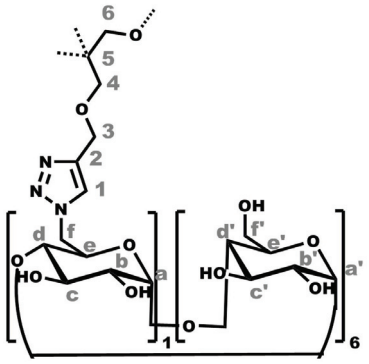
14b: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 4,92-4,35 (*m*, 70H, O***H***), 4,35-4,05 (*m*, 78H, -OC***H***$_2$CCH), 3,90-3,16 (*m*, Polymerrückrat), 1,37-1,20 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,80 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

^{13}**C-NMR (126 MHz, CDCl$_3$, RT)**: δ= 81,2 (-$OCH_2C\boldsymbol{C}$H), 80,15-79,82 (L_{13}), 78,64-77,72 (D), 77,29-76,03 (-$OCH_2\boldsymbol{C}$CH), 73,12-72,80 (L_{14}), 72,03-70,23 (D,T), 70,05-69,23 (L_{13}, L_{14}), 63,35-63,17 (T), 61,38-60,58 (L_{13}), 58,28-57,82 (-O***C***H_2CCH), 57,13-56,74 (-O**C**H_2CCH) *ppm*.

Synthese von βCD funktionalisiertem hyperverzweigtem Polyglycerol (βCD-HPG, **11**)

Für die Synthese von **11a** werden in einem 30 *ml* Mikrowellenröhrchen mit Schnappverschluss 170 *mg* **14a** (0,60 *mmol* bezogen auf die Propargylgruppen) mit 1,05 *g* (0,90 *mmol*) βCD-Azid (**3**), 15,0 *mg* (76,0 *µmol*) Natrium-L(+)-ascorbat (**28**) und 9,5 *mg* (38 *µmol*) Kupfer(II)-sulfat-pentahydrat (**27**) vermischt und in 24 *ml* *N,N*-Dimethylformamid suspendiert. Die Mikrowellenreaktion erfolgte unter den gleichen Synthesebedingungen wie für **10** (siehe Seite 92). Tatsächlich erreichte Werte waren: durchschnittliche Leistung: 70 *W*, durchschnittliche Temperatur: 110 °C, durchschnittlicher Druck: 0,1 *bar*. Das Reaktionsgemisch wurde in 300 *ml* Aceton eingetragen. Der entstehende Niederschlag wurde per Filtration isoliert, mit Aceton gewaschen und per Dialyse (Regeneratcellulse, MWCO: 3,5 *kD*) in Wasser gereinigt. Nach Gefriertrocknung der wässrigen Lösung wurden 530 *mg* eines hellbraunen Feststoffs erhalten.

FT-IR (Diamant): $\tilde{\nu}$= 3330 (m, ν_{OH}), 2920 (w, ν_{CH_2}), 1408 (m, δ_{CH_2}), 1334 (m, δ_{OH}), 1152 (m, ν_{COH}), 1078 (s, ν_{COC}), 1027 (S, ν_{COH}) cm^{-1}.



11a: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 7,97 (*s*, 28H, 1), 6,05-5,45 (392H, O***H***), 5,25-4,20 (610H, a, a', e, f, O***H***), 3,90-3,16 (Rest), 1,38-1,24 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,91-0,72 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

11b: ^{1}**H-NMR (500 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 7,95 (*s*, 39H, 1), 5,95-5,50 (552H, O***H***), 5,20-4,15 (905H, a, a', e, f, O***H***), 4,10-2,90 (Rest), 1,38-1,24 (*b*, 2H, $CH_3C\boldsymbol{H}_2$ aus dem Initiator **13**), 0,91-0,72 (*b*, 3H, $C\boldsymbol{H}_3CH_2$ aus dem Initiator **13**) *ppm*.

^{13}**C-NMR (126 MHz, DMSO-d$_6$, RT)**: δ= 144,8-142,6 (1), 126,2-125,0 (2), 102,5-101,0 (a, a'), 83,2-79,2 (d', L_{14}), 78,3-77,5 (D), 73,8-67,9 (b, b', c, c', d, e', e, 3, L_{14}, L_{13}, D, T), 63,4-62,9 (T), 60,6-58,7 (L_{13}, f'), 51,0-48,8 (f) *ppm*.

Synthese von vollständig α,ω-hydrophob modifiziertem Polyethylenglycol

Entsprechend der Vorschrift von Cooper *et al.* lautet die Synthesevorschrift folgendermaßen:[128]
4,0 *g* Polyethylenglycol (**PEG**) werden in einem 100 *ml* Dreihalskolben mit Stickstoffhahn und Magnetrührer im Vakuum oberhalb der Schmelztemperatur getrocknet. Im Argon-Gegenstrom werden 40 *ml* trockenes Chloroform zugegeben. Die Apparatur wird mit einem Rückflußkühler versehen und es wird ein Äquivalent des gewünschten Isocyanats bezogen auf die Endgruppen zugegeben. Nach Zugabe von 10 Tropfen Dibutylzinnlaurat wird das Reaktionsgemisch bei 60 °C Ölbadtemperatur für 16 *h* gerührt. Es werden noch einmal drei Äquivalente des Isocyanats zugegeben und weitere 24 *h* bei 60 °C Ölbadtemperatur gerührt.
Zur Reinigung wird das Reaktionsgemisch in 300 *ml* Hexan eingetragen. Der ausfallende pulvrige, farblose Feststoff wird per Filtration isoliert, getrocknet und in einem Minimum Aceton gelöst. Die verbleibende Trübung wird durch Filtration durch einen Spritzenfilter (0,45 μm Porengröße) entfernt und das Polymer durch Eintragen in 200 *ml* Hexan erneut ausgefällt. Der Feststoff wird per Filtration isoliert. Die Reinigungsprozedur wird insgesamt drei Mal durchgeführt. Nach dem letzten Reinigungsschritt wird der farblose Feststoff im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 72-80 %

19a,d:
FT-IR (Diamant): $\tilde{v}$= 2881 (v_{CH_2}), 1729 (Urethan), 1599 ($v_{C=C}$), 1539 (AmidII), 1493 ($v_{C=C}$), 1466 (m, δ_{CH_2}), 1307 (C-Cl), 1240, 1097 (s, v_{COC}) cm^{-1}.

^{1}**H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, RT)**: δ= 7,47-7,14 (m, 8H, aromatisches A,A',B,B'-System), 3,89-3,50 (536H, PEG-Rückrat), 3,51-3,44 (4H, endständige Methylengruppen von PEG) ppm.

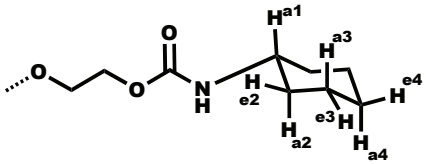
19b,e:
FT-IR (Diamant): $\tilde{v}$= 2880 (v_{CH_2}), 1717 (Urethan), 1533 (AmidII), 1466 (m, δ_{CH_2}), 1241, 1100 (s, v_{COC}) cm^{-1}.

^{1}**H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, RT)**: δ= 3,89-3,50 (546H, PEG-Rückrat), 1,89 (4H, m, $^3J_{H_{a2},H_{e3}}$=3,0 Hz, $^3J_{H_{a2},H_{a1/a3}}$=12,5 Hz, CH^{a2}), 1,68 (4H, m, CH^{a3}), 1,57 (2H, m, CH^{a4}), 1,46-0,99 (10H, m, $CH^{a1,e1-4}$) ppm.

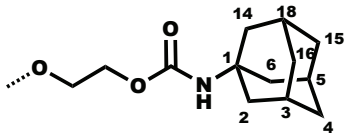
19c,f:
FT-IR (Diamant): $\tilde{v}$= 2881 (v_{CH_2}), 1720 (Urethan), 1530 (AmidII), 1466 (m, δ_{CH_2}), 1241, 1100 (s, v_{COC}) cm^{-1}.

^{1}**H-NMR (500 MHz, $CDCl_3$, RT)**: δ= 3,90-3,51 (540H, PEG-Rückrat), 2,04 (6H, b, $CH^{3,5,18}$), 1,89 (12H, b, $CH^{2,6,15}$), 1,63 (12H, m, $CH^{4,16,17}$) ppm.

Die Nomenklatur für die Diskussion der ^{1}H-NMR-Spektren der Verbindungen **19b,e** und **19c,f** folgt der Bezeichnung der Protonen in folgender Darstellung:



19b,e



19c,f

Anhang

A Ergänzende Daten zu Abschnitt 3.1

Tabelle A-1: Vollständige Diskussion der Signale aus dem MALDI-TOF-Spektrum für *per*-βCD-dipentaerithritol **10** (Abbildung 3.6 auf Seite 25).

Molekül-Ion	**m/z**		**Intensität in %**
	berechnet	gemessen	
[**9**@(**3a**)$_4$+H]$^+$	5122,6	5116	10,0
[**9**@(**3a**)$_2$(**3b**)$_2$+H]$^+$	5173,6	5177	13,9
[**9**@(**3a**)$_2$(**3b**)$_2$+Na]$^+$	5195,6	5200	8,8
[**9**@(**3a**)$_2$(**3b**)$_2$+H]$^+$+DMF	5246,7	5242	10,9
[**9**@(**3a**)$_2$(**3b**)$_2$+H]$^+$+DHB	5327,7	5332	5,1
[**9**@(**3a**)$_5$+H]$^+$	6269,6	6272	9,8
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+H]$^+$	6308,6	6312	60,5
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+Na]$^+$	6330,6	6335	27,9
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+K]$^+$	6346,7	6353	13,0
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+H]$^+$+DMF	6381,7	6377	39,5
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+Na]$^+$+DMF	6403,7	6397	11,6
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+H]$^+$+2DMF	6454,8	6453	7,8
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+H]$^+$+DHB	6462,7	6465	7,8
[**9**@(**3a**)$_4$(**3b**)+Na]$^+$+2DMF	6476,8	6475	6,7
[**9**@(**3a**)$_6$+H]$^+$	7443,5	7448	100,0
[**9**@(**3a**)$_6$+Na]$^+$	7465,5	7472	60,9
[**9**@(**3a**)$_6$+K]$^+$	7481,6	7488	23,2
[**9**@(**3a**)$_6$+H]$^+$+DMF	7515,6	7513	40,5
[**9**@(**3a**)$_6$+Na]$^+$+DMF	7538,6	7536	12,5
[**9**@(**3a**)$_6$+H]$^+$+2DMF	7589,7	7585	12,2
[**9**@(**3a**)$_6$+H]$^+$+DHB	7597,7	7602	15,6
[**9**@(**3a**)$_6$+Na]$^+$+2DMF	7519,7	7624	8,5

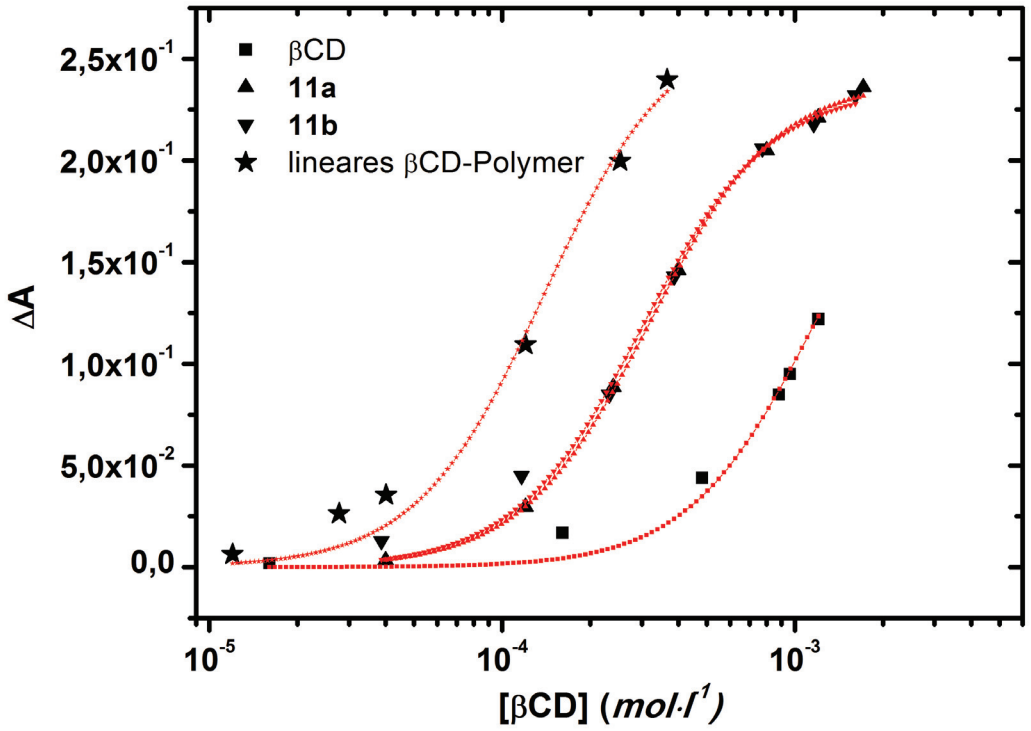


Abbildung A-1: NNLS-Fits für Mischungen von Kongorot **16** mit *β*CD, *β*CD-HPGs (**11**) und dem linearen *β*CD-Polymer (**17**). Die Fits führten zu den in Tabelle 3.5 auf Seite 39 wiedergegebenen Ergebnissen.

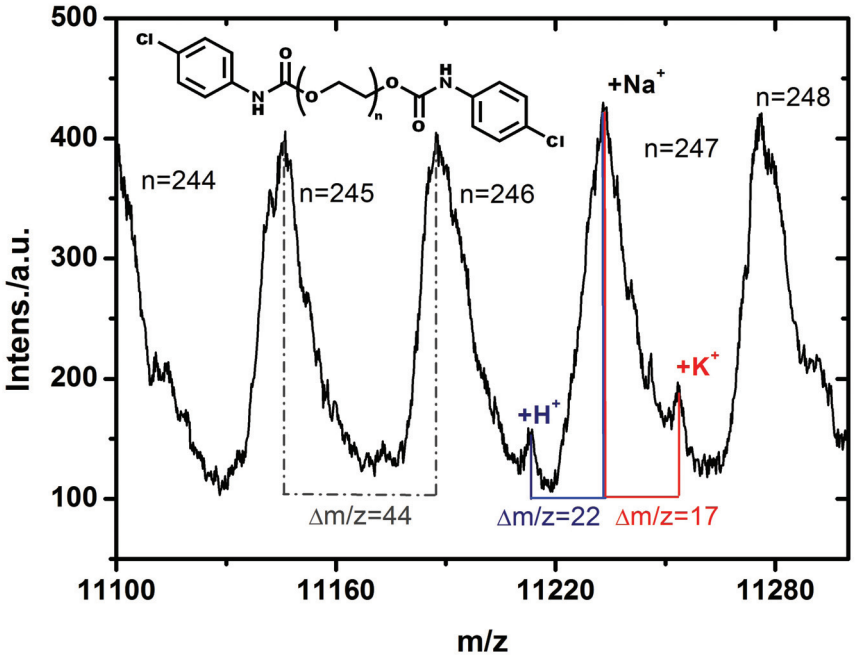


Abbildung A-2: Ausschnitt aus dem MALDI-TOF-Spektrum für α,ω-Di-4-chlorphenyl-PEG (**19d**). Alle beobachteten Signale können vollständig auf das gewünschte Produkt zurückgeführt werden.

Tabelle A-2: Diskussion der Signale aus den MALDI-TOF-Spektren für α,ω-Difunktionalisierte-PEGs (**19d-f**).

PEG-Derivat	n	m/z für Molekülionen mit Na^+		
		berechnet	gemessen	Differenz
19d	244	11096,4	11099,7	3,3
	245	11140,4	11146,1	5,7
	246	11184,5	11187,4	2,9
	247	11228,5	11232,9	4,4
	248	11272,6	11275,6	3,0
19e	244	10158,6	10161,0	2,4
	245	10202,6	10205,4	2,8
	246	10246,7	10248,6	1,9
	247	10290,7	10293,6	2,9
	248	10334,8	10337,4	2,6
19f	244	11143,7	11145,6	2,9
	245	11187,7	11190,0	2,3
	246	11231,8	11235,4	3,6
	247	11275,8	11277,7	1,9
	248	11319,9	11321,6	1,7

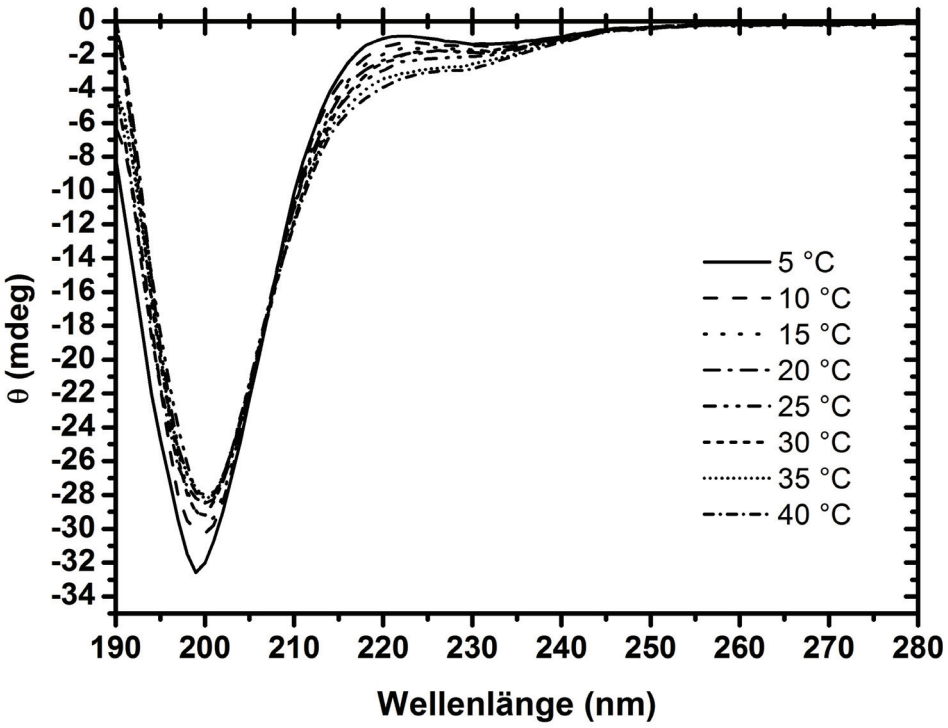


Abbildung A-3: Circular-Dichroismus-Spektren für cwGelatin (**20**) bei unterschiedlichen Temperaturen.

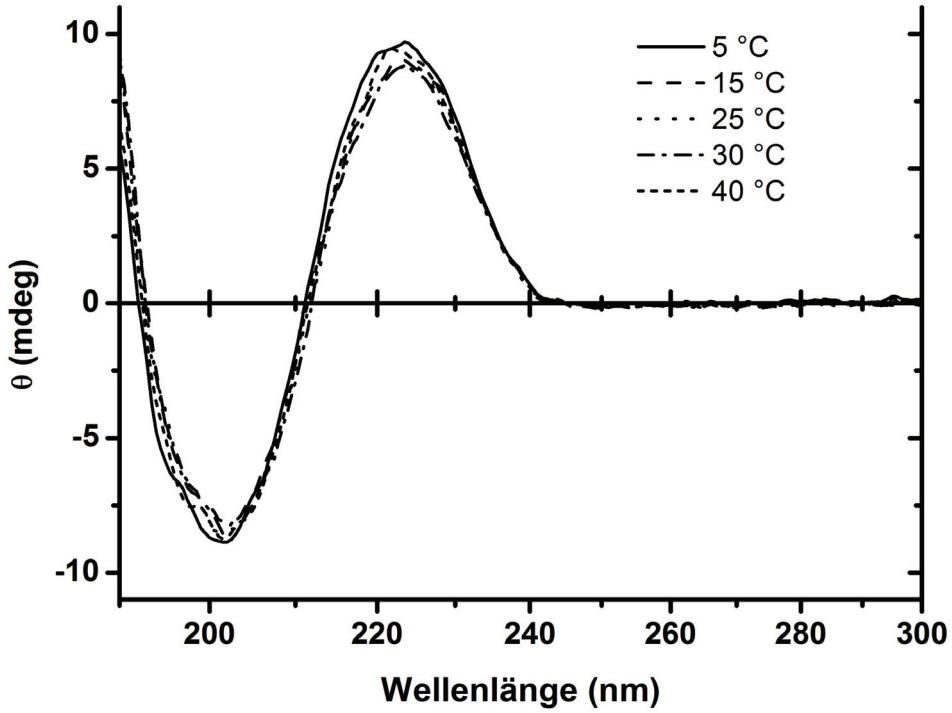


Abbildung A-4: Circular-Dichroismus-Spektren für βCD-HPG (**11a**) bei unterschiedlichen Temperaturen.

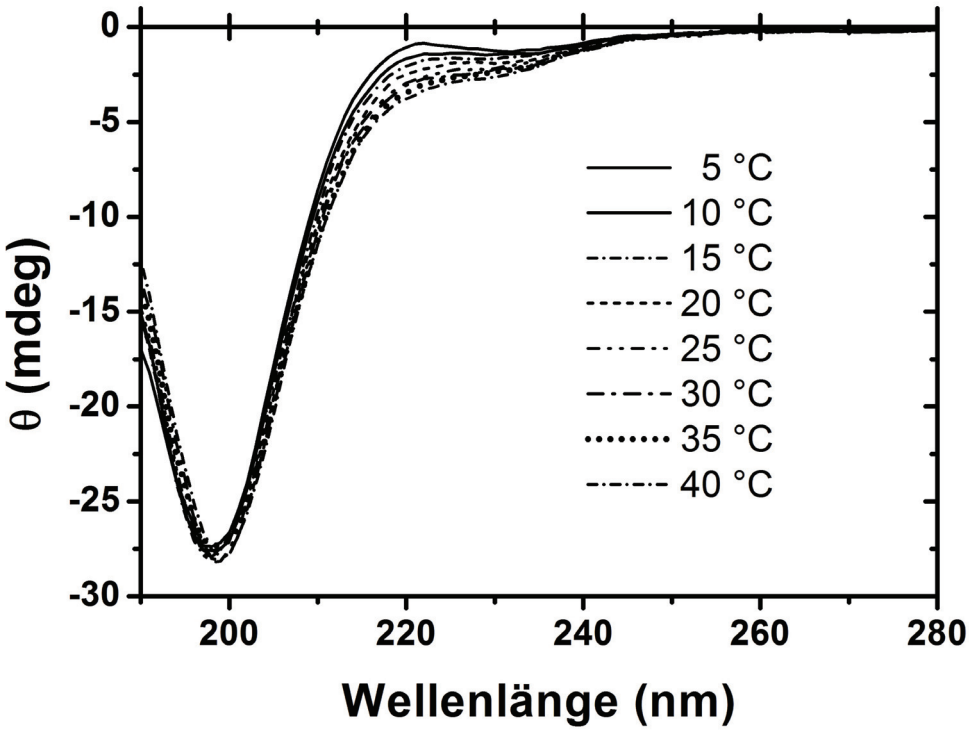


Abbildung A-5: Circular-Dichroismus-Spektren für die Mischung von cwGelatine (**20**) und βCD-HPG (**11a**) bei unterschiedlichen Temperaturen. Die Auswertung der Spektren lieferte den in Abbildung 3.44 auf Seite 67 gezeigten Verlauf des Helix-Knäuel-Übergangs für Gelatine.

B Ergänzende Daten zu Abschnitt 3.2

Tabelle B-3: Detaillierte Aufstellung der Daten zu den verwendeten gemischten Celluloseethern

Verbindungsnummer	Celluloseethertyp und -Klasse	Hertseller	Gewichtsanteil der Substituenten im gemischten Celluloseether			Lot
			Methyl	Hydroxypropyl	Hydroxyethyl	
21a	HPMC E4M	Colorcon®	29,0	9,5	—	???
21b	HPMC E4M	Colorcon®	28,9	9,7	—	ChTE24112N11
22a	HPMC E10M	Colorcon®	29,5	8,8	—	DT152908
23a	HPMC K15M	Hercules®	20,9	8,2	—	VK-070763
23b	HPMC K15M	Colorcon®	22,8	8,9	—	DT229006
23c	HPMC K15M	Colorcon®	23,3	9,1	—	???
23d	HPMC K15M	Colorcon®	23,3	9,2	—	DT148131
24a	HPMC K100M	Colorcon®	22,6	10,9	—	DT133325
25a	HEMC	Aldrich®	26,0	—	8,1	???
25b	HEMC	Aldrich®	26,3	—	8,0	Batch#16228DD

Tabelle B-4: Experimentelle Daten aus GPC-MALS-, AF4-MALS- und rheologischen Messungen für die untersuchten Celluloseether.

Verbindung	GPC-MALS			AF4-MALS					Rheologie	
				molekulardispers gelöste Ketten		Aggregate			Messung#	
									1	**2**
	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	$\overline{M}_w$ in $g \cdot mol^{-1}$	PD	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	$\overline{M}_w$ in $g \cdot mol^{-1}$	$\overline{M}_n$ in $g \cdot mol^{-1}$	$\overline{M}_w$ in $g \cdot mol^{-1}$	$W_{\text{Aggregate}}$ in %	η_0 in *Pas*	η_0 in *Pas*
21a	177.300	270.300	1,52	120.400	136.600	471.700	503.000	68,4	15,53	4,11
21b	172.400	255.700	1,48	173.000	213.000	552.500	593.700	39,1	6,57	3,36
22a	212.500	304.900	1,43	134.700	142.100	494.500	560.000	76,5	21,97	4,11
23a	225.000	329.200	1,46	78.800	93.300	500.600	562.700	77,8	20,91	17,86
23b	267.000	387.500	1,45	171.600	188.900	592.400	627.100	73,5	17,60	12,06
23c	134.700	217.600	1,62	98.100	101.300	384.100	426.600	87,6	13,47	2,00
23d	135.900	198.200	1,46	105.000	126.700	1.204.000	1.512.000	80,9	81,89	6,23
24a	400.800	513.300	1,28	200.500	212.600	927.300	1.013.000	85,2	124,5	70,56
25a	215.000	364.100	1,69	158.600	187.600	1.029.000	1.104.000	75,7	37,84	26,84
25b	224.600	352.900	1,57	152.000	170.500	594.200	651.300	87,1	25,87	20,36

Abbildungsverzeichnis

1.1 Drei Ansichten der Tertiärstruktur einer monomeren Einheit des Proteins Triose Phosphatisomerase.[8] 2

1.2 *Links*: Abschnitt der DNA-Doppelhelix.[11] *Rechts*: Schematische Darstellung der Zellmembran.[12] 4

1.3 Mögliche Architekturen linearer assozitiver Polymere. 7

1.4 Schematische Darstellung des Transienten-Netzwerks.[20] 7

1.5 a) RailwayKomplex eines komplementären Systems aus Wirt- (A) und Gast- (B) funktionalisierten Polymeren; b) Vernetzung eines solchen AB-Systems durch einen "vierfachen Kreuzungspunkt". 9

1.6 Natürlicher und synthetischer Zugang zu Cellulose.[40] 11

1.7 Strukturen von Cellulose und Cellulosederivaten in Lösung in Abhängigkeit von der Konzentration.[42] 12

1.8 Technischer Zugang von HPMC. 13

1.9 Modell einer Celluloseethermicelle.[42] 14

1.10 Überblick über die wichtigsten geometrischen Dimensionen von Cyclodextrinen (CDs). 15

1.11 Schematische Darstellung der Komplexierung eines hydrophoben Moleküls durch βCD. 15

2.1 Ansicht des angestrebten Nanopartikels mit einer Oberfläche, die dicht mit Cyclodextrin funktionalisiert ist. 17

3.1 Idealisierte Struktur eines dicht mit βCD belegten Nanopartikels. 20

3.2 Syntheseroute für HPG. 21

3.3 Syntheseschema für die Monofunktionalisierung von βCD zu *mono*-6^{I}-Azido-6^{I}-desoxy-β-cyclodextrin (**3a**). 23

3.4 Schlüsselschritt für die Anbindung von βCD an HPG durch die Azid-Alkin-*Click* Reaktion. 23

3.5 Reaktionsschema für die Modellreaktion von *per*-Propargyl-dipentaerithritol (**9**) und CD-Azid (**3a**) zu Verbindung **10**. 24

3.6 MALDI-TOF-Massenspektrum von Verbindung **10**. 25

3.7 IG-^{13}C-NMR-Spektrum von **2a**. 28

3.8 a) Bestimmung des Brechunsindexinkrement für **2a**. b) Elutionsdiagramm aus GPC-MALS für **2a** in Wasser. 30

3.9 Reaktionsschema für die Synthese von hydrophilem propargylfunktionalisiertem HPG (**Alkin-HPG**, **14**). 31

3.10 a) Bestimmung des Brechunsindexinkrement für **11a**. b) Elutionsdiagramm aus GPC-MALS für **11a** in Wasser. Neben dem RI-Signal ist das UV-Signal bei λ =216 nm aufgetragen. 32

3.11 Volumengewichtete Größenverteilung für **2a** und **11a** als 0,1 wt-% Lösung in Wasser. 33

3.12 Idealisierte Struktur von βCD-HPG (**11**). 34

3.13 Doppelt logarithmische Auftragung von ΔS_b gegen die mittlere Zahl an zusammenhängenden βCD-Molekülen (N). 36

3.14 Chemische Struktur von Kongorot (**16**). 37

3.15 Modell für a) long-range und b) short-range Chelatkomplexe von linearen βCD-Polymeren und Pyren.[101] 38

3.16 Chemische Struktur von Poly(*N*-vinylpyrrolidon-βCD) (**17**). 38

3.17 Vergleich der UV-Titration von Kongorot (**16**) mit: a) βCD, βCD-HPG **11a** und **11b** und dem linearen βCD-Polymer **17** aus eigenen Arbeiten und b) für βCD und das lineare βCD-Polymer Poly(acryloyl-βCD) aus der Arbeit von Harada *et al*.[98] 39

3.18 Schematische Darstellung der *pseudo*-Chelatkomplexe von Kongorot (**16**) mit βCD-HPG. 40

3.19 Vergleichende Untersuchung des Aggregationsverhaltens mittels DLS von a) **11a** und b) **17** bei Zugabe von Kongorot (**16**). 41

3.20 Schematische Darstellung der PEO-funktionalisierten βCD-Partikel. . . . 42

3.21 a) Chemische Struktur von Triton® X-100 (**18**). b) Schematische Darstellung von **18**. 43

3.22 DLS-Ergebnisse für supramolekulare Komplexe für **11a** und Triton® X-100 (**18**) und eine Mischung der Beiden mit Adamantylcarboxylat (**15**). . . 43

3.23 Schematische Darstellung der einzelnen Schritte der supramolekularen Vernetzung von βCD-HPG durch Triton® X-100. Zur Vereinfachung der Darstellung ist jeweils nur ein gebundenes βCD-Molekül pro Partikel gezeichnet. 44

3.24 Zeitabhängige Beobachtung der Aggregatbildung aus βCD-HPG (**11a**) und Triton® X-100 (**18**) per DLS. 45

3.25 Superaggregation von supramolekularen Triton® X-100/βCD-HPG Partikeln durch Zugabe von αCD. 46

3.26 ITC-Ergebnis für die Titration einer 3 mM Lösung von βCD gegen eine 0,15 mM Lösung von **18** in Wasser. 48

3.27 Job Plot für **18** und βCD. Es sind die Verschiebungen der Protonensignale von C^3 und C^5 der Glycopyranoseringe aufgetragen. 50

3.28 ^{1}H-NMR-Signal Verschiebungen in Abhängigkeit des Triton® X-100-Anteils. 50

3.29 Wahrscheinlichstes Szenario für die schrittweise Bildung des a) 1:1 und b) 2:1 Komplex von βCD und Triton® X-100 (**18**). 51

3.30 Job-Plot für das System γCD/**18**.. 51

3.31 NNLS-Fit für die Daten aus der UV-Titration von γCD gegen Triton® X-100 (**18**). 52

3.32 a) Änderungen der chemischen Verschiebungen von **18** in Abhängigkeit der Zugabe von γCD. b) Chemische Struktur von **18**. 53

3.33 Ergebnis der ITC-Titration einer 40 mM αCD-Lösung gegen eine 0,15 mM Lösung von **18** in Wasser. 54

3.34 Schematische Darstellung der Komplexe von αCD, βCD und γCD mit Triton® X-100. 55

3.35 Schematische Darstellung des Aggregationsverhaltens von hydrophob modifizierten PEG-Ketten. 57

3.36 Chemische Strukturen der α,ω-hydrophob modifizierten PEGs. 57

3.37 Frequenzabhängigkeit von Speichermodul (G', ■) und Verlustmodul (G'', □) für jeweils 10 wt-% Lösungen von βCD-HPG **11b** und a) unmodifiziertem PEG bzw. b) **19f**. 59

3.38 a) Viskositätskurven für Mischungen von βCD-HPG **11b** und modifizierten PEG **19d-f** bzw. unmodifiziertem PEG. (Messung bei 12,0 °C) b) Viskositätskurven für Adamantyl-funktionalisierte PEGs **19c** und **19f** mit **11b** bei 4,0 °C. 60

3.39 a) Arrhenius-Plot zur Ermittlung der Fließaktivierungsenergie für das System **11b**/**19d-f**. b) Auftragung der Fließaktivierungsenergie (E_A) gegen $log(K)$. 62

3.40 Auftragung von $ln(\eta_\infty)$ gegen $log(K)$ für die untersuchten βCD-Partikel/PEG-Systeme. 63

3.41 Volumengewichtete Größenverteilungen für βCD-HPG (**11a**) und cw-Gelatine (**20**) und deren Mischung. 64

3.42 Schematische Wiedergabe des Helix-Knäuel Übergangs von Gelatine. Die reversible Änderung der Quartärstruktur erfolgt temperaturabhängig. 65

3.43 Temperaturabhängige DLS-Messungen der Mischung von cwGelatine und βCD-HPG. 66

3.44 Beobachtung des Helix-Knäuel Übergangs von einer 2:5 Mischung von **11a** und **20** per Circulardichroismus-Spektropolarimetrie. 67

3.45 Schematische Darstellung des Aggregationsmodells für Gelatine und die βCD-Partikel. 69

3.46 Dreidimensional Vernetzung hydrophob modifizierter Polymere in polaren Lösungsmitteln. Von vielen Gruppen wird diese Struktur auch für gemischte Celluloseether in konzentrierter wässriger Lösung vorgeschlagen.[46] 71

3.47 Schematische Darstellung der aggregierten Fransenmizelle, die als Grundstruktur für gemischte Celluloseether in Lösung durch Schulz *et al.* nachgewiesen wurde. 71

3.48 Viskositätskurve für HPMC E4M (**21a**) mit temporär scherverdickendem Verhalten. 72

3.49 Mikrostrukturen, die während der Scherung einer HPMC-Mizellen enthaltenden Lösung auftreten. 73

3.50 Viskositätskurven für vier verschiedene technische Produkte von HPMC K15M. 74

3.51 Doppelt logarithmischer Plot vom Gyrationsradius (R_g) gegen $\overline{M}_w$. Es sind Experimente von HPMC K15M (**23d**) mit drei verschiedenen Messaufbauten wiedergegeben. 76

3.52 Auftragung von η_0 aus dem ersten rheologischen Messzyklus gegen $\overline{M}_w$ aus AF4-Messungen und η_0 aus dem zweiten rheologischen Messzyklus gegen $\overline{M}_w$ aus GPC-Messungen. 79

4.1 Kupfer(I)-katalysierte 1,3-dipolare Cycloadditon als synthetischer Schlüsselschritt zu statistischen organischen Nanopartikeln mit einer dicht mit βCD bedeckten Oberfläche. Basismaterial ist hyperverzweigtes Polyglycerol (**HPG**). 81

4.2 Niedermolekulare Verbindungen, die für Komplexierungsstudien mit βCD-HPG verwendet wurden: Kaliumadamantylcarboxylat (**15**), Kongorot (**16**) und Triton X-100 (**18**). 82

4.3 a) Ermittelte Struktur von βCD-HPG (**11**); b) Schematische Darstellung der *pseudo*-Chelatkomplexe von **11** und Kongorot (**16**). 83

4.4 Chemische Strukturen der α,ω-hydrophob modifizierten Poly(ethylengycole). 83

A-1 NNLS-Fits für Mischungen von Kongorot **16** mit βCD, βCD-HPGs (**11**) und dem linearen βCD-Polymer (**17**). Die Fits führten zu den in Tabelle 3.5 auf Seite 39 wiedergegebenen Ergebnissen. II

A-2 Ausschnitt aus dem MALDI-TOF-Spektrum für α,ω-Di-4-chlorphenyl-PEG (**19d**). Alle beobachteten Signale können vollständig auf das gewünschte Produkt zurückgeführt werden. III

A-3 Circular-Dichroismus-Spektren für cwGelatin (**20**) bei unterschiedlichen Temperaturen. IV

A-4 Circular-Dichroismus-Spektren für βCD-HPG (**11a**) bei unterschiedlichen Temperaturen. IV

A-5 Circular-Dichroismus-Spektren für die Mischung von cwGelatine (**20**) und βCD-HPG (**11a**) bei unterschiedlichen Temperaturen. Die Auswertung der Spektren lieferte den in Abbildung 3.44 auf Seite 67 gezeigten Verlauf des Helix-Knäuel-Übergangs für Gelatine. V

Tabellenverzeichnis

1.1 Polymerisationsgrade für Cellulose aus unterschiedlichen Quellen.[40] . . 10

3.1 Bestimmung der Häufigkeit struktureller Einheiten in den synthetisierten HPG-Proben. 28

3.2 Vergleich zwischen experimentellen und Literatur-Werten für die synthetisierten HPGs. 30

3.3 Experimentell bestimmte Werte für DS der synthetisierten βCD-HPGs. . 32

3.4 Ergebnisse aus den ITC Messungen für βCD und βCD-Partikel (**10** und **11**) mit Kaliumadamantylcarboxylat (**15**). 35

3.5 Komplexbildungskonstanten für das System Kongorot (**16**) mit βCD oder gebundenen βCD (**11** bzw. **17**). 39

3.6 Vergleich der eigenen Ergebnisse für die Komplexbildung von **18** mit βCD mit Literaturdaten. 49

3.7 Vergleich der eigenen Ergebnisse für die Komplexbildung von **18** mit γCD mit publizierten Daten. 52

3.8 Funktionalisierungsgrad der synthetisierten telechelen PEGs. Die Bezeichnung charakteristischer Signale der Endgruppen folgt der Abbildung in Abschnitt 5.3 auf Seite 95. 58

3.9 Komplexbildungskonstanten von **19a-f** mit βCD und Vergleich der Werte mit Literaturdaten.[55]. 59

3.10 Empirisch bestimmte Parameter zur Berechnung der Plateauviskosität nach Gleichung 3.5 für die untersuchten supramolekularen Partikelsysteme. 63

3.11 Charakteristische Werte der Steigung in einer doppelt-logarithmischen Auftragung von R_g gegen $\overline{M}_w$ und ihre Bedeutung für die Form des gelösten Teilchens.[151] 75

3.12 Bestimmung der gewichteteten Aggregationszahl ($\overline{N}_{agg}$) durch Kombination von GPC-MALS und AF4-MALS für alle untersuchten gemischten Celluloseether. Detaillierte Angaben zu den Celluloseethern finden sich im AnhangB in Tabelle B-3. 78

3.13 Zuordnung der gemischten Celluloseether zu den in Lösung dominierenden Strukturmotiven. 79

A-1 Vollständige Diskussion der Signale aus dem MALDI-TOF-Spektrum für *per*-βCD-dipentaerithritol **10**. I

A-2 Diskussion der Signale aus den MALDI-TOF-Spektren für α,ω-Difunktionalisierte-PEGs. III

B-3 Detaillierte Aufstellung der Daten zu den verwendeten gemischten Celluloseethern VI

B-4 Experimentelle Daten aus GPC-MALS-, AF4-MALS- und rheologischen Messungen für die untersuchten Celluloseether. VII

Literaturverzeichnis

[1] Lehn, J.-M. Supramolecular Chemistry - Scope and Perspectives Molecules - Supermolecules - Molecular Devices. In *Nobel Lectures, Chemistry 1981-1990*; World Scientific Publishing Co.: Stockholm, 1987.

[2] Cram, D. J. The Design of Molecular Hosts, Guests, and their Complexes. In *Nobel Lectures, Chemistry 1981-1990*; World Scientific Publishing Co.: Singapur, 1987.

[3] Riley, K. E.; Pitonak, M.; Jurecka, P.; Hobza, P. *Chemical Reviews* **2010**, *110*, 5023–5063.

[4] Fischer, E. Syntheses in the Purine and Sugar Group. In *Nobel Lectures, Chemistry 1901-1921*; Elsevier Publishing Company: Amsterdam, 1902.

[5] Chothia, C.; Janin, J. *Nature* **1975**, *256*, 705–708.

[6] Anfinsen, C. B. *Science* **1973**, *181*, 223–230.

[7] Dill, K. A. *Biochemistry* **1990**, *29*, 7133–7155.

[8] regalis, O. *Wikipedia*, 2006.

[9] Nowick, J. S. *Accounts of Chemical Research* **2008**, *41*, 1319–1330.

[10] Ben-Zvi, A. P.; Goloubinoff, P. *Journal of Structural Biology* **2001**, *135*, 84–93.

[11] Ströck, M. *Wikipedia*, 2006.

[12] LadyofHats, *Wikipedia*, 2007.

[13] May, S. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2000**, *5*, 244–249.

[14] Madenci, D.; Egelhaaf, S. U. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **2010**, *15*, 109–115.

[15] Jiang, X. K. *Accounts of Chemical Research* **1988**, *21*, 362–367.

[16] Jiang, X. K.; Ji, G. Z.; Tu, B.; Zhang, X. Y.; Shi, J. L.; Chen, X. *Journal of the American Chemical Society* **1995**, *117*, 12679–12682.

[17] Rekker, R. F.; Kort, H. M. D. *European Journal of Medicinal Chemistry* **1979**, *14*, 479–488.

[18] Strauss, U. P.; Jackson, E. G. *Journal of Polymer Science* **1951**, *6*, 649–659.

[19] Winnik, M. A.; Yekta, A. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **1997**, *2*, 424–436.

[20] Wang, S. Q. *Macromolecules* **1992**, *25*, 7003–7010.

[21] Wang, B. B.; Zhang, X.; Jia, X. R.; Li, Z. C.; Ji, Y.; Yang, L.; Wei, Y. *Journal of the American Chemical Society* **2004**, *126*, 15180–15194.

[22] Yoshitomi, T.; Miyamoto, D.; Nagasaki, Y. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 596–601.

[23] Kramer, M.; Stumbe, J. F.; Turk, H.; Krause, S.; Komp, A.; Delineau, L.; Prokhorova, S.; Kautz, H.; Haag, R. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 4252–4256.

[24] Gao, C.; Yan, D. *Progress in Polymer Science* **2004**, *29*, 183–275.

[25] Meng, F. H.; Zhong, Z. Y.; Feijen, J. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 197–209.

[26] Nakashima, K.; Bahadur, P. *Advances in Colloid and Interface Science* **2006**, *123*, 75–96.

[27] Lefevre, N.; Fustin, C. A.; Gohy, J. F. *Macromolecular Rapid Communications* **2009**, *30*, 1871–1888.

[28] Charlot, A.; Auzely-Velty, R.; Rinaudo, M. *Journal of Physical Chemistry B* **2003**, *107*, 8248–8254.

[29] *Cyclodextrins*; Szejtli, J., Osa, T., Eds.; Elsevier Science Ltd.: Oxford, 1996; Vol. 3.

[30] Davis, M. E.; Brewster, M. E. *Nature Reviews Drug Discovery* **2004**, *3*, 1023–1035.

[31] Harada, A.; Hashidzume, A.; Yamaguchi, H.; Takashima, Y. *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 5974–6023.

[32] van de Manakker, F.; Vermonden, T.; van Nostrum, C. F.; Hennink, W. E. *Biomacromolecules* **2009**, *10*, 3157–3175.

[33] Li, J. Cyclodextrin Inclusion Polymers Forming Hydrogels. In *Inclusion Polymers*; SPRINGER-VERLAG BERLIN: Berlin, 2009; Vol. 222, pp 79–112.

[34] Yhaya, F.; Gregory, A. M.; Stenzel, M. H. *Australian Journal of Chemistry* **2010**, *63*, 195–210.

[35] Ritter, H.; Tabatabai, M.; Müller, B.-K. Polymers containing covalently bonded and supramolecular attached cyclodextrins as side groups. In *Supramolecular Polymer Chemistry. Bridging Worlds*; Harada, A., Ed., 1st ed.; Springer-Verlag: Heidelberg, in press.

[36] Semenov, A.; Charlot, A.; Auzely-Velty, R.; Rinaudo, M. *Rheologica Acta* **2007**, *46*, 541–568.

[37] Narodoslawsky, M. *Food Technology and Biotechnology* **2010**, *48*, 270–275.

[38] Koller, M.; Salerno, A.; Dias, M.; Reiterer, A.; Braunegg, G. *Food Technology and Biotechnology* **2010**, *48*, 255–269.

[39] Rinaudo, M. *Polymer International* **2008**, *57*, 397–430.

[40] Klemm, D.; Heublein, B.; Fink, H. P.; Bohn, A. *Angewandte Chemie-International Edition* **2005**, *44*, 3358–3393.

[41] Vollhardt, K. P. C.; Schore, N. E. *Organische Chemie*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000.

[42] Schulz, L.; Seger, B.; Burchard, W. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2000**, *201*, 2008–2022.

[43] Ciacco, G. T.; Liebert, T. F.; Frollini, E.; Heinze, T. J. *Cellulose* **2003**, *10*, 125–132.

[44] Zhang, L. M. *Macromolecular Materials and Engineering* **2001**, *286*, 267–275.

[45] Laudan, J. *Dissertation*, Universität Hamburg, 2004.

[46] Tanaka, R.; Meadows, J.; Phillips, G. O.; Williams, P. A. *Carbohydrate Polymers* **1990**, *12*, 443–459.

[47] Mitchell, K.; Ford, J. L.; Armstrong, D. J.; Elliott, P. N. C.; Rostron, C.; Hogan, J. E. *International Journal of Pharmaceutics* **1990**, *66*, 233–242.

[48] Schittenhelm, N.; Kulicke, W. M. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2000**, *201*, 1976–1984.

[49] Clasen, C.; Kulicke, W. M. *Progress in Polymer Science* **2001**, *26*, 1839–1919.

[50] Kulicke, W.-M.; Clasen, C.; Lohmann, C. *Macromolecular Symposia* **2005**, *223*, 151–174.

[51] Mann, G.; Kunze, J.; Loth, F.; Fink, H. P. *Polymer* **1998**, *39*, 3155–3165.

[52] Cramer, F. *Einschlußverbindungen*; Springer-Verlag: Berlin, 1954.

[53] Szejtli, J. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1743–1753.

[54] Wenz, G.; Han, B. H.; Muller, A. *Chemical Reviews* **2006**, *106*, 782–817.

[55] Rekharsky, M. V.; Inoue, Y. *Chemical Reviews* **1998**, *98*, 1875–1917.

[56] Del Valle, E. M. M. *Process Biochemistry* **2004**, *39*, 1033–1046.

[57] Eftink, M. R.; Andy, M. L.; Bystrom, K.; Perlmutter, H. D.; Kristol, D. S. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 6765–6772.

[58] Christensen, T.; Gooden, D. M.; Kung, J. E.; Toone, E. J. *Journal of the American Chemical Society* **2003**, *125*, 7357–7366.

[59] Tomalia, D. A. *Progress in Polymer Science* **2005**, *30*, 294–324.

[60] Ober, C. K.; Cheng, S. Z. D.; Hammond, P. T.; Muthukumar, M.; Reichmanis, E.; Wooley, K. L.; Lodge, T. P. *Macromolecules* **2009**, *42*, 465–471.

[61] Lim, Y.-b.; Moon, K.-S.; Lee, M. *Chemical Society Reviews* **2009**, *38*, 925–934.

[62] Horn, D.; Rieger, J. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 4331–4361.

[63] Brigger, I.; Dubernet, C.; Couvreur, P. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, *54*, 631–651.

[64] Maeda, H. The enhanced permeability and retention (EPR) effect in tumor vasculature: The key role of tumor-selective macromolecular drug targeting. In *Advances in Enzyme Regulation, Vol 41*; PERGAMON-ELSEVIER SCIENCE LTD: Oxford, 2001; Vol. 41, pp 189–207.

[65] Maeda, H.; Wu, J.; Sawa, T.; Matsumura, Y.; Hori, K. *Journal of Controlled Release* **2000**, *65*, 271–284.

[66] Godbey, W. T.; Wu, K. K.; Mikos, A. G. *Journal of Biomedical Materials Research* **1999**, *45*, 268–275.

[67] Stiriba, S. E.; Frey, H.; Haag, R. *Angewandte Chemie-International Edition* **2002**, *41*, 1329–1334.

[68] Voit, B. *New Journal of Chemistry* **2007**, *31*, 1139–1151.

[69] Casals, E.; Vázquez-Campos, S.; Bastús, N. G.; Puntes, V. *TrAC Trends in Analytical Chemistry* **2008**, *27*, 672–683.

[70] Asta, M.; Kauzlarich, S. M.; Liu, K.; Navrotsky, A.; Osterloh, F. E. *Material Matters* **2007**, *2*, 3–6.

[71] Tomalia, D. A. *Journal of Nanoparticle Research* **2009**, *11*, 1251–1310.

[72] Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2005**, *57*, 2106–2129.

[73] Ballauff, M. *Macromolecular Chemistry and Physics* **2003**, *204*, 220–234.

[74] Binder, W. H.; Sachsenhofer, R. *Macromolecular Rapid Communications* **2007**, *28*, 15–54.

[75] Santoyo-González, F.; Hernandéz-Mateo, F. Azide-Alkyne 1,3-Dipolar Cycloadditions: a Valuable Tool in Carbohydrate Chemistry. In *Heterocycles from Carbohydrate Precursors*; El Sayed, H., Ed.; Springer: Berlin / Heidelberg, 2007; Vol. 7/2007, pp 133–177.

[76] Malkoch, M.; Schleicher, K.; Drockenmuller, E.; Hawker, C. J.; Russell, T. P.; Wu, P.; Fokin, V. V. *Macromolecules* **2005**, *38*, 3663–3678.

[77] Franc, G.; Kakkar, A. *Chemical Communications* **2008**, 5267–5276.

[78] Dedola, S.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2007**, *5*, 1006–1017.

[79] Wu, P.; Malkoch, M.; Hunt, J. N.; Vestberg, R.; Kaltgrad, E.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Hawker, C. J. *Chemical Communications* **2005**, 5775–5777.

[80] Connors, K. A. *Chemical Reviews* **1997**, *97*, 1325–1357.

[81] Wenz, G. *Clinical Drug Investigation* **2000**, *19*, 21–25.

[82] Sunder, A.; Hanselmann, R.; Frey, H.; Mülhaupt, R. *Macromolecules* **1999**, *32*, 4240–4246.

[83] Frey, H.; Haag, R. *Reviews in Molecular Biotechnology* **2002**, *90*, 257–267.

[84] Sunder, A.; Mülhaupt, R.; Haag, R.; Frey, H. *Macromolecules* **2000**, *33*, 253–254.

[85] Kainthan, R. K.; Muliawan, E. B.; Hatzikiriakos, S. G.; Brooks, D. E. *Macromolecules* **2006**, *39*, 7708–7717.

[86] Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angewandte Chemie-International Edition* **2001**, *40*, 2004–+.

[87] Munteanu, M.; Choi, S.; Ritter, H. *Macromolecules* **2008**, *41*, 9619–9623.

[88] Papp, I.; Dernedde, J.; Enders, S.; Haag, R. *Chemical Communications* **2008**, 5851–5853.

[89] Wenz, G. *Angewandte Chemie-International Edition in English* **1994**, *33*, 803–822.

[90] Pasch, H.; Schrepp, W. *MALDI-TOF Mass Spectrometry of Synthetic Polymers*, 1st ed.; Springer: Berlin Heidelberg New York, 2003.

[91] Kautz, H.; Sunder, A.; Frey, H. *Macromolecular Symposia* **2001**, *163*, 67–74.

[92] *Strategies in Size Exclusion Chromatography*; Potschka, M., Dubin, P. L., Eds.; ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington DC, 1996.

[93] Sisson, A. L.; Papp, I.; Landfester, K.; Haag, R. *Macromolecules* **2009**, *42*, 556–559.

[94] Haag, R.; Stumbe, J. F.; Sunder, A.; Frey, H.; Hebel, A. *Macromolecules* **2000**, *33*, 8158–8166.

[95] Wang, Z. L. *Advanced Materials* **2003**, *15*, 1497–1514.

[96] Braun, D.; Cherdron, H.; Rehahn, M.; Ritter, H.; Voit, B. *Polymer synthesis: theory and practice-fundamentals, methods, experiments.*, 4th ed.; Springer-Verlag: Berlin, Heidelberg, 2005.

[97] Poland, D. *Journal of Chemical Physics* **2000**, *113*, 4774–4784.

[98] Harada, A.; Furue, M.; Nozakura, S. *Macromolecules* **1976**, *9*, 705–709.

[99] Furue, M.; Harada, A.; Nozakura, S. I. *Journal of Polymer Science Part C-Polymer Letters* **1975**, *13*, 357–360.

[100] Jicsinszky, L.; Fenyvesi, v.; Hashimoto, H.; Ueno, A. Cyclodextrin Derivatives. In *Cyclodextrins*; Szejtli, J., Ed., 1st ed.; Elsevier: Exeter, 1996; Vol. 3.

[101] Hollas, M.; Chung, M. A.; Adams, J. *Journal of Physical Chemistry B* **1998**, *102*, 2947–2953.

[102] Connors, K. A. *Binding Constants*; Wiley-Interscience: New York, 1987.

[103] Shagun, V. A.; Timokhina, L. V.; Panova, G. M. *Russian Chemical Bulletin* **1997**, *46*, 1216–1220.

[104] Müller, B.-K.; Ritter, H. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **submitted**.

[105] Ceccato, M.; LoNostro, P.; Baglioni, P. *Langmuir* **1997**, *13*, 2436–2439.

[106] Tait, C. N.; Davies, D. M. *Langmuir* **2002**, *18*, 2453–2454.

[107] He, Y. F.; Shen, X. H.; Gao, H. C.; He, Y. K. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry* **2008**, *193*, 178–186.

[108] Du, X. Z.; Zhang, Y.; Huang, X. Z.; Jiang, Y. B.; Li, Y. Q.; Chen, G. Z. *Applied Spectroscopy* **1996**, *50*, 1273–1276.

[109] Du, X. Z.; Lu, W. H.; Ding, N.; Dai, H. X.; Teng, X. L.; Deng, H. L. *Journal of Photochemistry and Photobiology a-Chemistry* **2006**, *177*, 76–82.

[110] Nelson, G.; Warner, I. M. *Carbohydrate Research* **1989**, *192*, 305–312.

[111] Smith, V. K.; Ndou, T. T.; Delapena, A. M.; Warner, I. M. *Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry* **1991**, *10*, 471–484.

[112] Datta, A.; Mandal, D.; Pal, S. K.; Das, S.; Bhattacharyya, K. *Journal of the Chemical Society-Faraday Transactions* **1998**, *94*, 3471–3475.

[113] Du, X. Z.; Chen, X. G.; Lu, W. H.; Hou, J. G. *Journal of Colloid and Interface Science* **2004**, *274*, 645–651.

[114] Buschmann, H. J.; Cleve, E.; Schollmeyer, E. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **1999**, *33*, 233–241.

[115] Eli, W.; Chen, W. H.; Xue, Q. J. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry* **2000**, *36*, 439–445.

[116] Bouchemal, K. *Drug Discovery Today* **2008**, *13*, 960–972.

[117] Tiller, G. E.; Mueller, T. J.; Dockter, M. E.; Struve, W. G. *Analytical Biochemistry* **1984**, *141*, 262–266.

[118] Saito, Y.; Ueda, H.; Abe, M.; Sato, T.; Christian, S. D. *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *135*, 103–108.

[119] Blanda, M. T.; Horner, J. H.; Newcomb, M. *Journal of Organic Chemistry* **1989**, *54*, 4626–4636.

[120] Harada, A.; Okumura, H.; Okada, M.; Suzuki, S.; Kamachi, M. *Chemistry Letters* **2000**, 548–549.

[121] Abou-Zied, O. K. *Journal of Physical Chemistry B* **2007**, *111*, 9879–9885.

[122] Harada, A.; Li, J.; Kamachi, M. *Macromolecules* **1994**, *27*, 4538–4543.

[123] *Fließverhalten von Stoffen und Stoffgemischen*, 1st ed.; Kulicke, W.-M., Ed.; Hüthig und Wepf: Basel;Heidelberg;New York, 1986.

[124] Beaudoin, E.; Borisov, O.; Lapp, A.; Francois, J. *Macromolecular Symposia* **2003**, *191*, 89–97.

[125] Beaudoin, E.; Hiorns, R. C.; Borisov, O.; Francois, J. *Langmuir* **2003**, *19*, 2058–2066.

[126] Francois, J.; Beaudoin, E.; Borisov, O. *Langmuir* **2003**, *19*, 10011–10018.

[127] Renou, F.; Nicolai, T.; Benyahia, L.; Nicol, E. *Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 3000–3007.

[128] Ma, S. O. X.; Cooper, S. L. *Macromolecules* **2001**, *34*, 3294–3301.

[129] Horsky, J.; Mikesova, J.; Quadrat, O.; Snuparek, J. *Journal of Rheology* **2004**, *48*, 23–38.

[130] Henzler, H. J. *Chemie Ingenieur Technik* **1988**, *60*, 1–8.

[131] Omari, A.; Tabary, R.; Rousseau, D.; Calderon, F. L.; Monteil, J.; Chauveteau, G. *Journal of Colloid and Interface Science* **2006**, *302*, 537–546.

[132] Eastoe, J. E. *Biochemical Journal* **1955**, *61*, 589–600.

[133] Flory, P. J.; Garrett, R. R. *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 4836–4845.

[134] Joly-Duhamel, C.; Hellio, D.; Djabourov, M. *Langmuir* **2002**, *18*, 7208–7217.

[135] Solgaard, G.; Haug, I. J.; Draget, K. I. *International Journal of Biological Macromolecules* **2008**, *43*, 192–197.

[136] Paramonov, S. E.; Gauba, V.; Hartgerink, J. D. *Macromolecules* **2005**, *38*, 7555–7561.

[137] Mechling, D. E.; Bachinger, H. P. *Journal of Biological Chemistry* **2000**, *275*, 14532–14536.

[138] Kozlov, P. V.; Burdygina, G. I. *Polymer* **1983**, *24*, 651–666.

[139] Long, C. G.; Braswell, E.; Zhu, D.; Apigo, J.; Baum, J.; Brodsky, B. *Biochemistry* **1993**, *32*, 11688–11695.

[140] Usha, R.; Ramasami, T. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry* **2008**, *93*, 541–545.

[141] Gomez-Guillen, M. C.; Turnay, J.; Fernandez-Diaz, M. D.; Ulmo, N.; Lizarbe, M. A.; Montero, P. *Food Hydrocolloids* **2002**, *16*, 25–34.

[142] Fiori, S.; Sacca, B.; Moroder, L. *Journal of Molecular Biology* **2002**, *319*, 1235–1242.

[143] Makarov, A. A.; Adzhubei, I. A.; Protasevich, I.; Lobachov, V. M.; Esipova, N. G. *Journal of Protein Chemistry* **1993**, *12*, 85–91.

[144] Park, I. K.; Von Recum, H. A.; Jiang, S. Y.; Pun, S. H. *Langmuir* **2006**, *22*, 8478–8484.

[145] Furusawa, K.; Terao, K.; Nagasawa, N.; Yoshii, F.; Kubota, K.; Dobashi, T. *Colloid and Polymer Science* **2004**, *283*, 229–233.

[146] Gillmor, J. R.; Connelly, R. W.; Colby, R. H.; Tan, J. S. *Journal of Polymer Science Part B-Polymer Physics* **1999**, *37*, 2287–2295.

[147] Nilsson, S.; Sundelof, L. O.; Porsch, B. *Carbohydrate Polymers* **1995**, *28*, 265–275.

[148] Schagerlof, H.; Johansson, M.; Richardson, S.; Brinkmalm, G.; Wittgren, B.; Tjerneld, F. *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 3474–3481.

[149] Müller, B.-K. *Diplomarbeit*, Heinrich-Heine-Universität, 2008.

[150] Schmidt, J.; Burchard, W.; Richtering, W. *Rheological and Rheo-Optical Investigation of Cellulose Ethers in Aqueous Solution*, 2003.

[151] Podzimek, S.; Vlcek, T. *Journal of Applied Polymer Science* **2001**, *82*, 454–460.