

Von Epoxid-Bausteinen zu funktionalen Polymeren:
Synthese von Cyclocarbonat-Monomeren und
Polyhydroxyurethanen sowie Polymer-
Proteinkonjugaten

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von

Özgür Capar

aus Mönchengladbach

Düsseldorf, August 2021

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

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

Berichterstattende

1. Prof. Dr. Laura Hartmann
2. Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Ritter

Tag der mündlichen Prüfung:

23. Juni 2021

Eidstaatliche Versicherung

Ich, Herr Özgür Capar, versichere an Eides statt, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe unter Beachtung der „Grundsätze zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf“ erstellt worden ist.

Statutory declaration

I, Mr. Özgür Capar, assure on oath that this dissertation has been written by me independently and without any unauthorized foreign assistance in compliance with the “Principles for securing good scientific practice at the Heinrich-Heine-University of Düsseldorf”.

Düsseldorf, den

Unterschrift / Signature

Teile dieser Arbeit wurden bereits veröffentlicht:

Wissenschaftliche Publikation:

Ö. Capar, M. Tabatabai, J. E. Klee, M. Worm, L. Hartmann, H. Ritter, "Fast curing of polyhydroxyurethanes *via* ring opening polyaddition of low viscosity cyclic carbonates and amines". *Polymer Chemistry* 2020, 11 (43), 6964-6970.

Eigenanteile: Konzipierung, Planung und Durchführung der Synthesen von Cyclocarbonat-Monomeren und Polyhydroxyurethanen. Durchführung und Auswertung von NMR-, FTIR-, ESI-MS-, Rheologie- und Quellungsexperimenten. Interpretation der wissenschaftlichen Daten. Die Entwicklung und wissenschaftliche Diskussion des Projektes erfolgten gemeinschaftlich.

Patent:

M. Worm, J. E. Klee, H. Ritter, **Ö. Capar**, L. Hartmann, M. Tabatabai; Dentsply DeTrey GmbH, Germany. "Curable dental two-pack composition"; EP 3 650 004 A1, 2020.

Eigenanteile: Konzipierung, Planung und Durchführung der Synthesen von Cyclocarbonat-Monomeren sowie Durchführung und Auswertung von NMR-, FTIR- und ESI-MS-Messungen. Die Entwicklung, wissenschaftliche Diskussion und weitere Inhalte des Projektes erfolgten gemeinschaftlich.

Kurzzusammenfassung

Epoxide gelten sowohl in der Grundlagenforschung als auch in der chemischen Industrie als eine wichtige funktionelle Einheit. Durch ihre Verfügbarkeit, hohe Reaktivität und einfachen Handhabbarkeit bieten Epoxide auch in Zukunft facettenreiche Anwendungsmöglichkeiten. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Epoxid-Monomere und Epoxid-endgruppen funktionalisierte Komponenten in der Synthese von funktionalen Polymeren umgesetzt und hinsichtlich möglicher medizinischer Anwendungen untersucht.

Im ersten Teil der Arbeit wurden Epoxide bzw. Di- und Triglycidylether mit Kohlenstoffdioxid zu entsprechenden Cyclocarbonaten (CC) umgesetzt. Die sogenannte Transcarbonylierung wurde lösemittelfrei, bei moderaten Temperaturen, Atmosphärendruck und ohne weiterer Aufarbeitungsschritte und damit unter besonders praktischen Reaktionsbedingungen durchgeführt. CC mit verschiedenen chemischen Strukturen und unterschiedlichen Viskositäten konnten mit Umsätzen von bis zu 99% hergestellt und hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften diskutiert werden. Anschließend wurden die CC mit verschiedenen zwei- und mehrfach funktionalisierten Amin-Monomeren zu Polyhydroxyurethanen (PHU) umgesetzt. Der Aufbau dieser dreidimensionalen Netzwerke führt zur Härtung der CC-Amin-Matrix und wurde unter Verwendung eines Rheometers untersucht. Die erfassten Härtungseigenschaften sowie Struktur-Eigenschaft-Beziehungen wurden diskutiert und zur Formulierung härtender PHU genutzt. Damit konnten gezielte Materialeigenschaften, wie z.B. Festigkeit, Elastizität und Glasübergangstemperatur erreicht werden. Unter Verwendung der experimentellen Daten wurde in einem letzten Schritt ein niedrigviskoses und schnellhärtendes CC-Amin-Gemisch formuliert und hinsichtlich einer realen Applikation in einer Doppelkammerspritze untersucht. CC und PHU könnten eine vergleichsweise atoxische und grüne Alternative zu herkömmlichen applizierbaren Polyurethanen bieten, welche aus gesundheits- und umweltbedenklichen Isocyanaten hergestellt werden. Diese Vorteile machen eine Anwendung z.B. als applizierbare medizinische Beschichtungen, Dicht- und- oder Klebstoffe besonders interessant.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden Epoxide für Protein-Polymerkonjugate genutzt, welche anschließend in Nanopartikel überführt und hinsichtlich eines potenziellen Wirkstofftransports untersucht wurden. Hierfür müssen zunächst Epoxid-endgruppen funktionalisierte Polyethylenglycole (PEG) an freie Aminogruppen der Proteinoberfläche gekoppelt werden. Zum einen führt die hohe Reaktivität der Epoxide zu hohen Umsätzen,

zum anderen erhalten die entstehenden Bindungen die native dreidimensionale Struktur des Proteins. Monoepoxidfunktionalisierte PEG sind kommerziell nur begrenzt und hochpreisig verfügbar. Als Alternative wurden im Rahmen dieser Arbeit kommerziell verfügbare und kostengünstige PEG-diglycidylether hinsichtlich der Proteinoberflächenmodifikation genutzt. Unter Verwendung von Cytochrom c und Lysozym als Modellproteine, wurden zunächst geeignete PEGylierungsbedingungen ermittelt um die PEGylierten Proteine anschließend mittels einer Emulsionstechnik in Protein-Nanopartikel zu überführen. Hinsichtlich einer Anwendung im Wirkstofftransport wurde in einem letzten Schritt die Verkapselung von Curcumin als Modellwirkstoff in den PEG-Protein-Nanopartikeln untersucht.

Abstract

Epoxides are considered one of the most important functional units in both fundamental research and the chemical industry. Due to their availability, high reactivity and easy handling, epoxies will continue to present a wide range of possibilities in the future. In the present work, epoxy monomers and epoxy end-groups of functionalized compounds were converted in the synthesis of functional polymers and investigated with regard to potential medical applications.

In the first part of the work epoxides, more precisely di- and triglycidyl ether, were converted with carbon dioxide to corresponding cyclic carbonates (CCs). The so-called transcarybonylation was carried out solvent-free, at moderate temperatures, atmospheric pressure and without further processing steps and thus under particularly practical reaction conditions. CCs with different chemical structures and different viscosities were produced with conversions of up to 99% and discussed regarding their physical properties. Subsequently, the CCs were converted with different two- and multi-functionalized amine monomers to polyhydroxyurethanes (PHU). The structure of these three-dimensional networks leads to the hardening of the CC-amine matrix and was investigated by rheology. The determined curing capacities as well as structure-property-relationships were discussed and used to formulate curing PHUs with specific material properties such as hardness, elasticity and glass transition temperature. In a final step, a low-viscosity and fast-curing CC-amine mixture was investigated by using a double-chamber syringe for a practical application. CC and PHU offer a potential non-toxic and green alternative to conventional applicable polyurethanes, which are produced from isocyanates that are hazardous to health and the environment. These advantages make an application e.g. as applicable medical coatings, sealants and adhesives particularly interesting.

In the second part of the work, epoxides were used for protein-polymer conjugates, which were converted into nanoparticles and examined with regard to potential drug delivery. For this purpose, epoxide-end group-functionalized polyethylene glycols (PEGs) must first be coupled to amine groups on the protein surface. On the one hand, the high reactivity of the epoxides leads to high conversions, and on the other hand, the resulting bonds maintain the native three-dimensional structure of the protein. Monoepoxide-functionalized PEGs are commercially only available in a limited and costly manner. As an alternative, commercially available and inexpensive PEG-diglycidyl ethers were used in this work with respect to protein surface modification. Using cytochrome c and lysozyme as model proteins, suitable reaction conditions were determined to convert the PEGylated proteins

into protein nanoparticles by an emulsion technique. With regard to an application in drug delivery, in a final step curcumin as a model drug was encapsulated into the PEG-protein-nanoparticle and investigated.

Inhaltsverzeichnis

Kurzzusammenfassung.....	I
Abstract.....	III
1 Allgemeine Einleitung	1
1.1 Epoxide.....	1
1.1.1 Synthese und Produktion.....	1
1.1.2 Reaktivität und Umsetzung	3
1.1.3 Anwendung und Materialeigenschaften	4
1.2 Cyclocarbonate.....	5
1.2.1 Synthesemöglichkeiten	6
1.2.2 Katalysierte Transcarbonylierung.....	7
1.2.3 Reaktivität.....	9
1.3 Polyhydroxyurethane	11
1.3.1 Stand der Forschung	13
1.3.2 Polyhydroxyurethane als applikationsfähige Zweikomponentensysteme... 13	
1.4 Protein-Polymer-Konjugate	15
1.4.1 Proteinbasierte Nanopartikel für Wirkstofftransporte	15
1.4.2 Oberflächenmodifikation von Proteinen mit PEG	16
2 Motivation und Aufgabenstellung	18
3 Ergebnisse und Diskussion.....	22
3.1 Synthese und Untersuchung von Cyclocarbonat-Monomeren und Polyhydroxyurethanen.....	22
3.1.1 Cyclocarbonat-Monomere.....	22
3.1.2 Polyhydroxyurethane	34
3.1.3 Anwendungsorientierte Mischungen von Cyclocarbonaten und Aminen ...	51
3.1.4 Alternative Synthesen von Cyclocarbonat-Monomeren.....	58
3.2 Synthese und Untersuchung von Protein-Polymer-Konjugaten.....	64
3.2.1 PEGylierung von Modellproteinen unter Verwendung von PEG-DGE	64
3.2.2 Zusätzliche PEG-Modifikation des PEGylierten Cyt c.....	68
3.2.3 Herstellung von Nanopartikeln aus PEGylierten Proteinen Cyt c und Lyz .	69

3.2.4	Verkapselung eines Modellwirkstoffs in NP	71
4	Zusammenfassung und Ausblick.....	75
5	Experimenteller Teil	81
5.1	Materialien	81
5.2	Geräte und Instrumente	82
5.3	Methoden.....	83
5.3.1	Cyclocarbonat-Monomere und Polyhydroxyurethane	83
5.3.2	Protein-Polymer-Konjugate	89
5.4	Synthesen.....	90
5.4.1	Cyclocarbonat-Monomere	90
5.4.2	PEGylierte Proteine.....	95
5.4.3	Nanopartikel und Verkapselungen	96
6	Anhang	98
6.1	NMR-Spektren	98
6.2	ESI-MS-Spektren	103
6.3	FT-IR Spektren	107
6.4	Rheologische Daten.....	112
6.5	DSC Thermogramme	121
	Verzeichnisse.....	127
A	Nummerierung der Verbindungen	127
B	Abkürzungsverzeichnis	128
C	Abbildungsverzeichnis	130
D	Tabellenverzeichnis	134
E	Literaturverzeichnis	135
	Danksagung.....	140

1 Allgemeine Einleitung

1.1 Epoxide

Epoxide sind reaktive und damit vielfältig einsetzbare funktionelle Einheiten und kommen in verschiedenen Bereichen der Chemie vor. In der Polymerchemie sind besonders Zwei-, Drei- und Polyepoxide gefragt, welche als Präkursoren oder sogenannte Epoxidharze verwendet werden.^{1, 2} Je nach Funktionalität, Struktur und Molekulargewicht der Epoxidmonomere und -harze sind Hochleistungskunststoffe, wie z.B. Klebstoffe für die Luft- und Raumfahrt und Beschichtungen für die Automobilindustrie möglich.¹⁻³

1.1.1 Synthese und Produktion

Die meisten kommerziell wichtigen Epoxidmonomere und -harze werden aus Verbindungen hergestellt, die aktive Wasserstoffatome enthalten.^{1,2,4} Dazu gehören z.B. Polyole, polyphenolische Verbindungen, aliphatische Diole, Silanole, Mono- und Diamine, heterocyclische Imide und Amide sowie Mercaptane.^{1,2,4} Diese können mit Epichlorhydrin umgesetzt und anschließend über Dehydrohalogenierung zu entsprechenden Epoxiden umgesetzt werden.^{1, 2} Epichlorhydrin wird technisch mittels Dehydrochlorierung von Dichlorhydrin gewonnen, das aus Propylen und Chlor hergestellt wird.² Von Epichlorhydrin und Alkoholen abgeleitete Epoxidmonomere und -harze werden dabei als Glycidylether bzw. Glycidyletherharze bezeichnet und gelten als eine der wichtigsten Ausgangsmaterialien für Hochleistungskunststoffe.^{1, 2} Diese können, wie unter Abb. 1 veranschaulicht, synthetisiert werden.^{3,4} In einem ersten basenkatalysierten Schritt wird die OH-tragende Komponente meist unter Verwendung von Natriumhydroxid (NaOH) deprotoniert damit das entstehende Alkoholat nucleophil an Epichlorhydrin addieren kann. In einem zweiten Schritt findet eine Dehydrohalogenierung des Chlorhydrin-Derivats statt, wodurch der entsprechende Glycidylether und Salzsäure (HCl) erhalten wird. Zur Produktion der meisten kommerziellen Glycidylether werden OH-tragende Präkursoren, zusammen mit einem Überschuss an Epichlorhydrin, z.B. bei 110 °C für 16 Stunden umgesetzt.⁴ Dabei entscheidet u.a. die Menge des verwendeten Epichlorhydrins die Epoxid-Funktionalisierungsdichte sowie das resultierende Molekulargewicht.^{2, 3} Um niedermolekulare Epoxidharze oder Monomere herzustellen, werden die

Ausgangsverbindungen mit einem 10- bis 20-fachen Überschuss an Epichlorhydrin umgesetzt.⁴

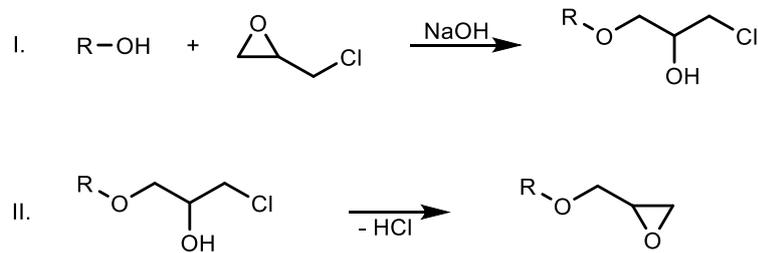


Abbildung 1: Basenkatalysierte Synthese von Glycidylether-Derivaten. I: Deprotonierung eines OH-tragenden Präkursors mittels NaOH und nucleophile Kopplung des Alkoholats an Epichlorhydrin. II: Dehydrohalogenierung des Chlorhydrin-Derivats und Erhalt des Glycidylethers.

In der technischen Produktion von Epoxidharzen und -monomeren können Nebenprodukte entstehen, welche die Funktionalisierungsdichten, Molekulargewichte und damit auch die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Produkte beeinflussen. Zwei der häufigsten Nebenreaktionen sind die Hydrolyse der gebildeten Epoxide (Abb. 2. I.), bei der entsprechende Glycole entstehen sowie die Oligomerisierung (Abb. 2, II.), bei der höhere Homologe der Glycidylether entstehen.^{1,2} Letzteres kann u.a. über die Menge des verwendeten Epichlorhydrins kontrolliert werden. Um niedermolekulare Epoxidharze oder Monomere herzustellen, werden die OH-tragenden Ausgangsverbindungen mit einem 10- bis 20-fachen Überschuss an Epichlorhydrin umgesetzt.^{3,4}

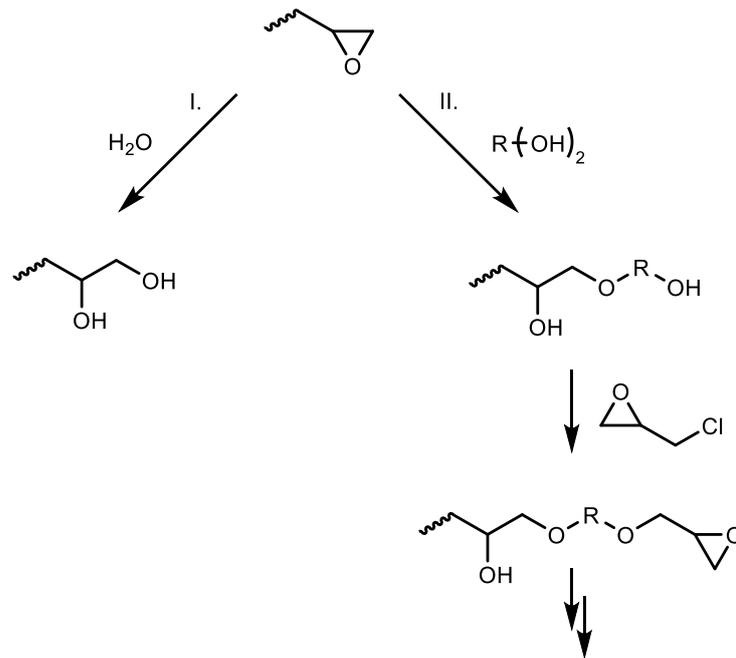


Abbildung 2: Nebenprodukte bei der technischen Produktion von Glycidylether-Derivaten. I.: Hydrolyse der Epoxidgruppe und Bildung von Glycolen. II.: Oligomerisierung. Hierbei können die gebildeten Epoxide mit den OH-tragenden Ausgangskomponenten (hier z.B. $R(OH)_2$) reagieren. Die entstehende terminale Hydroxygruppe kann anschließend über Epichlorhydrin epoxidiert werden und zu einer Oligomerisierung führen.

1.1.2 Reaktivität und Umsetzung

Im Vergleich zu nicht-cyclischen und anderen cyclischen Ethern ist der Epoxidring besonders reaktiv. Es wird angenommen, dass die stark gespannten Bindungswinkel zusammen mit der Polarisierung der C-C- und C-O-Bindungen für die hohe Reaktivität des Epoxids verantwortlich sind. Der elektronenarme Kohlenstoff kann nucleophile Reaktionen eingehen, während der elektronenreiche Sauerstoff mit Elektrophilen reagieren kann. Zur Härtung der Epoxidharze werden meist nucleophile Amine als Härtungsmittel eingesetzt. Die Anzahl der im Molekül vorhandenen Aminwasserstoffatome bestimmt die Funktionalität eines Amins.¹ Eine primäre Aminogruppe, an die zwei Wasserstoffatome gebunden sind, kann mit zwei Epoxidgruppen reagieren, während ein sekundäres Amin nur mit einer Epoxidgruppe reagiert. Eine tertiäre Aminogruppe, die keinen aktiven Wasserstoff trägt, reagiert nicht ohne weiteres mit der Epoxidgruppe, wirkt aber als Katalysator, um die Reaktion primärer und sekundärer Aminogruppen zu beschleunigen.^{1, 3} Dabei reagieren primäre Amine deutlich schneller als sekundäre Amine. Wie in Abb. 3 dargestellt, entsteht bei der Reaktion einer Epoxidgruppe mit einem primären Amin zunächst ein sekundärer Alkohol und ein sekundäres Amin (I.). Das sekundäre Amin wiederum reagiert mit einer Epoxidgruppe zu einem tertiären Amin und einer weiteren sekundären Hydroxygruppe (II.).

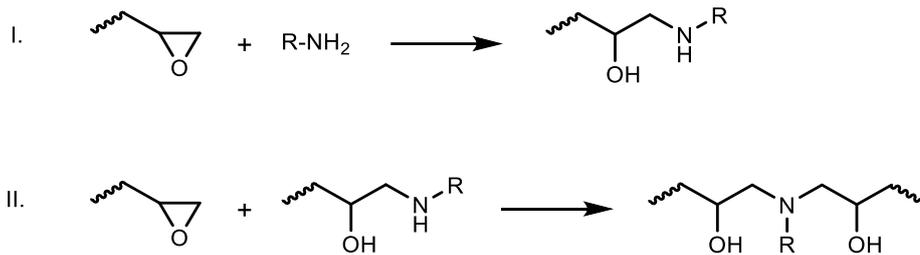


Abbildung 3: Reaktion zwischen einer Epoxidgruppe und einem primären Amin (I.) sowie einem sekundären Amin (II.).

Zwischen einer sekundären Hydroxygruppe im Rückgrat und einer Epoxidgruppe ist nahezu keine konkurrierende Reaktion zur Bildung eines Ethers nachweisbar, sofern ein stöchiometrisches Äquivalent oder ein Überschuss an Amin vorliegt. Bei einem Überschuss an Epoxidgruppen können die gebildeten sekundären Hydroxygruppen zu kleinen Teilen reagieren. Diese Reaktion kann durch tertiäre Amine katalysiert werden. Zudem können Hydroxygruppen die Aminolyse der Epoxide beschleunigen. Wie unter Abb. 4 dargestellt, geht dabei die Hydroxygruppe eine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Sauerstoffatom der Epoxidgruppe ein, wodurch die Methylengruppe anfälliger für den nukleophilen Angriff desamins wird.¹

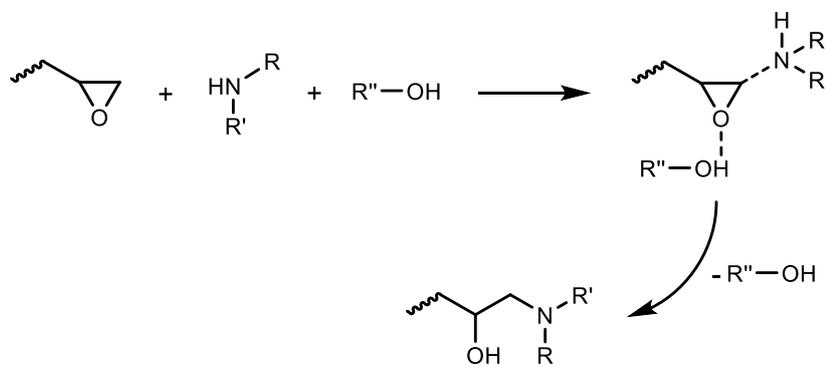


Abbildung 4: Katalysierende Wirkung einer Hydroxygruppe bei der Reaktion zwischen einer Epoxidgruppe und einem Amin.

1.1.3 Anwendung und Materialeigenschaften

Der wichtigste industrielle Nutzen von Epoxidharzen liegt in härtenden Anwendungen. Setzt man ein Epoxidharz mit einem Vernetzungsmittel um, so erhält man ein unlösliches, duroplastisches Polymer.^{3, 5} Diese Materialien besitzen gute thermische, elektrische und mechanische Eigenschaften.^{1, 2} Die physikalischen Eigenschaften der ausgehärteten

Epoxidharze hängen dabei von der chemischen Struktur der Komponenten sowie den Aushärtungsbedingungen, wie z.B. Zeit und Temperatur ab.⁵ Durch den Zusatz von Additiven können die Materialeigenschaften zusätzlich modifiziert und damit Hochleistungsmaterialien erreicht werden.^{1, 2, 5} Hierzu werden z.B. niedermolekulare Polymere, reaktive oligomere Verbindungen, Weichmacher, Füllstoffe, reaktive Verdünnungsmittel, Haftmittel und Katalysatoren verwendet.^{1-3, 5} Durch diese Vielfältigkeit können Epoxidharze facettenreich angewandt werden: Von einfachen Bodenbelägen und Metall Dosenbeschichtungen, Leiterplatten und Halbleiterverkapselungen in der Elektronikindustrie bis hin zu innovativen Hochleistungsklebstoffen für die Luft- und Raumfahrt.¹ Bei vielen präzise zu applizierenden Zweikomponentensystemen ist eine kleine Ausgangsviskosität wichtig, um z.B. eine zügige und vollständige Durchmischung zu gewährleisten. Die gewünschte kleine Ausgangsviskosität darf durch den Zusatz von Viskositätssenkern jedoch nicht die ebenfalls wichtige Reaktivität oder ferner Materialeigenschaften beeinträchtigen. Zur Lösung dieses Problems können Reaktivverdünner, wie z.B. di- und polyfunktionelle Epoxide mit kleinen Molekulargewichten und niedrigen Viskositäten eingesetzt werden.¹ Die meisten dieser Epoxide werden aus strukturell kleinen hydroxygruppenhaltigen Verbindungen wie Alkoholen, Glycolen, Phenolen und Epichlorhydrin hergestellt.³

1.2 Cyclocarbonate

Cyclocarbonate gelten als interessante chemische Komponenten, die in einer Vielzahl von Anwendungen eingesetzt werden können. (Abb. 5) Die strukturell einfachsten CC, Ethylen- und Propylencarbonat, werden aufgrund ihrer hohen Dipolmomente und Siedetemperaturen, geringen Toxizität und biologischen Abbaubarkeit als polare aprotische Lösemittel und grüne Alternativen zu traditionellen Lösemitteln wie z.B. Dimethylformamid und N-methyl-2-pyrrolidon, z.B. bei der Entlackung und Entfettung oder als Elektrolytkomponenten in Batterien eingesetzt.⁶⁻⁸

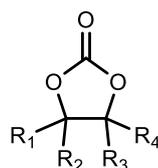


Abbildung 5: Strukturformel einer Cyclocarbonat-Gruppe (CC).

1.2.1 Synthesemöglichkeiten

Mehrfunktionelle oder derivatisierte CC können in der Polymerchemie als Monomere verwendet werden. Dabei können die CC-Intermediate auf verschiedenen chemischen Wegen dargestellt werden. Erste Synthesen von CC gehen auf das Jahr 1883 zurück, bei der 1,2-Diole mit Phosgen umgesetzt wurden.⁹ Mit fortschreitender Forschung und steigendem Umweltbewusstsein wurden weniger bedenkliche Ausgangskomponenten und Routen zur CC-Synthese beschrieben. Eine Auswahl umweltfreundlicherer Routen basierend auf Kohlenstoffdioxid sind in Abb. 6 dargestellt.⁷ Als eine natürlich vorkommende, kostengünstige, nicht entflammare und erneuerbare chemische Verbindung ist CO₂ ein attraktiver Rohstoff für die chemische Industrie.^{6, 7, 10} Kohlenstoffdioxid kann in großem Maßstab bei der Kohlenstoffabscheidung in Kraftwerken, bei der Verbrennung fossiler Brennstoffe und bei der Dampfpreformierung zur Erzeugung von Wasserstoff aus Wasser und Kohle zurückgewonnen werden.¹⁰

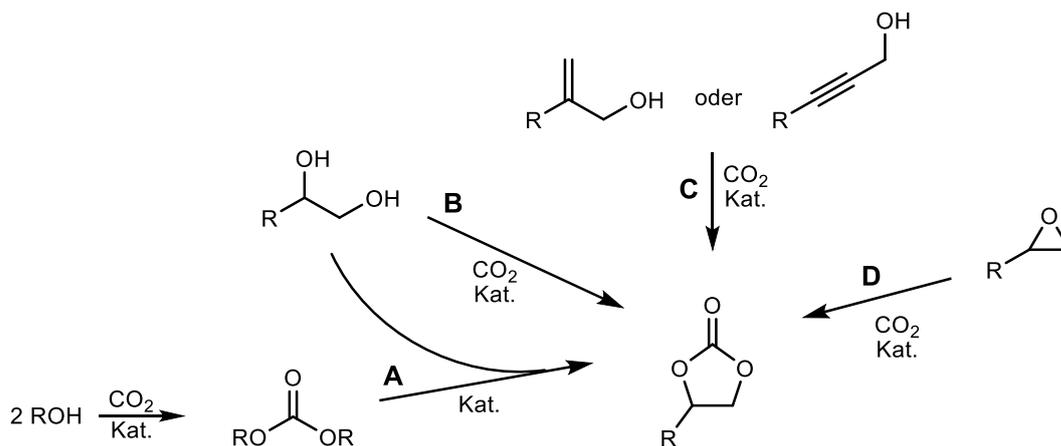


Abbildung 6: Syntheserouten zum Erhalt von Cyclocarbonaten. Route A: Umesterung von linearen Alkylcarbonaten und vicinalen Diolen. Route B: Umesterung von Kohlenstoffdioxid und vicinalen Diolen. Route C: Umsetzung von aktivierten Mehrfachbindungen mit CO₂. Route D: Transcarbonylierung von Epoxiden mit Kohlenstoffdioxid.⁷

Unter Route A wird die Synthese von linearen Alkylcarbonaten ausgehend von einfachen Alkoholen, CO₂ und geeigneten Katalysatoren wie z.B. Stannat- und Organoniob-Verbindungen gezeigt.⁷ Diese eignen sich als Alkylierungsmittel und können mit vicinalen Diolen zu entsprechenden Cyclocarbonaten umgesetzt werden. Wie in Route B dargestellt, können außerdem Diole direkt mit CO₂ umgesetzt und daraus cyclische Carbonate erhalten werden. Die Reaktionen dieser Art gelten mit Ausbeuten von unter 2% jedoch als ineffizient.⁷ Die Verwendung von Propylenoxid als Kopplungsmittel kann die Ausbeuten auf bis zu 75% steigern.⁷ Aktivierte Mehrfachbindungen, wie unter Route C dargestellt, können ebenfalls mit CO₂ und geeigneten Katalysatoren zu entsprechenden

CC umgesetzt werden. Zum Beispiel reagieren Allylalkohole mit CO_2 bei Atmosphärendruck in Gegenwart katalytischer Mengen von *tert*-Butylhypochlorit in Tetrahydrofuran und liefern so das entsprechende CC in 92%iger Ausbeute.⁷ Aktivierte Dreifachbindungen, wie z.B. bei Propargylalkohol, sind ebenfalls in der Lage, mit CO_2 zu reagieren und CC in ähnlicher Ausbeute zu erzeugen.⁷ Unter Route D wird die Transcarbonylierung von Epoxiden mit CO_2 dargestellt. Durch die hohe Ringspannung der Epoxide kann die Reaktion mit CO_2 unter Zusatz von geeigneten Katalysatoren begünstigt erfolgen.⁷

1.2.2 Katalysierte Transcarbonylierung

Die erste Transcarbonylierung von Cyclocarbonaten wurde 1943 in einem Patent beschrieben.^{7, 9} Dabei wurde Ethylenoxid unter Verwendung von Natriumhydroxid /Aktivkohle als Katalysator zu Ethylencarbonat umgesetzt.⁷ Seitdem wurden zahlreiche Katalysatoren für die CC-Synthese beschrieben. Für industrielle Zwecke werden bevorzugt halogenierte organische und anorganische Salze, insbesondere Tetraalkylammoniumhalogenide, sowie Amidiniumhalogenide, Amidine, Salze von Aminosäuren und Metallkomplexe von Aluminium, Kobalt oder Chrom verwendet.^{7, 9} Heterogene Katalysatorsysteme, die durch Immobilisierung von Katalysatoren auf z.B. Kieselgel oder Polymerträgern hergestellt werden, machen eine effiziente Rückgewinnung und Wiederverwendung des Katalysators sowie die einfache Aufreinigung des CC-Produkts möglich.^{7, 9} Trotz der großen Auswahl an Katalysatoren bilden Tetraalkylammoniumhalogenide eine einfach handhabbare, kommerziell verfügbare und kostengünstige Option mit hohen katalytischen Aktivitäten. Der mechanistische Verlauf der Transcarbonylierung eines Epoxids mittels eines Tetraalkylammoniumhalogenids wird in der Literatur beschrieben und in der nachfolgenden Abb. 7 dargestellt.¹¹ Hierbei findet im ersten Schritt eine nucleophile Addition des Halogenids (Hal) an der Epoxidgruppe statt. Das unter Ringöffnung entstehende Anion addiert anschließend nucleophil an Kohlenstoffdioxid. In einem letzten Schritt findet eine zyklisierende intramolekulare nucleophile Addition statt, bei der das Halogenid abgespalten, der Katalysator wiederhergestellt und das gewünschte CC erhalten wird.

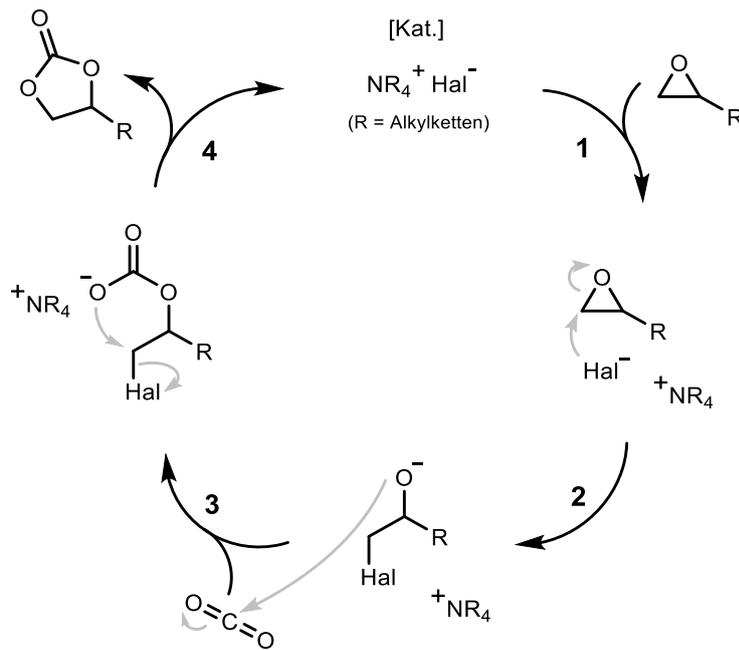


Abbildung 7: Mechanismus der Transcarbonylierung von Epoxiden mit Kohlenstoffdioxid unter Verwendung eines Tetraalkylammoniumhalogenids.¹¹

Die katalytische Aktivität der Tetraalkylammoniumhalogenide hängt dabei von verschiedenen Faktoren ab. Ammoniumsalze mit sperrigen Kationen, z.B. durch große Alkyl-Ketten, weisen wegen der schwächeren elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem $\text{NR}_4^+/\text{Hal}^-$ -Ionenpaar eine höhere Aktivität auf.^{8, 11} Dies kann die Nukleophilie und somit die Reaktivität des Halogenidanions steigern.^{8, 11} Darüber hinaus steigt die katalytische Aktivität der Halogenide in der Reihenfolge $\text{Cl}^- < \text{Br}^- < \text{I}^-$, kehrt sich jedoch um wenn Epoxide mit sterisch anspruchsvollen Resten umgesetzt werden.⁸ Außerdem können Lösemittel und die Temperatur einen Einfluss auf die katalytische Aktivität der Tetraalkylammoniumhalogenide haben.⁸ Da sich diese Katalysatoren bei höheren Temperaturen in den Epoxiden lösen und somit zu den sogenannten homogenen Katalysatoren zählen, gilt die nachträgliche Separation dieser als aufwendig.⁶ Die Extraktion der Katalysatoren erfordert den Einsatz von Lösemitteln und ist mit zeitaufwändigen Arbeitsschritten verbunden. Die Destillation der hergestellten CC erfordert wegen der bekanntlich hohen Siedepunkte entsprechend hohe Temperaturen und ist damit energieintensiv. Außerdem neigen Tetraalkylammoniumhalogenide bei höheren Temperaturen zu Dequarternierungsreaktionen und zersetzen sich somit thermisch.⁶

Bei der Umsetzung von Epoxiden mit CO_2 können neben CC auch sogenannte Polycarbonate entstehen.⁶ Dies kommt zur Stande, wenn die anionische Spezies keine intramolekulare Zyklisierung eingeht und stattdessen ein weiteres Epoxid nucleophil

addiert.⁶ Folglich kann weiteres CO₂ und Epoxide alternierend aufgebaut werden. Die Polymerisation ist vor allem von Katalysatoren, aber auch von der Temperatur und dem Druck abhängig.⁶ Damit ist eine gezielte Synthese von Polycarbonaten mittels CO₂ und verschiedenen Epoxiden möglich.

1.2.3 Reaktivität

Die funktionelle Gruppe der Cyclocarbonate (1,3-Dioxolan-2-on-Gruppe) verfügt mit dem Carbonylkohlenstoff und den beiden Alkylenkohlenstoffen über drei elektrophile Stellen.⁹ Damit sind Reaktionen mit verschiedenen Nucleophilen wie z.B. aromatischen und aliphatischen Aminen und Alkoholen, Carbonsäuren, Ketonen und Isocyanaten möglich.⁹ Ein besonderes Interesse liegt bei der Aminolyse der CC, also der Ringöffnung mittels eines Amins. Diese führt zur Bildung von Hydroxyurethan-Gruppen und werden deshalb als potenziell grüne Alternative zu Isocyanat-basierten Polyurethanen angesehen. Dabei unterscheiden sich die Reaktionen von CC mit aliphatischen und aromatischen Aminen. Aromatische Amine neigen zu einer N-Alkylierung am Alkylenkohlenstoff der CC-Gruppe.⁹¹² Aliphatische Amine hingegen addieren nucleophil an den Carbonylkohlenstoff und führen so zur Ringöffnung.⁹ Mit dem einfachsten CC, Ethylencarbonat, führt die Aminolyse zu einem primären Alkohol, da beide Alkylenkohlenstoffe äquivalent sind. (Abb.8)

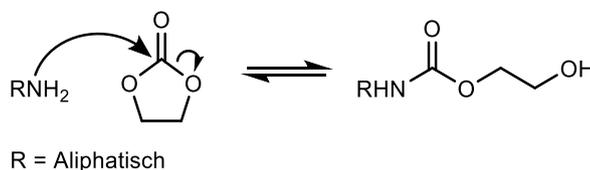


Abbildung 8: Nucleophile Addition eines aliphatischen Amins an den Carbonylkohlenstoff von Ethylencarbonat unter Bildung eines primären Alkohols.⁹

Bei derivatisierten und komplexeren CC, wie z.B. bei Propylencarbonat oder Glycerincarbonat, führt die Aminolyse zu zwei Produkten: einem sekundären- und zu einem kleineren Teil primären Alkohol. Dabei ist die Bildung von sekundären Alkoholen begünstigt, da diese thermodynamisch stabiler sind.¹³ Garipov *et al.* beschreibt den detaillierten Reaktionsmechanismus und die Bildung von sekundären und primären Hydroxygruppen wie unter Abb. 9 dargestellt.^{9, 14} Zunächst wird der Carbonylkohlenstoff der CC-Gruppe von einer Aminogruppe nucleophil angegriffen und führt zur Bildung eines tetraedrischen Intermediats. Durch ein zweites Amin werden Protonen des Intermediats

abstrahiert. Schließlich führt die Zurückbildung der Carbonylgruppe zur Ringöffnung und damit zur Bildung einer Hydroxyurethangruppe mit primären bzw. sekundären Alkoholen.

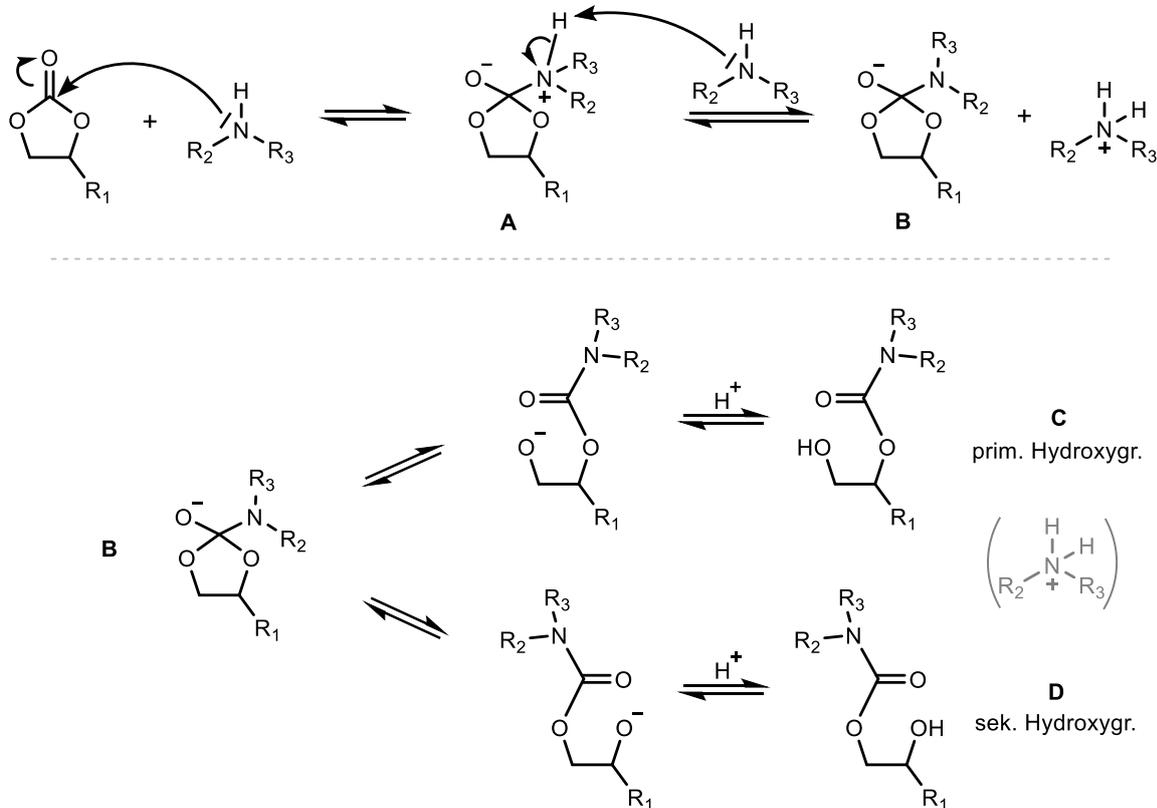


Abbildung 9: Detaillierter Reaktionsmechanismus zwischen Aminen und CC. Aus dem tetraedrischen Intermediat (B) können Hydroxyurethangruppen mit primären (C) und sekundären Hydroxygruppen (D) hervorgehen.^{9, 14}

Trotz der vielseitigen chemischen Eigenschaften von CC, limitiert die vergleichsweise niedrige Reaktivität gegenüber Aminen weitere Anwendungen. So ist die Reaktivität bei Raumtemperatur und Abwesenheit von Katalysatoren meist nur gering.¹³ Zudem führt die Polyaddition von difunktionellen CC und Aminen zu keinen hohen Molekulargewichten.¹³ Um diese Nachteile zu umgehen, wurden seitens verschiedener Forschungsgruppen Studien zur Synthese reaktiverer CC durchgeführt. Als die wichtigsten Einflüsse auf die Reaktivität gelten hierbei die Ringgrößen sowie Substituenten der CC. So steigt die Reaktivität in der Reihenfolge von fünf- < sechs- < sieben- < achtegliedrigen CC mit steigender Ringspannung.^{13, 15} (Abb. 10) Für Reaktionen mit Aminen hat dies eine niedrigere Aktivierungsenergie und damit begünstigte Ringöffnung zur Folge.¹⁵ Nachteile der hochreaktiven höhegliedrigen CC liegen in der entsprechend geringeren Stabilität und damit schlechten Lagerfähigkeit.¹⁶ Zudem werden höhegliedrige CC oft unter Verwendung von hochgiftigem Phosgen oder dessen Derivaten hergestellt.¹³

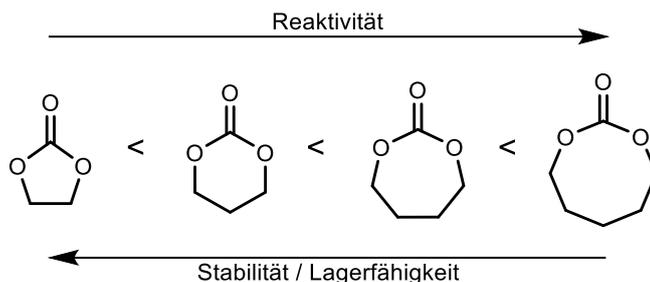


Abbildung 10: Steigende Reaktivität (z.B. ggü. Aminen) bzw. sinkende Stabilität und Lagerfähigkeit von fünf-, sechs-, sieben- und achtgliedrigen CC.

Um die geringe Reaktivität fünfgliedriger CC zu erhöhen, wurden seitens verschiedener Forschungsgruppen CC mit diversen Substituenten synthetisiert. Die Aminolyse von CC kann demnach mit Substituenten, die einen Elektronen-ziehenden Charakter besitzen, deutlich erhöht werden.^{16, 17} Garipov *et al.*¹⁴ und Lamarzelle *et al.*¹⁸ zeigten, dass Elektronen-ziehende Substituenten wie z.B. Ethergruppen mit negativ induktiven Effekten (-I) und Estergruppen mit negativ mesomeren Effekten (-M) die Elektrophilizität des Carbonylkohlenstoffs erhöhen und einen nukleophilen Angriff des Amins begünstigen.¹³ Zu weiteren Einflüssen auf die Aminolyse zählen: Sterik der Substituenten, inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen sowie Lösemittel.¹³ Cornille *et al.*¹³ untersuchten die Kinetik der Aminolyse verschieden substituierter CC und stellten fest, dass sich CC mit Ether-Substituenten, wie z.B. CC aus Glycidylethern, besonders gut für eine Polyaddition und damit zur Synthese von Polyhydroxyurethanen eignen.

1.3 Polyhydroxyurethane

Polyurethane (PU) besitzen eine Vielzahl von einstellbaren nützlichen Eigenschaften wie Flexibilität, Abriebfestigkeit sowie mechanische und thermische Beständigkeit und gelten damit als eine der wichtigsten Polymerklassen. PU werden daher unter anderem z.B. als flexible und harte Schäume für die Automobilindustrie, Beschichtungen, Klebstoffe und medizinische Implantate genutzt.^{7, 19-22} Im Jahr 2020 wurde die Nachfrage für Polyurethanprodukte auf ca. 22 Mio. t. geschätzt.²³ Konventionelle Polyurethane werden aus Isocyanaten und Polyolen hergestellt. Dabei gelten Isocyanate als toxisch und können bei Hautkontakt zu starken Reizungen und bei vermehrter Exposition zu Asthma und ferner zum Tod führen.¹⁷ Zudem sind reaktive Isocyanatgruppen hydrolyselabil und erschweren damit den Transport, die Lagerung und generelle Verwendung dieser Substanzklasse. Darüber hinaus werden Isocyanate aus dem noch giftigeren Phosgen

hergestellt. Wachsendes globales Bewusstsein für Umweltschutz, Arbeitssicherheit und Gesundheit führt zu einer stetig wachsenden Nachfrage von umweltfreundlicheren, gesundheitlich unbedenklicheren Alternativen.¹⁷

Bis heute gelten Polyhydroxyurethane (PHU) als eine der vielversprechendsten Alternativen für die Entwicklung nachhaltiger und weniger bedenklicher PU.²⁴ Diese können durch Aminolyse von CC erhalten werden und verfügen im Vergleich zu herkömmlichen PU über zusätzliche primäre bzw. sekundäre Hydroxygruppen. (Abb. 11) Die Hydroxygruppen können intra- und intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen eingehen. Intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen können dabei die Carbonylgruppen der Hydroxyurethane blockieren und im Vergleich zu konventionellen PU zu einer allgemein höheren Hydrolysestabilität führen.¹⁷ Verglichen mit PU ohne OH-Gruppen, tragen intramolekulare H-Brücken von PHU zu einer 1,5- bis zweifach höheren chemischen Resistenz der Hydroxyurethane bei.¹⁷ Außerdem haben die starken Wechselwirkungen einen positiven Effekt auf die mechanische Beständigkeit, wie z.B. Zugfestigkeit der PHU-Materialien.^{25, 26} Darüber hinaus können die polaren OH-Gruppen zu einer hohen Wasseraufnahme sowie starken Haftung auf polaren Oberflächen führen oder für Postmodifikationen der PHU genutzt werden.^{24, 27} Da keine Isocyanate eingesetzt werden, sind zudem Nebenreaktionen wie die Bildung von thermolabilen Biuret- und Allophanatgruppen nicht möglich. Damit gelten PHU im Vergleich zu PU als besonders thermostabile Materialien.^{15, 24, 27}

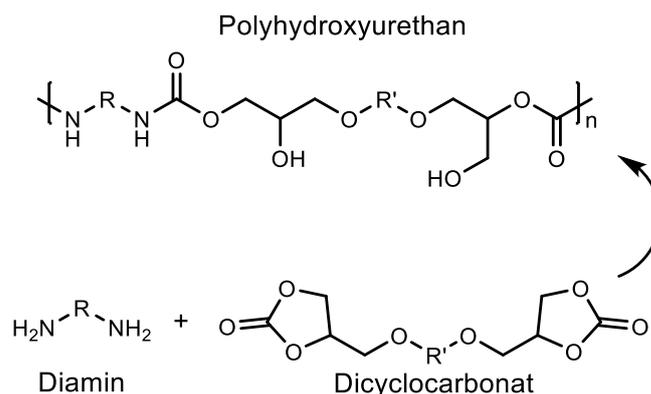


Abbildung 11: Schematische Darstellung eines linearen Polyhydroxyurethans (PHU) mit exemplarischen primären und sekundären Hydroxygruppen hergestellt aus einem Diamin und Dicyclocarbonat.²⁸

1.3.1 Stand der Forschung

Daher wird diese Polymerklasse bereits für Anwendungen z.B. in Klebstoffen ²⁹⁻³¹, Membranen ³², polymeren Sensoren ³³, Nanokapseln für biomedizinische Zwecke ³⁴ und lichterhärtbare Duroplaste für den 3D-Druck ³⁵ untersucht. Als besonders interessant gelten potenzielle Anwendungsbereiche der PHU als Beschichtungen, Dicht-, Füll- und Klebstoffe. Durch die Verwendung von CC und Aminosilanen können z.B. thermostabile und porenfreie PHU-Beschichtungen erhalten werden, die sich als Korrosions- und Verschleißschutz von Beton-, Metall- und Holzoberflächen eignen.¹⁷ Darüber hinaus wurden CC-terminierte Acrylpolymerer als UV-stabile Beschichtungen ^{36, 37} sowie UV-härtende PHU-basierte Acrylpolymerer für die hydrophile Textilbehandlung ³⁸ erforscht. Ferner wurden aus Cashewnusschalenflüssigkeit difunktionelle CC hergestellt und für lösemittelhaltige PHU-Beschichtungen verwendet.³⁹ Auch lösemittelfreie PHU-Beschichtungen z.B. aus Glycerin ⁴⁰ oder Limonen ⁴¹ wurden untersucht. Außerdem wurden PHU-basierte Klebstoffe auf Substraten wie Holz, Glas und verschiedenen Metallen, wie z.B. Aluminium und Stahl erforscht und zeigten besonders gute Klebe- und Materialeigenschaften.^{30, 31} Neueste Forschungsarbeiten ⁴² zeigten zudem, dass PHU als biokompatibel betrachtet werden können, wodurch eine medizinische Anwendung z.B. als Beschichtung, Versiegelung sowie Dicht-, Füll- und Klebstoffe als besonders interessant gilt.

1.3.2 Polyhydroxyurethane als applikationsfähige Zweikomponentensysteme

Da PHU aus CC und Aminen hergestellt werden, sind Anwendungen als Zweikomponenten-Systeme, ähnlich wie bei Epoxid/Amin- und Isoocyanat/Polyol-Systemen denkbar. Je nach Struktur und Mischungsverhältnis der CC- und Amin-Monomere, können PHU mit verschiedenen Materialeigenschaften erzielt werden. In der Literatur sind bereits einige dieser Einflüsse beschrieben. Ein stöchiometrisches CC/Amin-Verhältnis ergibt ein dichtes Polymernetzwerk mit entsprechend hohen Glasübergangstemperaturen, Härten und Zugfestigkeiten.¹⁷ Nicht stöchiometrische CC/Amin-Verhältnisse führen zu PHU mit allgemein niedrigeren Werten der oben genannten Eigenschaften.¹⁷ Eine Ausnahme bildet die Bruchdehnung, welche für PHU mit einem hohen Diamin Überschuss besonders hoch liegt.¹⁷ Neben der Menge der eingesetzten Amine, hat auch die chemische Struktur und das Molekulargewicht dieser einen entscheidenden Effekt auf die PHU-Eigenschaften. Härte und Zugfestigkeit sind für

PHU aus kurzkettigen Diaminen, wie z.B. Ethylendiamin besonders hoch, wohingegen langkettige Diamine, wie z.B. Hexamethyldiamin zu kleineren Werten führen.¹⁷ Hauptgründe hierfür sind zum einen die hervorgehende Vernetzungsdichte und zum anderen die Dichte der Wasserstoffbrückenbindungen.¹⁷ Zudem tragen die resultierenden Molekulargewichte der PHU zu den Materialeigenschaften bei. Ein hoher Umsatz der Monomere führt zu zuverlässigen und konstanten Materialeigenschaften. Dies stellt jedoch eine große Herausforderung der CC/Amin Systeme dar. CC gelten, verglichen mit Isocyanaten, als reaktionsträge und benötigen zum Teil hohe Temperaturen zur Bildung von PHU.^{13, 27} Die langsamen Reaktionsraten der CC machen daher eine Anwendung bei Raumtemperatur praktisch nicht möglich und limitieren Konkurrenzanwendungen von Isocyanaten z.B. bei Automobil- und Industrieklebstoffen oder Schäumen. Die Kinetik und Reaktivität der CC wurde bereits unter -1.2 Cyclocarbonate- beschrieben. Aus formulierungstechnischer Sicht kann der Umsatz leicht begünstigt werden. So kann z.B. eine niedrige Viskosität der Monomere zu einer besseren Mischbarkeit und ferner zu höheren Molekulargewichten führen.²⁴ Für Anwendungen bei Raumtemperatur ist daher eine niedrige Ausgangsviskosität der Monomere empfehlenswert. Im Hinblick auf die Homogenisierbarkeit, beeinflusst auch die Löslichkeit der Monomere untereinander den Umsatz bzw. das Erreichen höherer Molekulargewichte.²⁴ Bei lösemittelhaltigen CC/Amin-Applikationen hat zudem die Konzentration der Monomere einen Einfluss auf die resultierenden Molekulargewichte.²⁴ Außerdem können die jeweiligen chemischen Strukturen der Monomere einen Effekt auf das Molekulargewicht der PHU haben. Sperrige oder unflexible Monomere, wie z.B. Aromaten, reduzieren die strukturelle Beweglichkeit der PHU und verhindern den Aufbau hoher Molekulargewichte.²⁴

1.4 Protein-Polymer-Konjugate

Der gezielte Wirkstofftransport für therapeutische Anwendungen steht zunehmend im Fokus von Wissenschaftler*Innen aus der Biochemie, Pharmazie, Medizin und auch Polymerchemie. Mithilfe von Partikeln können sowohl hydrophile als auch hydrophobe Wirkstoffe bestimmter Konzentrationen verkapselt und mittels verschiedener Verabreichungswege, wie z.B. auf oralem Wege oder mittels Inhalation in den menschlichen Körper gebracht werden.⁴³ Im Körper kann ferner eine kontrollierte Wirkstofffreisetzung z.B. durch Diffusion der Wirkstoffe aus der Matrix oder Degradierung sowie Quellung der Partikel stattfinden.⁴³ Hierdurch können geringere Mengen gezielter verabreicht und ggf. unerwünschte Nebenwirkungen reduziert werden.⁴³ Neben einer Reihe von synthetischen Partikelsystemen gelten biobasierte Systeme zunehmend als interessant. Partikel auf synthetischer Polymerbasis sind besonders wegen ihrer großen Flexibilität im Design sowie der möglichen chemischen Modifizierung interessant. Allerdings mangelt es diesen Systemen unter anderem oft an Biokompatibilität und Abbaubarkeit.⁴⁴ Eine Alternative bieten Biopolymere aus der Natur, wie z.B. Polysaccharide und Proteine. Diese Biomaterialien gelten zum Teil als verfügbar, strukturell definiert und lösen in den meisten Fällen nur eine geringe und bekannte sowie vorhersehbare Reaktion des Immunsystems aus.^{44, 45} Zudem sind Proteine und Polysaccharide prinzipiell bioabbaubar. Insbesondere Proteine sind interessante Ausgangskomponenten für die Herstellung von z.B. Nanopartikeln (NP) zum Zwecke des Wirkstofftransports.

1.4.1 Proteinbasierte Nanopartikel für Wirkstofftransporte

Der Herstellungsprozess von Nanopartikeln ausgehend von Proteinen basiert meist auf Emulgierung, Desolvatierung, thermischer Gelierung, Sprühtrocknung oder Self-assembly Systemen, wie z.B. bei Mizellen.^{44, 45} Diese Methoden hängen jedoch oft mit der Denaturierung oder Auflösung der nativen Proteinstruktur zusammen. Zudem werden häufig Isocyanate oder Glutaraldehyd genutzt, um irreversible chemische Vernetzungen der Proteine durchzuführen.⁴⁴ Diese strukturell veränderten Proteinagglomerate sowie mögliche toxische Rückstände von Vernetzern lösten Bedenken z.B. in Bezug auf ihre *in vivo* Anwendungen aus.⁴⁴ Wich *et al.* präsentierten eine interessante Alternative zur Herstellung von Protein-basierten NP als Verabreichungssystem für therapeutische Anwendungen.⁴⁴⁻⁴⁷

Dazu werden in einem ersten Schritt Oberflächen von Proteinen, wie z.B. von Lysozym (Lyz) oder Cytochrom c (Cyt c) mit Polyethylenglycol (PEG) modifiziert. Die damit lipophile Oberfläche der Proteine ermöglicht die Solvatisierung in einem organischen Medium, wie z.B. in Dichlormethan (DCM). (Abb. 12) Diese Lösung kann anschließend in einem wässrigen Medium mittels Ultraschalles emulgiert werden. In einem letzten Schritt wird die Emulsion stark gerührt, wodurch das organische Lösungsmittel verdampft und stabile Protein-NP im wässrigen Medium zurückbleiben. Bei dieser emulsionsbasierten NP-Herstellungsmethode werden keine chemischen Vernetzungsreaktionen durchgeführt, Proteine denaturiert oder zusätzliche Tenside benötigt. Die resultierenden stabilen NP konnten darüber hinaus mit dem Wirkstoff Doxorubicin beladen und ferner in Zellen freigesetzt werden.

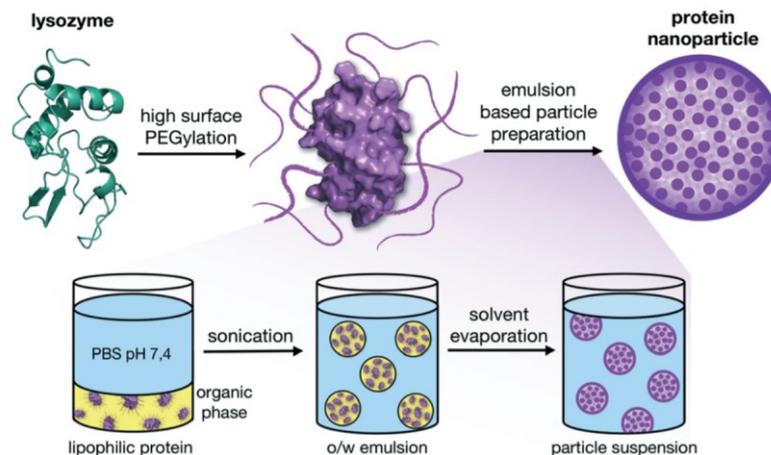


Abbildung 12: Emulsion-basierte Herstellung von Protein-NP. Die mit PEG modifizierten Proteine werden in einem organischen Medium gelöst und mittels Ultraschalles in einem wässrigen Medium emulgiert. Durch starkes Rühren der Emulsion verdampft das organische Lösungsmittel, wodurch stabile NP im wässrigen Medium zurückbleiben. Diese Abbildung wurde in *J. Am. Chem. Soc.* 2016, 138, 45, 14820–14823 DOI: 10.1021/jacs.6b06243 veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt. Copyright 2020 American Chemical Society.⁴⁴

1.4.2 Oberflächenmodifikation von Proteinen mit PEG

Zur Oberflächenmodifikation werden Polyethylenglycol (PEG)-ketten verwendet. Ein wichtiger Vorteil der PEG-basierten Oberflächenmodifikation liegt in der Beibehaltung der nativen dreidimensionalen Struktur der Proteine.^{44, 45} Auch wenn PEG als biologisch nicht abbaubar gilt und es Bedenken hinsichtlich der Immunogenität gibt, wird es seitens der Food and Drug Administration (FDA) als sicher eingestuft.⁴⁴ Im Jahr 2016 waren bereits zehn PEGylierte Proteine für therapeutische Anwendungen zugelassen.⁴⁴ Lineares PEG ist in einer Vielzahl von Kettenlängen und mit verschiedenen Endgruppen kommerziell erhältlich. Niedrige Molekulargewichte von ≤ 10 kDa eignen sich für die

Oberflächenmodifikation von Proteinen mit entsprechendem Gewichtsverhältnis besonders gut. Um lineare PEG-Ketten an Proteine zu koppeln werden endständige reaktive Gruppen benötigt. Diese können mit nukleophilen Aminosäuren sowie dem N-terminalen Ende der Peptidketten umgesetzt werden. Daher werden elektrophile und Amin-selektive Funktionalitäten an PEG-Ketten bevorzugt, um eine effiziente Oberflächenmodifikation zu erzielen. Dazu gehören z.B. verschiedene Aktivcarbonate wie Succinimidyl-, Benzotriazol-, p-Nitrophenyl-, und Chlorphenylcarbonate, aromatische Chlortriazine und Carbonylimidazole sowie alkylierende Gruppen wie Aldehyd- und Epoxid-modifizierte PEG.⁴⁵ Wich *et al.* zeigten die Effekte der PEGylierung verschiedener PEG-Derivate an Lyz.⁴⁵ (Abb. 13) Untersucht wurden Tetrafluorphenyl-modifiziertes PEG, p-Nitrophenylchloroformiat-modifiziertes PEG, Cyanurchlorid-modifiziertes PEG sowie Epoxid-modifiziertes PEG. Dabei wurde festgestellt, dass Epoxid-modifiziertes PEG, begünstigt durch die reaktive Aminolyse des Epoxidrings, effizient angebunden werden konnte. Zudem führte die PEGylierung mit dem Epoxid-modifizierten Derivat zu einer vergleichsweise kleinen Reduktion der katalytischen Aktivität des Proteins. Das reaktive Epoxid-modifizierte PEG muss jedoch in einer Mehrschrittsynthese unter anderem mit toxischem Epichlorhydrin hergestellt werden. Einfach Epoxid-funktionalisierte, lineare PEG-Derivate sind nicht bzw. nur hochpreisig kommerziell erhältlich.

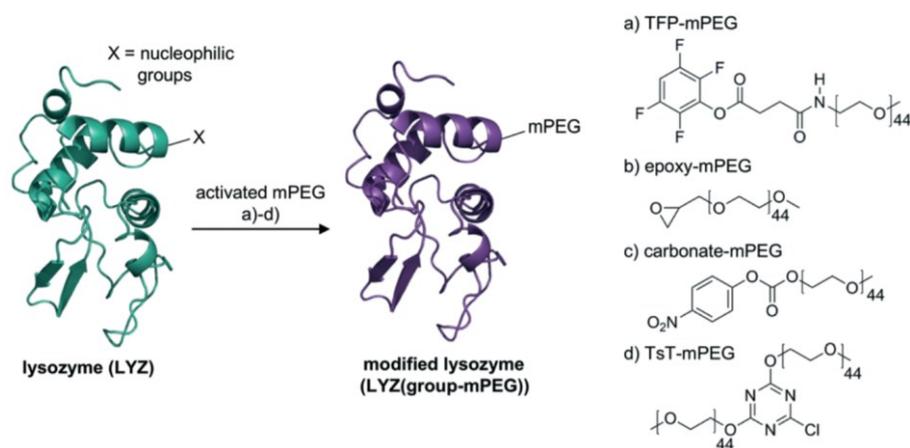


Abbildung 13: Darstellung verschiedener monofunktionalisierter PEG-Derivate und deren Kopplung an die Oberfläche von Lysozym. Diese Abbildung wurde in *Med. Chem. Commun.*, 2016, 7, 1738-1744 DOI: 10.1039/c5md00475f veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt.⁴⁵

2 Motivation und Aufgabenstellung

Epoxide sind wichtige funktionellen Einheiten in der Polymerchemie. Als Monomere und auch Endgruppen von Makromonomeren und Telechelen werden Epoxide von der Grundlagenforschung bis hin zu großtechnischen Anwendungen zahlreich verwendet.¹⁻³

Aufgabe dieser Arbeit war der Einsatz von Epoxid-Monomeren und Epoxid-endgruppen funktionalisierten Verbindungen in der Synthese von zwei Klassen von Polymeren, mit potenziellen Anwendungen im Bereich der Medizin:

a) Polyhydroxyurethane für Anwendungen als Füll- und Dichtstoffe oder Beschichtungen, wie z.B. in der Medizintechnik.

Epoxide und damit auch Diglycidylether können mit Kohlenstoffdioxid unter technisch interessanten Reaktionsbedingungen zu Cyclocarbonaten (CC) umgesetzt werden.^{17, 28, 48} Zwei- und mehrfach funktionalisierte CC- und Amin-Monomere können anschließend zu Polyhydroxyurethannetzwerken (PHU) umgesetzt werden. Der Aufbau dieser hochmolekularen, dreidimensionalen Netzwerke führt über eine stetige Viskositätszunahme zur Härtung der CC-Amin-Matrix. Somit können härtende Gemische formuliert und ferner hinsichtlich einer potenziellen Anwendung z.B. als applizierbare Zweikomponentenmischungen verwendet werden. Als bewährte Zweikomponentensysteme werden bereits Epoxid-Amin- und Isocyanat-Di- und Polyol-Systeme vielfältig, z.B. als Weich- und Hartschäume im Automobil- und Luftfahrtsektor bis hin zu medizinischer Anwendung als Wundheilkleber oder als Füllungen im dentalen Bereich eingesetzt.^{1-3, 7, 19-22, 49} CC-Amin-Systeme verfügen über große Vorteile gegenüber den bekannten Systemen, welche hinsichtlich einer potenziellen Anwendung bisher nicht oder nur wenig untersucht wurden. Ein großer Vorteil dieses Systems liegt z.B. in den Ausgangskomponenten. Während Amine, auch wegen der Epoxid- und Isocyanat Anwendungen, bereits in einer breiten Auswahl kommerziell erhältlich sind, können CC-Monomere aus einer Vielzahl von technischen Epoxiden sowie Kohlenstoffdioxid hergestellt werden.^{17, 48} Die Einschrittsynthese kann unter Einsatz gängiger Katalysatoren lösemittelfrei, bei moderaten Temperaturen und Atmosphärendruck durchgeführt werden.^{6, 17, 28} Zudem können die hergestellten, gesundheitlich unbedenklichen und vermutlich biokompatiblen CC ohne weitere Aufarbeitungsschritte verwendet werden.^{6, 42, 50} Isocyanate hingegen gelten als toxisch und werden aus ebenfalls giftigem Phosgen und entsprechenden Aminen hergestellt.¹⁷ Auch hochreaktive Epoxide können bei direkter Anwendung gesundheitliche Schäden herbeiführen.² Die einfache Umwandlung von Epoxiden mit CO₂ in CC ist demnach eine interessante Methode und bietet vielfältige Möglichkeiten. Ein weiterer Vorteil gegenüber Isocyanat- und Epoxid-basierter Systeme liegt in den Hydroxyurethangruppen, welche durch Aminolyse der CC entstehen. Im Vergleich zu

konventionellen Polyurethanen aus Isocyanaten, beeinflussen zusätzliche Hydroxyeinheiten die Materialeigenschaften in Bezug auf höherer thermischer Stabilität, Zugfestigkeit und Beständigkeit gegenüber organischen Lösungsmitteln.^{25, 26} Durch die polaren Einheiten sind PHU zudem geeignet, auf polaren Oberflächen wie Metallen, Gläsern, Holz, Knochen und Dentin stark zu binden.^{29, 30, 51} Da PHU, neben der gesundheitlich unbedenklichen CC und der guten Haftung auf organischem Material zusätzlich als biokompatibel gelten, macht sie das für z.B. medizinische Anwendungen besonders interessant.⁴² Darin besteht ein großer Vorteil gegenüber bestehenden Isocyanat- und Epoxid-basierten Systemen, wie z.B. in Wundheilklebern oder dentalen Füllungen.

Ausgehend von diesen Vorteilen und vielfältigen Möglichkeiten, liegt die Motivation der vorliegenden Arbeit in der näheren Untersuchung und Entwicklung von praktisch anwendbaren, härtenden CC-Amin-Systemen und Polyhydroxyurethanen mit einstellbaren Materialeigenschaften. Hierfür sollen tiefergehende Untersuchungen an der Aminolyse verschiedener CC und Amine unternommen und wichtige Zusammenhänge zwischen Struktur-Eigenschaft-Beziehungen beobachtet und diskutiert werden. Daraus ergeben sich folgende Aufgabenstellungen.

In Anlehnung an literaturbekannte Methoden soll zunächst eine geeignete Syntheseprozedur und optimale Reaktionsbedingungen für die Herstellung der CC entwickelt werden. Hierbei liegt der Fokus auf kurzen Reaktionszeiten, moderaten Temperaturen sowie auf Verzicht von hohen Drücken, Lösemitteln, toxischen Katalysatoren und aufwändigen Aufarbeitungsschritten. Anschließend sollen CC-Monomere mit unterschiedlichen Struktureinheiten und Funktionalitäten hergestellt und diese hinsichtlich ihrer physikalischen Eigenschaften diskutiert werden. In Bezug auf eine praktische Anwendung liegt eine niedrige Viskosität von möglichst reaktiven CC im Vordergrund und soll im Detail untersucht werden. Hier sind niedrige Viskositäten der Ausgangskomponenten wichtig, zum einen um eine vollständige Homogenisierung mit den Aminkomponenten zu gewährleisten und zum anderen in einer Applikation poröse oder raue Oberflächen leicht abzudecken, kleine Hohlräume zu füllen und Mikrorisse vollständig abzudichten.

In einem zweiten Schritt sollen die synthetisierten CC mit kommerziell erhältlichen Aminen zu PHU umgesetzt werden. Hierbei liegt der Schwerpunkt auf dem Härtungsvermögen der Mischungen. Darin sollen die Viskositätszunahme, Gelierzeit und Härte der Mischung sowie Einflüsse und Zusammenhänge näher untersucht werden. Zeitabhängige Messungen des Aushärtungsprozesses von anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen sind in der Literatur bisher nur wenig detailliert beschrieben worden und sind durch die Verwendung eines Rheometers daher ein wesentlicher Gegenstand der vorliegenden Arbeit. Ziel hierbei ist es,

niedrigviskose aber möglichst reaktive CC-Amin-Mischungen zu formulieren. Des Weiteren sollen resultierende PHU hinsichtlich ihrer Materialeigenschaften untersucht und bezüglich entsprechender CC- und Amin Strukturen diskutiert werden.

Letztlich sollen anhand der gesammelten Beobachtungen und Daten, ein applizierbares Zweikomponentengemisch formuliert werden. Diese soll unter Verwendung einer Doppelkammerspritze exemplarisch appliziert und damit an eine reale Anwendung adaptiert werden. Dabei sollen praktische Parameter, wie z.B. Ausgangsviskositäten, Funktionalisierungsdichten, Volumenäquivalenzen, Äquimolaritäten und Mischbarkeiten berücksichtigt werden.

b) Polymer-Protein-Konjugate für Anwendungen im Wirkstofftransport.

Im Wirkstofftransport gelten Polymer-Protein-Konjugate als besonders interessant und sind heute ein wesentlicher Bestandteil der Polymerchemie. Die Anbindung von synthetischen Polymeren an natürliche Proteine erfordert milde Reaktionsbedingungen. Ein Beispiel hierfür ist die Proteinoberflächenmodifikation mit Endgruppen-funktionalisiertem Polyethylenglycol (PEG) zur Herstellung von Nanopartikeln (NP). Wich *et al.* zeigten, dass Epoxid-funktionalisierte PEG-Ketten besonders effizient an die Oberfläche von Proteinen gekoppelt werden können.⁴⁵ Die Kopplung Epoxid-funktionalisierter PEG führt zudem zur Beibehaltung der nativen dreidimensionalen Struktur und einer vergleichsweise kleinen Reduktion der katalytischen Aktivität der Proteine.⁴⁵ Die Epoxid-funktionalisierten PEG-Derivate sind jedoch nicht oder nur begrenzt kommerziell verfügbar und müssen zunächst synthetisiert werden. Bei der Herstellung handelt es sich um eine Mehrschrittsynthese bei der unter anderem toxisches Epichlorhydrin eingesetzt wird. Eine Alternative basiert auf der Nutzung von PEG-diglycidylether (PEG-DGE). Die PEG-Ketten verfügen über zwei endständige Epoxidgruppen. PEG-DGE verschiedener Molekulargewichte werden u.a. auch wegen der Reaktivität gegenüber Aminen und des flexiblen Spacers industriell in großen Mengen vielfältig genutzt und sind demnach kommerziell verfügbar. Für diese Art der technischen Verwendung ist keine hohe Reinheit der Komponenten erforderlich, wodurch die Produkte hauptsächlich in technischer Qualität beworben werden. Dabei können Epoxid-Werte oder Molekulargewichte der Chargen variieren. Die kostengünstige und vielfältige Verfügbarkeit macht den Gebrauch dieser Komponenten auch für eine PEGylierung von Proteinen interessant. Die reaktiven Epoxidgruppen können unter milden Bedingungen mit Aminogruppen auf der Proteinoberfläche umgesetzt werden. Ausgehend von der Bedenklichkeit hochmolekularer PEG-Ketten, können PEG-DGE mit vergleichsweise

kleinen Molekulargewichten von z.B. 500 Da eingesetzt werden. Die Anbindung einer difunktionellen PEG-Kette kann zur Oberflächenfunktionalisierung der Proteine genutzt werden. Letzteres ist auch hinsichtlich eines z.B. sequenziellen Aufbaus der Proteinoberfläche interessant.

Ausgehend von dieser Motivation soll PEG-DGE mit einem Molekulargewicht von 500 Da für die Oberflächenmodifikation von Proteinen genutzt werden. Hierfür sollen milde jedoch effiziente Reaktionsbedingungen untersucht werden. In einem nächsten Schritt sollen PEG-DGE modifizierte Proteine zur Herstellung von Protein-NP genutzt werden. Die Herstellung dieser NP soll sich an der etablierten Methode von Wich *et al.* orientieren.⁴⁴ Hinsichtlich des Verwendungszwecks als Wirkstofftransporter soll in einem letzten Schritt eine mögliche Beladung mit Curcumin als Modellwirkstoff untersucht werden.

3 Ergebnisse und Diskussion

3.1 Synthese und Untersuchung von Cyclocarbonat-Monomeren und Polyhydroxyurethanen

Im ersten Teil der Arbeit sollten praktisch anwendbare, härtende Cyclocarbonat-Amin-Gemische und resultierende Polyhydroxyurethane (PHU) mit einstellbaren Materialeigenschaften näher untersucht und entwickelt werden. Zunächst wird die Synthese strukturell verschiedener Cyclocarbonat (CC)-Monomere sowie deren physikalische und chemische Eigenschaften beschrieben. Zur Synthese der CC sollen strukturell verschiedene Diglycidylether verwendet werden. Im Anschluss werden die CC mit Aminen zu PHU umgesetzt, um damit Zusammenhänge und Abhängigkeiten zwischen den Ausgangskomponenten, des Härungsvermögens sowie der resultierenden Materialeigenschaften aufzuzeigen. Die Erarbeitung dieser Aufgaben wird für ein tieferes Verständnis der CC-basierten PHU und ferner mit Blick auf eine potenziell praktische Anwendung hin untersucht.

3.1.1 Cyclocarbonat-Monomere

Die gewünschten CC wurden über Transcarbonylierung von Di- und Triglycidylethern mit Kohlenstoffdioxid erhalten (Abb. 14). Diese Reaktion wurde lösemittelfrei, unter Atmosphärendruck und moderaten Temperaturen durchgeführt. Dadurch war eine praktische und zugleich effiziente Synthese möglich, die hinsichtlich einer technischen Herstellung als besonders interessant gilt. Zudem können gängige Tetraalkylammoniumhalogenide oder Lewis Säuren als Katalysatoren verwendet werden.^{6, 48} Hier wurde Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator eingesetzt. Anders als viele übliche Katalysatorsysteme, gelten diese als weniger gesundheitsbedenklich, einfach handzuhaben und kommerziell verfügbar.

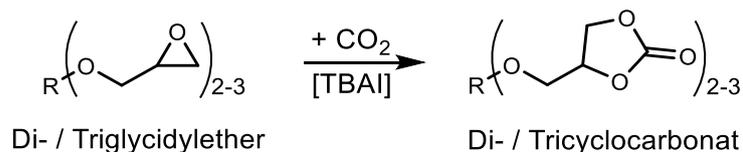


Abbildung 14: Transcarbonylierung eines Di-/ Triglycidylethers mit Kohlenstoffdioxid zum entsprechenden Di-/ Tricyclocarbonat unter Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator.

Damit wurden sieben strukturell unterschiedliche CC-Monomere synthetisiert. (Abb. 15) Verbindungen **1** und **2** verfügen über aliphatische Spacer mit geradzahigen Ketten (**1**: Butyl-, **2**: Hexylspacer). Verbindungen **3** und **4** besitzen cycloaliphatische Gerüste. Bei **3** handelt es sich hierbei um ein 1,4-Cyclohexandimethylspacer, der industriell auch in Hochtemperaturpolyestern wie Polycyclohexylendimethylterephthalat (PCT) verwendet wird.⁵² CC **4** hingegen verfügt über einen hydrierten Bisphenol A-spacer, welcher in zahlreichen, mechanisch beständigen Kunststoffen wiederzufinden ist.¹ Bei Cyclocarbonat **5** handelt es sich um einen Neopentylglycolspacer, der als Diglycidylether wegen der geringen Toxizität und niedrigen Viskosität industriell vermehrt verwendet wird.^{1, 53} Cyclocarbonat **6** besitzt einen Polypropylenglycolspacer mit einem vergleichsweise kleinen Molekulargewicht und ist hinsichtlich der molekularen Flexibilität besonders interessant.¹ Die Ausgangskomponenten der CC **5** und **6** werden hinsichtlich ihrer niedrigen Viskosität bereits vermehrt als Reaktivverdünner und damit zur Einstellung von Viskositäten in Epoxidharzsystemen benutzt.¹ Mit Cyclocarbonat **7** wird ein trifunktionelles Monomer präsentiert, welcher über einen Trimethylolpropylspacer verfügt. Dieses ist hinsichtlich der vernetzenden Eigenschaft besonders interessant.

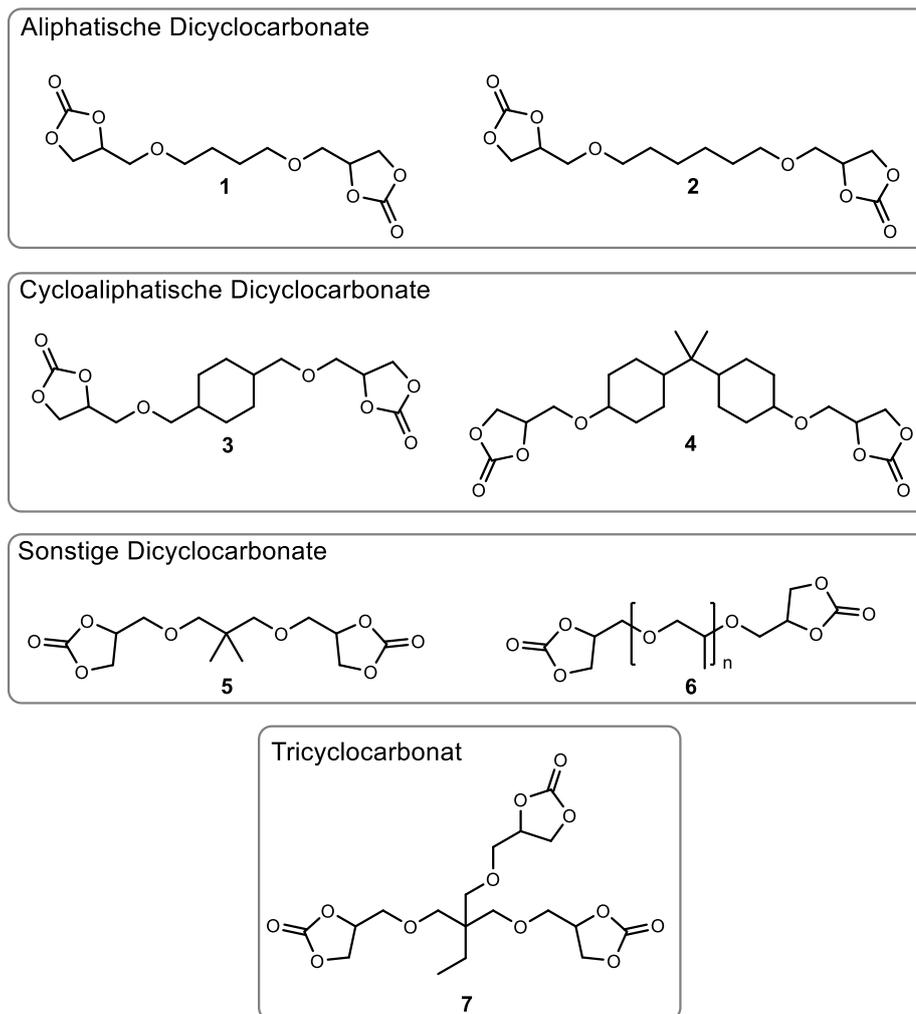


Abbildung 15: Strukturformeln der synthetisierten CC Monomere 1-7.

Die CC konnten mit Umsätzen von bis zu 99% synthetisiert werden. Mit Ausnahme des wachsartigen Cyclocarbonats **1**, lagen alle CC **2-7** bei Raumtemperatur als unterschiedlich viskose Öle vor. Umsätze und Viskositäten sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Umsätze und Viskositäten der synthetisierten Monomere 1-7.

CC	Spacer	Umsatz [%] ^a	Viskosität [Pa*s] ^b
1	Aliphatisch (Butyl)	89	(wachsartig)
2	Aliphatisch (Hexyl)	95	1
3	Cycloaliphatisch	96	30
4	Cycloaliphatisch	97	40000
5	Neopentylglycol	99	5
6	Polypropylenglycol	85	15
7	Trimethylolpropan	98	300

^a: Umsatzbestimmung über quantitative ¹H-NMR-Spektroskopie

^b: Viskositätsbestimmung mittels eines Rheometers bei 25 °C (Parallelplattenkonstruktion)

Es fällt auf, dass sich die Viskositäten der CC stark voneinander unterscheiden. Darüber hinaus gibt es zum Teil große Unterschiede in den Umsätzen der Transcarbonylierung. Nachfolgend werden diese Größen und deren Zusammenhänge näher untersucht.

3.1.1.1 Einflüsse auf die Viskosität

Applikationsfähige Substanzen müssen, neben einer Reihe von anderen Eigenschaften, auch eine bestimmte Viskosität besitzen. Hierbei können hoch- und niedrigviskose Komponenten separat oder in Kombination bestimmte Voraussetzungen der Matrix oder des gehärteten Materials gezielt erfüllen. Im Hinblick auf eine praktische Anwendung, z.B. ein applizierbares Zweikomponentengemisch (2K) über eine Doppelkammerspritze, ist die Ausgangsviskosität der Substanzen einer der wichtigsten Faktoren. So bestimmt die Viskosität wie schnell und vollständig die Matrix durchmischt und damit homogenisiert werden kann. Ist eine ordentliche Homogenisierung durch, z.B. eine zu hohe Viskosität nicht oder nur unzureichend gegeben, resultiert dies in einer unvollständigen Netzwerkbildung und somit niedriger Qualität des finalen Materials.¹ Außerdem hat die Ausgangsviskosität der einzelnen Komponenten einen großen Einfluss auf die Gesamtviskosität der Matrix. Bei einer Anwendung in der z.B. Mikrorisse versiegelt oder poröse Oberflächen beschichtet werden müssen, ist eine gewisse Fließfähigkeit und damit niedrige Ausgangs- und Gesamtviskosität essenziell. Eine niedrige Gesamtviskosität ermöglicht zudem einen höheren Füllmaterial-Gehalt und gewährleistet eine schnellere Blasenfreisetzung von z.B. Lufteinschlüssen. Bei Anwendungen hingegen, in denen nach der Applikation noch eine Modellierung durchgeführt werden muss, ist eine hohe Gesamtviskosität wichtig.

Die Viskosität einer Substanz wird im Wesentlichen durch das Molekulargewicht sowie inter- und intramolekulare Wechselwirkungen beeinflusst.¹ Somit sind diese molekularen Eigenschaften bei viskositätsabhängigen Systemen von großer Bedeutung. Wird ein Glycidylether mit CO₂ transcarbonyliert und daraus ein entsprechendes CC erhalten, so ist ein Viskositätsanstieg zu verzeichnen. Dieser Effekt wird besonders deutlich, wenn man di-, tri- und polyfunktionalisierte Edukte in CC umsetzt. Ein möglicher Grund für die Viskositätszunahme könnte in der Polarität der CC liegen, welche durch die CO₂ Addition und der entstehenden Carbonylgruppe erhöht wird.⁵⁴ Dies wurde auch bei den hier synthetisierten CC beobachtet. Eine Ausnahme bildet die Umwandlung von 1,4-Butandiglycidylether in das entsprechende CC **1** und wird ferner unter 3.1.1.3 diskutiert.

3.1.1.2 Molekülstruktur der Cyclocarbonate

Die Molekülstruktur und die damit verbundene molekulare Beweglichkeit der Cyclocarbonate kann einen entscheidenden Einfluss auf die Viskosität haben. Dies lässt sich exemplarisch an CC **2** mit 1 Pa*s und CC **3** mit 30 Pa*s aufzeigen. (Abb. 16) CC **2** verfügt über einen flexiblen Hexylspacer während CC **3** mit einem Cyclohexylspacer ein vergleichsweise starres und molekular unbewegliches Gerüst besitzt. Auch das Molekulargewicht der CC kann einen Einfluss auf die Mobilität und somit auf die Viskosität haben. Dies kann allerdings bei den hier gezeigten CC nicht beobachtet werden, da die Molekulargewichte sich nicht wesentlich unterscheiden.



Abbildung 16: Molekülstrukturen des aliphatischen CC **2** mit einer Viskosität von 1 Pa*s und des cycloaliphatischen CC **3** mit einer Viskosität von 30 Pa*s.

Wie bereits oben beschrieben, kann die Anzahl der Funktionalitäten ebenfalls einen Einfluss auf die Viskosität haben. Dies lässt sich exemplarisch am trifunktionellen CC **7** mit einer Viskosität von 300 Pa*s aufzeigen. (Abb. 17) Ein möglicher Grund hierfür könnte in der höheren Dichte polarer und viskositätsbestimmender Cyclocarbonatgruppen in der vergleichsweise kleinen Struktur von CC **7** liegen. Difunktionelle CC, wie z.B. **2**, **3**, **5** und **6** hingegen besitzen Viskositäten von ≤ 30 Pa*s.

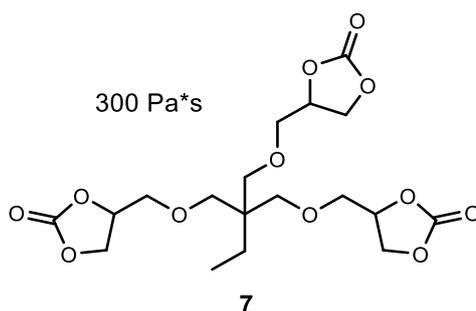


Abbildung 17: Darstellung der Molekülstruktur des trifunktionellen CC **7** mit einer Viskosität von 300 Pa*s.

3.1.1.3 Nebenprodukte

Bei den hier verwendeten Glycidylethern handelte es sich um technische Produkte mit vergleichsweise niedrigen Epoxid-Werten. Eine Ausnahme bildet 1,4-

Butandiglycidylether, welches als einziges Edukt mit einer vergleichsweise hohen Reinheit von >95% verwendet wurde. Die Transcarbonylierung des niedrigviskosen 1,4-Butandiglycidylethers führte zum Erhalt eines wachsartigen Produktes CC 1. Alle anderen verwendeten Glycidylether und erhaltenen CC, unabhängig von Spacer und Funktionalität, lagen jedoch als unterschiedlich viskose Öle vor. Die starke Viskositätszunahme konnte während der Synthese beobachtet werden. Das Reaktionsgemisch erstarrte während der Synthese bei 85 °C nach Erreichen eines Umsatzes von ca. 89% und war auch nach Erhöhung der Reaktionstemperatur auf bis zu 100 °C nicht wieder zu verflüssigen. Dieser Effekt war so stark, dass die Transcarbonylierung des 1,4-Butandiglycidylethers durch den Viskositätsanstieg limitiert war. ¹H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten, dass das erhaltene Produkt mit wachsartiger Konsistenz noch ein Rest-Epoxidgehalt von ca. 6% beinhaltete. (Abb. 18)

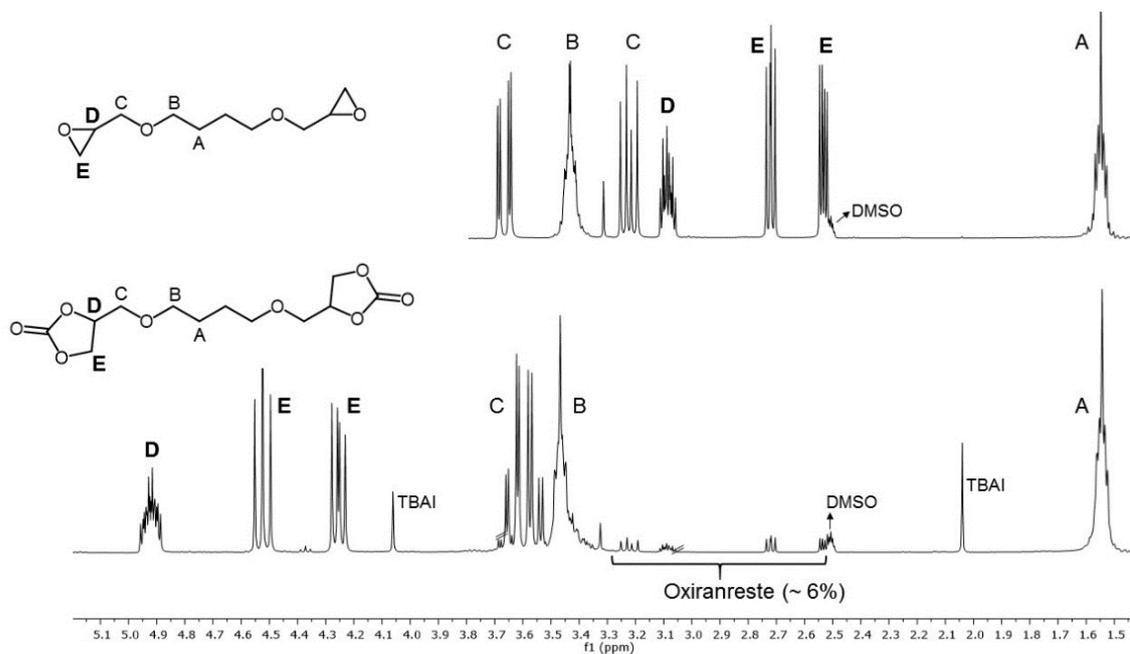


Abbildung 18: 300 MHz ¹H-NMR Spektren von 1,4-Butandiglycidylether (oben) sowie CC 1 (unten).

Dies lässt die Annahme treffen, dass Ausgangsverbindungen mit einem besonders hohen Epoxid-Gehalt, wie z.B. 1,4-Butandiglycidylether, zu viskoserem bzw. wachsartigen CC Produkten tendieren. Die umsatzabhängige Viskositätszunahme hängt mit der CO₂-Addition und der damit verbundenen steigenden Polarität der Komponenten zusammen.⁵⁴ Es ist denkbar, dass dieser Effekt bei Verbindungen mit vergleichsweise kleinen Molekulargewichten, wie auch bei 1,4-Butandiglycidylether, einen entsprechend stärkeren Einfluss auf die Viskosität hat. Alle anderen Cyclocarbonate aus technischen Glycidylethern und damit niedrigeren Epoxid-Werten lagen als unterschiedlich viskose Öle vor. Diese könnten

demnach zu Teilen partiell- und vollständig hydrolysierte Epoxide und somit Hydroxygruppen enthalten. Diese werden bei der Transcarbonylierung mit CO₂ nicht weiter umgesetzt und können somit nicht zum umsatzabhängigen Viskositätsanstieg beitragen. Demgegenüber ist es denkbar, dass die enthaltenen Hydroxygruppen inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden und damit ebenfalls zu einer gewissen Grundviskosität der Glycidylether und der resultierenden CC beisteuern. Anhand des wachsartigen CC **1** und der anderen ölartigen CC, lässt sich vermuten, dass der Polaritätsanstieg durch die Transcarbonylierung einen größeren Effekt auf die Viskosität hat als die inter- und intramolekularen Wechselwirkungen.

Ferner können hydrolysierte- also Hydroxygruppen-haltige Moleküle nicht an weiteren Reaktionen, z.B. bei PHU-Netzwerk-bildenden Reaktionen teilnehmen. Dadurch können partiell hydrolysierte Moleküle als innere- bzw. vollständig hydrolysierte Moleküle als äußere Weichmacher fungieren.

3.1.1.4 Einflüsse von Katalysatoren

Wie unter 3.1.1.3 beschrieben, kann der Umsatz der Epoxide in CC einen Einfluss auf die Viskosität haben. Für die in dieser Arbeit gezeigten CC-Monomere wurde 2,5 mol% TBAI als Katalysator verwendet. Dieser Katalysatortyp und die Katalysatormenge hat im Rahmen von Vergleichsexperimenten besonders effiziente Umsätze erzielt und wurde daher für weitere CC Synthesen verwendet. Zur Synthese von CC können neben Tetraalkylammoniumhalogeniden auch Lewis Säuren, wie z.B. Lithiumbromid (LiBr) genutzt werden. Die Wirkung der verschiedenen Katalysatoren konnte exemplarisch an der Transcarbonylierung von CC **7** demonstriert werden. Tabelle 2 fasst die Umsätze, Reaktionszeiten sowie die verwendete Menge der Katalysatoren TBAI und LiBr zusammen.

Tabelle 2: Vergleich der Katalysatoren TBAI und LiBr zur Transcarbonylierung von CC **7**.

Katalysator	Menge [mol%] ^a	Umsatz [%] ^b	Reaktionszeit [Std.] ^c
TBAI	2,5	98	8
TBAI	10	97	8
LiBr	10	87	24

^a: Bezogen auf die Menge des verwendeten Triglycidylethers

^b: Umsatzbestimmung über quantitative ¹H-NMR-Spektroskopie

^c: Zeitpunkt bei der keine Epoxid Signale mehr im ¹H-NMR-Spektrum zu finden waren

Vergleicht man die experimentellen Daten der Transcarbonylierungen, so fällt auf, dass der Umsatz der Epoxidgruppen mit 87% deutlich niedriger liegt, wenn LiBr als Katalysator verwendet wurde. Durch die Verwendung von TBAI konnte der Umsatz auf 97% bzw. 98% gesteigert werden. Darüber hinaus betrug die Reaktionszeit der Transcarbonylierung bei der LiBr benutzt wurde ca. 24 Stunden, während Reaktionen unter TBAI-Katalyse nach bereits acht Stunden beendet werden konnten. Dies lässt auf eine schwächere katalytische Aktivität des LiBr schließen. Dies wurde auch von Alves *et al.* beobachtet. Demnach zeigen Tetraalkylammoniumhalogenide verglichen mit Kalium- und Natriumhalogeniden, bei der Transcarbonylierung von Epoxiden mit CO₂ eine höhere katalytische Aktivität.⁸ Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass die Verwendung von 2,5 mol% TBAI, im Vergleich zu 10 mol% TBAI, zu einem ähnlichen Ergebnis führt. Dies ermöglicht eine sparsame Verwendung des Katalysators. Die individuelle Aktivität von Katalysatoren hängt dabei von einer Vielzahl von Faktoren ab. Ammoniumsalze mit sperrigen Kationen, z.B. durch große Alkyl-Kettenlängen, weisen wegen der schwächeren elektrostatischen Wechselwirkung zwischen dem Tetraalkylammonium- und Halogenid-Ionenpaar eine höhere Aktivität auf.^{8, 11} Dies kann die Nukleophilie und somit die Reaktivität des Halogenidanions steigern.^{8, 11} Außerdem steigt die katalytische Aktivität der Halogenide in der Reihenfolge Cl⁻ < Br⁻ < I⁻, kehrt sich jedoch um wenn Epoxide mit sterisch anspruchsvollen Resten umgesetzt werden.⁸ Auch die Temperatur hat einen großen Einfluss auf die katalytische Aktivität.^{8, 48}

Arbeiten von Diakoumakos *et al.* zeigen, dass Ammoniumverbindungen auch die Aminolyse von CC katalytisch begünstigen.^{24, 55} Da die im Rahmen dieser Arbeit synthetisierten CC ferner mit Aminen umgesetzt werden sollen, wurden die CC nicht weiter aufgearbeitet. So enthält jede der ferner verwendeten CC-Produkte 2,5 mol% TBAI und wurde bei der Diskussion der Aminolysen berücksichtigt. Bei einer potenziellen Anwendung der CC, z.B. im medizintechnischen Bereich, muss überprüft werden ob und inwiefern der Katalysator aus einem resultierenden Material freigesetzt wird.

3.1.1.5 Weitere Struktur-Eigenschafts-Beziehungen

Besonders kleiner Umsatz des Cyclocarbonats **6**

Es fällt auf, dass der Umsatz des Monomers CC **6** mit 85% vergleichsweise klein war. Betrachtet man das ¹H-NMR-Spektrum des CC, so sind keine weiteren Epoxidsignale mehr auffindbar. Demnach wurden alle Epoxidgruppen des Polypropylenglycoldiglycidylethers verbraucht- aber nur 85% effektiv in CC umgewandelt.

Es ist denkbar, dass die Epoxidgruppen während der Transcarbonylierung z.B. hydrolysiert wurden und im Produkt als vicinale Hydroxygruppen vorlagen. Die Hydrolyse von Epoxidsystemen ist zwar literaturbekannt, liegt jedoch mit 0,1 - 5% niedriger als bei der hier dargestellten Transcarbonylierung.¹ Diese Angabe hängt jedoch unter anderem von dem Typ des Epoxids, Reaktionsbedingungen und weiteren Faktoren ab.

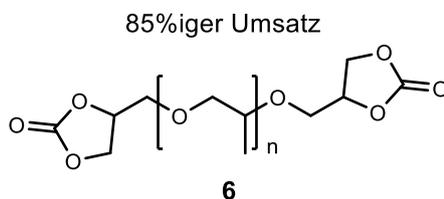


Abbildung 19: Darstellung der Molekülstruktur von CC 6 mit einem Umsatz von 85%.

Besonders hohe Viskosität des Cyclocarbonats **4**

Mit einer Viskosität von ca. 40 kPa*s lag CC **4** als besonders hochviskoses Produkt vor. Die Ausgangsverbindung von CC **4** wird meist als oligomerer Diglycidylether beworben um z.B. in Epoxidharz-Amin-Systemen bestimmte Materialeigenschaften erzielen zu können. Die vergleichsweise hohen Ausgangsmolekulargewichte und die zusätzliche CO₂-Addition-bedingte Polaritätszunahme führen bei der Transcarbonylierung zu einer starken Zunahme der Viskosität. Hinsichtlich der auffällig hohen Viskosität ist auch eine katalysierte Oligomerisation der Glycidylether mit Kohlenstoffdioxid denkbar. Dies kann zur Stande kommen, wenn im Laufe der Transcarbonylierung die anionische Spezies keine intramolekulare Zyklisierung eingeht und stattdessen ein weiteres Epoxid nucleophil addiert.⁶ Folglich kann weiteres CO₂ und Epoxide alternierend aufgebaut werden. Die Oligomerisation bzw. Polymerisation als Nebenreaktion sind von der Art des Katalysators und der Temperatur abhängig. Die hieraus entstehenden Oligocarbonate bzw. Polycarbonate können erheblich zu der Viskosität der Produktmischung beitragen. Die Viskosität im Falle dieses Monomers war hinsichtlich einer potenziellen Zweikomponenten-Anwendung zu hoch und wurde für weitere Untersuchungen daher nicht berücksichtigt.

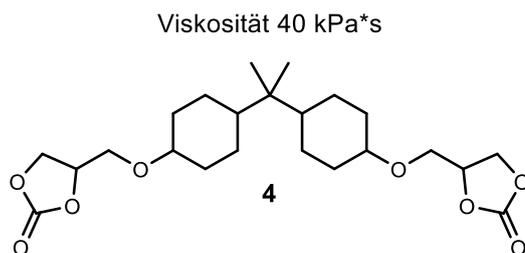


Abbildung 20: Darstellung der Molekülstruktur des CC 4 mit einer Viskosität von 40 kPa*s.

3.1.1.6 Destillation von Glycidylethern

Wie bereits oben beschrieben, können Oligomere von Glycidylethern die Viskosität der gewünschten Produkte beeinflussen. Zudem können Hydrolyseprodukte der Epoxide, vicinale Hydroxygruppen, inter- und intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden und wesentlich zur Viskositätszunahme des Produktes beitragen. Eine fraktionierte Vakuumdestillation der technischen Glycidylether-Produktgemische gilt daher als besonders interessant. Somit könnten die entscheidenden Glycidylether von den viskositätsbestimmenden Hydrolyseprodukten und Oligomeren getrennt werden. CC 7 gilt wegen der Trifunktionalität für weitere Untersuchungen als besonders interessant, besitzt mit $300 \text{ Pa}\cdot\text{s}$ jedoch eine vergleichsweise hohe Viskosität. Daher wurde das Ausgangsprodukt von CC 7, 1,1,1-Trimethylolpropantriglycidylether in einer fraktionierten Vakuumdestillation bei $260 \text{ }^\circ\text{C}$ und einem Druck von $5 \times 10^{-2} \text{ mbar}$ untersucht. Das Resultat dieses Experiments wird in Abb. 21 anhand von $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Ausgangsprodukts und des Destillats dargestellt.

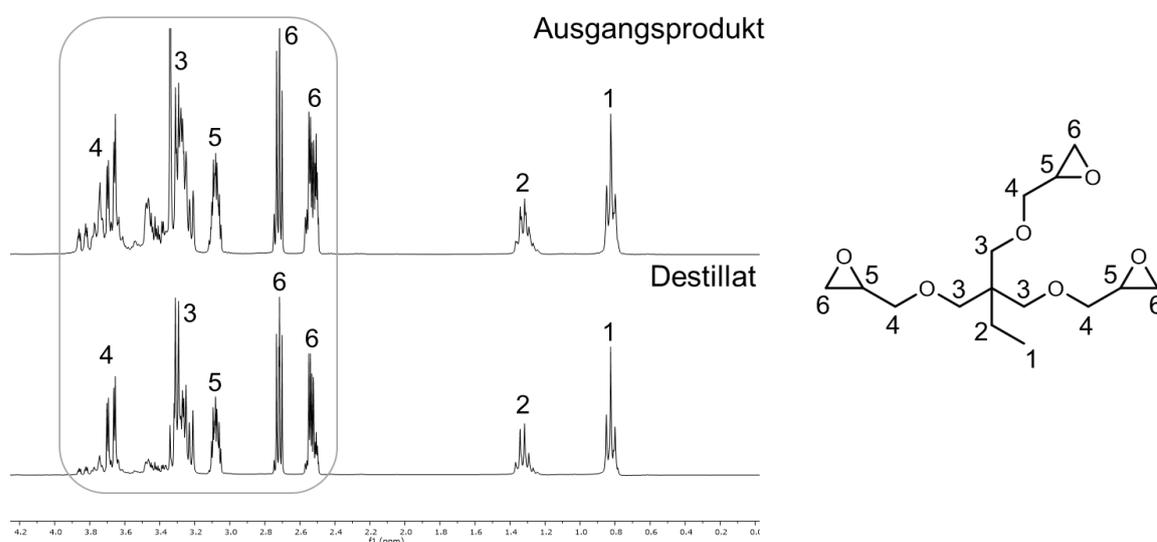


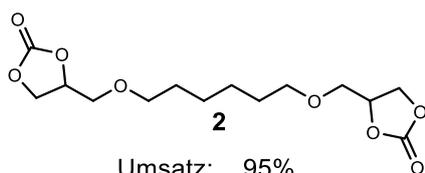
Abbildung 21: 300 MHz $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von 1,1,1-Trimethylolpropantriglycidylether als unbehandeltes Ausgangsprodukt (oben) und als Destillat (unten) nach einer Vakuumdestillation (Ölbad-Temperatur: $260 \text{ }^\circ\text{C}$, Druck: $5 \times 10^{-2} \text{ mbar}$).

Die Spektren zeigen lediglich eine Verschärfung der Signale im umrahmten Bereich (2,5-3,8 ppm). Die Signalverschärfung kann ein Indiz für einen gesenkten Oligomeranteil sein. Der Epoxid-Gehalt des Destillats lag nur vernachlässigbar höher als der des Ausgangsprodukts. Zudem war die Viskosität des Destillats mit der Viskosität des Ausgangsprodukts vergleichbar. Daher gilt die fraktionierte Vakuumdestillation in

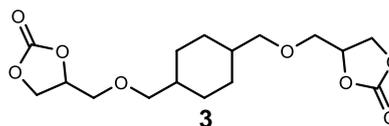
Anbetracht der nötigen hohen Temperaturen und des kleinen Drucks als ineffizient und wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter genutzt.

Zwischenfazit

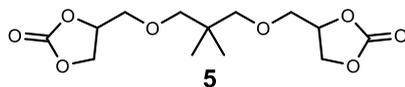
In diesem Abschnitt konnte gezeigt werden, dass verschiedene di- und trifunktionelle Cyclocarbonat-Monomere mittels katalytischer Transcarbonylierung synthetisiert werden konnten. Nach Optimierung literaturbekannter Reaktionsbedingungen, konnte die Synthese bei einer Reaktionstemperatur von 85 °C, bei Atmosphärendruck und lösemittelfrei durchgeführt und entsprechende CC mit Umsätzen von bis zu 99% erhalten werden. Dabei weichten die Viskositäten und Umsätze der CC teilweise stark voneinander ab. Es konnte gezeigt werden, dass die Viskosität von Molekülstrukturen, Hydrolyseprodukten, Katalysatoren und hochmolekularen Oligomeren abhängen kann. Da es sich bei den hier verwendeten Glycidylethern um technische Produkte handelt und keine hochreinen Referenzprodukte zum Vergleich der physikalischen Eigenschaften verwendet wurden, sind die genauen Einflüsse auf die Viskosität nicht genau definierbar. Mit den hier untersuchten Faktoren konnten jedoch wichtige Indizien für die Gründe der unterschiedlichen Viskositäten festgehalten und veranschaulicht werden. Es ist denkbar, dass die Viskositäten der Glycidylether und der entsprechenden CC von mehreren der oben genannten Einflüsse gleichzeitig abhängt. Im Hinblick auf eine potenzielle Anwendung und unter Berücksichtigung niedriger Viskositäten, Funktionalitäten und Molekülstrukturen galten CC **2**, **3**, **5**, **6** und **7** als besonders interessant und werden im nächsten Kapitel weiter untersucht. (Abb. 22)



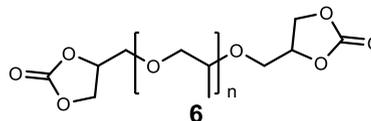
Umsatz: 95%
Viskosität: 1 Pa*s



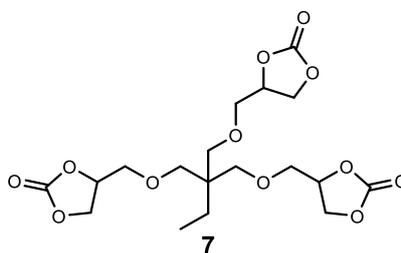
Umsatz: 96%
Viskosität: 30 Pa*s



Umsatz: 99%
Viskosität: 5 Pa*s



Umsatz: 85%
Viskosität: 15 Pa*s



Umsatz: 98%
Viskosität: 300 Pa*s

Abbildung 22: Darstellung der CC 2, 3, 5, 6 und 7. Diese CC wurden aufgrund kleiner Viskositäten, hohen Umsätzen und interessanten Molekülstrukturen für die weitere Untersuchung ausgewählt.

3.1.2 Polyhydroxyurethane

In diesem Abschnitt der Arbeit werden die synthetisierten CC mit kommerziell erhältlichen Aminen umgesetzt. Die lösemittelfreie Vermischung von di- und trifunktionellen CC und Aminen führt zur Reaktion und der damit verbundenen Bildung vernetzter Polyhydroxyurethane (PHU). Diese hochmolekularen Netzwerke können als gehärtete Materialien erhalten werden. Nachfolgend werden Ergebnisse der aminolytischen Härtung synthetisierter CC, hinsichtlich Reaktivität, Härtungs- und Materialeigenschaften diskutiert. Die Untersuchung der CC, Amine und PHU wurde hinsichtlich einer realen Anwendung als applizierbares Zweikomponentensystem durchgeführt.

3.1.2.1 Anforderungen und Bedingungen an Cyclocarbonat-Amin-Systeme

Ausgehend von einer applikationsfähigen Anwendung der Cyclocarbonate sind bestimmte Anforderungen und Bedingungen zu berücksichtigen. Zum einen sollten, neben der niedrigen Ausgangsviskosität der CC, auch die Viskosität der Amine klein sein, um eine zügige Durchmischung beider Komponenten gewährleisten zu können. Darüber hinaus soll die Homogenisierbarkeit der Mischungen unter Berücksichtigung der Polaritäten gegeben sein. Da es sich bei der Umsetzung der Cyclocarbonate um eine Polyaddition handelt, ist eine präzise stöchiometrische Zusammensetzung der zu reagierenden Gruppen essenziell, um hohe Molekulargewichte und damit eine vollständige Härtung zu gewährleisten. Praktisch betrachtet, kann dies zu einer Herausforderung führen. Verwendet man Cyclocarbonat-Amin-Gemische z.B. in einem Gießharzverfahren, so können die Komponenten genau abgewogen, vermischt und anschließend in eine Form gegossen werden, wo diese aushärten. Eine schnellere, direktere und präzisere Anwendung der härtenden Matrix ist durch die Verwendung von Doppelkammerspritzen möglich. Diese Zweikomponenten-Methode wird in vielen Bereichen z.B. in der Baustoffindustrie oder in der Medizin verwendet. Hinsichtlich der Polyadditionsreaktion müssen hierfür beide Komponenten unter Berücksichtigung der Stöchiometrie, Volumina und Funktionalisierungsdichte aufeinander abgestimmt und auf die apparative Dimension der Doppelkammerspritze adaptierbar sein. Des Weiteren gelten viele der kommerziell erhältlichen di- oder multifunktionellen Amine, anders als CC, als gesundheitsbedenklich. So müssen, im Hinblick auf eine z.B. medizinische Anwendung, die Toxizität der Amine beachtet werden.

3.1.2.2 Erste Einblicke in die Härtung von Cyclocarbonat-Amin Mischungen

In den ersten Studien zu CC-Amingemischen sollten CC **7** und zwei strukturell unterschiedliche Aminkomponenten exemplarisch zur Reaktion gebracht werden. Ziel

hierbei war es, das grundlegende Verhalten der Komponenten, wie z.B. Mischbarkeiten, Reaktionsgeschwindigkeiten und resultierende PHU-Materialeigenschaften abzuschätzen. Hierzu eignete sich zum einen das difunktionelle 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin (TODA) und zum Vergleich das trifunktionelle Jeffamine® T-403 (JA T-403) mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von ca. 440 g/mol. Beide Aminkomponenten verfügen über flexible Spacer. In einem ersten Experiment sollten die Komponenten äquimolar bezüglich der funktionellen Gruppen in einem Glasgefäß homogenisiert, diese in ein 40 °C temperiertes Öl-Bad gestellt und die Gelierung bzw. Härtung unter Drehen eines Glasstabes in der Matrix beobachtet werden. Eine Gelierung war erreicht, wenn der Glasstab in der Matrix nicht weitergedreht werden konnte. Die Reaktionen wurden bei 40 °C durchgeführt weil die Aminolyse der CC bei höheren Temperaturen begünstigt ist und dadurch ein eindeutigeres Ergebnis beobachtet werden konnte.¹⁷ Außerdem kann so, hinsichtlich einer potenziellen Anwendung, z.B. in der Medizintechnik, das Verhalten nahe der Körpertemperatur bei 37 °C abgeschätzt werden. Die Reaktion und die resultierenden PHU werden in Abbildung 23 veranschaulicht.

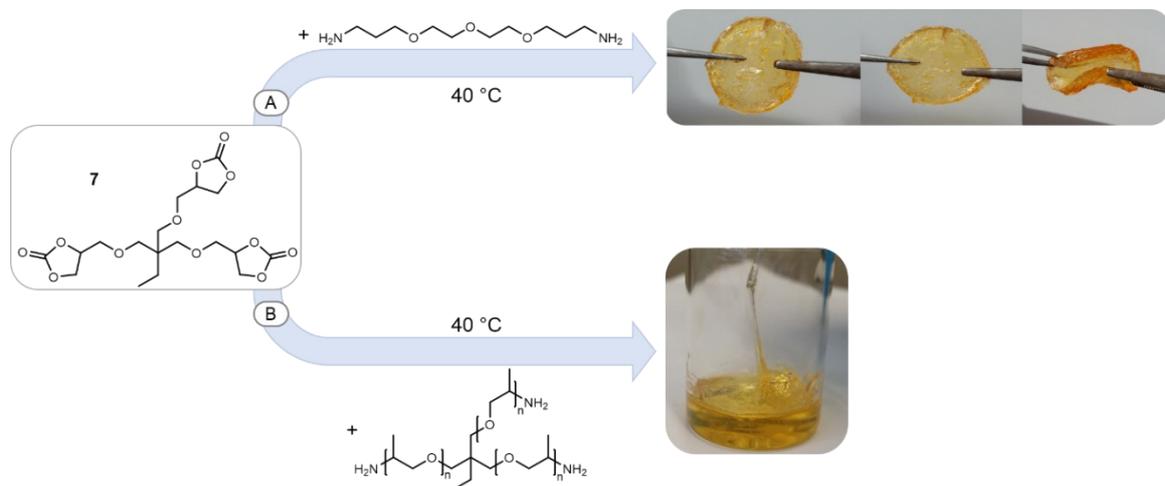


Abbildung 23: Äquimolare Umsetzung von CC 7 mit TODA (A, oben) und JA T-403 (B, unten) bei 40 °C.

Die Umsetzung von CC 7 mit TODA führte nach neun Stunden bei 40 °C zu einem elastischen, vollständig ausgehärteten PHU (Abb. 23, A). Dabei betrug die Gelierzeit ca. eine Stunde. Bei der Umsetzung von CC 7 mit JA T-403, stieg lediglich die Viskosität der Matrix an. (Abb. 23, B) Eine Gelierzeit konnte nicht definiert werden. Nach 12 Stunden konnte keine weitere Veränderung der Mischung beobachtet werden. Dabei fiel auf, dass das trifunktionelle und damit vernetzende Aminmonomer nicht zu einer schnellen Härtung führte. Ein Grund dafür könnte in den benachbarten Methylgruppen der Amine liegen.

Durch sterische Hinderung ist die Aminolyse der CC herabgesetzt, läuft unvollständig ab und führte hier zu einer nicht formstabilen, zähen Matrix. Das erhaltene PHU aus der Umsetzung von TODA und CC **7** wiederum, lag als elastisches Material vor. Für einen tieferen Einblick in das PHU-Netzwerk eignet sich die Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie (FT-IR) besonders gut. In Abbildung 24 werden FT-IR-Spektren von TODA (A, oben), CC **7** (B, mittig) und des resultierenden PHU (C, unten) gezeigt.

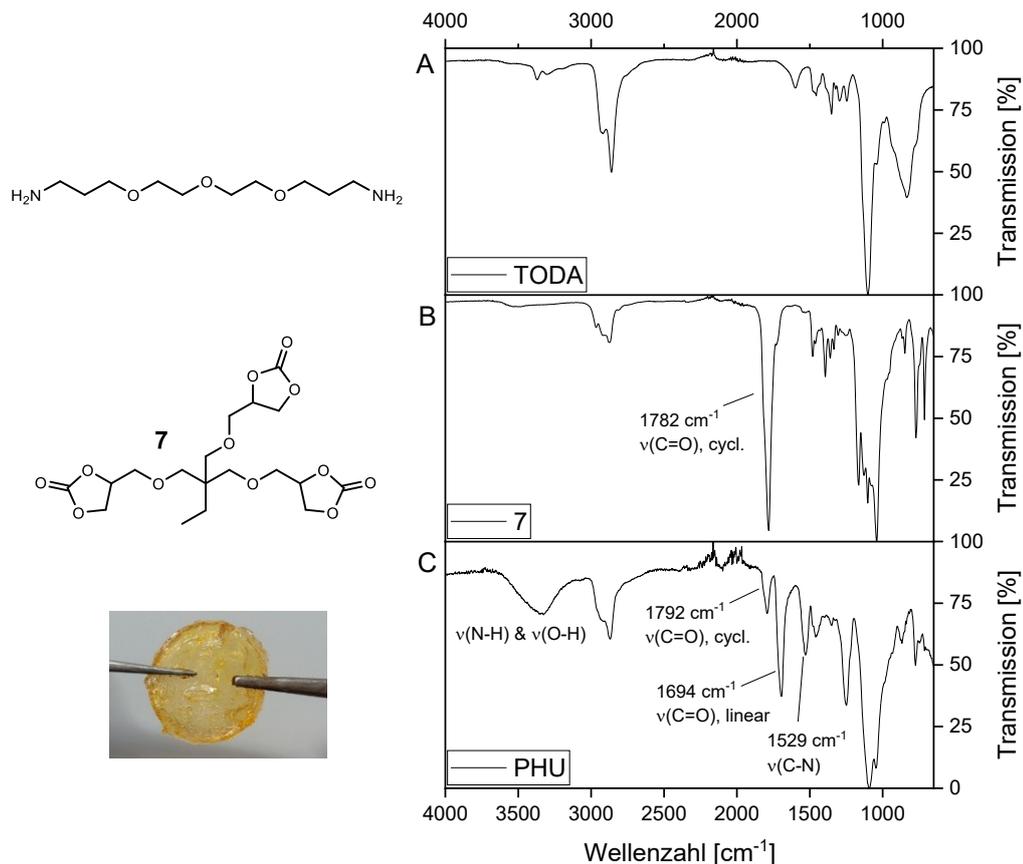


Abbildung 24: Gestaffelte FT-IR Spektren von TODA (A, oben), CC **7** (B, mitte) und des resultierenden PHU (C, unten).

Im Spektrum von CC **7** (B) ist die charakteristische Valenzschwingung der Carbonylgruppe des Cyclocarbonats bei 1782 cm^{-1} zu erkennen.⁵⁶ Diese Valenzschwingung erscheint im Spektrum des PHU (C) bei 1792 cm^{-1} deutlich schwächer. Dies ist ein erstes Indiz für den Verbrauch der Cyclocarbonatgruppen von **7**. Die bei der Aminolyse der Cyclocarbonatgruppen entstehenden Hydroxyurethangruppen können über die intensive Valenzschwingung der Carbonylgruppe bei 1694 cm^{-1} und der Valenzschwingung der C-N-Schwingung bei 1529 cm^{-1} charakterisiert werden.⁵⁶ Zudem erscheint ein breites Signal um 3400 cm^{-1} welches sich der Valenzschwingungen von N-H- und O-H-Bindungen der

Hydroxyurethangruppen zuordnen lässt.⁵⁶ Diese Ergebnisse zeigen, dass CC 7 zu vermutlich großen Teilen aminolytisch zu Hydroxyurethanen umgesetzt wurden und dabei ein kleiner Rest des CC im PHU eingeschlossen bleibt. Für einen optimalen PHU-Netzwerkaufbau müssen alle stöchiometrisch eingesetzten funktionellen Gruppen umgesetzt werden.

Zwischenfazit

Es konnte gezeigt werden, dass die Wahl der molekular verschiedenen Reaktionspartner große Effekte auf die Aminolyse und auf die Materialeigenschaften der PHU hatte. TODA konnte demnach als reaktive Komponente mit moderaten Härtingszeiten eingesetzt werden. Das aus der Umsetzung von TODA und CC 7 entstehende PHU verfügte über elastische Materialeigenschaften. Der Zusammenhang zwischen der Härtingseigenschaft und der Molekülstruktur der eingesetzten Monomere wurde bei vergleichbaren Epoxidharz-Amin-Systemen beschrieben.¹ Demnach hat die Flexibilität der Molekülstrukturen sowie die Distanz der Netzwerkknoten einen großen Einfluss auf die Härtinggeschwindigkeit und der Härte des resultierenden Materials.¹ FT-IR-Untersuchungen zeigten, dass ein Teil der Cyclocarbonatgruppen zu Hydroxyurethangruppen umgesetzt werden konnten. Die Umsetzung des CC 7 und des flexiblen trifunktionellen JA T-403 konnte aus sterischen Gründen zu keinem formstabilen PHU umgesetzt werden. Eine Verwendung des JA T-403 als kinetisch verlangsamende Komponente oder als Weichmacher wäre denkbar.

3.1.2.2.1 Einflüsse auf Materialeigenschaften von Polyhydroxyurethanen

Nach den ersten Härtingstests sollten nachfolgend weitere CC und Amine hinsichtlich des Reaktions- und Härtingvermögens der resultierenden PHU untersucht und diskutiert werden. Zusätzlich sollte bei den Experimenten ein 1:1-Volumenverhältnis bei gegebener Äquimolarität der Cyclocarbonat- und Amingruppen berücksichtigt werden. Dies ist bei praktischen Anwendungen, z.B. in Doppelkammerspritzen nötig, damit die Komponenten volumenäquivalent und damit gleichzeitig stöchiometrisch appliziert werden können. Des Weiteren sollte im Hinblick auf eine praktische Anwendung auch eine niedrige Gesamtviskosität der CC-Amingemische eingestellt werden. So sollten nachfolgend untersuchte Komponenten eine geringe Ausgangs- und Gesamtviskosität, Volumenäquivalenz und stöchiometrische Zusammensetzung besitzen und zu moderat-elastischen PHU führen. Die Einstellung der gewünschten Eigenschaften lassen sich

besonders gut durch die Formulierung von verschiedenen CC- und Amin Mischungen einstellen. So wurden CC-Amin-Matrices verschiedener Monomerzusammensetzungen unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte in einem Glasbehälter gemischt, bei 40 °C zur Reaktion gebracht und die resultierenden Materialeigenschaften beobachtet. Als Ausgangsverbindungen der CC wurden niedrigviskoses CC **5** und trifunktionelles CC **7** mit einem multifunktionellen verzweigten Polyethylenimin ($\overline{M}_w \sim 700$ g/mol) (VPEI) sowie dem reaktionsträgen und verlangsamenen Jeffamine T-403 ($\overline{M}_w \sim 440$ g/mol) (JA T-403) umgesetzt. (Abb. 25) Die angestrebten Parameter sollten durch die Variation einzelner Komponenten eingestellt werden.

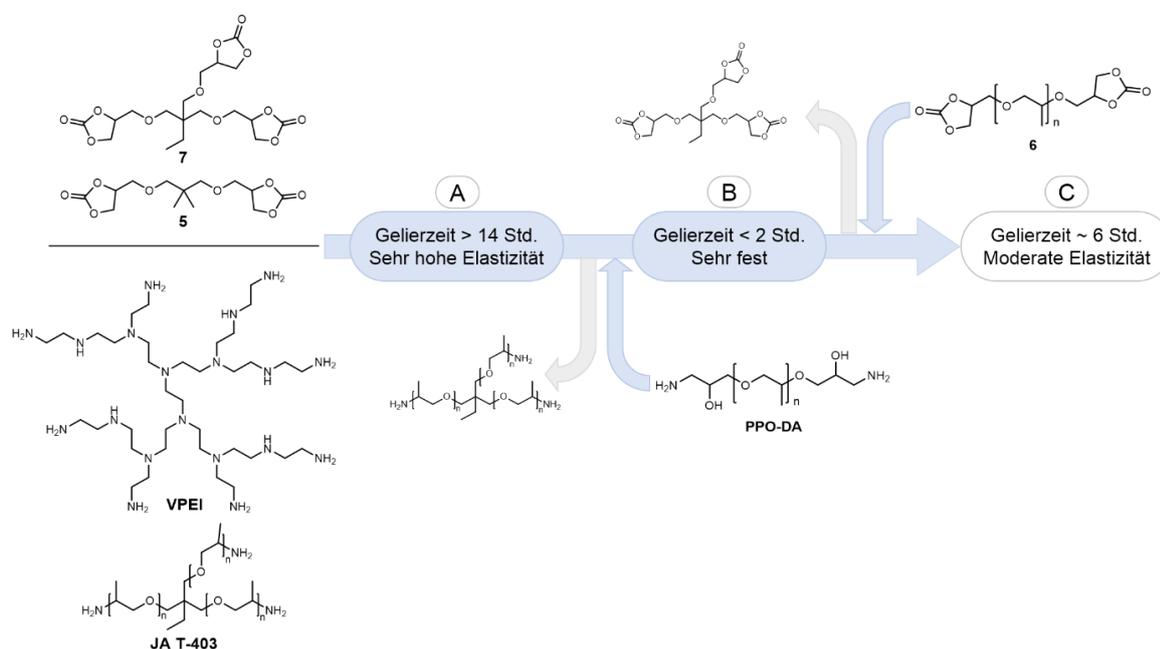


Abbildung 25: Schematische Darstellung der Testreihe zur Ermittlung geeigneter CC-Amin-Formulierungen.

Bei der Umsetzung der Ausgangskomponenten CC **5**, CC **7**, VPEI und JA T-403 lagen die erfassten Gellzeiten bei ca. 14 Stunden und führten zu PHU mit sehr hohen Elastizitäten. (Abb. 25, A) Zur Senkung der Elastizität wurde das reaktionsträge JA T-403 mit dem reaktiveren, kommerziell erhältlichen Polypropylenoxid-diamin ($\overline{M}_w \sim 650$ g/mol) (PPO-DA) ersetzt. Die abgeänderten, mit PPO-DA versetzten Matrices besaßen in einer Reihe neuer Gellzeitbestimmungen eine zu hohe Gesamtviskosität, und führten zu sehr festen, brüchigen PHU. (Abb. 25, B) Um die Gesamtviskosität zu senken und ein elastischeres Material zu erhalten, wurde das trifunktionelle und hochviskose CC **7** gegen das niedrigviskose difunktionelle CC **6** mit flexiblem Spacer ausgetauscht. Die damit dritte Zusammensetzung, bestehend aus CC **5**, CC **6**, PPO-DA und VPEI führte zu den

Zieleigenschaften. (Abb. 25, C) Die Ausgangs- und Gesamtviskosität sowie die Elastizität des resultierenden PHU lag im moderaten Bereich. Zudem entsprach die Formulierung einer Volumenäquivalenz bei äquimolarer Stöchiometrie. Hierbei ist zu erwähnen, dass die verwendeten CC 2,5 mol% des Katalysators TBAI beinhalteten, der für die Transcarbonylierung dieser Monomere eingesetzt wurde. Dieser könnte auch die Aminolyse der CC begünstigen.⁵⁵

Zwischenfazit

Im Rahmen der ersten Härtungsstudien konnte gezeigt werden, dass unter Berücksichtigung praxisorientierter Bedingungen, CC-Amin Gemische gemäß den Zieleigenschaften formuliert und zur Reaktion gebracht werden können. Es konnten somit Einflüsse der strukturell verschiedenen CC und Amine veranschaulicht und damit zusammenhängende Materialeigenschaften diskutiert werden. Diese sind ein wesentlicher Bestandteil von anwendungsorientierten Kunststoffen, die für zielgerichtete Funktionen bestimmte Materialeigenschaften besitzen müssen.

3.1.2.3 Rheologische Experimente

Bei den zuvor beschriebenen einfachen Härtungsexperimenten konnte das Reaktionsverhalten untersucht und erste Zusammenhänge zwischen Funktionalität, Struktur, Gellierzeit und Materialeigenschaften der Komponenten gezogen werden. Für ein tieferes Verständnis dieser Zusammenhänge wurden ausgewählte CC und Amine nachfolgend rheologisch untersucht. Das Ziel hierbei lag in der Beobachtung von Zusammenhängen, welche ferner für eine reale Anwendung, z.B. als 2K-System in einer Doppelkammerspritze genutzt werden könnten.

Hierzu sollten die CC **2**, **3**, **5** und **7** verwendet werden. (Abb. 26) Durch die Tri- (**7**) und Difunktionalität (**2**, **3** und **5**), unflexible (**3**) und flexible Spacer (**2** und **5**) könnten so genauere Rückschlüsse auf Struktur-Materialeigenschaft-Beziehungen gezogen werden. Zur Aminolyse dieser CC sollten verschiedene Amine verwendet werden, um zunächst eine Vergleichbarkeit der Systeme untereinander und ferner auch eine Adaption für applikationsfähige Mischungen aufzuzeigen. Für die rheologischen Untersuchungen sollten die Komponenten unter äquimolarer Berücksichtigung der funktionellen Gruppen vermischt und auf einen 35 mm Parallelplattenaufbau eines Rheometers zur oszillatorischen Messung des Speichermoduls G' , Verlustmoduls G'' und dynamischen Viskosität $|\eta^*|$ aufgetragen werden. Aus diesen Größen wurden die Gellierzeit t_{gel} und die Topfzeit t_{pot} bestimmt. Diese gelten als Schlüsselparameter härterer Systeme, wie sie auch z.B. bei industriellen Epoxidharzsystemen genutzt werden.

Die Gelierzeit beschreibt die Zeit, die für den Übergang vom Sol zum Gel benötigt wird. Diese ist als zeitabhängiger Schnittpunkt von Speicher- und Verlustmodul definiert. Bei der Gelierzeit liegt das Material als viskoelastisches Gel vor. Die Topfzeit hingegen definiert die Zeit, bei der das Gemisch eine bestimmte Viskosität erreicht. Diese Größe stellt die Verarbeitbarkeitsgrenze der Matrix dar und ist z.B. für eine post-applizierte Bearbeitung, wie Modellierungen oder Nachverbesserungen wichtig. Für die hier dargestellten PHU wurde eine Grenzviskosität von 300 Pa*s definiert. Da reaktive Systeme meist über die Gelierzeit hinaus weiter härten, wurde in diesen Studien auch die Nachhärtung der Matrices untersucht. Der Speichermodul G' bei 12 Stunden wurde als die finale Härte des Materials definiert. War bei 12 Stunden noch kein Plateau des Speichermoduls erkennbar, wurden die Matrices darüber hinaus weiterbeobachtet und entsprechend diskutiert.

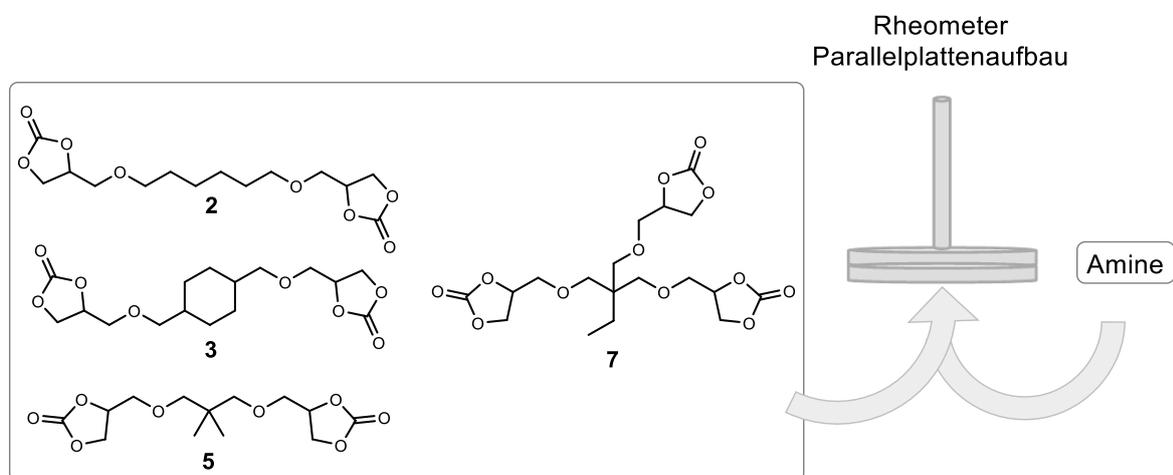


Abbildung 26: Rheologische Untersuchung der Reaktion zwischen den Cyclocarbonaten 2, 3, 5 und 7 und Aminen sowie der resultierenden PHU.

3.1.2.3.1 Rheologische Modellstudien der Cyclocarbonate mit TAEA

Für erste rheologische Untersuchungen wurden CC **2**, **3**, **5** und **7** mit Tris-(2-aminoethyl)amin (TAEA) umgesetzt. (Abb. 27) Dieses trifunktionelle Amin dient mit der hohen Reaktivität gegenüber Cyclocarbonaten, hohen Reinheit <98%, guten Mischbarkeit mit den CC und der einfachen Handhabung als Modellkomponente. Somit konnten erste Rückschlüsse auf das rheologische Verhalten der PHU gezogen, unter den CC verglichen und diskutiert werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass TAEA hinsichtlich einer potenziellen Anwendung nicht in Betracht gezogen werden kann, da es zum einen als gesundheitsbedenklich gilt und zum anderen eine ungeeignete besonders hohe Funktionalisierungsdichte besitzt.

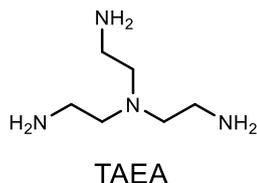


Abbildung 27: Tris-(2-aminoethyl)amin (TAEA) als trifunktionelle Modellkomponente für rheologische Untersuchungen.

Die rheologischen Studien wurden bei 40 °C durchgeführt. Grund hierfür ist die begünstigte Aminolyse der CC bei höheren Temperaturen.¹⁷ Außerdem können hinsichtlich einer potenziellen Anwendung, z.B. in der Medizintechnik, das Verhalten nahe der Körpertemperatur bei 37 °C abgeschätzt werden. Die Ergebnisse der rheologischen Messungen sind in Tabelle 3 dargestellt. Zusätzlich wurden Glasübergangstemperaturen T_g der gehärteten PHU mittels Differential Scanning Calorimetry (DSC) gemessen, um zusätzliche Einblicke in die Netzwerkstrukturen erhalten zu können.

Tabelle 3: Rheologische Ergebnisse der Härtung von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40 °C: Gelierzeit, Topfzeit und Härte sowie Glasübergangstemperaturen der resultierenden PHUs mittels DSC.

CC	Gelierzeit [Min]	Topfzeit [Min] ^a	G' Härte [Pa] ^b	T_g [°C] ^c
2	215	15	$4,5 \times 10^5$	9
3	154	4	$4,1 \times 10^6$	32
5	932	19	4×10^5	22
7	39	0,3	$1,3 \times 10^7$	50

^a: Zeit bei $\eta = 300 \text{ Pa}^* \text{ s}$, ^b: G' bei $t = 12 \text{ Std.}$ mit Ausnahme von CC **5**: G' bei t_{gel} , ^c: Mittels DSC bestimmt.

Gelierzeit

Die Ergebnisse zeigen, dass das trifunktionelle CC **7**, im Vergleich zu den difunktionellen CC **2**, **3** und **5**, mit 39 Minuten eine schnellere Gelierung erreicht. Dies ist auf einen höheren Vernetzungsgrad zurückzuführen, der durch die zusätzliche Cyclocarbonatgruppe gegeben ist. Betrachtet man die Gelierzeiten der difunktionellen CC untereinander, so weicht **5** stark von **2** und **3** ab. Die Gelierzeit übersteigt mit über 15 Stunden zudem die betrachtete Nachhärtungszeit von 12 Stunden. Die zwei Methylgruppen im Spacer von **5** führen zu einer verwinkelten Molekülkonformation und könnten in Gegenwart des Triamins die Bildung von Makrozyklen begünstigen. Diese könnten den Aufbau größerer Netzwerke verhindern und somit zur langsamen Gelierung des Gemisches führen. Eine einfache molekularmechanische Berechnung von **5** zeigt die angenommene bevorzugte Struktur. (Abb. 28)

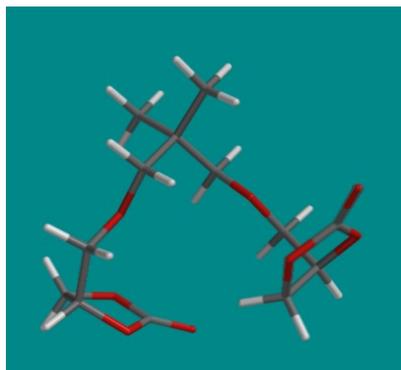


Abbildung 28: Molekularemechanische Darstellung der verwinkelten Molekülstruktur von CC 5 (Berechnet und zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Helmut Ritter). Diese Abbildung wurde in *Polym. Chem.*, 2020,11, 6964-6970 DOI: 10.1039/d0py01172j veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt.²⁸

Topfzeit

Wie erwartet liegt die Topfzeit für CC mit einer hohen Ausgangsviskosität entsprechend kürzer. Außerdem korreliert die Topfzeit mit der Zunahme des Speichermoduls und daher mit der Reaktionsgeschwindigkeit des Systems. Wie unter Abbildung 29 dargestellt, nimmt demnach die Topfzeit, von CC 5 zu 7 deutlich ab. Mit ca. 16 Sekunden liegt die Topfzeit für CC 7 in einem sehr kurzen und unpraktischen Bereich. CC 3 hingegen, besitzt mit ca. vier Minuten eine praktische Topfzeit. Hierbei ist zu erwähnen, dass durch die vorherige Vermischung der Matrices und Auftragung auf den Parallelplattenaufbau ein zeitlicher Verzug besteht, der unter Umständen insbesondere die Topfzeit bei kleinen Werten verfälschen kann.

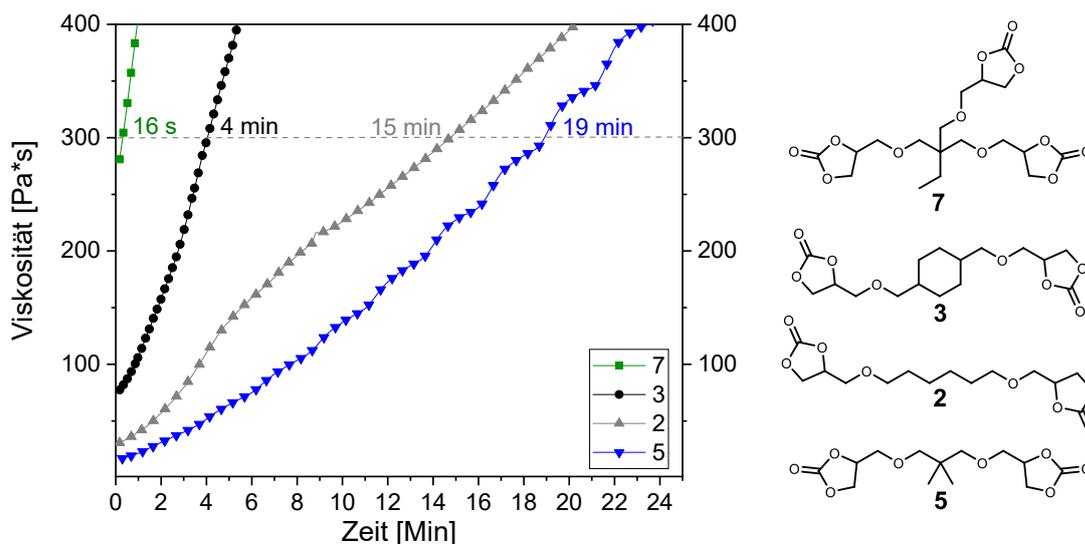


Abbildung 29: Zeitabhängige Viskositätsmessung der Härtung von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C zur Bestimmung der Topfzeit bei 300 Pa*s.

Härtung der PHU

Betrachtet man die Speichermodullage bei $t = 12$ Std., so wird deutlich, dass CC **7** mit $1,3 \times 10^7$ Pa das höchste Plateau erreicht. (Abb. 30) Dies kann mit der dichteren Netzwerkstruktur zusammenhängen, die durch die Trifunktionalität gebildet wird. CC **5** erreicht im Vergleich das niedrigste G' -Plateau welche mit der bereits beschriebenen Ausbildung von Makrozyklen begründet werden kann. Abweichend von den anderen CC, wird die G' -Härte des PHU von **5/TAEA** nicht nach 12 Stunden, sondern zum Zeitpunkt der Gelierung bei 15,5 Stunden festgelegt. Zu diesem Zeitpunkt lag der Speichermodul bereits plateauähnlich abgeflacht, sodass keine weitere Steigerung und demnach keine weitere Nachhärtung mehr zu erwarten war. CC **3** hingegen erreichte ein vergleichsweise hohes G' -Plateau. Dies könnte an dem verhältnismäßig starren cycloaliphatischen Spacer liegen, der Auswirkungen auf die resultierende Netzwerkstruktur haben könnte. Diese Beobachtungen stimmen mit den ermittelten Glasübergangstemperaturen der resultierenden PHU überein. Dementsprechend wird zur Anregung der Kettensegmente in den PHU-Netzwerken mehr Energie benötigt, wenn ein trifunktionelles CC (**7**) verwendet wird und wenn difunktionelle Komponenten starre, z.B. cycloaliphatische Spacer (**3**) besitzen. Diese G' -Härte-Annäherung stimmte auch mit der mechanischen Beschaffenheit der erhaltenen PHU überein. So lag das PHU von **7/TAEA** als sehr festes, unbewegliches Material vor, während PHU von **5/TAEA** lediglich als weiches Gel vorlag.

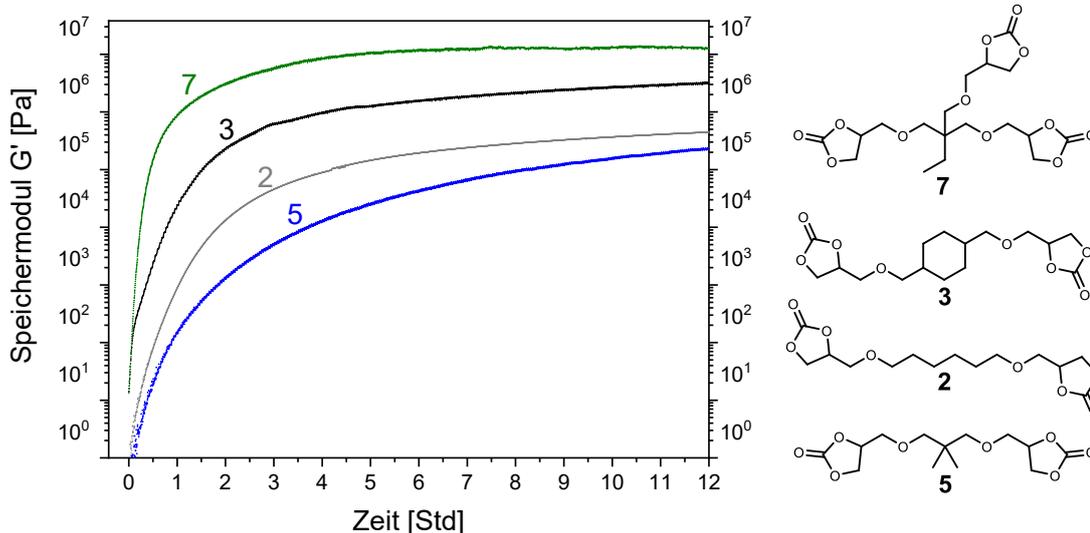


Abbildung 30: Härte der PHU dargestellt über Speichermodul Verläufe von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C .

Zur Überprüfung der resultierenden PHU wurden FT-IR-Spektren aufgenommen. In Abbildung 31 wird das PHU aus CC **2** und TAEA exemplarisch gezeigt. Es ist deutlich zu

erkennen, dass die charakteristische Valenzschwingung der Carbonylgruppen bei 1792 cm^{-1} und damit auch die Cyclocarbonate verbraucht wurden und im Spektrum des PHU nicht mehr zu finden sind. Die aus der Aminolyse der CC entstehenden Hydroxyurethangruppen können über die $\nu(\text{C}=\text{O})$ bei 1694 cm^{-1} charakterisiert werden. Der restlose Verbrauch der CC-gruppen ist hinsichtlich der Polyaddition wichtig und gewährleistet den Aufbau hoher Molekulargewichte.

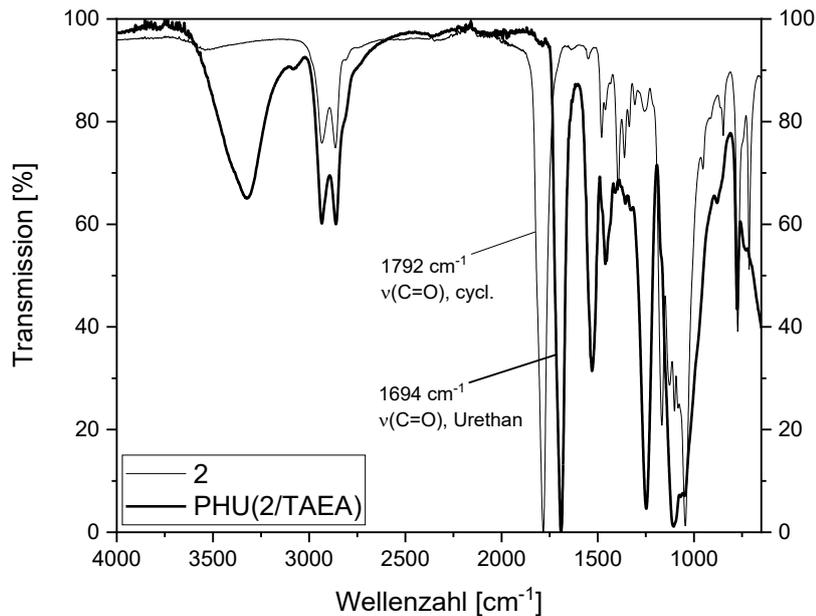


Abbildung 31: Übereinandergelegte FT-IR-Spektren von CC 2 (dünne Linie) und des resultierenden PHU aus CC 2 und TAEA (fette Linie).

Zwischenfazit

Im Rahmen der ersten rheologischen Studien konnten Zusammenhänge zwischen den Funktionalitäten, Molekülstrukturen und des präzisen zeitabhängigen Härungsvermögens aufgezeigt werden. Demnach geliert das trifunktionelle CC **7** besonders schnell und führt zu festen und unbeweglichen PHU. Über die Aminolyse des cycloaliphatischen CC **3** wird deutlich, dass ein starrer Spacer Auswirkungen auf das PHU-Netzwerk haben kann und sich in einer hohen G' -Härte und Glasübergangstemperatur widerspiegelt. Während CC **2** über moderate Härtings- und Materialeigenschaften verfügt, erstreckt sich die Gelierzeit von CC **5** in einen zeitlich verzögerten Bereich und resultiert in einem weichen PHU.

3.1.2.3.2 Mischungen von Cyclocarbonaten

Für anwendungsrelevante Systeme ist die gezielte Einstellung der Ausgangsviskosität und Aushärtungsgeschwindigkeit der zu applizierenden Komponenten essenziell. Im vorherigen Abschnitt wurden die Einflüsse der Molekülstrukturen und Funktionalitäten der eingesetzten Monomere auf das Härtingsvermögen diskutiert. Ein weiterer Parameter zur Beeinflussung des Härtingsvermögens liegt in der Formulierung von Mischungen. Dadurch ist eine gezielte Einstellung bestimmter Eigenschaften möglich und wird daher z.B. auch in der Epoxidharz- und Polyurethan-Anwendung genutzt. Die im vorherigen Abschnitt veranschaulichten Ergebnisse zeigen, dass CC **7** mit TAEA zu einer schnellen Gelierung und zu einem sehr festen Material führt. Allerdings ist die Topfzeit aufgrund der hohen Ausgangsviskosität stark verkürzt. CC **2** mit TAEA hingegen zeigt eine moderate Gelierzeit mit einer vergleichsweise geringen Ausgangsviskosität von $1 \text{ Pa}\cdot\text{s}$. Eine Formulierung dieser Monomere könnte zur zügigen Gelierung mit praktischen Topfzeiten und weniger spröden Materialien führen. Ausgehend hiervon sollten die Auswirkungen der proportionalen Variation von CC **2** und **7** gezeigt werden, wobei CC **7** als Hauptmonomer und **2**, aufgrund der niedrigen Viskosität, als Reaktivverdünner dient. (Abb. 32) Diese CC-Mischungen und TAEA als Modellkomponente sollten bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$ hinsichtlich der Gelierzeit, Topfzeit und Endhärte nach 12 Stunden rheologisch untersucht werden. Zudem sollten die mechanischen Eigenschaften der resultierenden PHU hinsichtlich der Struktur-Eigenschaft-Wechselwirkung diskutiert werden.

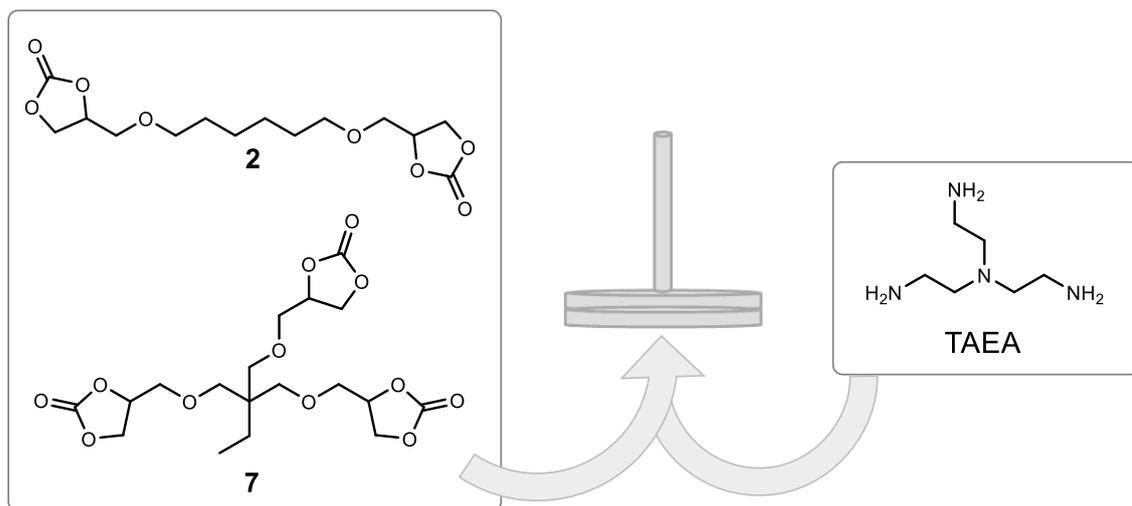


Abbildung 32: Rheologische Untersuchung der Härtung von Cyclocarbonat Mischungen aus 2 und 7 mit TAEA als Amin-Modellkomponente.

Die Reaktion der CC-Mischungen und TAEA wurden rheologisch untersucht und die erhaltenen Ergebnisse in Tabelle 4 erfasst.

Tabelle 4: Rheologische Ergebnisse der Reaktion zwischen variierten CC 2- und 7-Mischungen und TAEA bei 40°C.

2 [%]	7 [%]	Gelierzzeit [Min]	Topfzeit [Min] ^a	G' Härte [Pa] ^b	Tg [°C] ^c
0	100	39	0,3	$1,3 \times 10^7$	50
25	75	63	3	$7,7 \times 10^6$	38
50	50	90	10	$1,4 \times 10^6$	25
75	25	154	17	$6,4 \times 10^5$	15
100	0	215	15	$4,5 \times 10^5$	9

^a: Zeit bei $\eta = 300 \text{ Pa}\cdot\text{s}$, ^b: G' bei $t = 12 \text{ Std.}$, ^c: Mittels DSC bestimmt.

Mit steigendem CC 2 Gehalt konnte die Gelier- und Topfzeit der PHU verlängert werden. Die verlängerte Gelierzzeit konnte auf die weniger verzweigende Netzwerkbildung des difunktionellen CC 2 zurückgeführt werden. Die damit weniger dichten Netzwerke führten zu elastischeren PHU und niedrigeren G'-Härten. Ermittelte Glasübergangstemperaturen der gehärteten PHU bestätigten diesen Effekt. Mit steigendem CC 2 Gehalt sank die Tg von 50 °C bei 0% CC 2 bis 9 °C bei 100% CC 2. Dies ist auf die abnehmende Netzwerkdicke der PHU zurückzuführen. Der Zusammenhang dieser Eigenschaften und der Funktionalität der Monomere wurde für ähnliche Cyclocarbonat- und Epoxid-Systeme in der Literatur beschrieben.^{1, 57} Darüber hinaus konnte für jedes PHU jeweils nur ein Tg ermittelt werden. Dies zeigt, dass beide Monomere CC 2 und 7 vollständig in das PHU-Netzwerk integriert waren und keine Mikrophasentrennung oder Blockcopolymerstrukturen bildeten. Demnach kann CC 2 ideal als Reaktivverdünner und CC 7 als Vernetzer eingesetzt werden, um gewünschte Zieleigenschaften zu erreichen. Dabei ist zu beachten, dass ein hoher Anteil an Reaktivverdünnern, so auch bei Epoxidharzen, zu einer verminderten chemischen Resistenz und verminderten thermischen sowie mechanischen Eigenschaften der gehärteten Materialien führen kann.¹ Andererseits können hohe Ausgangsviskositäten eine vollständige Durchmischung der zu härtenden Komponenten erschweren. Inhomogene Mischungen würden eine unvollständige Netzwerkformation zur Folge haben und damit zu einer verminderten Materialqualität führen.

3.1.2.3.3 Mischungen von Aminen

Wie oben beschrieben, können Härtparameter über die Variation von CC-Mischungen beeinflusst werden. Eine weitere Möglichkeit zur Anpassung der Härtparameter liegt in den zu verwendenden Aminkomponenten. Durch die Verwendung bestimmter Struktureinheiten und Funktionalitäten ist eine weitere Justage möglich. Davon ausgehend, sollten nachfolgend zwei technisch relevante Amine in der Aminolyse der CC rheologisch untersucht werden. Dabei sollte CC 3 aufgrund der hohen Reaktivität und schnellen Gelierzeiten als CC-Modellkomponente dienen. Bei einer

Aminkomponente handelte es sich um ein verzweigtes Polyethylenimin (VPEI) mit einem Molekulargewicht von \sim Mw 700. Diese multifunktionelle Aminkomponente zeichnet sich durch das vernetzende Reaktionsverhalten, einer hohen Funktionalisierungsdichte, hohen Reaktivität gegenüber CC und einer gewissen Hydrophilie aus. Bei der zweiten Aminkomponente handelte es sich um Priamine™ 1071 (PA71). Dieses besteht aus einer Mischung von hydrophoben di- (ca. 75%) und trifunktionellen (ca. 25%) Aminen mit einer vergleichsweise niedrigen Funktionalisierungsdichte.

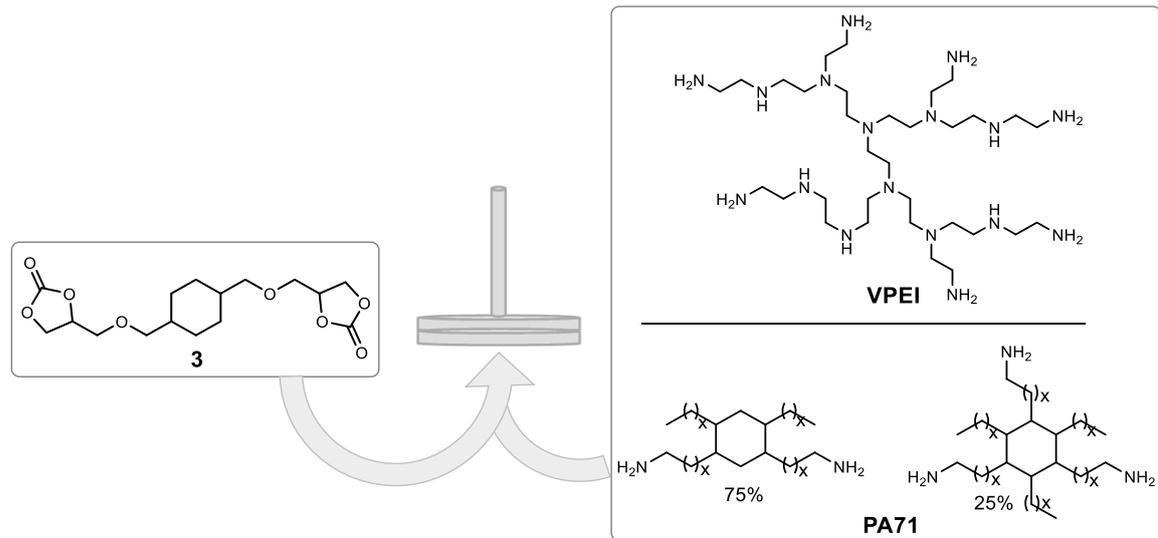


Abbildung 33: Rheologische Untersuchung der Härtung von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC 3 als Modellkomponente bei 40 °C.

Die rheologischen Ergebnisse werden in Tabelle 5 aufgezeigt.

Tabelle 5: Rheologische Ergebnisse der Härtung von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC 3 bei 40 °C.

VPEI [mol%]	PA71 [mol%]	Gelierzeit [Min]	Topfzeit [Min] ^a	G' Härte [Pa] ^b	Tg [°C] ^c
100	0	29	7	$9,9 \times 10^6$	36
75	25	51	9	$2,5 \times 10^6$	-11, 35
50	50	-	-	$3,3 \times 10^3$	-
0	100	-	-	94	-

^a: Zeit bei $\eta = 300 \text{ Pa}^* \text{ s}$, ^b: G' bei $t = 12 \text{ Std.}$, ^c: Mittels DSC bestimmt.

Die Umsetzung von VPEI und CC **3** führte zu einer schnellen Gelierung nach 29 Minuten. Durch die hohe Funktionalisierungsdichte und reaktiven Amingruppen wurden so engmaschige Netzwerke aufgebaut. Bei der Formulierung einer Matrix mit 75 mol% VPEI

und 25 mol% PA71 mit **3** verlängerte sich die Gelierzeit auf 51 Minuten. Der Netzwerkaufbau verläuft weniger vernetzend, wodurch das entsprechende PHU über ein weniger dichtes Netzwerk verfügt. Bei einer 50 mol%/50 mol%-Mischung von VPEI und PA71 mit CC **3** fand keine vollständige Homogenisierung der Aminkomponenten statt. Obwohl G' anstieg und damit eine Reaktion der Komponenten beobachtet werden konnte (Abb. 34), ließ die Phasenseparation der Matrix keine korrekte Auswertung zu. Darüber hinaus gab es keinen rheologisch definierten Übergang vom Sol zum Gel durch Kreuzung von Speicher- und Verlustmodul. Bei 100 mol% PA71 mit CC **3** konnte ebenfalls keine rheologisch definierte Gelierung beobachtet werden. Trotz der beobachtbaren Aminolyse von CC **3** (Abb. 34) konnten keine höhermolekularen Netzwerke aufgebaut werden. Eine enge Netzwerkstruktur ist zudem durch die geringe Funktionalisierungsdichte von PA71 begrenzt.

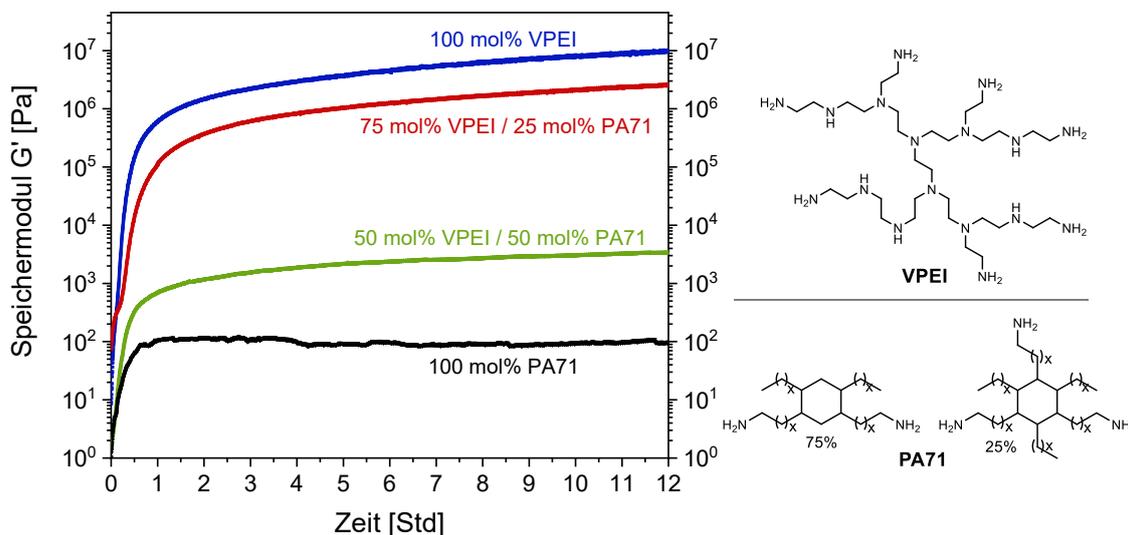


Abbildung 34: Rheologische Untersuchung des Speichermoduls für Härtungen von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC **3** bei 40 °C.

Die rheologischen Ergebnisse zeigen, dass VPEI als reaktive Aminkomponente zur Aminolyse von CC **3** genutzt werden kann und zu einer vergleichsweise kurzen Gelierzeit führt. Diese Gelierzeit konnte durch Zugabe von 25 mol% PA71 verlängert werden. Bei dem 50% VPEI/ 50% PA71-System bilden sich unterschiedliche Phasen der Aminkomponenten aus. Ein Grund hierfür könnte in den unterschiedlichen Polaritäten der Aminkomponenten liegen. Die G' -Plateaus lagen mit abnehmendem VPEI-Gehalt niedriger. Diese Beobachtung stimmte auch mit den mechanischen Eigenschaften der erhaltenen Materialien überein. Je höher der Anteil von PA71, desto elastischer lag das

PHU vor. Im Falle von 100 mol% PA71 mit CC **3** erhält man ein nicht formstabiles Material. Interessanterweise stimmten die Glasübergangstemperaturen für die 100 mol% VPEI-Mischung und die 75 mol% VPEI-Mischung überein. Zudem zeigt die 75 mol% VPEI-Mischung eine weitere zusätzliche Tg bei -11 °C. Es scheint, dass die Verwendung von PA71 zu einer weiteren sekundären thermomechanischen Domäne mit einem flexibleren Netzwerk führt. Diese Domäne benötigt weniger Energie zur Anregung der Kettensegmente. Betrachtet man die erhaltenen PHU unter Verwendung der FT-IR-Spektroskopie genauer, so wird zudem deutlich, dass bei PHU mit einem höheren PA71-Gehalt, der Anteil von restlichem nicht umgesetzten CC **3** höher liegt. (Abb. 35) Dies lässt sich über die C=O-Valenzschwingungen bei 1694 cm⁻¹ für Spektrum **a**, 1782 cm⁻¹ für Spektrum **b** und 1783 cm⁻¹ für Spektrum **c** charakterisieren. Es ist daher denkbar, dass die Reaktivität der PA71-Amingruppen abgesenkt ist. Dies könnte zu einer unvollständigen Aminolyse der CC geführt haben. Eine weitere Begründung für die unvollständige Aminolyse könnte in der inhomogenen Aminmatrix liegen, da die Reaktivität von CC unter anderem von der Löslichkeit der einzelnen Monomere abhängt.²⁴

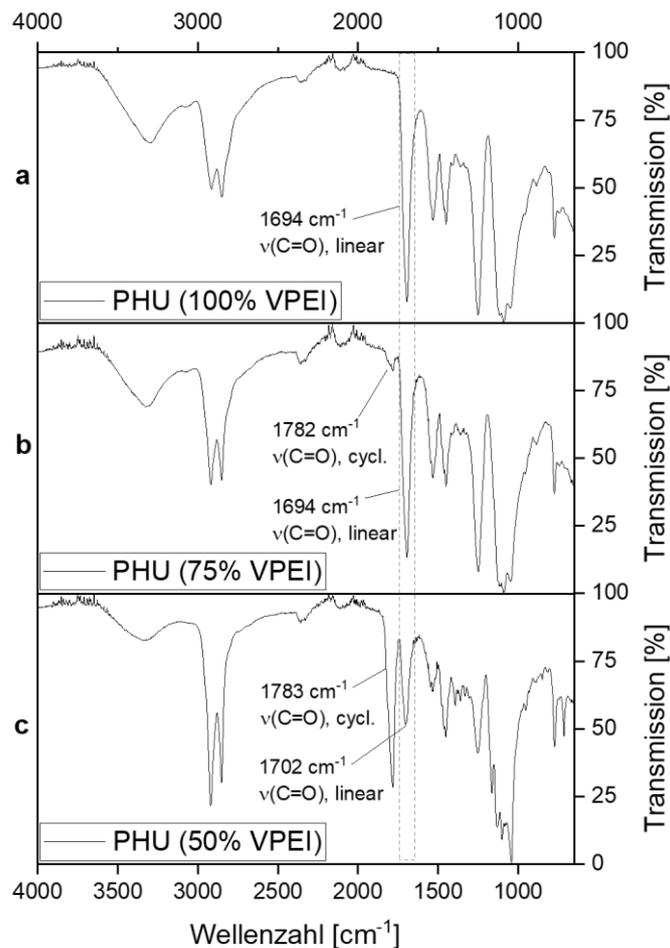


Abbildung 35: FT-IR Spektren der PHU aus VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen mit CC 3. Spektrum 1: 100 mol% VPEI, Spektrum 2: 75 mol% VPEI und Spektrum 3: 50% VPEI.

Zwischenfazit

Es konnte gezeigt werden, dass das Härungsvermögen und die Materialeigenschaften der PHU durch die Wahl der Aminkomponenten beeinflusst werden kann. Hierbei wurden unterschiedliche Funktionalisierungsdichten von zwei technischen Aminen VPEI und PA71 untersucht. Damit konnten die Effekte auf die resultierenden PHU Netzwerke eingeordnet werden. Diese Aminkomponenten wurden unter Berücksichtigung der Mischbarkeit anteilig variiert und eine Verlängerung bzw. Verkürzung der Gelier- und Topfzeiten sowie Erhöhung bzw. Senkung der G' Härten der PHU beobachtet. Da die Verwendung von PA71 zu verlängerten Gelier- und Topfzeiten sowie elastischeren Materialien führte, ist eine Anwendung als Weichmacher bzw. Reaktivverdünner denkbar. Allerdings führte PA71 zur Bildung einer Mikrophasenseparation und damit zu sekundären thermomechanischen Domänen.

3.1.3 Anwendungsorientierte Mischungen von Cyclocarbonaten und Aminen

In diesem Abschnitt sollten CC und Amine hinsichtlich einer praktischen Applikation untersucht werden. Zur Umsetzung dieser Aufgabe sollten die Beobachtungen, Zusammenhänge und rheologischen Ergebnisse zuvor durchgeführter Experimente genutzt werden. Hierzu sollte unter Berücksichtigung der Reaktivität der Komponenten, der Mischungsverhältnisse und der gewünschten Beschaffenheit der PHU entsprechende CC-Amin-Mischungen formuliert werden. Ziel war es, ein zügig aushärtendes, elastisches, aber formbeständiges Material mit einer praktischen Topfzeit und einer moderaten Glasübergangstemperatur zu erhalten.

Cyclocarbonat-Matrix

Die CC-Matrix enthielt 40 Gew.-% von CC **7** als verzweigendes Hauptmonomer und 60 Gew.-% von CC **2** als Reaktivverdünner. Dieses Mischungsverhältnis wurde unter Berücksichtigung der zuvor durchgeführten rheologischen Ergebnisse zusammengestellt:

Im vorherigen Abschnitt (Mischungen von Cyclocarbonaten) wurde gezeigt, dass die Umsetzung von 100 Gew.-% CC **7** mit TAEA zu einer vergleichsweise kurzen und damit vorteilhaften Gelierzeit führte. Durch die Trifunktionalität und damit vernetzenden Eigenschaft wurde ein sehr engmaschiges Netzwerk mit vergleichsweise hoher G'-Härte und Glasübergangstemperatur erhalten. Demnach lag das PHU als ein sehr festes, aber sprödes Material vor. Zudem besaß CC **7** eine hohe Ausgangsviskosität, wodurch die Topfzeit der Matrix stark verkürzt und somit unpraktisch für eine reale Anwendung war. Durch die Beimischung von CC **2** konnten die Härtings- und Materialeigenschaften neu formulierter Matrices angepasst und kontrolliert werden. Durch die kleine Ausgangsviskosität, der Difunktionalität sowie des flexibleren und längeren Spacers von CC **2** konnte so die Gesamtviskosität der Mischung gesenkt und die Netzwerkdicke optimiert werden. Anhand der variierten Massenanteile dieser Experimente und literaturbekannten Einflüssen von Reaktivverdünnern konnte so ein praktisch relevantes Mischungsverhältnis von 40 Gew.-% CC **7** und 60 Gew.-% CC **2** für eine anwendungsorientierte Mischung abgeschätzt werden.

Amin-Matrix

Die Amin-Matrix enthielt 86 mol% VPEI als verzweigendes Hauptmonomer und 14 mol% PA71 als Reaktivverdünner. Dieses Mischungsverhältnis wurde unter Berücksichtigung der zuvor durchgeführten rheologischen Ergebnisse zusammengestellt:

Im vorherigen Abschnitt (Mischungen von Aminen) wurde gezeigt, dass die Umsetzung von 100 mol% VPEI mit CC **3** zu einer kurzen und damit vorteilhaften Gelierzeit sowie zu einem festen und leicht elastischen PHU mit moderater Glasübergangstemperatur führte. Da es sich aber bei VPEI um eine multifunktionelle Aminkomponente mit einer vergleichsweise hohen Funktionalisierungsdichte handelt, wäre eine praktische Anwendung, z.B. über eine Doppelkammerspritze aus formulierungstechnischer Sicht ungünstig. Grund hierfür ist die Polyadditionsreaktion der CC-Amin-Systeme, bei der eine präzise stöchiometrische Zusammensetzung für den Erhalt hoher Molekulargewichte wichtig ist. Unterscheiden sich die Funktionalisierungsdichten der CC und Amine stark voneinander, so ist das Volumenverhältnis der zu vermischenden Komponenten ungleich und lassen sich nur aufwändig mit Füllmaterialien nachjustieren oder benötigen spezielle Doppelkammerspritzen. Zur Senkung der hohen Funktionalisierungsdichte von VPEI wurde der Aminmatrix zu bestimmten Anteilen PA71 zugemischt. Durch die vergleichsweise kleine Funktionalisierungsdichte von PA71 konnte das Volumenverhältnis eingestellt werden. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde herausgefunden, dass die Homogenisierung der Aminkomponenten untereinander begrenzt war. Dies limitierte das Mischungsverhältnis der Amine. Zudem verfügte PA71 über eine gesenkte Reaktivität gegenüber Cyclocarbonaten und verlangsamte somit die Härtungsgeschwindigkeit. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren konnte ein relevantes Mischungsverhältnis von 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71 für eine anwendungsorientierte Mischung abgeschätzt werden.

Daraus ergab sich ein anwendungsorientiertes CC-Amin-Gemisch, welches unter Abb. 36 schematisch veranschaulicht ist.

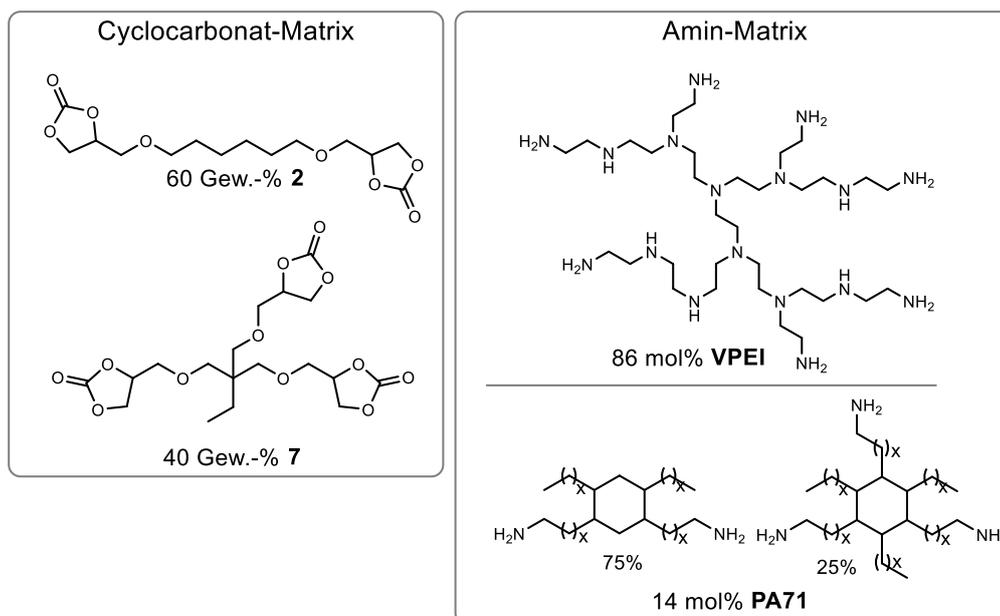


Abbildung 36: Darstellung der anwendungsorientierten Cyclocarbonat-Matrix mit 60 Gew.-% von CC 2 und 40 Gew.-% von CC 7 sowie der Amin-Matrix mit 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71.

Diese CC-Amin-Mischung sollte wie in den zuvor durchgeführten Experimenten zunächst rheologisch untersucht werden. Anders als zuvor, sollten die Experimente bei Temperaturen in Höhe von 20 °C und 37 °C durchgeführt und hinsichtlich der Gelier- und Topfzeit untersucht werden. Mit dem Experiment bei 20 °C sollte gezeigt werden, ob die aufeinander abgestimmten reaktiven CC und Amine auch nahe der Raumtemperatur applizierbar wären. Das Experiment bei 37 °C weicht leicht von den bisher angewandten 40 °C ab und soll hinsichtlich einer Anwendung im medizinischen Bereich die Körpertemperatur imitieren. Zusätzlich sollten die Glasübergangstemperaturen der resultierenden PHU ermittelt werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: Rheologische Ergebnisse der anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen bei 20 °C und 40 °C sowie Tg der resultierenden PHU.

Temperatur [°C]	Gelierungszeit [Min]	Topfzeit [Min] ^a	G'-Härte [Pa] ^b	Tg [°C] ^c
20	116	6,8	4,3 x 10 ⁶	-16; 32
37	16	6,4	2,1 x 10 ⁶	-17; 31

^a: Zeit bei $\eta = 300 \text{ Pa}^* \text{s}$, ^b: G' bei t = 12 Std., ^c: Mittels DSC bestimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass die anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen bei 20 °C und 37 °C umgesetzt und daraus PHU erhalten werden konnten. Die Umsetzung bei 20 °C

benötigte mit 116 Minuten im Vergleich zur Umsetzung bei 37 °C mit 16 Minuten deutlich länger. Dies ist der temperaturabhängigen Reaktivität der CC gegenüber Aminen geschuldet.²⁴ Mit steigender Temperatur wurde die Aminolyse der CC begünstigt und resultierte in einer entsprechend kürzeren Gellierzeit. Die ermittelten Topfzeiten für die PHU bei 20 °C und 37 °C lagen mit knapp sechs Minuten in einem praktischen Bereich. Die G'-Härte des PHU bei 20 °C lag mit $4,3 \times 10^6$ Pa über der G'-Härte des PHU bei 37 °C mit $2,1 \times 10^6$ Pa. Interessanterweise gelierte die Matrix bei 37 °C zwar deutlich schneller und erreichte das G'-Plateau früher- aber die Matrix bei 20 °C erreichte ein etwas höheres G'-Plateau und lag somit als etwas festeres Material vor. Ein möglicher Grund hierfür könnte in dem thermischen Verhalten des PHU liegen. Demnach könnte das PHU in einer kühleren Umgebung als ein vergleichsweise festes und starres Material vorliegen, welches in der rheologischen Messung höhere G'-Werte zur Folge hat. FT-IR Messungen zeigten, dass die CC-Gruppen aufgebraucht wurden. (Abb. 37) Wie auch zuvor beobachtet, bildeten sich durch die Verwendung von VPEI und PA71 zwei Glasübergangstemperaturen. Diese lagen für die PA71 dominierte thermomechanische Domäne bei -16 °C bzw. -17 °C und für die VPEI dominierte thermomechanische Domäne bei 31 °C bzw. 32 °C. Beide PHU lagen als homogene, moderat-feste Materialien vor und wiesen eine gute Elastizität auf.

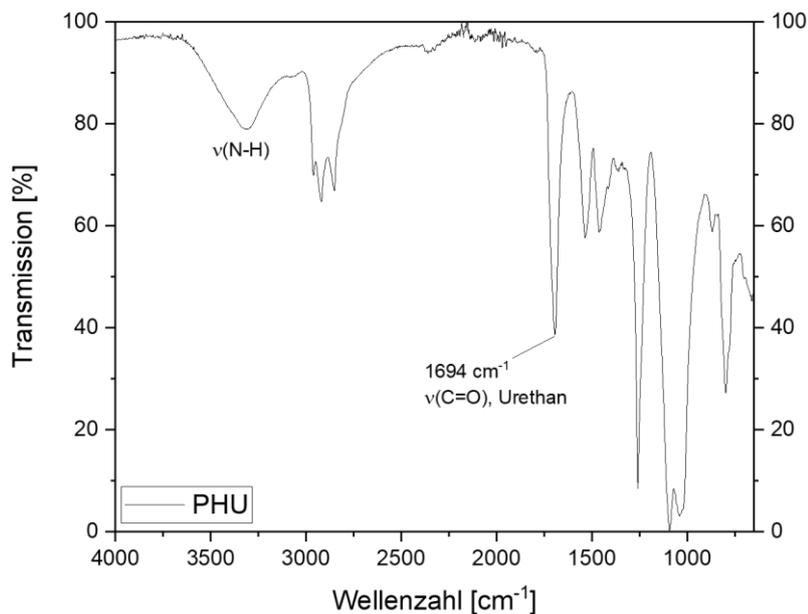


Abbildung 37: Exemplarisches FT-IR Spektrum des bei 37 °C erhaltenen anwendungsorientierten PHU. Das Material weist keine restlichen CC-Signale auf.

Die gesammelten rheologischen Informationen über das Härungsvermögen der CC-Amin-Mischungen und die Materialeigenschaften der resultierenden PHU konnten einen tieferen Einblick in die Formulierung solcher Systeme geben. Nachfolgend sollten diese Informationen, genutzt werden, um dieselbe Formulierung in einer realen Anwendung zu testen. Da es sich hier um Zweikomponentensysteme handelt, eignete sich die Adaption an eine Doppelkammerspritze besonders gut. Auch ein Gießharzverfahren wäre denkbar, hinsichtlich einer direkten Applikation jedoch nicht praktisch. Doppelkammerspritzen werden für Zweikomponentensysteme bereits vielfältig, z.B. in der Baustoffbranche oder in der medizinischen Anwendung verwendet und sind in diesem Kontext daher besonders interessant.

Hierzu wurden die jeweiligen CC- und Amin-Mischungen formuliert und jeweils in eine Kammer der 1:1 Doppelkammerspritze (5 ml) überführt. Anschließend wurde der Kolben eingesetzt, die Verschlusskappe der Spritze entfernt und ein statischer Mischer (5 cm) installiert. Dann wurde ein kleiner Vorlauf verworfen und die CC-Amin-Mischung anschließend auf Glasprobenplatten appliziert. (Abb. 38) Eine dieser Glasprobenplatten wurde in einem 37 °C vorgeheizten Ofen platziert, während die andere Glasprobenplatte bei 20 °C untersucht wurde. Die aufgetragenen Mischungen wurden in kurzen Zeitintervallen manuell mit einer Kanüle auf den Härungsprozess hin untersucht.

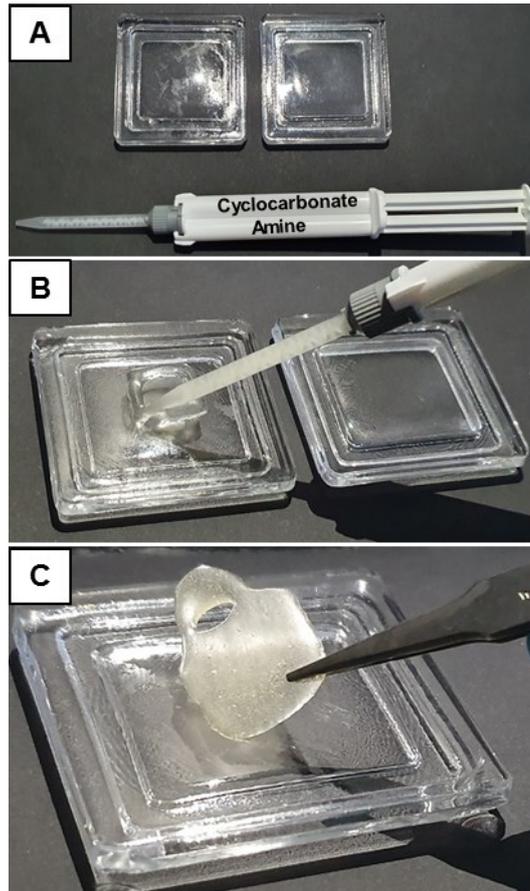


Abbildung 38: Applikation der CC-Amin-Mischungen auf eine Glasprobenplatte. Bild A: 1:1 Doppelkammerspritze mit statischem Mischer und Glasprobenplatten. Bild B: Auftragung der Mischung auf eine Glasprobenplatte. Bild C: Gehärtetes PHU nach 12 Stunden bei 37 °C. Diese Abbildung wurde in *Polym. Chem.*, 2020,11, 6964-6970 DOI: 10.1039/d0py01172j veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt.²⁸

Das bei 37 °C untersuchte PHU wies eine Gelierzeit von ca. 20 Minuten auf. Verglichen mit dem rheologischen Ansatz, bei der eine Gelierzeit von 16 Minuten ermittelt wurde, tritt die Gelierung bei der realen Anwendung leicht verzögert auf. Das PHU, das bei 20 °C erhalten wurde, weist mit einer Gelierungszeit von ca. über zwei Stunden ebenfalls eine Verzögerung auf. Hierbei ist zu erwähnen, dass die Gelierzeit bei der realen Anwendung in kurzen zeitlichen Abständen manuell überprüft und damit lediglich abgeschätzt wurde. Ein weiterer Grund für die Verzögerung könnte in dem Mischprozess der Komponenten liegen. Bei dem rheologischen Ansatz wurden die Komponenten präzise in einen Behälter eingewogen, für eine Dauer von einer Minute mit einem Spatel durchmischt und anschließend auf den Parallelplattenaufbau des Rheometers aufgetragen. Dies sollte eine vollständige Durchmischung der Komponenten gewährleisten. Dadurch war eine anfängliche Polymerisation der Matrix nicht auszuschließen. Bei der Applikation über eine Doppelkammerspritze ist der Mischprozess auf die Dimension des statischen Mixers limitiert. Der hier verwendete 5 cm lange statische Mischer und die vergleichsweise kurze

Durchlaufzeit war für eine Anwendung von CC-Amin-Mischungen lediglich geschätzt und wurde nicht optimiert. Demnach ist es denkbar, dass die unterschiedlichen Mischprozesse eine gewisse zeitliche Abweichung zur Folge haben. Trotzdem wurden homogene PHU mit ähnlichen Gelierzeiten erhalten. Die PHU wiesen bei näherer Betrachtung, außer Lufteinschlüssen, keine weitere Phasenseparation auf.

Die Eigenschaften der erhaltenen PHU stimmen mit den Erwartungen an die formulierten CC-Amin-Mischungen überein. So konnten sowohl bei 37 °C als auch bei 20 °C PHU erhalten werden, die als feste, aber dennoch flexible Materialien vorliegen. Die Materialien besitzen eine gewisse Zugfestigkeit und Elastizität. Darüber hinaus konnte das Härtingsvermögen basierend auf den zuvor gesammelten rheologischen Daten grob eingestellt werden. Die bei 37 °C applizierte Matrix wies mit ca. sechs Minuten eine praktische Topfzeit auf. So könnten innerhalb dieses Zeitfensters noch z.B. weitere kleine Änderungen an der Form der Matrix vorgenommen werden. Die Gelierzeit von etwa 16 bis 20 Minuten gilt hinsichtlich einer Applikation nahe Körpertemperatur als praktisch und je nach Anwendung als realistisch. Werden die CC-Amin-Mischungen bei 20 °C appliziert, ist das Härtingsvermögen reduziert und muss je nach Anwendung nachverbessert und optimiert werden. Während die Topfzeit mit ca. sechs Minuten praktisch ist, erscheint die Gelierzeit von knapp zwei Stunden als verzögert und hinsichtlich kurzweiliger praktischer Anwendungen als ungünstig. Diese können durch einen höheren Vernetzeranteil nachjustiert werden. Die Glasübergangstemperaturen der PHU lagen mit < 37 °C in einem geeigneten Bereich. Hinsichtlich einer Anwendung nahe der Körpertemperatur ist die Flexibilität der Materialien gewährleistet.

Zwischenfazit

Im Hinblick auf eine mögliche Anwendung zeigte diese CC-Amin-Mischung bei 37 °C eine praktische Topf- und Gelierzeit sowie eine geeignete Glasübergangstemperatur unter der theoretischen Körpertemperatur. Diese Ergebnisse zeigen, dass auf der Grundlage zuvor gemessener rheologischer Daten, PHU mit angestrebten Eigenschaften erhalten werden können. Zudem war die Adaption an eine Doppelkammerspritze sowie die Applikation unter realistischen Bedingungen erfolgreich.

3.1.4 Alternative Synthesen von Cyclocarbonat-Monomeren

In diesem Abschnitt werden alternative Synthesen zum Erhalt von Cyclocarbonat-Monomeren aufgezeigt und diskutiert. Diese wurden nicht im Hauptteil dieser Arbeit berücksichtigt, da Faktoren wie Syntheseprozedur, Ausbeuten oder Eigenschaften der Cyclocarbonate nicht relevant für anwendungsorientierte Untersuchungen waren.

3.1.4.1 Dicyclocarbonat aus Diepoxid

Zur Synthese der bisher untersuchten Di- und Tricyclocarbonate wurden entsprechende Di- und Triglycidylether verwendet. Eine andere Ausgangskomponente zur Herstellung von Cyclocarbonaten sind Epoxide. Es war zu erwarten, dass die Reaktivität im Vergleich zu Glycidylethern abgesenkt ist, da der aktivierende Ether an der Epoxidgruppe fehlt.^{13, 48} Als eine besonders interessante Verbindung galt 4-Vinylcyclohexendioxid (VCHDO) (Abb. 39). Diese niedrigviskose Verbindung verfügt über eine cycloaliphatisch- und eine aliphatisch-gebundene Epoxidgruppe. Strukturell verschieden gebundene Epoxidgruppen können unterschiedliche Reaktivitäten aufweisen.

In diesem Abschnitt sollte VCHDO über Transcarbonylierung mit CO₂ in Hexahydro-5-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)-1,3-benzodioxol-2-on, also in das entsprechende Dicyclocarbonat **8** umgesetzt, der Reaktionsverlauf näher untersucht und mit der Umsetzung der Glycidylether gegenübergestellt werden.

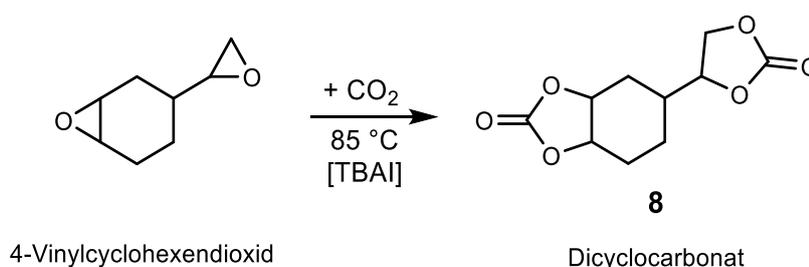


Abbildung 39: Umsetzung von 4-Vinylcyclohexendioxid (VCHDO) mit Kohlenstoffdioxid unter Erhalt des Dicyclocarbonats **8**.

Die Transcarbonylierung von VCHDO verlief deutlich langsamer als die Umsetzung der Glycidylether. Während Glycidylether in unter zehn Stunden nahezu vollständig umgesetzt werden konnten, benötigte die Transcarbonylierung von VCHDO für einen ca. 94 %igen Umsatz etwa 55 Stunden. Aus diesem Grund wurde die Katalysatormenge in einem zweiten Ansatz von 2,5 mol% auf 5 mol% und in einem dritten Ansatz die Reaktionstemperatur von 85 °C auf 105 °C erhöht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgezeigt.

Tabelle 7: Reaktionsbedingungen und Beobachtung der Transcarbonylierung von VCHDO in CC 8.

Nr.	TBAI [mol%] ^a	Temperatur [°C]	Reaktionszeit [Std.] ^b	Restepoxid-Anteil [%] ^b
1	2,5	85	~ 55	~ 6
2	5	85	~ 53	~ 5
3	5	105	~ 51	~ 6

^a: Mengenangabe bezogen auf 1 mol VCHDO, ^b: Mittels ¹H-NMR bestimmt: Reaktionszeit war erreicht, wenn keine Änderung der Epoxidsignale beobachtet werden konnten, ^c: Mittels ¹H-NMR bestimmt.

Durch die Erhöhung des Katalysator-Gehalts von 2,5 mol% auf 5 mol%, bei gleichbleibender Reaktionstemperatur, verkürzte sich die Reaktionsdauer um ca. zwei Stunden auf etwa 53 Stunden. Die Synthese mit 5 mol% TBAI und einer Reaktionstemperatur von 105 °C verkürzte die Reaktionsdauer um weitere zwei Stunden auf ca. 51 Stunden. Ein vollständiger Umsatz der Epoxidgruppen konnte in den Experimenten Nr. 1-3 nicht erzielt werden. Es blieb ein Rest-Epoxid-Gehalt von bis zu 6 % erhalten.

In Abb. 40 wird der Reaktionsverlauf des Experiments Nr. 1 bei t = 0 bis t = 55 Stunden exemplarisch anhand gestaffelter ¹H-NMR-Spektren dargestellt. Der Verbrauch der Epoxidgruppen sind über die Integrale der Signale A, B und C (2,4 – 2,8 ppm) und die Entstehung der Cyclocarbonatgruppen über die Signale D, E und F (4,15 – 5,15 ppm) charakterisierbar. Es fällt auf, dass der Verbrauch der cycloaliphatischen Epoxidgruppe im Vergleich zur aliphatischen Epoxidgruppe langsamer verlief. Es ist denkbar, dass dieser Effekt mit der Sterik der strukturell unterschiedlichen Epoxidgruppen zusammenhängt. Während die cycloaliphatische Epoxidgruppe in der Sesselkonformation des Sechsrings für die Transcarbonylierung schwieriger zugänglich ist, konnte die aus der Sesselkonformation herausragende aliphatische Epoxidgruppe begünstigt umgesetzt werden. Für eine genauere Analyse des Epoxid-Signals C wurde das Lösemittel für die NMR-Probenvorbereitung nach 32 Stunden (siehe Abb. 40, Spektrum 3) von DMSO-d₆ auf CDCl₃ umgestellt. Der Lösemittelwechsel führt zu einer Signalverschiebung in den nachfolgenden Spektren 3-1.

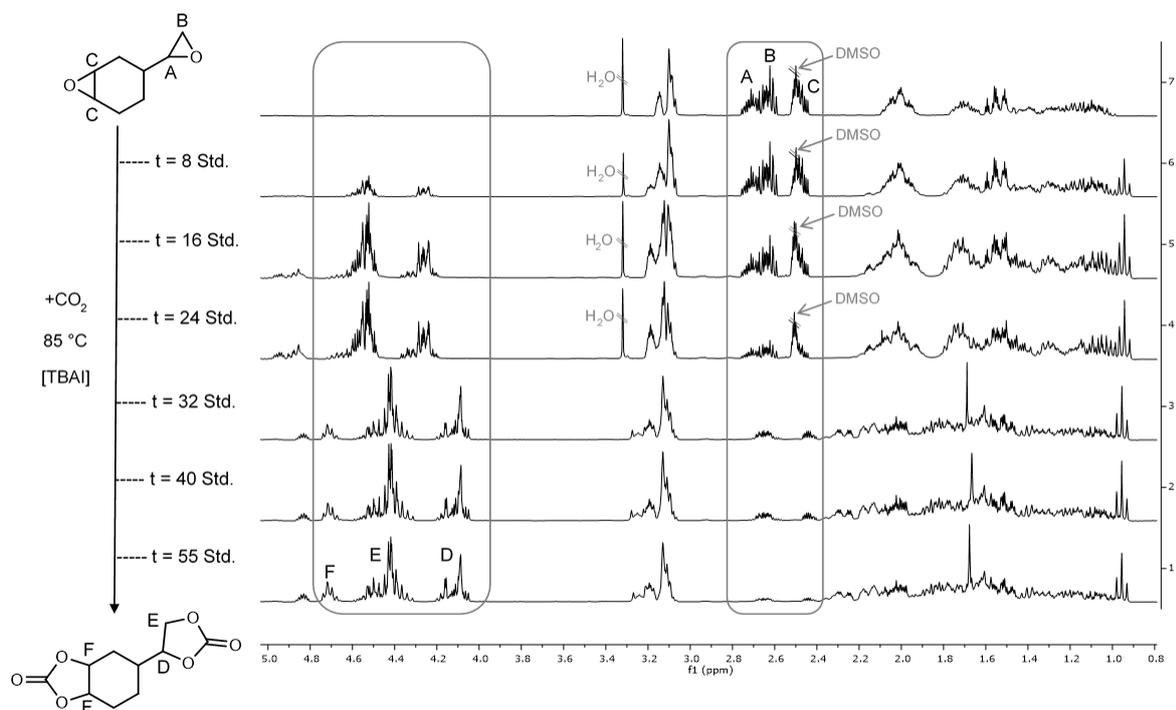


Abbildung 40: Gestaffelte Darstellung von ^1H -NMR-Spektren: Transcarbonylierung von 4-Vinylcyclohexendioxid bei $t = 0$ zum Dicyclocarbonat **8** bei $t = 55$ Stunden.

Zwischenfazit

Das Dicyclocarbonat **8** wurde als hochviskoses braunes Öl erhalten. Die Reaktionsdauer betrug, verglichen mit der Umsetzung von Glycidylethern, deutlich länger und erstreckte sich auf bis zu 55 Stunden. Die bisher durchgeführten Versuche zur Syntheseoptimierung konnten keine großen Auswirkungen auf die Reaktionsdauer der Transcarbonylierung zeigen. Ein Grund für die, im Vergleich zur Transcarbonylierung der Glycidylether, langsamere ablaufende Reaktion könnte an der Sesselkonformation des VCHDO liegen. In dieser war die cycloaliphatische Epoxidgruppe für die Transcarbonylierung sterisch schwieriger zugänglich. Darüber hinaus galt der hier eingesetzte Katalysator TBAI ebenfalls als sterisch anspruchsvoll. Es ist denkbar, dass die Transcarbonylierung durch Tetraalkylammoniumhalogenide mit kleineren Alkylresten einen höheren Umsatz bzw. kürzere Reaktionszeit hervorrufen könnten.^{8, 11} Aufgrund der vergleichsweise langsamen und unvollständigen Transcarbonylierung von VCHDO wurde das resultierende CC **8** nicht weiter untersucht.

3.1.4.2 Cyclocarbonat-Monomer über zyklisierende Umesterung

Eine zyklisierende Umesterung von vicinalen Diolen mit Alkylcarbonaten bietet eine weitere Möglichkeit zur Synthese von Cyclocarbonaten. (Abb. 41)

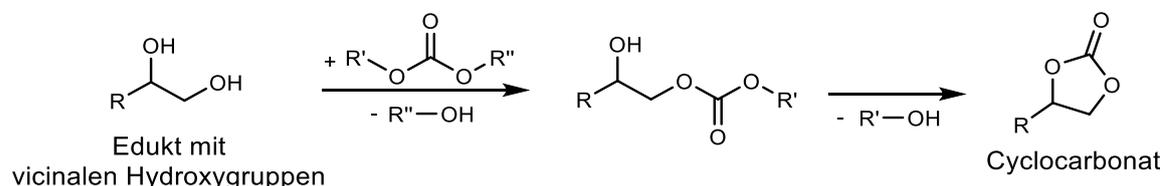


Abbildung 41: Allgemeine Reaktionsgleichung einer zyklisierenden Umesterung: Das Edukt mit vicinalen Hydroxygruppen wird mit einem Alkylcarbonat umgesetzt und ein CC erhalten.

In Anlehnung an literaturbekannte Synthesen^{58, 59}, wurde ein Dicyclocarbonat **9** basierend auf D-Sorbitol und Dimethylcarbonat hergestellt (Abb. 42) und auf eine potenzielle Anwendung hin untersucht. Aus der Literatur geht hervor, dass es sich bei dem Dicyclocarbonat des Sorbitols um einen Feststoff handelt. Dieser könnte demnach im Rahmen dieser Arbeit nicht als Hauptmonomer- aber als Additiv für flüssige CC-Monomere genutzt werden. D-Sorbitol gilt als nachwachsender und gesundheitlich unbedenklicher Rohstoff und ist deshalb hinsichtlich einer Anwendung als PHU-Additiv besonders interessant.

Der Mechanismus der zyklisierenden Umesterung von Sorbitol weicht von der allgemeinen Umesterung ab und wird von Mazurek-Budzyńska *et al.*⁵⁸ wie unter Abb. 42 dargestellt, beschrieben.

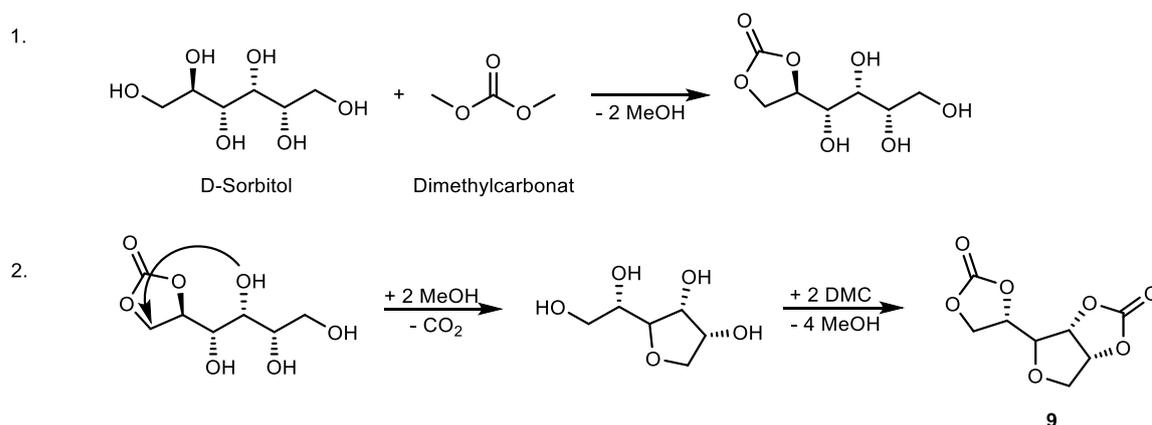


Abbildung 42: Mechanismus der zyklisierenden Umesterung von D-Sorbitol mit Dimethylcarbonat (DMC) unter Abspaltung von Methanol (MeOH) zum Erhalt von CC **9** nach Mazurek-Budzyńska *et al.*⁵⁸

Die Zielverbindung konnte erfolgreich synthetisiert und aufgearbeitet werden. Gestaffelte ¹H-NMR-Spektren der Edukte und des Hauptproduktes veranschaulichen die Signale der entstehenden zwei unterschiedlichen Cyclocarbonatgruppen. (Abb. 43)

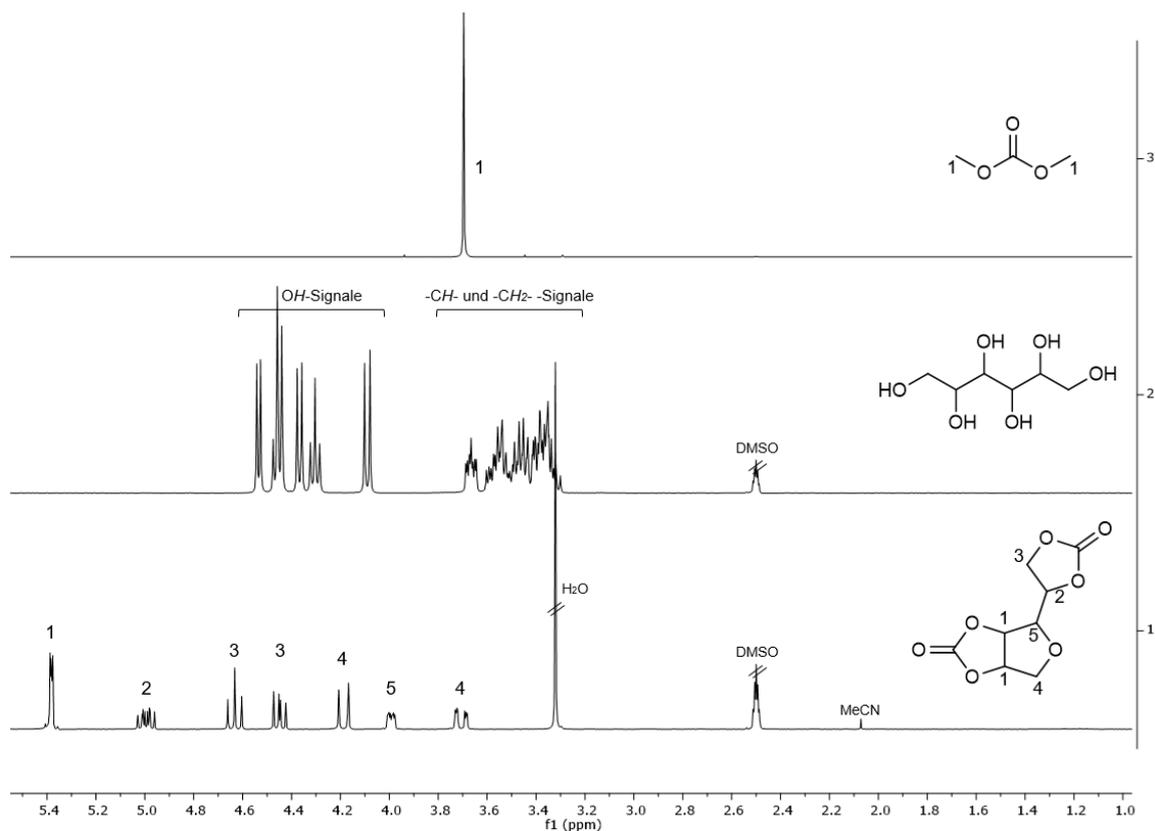


Abbildung 43: Gestaffelte Darstellung der $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Dicyclocarbonat **9** (unten), D-Sorbitol (mitte) und Dimethylcarbonat (oben).

CC **9** wurde als ein kristalliner Feststoff erhalten. (Abb. 44) Hinsichtlich einer Anwendung als Additiv wurde das CC mit relevanten CC vermischt. CC **9** konnte nicht in den CC **2**, **3**, **5**, **6** und **7** gelöst werden. Auch die Variation der Mengenverhältnisse und eine Erhöhung der Temperatur auf bis zu 100 °C führte nicht zur Homogenisierung der CC-Gemische.

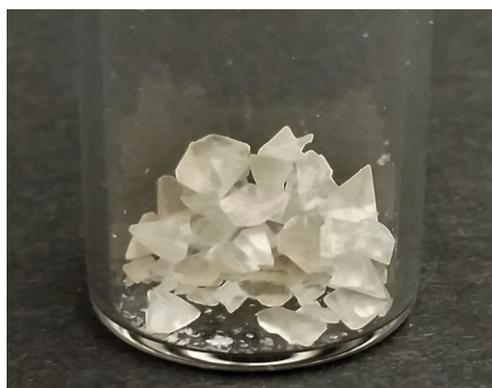


Abbildung 44: Foto des kristallinen CC **9**.

Zwischenfazit

Die literaturbekannte Umsetzung von D-Sorbitol mit Dimethylcarbonat führte zu einem kristallinen Produkt mit zwei unterschiedlichen Cyclocarbonatgruppen. Das CC **9** konnte

hinsichtlich einer Anwendung als Additiv in CC-Mischungen nicht verwendet werden, da es nicht mit den in dieser Arbeit relevanten CC homogenisierbar war.

3.2 Synthese und Untersuchung von Protein-Polymer-Konjugaten

Dieser Teil der Arbeit wurde im Rahmen einer Kooperation und einem Forschungsaufenthalt in der Arbeitsgruppe von Dr. Peter Wich an der University of New South Wales in Sydney, Australien angefertigt.

In diesem Teil der Arbeit soll Polyethylenglycol Diglycidylether (PEG-DGE) zur Modifikation von Proteinoberflächen genutzt werden. Anschließend sollen die resultierenden Protein-Polymer-Konjugate über eine Emulsionstechnik in Wirkstoff-beladene Nanopartikel überführt werden.

3.2.1 PEGylierung von Modellproteinen unter Verwendung von PEG-DGE

In einem ersten Schritt sollte PEG-DGE mit einem Molekulargewicht von ca. 500 g/mol exemplarisch an Modellproteine angebunden werden. Bei einem dieser Proteine handelt es sich um das multifunktionelle Cytochrom c (Cyt c). In Lebewesen vermittelt Cyt c den Elektronentransfer in der Atmungskette.⁶⁰ Da Cyt c zudem Teil des apoptotischen Systems ist, könnten katalytisch aktive Nanopartikel, die auf diesem Enzym basieren, als zukünftige therapeutische Nanomaterialien eingesetzt werden.⁴⁷ Dies könnte z.B. für die Krebsbehandlung von besonderem Interesse sein. Cyt c verfügt mit 19 primären Amingruppen und einem verhältnismäßig kleinen Molekulargewicht von 12,4 kDa eine hohe Funktionalisierungsdichte. Diese könnte eine schnelle und effiziente Anbindung von Epoxidgruppen bzw. kleineren PEG-Ketten ermöglichen. Da difunktionelles PEG verwendet werden sollte, musste ein entsprechender Überschuss dieser Komponente vorliegen, um eine Vernetzung der Proteine zu vermeiden. Hierbei muss erwähnt werden, dass es sich bei den hier zu verwendenden PEG-DGE lediglich um technische Produkte mit vermindertem Epoxidgehalt handelt. Ein unbestimmter Teil der Epoxidgruppen könnte hydrolysiert und demnach als vicinale Hydroxygruppen vorliegen. Diese können nicht mit den Amingruppen umgesetzt werden. Zur vergleichbaren Auswertung der erfassten experimentellen Daten dieser Arbeit wurde ein Idealmolekulargewicht von 500 g/mol sowie ein Epoxidgehalt von 100% angenommen.

So sollten in einer Reihe von Experimenten verschiedene Überschüsse an PEG-DGE verwendet und der Umsatz der PEGylierung erfasst werden. Die hier verwendete Reaktionsvorschrift basiert auf der PEGylierung von Proteinen nach Wich *et al.*⁴⁵ Abweichend davon, sollten bei besonders hohen Überschüssen an PEG-DGE, die Volumina der Reaktionsmischungen angepasst werden, um eine vollständige Lösung und

molekulare Beweglichkeit der Komponenten zu gewährleisten. Zur PEGylierung wurde das entsprechende Protein sowie PEG-DGE in einer phosphatgepufferten Salzlösung (PBS) gelöst und für eine Dauer von 48 Stunden bei Raumtemperatur (RT) gerührt. (Abb. 45) Anschließend wurde die Reaktionsmischung gegen frisches Wasser dialysiert, um überschüssiges PEG-DGE zu entfernen. Die erhaltene Lösung wurde danach für eine Dauer von zwei Tagen lyophilisiert. Zur Überprüfung der PEGylierung wird das lyophilisierte Produkt mittels einer Variante der Polyacrylamid-Gelelektrophorese (SDS-PAGE) untersucht. Damit können Molekulargewichte sowie die PEGylierung in % abgeschätzt werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind in Tabelle 8 veranschaulicht.

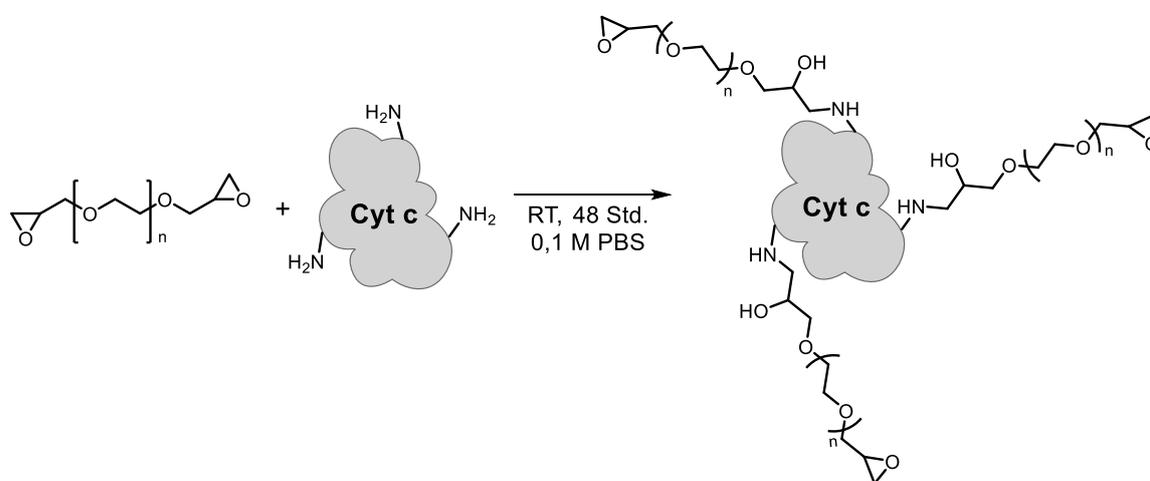


Abbildung 45: Schematische Darstellung der PEGylierung von Cytochrom c mit PEG-DGE zum Erhalt von PEG-modifiziertem Cytochrom c.

Tabelle 8: Ergebnisse der PEGylierung von Cyt c mit PEG-DGE.

Ansatz Nr.	PEG-DGE Überschuss (pro Amingr.) ^a	β (Cyt c) [mg/ml] ^b	M_w (PEGyliertes Cyt c) [kDa] ^c	PEGylierung [%] ^d
1	35x	5	~ 14	~ 17
2	140x	5	~ 16	~ 38
3	140x	4	~ 20	~ 70
4	140x	4	~ 20	~ 70
5	140x	3,6	~ 20	~ 70
th. Max.	-	-	21,9	100

^a: Überschuss bezogen auf je eine Aminogruppe des Proteins; ^b: Massenkonzentration des verwendeten Proteins; ^c: Molekulargewicht mittels SDS-PAGE abgeschätzt; ^d: Ermittelt aus der Molekulargewichtszunahme unter Berücksichtigung der PEG-Ketten mit einem Molekulargewicht von 500 Da.

Durch die Erhöhung des PEG-DGE Überschusses konnte die PEGylierung von etwa 17% auf ca. 38% gesteigert werden. Eine zusätzliche Volumen Anpassung resultierte in einer erhöhten PEGylierung von ca. 70%. Diese Beobachtung wurde durch drei Ansätze 3, 4 und 5 validiert. Die Molekulargewichte und damit auch die PEGylierung in Prozent wurden mittels SDS-PAGE abgeschätzt. (Abb. 46)

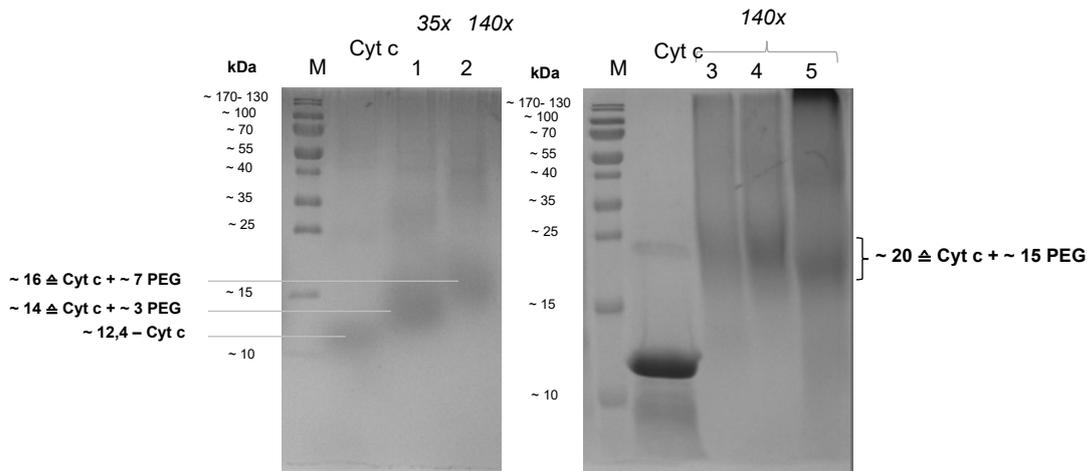


Abbildung 46: SDS-PAGE der PEGylierten Cyt c-Ansätze 1-5. Der Marker (M) zeigt die Referenz-Molekulargewichte. Bei Cyt c handelt es sich um das native Protein als Referenz.

In Abbildung 46 sind zwei SDS-PAGE dargestellt, auf welchen ein Marker (M), das native Protein Cyt c sowie Proben aus den Ansätzen 1-5 aufgetragen sind. Es ist zu erkennen, dass bei den Ansätzen in denen ein 140facher Überschuss des PEG-DGE eingesetzt und das Volumen angepasst wurde, das resultierende Molekulargewicht höher lag. Dies ist ein erstes Indiz für eine erfolgreiche PEGylierung von Cyt c.

Anschließend sollte ein weiteres exemplarisches Protein mit PEG-DGE umgesetzt werden. Hierzu wurde Lysozym (Lyz) verwendet. (Abb. 47) Lyz ist ein kleines antibakterielles Enzym, existiert in vielen menschlichen Körperflüssigkeiten und Geweben und spielt eine wichtige Rolle im angeborenen Immunsystem.⁴⁶ Dieses Protein verfügt mit einem Molekulargewicht von ca. 14,4 kDa und sieben Aminogruppen über eine vergleichsweise niedrigere Funktionalisierungsdichte. Ausgehend von der effizientesten PEGylierung bei Cyt c sollten nachfolgende PEGylierungen ebenfalls mit einem 140fachen Überschuss an PEG-DGE pro Aminogruppe und einer entsprechenden Volumen Anpassung erfolgen.

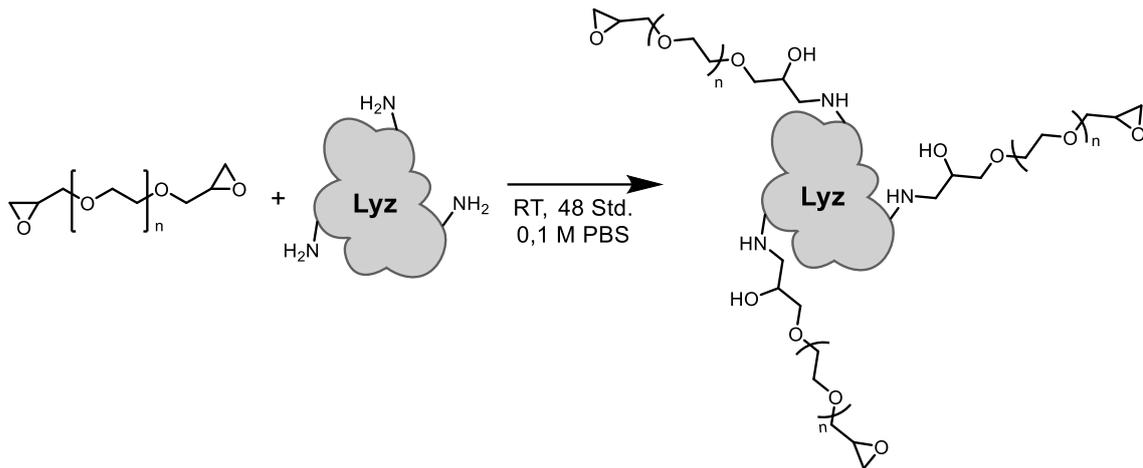


Abbildung 47: Schematische Darstellung der PEGylierung von Lyz mit PEG-DGE zum Erhalt von PEGyliertem Lyz.

Das Molekulargewicht des PEGylierten Lyz wurde mittels SDS-PAGE und der Matrix-Assistierten Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse (MALDI-TOF) bestimmt. (Abb. 48)

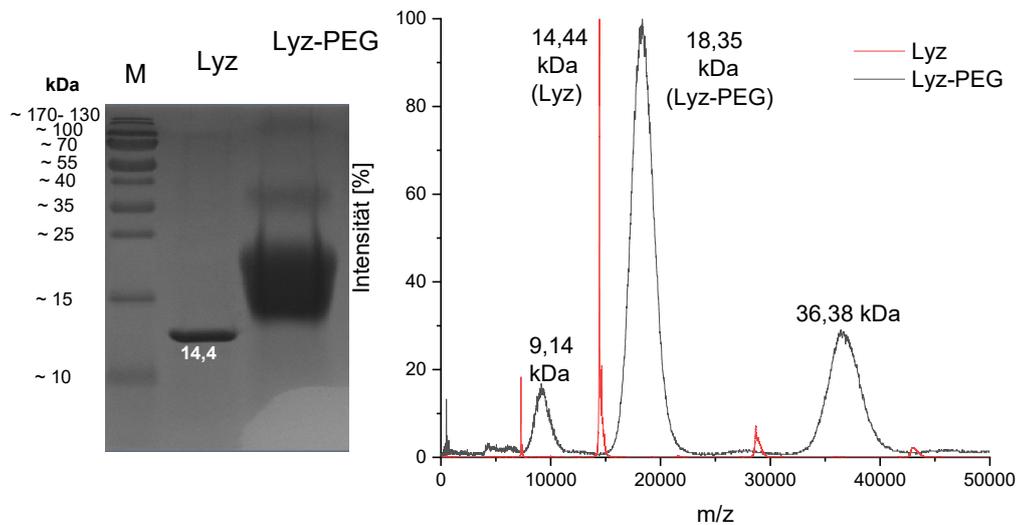


Abbildung 48: Molmassenbestimmung von PEGyliertem Lyz mittels SDS-PAGE (links) und MALDI-TOF (rechts).

Die unter Abbildung 48 veranschaulichte SDS-PAGE zeigt eine deutliche Molmassenzunahme nach der erfolgten PEGylierung. Dies konnte mittels MALDI-TOF bestätigt werden. Das entsprechende Spektrum (Abb. 48, rechts) zeigt eine Hauptmolmassenverteilung bei 18,35 kDa. Subtrahiert man das Molekulargewicht des nativen Proteins welches 14,44 kDa beträgt, so erhält man eine Differenz von 3,91 kDa. Dieses entspricht bei einem idealisierten Molekulargewicht von 500 Da für PEG-DGE ca.

acht angebondenen PEG-Ketten. Da das Protein nur über sieben potenziell umsetzbare Amingruppen verfügt, liegt die PEGylierung mit 111% über dem theoretisch möglichen. Die Abweichung kann auf die Dispersität des PEG-DGE zurückgeführt werden. Durch den hohen Überschuss an PEG-DGE können zudem, wenn auch unbegünstigt, Nebenreaktionen der Epoxidgruppen mit z.B. sekundären Aminen aus der Peptidkette des Proteins stattfinden. Dies hat ebenfalls ein erhöhtes Molekulargewicht des Proteins zur Folge. Die Molmassenverteilung bei 9,14 kDa entspricht der Hälfte des Lyz-PEG und kann einem Fragment des Proteins zugeordnet werden. Die Molmassenverteilung bei 36,38 kDa entspricht dem Doppelten des Lyz-PEG und kann dem Dimer des PEGylierten Lyz zugeordnet werden.

3.2.2 Zusätzliche PEG-Modifikation des PEGylierten Cyt c

In einem nächsten Schritt sollten die endständigen Epoxidgruppen des PEGylierten Proteins Cyt c umgesetzt werden. Dadurch sollte verhindert werden, dass eine zeitlich bedingte unerwünschte Vernetzung z.B. mit restlichen Amingruppen der Proteine stattfindet. Die reaktiven Epoxidgruppen können auch für gezielte weitere Nachmodifikationen genutzt werden. Dies sollte exemplarisch anhand des kommerziell erhältlichen Amin-funktionalisierten PEGs (2 kDa) gezeigt werden. (Abb. 49) Abweichend von der ersten PEGylierung mittels PEG-DGE, sollte die zweite PEGylierung mit einem zehnfachen Überschuss durchgeführt werden.

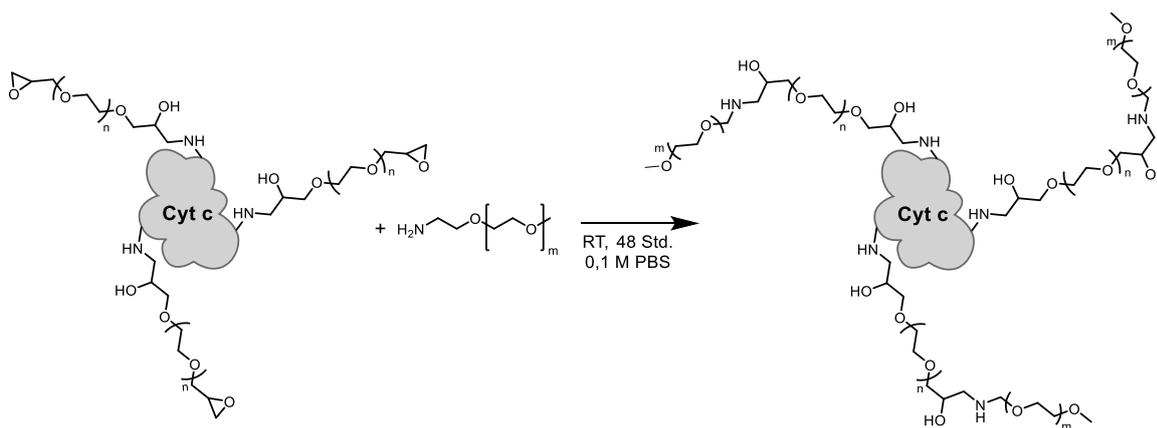


Abbildung 49: Nachmodifikation von PEGyliertem Cyt c mit Amin-funktionalisiertem PEG.

Das erhaltene Produkt wurde mittels MALDI-TOF untersucht. (Abb. 50) Hierbei konnte eine Hauptmolmassenverteilung von 29,75 kDa ermittelt werden. Abzüglich des abgeschätzten Molekulargewichts vom Ausgangsprodukt (20 kDa) erhält man eine

Differenz von 9,75 kDa. Dieses entspricht etwa fünf zusätzlich addierten PEG-Ketten mit je 2 kDa.

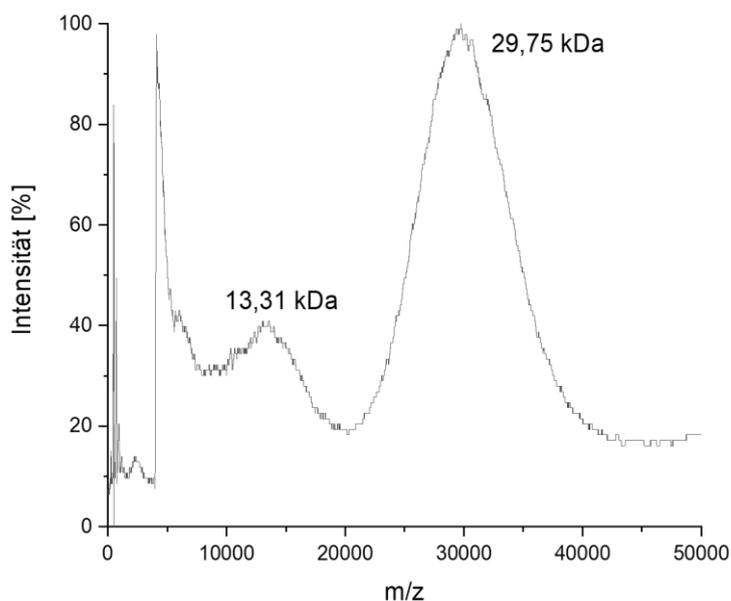


Abbildung 50: MALDI-TOF Spektrum von zweifach PEGyliertem Cyt c.

Anhand dieses exemplarischen Versuchs konnte gezeigt werden, dass endständige Epoxidgruppen von einfach PEGylierten Cyt c nachträglich umgesetzt werden können. Dies wurde genutzt, um Amin-funktionalisiertes PEG anzubinden und somit eine Vergrößerung der PEG-Oberfläche und eine Steigerung der Molmasse zu erreichen.

3.2.3 Herstellung von Nanopartikeln aus PEGylierten Proteinen Cyt c und Lyz

Die zuvor mit PEG-DGE modifizierten Proteine sollten anschließend nach bekannter Methode^{44, 45} in Nanopartikel (NP) überführt werden. Hierbei wurden die PEGylierten Proteine zunächst in Dichlormethan (DCM) gelöst und unter Verwendung einer Ultraschalleinrichtung in Wasser emulgiert. Die Emulsion wurde anschließend bei RT stark gerührt, wodurch das flüchtige organische Medium verdampft und stabile Protein-NP im wässrigen Medium zurückbleiben. Für diese Versuche sollten die zuvor hergestellten einfach PEGylierten Proteine Cyt c und Lyz sowie das zweifach PEGylierte Cyt c verwendet werden.

Zum Nachweis der hergestellten NP wurden Nanoparticle Tracking Analysis (NTA)-Messungen durchgeführt. Hierbei wurde eine Größenverteilung in Abhängigkeit der

aufgefassten Partikelkonzentration erhalten. (Abb. 51) Die rote Markierung entspricht der Abweichung der Größenverteilung.

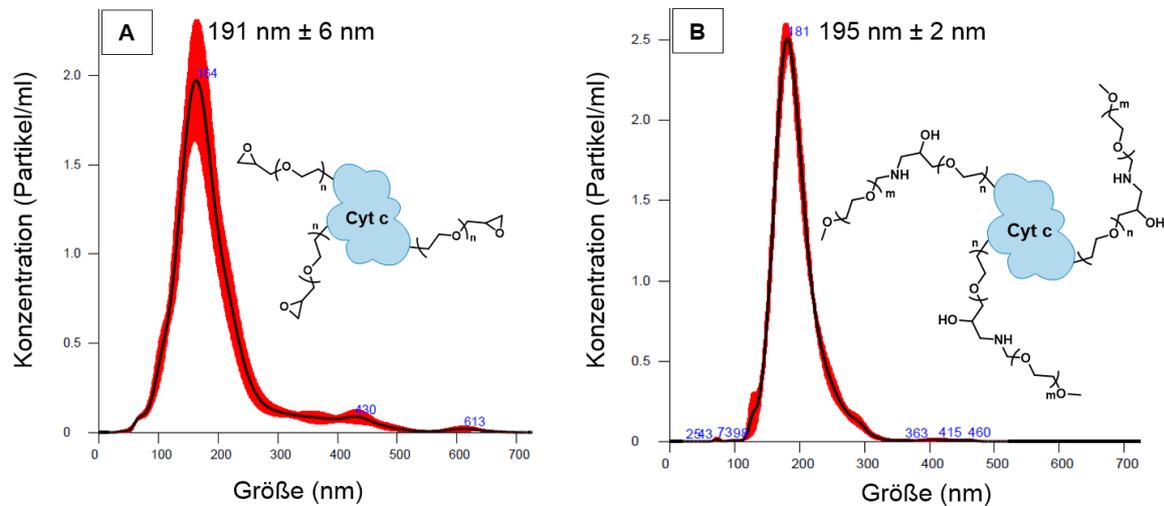


Abbildung 51: NTA-Aufnahmen von NP bestehend aus einfach PEGyliertem Cyt c (A, links) sowie zweifach PEGyliertem Cyt c (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassten Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.

Sowohl das einfach (A) als auch das zweifach (B) -PEGylierte Cyt c konnte erfolgreich zu NP formiert werden. NP aus einfach PEGyliertem Cyt c (A) besitzen eine Größe von 191 nm ± 6 nm wobei NP aus zweifach PEGyliertem Cyt c (B) eine Größe von 195 ± 2 nm besitzen. Es ist dabei zu erkennen, dass NP aus zweifach PEGyliertem Cyt c zu einer kleineren Abweichung bei der Größenverteilung und zu weniger großen Agglomeraten führen. Ein Grund hierfür könnte in dem höheren PEG-Anteil und somit an der besseren Löslichkeit in DCM liegen. Die verbesserte Löslichkeit in DCM kann die Partikelformation positiv beeinflussen.

Auch aus PEGyliertem Lyz wurden NP hergestellt, die dann im NTA untersucht wurden. (Abb. 52) Diese erhaltenen NP besitzen eine Größe von 230 nm ± 2 nm. Die Größenverteilung zeigt jedoch eine Bimodalität auf, welche eine entsprechend große Abweichung hervorruft. Verglichen mit den NP der einfach und zweifach PEGylierten Cyt c, sind die hier erhaltenen Lyz-basierten NP größer und disperser. Ein Grund hierfür könnte in der vergleichsweise kleinen Funktionalisierungsdichte des Proteins liegen. Obwohl Lyz schätzungsweise vollständig PEGyliert wurde, können maximal neun PEG-Ketten angebracht werden. In Anbetracht des relativ großen Molekulargewichts von Lyz, könnten die vergleichsweise kurzen PEG-Ketten nicht für eine vollständige Lösung in DCM ausreichen und unregelmäßige NP zur Folge haben.

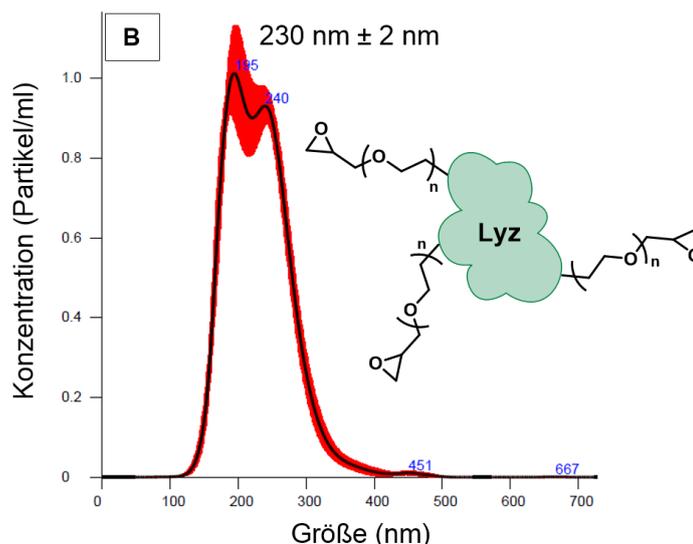


Abbildung 52: NTA-Aufnahme von NP bestehend aus PEGyliertem Lyz. Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.

In diesen Versuchen konnte exemplarisch gezeigt werden, dass einfach und zweifach PEGylierte Proteine, welche auf PEG-DGE basieren, nach bekannter Methode^{44, 45} in NP umgesetzt und mittels NTA nachgewiesen werden können.

3.2.4 Verkapselung eines Modellwirkstoffs in NP

Da die gezeigten NP für Wirkstofftransporte entwickelt wurden, sollte nachfolgend Curcumin als Modellwirkstoff in den NP eingeschlossen werden. Curcumin wurde vielfältig in Zellkultur- und Tierstudien untersucht und gilt unter anderem als ein wirksames Antioxidans, entzündungshemmend, antiproliferativ, antimetastatisch und antidiabetisch.⁶¹ Für die Beladung der NP mit Curcumin sollte die etablierte Doppemulsionstechnik von Wich *et al.* angewandt werden.⁴⁴ Für diese Experimente wurde das zweifach PEGylierte Cyt c verwendet, da dieses in vorherigen Studien weniger disperse NP hervorbrachte. Zum Vergleich wurde auch das PEGylierte Lyz für die verkapselnde NP Herstellung verwendet. Obwohl dieses PEGylierte Protein im Rahmen dieser Arbeit zu disperseren NP führte, war die mögliche Verkapselung hinsichtlich einer Methodvalidierung interessant. Hierfür wurden die PEGylierten Proteine zunächst in DCM vorgelöst. Anschließend wurde 0,1 mg Curcumin pro mg PEGyliertes Protein hinzugegeben. Dazu wurde zunächst eine Curcumin Stammlösung mit einer Massenkonzentration von 2,5 mg/ml in eiskaltem DCM angefertigt um ein entsprechendes Volumen entnehmen und verwenden zu können. Unter Verwendung der von Wich *et al.*

beschriebenen Doppalemulsionstechnik⁴⁴ wurden gelb gefärbte Partikelsuspensionen erhalten.

Die erhaltenen Partikelsuspensionen wurden mittels NTA untersucht. Ergebnisse der beladenen NP wurden den Ergebnissen der leeren NP gegenübergestellt. Abbildung 53, Spektrum A zeigt die Größenverteilung der mit Curcumin beladenen NP, welche aus zweifach PEGyliertem Cyt c bestehen. Die NP besitzen eine Größe von $218 \text{ nm} \pm 0,5 \text{ nm}$. Die Größenverteilung ist im Vergleich zu den nicht beladenen NP (Abb. 53, B) leicht verbreitert. Dieser Effekt kann auf die Beladung und der damit verbundenen möglichen Fehlbildung der NP zurückgeführt werden.

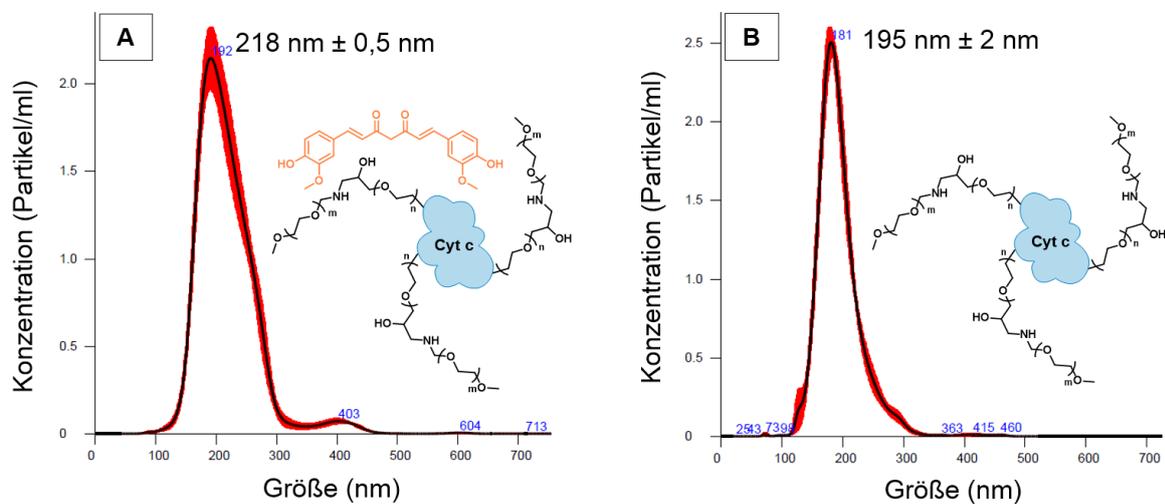


Abbildung 53: NTA-Aufnahmen von Curcumin beladenen NP (A, links) sowie leeren NP (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassten Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.

Mittels NTA konnte die NP Herstellung nachgewiesen werden. Durch die verbreiterte Größenverteilung konnte ein Indiz für die Beladung von Curcumin aufgezeigt werden. Eine andere einfache Methode zur Abschätzung der Beladung basiert auf der erhaltenen Partikelsuspension. In Abbildung 54 sind Suspensionen mit leeren NP (A), beladenen NP (B) und Curcumin bei $t = 0$ und $t =$ drei Tagen veranschaulicht. Während sich das fein suspendierte Curcuminpulver in Wasser während der drei Tage absetzte, war bei den in NP beladenen Curcumin keine Phasenseparation sichtbar.

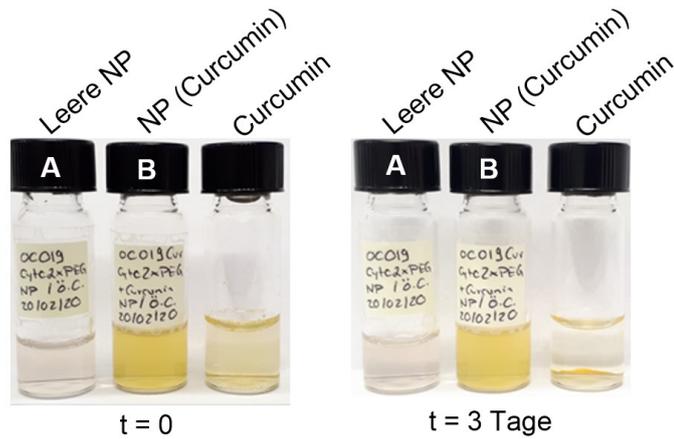


Abbildung 54: Suspensionen bei t=0 (links) und t=3 Tage (rechts): leere NP (A), mit Curcumin beladene NP (B) sowie Curcumin in Wasser.

Die Beladungsversuche von Curcumin wurden auch mit Lyz-basierten NP durchgeführt. Abbildung 55, Spektrum A zeigt die Größenverteilung dieser Partikelsuspension. Die Verkapselung von Curcumin führt zu einer bimodalen Größenverteilung mit einer Hauptgrößenverteilung von $259 \text{ nm} \pm 8 \text{ nm}$. Die ohnehin dispersen leeren NP (Abb. 55, B) führen wie erwartet zu ebenfalls dispersen beladenen NP. Ein Grund für die unregelmäßigen NP könnte in der unzureichenden PEGylierung des Lyz liegen.

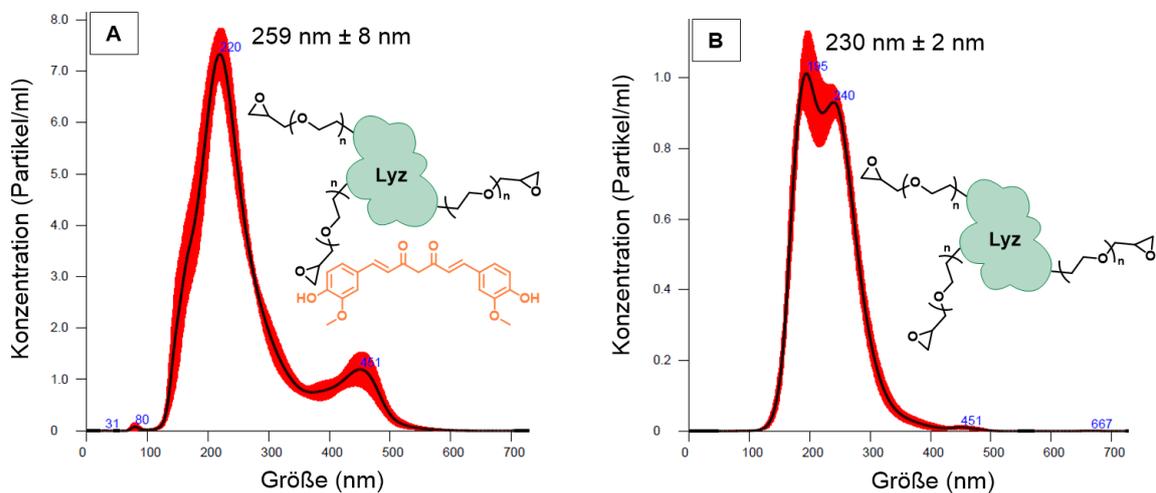


Abbildung 55: NTA-Aufnahmen von Curcumin beladenen NP (A, links) sowie leeren NP (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.

Auch bei diesen NP konnte die Suspensionsstabilität optisch beobachtet und mit entsprechenden Fotos in Abbildung 56 festgehalten werden. Während sich das

wasserunlösliche Curcumin in den beobachteten drei Tagen in Wasser absetzte, verblieb die gelb gefärbte Partikelsuspension auch nach drei Tagen ohne Phasenseparation.

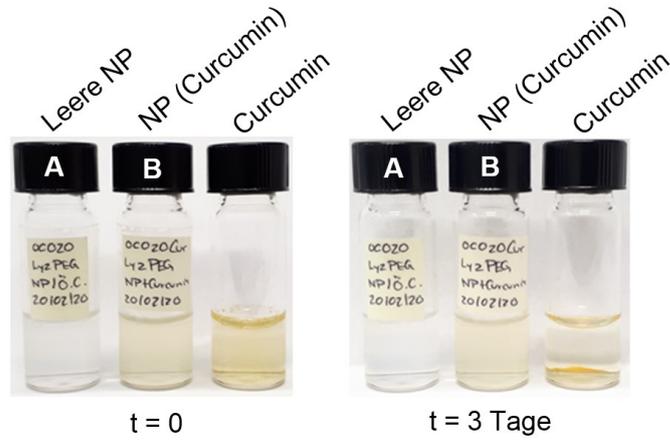


Abbildung 56: Suspensionen bei $t=0$ (links) und $t=3$ Tage (rechts): leere NP (A), mit Curcumin beladene NP (B) sowie Curcumin in Wasser.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Das Ziel der vorliegenden Arbeit bestand in der Untersuchung von Epoxid-Bausteinen für die Verwendung funktionaler Polymerklassen in der (Bio)medizin.

a) Polyhydroxyurethane für Anwendungen als Füll- und Dichtstoffe oder Beschichtungen, wie z.B. in der Medizin.

Im ersten Teil der Arbeit bestand das Ziel in der Entwicklung von praktisch anwendbaren, härtenden Cyclocarbonat (CC)-Amin-Mischungen. Die hieraus erhaltenen Polyhydroxyurethane (PHU) sollten in ihren Materialeigenschaften einstellbar sein. Diese sollten hinsichtlich einer applizierbaren Zweikomponenten-Anwendung z.B. als Beschichtung, Füllung oder Versiegelung näher untersucht werden. Der Fokus hierbei lag in einer kleinen Ausgangsviskosität aber hohen Reaktivität der eingesetzten Komponenten. Dies war wichtig, um bei einer Anwendung z.B. poröse oder raue Oberflächen vollständig zu benetzen, kleine Hohlräume und Mikrorisse zu füllen und vollständig abzudichten. Daraus ergaben sich Aufgabenstellungen dessen Ergebnisse nachfolgend zusammengefasst werden.

In einem ersten Schritt wurden literaturbekannte Synthesen für den Zweck dieser Arbeit optimiert. Hinsichtlich einer potenziell technischen Anwendung lag der Fokus auf praktikablen Reaktionsbedingungen. Demnach wurden kommerzielle di- und trifunktionelle (cyclo)-aliphatische Glycidylether über eine lösemittelfreie Transcarbonylierung mit CO₂ zu entsprechenden CC umgesetzt. Die Reaktionen wurden unter Atmosphärendruck, bei 85 °C, Reaktionszeiten von ca. acht Stunden und unter Katalyse von einfach handzuhabenden Tetrabutylammoniumiodid durchgeführt und dabei Umsätze von bis zu 99% erreicht. Für diese Arbeit galten die difunktionellen CC **2**, **3**, **5** und **6** sowie das trifunktionelle CC **7** wegen ihrer kleinen Viskositäten, hohen Umsätzen und Molekülstrukturen als besonders interessant. (Abb. 57) Die erhaltenen Monomere wurden hinsichtlich ihrer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen näher untersucht und diskutiert. Als ein wesentlicher Faktor galt hierbei der Einfluss der viskositätserhöhenden freien Hydroxygruppen, welche z.B. durch die Hydrolyse von Epoxidgruppen entstehen können.

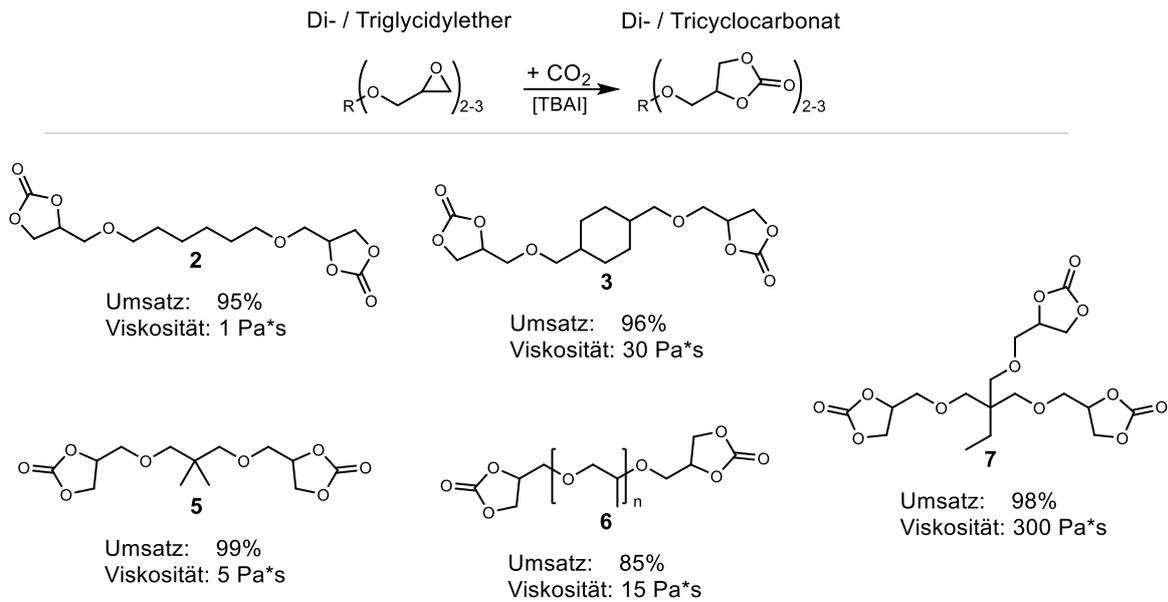


Abbildung 57: Darstellung der synthetisierten di- und trifunktionellen CC sowie deren Umsätze und Viskositäten bei 25 °C.

In Zukunft können weitere, strukturell vielfältigere CC hergestellt und hinsichtlich ihrer Struktur-Eigenschafts-Beziehungen untersucht werden. Besonders interessant wären z.B. polyfunktionelle und höhermolekulare CC-Komponenten mit einer kleinen Viskosität. Diese können bei Formulierungen als reaktive Hauptkomponente eingesetzt werden. Somit wäre die Verwendung von niedrigmolekularen Vernetzern oder Reaktivverdünnern als Additive möglich. Dies würde eine genauere Einstellung des Härungsvermögens einer solchen Matrix ermöglichen. Des Weiteren gelten CC deren Ausgangsstoffe aus nachwachsenden Rohstoffen bestehen als nachhaltig und für die weitere technische CC-Forschung als zukunftsweisend. Hierbei sind z.B. epoxidiertes Sojabohnenöl oder Leinsamenöl zu nennen die bereits im Fokus der CC-Forschung stehen.^{26, 30, 62-65} Für eine technische Synthese ist außerdem ein Flow-chemistry-Prozess der katalytischen Transcarbonylierung vorteilhaft.⁶⁶⁻⁶⁸ So bleibt das erhaltene CC-Produkt frei von ungebundenen Katalysatoren, die aus entstehenden PHU entweichen oder Materialeigenschaften negativ beeinflussen können. Zudem gilt die Vermeidung von Hydrolyseprodukten der Glycidylether, dessen Hydroxygruppen die Viskosität ungünstig erhöhen können, als ein wichtiger Punkt für niedrigviskose CC-Anwendungen.

In einem zweiten Schritt wurden die oben gezeigten CC mit verschiedenen Aminkomponenten zu PHU umgesetzt. Hierzu wurden die Monomere zunächst in Handversuchen auf Homogenisierbarkeit, Reaktivität und Gelierungsgeschwindigkeit untersucht und erste Rückschlüsse auf Materialeigenschaften der resultierenden PHU gezogen. In weiteren Handversuchen konnte gezeigt werden, dass durch die

Formulierung von CC-Mischungen und Amin-Mischungen PHU-Materialeigenschaften grob eingestellt werden können. Unter Verwendung eines Rheometers konnten anschließend präzisere zeitabhängige Messungen und damit Topf- und Gelierzeiten sowie die Härte der resultierenden PHU erfasst, untereinander verglichen und diskutiert werden. Für einen tieferen Einblick in die PHU wurden Glasübergangstemperaturen mittels DSC ermittelt und den rheologischen Daten gegenübergestellt. Diese korrelierten mit der Dichte der PHU und der Struktur der verwendeten Monomere. Es konnte gezeigt werden, dass trifunktionelle CC zu einer schnellen Gelierung und cycloaliphatische Spacer von CC zu vergleichsweise festen PHU führen. Längerkettige Spacer, wie z.B. Hexylspacer oder verwinkelte Spacerkonformationen, wie z.B. Neopentylglycolspacer führten zu einer niedrigen Ausgangsviskosität, verzögerten Gelierung und vergleichsweise elastischen Materialien. In einem zweiten rheologischen Experiment wurden die unterschiedlichen Härtungsvermögen der CC für mögliche Formulierungen genutzt. So konnte gezeigt werden, dass ein trifunktionelles CC als Vernetzer und niederviskoses difunktionelles CC mit Hexylspacer als Reaktivverdünner eine genaue Einstellung der Gelier- und Topfzeit sowie Elastizität und Glasübergangstemperatur des PHU ermöglichten. In einem dritten rheologischen Experiment wurde eine Amin-Mischung bestehend aus verzweigtem Polyethylenimin und Primamine 1071™ hinsichtlich der PHU-Materialeigenschaften untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass mit steigender Funktionalisierungsdichte der Aminkomponenten schnellere Gelierungszeiten und festere PHU erhalten werden können. Die Mischungsverhältnisse der Amine waren durch Phasenseparation limitiert und mussten für weitere Experimente berücksichtigt werden. Mit diesen rheologischen Informationen konnten wichtige Aussagen über die Auswirkungen der eingesetzten Komponenten gemacht werden. So war die Einstellung gewünschter PHU-Materialeigenschaften durch die präzise Formulierung ausgewählter CC und Amine möglich. In Zukunft sollten weitere CC und Amine untersucht werden, um eine feinere Justage der PHU zu ermöglichen. Aminkomponenten werden in der CC-Forschung lediglich als Härter dargestellt. Dabei nehmen diese bei der PHU-Synthese eine wichtige Rolle ein und können für viele potenzielle Anwendungen ein limitierender Faktor sein. Da technische Amine häufig als gesundheitsbedenklich gelten, können diese z.B. eine medizinische Anwendung von CC und PHU behindern. Daher sind Forschungen an biokompatiblen und gesundheitlich unbedenklichen Aminkomponenten für PHU essenziell und aktueller Stand der Forschung.^{69, 70}

In einem letzten Schritt wurden die rheologischen Ergebnisse für die Formulierung anwendungsorientierter Zweikomponentenmischungen genutzt. Unter Berücksichtigung der Reaktivität, Stöchiometrie, Volumenäquivalenz und Homogenisierbarkeit wurde eine

schnell gelierende Mischung mit moderater Elastizität und geeigneter Glasübergangstemperatur angezielt, formuliert und rheologisch untersucht. Anschließend wurde die Formulierung in eine Doppelkammerspritze überführt, bei 20 °C und 37 °C appliziert und mit den rheologischen Ergebnissen verglichen. (Abb. 58) Die für diese Arbeit besonders interessante, nahe der Körpertemperatur applizierte Matrix zeigte eine Topfzeit von sechs Minuten, eine Gelierzeit von 16 Minuten und lag nach 12 Stunden als festes aber elastisches Material mit einer Glasübergangstemperatur von -17 °C und 31 °C vor. Somit konnte gezeigt werden, dass eine anwendungsorientierte Zweikomponentenmischung mit gewünschten PHU-Materialeigenschaften basierend auf rheologischen Daten eingestellt, formuliert und über eine Doppelkammerspritze erfolgreich appliziert werden konnte.

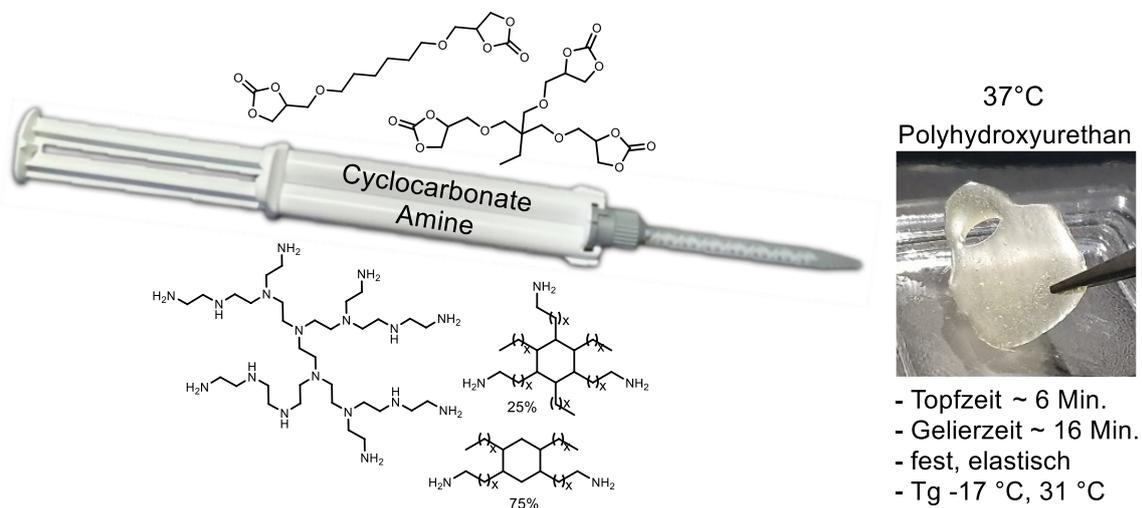


Abbildung 58: Schematische Darstellung der anwendungsorientierten CC-Amin-Mischung aus CC 2 und 7 sowie verzweigtem Polyethylenimin und Priamine 1071™. Die Applikation bei 37°C führt zu einem PHU mit gewünschten Materialeigenschaften.

Für eine z.B. medizinische Anwendung ist die Verkürzung der Gelierzeit ein wichtiger Punkt für zukünftige Arbeiten. Die im Vergleich zu Epoxiden oder Isocyanaten abgestufte Reaktivität der CC kann zu einem bestimmten Maß formulierungstechnisch kompensiert werden. Dies könnte z.B. mit der Verwendung von polyfunktionalisierten hochmolekularen, aber niedrigviskosen CC realisiert werden. Die Umsetzung dieser würde zu einem schnellen Netzwerkaufbau und damit kürzeren Gelierungszeit führen. Darüber hinaus wurden in diesen Experimenten lediglich Monomere formuliert. In der Praxis z.B. bei Epoxid- oder Isocyanatbasierten Systemen werden häufig Additive und Füllmaterialien verwendet, um eine feinere und zielgerichtete Einstellung der Materialien zu gewährleisten. Mit dem Zusatz von Füllern könnten auch CC-Amin-Mischungen zu

Hochleistungskunststoffen weiterentwickelt werden. Bei einer Zweikomponenten-Anwendung dieser Systeme ist es zudem wichtig, nähere Untersuchungen bezüglich der Doppelkammerspritze durchzuführen. Die in dieser Arbeit exemplarisch verwendete Dimension der Spritze kann optimiert und möglicherweise zu einer höheren Leistung der Applikation führen.

Im letzten Teilabschnitt wurden alternative Synthesen für CC untersucht. Die erhaltenen CC wurden in den Härungsstudien nicht berücksichtigt. Hierbei wurde z.B. mittels einer literaturbekannten Synthese, ein auf D-Sorbitol basiertes Dicyclocarbonat hergestellt. Der biobasierte Ausgangsstoff galt hinsichtlich einer Applikation als besonders interessant. Das erhaltene kristalline Produkt konnte jedoch nicht mit den hier untersuchten relevanten CC homogenisiert werden. Demnach war eine Anwendung als Additiv in CC-Amin-Mischungen nicht möglich. In einer anderen Studie wurde 4-Vinylcyclohexendioxid nach gezeigter Methode in das entsprechende Dicyclocarbonat überführt. Die Besonderheit hierbei lag in der niedrigen Ausgangsviskosität des Ausgangsstoffs und der zwei strukturell unterschiedlich gebundenen Epoxidgruppen, die als CC möglicherweise eine abgestufte Reaktivität besäßen. Die Transcarbonylierung lief langsam und unvollständig ab wodurch das entsprechende Dicyclocarbonat nicht weiter untersucht wurde.

Abschließend lässt sich zusammenfassen, dass CC-Amin-Mischungen und daraus resultierende PHU für praktische, z.B. medizinische Anwendungen geeignet sein können. Es konnten ausgehend von technischen Epoxiden anwendungsorientierte CC synthetisiert, basierend auf rheologischen Beobachtungen zielgerichtet formuliert und über eine Doppelkammerspritze an eine Anwendung als Beschichtung oder Füllung adaptiert werden. Damit konnte eine denkbare Alternative zu gesundheitlich bedenklichen Epoxid- oder Isocyanat-basierten Systemen z.B. in medizinischen Anwendungen demonstriert werden.

b) Polymer-Protein-Konjugate für Anwendungen im Wirkstofftransport.

Im zweiten Teil der Arbeit sollte Polyethylenglycol Diglycidylether zur Modifikation von Proteinoberflächen genutzt werden. Die resultierenden Protein-Polymer-Konjugate sollten ferner über eine Emulsionstechnik in Wirkstoff-beladene Nanopartikel überführt werden, um so eine neue Variante für den Wirkstofftransport darzustellen.

Dabei konnte gezeigt werden, dass technisches und kommerziell verfügbares PEG-DGE mit einem Molekulargewicht von ca. 500 g/mol zur PEGylierung von Cytochrom c und

Lysozym erfolgreich genutzt werden konnte. Der hierzu verwendete 140fache Überschuss an PEG-DGE pro Amingruppe des entsprechenden Proteins führte bei Cyt c zu einem PEGylierungs-Umsatz von bis zu ~70% und bei Lyz zu einem vollständigen Umsatz. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass die terminalen Epoxidgruppen der Protein-PEG-Kettenenden mit Amin-funktionalisiertem PEG nachträglich modifiziert und damit weiter aufgebaut (zweifach PEGyliert) werden konnten.

In einem zweiten Schritt konnten die PEGylierten Proteine mithilfe der Emulsionstechnik von Wich *et al.* in entsprechende Nanopartikel überführt werden.⁴⁴ Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) Untersuchungen bestätigten NP mit verschiedenen Größenverteilungen. Die einheitlichsten NP konnten aus den zweifach PEGylierten Proteinen erzielt werden. NP, welche aus PEGylierten Lyz hergestellt wurden, führten zu dispersen Partikeln. Ein Grund hierfür könnte in der unzureichenden PEGylierungsdichte des Proteins und somit an der schlechteren Löslichkeit in DCM liegen. Die verwendeten kurzen PEG-Ketten reichen für einen lipophilen Charakter des verhältnismäßig großen Proteins nicht aus. Dies könnte mit der, im Rahmen dieser Arbeit bereits gezeigten, zweifachen PEGylierung verbessert werden.

In einem letzten Schritt wurde Curcumin als Modellwirkstoff in den NP verkapselt. Hierfür wurde die Doppalemulsionstechnik von Wich *et al.* verwendet.⁴⁴ Mittels NTA konnte gezeigt werden, dass die beladenen NP im Vergleich zu leeren NP größer und disperser vorlagen. Zudem konnte beobachtet werden, dass die mit Curcumin beladenen NP-Suspensionen keine Phasenseparation bzw. Sedimentation ausbildeten während freies Curcumin in Wasser lediglich ausfiel.

In Zukunft können die Reaktionsbedingungen für die PEGylierung beschriebener Proteine optimiert und auf weitere Proteine adaptiert werden. Außerdem kann die Verwendung von PEG-DGE mit längeren Ketten von besonderer Bedeutung sein und die NP Dispersität positiv beeinflussen. Zudem ist die Anbindung von verschiedenen Substraten an die terminalen Epoxidgruppen der PEG-Proteinoberfläche denkbar. Neben einer weiteren PEG-Einheit können auch Chromophore zur Detektion der Proteine oder NP genutzt werden. Eine weitere interessante Möglichkeit liegt in der Anbindung von z.B. Targetmolekülen, welche eine zielgerichtete Anbindung der NP ermöglichen könnten. In Anbetracht eines Wirkstofftransports müssen ferner weitere Verkapselungen von Wirkstoffen, die zelluläre Aufnahme der NP sowie die Wirkstoffabgabe untersucht werden.

5 Experimenteller Teil

5.1 Materialien

Für die Synthese und Untersuchung von Cyclocarbonat-Monomeren und Polyhydroxyurethanen

Trimethylolpropan triglycidylether (technisch), Neopentylglycol diglycidylether (technisch), Polypropylenglycol diglycidylether (durchschnittl. $M_n \sim 380$, technisch), 1,4-Butandiol diglycidylether ($\geq 95\%$), Tetrabutylammoniumiodid (reagent grade, 98%), verzweigtes Polyethylenimin (durchschnittl. $M_w \sim 800$ mittleres LS, durchschnittl. $M_n \sim 600$ mittels GPC, hier angenommen ca. 700 g/mol), 4-Vinylcyclohexendioxid ($>96\%$ purum), Dimethylcarbonat, Lithiumchlorid, D-Sorbitol, 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin (97%), Acetonitril (analytical grade) und 1,2,4,5-Tetramethylbenzol (TraceCERT®) wurden von Sigma-Aldrich erworben. 1,4-Cyclohexandimethanol diglycidylether und 1,6-Hexandiol diglycidylether wurden von Carbosynth Europe erworben. Tris(2-aminoethyl)amin wurde von TCI Chemicals Europe erworben. Dimethylsulfoxid-d6 (99,8%) in Ampullen wurde von der Deutero GmbH erworben. Priamine™ 1071 von Croda, Jeffamine® T-403 von Huntsman, hydrierter Bisphenol-A-diglycidylether und Polypropylenoxid-diamin ($\overline{M_w} \sim 650$ g/mol) wurde von der Firma Dentsply Sirona Inc. zur Verfügung gestellt. Trockeneis, erworben bei der Linde AG, wurde als Kohlenstoffdioxid Quelle genutzt. Alle Substanzen wurden ohne weitere Aufarbeitung verwendet. Doppelkammer-Spritzen und dazugehörige statische Mischer (5 ml) wurden von der Adchem GmbH erworben.

Für die Synthese und Untersuchung von Protein-Polymer-Konjugaten

Polyethylenglycol diglycidylether PEG-DGE (technisch) mit einem Molekulargewicht von ca. 500 g/mol, Lysozym (aus Hühnereiweiß), Curcumin (analytischer Standard), Coomassie Brilliant Blue R-250, Laemmli Pufferlösung, Phosphatgepufferte Salzlösung (PBS) und alle weiteren Salze für Pufferlösungen wurden von Sigma-Aldrich erworben. Cytochrom c (aus Pferdeherz) wurde von SERVA Electrophoresis GmbH erworben. Amin-funktionalisiertes PEG mit einem Molekulargewicht von 2000 g/mol wurde von Rapp Polymere erworben. Ammoniumperoxodisulfat und Tetramethylethyldiamin wurden von Carl Roth erworben.

5.2 Geräte und Instrumente

Kernspinresonanz Spektroskopie (NMR)

Proben wurden mit einem 300 MHz Bruker Avance III - 300 und 600 MHz Bruker Avance III - 600 gemessen. Bei Messungen mit Bruker Avance III - 600 wurden für eine höhere Auflösung der Spektren 64 Scan Raten und d1-Pulszeiten von 10 Sekunden genutzt. Die zu vermessenden Proben wurden in deuterierten DMSO gelöst. Verwendete NMR-Röhrchen: 178 x 4,95 mm mit Deckel vom Hersteller Duran. Chemische Verschiebungen aller Spektren wurden in Delta (δ), ausgedrückt in Teilen pro Million (ppm), angegeben. Die folgenden Abkürzungen t: Triplett und m: Multiplett werden zur Angabe der Multiplizitäten verwendet. Zur Auswertung der Spektren wurde MestReNova v8.0.1-10878 verwendet.

Fourier Transformation Infrarot Spektroskopie (FT-IR)

Nicolet FT-IR-6700 von Thermo Fisher wurde für Messungen im Bereich von 400-4000 cm^{-1} verwendet. Zur Auswertung wurde die Software Omnic 7.4 und zur graphischen Darstellung Origin Pro 2019 9.6.0.172 genutzt.

Elektrospray Ionisation Massenspektrometrie (ESI-MS)

Messungen wurden mit einem Agilent 1260 Infinity Instrument durchgeführt, das mit einem 6120 Quadrupol-LC/MS gekoppelt ist und eine Elektrospray Ionisationsquelle enthält. Die Messungen wurden im positiven Ionisationsmodus in einem m/z-Bereich von 200 bis 2000 durchgeführt. Zur Auswertung wurde die Software OpenLab ChemStation von Agilent Technologies verwendet. Zu graphischen Darstellung wurde Origin Pro 2019 9.6.0.172 genutzt.

Rheologie

Messungen wurden an einem HAAKE MARS II Rheometer durchgeführt, wobei eine beheizbare Parallelplattenkonstruktion (35 mm) in oszillatorischen Experimenten mit einer Frequenz von 1 Hz und Deformation von $\gamma_0 = 0,03 \pm 0,005$ verwendet wurde. Zur Auswertung wurden Speicher- (G') und Verlustmodul (G'') sowie die dynamische Viskosität ($|\eta^*|$) gegen die Messzeit aufgetragen. Zur graphischen Auswertung wurde Origin Pro 2019 9.6.0.172 verwendet.

Dynamische Differenzkalorimetrie (*Differential Scanning Calorimetry*, DSC)

Messungen wurden mit DSC3 von Mettler Toledo durchgeführt, die mit einem Autosampler ausgestattet ist. Als Kalibrierstoffe wurden Indium und Zink verwendet. 40 μl Standard-Aluminiumtiegel wurden vor Gebrauch punktiert und alle Experimente wurden unter Stickstoffatmosphäre mit einem Fluss von 30 ml/min durchgeführt. Die

Glasübergangstemperaturen wurden durch Heizung/Abkühlung mit einer Geschwindigkeit von 10 K/min von 223,15 K auf 423,15 K in drei Zyklen ermittelt und ein Durchschnittswert für T_g daraus erhalten.

Matrix-unterstützte Laser-Desorption/Ionisation mit Flugzeitanalyse (MALDI-TOF)

Messungen wurden an einem MALDI-TOF Ultraflex I (Bruker Daltonics) mit 2,5-Dihydroxybenzoesäure (DHB) und α -Cyano-4-hydroxymizsäure (CHCA) als Matrix durchgeführt. Proben wurden hierzu in Acetonitril (1 mg/ml) gelöst und auf die Matrix aufgetragen. Das Verhältnis von Probe zu Matrix betrug 1:10.

Nanoparticle Tracking Analyse (NTA)

NTA-Messungen wurden mit einem NanoSight LM 10 des Herstellers Malvern durchgeführt, das mit einem grünen Laser (532 nm) und einer CCD-Kamera (ladungsggekoppelte Marlin-Kamera) ausgestattet ist. Die Proben wurden im Verhältnis von 1:10 mit Reinstwasser verdünnt und mit einer 1 ml-Spritze in die Messzelle injiziert. Die Bewegungen der Partikel wurden 30 Sekunden lang bei 23,3 °C als Video aufgezeichnet. Anschließend wurden die Videos mit der Analysesoftware Nanoparticle Tracking Analysis (NTA) 3.1.54 analysiert

5.3 Methoden

5.3.1 Cyclocarbonat-Monomere und Polyhydroxyurethane

Bestimmung des Glycidylether- und Cyclocarbonat-Gehalts mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie

Die zu untersuchende Probe wurde präzise mit einer Analysenwaage in ein Mikroreaktionsgefäß (5 ml) eingewogen und anschließend wurde 1,2,4,5-Tetramethylbenzol (TMB) als interne Standardverbindung hinzugefügt. Das Massenverhältnis von Probe zu internem Standard betrug etwa ein Drittel der Masse der Probe. Dann wurden 2,5 ml DMSO- d_6 mit einer Präzisionspipette abgenommen und im Stickstoff-Gegenstrom in das Mikroreaktionsgefäß gegeben. Mit einem Vortex-Wirbelmischer (VELP Scientifica ZX4) wurde die Lösung für eine Dauer von zwei Minuten gemischt und das Gefäß anschließend eine Minute lang bei 1000 U/min zentrifugiert (WiseSpin CF-10 Wisd Laboratory Instruments). Dann wurden 4x 0,6 ml der Lösung im Stickstoff-Gegenstrom in NMR-Röhrchen überführt. Anschließend wurden die Proben in einem 600 MHz $^1\text{H-NMR}$ mit einer Stärke von 14,1 Tesla, 64 Scanraten und einer d1-Pulszeit von 10 Sekunden gemessen. Nach der Messung wurde das Programm MestReNova zur Normierung der Spektren auf das Lösungsmittelsignal (hier DMSO- d_6 , 2,5 ppm) und zur Durchführung einer Basislinienkorrektur (hier Whittaker Smoother)

verwendet. Das Methylprotonensignal (hier 2,1179 ppm) des TMB wird unter Vergrößerung des Spektrums umfangreich integriert (unter Ausschluss von Isotopensignalen) und auf 12 Protonen normalisiert. Die Position des Integrals (x-Achse, ppm) wird bei allen Spektren identisch gehalten. Die entscheidenden Signale (Cyclocarbonat- oder Glycidylethersignale) werden umfangreich aber unter Ausschluss der Isotopensignale integriert. Hierbei wird anhand eines Spektrums der vier Proben das zu betrachtende Signal integriert und die Position (x-Achse, ppm) kopiert und auf die anderen drei Spektren unter Berücksichtigung der Richtigkeit und Übereinstimmung übertragen.

Beschreibung der Auswertungsmethode anhand einer Cyclocarbonat-Gehalt Bestimmung:

1. Berechnung von $n(\text{TMB})$ aus $m(\text{TMB})$ und $M(\text{TMB})$ und daraus $c(\text{TMB})$ durch Division mit $V(\text{DMSO-d}_6)$
2. Das im Spektrum ermittelte Integral des zu betrachtenden Signals wird mit der unter 1. berechneten $c(\text{TMB})$ multipliziert und daraus $c(\text{CC})$ erhalten.
3. Die unter 2. erhaltene $c(\text{CC})$ wird mit $V(\text{DMSO-d}_6)$ multipliziert und daraus $n(\text{CC})$ erhalten.
4. Wird $n(\text{CC})$ durch $m(\text{Probe})$ dividiert, erhält man den CC-Gehalt der Probe mit der Einheit mmol/mg.
5. Alle vier NMR-Proben derselben zu betrachtenden Probe werden nach der o.g. Methode berechnet, untereinander verglichen, validiert und die erhaltenen CC-Gehaltswerte gemittelt.

Mit dieser Methode wurde der Cyclocarbonat-Gehalt, der Glycidylether-Gehalt und daraus der Umsatz der Transcarbonylierung berechnet.

Tabelle 9: Ermittelte CC-Gehälter der synthetisierten relevanten Monomere.

CC	CC-Gehalt [mol/g]
2	0,005086553
3	0,004569155
4	0,003708155
5	0,004878535
6	0,004547371
7	0,004934175

Nachfolgend werden exemplarisch die Berechnungen der ersten CC **2**, **3** und **4** dargestellt.

Experimenteller Teil

Tabelle 10: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 2 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.

1,6-Hexan-DGE	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)
m [mg]	27	144	144	27	144	144	27	144	144
M [mg/mmol]	134,22	230,3		134,22	230,3		134,22	230,3	
n [mmol]	0,201162271	0,625271385	-	0,201162271	0,625271385	-	0,201162271	0,625271385	-
c [mmol/ml]	0,080464908		0,399044991	0,080464908		0,403816092	0,08046491		0,399601591
H count / Integral	12	6,21658706	4,95924247	12	6,21658706	5,01853666	12	6,21658706	4,96615977
n Epoxid [mmol]	-	1,25054277	0,997612477	-	1,25054277	1,009540231	-	1,25054277	0,999003977
n' Epoxid [mmol/mg]	-	0,008684325	0,006927864	-	0,008684325	0,007010696	-	0,008684325	0,006937528
Funkt.grad [%]	-	-	79,8	-	-	80,7	-	-	79,9
V DMSO [ml] =	2,5			2,5			2,5		
CC2	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)
m [mg]	25,87	145,95		25,87	145,95		25,87	145,95	
M [mg/mmol]	134,22	318,32		134,22	318,32		134,22	318,32	
n [mmol]	0,192743257	0,45850088	-	0,192743257	0,45850088	-	0,19274326	0,45850088	-
c [mmol/ml]	0,077097303		0,29781473	0,077097303		0,295869371	0,0770973		0,297174837
H count / Integral	12	4,757633403	3,86284239	12	4,757633403	3,83760988	12	4,757633403	3,85454258
n CC [mmol]	-	0,917001759	0,744536825	-	0,917001759	0,739673429	-	0,917001759	0,742937092
n' CC [mmol/mg]	-	0,006282986	0,005101314	-	0,006282986	0,005067992	-	0,006282986	0,005090353
Funkt.grad [%]	-	-	81,2	-	-	80,7	-	-	81,0
V DMSO [ml] =	2,5			2,5			2,5		
Mittelwerte			Mittelwerte						
n Epoxid	1,002052228	mmol		n CC	0,742382449	mmol			
n' Epoxid	0,006958696	mmol/mg		n' CC	0,005086553	mmol/mg			
Funkt.grad	80,3	%		Funkt.grad	81,0	%			
Real Epoxid	0,005327506	mmol/mg							
(n'/1+44*n')				Umsatz	95	%			

Tabelle 11: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 3 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.

Cyclohexyl-DGE	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)
m [mg]	30,55	142,74	142,74	30,55	142,74	142,74	30,55	142,74	142,74
M [mg/mmol]	134,22	256,34	-	134,22	256,34	-	134,22	256,34	-
n [mmol]	0,2276	0,5568	-	0,2276	0,5568	-	0,2276	0,5568	-
c [mmol/ml]	0,0910		0,3427	0,0910		0,3425	0,0910		0,3430
H count / Integral	12	4,8929	3,7644	12	4,8929	3,7616	12	4,8929	3,7679
n Epoxid [mmol]	-	1,1137	0,8568	-	1,1137	0,8562	-	1,1137	0,8576
n' Epoxid [mmol/mg]	-	0,0078	0,006002706	-	0,0078	0,005998271	-	0,0078	0,006008274
Funkt.grad [%]	-	-	76,9	-	-	76,9	-	-	77,0
V DMSO [ml] =	2,5			2,5			2,5		
CC 3	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)
m [mg]	30,53	149,65	149,65	30,53	149,65	149,65	30,53	149,65	149,65
M [mg/mmol]	134,22	344,36	-	134,22	344,36	-	134,22	344,36	-
n [mmol]	0,2275	0,4346	-	0,2275	0,4346	-	0,2275	0,4346	-
c [mmol/ml]	0,0910		0,2734	0,0910		0,2736	0,0910		0,2736
H count / Integral	12	3,821065197	3,0047	12	3,821065197	3,0066	12	3,821065197	3,0070
n CC [mmol]	-	0,869148565	0,683457698	-	0,869148565	0,683886578	-	0,869148565	0,683977829
n' CC [mmol/mg]	-	0,005807875	0,004567041	-	0,005807875	0,004569907	-	0,005807875	0,004570517
Funkt.grad [%]	-	-	78,6	-	-	78,7	-	-	78,7
V DMSO [ml] =	2,5			2,5			2,5		
Mittelwerte			Mittelwerte						
n Epoxid	0,856880155	mmol		n CC	0,683774035	mmol			
n' Epoxid	0,006003084	mmol/mg		n' CC	0,004569155	mmol/mg			
Funkt.grad	76,9	%		Funkt.grad	78,7	%			
Real Epoxid	0,004748765	mmol/mg							
(n'/1+44*n')				Umsatz	96	%			

Tabelle 12: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 4 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.

	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
H12 Bisphenol-A-DGE	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)	TMB	Produkt	Produkt(real)
m [mg]	32,57	144,32	144,32	32,57	144,32	144,32	32,57	144,32	144,32
M [mg/mmol]	134,22	352,52		134,22	352,52		134,22	352,52	
n [mmol]	0,242661302	0,409395212	-	0,242661302	0,409395212	-	0,2426613	0,409395212	-
c [mmol/ml]	0,097064521		0,264642197	0,097064521		0,26721251	0,09706452		0,265352273
H count / Integral	12	3,374210949	2,72645653	12	3,374210949	2,75293699	12	3,374210949	2,73377204
n Epoxid [mmol]	-	0,818790423	0,661605492	-	0,818790423	0,668031275	-	0,818790423	0,663380684
n' Epoxid [mmol/mg]	-	0,005673437	0,004584295	-	0,005673437	0,00462882	-	0,005673437	0,004596596
Funkt.grad [%]	-	-	80,8	-	-	81,6	-	-	81,0
V DMSO [ml] = 2,5									
	Ansatz 1			Ansatz 2			Ansatz 3		
CC 4	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real	Ext. Standard	Ideal	Real
	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)	TMB	Produkt(max)	Produkt(real)
m [mg]	33,73	153,87	153,87	33,73	153,87	153,87	33,73	153,87	153,87
M [mg/mmol]	134,22	440,53		134,22	440,53		134,22	440,53	
n [mmol]	0,25130383	0,349283817	-	0,25130383	0,349283817	-	0,25130383	0,349283817	-
c [mmol/ml]	0,100521532		0,230327042	0,100521532		0,22457305	0,10052153		0,229788499
H count / Integral	12	2,779773137	2,29132045	12	2,779773137	2,23407907	12	2,779773137	2,28596297
n CC [mmol]	-	0,698567634	0,575817604	-	0,698567634	0,561432626	-	0,698567634	0,574471249
n' CC [mmol/mg]	-	0,004539986	0,003742234	-	0,004539986	0,003648747	-	0,004539986	0,003733484
Funkt.grad [%]	-	-	82,4	-	-	80,4	-	-	82,2
V DMSO [ml] = 2,5									
Mittelwerte			Mittelwerte						
n Epoxid	0,66433915	mmol		n CC	0,570573826	mmol			
n' Epoxid	0,004603237	mmol/mg		n' CC	0,003708155	mmol/mg			
Funkt.grad	81,2	%		Funkt.grad	81,7	%			
Real Epoxid (n'/1+44*n')	0,003827921	mmol/mg		Umsatz	97	%			

Bestimmung des primären Aminwertes und der primären Aminfunktionalität für das verzweigte Polyethylenimin (VPEI) mittels inverse gated ¹³C-NMR-Spektroskopie

Die VPEI-Probe wird in ein Mikroreaktionsgefäß gegeben und unter Zugabe von CDCl₃ und der Verwendung eines Vortex-Wirbelmischers gelöst. Anschließend wird die Probe in einem 300 MHz ¹³C-NMR (inverse-gated) vermessen. Die erhaltenen Spektren werden nach Schimpf *et al.* ausgewertet.⁷¹ Für VPEI mit einem festgelegten gemittelten Molekulargewicht von 700 g/mol wurde ein primärer Aminwert von 10,23 mmol/g und eine durchschnittliche primäre Aminfunktionalität von 7,16 mmolN_{primär}/mmolVPEI berechnet.

Tabelle 13: Berechnung der Aminwerte und -funktionalitäten von VPEI anhand quantit. ¹³C-NMR-Experimente.

Integrale v. ¹³ C-NMR			
Signale Integral I			
a = 1,00			
b = 1,08			
c = 1,09			
d = 1,17			
e = 1,15			
f = 1,18			
g = 1,21			
h = 1,00			
Für Spektrum siehe Anhang			
Berechnung =	I(g+h)/1	I(d+e+f)/2	I(a+b+c)/3
N(prim) : N(sek) : N(tert) =	2,205	1,75	1,06
N(prim)% : N(sek)% : N(tert)% =	44,0	34,9	21,1
	Primäre Amine	Sekundäre Amine	Tertiäre Amine
Summe (N(prim) : N(sek) : N(tert))	5,01		
Durchschnittl. M(VPEI) =	700	g/mol	
Durchschnittl. Menge N pro Molekül =	16,28	calc.: M(VPEI)/43 g/mol	
Durchschnittl. mol von N pro g =	23,26	mmol/g	
Primäre Amingr. Menge =	10,23	mmol/g	
Durchschnittl. prim. Amin Funkt. =	7,16	mmol N(prim)/mmol(VPEI)	

Manuelle Bestimmung der Gelierzeit von Cyclocarbonat-Amin-Mischungen

Das zu untersuchende CC wird in ein Rollrandglas gegeben und das Gewicht mittels einer Präzisionswaage erfasst. Danach werden äquimolare Mengen der zu untersuchenden Aminkomponente unter Verwendung der Präzisionswaage möglichst genau aber zügig hinzugegeben. Die Mischung wird mit einem geeigneten Spatel für eine Dauer von einer Minute durchmischt. Anschließend wird das Rollrandglas mit einem, in der Mitte gelochtem, Schnappdeckel versehen. Durch das Loch wird ein Glasstab gesetzt und bis in die Mischung hineingedrückt. Das präparierte Rollrandglas wird in ein vortemperiertes Ölbad gestellt und in kurzen Zeitabständen durch leichtes Drehen an dem Glasstab auf die Gelierzeit und Härte hin überprüft. Die Gelierzeit ist erreicht, wenn der Glasstab nicht weitergedreht werden kann.

Rheologische Studien

Zur Anfertigung der Cyclocarbonat-Amin-Gemische wird das entsprechende Cyclocarbonat in einem Rollrandglas genau gewogen. Dann wird die Aminkomponente in äquimolaren Mengen, bezogen auf die funktionellen Gruppen, zugegeben und die Mischung für eine Dauer von einer Minute mit einem Spatel vermischt. Anschließend wird die Mischung auf die vortemperierte Platte des Parallelplattenaufbaus des Rheometers aufgetragen und die Messung gestartet. Zur Auswertung werden Speichermodul G' in Pa, Verlustmodul G'' in Pa und die dynamische Viskosität $|\eta^*|$ in Pa*s gegen die Zeit aufgetragen. Der Schnittpunkt von G' und G'' entspricht der rheologischen Definition der Gelierzeit (t_{gel}) auf der Zeit-Achse. Das erreichte Plateau von

G' nach 12 Stunden wird als Endfestigkeit der ausgehärteten Mischung festgelegt. Die Topfzeit (tpot) ist die Zeit, bis die Mischung eine definierte Viskosität von 300 Pa*s erreicht und damit eine Verarbeitungszeitgrenze der Mischung widerspiegelt. Die Viskositäten der synthetisierten CC wurde nach dieser Vorschrift zu Teilen in Kooperation mit der Firma Dentsply Sirona durchgeführt.

Tabelle 14: Berechnung der Ansätze für PHU bestehend aus CC 2- und 7-Mischungen und TAEA.

CC 7	25%	50%	75%	wt%		
Einwaage	0,253	0,5147	0,7443	g		
CC-Gehalt _{Einwaage}	0,001248	0,00254	0,003673	mol/g		
CC 2	75%	50%	25%	wt%		
Einwaage	0,759	0,5147	0,2481	g		
CC-Gehalt _{Einwaage}	0,003861	0,002618	0,001262	mol/g		
Summe CC-Mischung						
Einwaage	1,012	1,0294	0,9924	g		
CC-Gehalt _{Einwaage}	0,005109	0,005158	0,004934	mol/g		
TAEA						
n(Amin) _{um 1:1 stöch.}	0,005109	0,005158	0,004934	mol		
n(TAEA)	0,001703	0,001719	0,001645	mol		
m(TAEA)	0,249	0,251	0,241	g	M [mol/g]	146,23
V(TAEA)	0,255	0,258	0,246	ml	p [g/ml]	0,976

Tabelle 15: Berechnung der Ansätze für PHU bestehend aus den Aminen VPEI, PA71 und deren 50%/50% bzw. 75%/25% Mischungen und CC 3 als Modell-CC.

CC3 + 100% VPEI			CC3 + 100% PA71			CC3 + x% VPEI + y% PA71		
CC 3			CC 3			CC 3		
CC-Gehalt:	0,004569155	mol/g	CC-Gehalt:	0,004569155	mol/g	CC-Gehalt:	0,004569155	mol/g
m(Einwaage):	1,189	g	m(Einwaage):	0,650	g	m(Einwaage):	0,823	g
CC-Gehalt _{Einwaage} :	0,00543300	mol	CC-Gehalt _{Einwaage} :	0,00296922	mol	CC-Gehalt _{Einwaage} :	0,00376147	mol/g
VPEI			PA71			VPEI		
NH ₂ -Gehalt	0,01023	mol/g	M _{Amin}	620	g/mol	Herstellerangabe	50%	75%
m (1 mol NH ₂)	95,60229	g	AHEW	140	g/eq	Herstellerangabe	m(Einwaage _{1x CCNH2})	0,180
m(Einwaage _{1:1 CCNH2})	0,519	g	NAHA	4,428571		M _{Amin} x AHEW	0,50%	0,246
			NAHA _{CC}	2,2142855		NAHA/2	m(Einwaage _{1x CCNH2})	0,527
NH ₂ -Gehalt = siehe quant. ¹³ C-NMR-Bestimmung			Aminwert	0,001340938	mol	CC-Gehalt _{Einwaage} /NAHA _{CC}	m(Amine _{TOTAL})	0,706
			m(Einwaage _{1:1 CCNH2})	0,831	g	Aminwert x M _{Amin}	m _{TOTAL}	1,530
								1,237
			M _{Amin} = Molekulargewicht					
			AHEW = Amine Hydrogen Equivalent Weight					
			NAHA = Number of Available H-Atoms					
			NAHA _{CC} = Number of Available H-Atoms, für CC=1					

5.4 Synthesen

5.4.1 Cyclocarbonat-Monomere

Versuchsaufbau zur Transcarbonylierung von Glycidylethern und Epoxiden mit CO₂

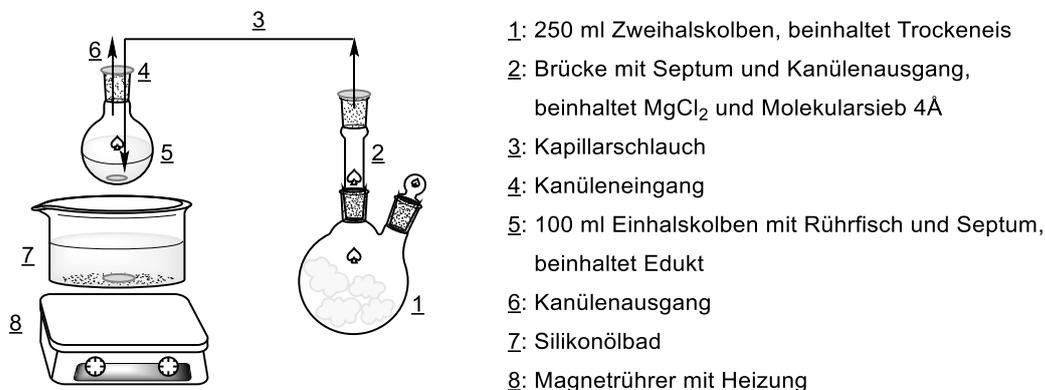


Abbildung 59: Versuchsaufbau zur Transcarbonylierung von Glycidylethern mit Kohlenstoffdioxid.

Zur Synthese der gewünschten Cyclocarbonate wurde Trockeneis als Kohlenstoffdioxid-Quelle genutzt. Kleinere Stücke davon wurden in einen 250 ml Zweihalskolben (1) gegeben und dieser mit einem Stopfen sowie einer Brücke (2) als Zwischenstück versehen. In die Brücke wurde etwas Magnesiumchlorid und Molekularsieb (4Å) gegeben, mit Glaswolle leicht verdichtet und mit einem Septum und Kanülenausgang versehen. An diesen wurde ein Kapillarschlauch (3) installiert, welcher das sublimierende Gas über einen Kanüleneingang (4) in das Reaktionsgemisch (5) leitete. Zum Druckausgleich wurde das Reaktionsgefäß mit einem Kanülenausgang (6) versehen, wodurch das überschüssige Gas entweichen konnte. Das Reaktionsgefäß wurde in ein Silikonölbad (7) gefahren, welches auf einen Magnetrührer mit Heizung (8) gestellt wurde.

Syntheseprozedur

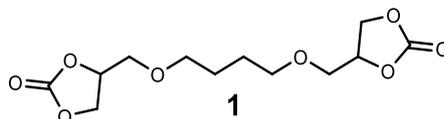
Zur Synthese der gewünschten Cyclocarbonat Monomere wurden die entsprechenden Glycidylether in einen 100 ml Einhalskolben überführt, in einem Eisbad für eine Dauer von drei Minuten gekühlt und anschließend 2,5 mol% des Katalysators Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) in kleinen Portionen und unter Rühren hinzugegeben. Anschließend wurde das Reaktionsgefäß mit einem Septum versehen, ein Kanüleneingangs- und ausgangs angebracht und das Reaktionsgefäß in ein Ölbad gefahren. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst bei Raumtemperatur für eine Dauer von drei Minuten über den angebrachten Kanüleneingang mit CO₂ durchflutet, bevor die Temperatur des Ölbad bei kontinuierlicher CO₂-Zufuhr anschließend auf 85 °C gestellt wurde. Der Reaktionsverlauf wurde ¹H-NMR-spektroskopisch

untersucht. Nach vollständigem Umsatz der Glycidylethergruppen wurde die Reaktionsapparatur heruntergefahren und die Produkte entnommen.

Zur Synthese der hier gezeigten Cyclocarbonat-Monomere wurden mit Ausnahme von 1,4-Butandiglycidylether hauptsächlich technische Ausgangsverbindungen genutzt. Diese enthalten, wie im Hauptteil dieser Arbeit beschrieben, zu Teilen partiell oder vollständig hydrolysierte Nebenprodukte. Aus diesem Grund wurden die Cyclocarbonat-Monomere hauptsächlich auf den Erhalt und Gehalt der Cyclocarbonatgruppen analysiert und nicht auf die Reinheit und Ausbeute der erhaltenen Produkte.

5.4.1.1 Cyclocarbonat-Monomer 1

4,4'-((butan-1,4-diylbis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)



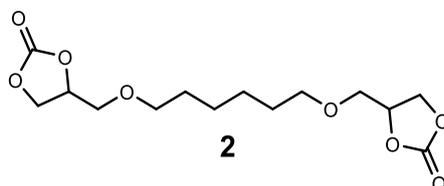
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,44-1,65 (m -CH₂-, 5,4H); 3-3,76 (m, -OCH₂-, 11,5H); 4,19-4,62 (m, -CH₂OC(=O)O-, 4,1H); 4,85-5 (m, -CHOC(=O)O-, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 290,1; gefunden [M+H⁺] (m/z) = 291 und [M+Na⁺] (m/z) = 313

FT-IR: 1782 cm⁻¹ (C=O, cycl.)

5.4.1.2 Cyclocarbonat-Monomer 2

4,4'-((Hexan-1,6-diylbis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)



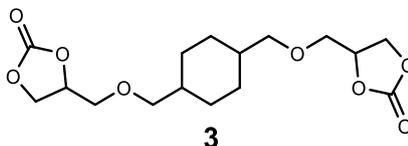
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-*d*₆): δ [ppm] = 1,22-1,63 (m -CH₂-, 9H); 3,32-3,88 (m, -OCH₂-); 4,20-4,55 (m, -CH₂OC(=O)O-, 4,2H); 4,88-4,95 (m, -CHOC(=O)O-, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 318,13; gefunden [M+H⁺] (m/z) = 319 und [M+Na⁺] (m/z) = 341

FT-IR: 1783 cm⁻¹ (C=O, cycl.)

5.4.1.3 Cyclocarbonat-Monomer **3**

4,4'-(((Cyclohexan-1,4-diylbis(methylen))bis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)



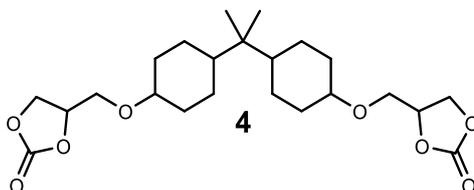
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,80-1,81 (m, -CH-, -CH₂-, 12,9H); 3,10-3,91 (m, -OCH₂-); 4,21-4,55 (m, -CH₂OC(=O)O-, 4,2H); 4,86-4,95 (m, -CHOC(=O)O-, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 344,15; gefunden [M+H⁺] (m/z) = 345 und [M+Na⁺] (m/z) = 367

FTIR: 1782 cm⁻¹ (C=O, cycl.)

5.4.1.4 Cyclocarbonat-Monomer **4**

4,4'-(((propan-2,2-diylbis(cyclohexan-4,1-diyl))bis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)



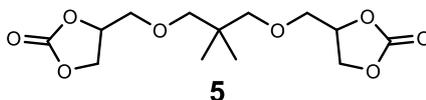
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): δ [ppm] = 0,6-0,78 (t, -CH₃, 6,8H); 0,87-2,3 (m, -CH-, -CH₂-); 3,39-3,97 (m, -OCH₂-); 4,12-4,62 (m, -CH₂OC(=O)O-, 4H); 4,81-5,02 (m, -CHOC(=O)O-, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 440,24; gefunden [M+H⁺] (m/z) = 441 und [M+Na⁺] (m/z) = 463

FT-IR: 1779 cm⁻¹ (C=O, cycl.)

5.4.1.5 Cyclocarbonat-Monomer **5**

4,4'-(((2,2-Dimethylpropan-1,3-diyl))bis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)



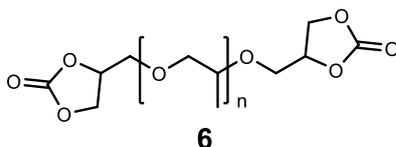
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,77-0,87 (m, $-\text{CH}_3$, 8,4H); 3,10-3,92 (m, $-\text{OCH}_2-$); 4,22-4,57 (m, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, 4H); 4,87-4,96 (m, $-\text{CHOC}(=\text{O})\text{O}-$, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 304,12; gefunden $[\text{M}+\text{H}^+]$ (m/z) = 305 und $[\text{M}+\text{Na}^+]$ (m/z) = 327

FT-IR: 1786 cm^{-1} (C=O, cycl.)

5.4.1.6 Cyclocarbonat-Monomer 6

Polypropylenglycoldiglycidylether



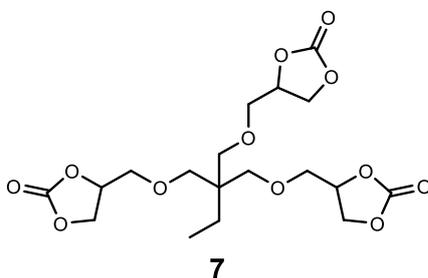
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,99-1,14 (m, $-\text{CH}_3$, 7,2H); 3,1-4 (m, $-\text{OCH}_2-$); 4,19-4,56 (m, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, 4,2H); 4,83-5 (m, $-\text{CHOC}(=\text{O})\text{O}-$, 2H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} Dipropylenglycol Dicyclocarbonat (m/z) = 334,13; gefunden $[\text{M}+\text{H}^+]$ (m/z) = 335 und berechnet M_{exakt} Tetrapropylenglycol Dicyclocarbonat (m/z) = 450,21; gefunden $[\text{M}+\text{H}^+]$ (m/z) = 451

FT-IR: 1786 cm^{-1} (C=O, cycl.)

5.4.1.7 Cyclocarbonat-Monomer 7

4,4'-(((2-Ethyl-2-(((2-oxo-1,3-dioxolan-4yl)methoxy)methyl)propan-1,3-diyl)bis(oxy))bis(methylen))- bis(1,3-dioxolan-2-on)



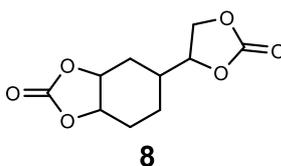
$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO- d_6): δ [ppm] = 0,76-0,85 (m, $-\text{CH}_3$, 3,3H); 1,21-1,37 (m, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 2,5H); 3,11-3,93 (m, $-\text{OCH}_2-$); 4,21-4,56 (m, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, 6H); 4,88-4,95 (m, $-\text{CHOC}(=\text{O})\text{O}-$, 3H).

ESI-MS: berechnet M_{exakt} (m/z) = 434,13; gefunden $[M+H^+]$ (m/z) = 435 und $[M+Na^+]$ (m/z) = 457

FT-IR: 1782 cm^{-1} (C=O, cycl.)

5.4.1.8 Cyclocarbonat-Monomer **8**

5-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)hexahydrobenzo[1,3]dioxol-2-on

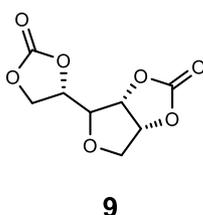


$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ [ppm] = 4-4,62 (m, $-\text{CH}_2\text{OC}(=\text{O})\text{O}-$, 16H); 4,66-4,77 (m, $-\text{CHOC}(=\text{O})\text{O}-$, 2H).

FT-IR: 1786 cm^{-1} (C=O, cycl.)

5.4.1.9 Cyclocarbonat-Monomer **9**

(3a*R*,6a*R*)-4-((*S*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-2-on



Es wurden 11 mmol (2 g) D-Sorbitol zusammen mit 110 mmol (9,24 ml) Dimethylcarbonat und 2,6 mmol (360 mg; 0,17 Gew.% bezogen auf D-Sorbitol) Kaliumcarbonat in 15 ml Methanol suspendiert und für zwei Stunden unter kontinuierlichem Rühren zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde Methanol über einen Zeitraum von zwei Stunden langsam abdestilliert. Danach wurde überschüssiges Dimethylcarbonat abdestilliert, der Sumpf in Acetonitril umkristallisiert und **9** (~ 10 % d. th. Ausbeute) als kristalliner Feststoff erhalten.

$^{13}\text{C-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ [ppm] = 66,3 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycl}}$), 71,8 ($\text{CH}_2\text{O}_{\text{cycl}}$), 74 (CH_{cycl}), 79,6 ($\text{CHCHOC}(\text{O})_{\text{cycl}}$), 80,8 ($\text{CH}_2\text{CHOC}(\text{O})_{\text{cycl}}$), 81,1 (CHO_{cycl}), 154,6 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cycl}}$), 153,9 ($\text{C}=\text{O}_{\text{cycl}}$),

FT-IR: 1772 cm^{-1} (C=O, cycl.)

5.4.2 PEGylierte Proteine

5.4.2.1 PEGylierung von Cytochrom c

Zur PEGylierung wurden Cyt c, PEG-DGE und PBS in ein 5 ml Mikroreaktionsgefäß gegeben und unter Verwendung eines Rührfisches und Magnetrührers für eine Dauer von 48 Stunden bei RT gerührt.

Tabelle 17: Ansatzgrößen zur PEGylierung von Cyt c mit PEG-DGE.

Nr.	m(Cyt c) [mg]	m(PEG-DGE) [mg]	Überschuss PEG-DGE/Amingr.	V(PBS) [ml]	β (Cyt c) [mg/ml]
#1	2,8	74,5	35	0,56	5
#2	2	215,5	140	0,4	5
#3	2,8	298	140	0,7	4
#4	6,5	692	140	1,63	4
#5	2,5	266	140	0,7	3,6

Nach 48 Stunden wurde zur Überprüfung der PEGylierung ein kleiner Teil aus der Reaktionsmischung entnommen und für eine SDS-PAGE präpariert. Die restliche Reaktionsmischung wurde für eine Dauer von 3 Tagen gegen Reinstwasser dialysiert, um überschüssiges PEG-DGE zu entfernen. Hierfür wurden Dialyseschläuche mit einem Molekulargewichts-Cut-off von 2 kDa verwendet. Das Wassermedium wurde zweimal täglich mit frischem Reinstwasser ersetzt. Anschließend wurde die dialysierte Reaktionsmischung für eine Dauer von zwei Tagen lyophilisiert. Es wurden jeweils hochviskose Öle erhalten. Eine genaue Ausbeutenbestimmung konnte nicht erfolgen. Die Massenbilanzen zeigten, dass die Proben noch einen Teil PEG-DGE enthielten.

5.4.2.2 PEGylierung von Lysozym

(Probenbezeichnung #6)

Zur PEGylierung wurden 4,4 mg Lyz, 144 mg PEG-DGE (140facher Überschuss / Aminogruppe) und 1,1 ml PBS (β (Lyz)= 4 mg/ml) in ein 5 ml Mikroreaktionsgefäß gegeben und unter Verwendung eines Rührfisches und Magnetrührers für eine Dauer von 48 Stunden bei RT gerührt. Nach 48 Stunden wurde zur Überprüfung der PEGylierung ein

kleiner Teil aus der Reaktionsmischung entnommen und für eine SDS-PAGE präpariert. Die restliche Reaktionsmischung wurde für eine Dauer von drei Tagen gegen Reinstwasser dialysiert, um überschüssiges PEG-DGE zu entfernen. Hierfür wurden Dialyseschläuche mit einem Molekulargewichts-Cut-off von 2 kDa verwendet. Das Wassermedium wurde zweimal täglich mit frischem Reinstwasser ersetzt. Anschließend wurde die dialysierte Reaktionsmischung für eine Dauer von zwei Tagen lyophilisiert. Es wurden 8,6 mg (137% d. th. Ausbeute) eines feinpulvrigen Produkts erhalten. Die Massenbilanz deutet auf restliches, noch im Produkt befindliches PEG-DGE hin.

5.4.2.3 Zweifach PEGylierung von Cyt c

(Probenbezeichnung #7)

Zur Funktionalisierung von 3,1 mg PEGyliertes Cyt c (abgeschätztes Mw ~ 15 kDa) wurden 74,4 mg (10facher Überschuss) Amin-funktionalisiertes PEG (2 kDa) sowie 0,775 ml Phosphat Puffer (pH 9) in ein 5 ml Mikroreaktionsgefäß gegeben und unter Verwendung eines Rührfisches und Magnetrührers für eine Dauer von 48 Stunden bei RT gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung für eine Dauer von drei Tagen gegen Reinstwasser dialysiert, um überschüssiges Amin-funktionalisiertes PEG zu entfernen. Hierfür wurden Dialyseschläuche mit einem Molekulargewichts-Cut-off von 2 kDa verwendet. Das Wassermedium wurde zweimal täglich mit frischem Reinstwasser ersetzt. Anschließend wurde die dialysierte Reaktionsmischung für eine Dauer von zwei Tagen lyophilisiert. Es wurden 8,3 mg eines feinpulvrigen Produkts erhalten.

5.4.3 Nanopartikel und Verkapselungen

Herstellung von Nanopartikeln

In einem ersten Schritt wurde eine bestimmte Menge (siehe nachfolgende Tabelle) des PEGylierten Proteins in einer bestimmten Menge (siehe nachfolgende Tabelle) eiskaltem DCM gelöst. Bei unzureichend löslichen Proben wurde die Mischung für 90 Sekunden in ein Ultraschallbad gelegt. Anschließend wurden die Lösungen in 13 ml Reagenzgefäße überführt. Diesen Lösungen wurde vorsichtig eine bestimmte Menge Reinstwasser hinzugegeben, die Reagenzgefäße mit Rührfischen ausgestattet und in ein Eisbad gestellt. Danach wurde die zweiphasige Probe mit einem Ultraschallgerät für eine Dauer von insgesamt 30 Sekunden auf Eis beschallt. (Bandelin Ultrasonic Homogenisator Sonoplus UW 70, Leistung MS 72/D, Zyklus 70%) Dazu wurde die Spitze des Ultraschallgeräts etwas oberhalb der organischen Phase platziert und ab dem Start der

Beschallung für 10 Sekunden gehalten. Für die darauffolgenden 20 Sekunden wurde die Spitze des Ultraschallgeräts vertikal durch die Probe bewegt. Danach wurden die Reagenzgefäße unverzüglich mit durchlöchernten Deckeln versehen und mit Hilfe eines Magnetrührers in einem Abzug für 24 Stunden stark gerührt. Aus der milchig-weißen Emulsion entweicht das organische Lösungsmittel, wodurch die NP in einem wässrigen Medium erhalten werden.

Tabelle 18: Ansatzgrößen zur Herstellung von Cyt c- und Lyz-basierten Nanopartikeln.

Nr.	Beschreibung	PEGyliertes Protein [mg]	Dichlormethan [ml]	Reinstwasser [ml]
#1	Cyt c + PEG-DGE	1,08	2,38	2,5
#3	Cyt c + PEG-DGE	2,5	0,5	2,5
#6	Lyz + PEG-DGE	1,25	0,35	1,75
#7	Cyt c + PEG-DGE + PEG-NH ₂	1,3	0,3	1,5

Verkapselung von Curcumin in Nanopartikeln

Die Verkapselung eines Wirkstoffs in Protein-NP erfolgte in Anlehnung an die Arbeiten von Wich *et al.* Die Gruppe verwendete 0,5 mg eines Wirkstoffs für eine Menge von 5 mg PEGyliertes Protein. Ausgehend davon wurde zunächst eine Curcumin Stammlösung aus 0,5 mg Curcumin in 0,2 ml eiskaltem und trockenem DCM hergestellt. Hieraus wurde ein entsprechendes Volumen entnommen und der organischen Phase der Ausgangsmischung hinzugegeben. Der weitere NP Herstellungsprozess entsprach der oben beschriebenen Emulsionstechnik.

Tabelle 19: Ansatzgrößen zur Herstellung Curcumin-beladener NP auf Cyt c- und Lyz-Basis.

Nr.	Beschreibung	PEGyliertes Protein [mg]	Dichlormethan [ml]	Curcumin Lsg. [µl]	Reinstwasser [ml]
#8	Lyz + PEG-DGE	1,25	0,35	50	1,75
#9	Cyt c + PEG-DGE + PEG-NH ₂	1,3	0,3	52	1,5

6 Anhang

6.1 NMR-Spektren

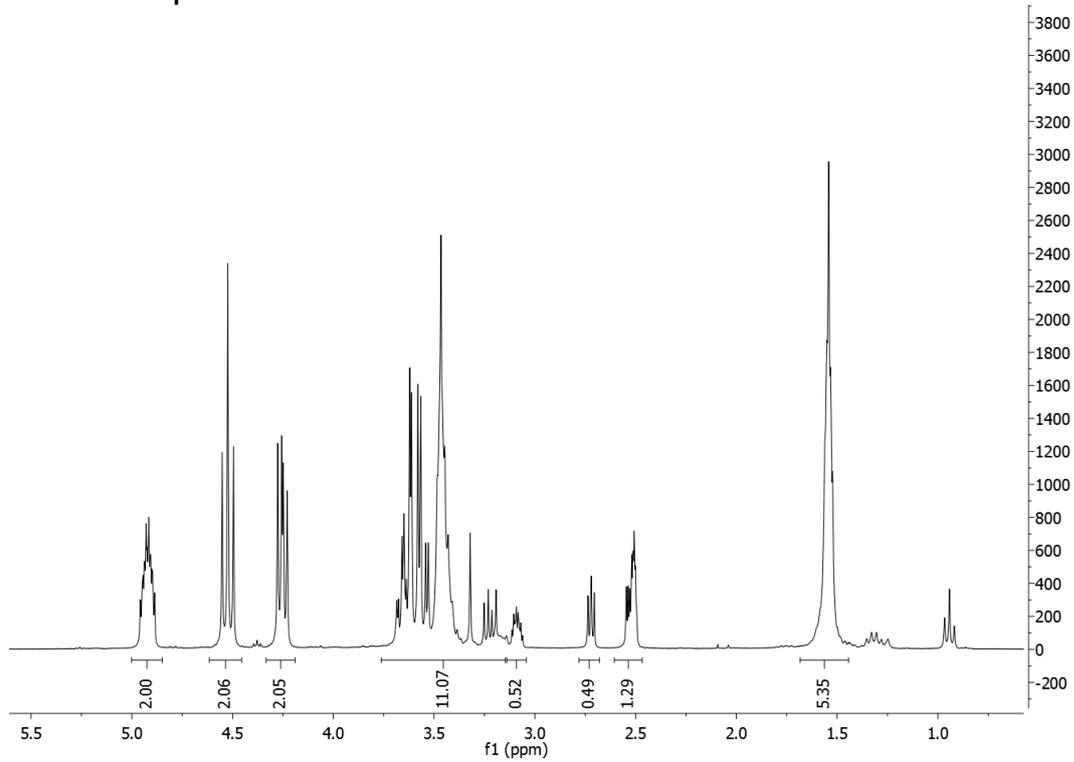


Abbildung 60: 300 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 1 in deuteriertem DMSO.

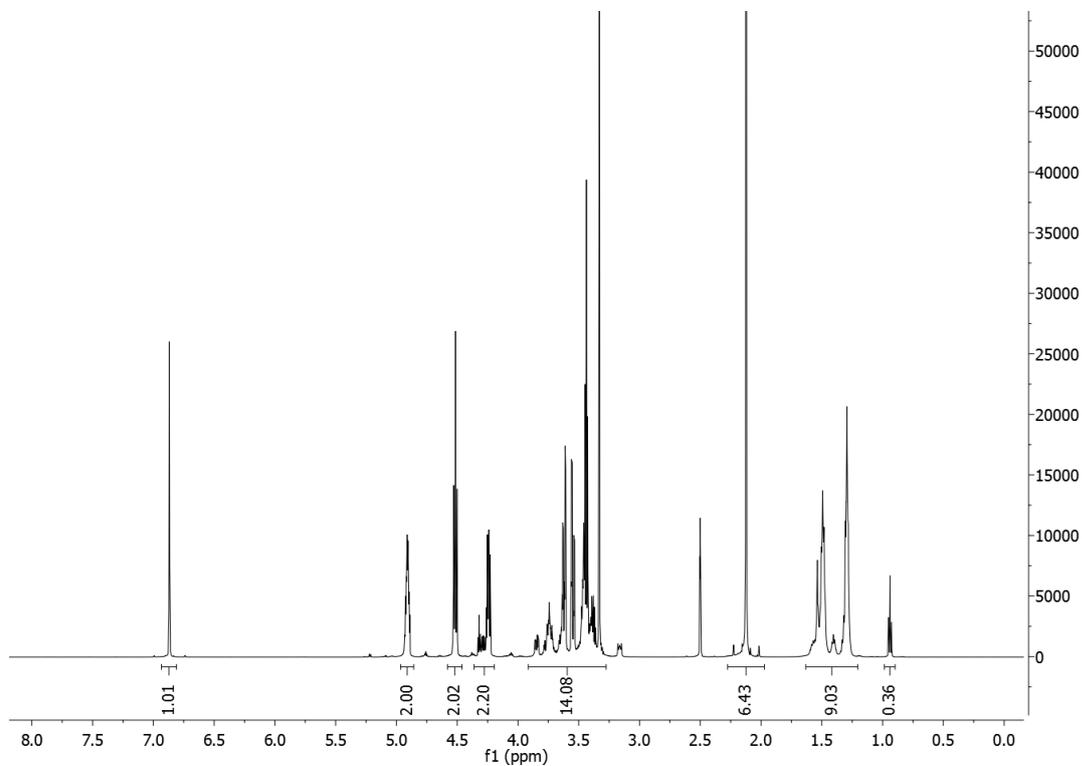


Abbildung 61: 600 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 2 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.

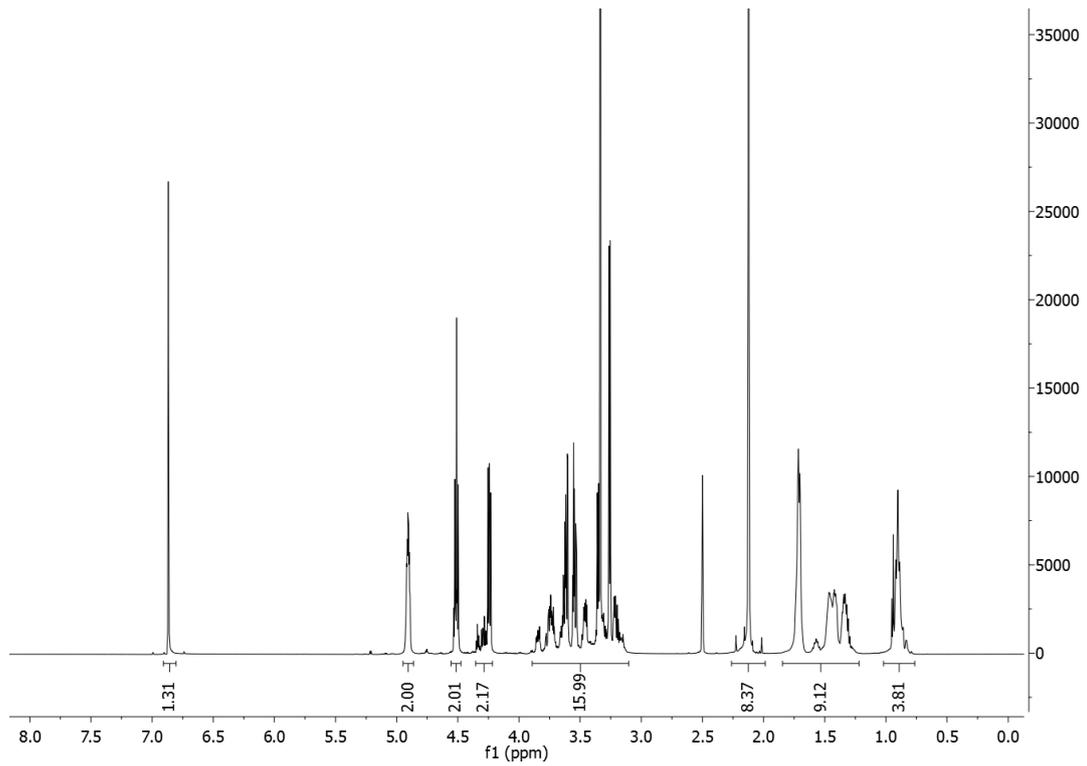


Abbildung 62: 600 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 3 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.

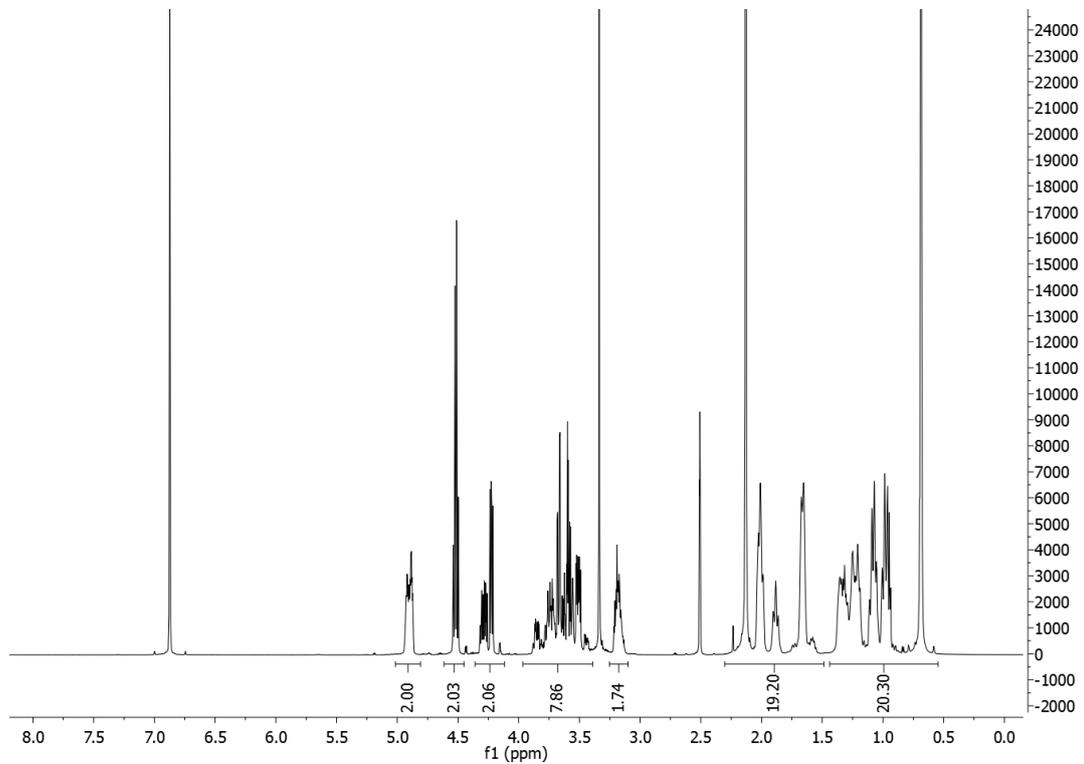


Abbildung 63: 600 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 4 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.

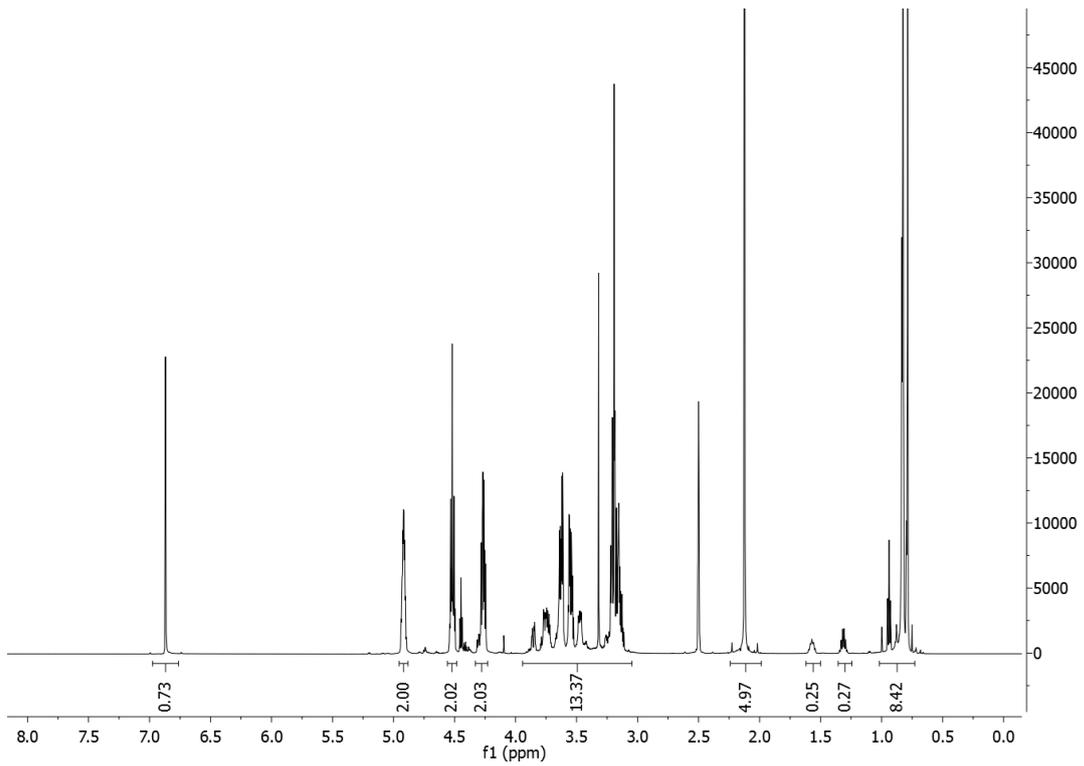


Abbildung 64: 600 MHz ^1H -NMR Spektrum von Cyclocarbonat 5 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.

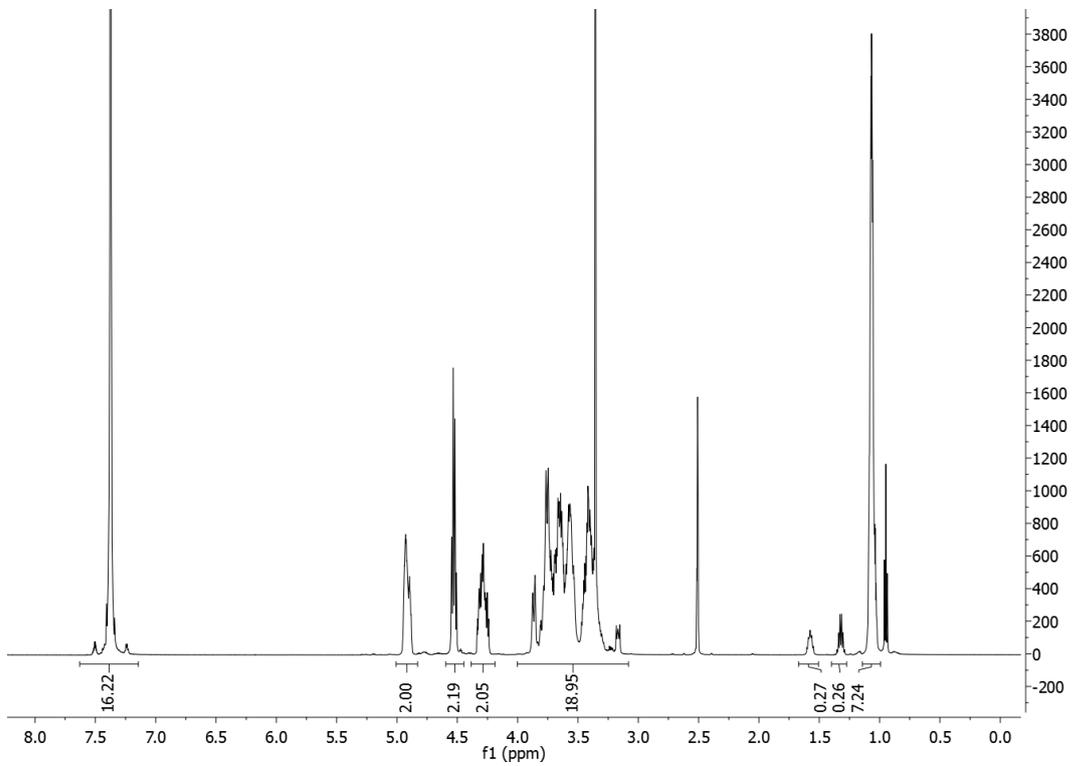


Abbildung 65: 600 MHz ^1H -NMR Spektrum von Cyclocarbonat 6 in deuteriertem DMSO.

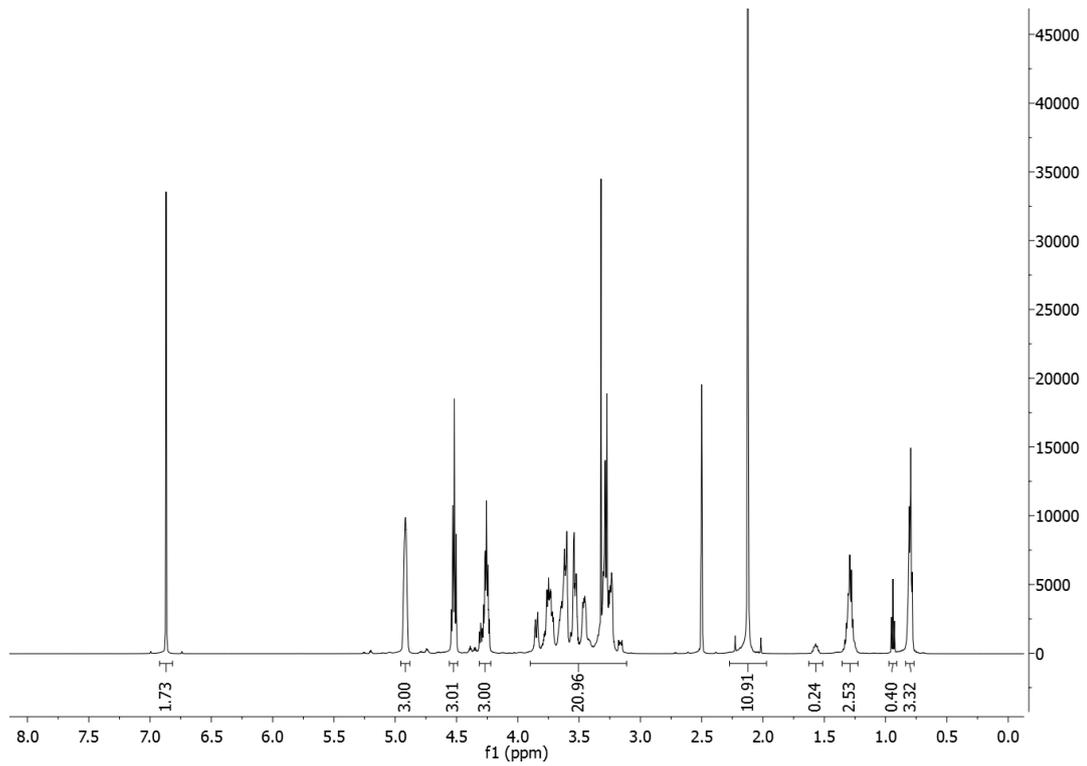


Abbildung 66: 600 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 7 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.

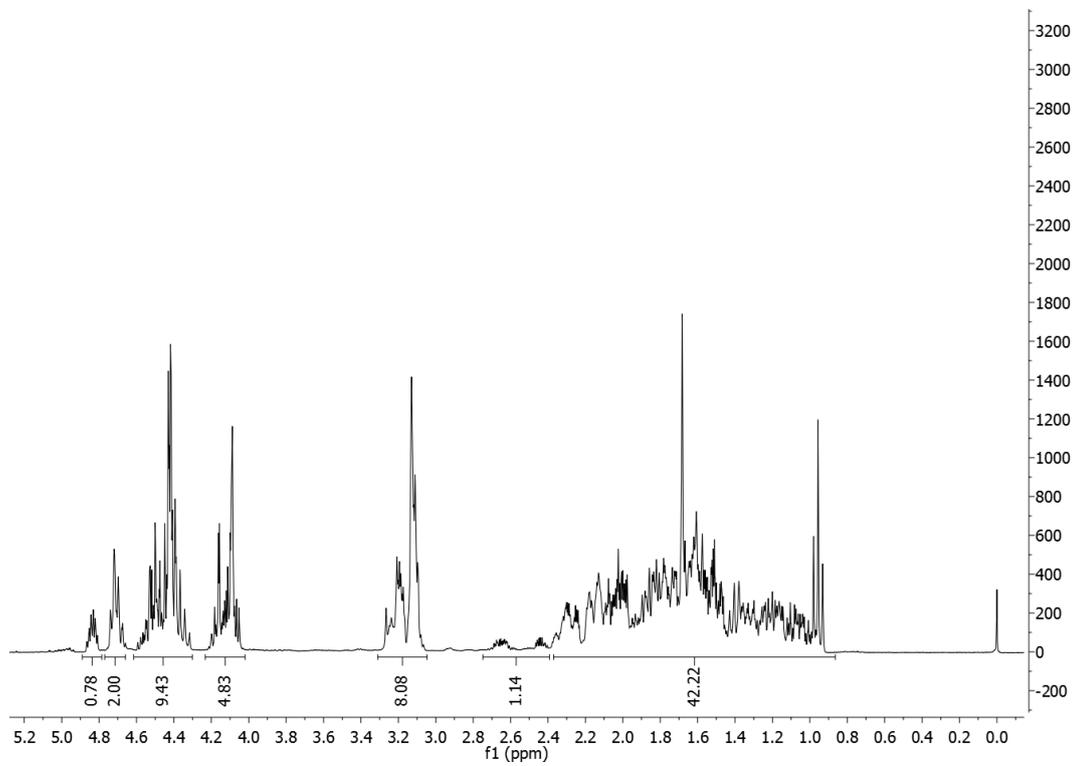


Abbildung 67: 300 MHz ¹H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 8 in CDCl₃.

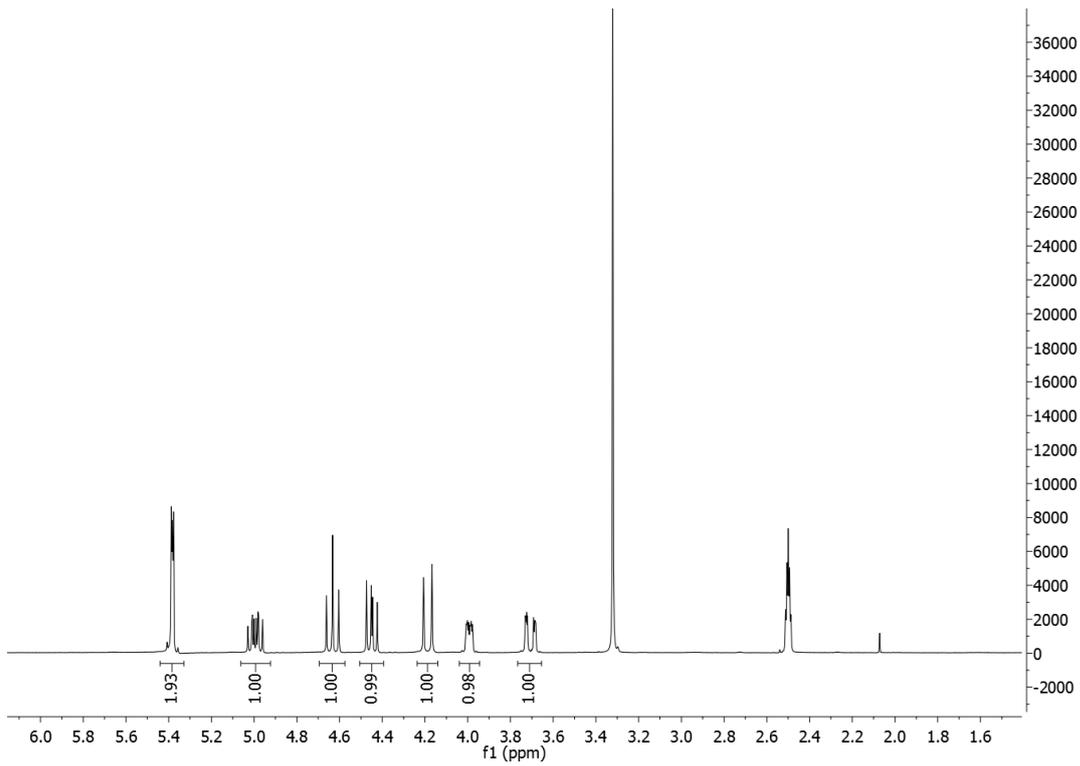


Abbildung 68: 300 MHz ^1H -NMR Spektrum von Cyclocarbonat 9 in deuteriertem DMSO.

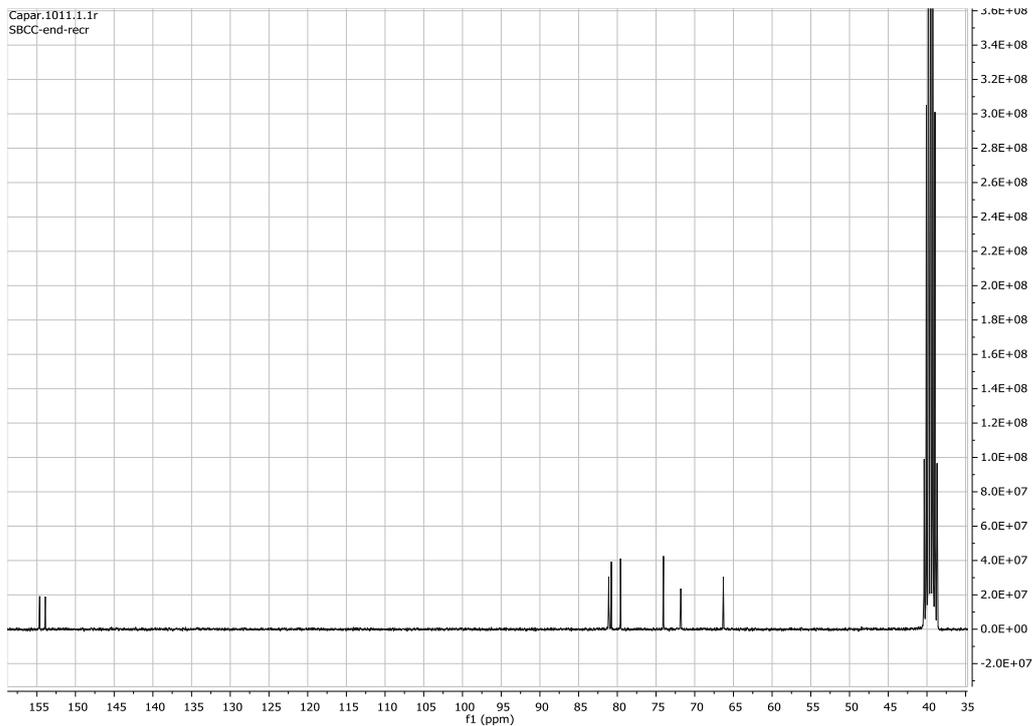
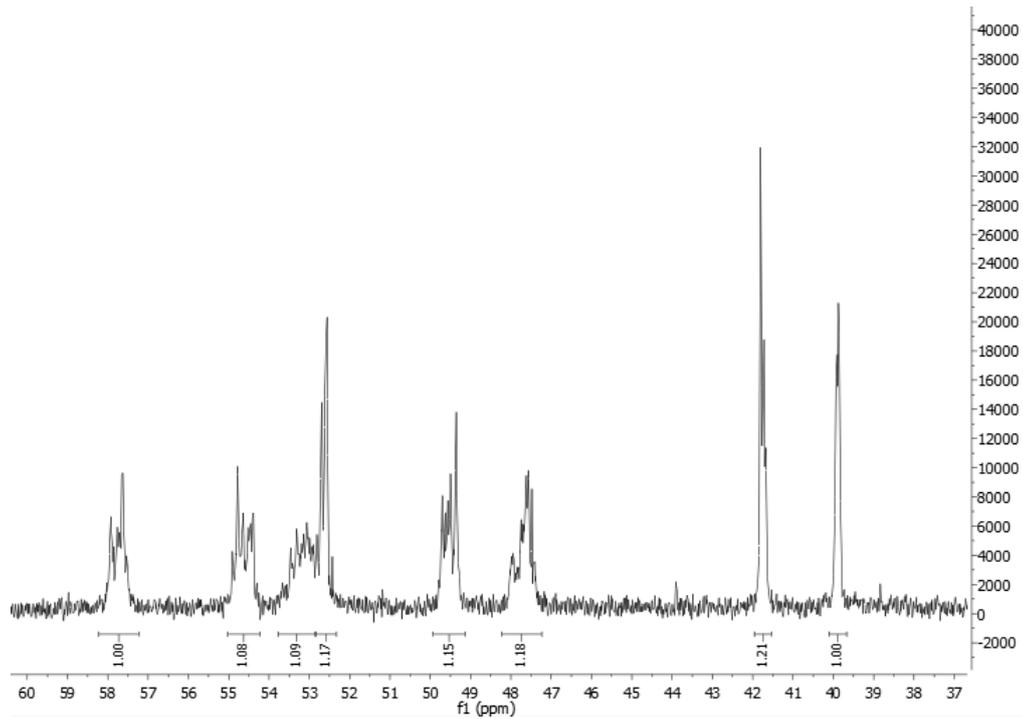


Abbildung 69: 300 MHz ^{13}C -NMR Spektrum von Cyclocarbonat 9 in deuteriertem DMSO.

Abbildung 70: 300 MHz ^{13}C -NMR (inverse gated) von verzweigtem Polyethylenimin VPEI.

6.2 ESI-MS-Spektren

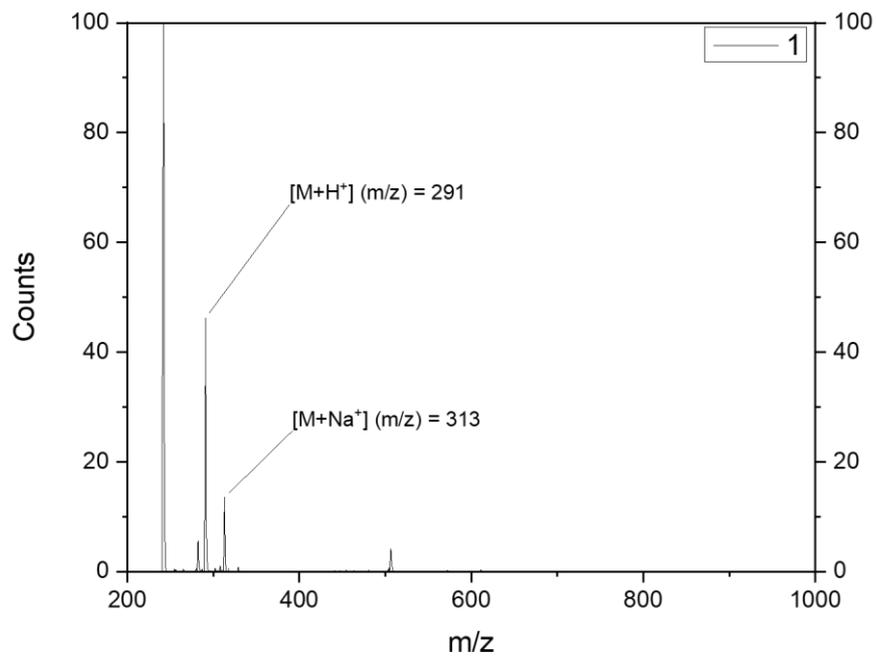


Abbildung 71: ESI-MS Spektrum von CC 1.

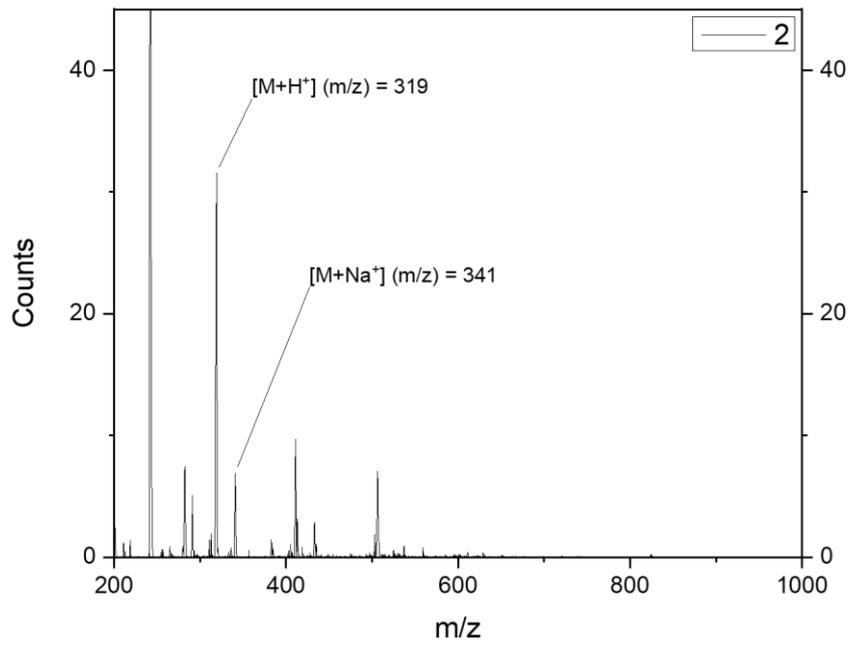


Abbildung 72: ESI-MS Spektrum von CC 2.

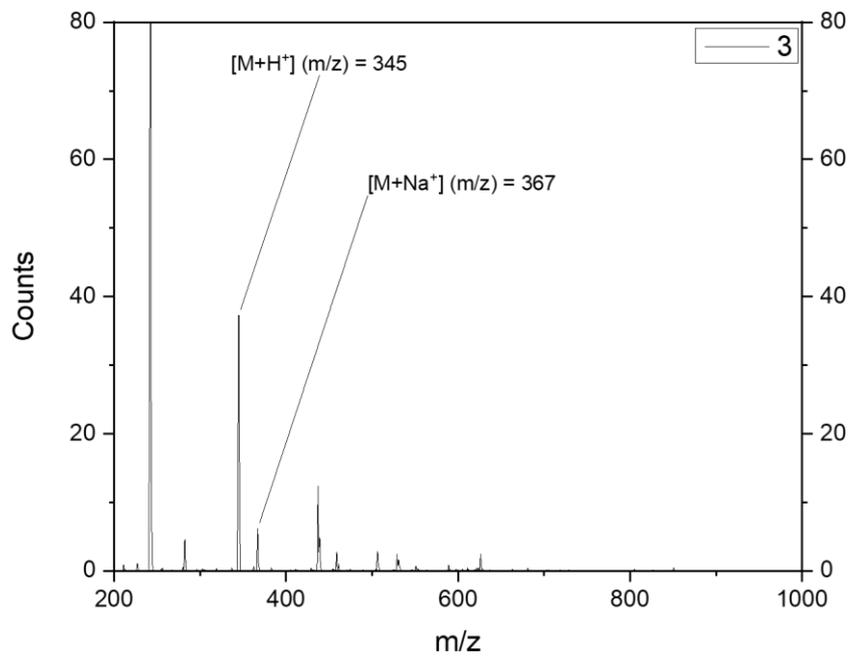


Abbildung 73: ESI-MS Spektrum von CC 3.

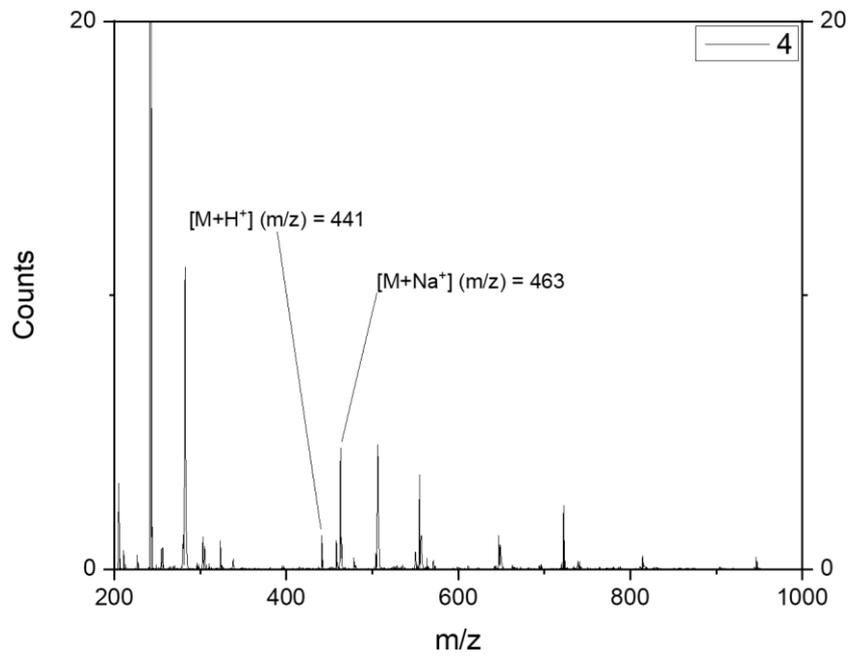


Abbildung 74: ESI-MS Spektrum von CC 4.

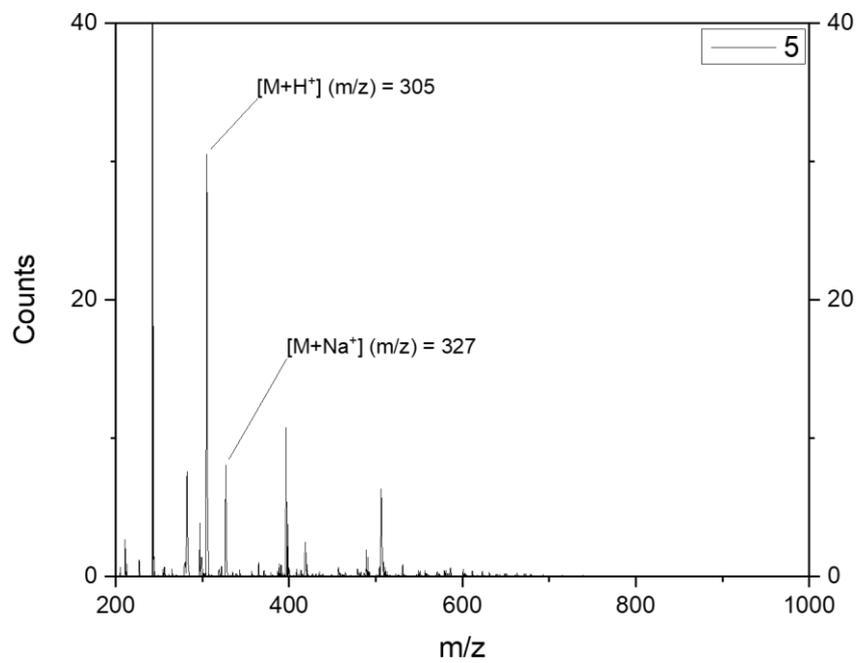


Abbildung 75: ESI-MS Spektrum von CC 5.

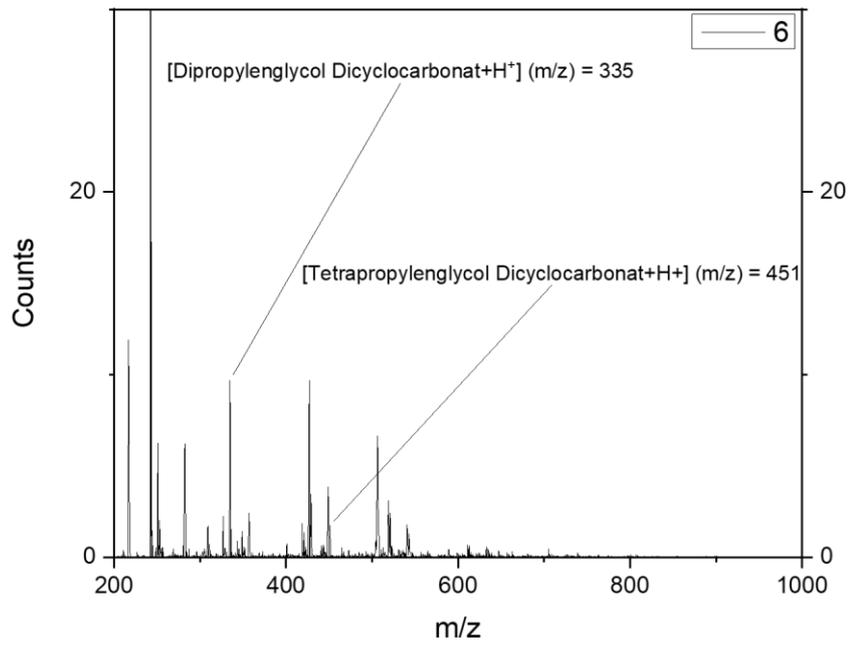


Abbildung 76: ESI-MS Spektrum von CC 6.

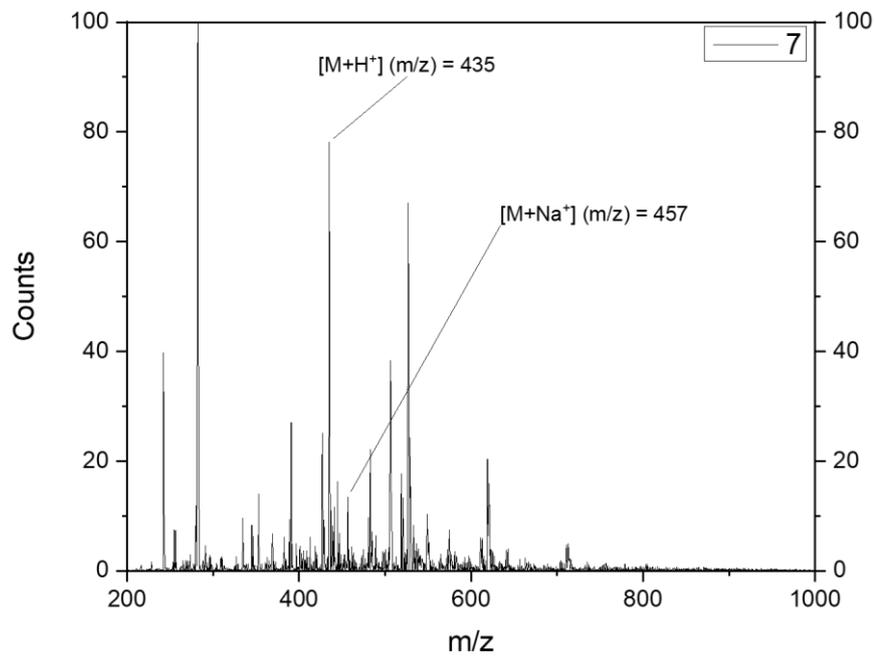


Abbildung 77: ESI-MS Spektrum von CC 7.

6.3 FT-IR Spektren

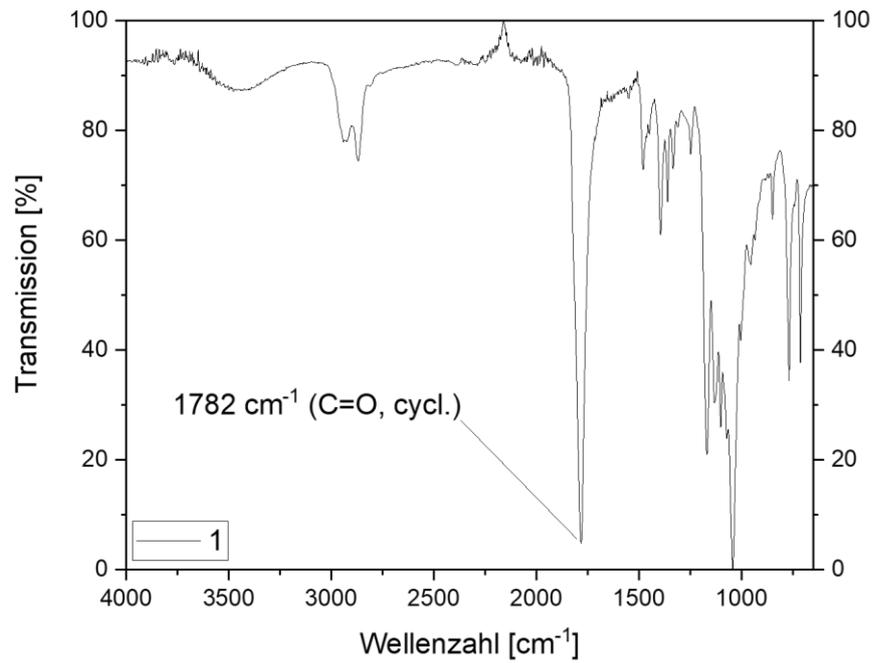


Abbildung 78: FT-IR Spektrum von CC 1.

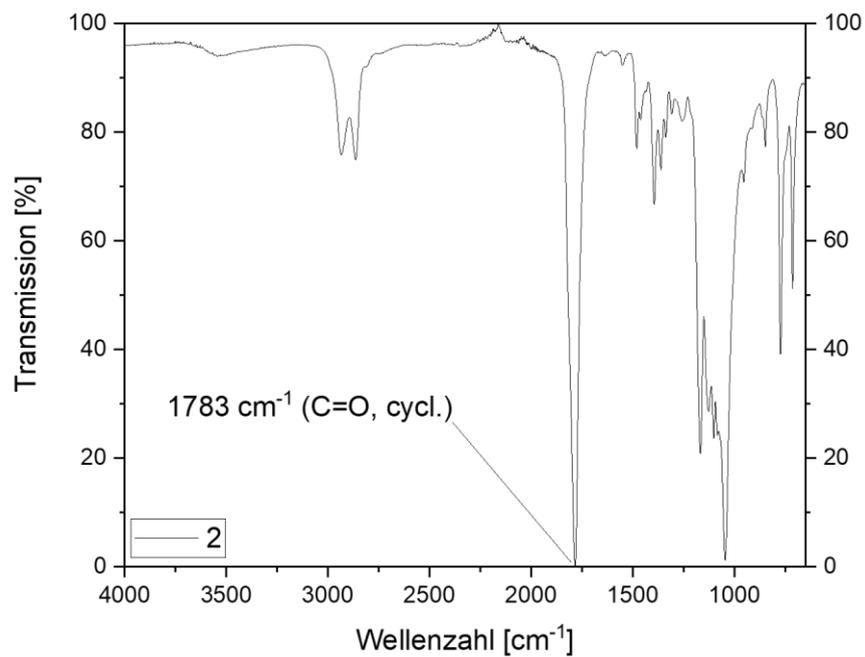


Abbildung 79: FT-IR Spektrum von CC 2.

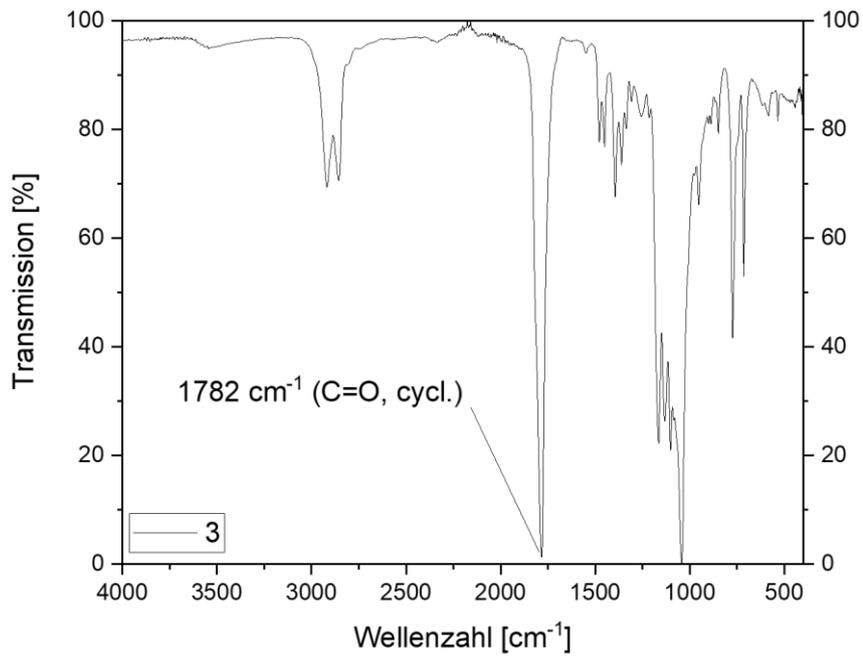


Abbildung 80: FT-IR Spektrum von CC 3.

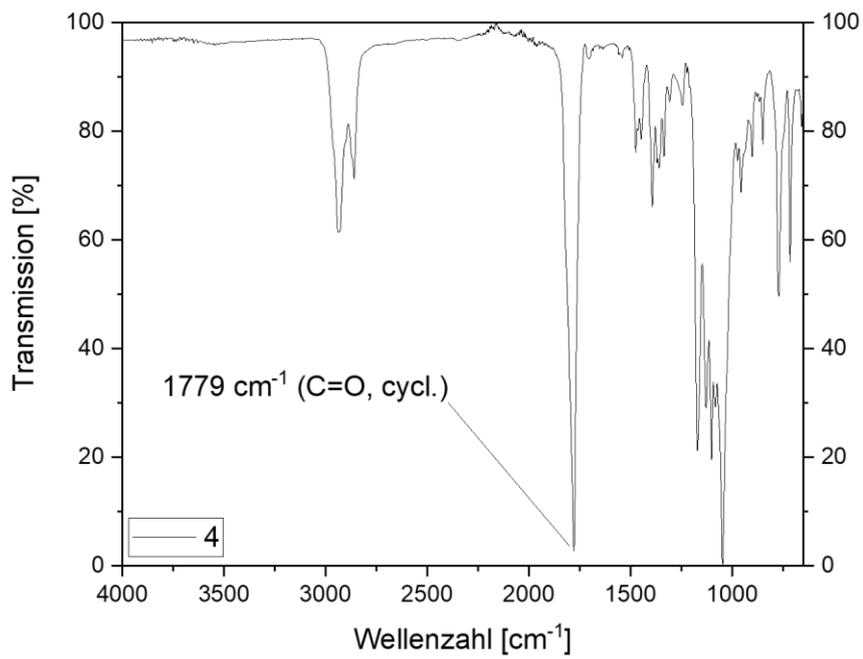


Abbildung 81: FT-IR Spektrum von CC 4.

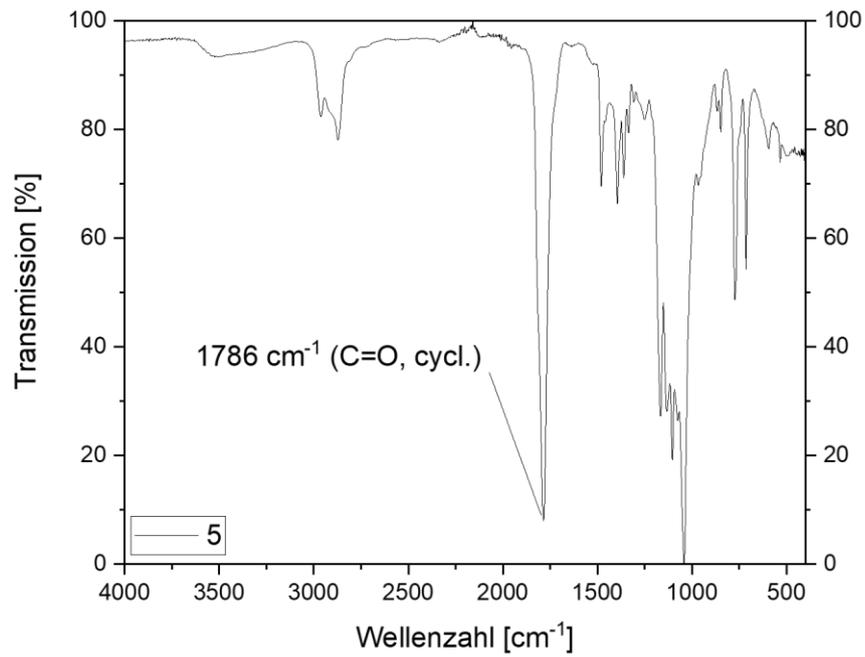


Abbildung 82: FT-IR Spektrum von CC 5.

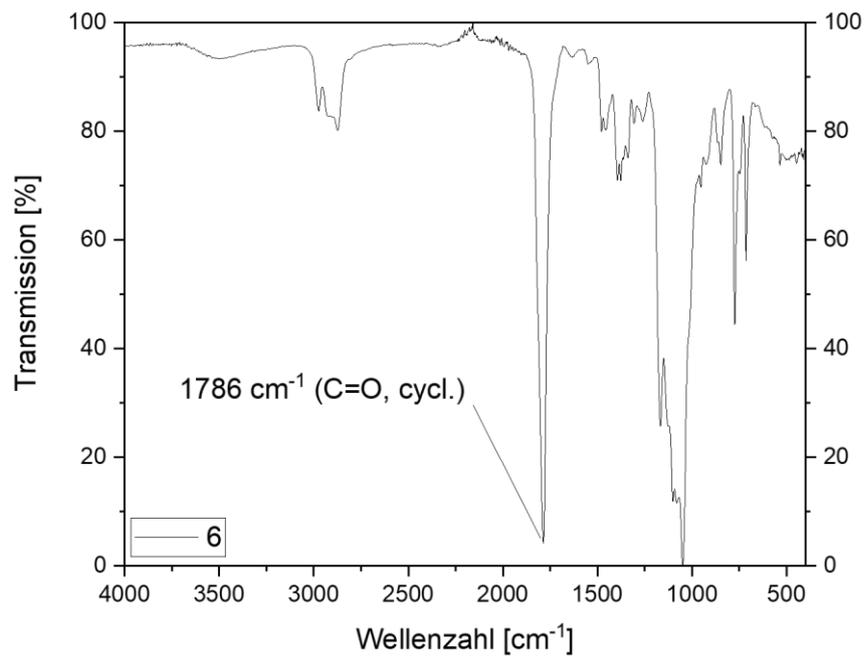


Abbildung 83: FT-IR Spektrum von CC 6.

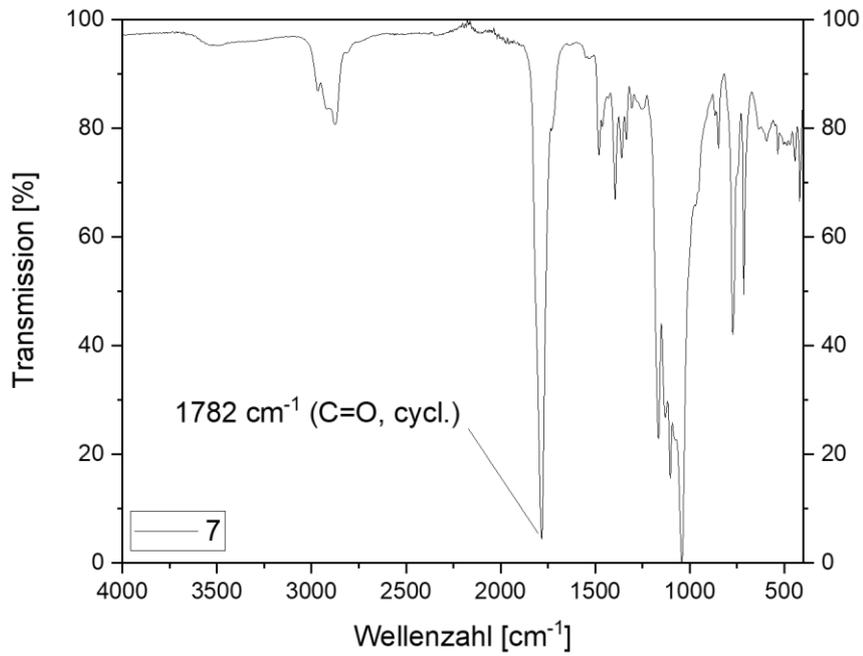


Abbildung 84: FT-IR Spektrum von CC 7.

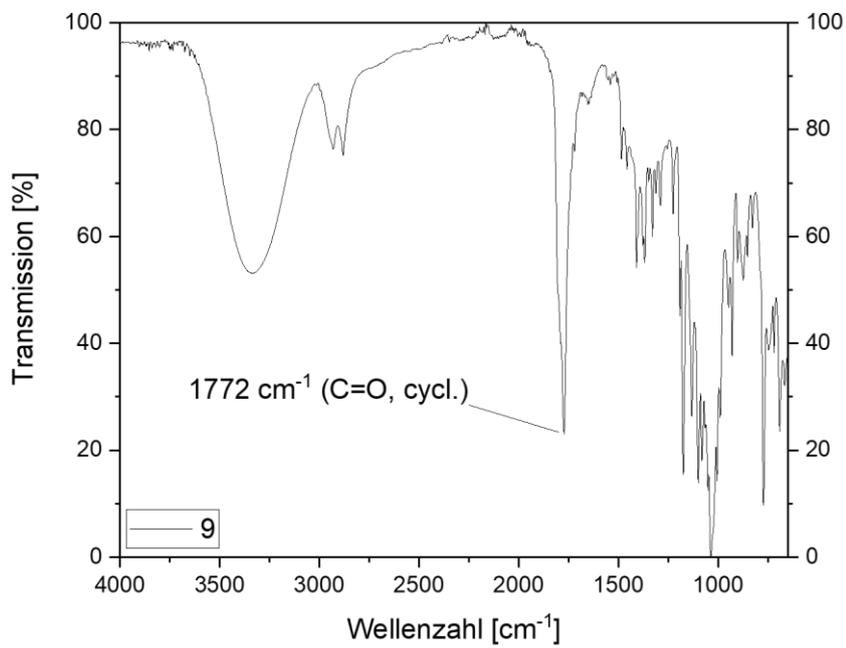


Abbildung 85: FT-IR Spektrum von CC 9.

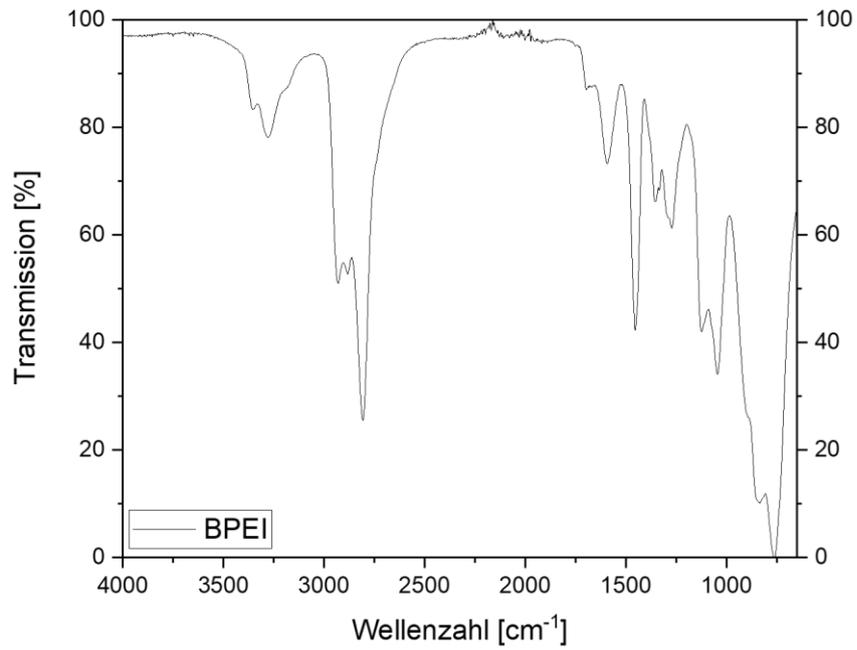


Abbildung 86: FT-IR Spektrum von verzweigtem Polyethylenimin (VPEI [engl. BPEI]).

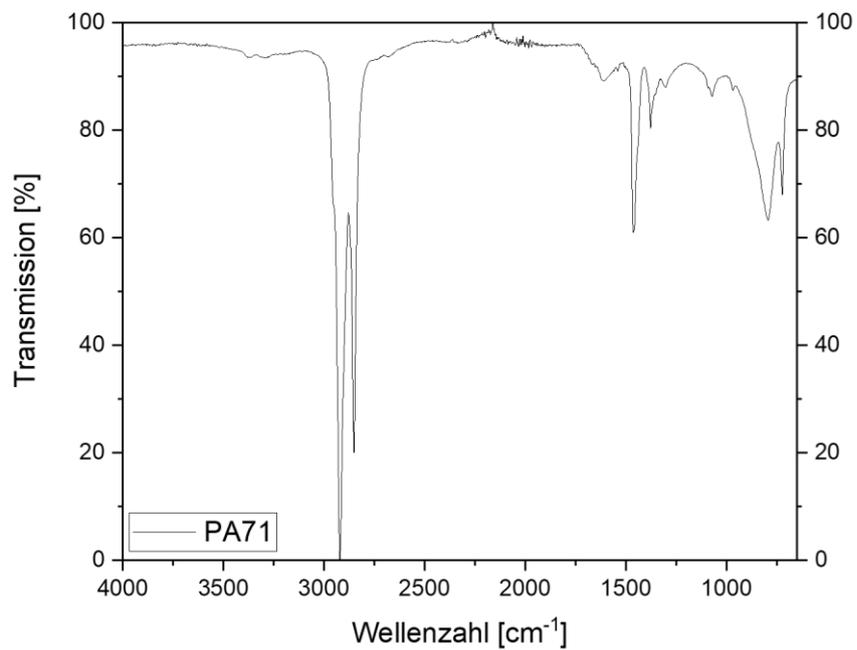


Abbildung 87: FT-IR Spektrum von Priamin 1071 (PA71).

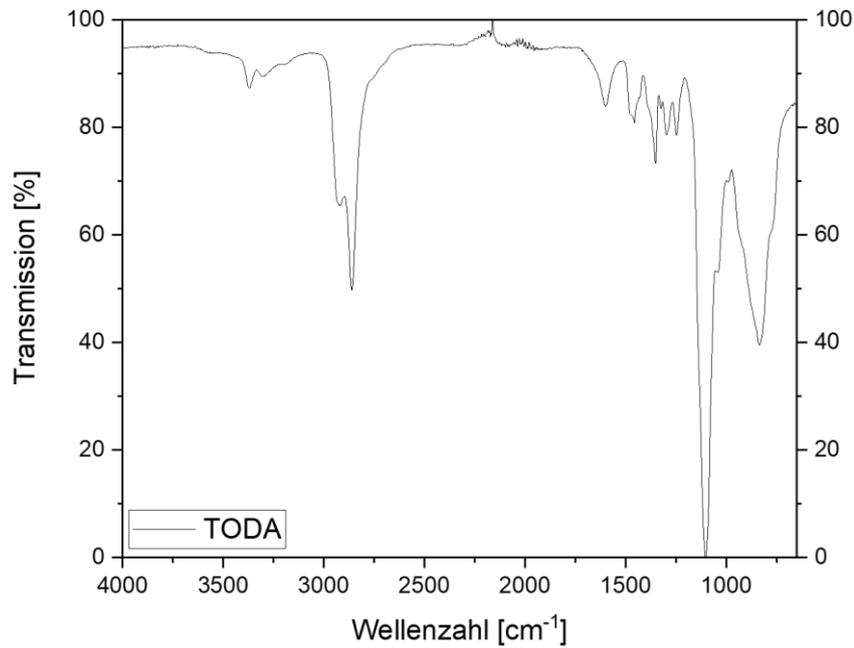


Abbildung 88: FT-IR Spektrum von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin (TODA).

6.4 Rheologische Daten

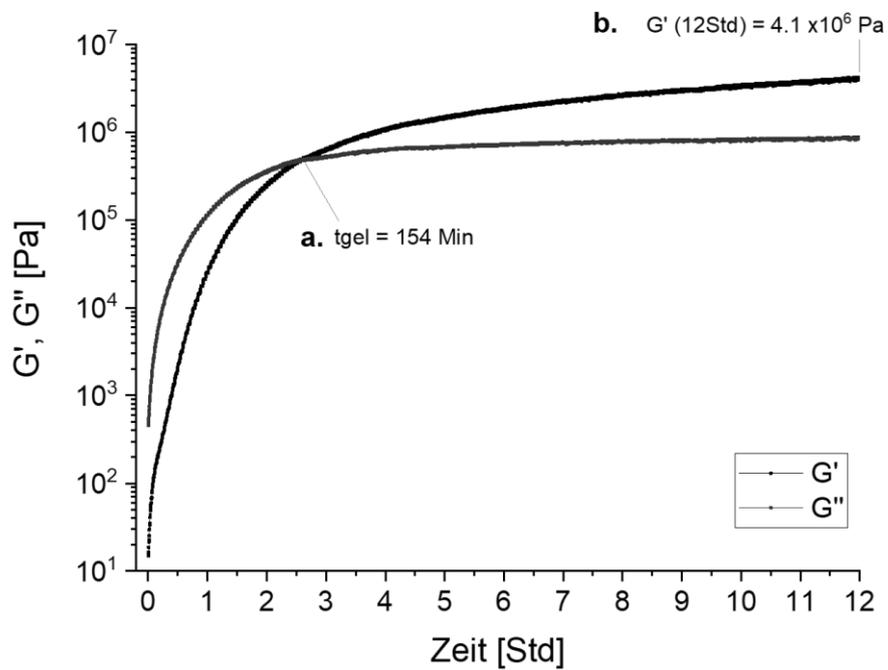


Abbildung 89: Cyclocarbonat 3 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).

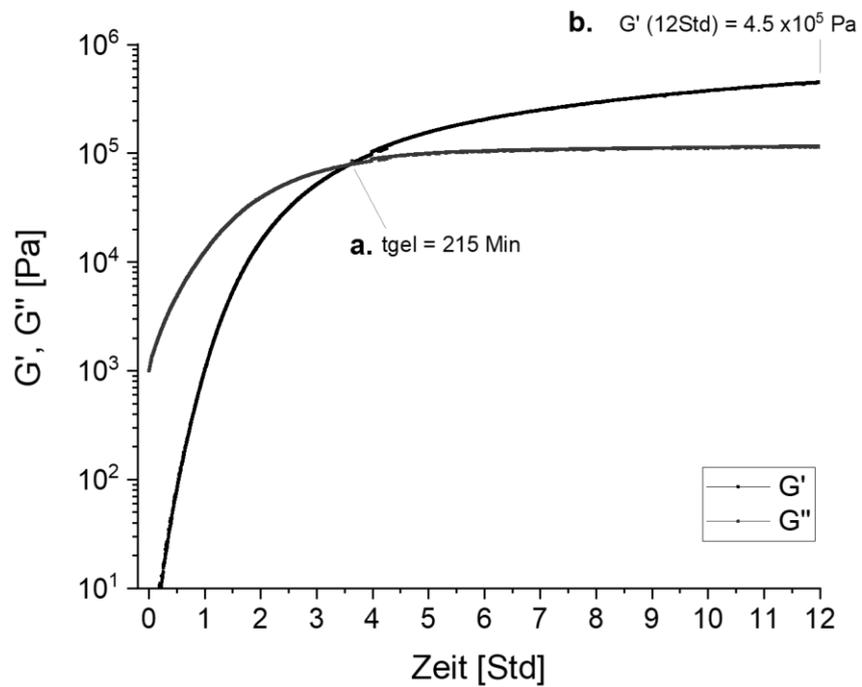


Abbildung 90: Cyclocarbonat 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).

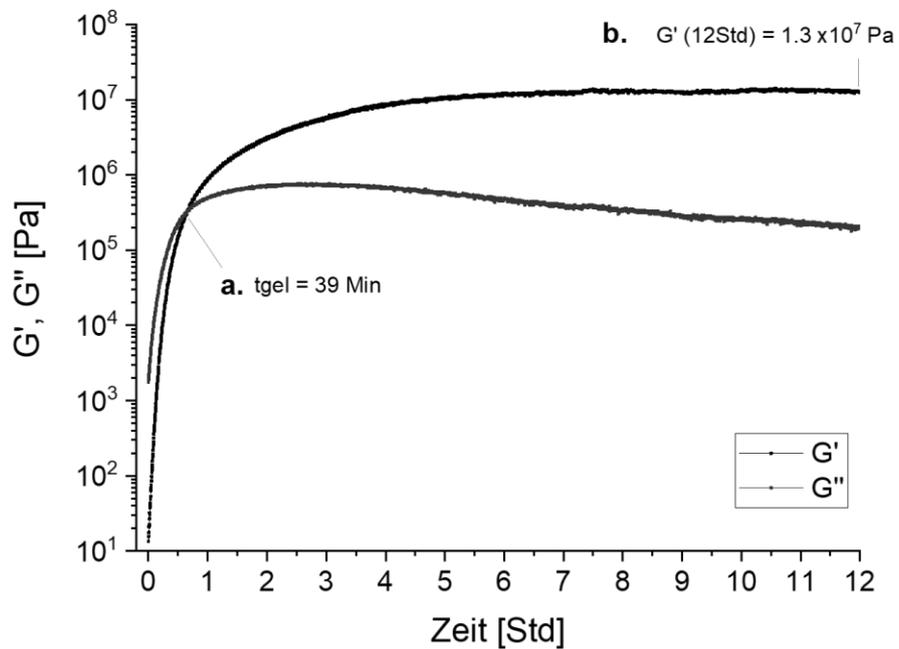


Abbildung 91: Cyclocarbonat 7 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).

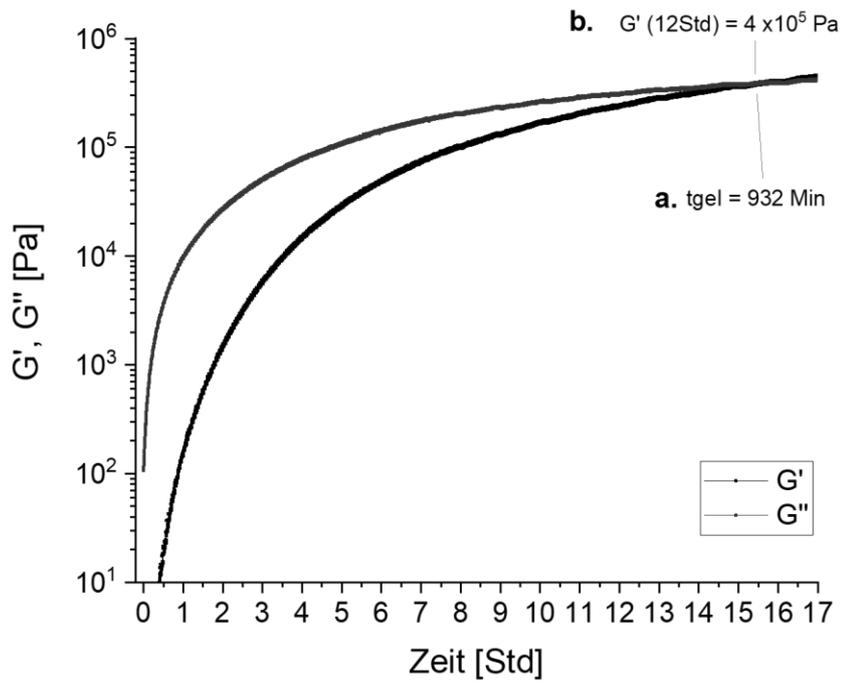


Abbildung 92: Cyclocarbonat 5 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).

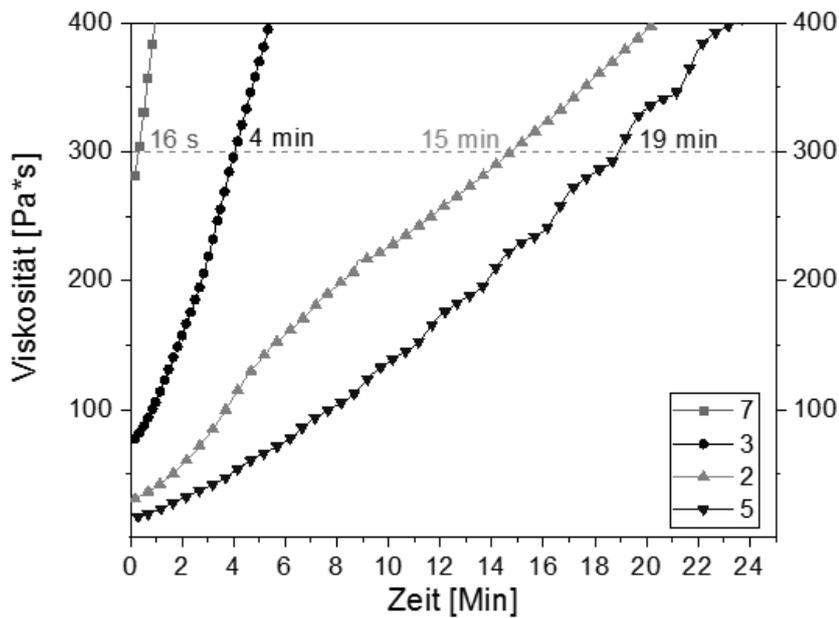


Abbildung 93: Bestimmung der Topfzeit von Cyclocarbonaten 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C (Topfzeit bei 300 $\text{Pa}\cdot\text{s}$).

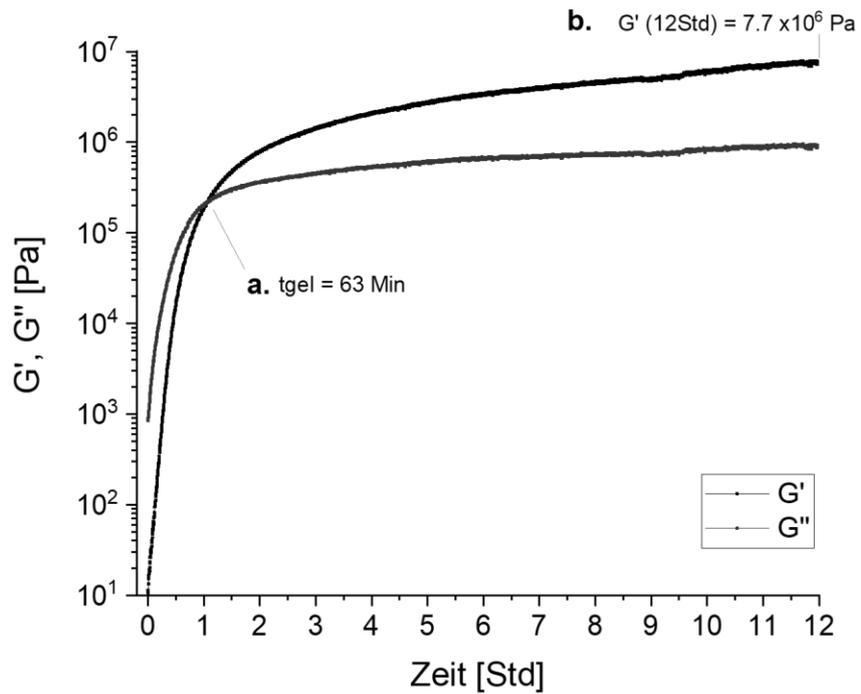


Abbildung 94: Cyclocarbonat-Mischungen aus 75 Gew.% 7 und 25 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

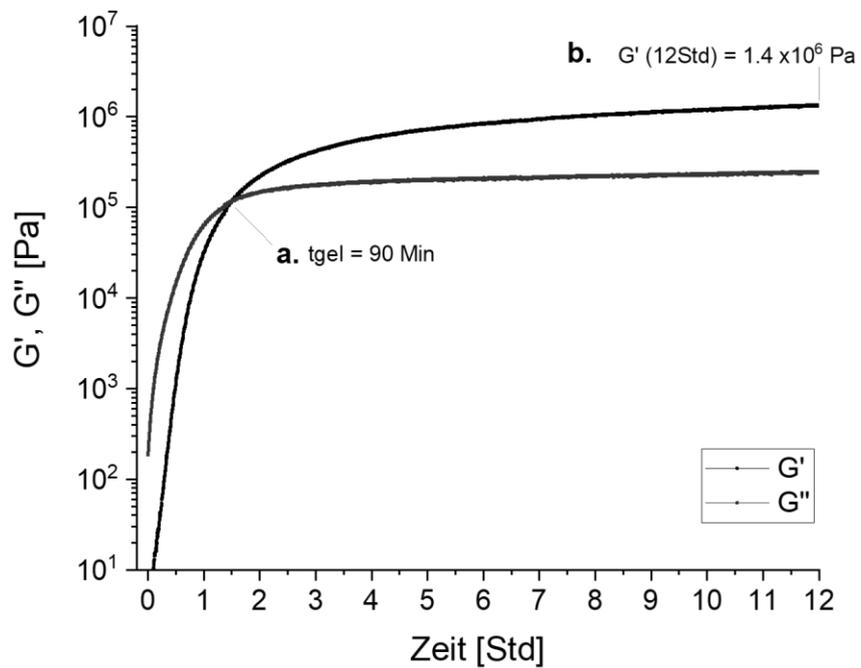


Abbildung 95: Cyclocarbonat-Mischungen aus 50 Gew.% 7 und 50 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

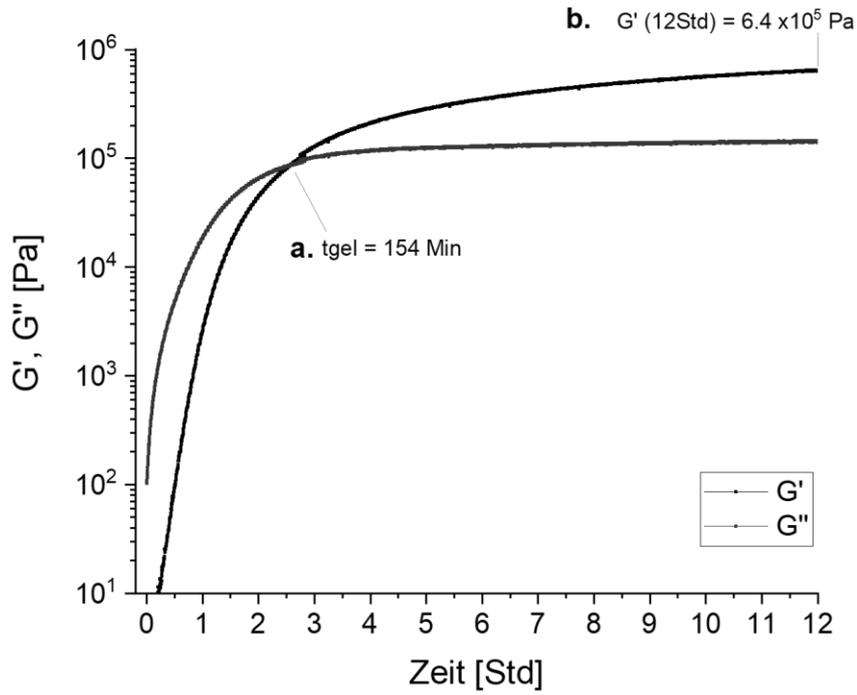


Abbildung 96: Cyclocarbonat-Mischungen aus 25 Gew.% 7 und 75 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

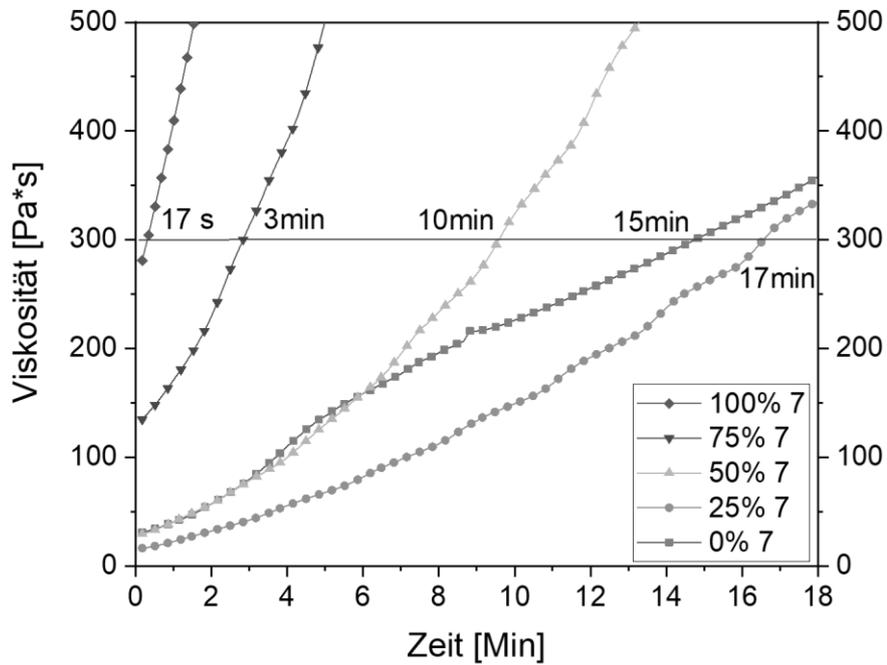


Abbildung 97: Bestimmung der Topfzeit von Cyclocarbonat-Mischungen aus 2 und 7 mit TAEA bei 40°C (Topfzeit bei 300 $Pa \cdot s$).

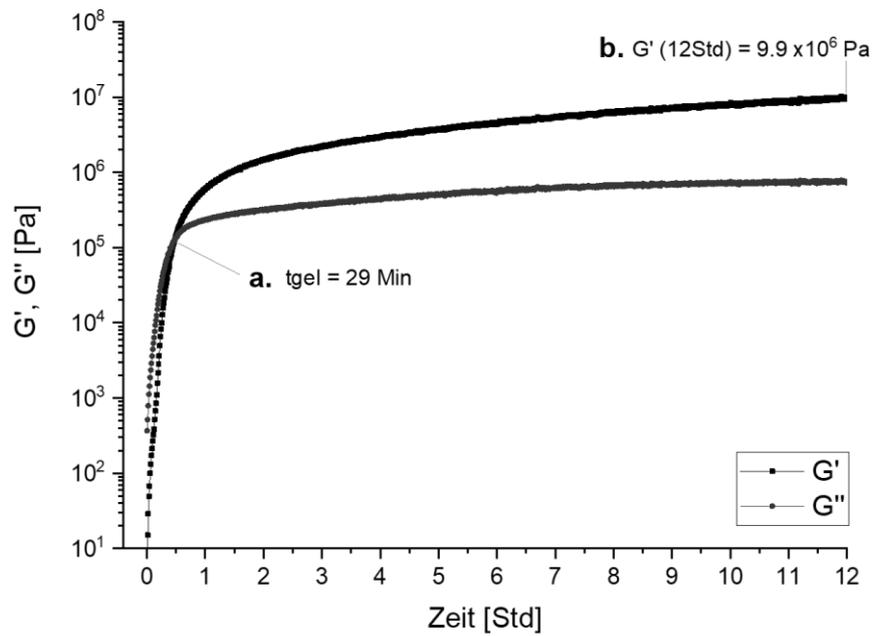


Abbildung 98: 100 mol% VPEI mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

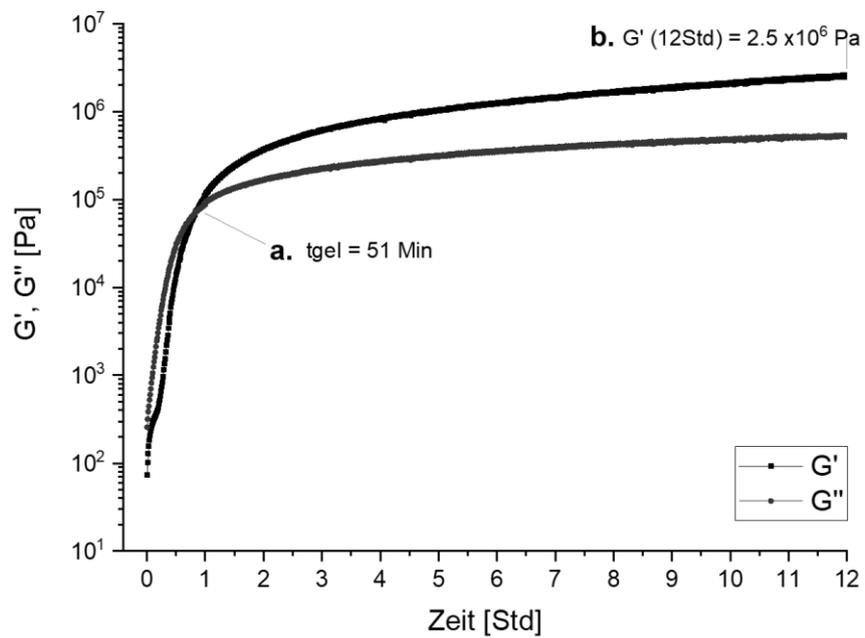


Abbildung 99: 75 mol% VPEI und 25 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

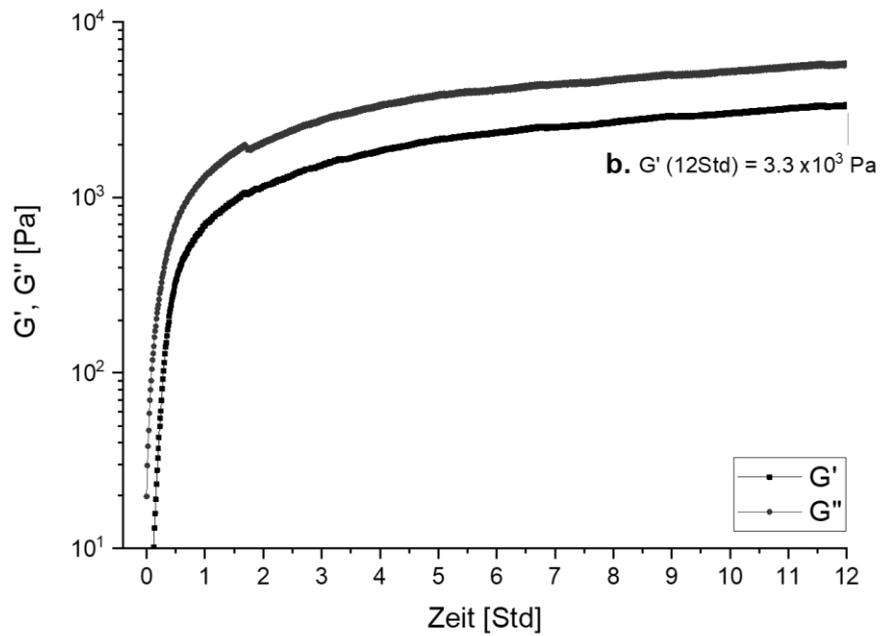


Abbildung 100: 50 mol% VPEI und 50 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

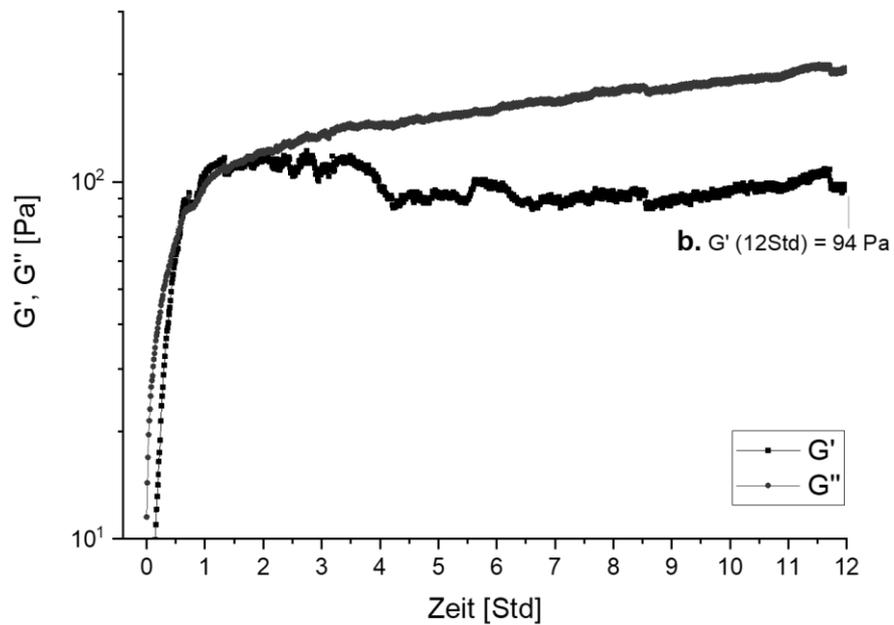


Abbildung 101: 100 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

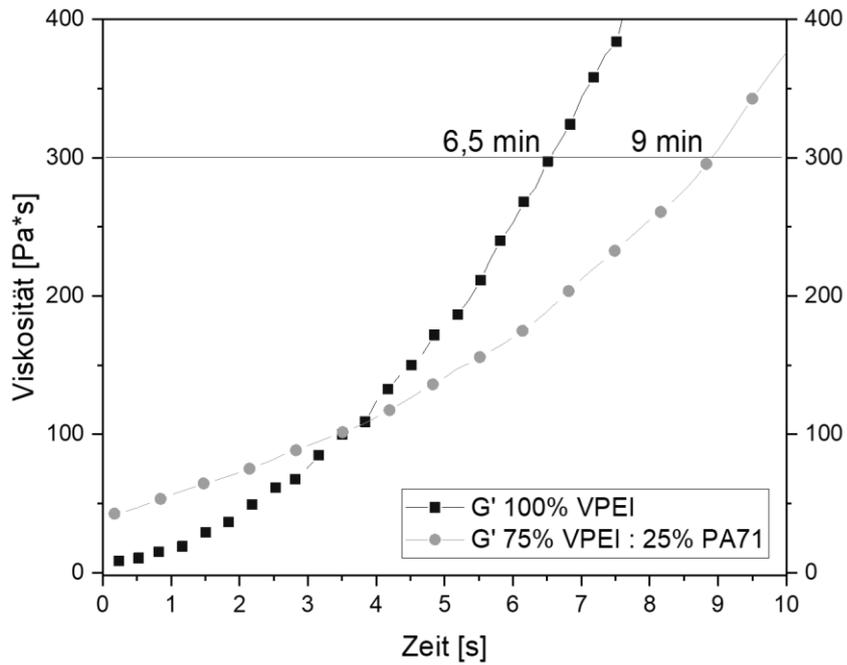


Abbildung 102: Bestimmung der Topfzeit von Amin-Mischungen (100 mol% VPEI und 75 mol% VPEI : 25 mol% PA71) mit 3 bei 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s).

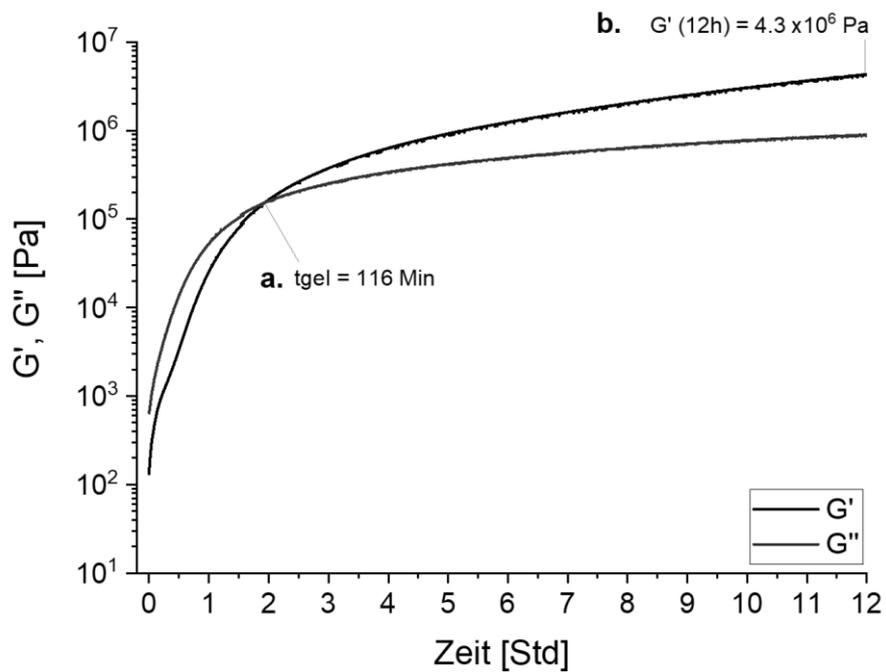


Abbildung 103: Anwendungsorientierte CC-Amin-Mischung mit 40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71 bei 20 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).

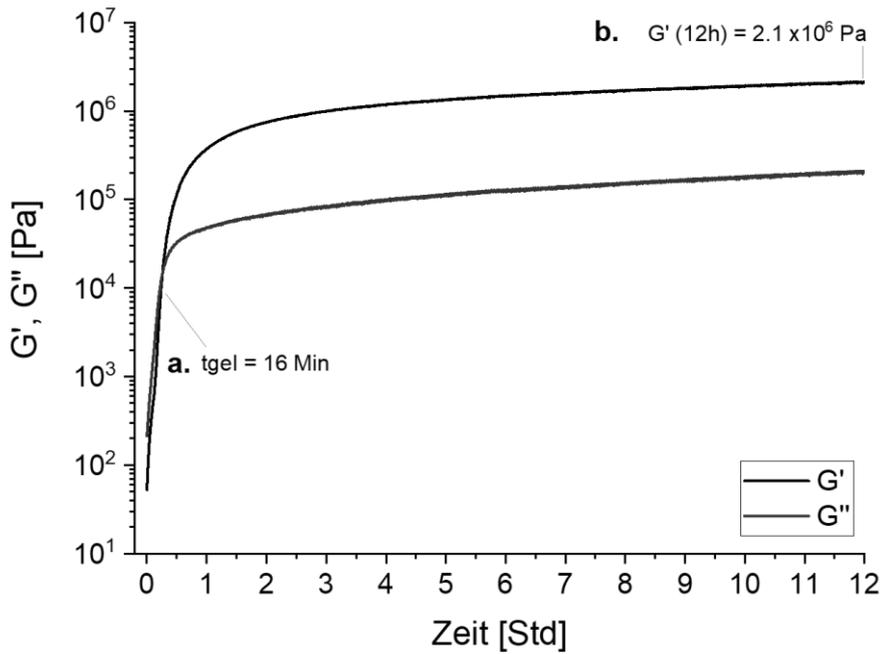


Abbildung 104: Anwendungsorientierte CC-Amin-Mischung mit 40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71 bei 40 °C; Bestimmung der Gelzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.)

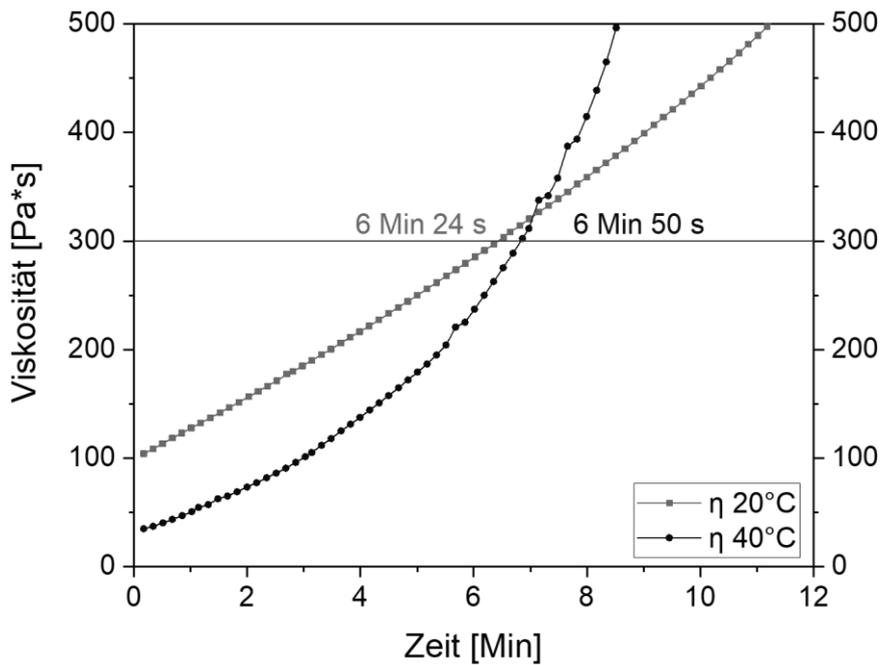


Abbildung 105: Bestimmung der Topfzeiten von anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen (40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71) bei 20°C und 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s)

6.5 DSC Thermogramme

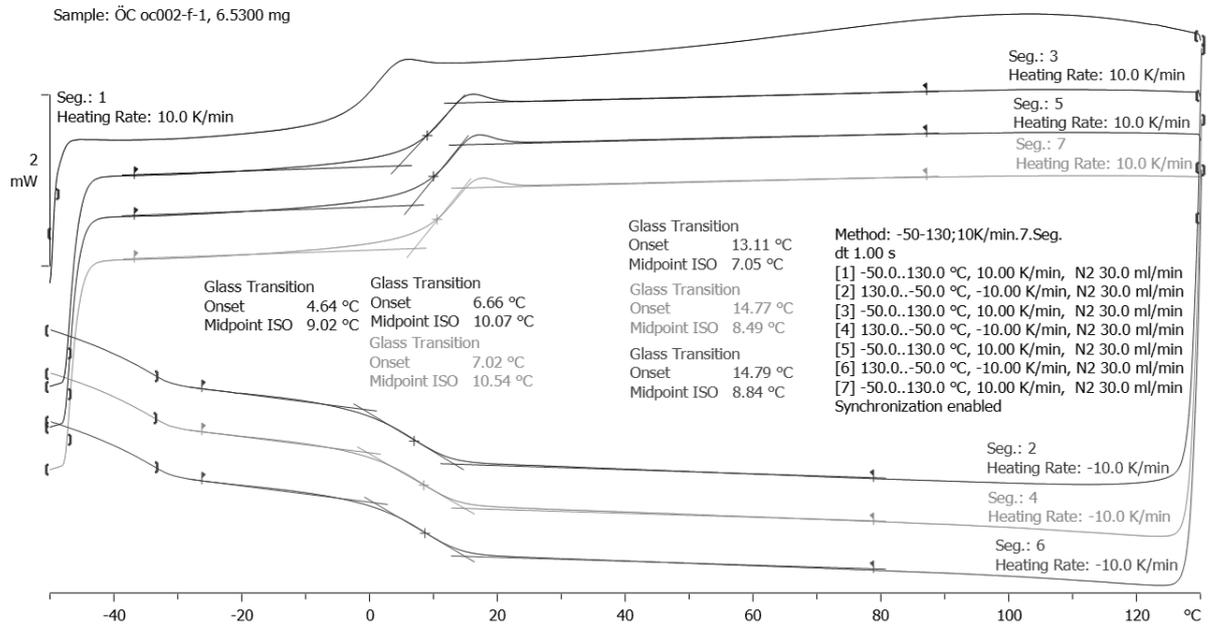


Abbildung 106: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 2 und TAEA.

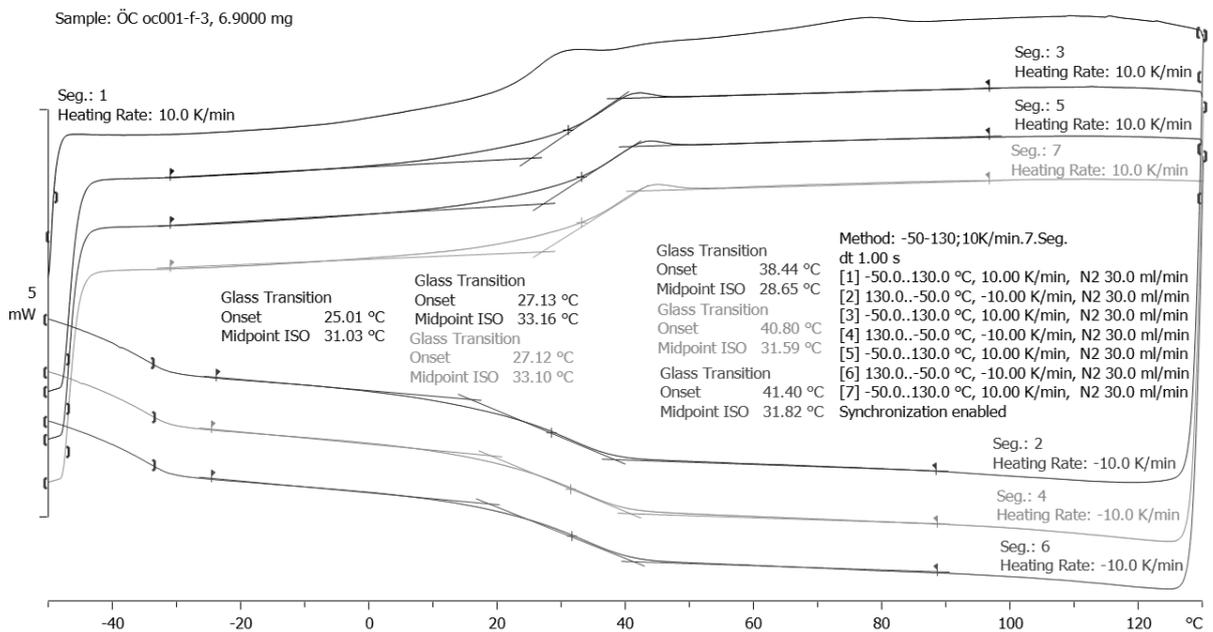


Abbildung 107: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 3 und TAEA.

Anhang

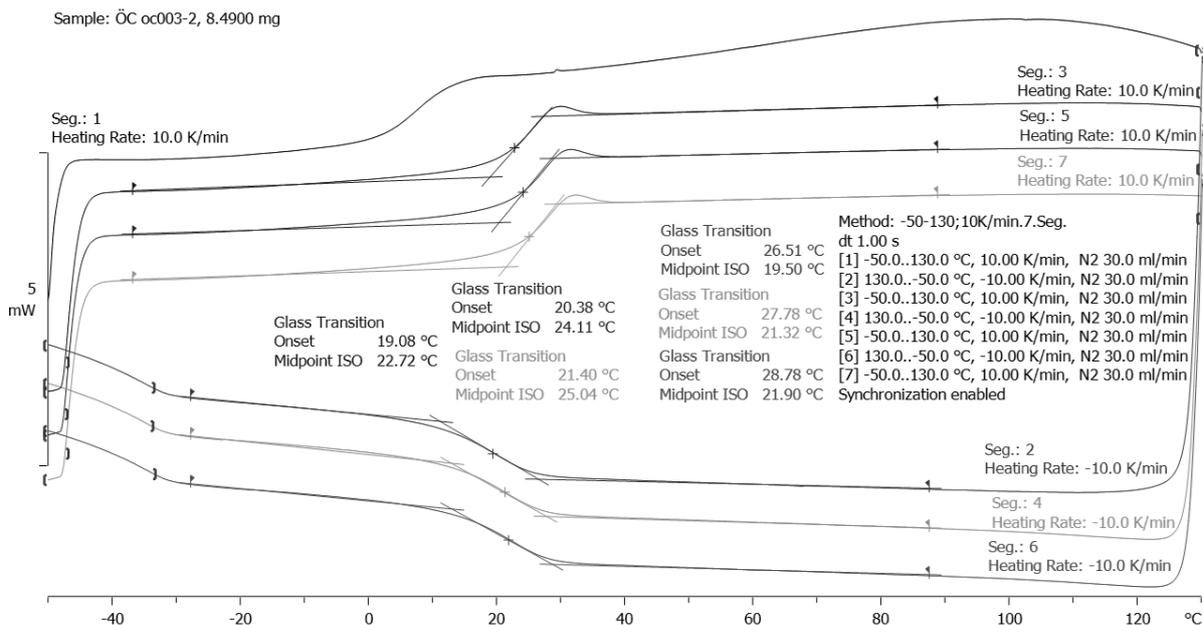


Abbildung 108: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 5 und TAEA.

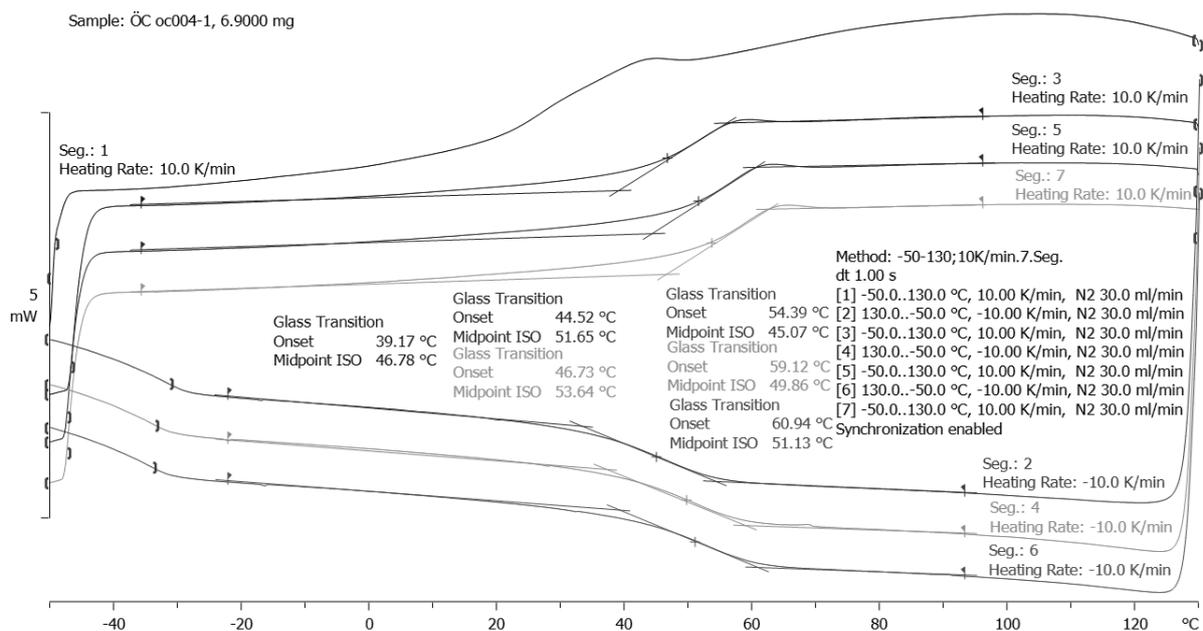


Abbildung 109: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 7 und TAEA.

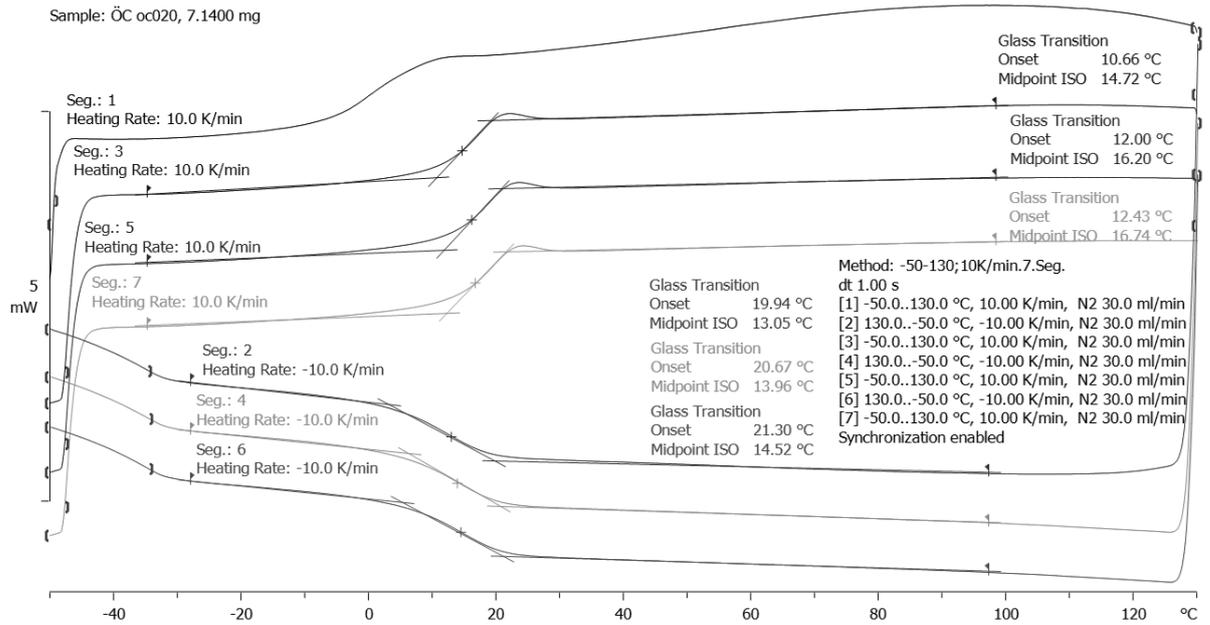


Abbildung 110: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 75% CC 2, 25% CC 7 und TAEA.

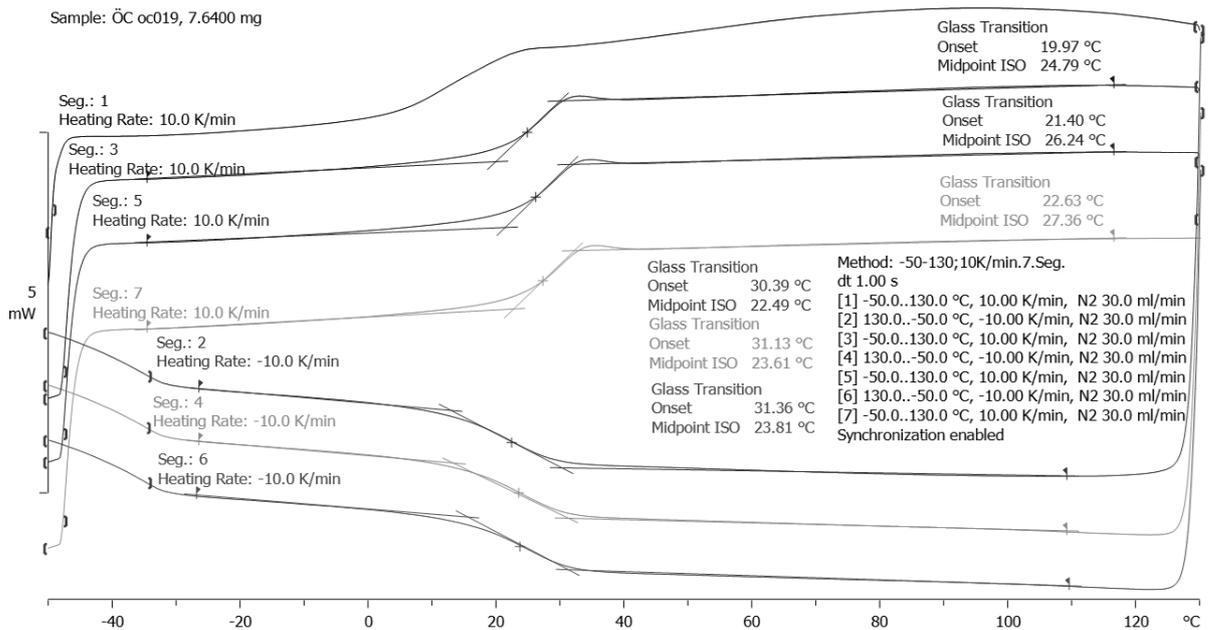


Abbildung 111: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 50% CC 2, 50% CC 7 und TAEA.

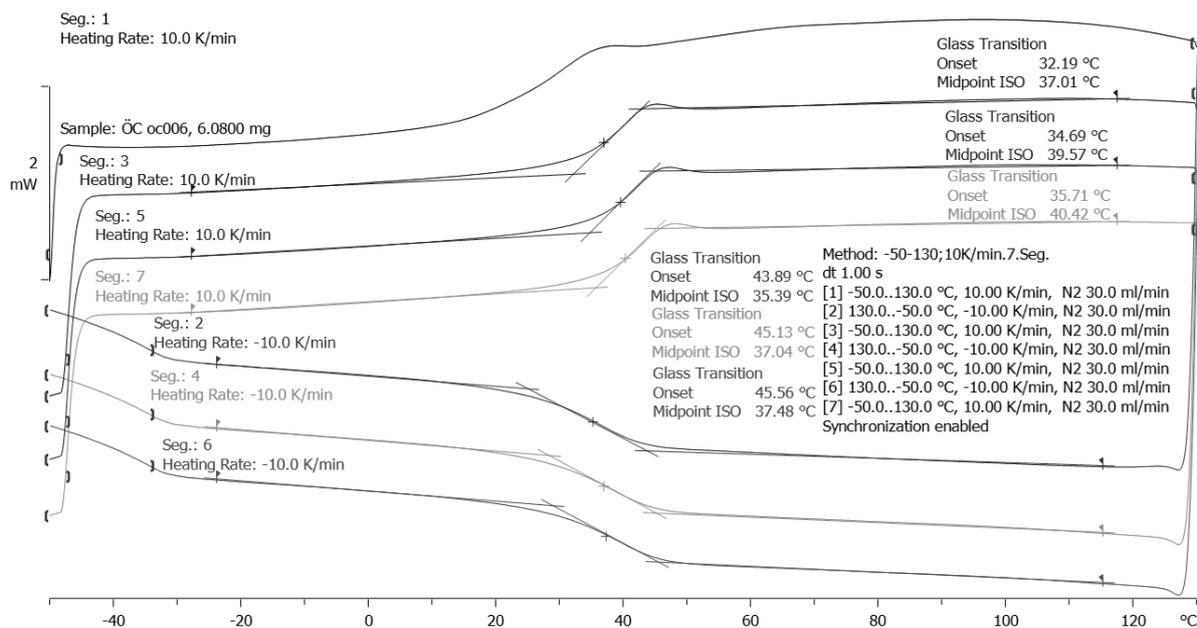


Abbildung 112: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 25% CC 2, 75% CC 7 und TAEA.

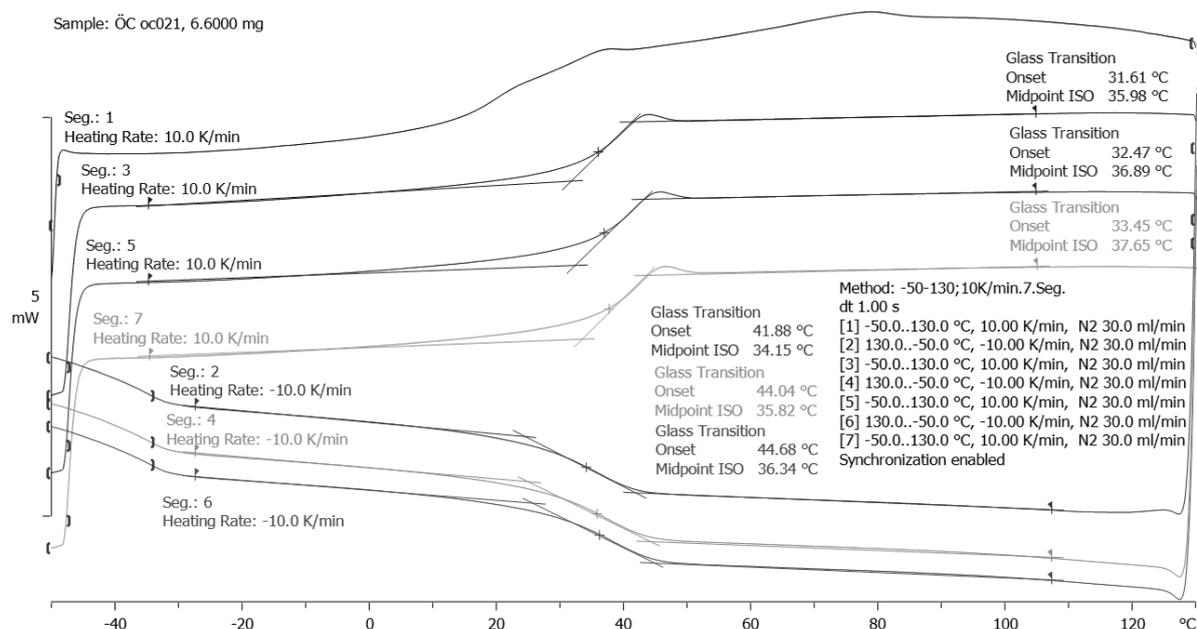


Abbildung 113: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 100 mol% VPEI und CC 3.

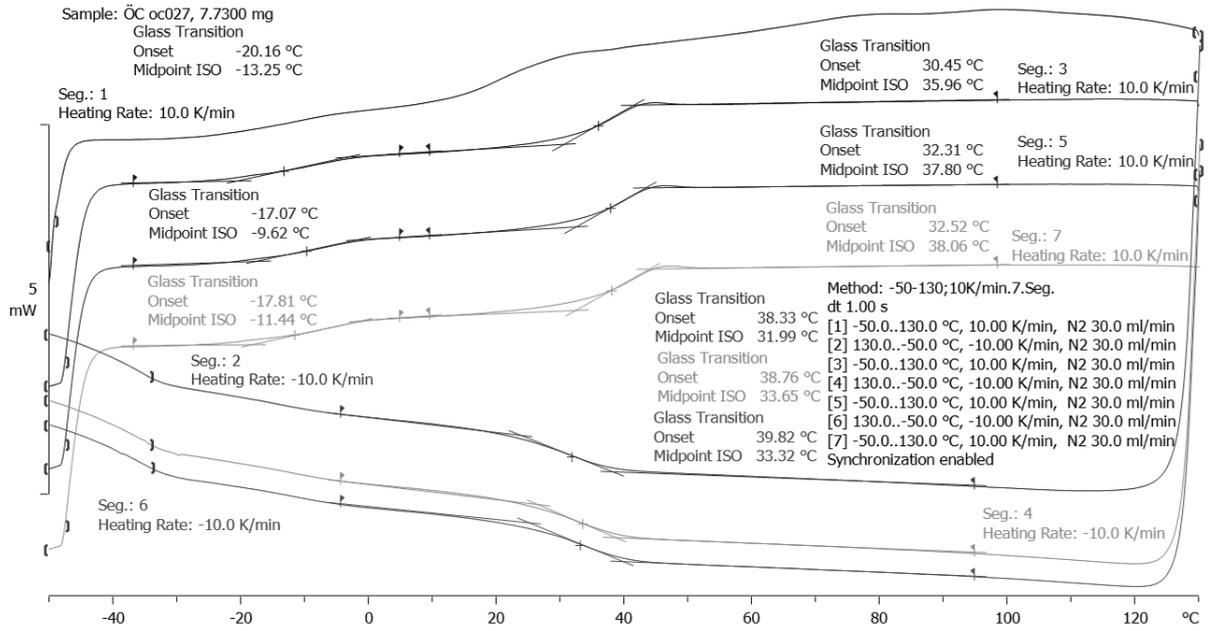


Abbildung 114: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 75 mol% VPEI, 25 mol% PA71 und CC 3.

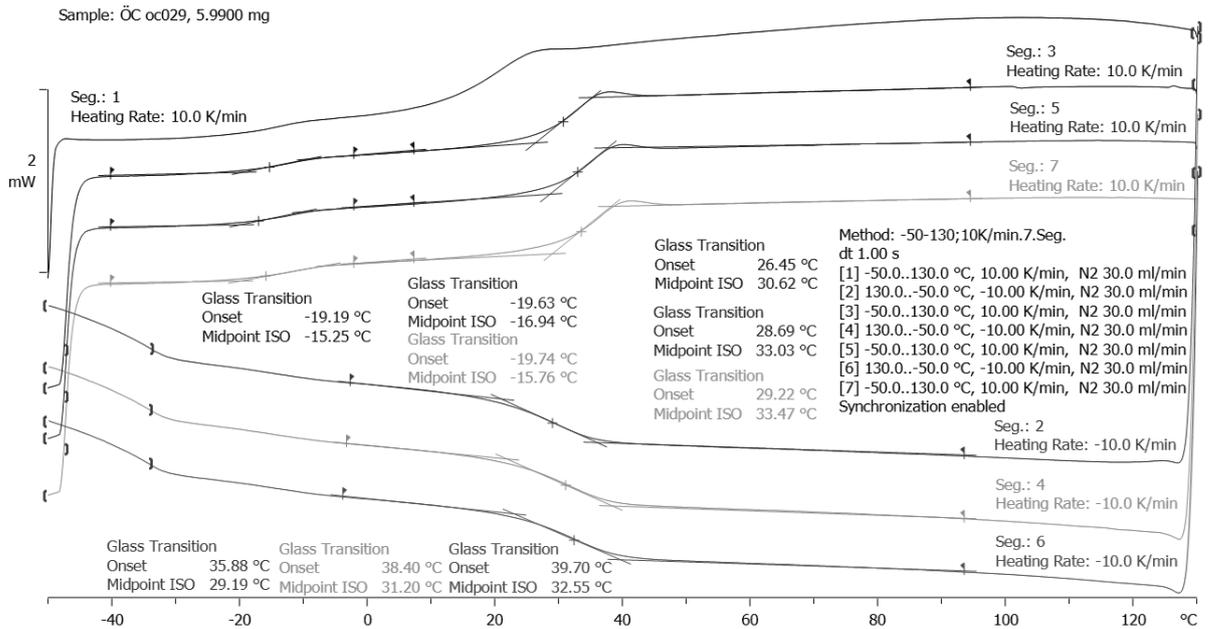


Abbildung 115: DSC Thermogramm von dem anwendungsorientierten PHU (gehärtet bei 20 °C) bestehend aus CC 2 und CC 7 sowie VPEI und PA71.

Anhang

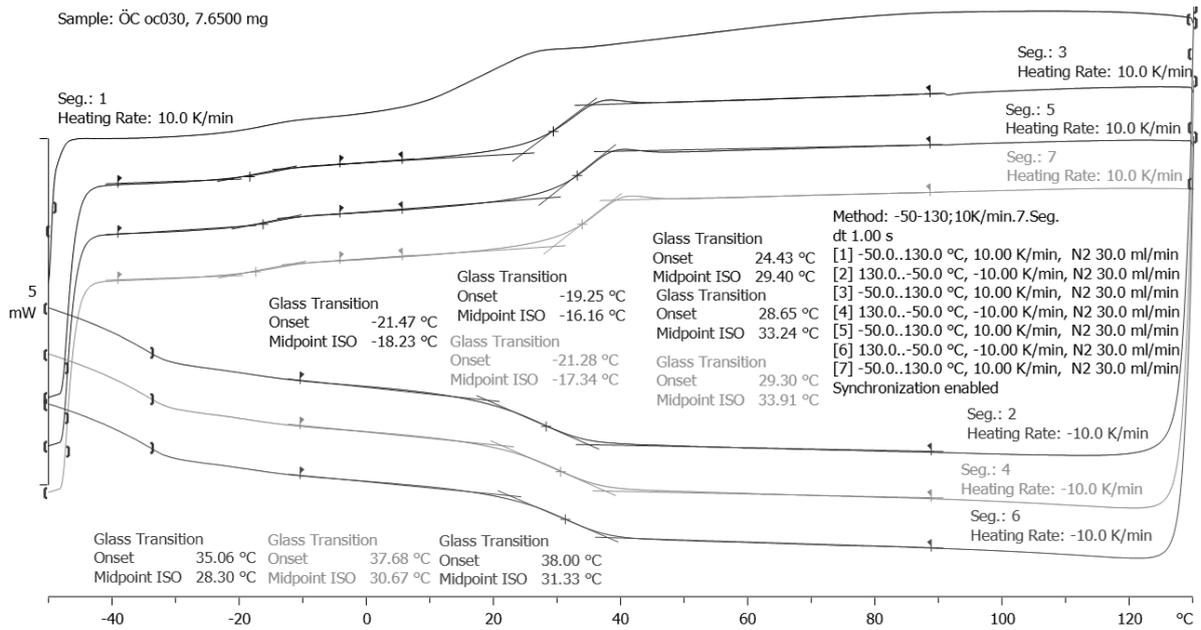


Abbildung 116: DSC Thermogramm von dem anwendungsorientierten PHU (gehärtet bei 40 °C) bestehend aus CC 2 und CC 7 sowie VPEI und PA71.

Verzeichnisse

A Nummerierung der Verbindungen

- 1** Dicyclocarbonat basierend auf 1,4-Butandiol diglycidylether
4,4'-((butan-1,4-diylbis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 2** Dicyclocarbonat basierend auf 1,6-Hexandiol diglycidylether
4,4'-((butan-1,4-diylbis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 3** Dicyclocarbonat basierend auf 1,4-Cyclohexandimethanol diglycidylether
4,4'-(((cyclohexan-1,4-diylbis(methylen))bis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 4** Dicyclocarbonat basierend auf hydriertem Bisphenol-A diglycidylether
4,4'-(((propan-2,2-diylbis(cyclohexan-4,1-diyl))bis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 5** Dicyclocarbonat basierend auf Neopentylglykoldiglycidylether
4,4'-(((2,2-Dimethylpropan-1,3-diylbis(oxy))bis(methylen))bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 6** Dicyclocarbonat basierend auf Polypropylenglycoldiglycidylether
- 7** Tricyclocarbonat basierend auf 1,1,1-Trimethylolpropan triglycidylether
4,4'-(((2-Ethyl-2-(((2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)methoxy)methyl)propan-1,3-diylbis(oxy))bis(methylen))- bis(1,3-dioxolan-2-on)
- 8** Dicyclocarbonat basierend auf 1,4-Vinylcyclohexendioxid
5-(2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)hexahydrobenzo[1,3]dioxol-2-on
- 9** Dicyclocarbonat basierend auf D-Sorbitol
(3a*R*,6a*R*)-4-((*S*)-2-oxo-1,3-dioxolan-4-yl)tetrahydrofuro[3,4-*d*][1,3]dioxol-2-on

B Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
°C	Grad Celsius
CC	Cyclocarbonat
Da	Dalton
DGE	Diglycidylether
DMSO	Dimethylsulfoxid
DSC	Dynamische Differenzkalorimetrie
ESI-MS	Elektrospray-Ionisation Massenspektrometrie
FT-IR	Attenuated Total Reflectance Fourier Transform Infrared Spectroscopy
g	Gramm
JA-T403	Jeffamine® T-403
MALDI-TOF	Matrix-Assistierte-Laser-Desorption-Ionisierung mit Flugzeitanalyse
m	Multipllett
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
Min.	Minute(n)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NP	Nanopartikel
NTA	Nanopartikel-Tracking-Analyse
PA71	Priamine™ 1071
PBS	Phosphat-gepufferte Salzlösung
PEG	Polyethylenglycol
PU	Polyurethan
PHU	Polyhydroxyurethan
RT	Raumtemperatur

s	Singulett
SDS-PAGE	Natriumdodecylsulfat-Polyacrylamidgelelektrophorese
Std.	Stunde(n)
t	Triplett
Tab.	Tabelle
TAEA	Tris(2-aminoethyl)amin
TODA	4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin
VPEI	Verzweigtes Polyethylenimin
δ	chemische Verschiebung

C Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Basenkatalysierte Synthese von Glycidylether-Derivaten. I: Deprotonierung eines OH-tragenden Präkursors mittels NaOH und nucleophile Kopplung des Alkoholats an Epichlorhydrin. II: Dehydrohalogenierung des Chlorhydrin-Derivats und Erhalt des Glycidylethers.	2
Abbildung 2: Nebenprodukte bei der technischen Produktion von Glycidylether-Derivaten. I.: Hydrolyse der Epoxidgruppe und Bildung von Glycolen. II.: Oligomerisierung. Hierbei können die gebildeten Epoxide mit den OH-tragenden Ausgangskomponenten (hier z.B. R-(OH) ₂) reagieren. Die entstehende terminale Hydroxygruppe kann anschließend über Epichlorhydrin epoxidiert werden und zu einer Oligomerisierung führen.	3
Abbildung 3: Reaktion zwischen einer Epoxidgruppe und einem primären Amin (I.) sowie einem sekundären Amin (II.).	4
Abbildung 4: Katalysierende Wirkung einer Hydroxygruppe bei der Reaktion zwischen einer Epoxidgruppe und einem Amin.	4
Abbildung 5: Strukturformel einer Cyclocarbonat-Gruppe (CC).	5
Abbildung 6: Syntheserouten zum Erhalt von Cyclocarbonaten. Route A: Umesterung von linearen Alkylcarbonaten und vicinalen Diolen. Route B: Umesterung von Kohlenstoffdioxid und vicinalen Diolen. Route C: Umsetzung von aktivierten Mehrfachbindungen mit CO ₂ . Route D: Transcarbonylierung von Epoxiden mit Kohlenstoffdioxid. ⁷	6
Abbildung 7: Mechanismus der Transcarbonylierung von Epoxiden mit Kohlenstoffdioxid unter Verwendung eines Tetraalkylammoniumhalogenids. ¹¹	8
Abbildung 8: Nucleophile Addition eines aliphatischenamins an den Carbonylkohlenstoff von Ethylencarbonat unter Bildung eines primären Alkohols. ⁹	9
Abbildung 9: Detaillierter Reaktionsmechanismus zwischen Aminen und CC. Aus dem tetraedrischen Intermediat (B) können Hydroxyurethangruppen mit primären (C) und sekundären Hydroxygruppen (D) hervorgehen. ^{9, 14}	10
Abbildung 10: Steigende Reaktivität (z.B. ggü. Aminen) bzw. sinkende Stabilität und Lagerfähigkeit von fünf-, sechs-, sieben- und achtgliedrigen CC.	11
Abbildung 11: Schematische Darstellung eines linearen Polyhydroxyurethans (PHU) mit exemplarischen primären und sekundären Hydroxygruppen hergestellt aus einem Diamin und Dicyclocarbonat. ²⁸	12
Abbildung 12: Emulsion-basierte Herstellung von Protein-NP. Die mit PEG modifizierten Proteine werden in einem organischen Medium gelöst und mittels Ultraschalles in einem wässrigen Medium emulgiert. Durch starkes Rühren der Emulsion verdampft das organische Lösungsmittel, wodurch stabile NP im wässrigen Medium zurückbleiben. Diese Abbildung wurde in <i>J. Am. Chem. Soc.</i> 2016, 138, 45, 14820–14823 DOI: 10.1021/jacs.6b06243 veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt. Copyright 2020 American Chemical Society. ⁴⁴	16
Abbildung 13: Darstellung verschiedener monofunktionalisierter PEG-Derivate und deren Kopplung an die Oberfläche von Lysozym. Diese Abbildung wurde in <i>Med. Chem. Commun.</i> , 2016, 7, 1738-1744 DOI: 10.1039/c5md00475f veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt. ⁴⁵	17
Abbildung 14: Transcarbonylierung eines Di-/ Triglycidylethers mit Kohlenstoffdioxid zum entsprechenden Di-/ Tricyclocarbonat unter Verwendung von Tetrabutylammoniumiodid (TBAI) als Katalysator.	23
Abbildung 15: Strukturformeln der synthetisierten CC Monomere 1-7.	24

Abbildung 16: Molekülstrukturen des aliphatischen CC 2 mit einer Viskosität von 1 Pa*s und des cycloaliphatischen CC 3 mit einer Viskosität von 30 Pa*s.	26
Abbildung 17: Darstellung der Molekülstruktur des trifunktionellen CC 7 mit einer Viskosität von 300 Pa*s.	26
Abbildung 18: 300 MHz ¹ H-NMR Spektren von 1,4-Butandiglycidylether (oben) sowie CC 1 (unten).	27
Abbildung 19: Darstellung der Molekülstruktur von CC 6 mit einem Umsatz von 85%.	30
Abbildung 20: Darstellung der Molekülstruktur des CC 4 mit einer Viskosität von 40 kPa*s.	30
Abbildung 21: 300 MHz ¹ H-NMR-Spektren von 1,1,1-Trimethylolpropantriglycidylether als unbehandeltes Ausgangsprodukt (oben) und als Destillat (unten) nach einer Vakuumdestillation (Ölbad-Temperatur: 260 °C, Druck: 5 x 10 ⁻² mbar).	31
Abbildung 22: Darstellung der CC 2, 3, 5, 6 und 7. Diese CC wurden aufgrund kleiner Viskositäten, hohen Umsätzen und interessanten Molekülstrukturen für die weitere Untersuchung ausgewählt.	33
Abbildung 23: Äquimolare Umsetzung von CC 7 mit TODA (A, oben) und JA T-403 (B, unten) bei 40 °C.	35
Abbildung 24: Gestaffelte FT-IR Spektren von TODA (A, oben), CC 7 (B, mitte) und des resultierenden PHU (C, unten).	36
Abbildung 25: Schematische Darstellung der Testreihe zur Ermittlung geeigneter CC-Amin-Formulierungen.	38
Abbildung 26: Rheologische Untersuchung der Reaktion zwischen den Cyclocarbonaten 2, 3, 5 und 7 und Aminen sowie der resultierenden PHU.	40
Abbildung 27: Tris-(2-aminoethyl)amin (TAEA) als trifunktionelle Modellkomponente für rheologische Untersuchungen.	41
Abbildung 28: Molekularmechanische Darstellung der verwinkelten Molekülstruktur von CC 5 (Berechnet und zur Verfügung gestellt von Prof. Dr. Helmut Ritter). Diese Abbildung wurde in <i>Polym. Chem.</i> , 2020,11, 6964-6970 DOI: 10.1039/d0py01172j veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt. ²⁸	42
Abbildung 29: Zeitabhängige Viskositätsmessung der Härtung von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C zur Bestimmung der Topfzeit bei 300 Pa*s.	42
Abbildung 30: Härte der PHU dargestellt über Speichermodul Verläufe von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C.	43
Abbildung 31: Übereinandergelegte FT-IR-Spektren von CC 2 (dünne Linie) und des resultierenden PHU aus CC 2 und TAEA (fette Linie).	44
Abbildung 32: Rheologische Untersuchung der Härtung von Cyclocarbonat Mischungen aus 2 und 7 mit TAEA als Amin-Modellkomponente.	45
Abbildung 33: Rheologische Untersuchung der Härtung von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC 3 als Modellkomponente bei 40 °C.	47
Abbildung 34: Rheologische Untersuchung des Speichermoduls für Härtungen von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC 3 bei 40 °C.	48
Abbildung 35: FT-IR Spektren der PHU aus VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen mit CC 3. Spektrum 1: 100 mol% VPEI, Spektrum 2: 75 mol% VPEI und Spektrum 3: 50% VPEI.	50
Abbildung 36: Darstellung der anwendungsorientierten Cyclocarbonat-Matrix mit 60 Gew.-% von CC 2 und 40 Gew.-% von CC 7 sowie der Amin-Matrix mit 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71.	53
Abbildung 37: Exemplarisches FT-IR Spektrum des bei 37 °C erhaltenen anwendungsorientierten PHU. Das Material weist keine restlichen CC-Signale auf.	54
Abbildung 38: Applikation der CC-Amin-Mischungen auf eine Glasprobenplatte. Bild A: 1:1 Doppelkammerspritze mit statischem Mischer und Glasprobenplatten. Bild B: Auftragung	

der Mischung auf eine Glasprobenplatte. Bild C: Gehärtetes PHU nach 12 Stunden bei 37 °C. Diese Abbildung wurde in <i>Polym. Chem.</i> , 2020,11, 6964-6970 DOI: 10.1039/d0py01172j veröffentlicht und zur Darstellung in dieser Arbeit genehmigt. ²⁸	56
Abbildung 39: Umsetzung von 4-Vinylcyclohexendioxid (VCHDO) mit Kohlenstoffdioxid unter Erhalt des Dicyclocarbonats 8.	58
Abbildung 40: Gestaffelte Darstellung von ¹ H-NMR-Spektren: Transcarbonylierung von 4-Vinylcyclohexendioxid bei t = 0 zum Dicyclocarbonat 8 bei t = 55 Stunden.	60
Abbildung 41: Allgemeine Reaktionsgleichung einer zyklisierenden Umesterung: Das Edukt mit vicinalen Hydroxygruppen wird mit einem Alkylcarbonat umgesetzt und ein CC erhalten.	61
Abbildung 42: Mechanismus der zyklisierenden Umesterung von D-Sorbitol mit Dimethylcarbonat (DMC) unter Abspaltung von Methanol (MeOH) zum Erhalt von CC 9 nach Mazurek-Budzyńska <i>et al.</i> ⁵⁸	61
Abbildung 43: Gestaffelte Darstellung der ¹ H-NMR-Spektren von Dicyclocarbonat 9 (unten), D-Sorbitol (mitte) und Dimethylcarbonat (oben).....	62
Abbildung 44: Foto des kristallinen CC 9.	62
Abbildung 45: Schematische Darstellung der PEGylierung von Cytochrom c mit PEG-DGE zum Erhalt von PEG-modifiziertem Cytochrom c.	65
Abbildung 46: SDS-PAGE der PEGylierten Cyt c-Ansätze 1-5. Der Marker (M) zeigt die Referenz-Molekulargewichte. Bei Cyt c handelt es sich um das native Protein als Referenz.	66
Abbildung 47: Schematische Darstellung der PEGylierung von Lyz mit PEG-DGE zum Erhalt von PEGyliertem Lyz.	67
Abbildung 48: Molmassenbestimmung von PEGyliertem Lyz mittels SDS-PAGE (links) und MALDI-TOF (rechts).	67
Abbildung 49: Nachmodifikation von PEGyliertem Cyt c mit Amin-funktionalisiertem PEG. ...	68
Abbildung 50: MALDI-TOF Spektrum von zweifach PEGyliertem Cyt c.	69
Abbildung 51: NTA-Aufnahmen von NP bestehend aus einfach PEGyliertem Cyt c (A, links) sowie zweifach PEGyliertem Cyt c (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.	70
Abbildung 52: NTA-Aufnahme von NP bestehend aus PEGyliertem Lyz. Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.	71
Abbildung 53: NTA-Aufnahmen von Curcumin beladenen NP (A, links) sowie leeren NP (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.	72
Abbildung 54: Suspensionen bei t=0 (links) und t=3 Tage (rechts): leere NP (A), mit Curcumin beladene NP (B) sowie Curcumin in Wasser.	73
Abbildung 55: NTA-Aufnahmen von Curcumin beladenen NP (A, links) sowie leeren NP (B, rechts). Größenverteilung in Abhängigkeit der aufgefassen Partikelkonzentration. Abweichungen der Messungen werden als rote Markierung dargestellt.	73
Abbildung 56: Suspensionen bei t=0 (links) und t=3 Tage (rechts): leere NP (A), mit Curcumin beladene NP (B) sowie Curcumin in Wasser.	74
Abbildung 57: Darstellung der synthetisierten di- und trifunktionellen CC sowie deren Umsätze und Viskositäten bei 25 °C.	76
Abbildung 58: Schematische Darstellung der anwendungsorientierten CC-Amin-Mischung aus CC 2 und 7 sowie verzweigtem Polyethylenimin und Priamine 1071™. Die Applikation bei 37°C führt zu einem PHU mit gewünschten Materialeigenschaften.	78

Abbildung 59: Versuchsaufbau zur Transcarbonylierung von Glycidylethern mit Kohlenstoffdioxid.	90
Abbildung 60: 300 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 1 in deuteriertem DMSO.	98
Abbildung 61: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 2 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.	98
Abbildung 62: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 3 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.	99
Abbildung 63: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 4 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.	99
Abbildung 64: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 5 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.	100
Abbildung 65: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 6 in deuteriertem DMSO.	100
Abbildung 66: 600 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 7 in deuteriertem DMSO und TMB als interner Standard.	101
Abbildung 67: 300 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 8 in CDCl ₃	101
Abbildung 68: 300 MHz ¹ H-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 9 in deuteriertem DMSO.	102
Abbildung 69: 300 MHz ¹³ C-NMR Spektrum von Cyclocarbonat 9 in deuteriertem DMSO.	102
Abbildung 70: 300 MHz ¹³ C-NMR (inverse gated) von verzweigtem Polyethylenimin VPEI.	103
Abbildung 71: ESI-MS Spektrum von CC 1.	103
Abbildung 72: ESI-MS Spektrum von CC 2.	104
Abbildung 73: ESI-MS Spektrum von CC 3.	104
Abbildung 74: ESI-MS Spektrum von CC 4.	105
Abbildung 75: ESI-MS Spektrum von CC 5.	105
Abbildung 76: ESI-MS Spektrum von CC 6.	106
Abbildung 77: ESI-MS Spektrum von CC 7.	106
Abbildung 78: FT-IR Spektrum von CC 1.	107
Abbildung 79: FT-IR Spektrum von CC 2.	107
Abbildung 80: FT-IR Spektrum von CC 3.	108
Abbildung 81: FT-IR Spektrum von CC 4.	108
Abbildung 82: FT-IR Spektrum von CC 5.	109
Abbildung 83: FT-IR Spektrum von CC 6.	109
Abbildung 84: FT-IR Spektrum von CC 7.	110
Abbildung 85: FT-IR Spektrum von CC 9.	110
Abbildung 86: FT-IR Spektrum von verzweigtem Polyethylenimin (VPEI [<i>engl.</i> BPEI]).	111
Abbildung 87: FT-IR Spektrum von Priamin 1071 (PA71).	111
Abbildung 88: FT-IR Spektrum von 4,7,10-Trioxa-1,13-tridecandiamin (TODA).	112
Abbildung 89: Cyclocarbonat 3 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).	112
Abbildung 90: Cyclocarbonat 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).	113
Abbildung 91: Cyclocarbonat 7 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).	113
Abbildung 92: Cyclocarbonat 5 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12 Std (b.).	114
Abbildung 93: Bestimmung der Topfzeit von Cyclocarbonaten 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s).	114
Abbildung 94: Cyclocarbonat-Mischungen aus 75 Gew.% 7 und 25 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).	115
Abbildung 95: Cyclocarbonat-Mischungen aus 50 Gew.% 7 und 50 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t _{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.).	115

Abbildung 96: Cyclocarbonat-Mischungen aus 25 Gew.% 7 and 75 Gew.% 2 mit TAEA bei 40°C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.). 116

Abbildung 97: Bestimmung der Topfzeit von Cyclocarbonat-Mischungen aus 2 und 7 mit TAEA bei 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s). 116

Abbildung 98: 100 mol% VPEI mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.)..... 117

Abbildung 99: 75 mol% VPEI und 25 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.). 117

Abbildung 100: 50 mol% VPEI und 50 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.). 118

Abbildung 101: 100 mol% PA71 mit 3 bei 40 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.)..... 118

Abbildung 102: Bestimmung der Topfzeit von Amin-Mischungen (100 mol% VPEI und 75 mol% VPEI : 25 mol% PA71) mit 3 bei 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s). 119

Abbildung 103: Anwendungsorientierte CC-Amin-Mischung mit 40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71 bei 20 °C; Bestimmung der Gelierzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.)..... 119

Abbildung 104: Anwendungsorientierte CC-Amin-Mischung mit 40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71 bei 40 °C; Bestimmung der Gelzeit t_{gel} (a.) und des Speichermoduls G' bei 12Std (b.)..... 120

Abbildung 105: Bestimmung der Topfzeiten von anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen (40 Gew.-% CC 7, 60 Gew.-% CC 2, 86 mol% VPEI und 14 mol% PA71) bei 20°C und 40°C (Topfzeit bei 300 Pa*s)..... 120

Abbildung 106: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 2 und TAEA. 121

Abbildung 107: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 3 und TAEA. 121

Abbildung 108: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 5 und TAEA. 122

Abbildung 109: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus CC 7 und TAEA. 122

Abbildung 110: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 75% CC 2, 25% CC 7 und TAEA. 123

Abbildung 111: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 50% CC 2, 50% CC 7 und TAEA. 123

Abbildung 112: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 25% CC 2, 75% CC 7 und TAEA. 124

Abbildung 113: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 100 mol% VPEI und CC 3.. 124

Abbildung 114: DSC Thermogramm von PHU bestehend aus 75 mol% VPEI, 25 mol% PA71 und CC 3..... 125

Abbildung 115: DSC Thermogramm von dem anwendungsorientierten PHU (gehärtet bei 20 °C) bestehend aus CC 2 und CC 7 sowie VPEI und PA71..... 125

Abbildung 116: DSC Thermogramm von dem anwendungsorientierten PHU (gehärtet bei 40 °C) bestehend aus CC 2 und CC 7 sowie VPEI und PA71..... 126

D Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Umsätze und Viskositäten der synthetisierten Monomere 1-7..... 24

Tabelle 2: Vergleich der Katalysatoren TBAI und LiBr zur Transcarbonylierung von CC 7. 28

Tabelle 3: Rheologische Ergebnisse der Härtung von CC 2, 3, 5 und 7 mit TAEA bei 40 °C: Gelierzeit, Topfzeit und Härte sowie Glasübergangstemperaturen der resultierenden PHUs mittels DSC.....	41
Tabelle 4: Rheologische Ergebnisse der Reaktion zwischen variierten CC 2- und 7-Mischungen und TAEA bei 40°C.	46
Tabelle 5: Rheologische Ergebnisse der Härtung von VPEI- und PA71-basierten Aminmischungen und CC 3 bei 40 °C.....	47
Tabelle 6: Rheologische Ergebnisse der anwendungsorientierten CC-Amin-Mischungen bei 20 °C und 40 °C sowie Tg der resultierenden PHU.....	53
Tabelle 7: Reaktionsbedingungen und Beobachtung der Transcarbonylierung von VCHDO in CC 8.	59
Tabelle 8: Ergebnisse der PEGylierung von Cyt c mit PEG-DGE.	65
Tabelle 9: Ermittelte CC-Gehälter der synthetisierten relevanten Monomere.	84
Tabelle 10: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 2 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.....	85
Tabelle 11: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 3 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.....	85
Tabelle 12: Berechnung des Epoxid- und CC-Gehalts sowie der Umsatz der Transcarbonylierung für das CC 4 mittels quant. 1H-NMR-Spektroskopie.....	86
Tabelle 13: Berechnung der Aminwerte und -funktionalitäten von VPEI anhand quantit. ¹³ C-NMR-Experimente.....	87
Tabelle 14: Berechnung der Ansätze für PHU bestehend aus CC 2- und 7-Mischungen und TAEA.	88
Tabelle 15: Berechnung der Ansätze für PHU bestehend aus den Aminen VPEI, PA71 und deren 50%/50% bzw. 75%/25% Mischungen und CC 3 als Modell-CC.....	88
Tabelle 16: Berechnung der Formulierung für die anwendungsorientierte Applikation über eine Doppelkammerspritze.	89
Tabelle 17: Ansatzgrößen zur PEGylierung von Cyt c mit PEG-DGE.	95
Tabelle 18: Ansatzgrößen zur Herstellung von Cyt c- und Lyz-basierten Nanopartikeln.....	97
Tabelle 19: Ansatzgrößen zur Herstellung Curcumin-beladener NP auf Cyt c- und Lyz-Basis.	97

E Literaturverzeichnis

1. H. Q. Pham and M. J. Marks, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 2000, DOI: 10.1002/14356007.a09_547.pub2.
2. C. May, *Epoxy Resins: Chemistry and Technology, Second Edition*, CRC Press, 2018.
3. K. P. Unnikrishnan and E. T. Thachil, *Designed Monomers and Polymers*, 2006, **9**, 129-152.
4. N. R. Paluvai, S. Mohanty and S. K. Nayak, *Polymer-Plastics Technology and Engineering*, 2014, **53**, 1723-1758.
5. D. Roşu, C. N. Caşcaval, F. Mustăţă and C. Ciobanu, *Thermochimica Acta*, 2002, **383**, 119-127.
6. A. J. Kamphuis, F. Picchioni and P. P. Pescarmona, *Green chemistry*, 2019, **21**, 406-448.

7. H. Blattmann, M. Fleischer, M. Bähr and R. Mülhaupt, *Macromolecular rapid communications*, 2014, **35**, 1238-1254.
8. M. Alves, B. Grignard, R. Mereau, C. Jerome, T. Tassaing and C. Detrembleur, *Catalysis Science & Technology*, 2017, **7**, 2651-2684.
9. M. O. Sonnati, S. Amigoni, E. P. Taffin de Givenchy, T. Darmanin, O. Choulet and F. Guittard, *Green Chemistry*, 2013, **15**, 283-306.
10. R. Mülhaupt, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2013, **214**, 159-174.
11. V. Caló, A. Nacci, A. Monopoli and A. Fanizzi, *Organic Letters*, 2002, **4**, 2561-2563.
12. M. Selva, M. Fabris, V. Lucchini, A. Perosa and M. Noè, *Organic & Biomolecular Chemistry*, 2010, **8**, 5187-5198.
13. A. Cornille, M. Blain, R. Auvergne, B. Andrioletti, B. Boutevin and S. Caillol, *Polymer Chemistry*, 2017, **8**, 592-604.
14. R. Garipov, V. Sysoev, V. Mikheev, A. Zagidullin, R. Y. Deberdeev, V. Irzhak and A. A. Berlin, *Doklady Physical Chemistry*, 2003, **393**, 289-292.
15. H. Tomita, F. Sanda and T. Endo, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 2001, **39**, 162-168.
16. F. Magliozzi, G. Chollet, E. Grau and H. Cramail, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2019, **7**, 17282-17292.
17. M. S. Kathalewar, P. B. Joshi, A. S. Sabnis and V. C. Malshe, *RSC Advances*, 2013, **3**, 4110-4129.
18. O. Lamarzelle, P.-L. Durand, A.-L. Wirotius, G. Chollet, E. Grau and H. Cramail, *Polymer Chemistry*, 2016, **7**, 1439-1451.
19. M. A. Sawpan, *Journal of Polymer Research*, 2018, **25**, 184.
20. M. Griffin, N. Castro, O. Bas, S. Saifzadeh, P. Butler and D. W. Hutmacher, *Tissue Engineering*, 2020.
21. M. Moukwa, *JOM*, 1997, **49**, 46-50.
22. M. Mehdizadeh and J. Yang, *Macromolecular Bioscience*, 2013, **13**, 271-288.
23. L. Ugarte, T. Calvo-Correas, I. Gonzalez-Gurrutxaga, C. Peña-Rodríguez, O. Etxeberria, M. A. Corcuera and A. Eceiza, *Proceedings*, 2018, **2**, 1490.
24. L. Maisonneuve, O. Lamarzelle, E. Rix, E. Grau and H. Cramail, *Chemical Reviews*, 2015, **115**, 12407-12439.
25. N. Yadav, F. Seidi, D. Crespy and V. D'Elia, *ChemSusChem*, 2019, **12**, 724-754.
26. M. Bähr and R. Mülhaupt, *Green Chemistry*, 2012, **14**, 483-489.
27. M. Janvier, P.-H. Ducrot and F. Allais, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2017, **5**, 8648-8656.
28. Ö. Capar, M. Tabatabai, J. E. Klee, M. Worm, L. Hartmann and H. Ritter, *Polymer Chemistry*, 2020, **11**, 6964-6970.
29. S. Panchireddy, B. Grignard, J.-M. Thomassin, C. Jerome and C. Detrembleur, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2018, **6**, 14936-14944.
30. S. Panchireddy, B. Grignard, J.-M. Thomassin, C. Jerome and C. Detrembleur, *Polymer Chemistry*, 2018, **9**, 2650-2659.
31. A. Cornille, G. Michaud, F. Simon, S. Fouquay, R. Auvergne, B. Boutevin and S. Caillol, *European Polymer Journal*, 2016, **84**, 404-420.
32. B. Campagne, G. David, B. Améduri, D. J. Jones, J. Rozière and I. Roche, *International Journal of Hydrogen Energy*, 2015, **40**, 16797-16813.
33. Y. Yoshida and T. Endo, *Polymer Chemistry*, 2016, **7**, 6770-6778.
34. S. K. Pramanik, S. Sreedharan, H. Singh, M. Khan, K. Tiwari, A. Shiras, C. Smythe, J. A. Thomas and A. Das, *Bioconjugate chemistry*, 2018, **29**, 3532-3543.
35. V. Schimpf, A. Asmacher, A. Fuchs, B. Bruchmann and R. Mülhaupt, *Macromolecules*, 2019, **52**, 3288-3297.

36. J. Guan, Y. Song, Y. Lin, X. Yin, M. Zuo, Y. Zhao, X. Tao, Q. J. I. Zheng and E. C. Research, *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 2011, **50**, 6517-6527.
37. O. Figovsky, L. Shapovalov and F. Buslov, *Surface Coatings International Part B: Coatings Transactions*, 2005, **88**, 67-71.
38. J.-Z. Hwang, S.-C. Wang, P.-C. Chen, C.-Y. Huang, J.-T. Yeh and K.-N. Chen, *Journal of Polymer Research*, 2012, **19**, 9900.
39. M. Kathalewar, A. Sabnis and D. D'Mello, *European Polymer Journal*, 2014, **57**, 99-108.
40. S. Schmidt, B. S. Ritter, D. Kratzert, B. Bruchmann and R. Mülhaupt, *Macromolecules*, 2016, **49**, 7268-7276.
41. V. Schimpf, B. S. Ritter, P. Weis, K. Parison and R. Mülhaupt, *Macromolecules*, 2017, **50**, 944-955.
42. W. Xu, B. Liu, X. Cai, M. Zhang, X.-H. Zhang and P. Yu, *Journal of Applied Polymer Science*, 2018, **135**, 46723.
43. S. Gelperina, K. Kisich, M. D. Iseman and L. Heifets, *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2005, **172**, 1487-1490.
44. M. Fach, L. Radi and P. R. Wich, *Journal of the American Chemical Society*, 2016, **138**, 14820-14823.
45. L. Radi, M. Fach, M. Montigny, E. Berger-Nicoletti, W. Tremel and P. R. Wich, *MedChemComm*, 2016, **7**, 1738-1744.
46. E. Steiert, L. Radi, M. Fach and P. R. Wich, *Macromolecular rapid communications*, 2018, **39**, 1800186.
47. E. Steiert, J. Ewald, A. Wagner, U. A. Hellmich, H. Frey and P. R. Wich, *Polymer Chemistry*, 2020, **11**, 551-559.
48. N. Kihara, N. Hara and T. Endo, *The Journal of Organic Chemistry*, 1993, **58**, 6198-6202.
49. J. Wang, Y. Zuo, M. Zhao, J. Jiang, Y. Man, J. Wu, Y. Hu, C. Liu, Y. Li and J. Li, *Int J Nanomedicine*, 2015, **10**, 697-709.
50. S. Venkataraman, V. W. L. Ng, D. J. Coady, H. W. Horn, G. O. Jones, T. S. Fung, H. Sardon, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick and Y. Y. Yang, *Journal of the American Chemical Society*, 2015, **137**, 13851-13860.
51. A. Cornille, G. Michaud, F. Simon, S. Fouquay, R. Auvergne, B. Boutevin and S. Caillol, *European Polymer Journal*, 2016, **84**, 404-420.
52. J. Wang, X. Liu, J. Zhu and Physics, *Macromolecular Chemistry and Physics*, 2018, **219**, 1800172.
53. J. Luo, J. Luo, J. Zhang, Y. Bai, Q. Gao, J. Li and L. Li, *Polymers*, 2016, **8**, 346.
54. G. Rokicki and C. Wojciechowski, *Journal of Applied Polymer Science*, 1990, **41**, 647-659.
55. C. D. Diakoumakos and D. L. Kotzev, *Macromolecular Symposia*, 2004, **216**, 37-46.
56. M. Hesse, H. Meier and B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, 2005.
57. J. Datta and M. Włoch, *Polymer Bulletin*, 2016, **73**, 1459-1496.
58. M. M. Mazurek-Budzyńska, G. Rokicki, M. Drzewicz, P. A. Guńka and J. Zachara, *European Polymer Journal*, 2016, **84**, 799-811.
59. P. Furtwengler and L. Avérous, *Scientific Reports*, 2018, **8**, 9134.
60. R. Santucci, F. Sinibaldi, P. Cozza, F. Polticelli and L. Fiorucci, *International Journal of Biological Macromolecules*, 2019, **136**, 1237-1246.
61. S. S. Bansal, M. Goel, F. Aqil, M. V. Vadhanam and R. C. Gupta, *Cancer prevention research*, 2011, **4**, 1158-1171.

62. S. Samanta, S. Selvakumar, J. Bahr, D. S. Wickramaratne, M. Sibi and B. J. Chisholm, *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*, 2016, **4**, 6551-6561.
63. C. Negrell, A. Cornille, P. de Andrade Nascimento, J.-J. Robin and S. Caillol, *European Journal of Lipid Science and Technology*, 2017, **119**, 1600214.
64. I. Javni, D. P. Hong and Z. S. Petrović, *Journal of Applied Polymer Science*, 2008, **108**, 3867-3875.
65. L. Poussard, J. Mariage, B. Grignard, C. Detrembleur, C. Jérôme, C. Calberg, B. Heinrichs, J. De Winter, P. Gerbaux, J. M. Raquez, L. Bonnaud and P. Dubois, *Macromolecules*, 2016, **49**, 2162-2171.
66. J. A. Kozak, J. Wu, X. Su, F. Simeon, T. A. Hatton and T. F. Jamison, *Journal of the American Chemical Society*, 2013, **135**, 18497-18501.
67. M. North, R. Pasquale and C. Young, *Green Chemistry*, 2010, **12**, 1514-1539.
68. Q. He, J. W. O'Brien, K. A. Kitselman, L. E. Tompkins, G. C. T. Curtis and F. M. Kerton, *Catalysis Science & Technology*, 2014, **4**, 1513-1528.
69. M. Ghasemlou, F. Daver, E. P. Ivanova and B. Adhikari, *European Polymer Journal*, 2019, **118**, 668-684.
70. G. Hibert, O. Lamarzelle, L. Maisonneuve, E. Grau and H. Cramail, *European Polymer Journal*, 2016, **82**, 114-121.
71. V. Schimpf, B. Heck, G. Reiter and R. Mülhaupt, *Macromolecules*, 2017, **50**, 3598-3606.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen bedanken, die mich während der Promotionszeit unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle gilt mein Dank meiner Promotionsbetreuerin Prof. Dr. Laura Hartmann. Ich danke Ihr zunächst für die Möglichkeit, in ihrem Lehrstuhl forschen und diese Dissertation anfertigen zu können. Ihr Engagement und ihre Hilfsbereitschaft trugen sowohl zu meiner fachlichen als auch persönlichen Entwicklung bei. Zudem danke ich Ihr für die Ermöglichung und Förderung eines Auslandsforschungsaufenthaltes, bei dem ich weitere inspirierende Perspektiven auf die Chemie gewinnen konnte.

Ein großer Dank gilt meinem Promotionsmentor und Korreferenten dieser Arbeit Prof. Dr. Dr. h.c. Helmut Ritter. Seine fachliche Expertise und kreative Ideenentwicklung trugen maßgeblich zur Erarbeitung dieser Dissertation bei. Ihm danke ich auch für die vielen aufschlussreichen wissenschaftlichen Diskurse.

Des Weiteren möchte ich einen herzlichen Dank an Dr. Monir Tabatabai ausrichten. Dafür, dass sie für Fragen jeglicher Art stets ein offenes Ohr hatte. Ihre Erfahrung, Hilfsbereitschaft und Unterstützung ermöglichten mir eine wertvolle Zeit im Institut.

Ich danke meinen Kooperationspartnern Prof. Dr. Joachim Klee und Dr. Matthias Worm der Firma Dentsply Sirona für die erfolgreiche Zusammenarbeit, interessanten Einblicke in die anwendungsorientierte Polymerchemie und der Patentierung unserer Forschungsergebnisse.

Bei Dr. Peter Wich bedanke ich mich für die herzliche Aufnahme in seiner Arbeitsgruppe an der University of New South Wales in Sydney, Australien. Mit seiner Unterstützung konnte ich neue Einblicke in innovative Hybridpolymere gewinnen. Zudem danke ich dem gesamten WichLab-Team für die freundliche und spannende Zusammenarbeit im Down Under.

Besonders danken möchte ich Fadi Shamout und Josip Stipanovic. Unsere gemeinsamen unvergesslichen (fast) zehn Jahre in der Uni haben uns nicht nur zu Weggefährten, sondern auch zu ewigen Freunden geformt.

Danken möchte ich außerdem Alexander Banger für die zahllosen Kaffeegespräche im Büro und in den Gängen, für unsere erfinderischen Experimente im Labor sowie für die wertvolle Freundschaft.

Des Weiteren danke ich Fawad Jacobi, Sebastian Bauer und Peter Pasch für die einmalige Zeit im Büro.

Ich danke auch allen weiteren Freunden und meinem Familienkreis, die mich zu jeder Zeit unterstützt haben.

Gesondert möchte ich meinen Eltern, meiner Schwester und meinem Bruder danken, die mich in meinem Leben und Studium mit ihrer uneingeschränkten Unterstützung begleitet haben. Ihr habt das alles erst möglich gemacht.

Abschließend und mit besonderen Worten möchte ich meiner Frau danken. Deine liebevolle Unterstützung und dein endloser Rückhalt haben mich bis zu den letzten Worten dieser Arbeit begleitet. Ich danke dir für die Geduld, Ruhe und dein Vertrauen, womit du mir jederzeit zur Seite stehst. *LUA*