

Zusammenfassung

Die Organisationsformen amphiphiler Verbindungen sind von zentraler Bedeutung für viele biologische und technische Anwendungen. Die Struktur-Eigenschafts-Beziehungen dieser Verbindungen sind in vielen Bereichen jedoch noch nicht ausreichend erforscht. Besonders der Einfluß von Chiralität und komplexen Strukturen wirft noch viele Fragen auf, insbesondere im Unterschied energetisch vergleichbarer Ordnungsstrukturen. Das Ziel dieser Arbeit ist im wesentlichen die Untersuchung der Organisationsform von Micellen, Vesikeln und Membranen im wässrigen Medium, ihrer Wechselwirkung und Übergänge.

Als Zielstrukturen für diese Untersuchungen kommen Lipide von Alkylglycosiden Alkylglycosiden mit Spacer, bis hin zu komplexen Glyco-Glycerolipiden in Betracht.

Die Untersuchung der Eigenschaften erfordert den Einsatz und die Kombination verschiedener Meßmethoden und theoretischer Konzepte, die sich gegenseitig ergänzen.

Die Bestimmung der flüssigkristallinen Eigenschaften erfolgte mittels der Polarisationsmikroskopie. Das thermotrope Phasenverhalten wird durch Aufheizen der Probe bestimmt, das lyotrope hingegen durch Kontakt mit Wasser. Im Fall des lyotropen Phasenverhaltens kann man so über den Konzentrationsgradienten das gesamte Phasendiagramm beobachten. Die Charakterisierung der Strukturen der einzelnen Phasen erfordert verschiedene physikalische Meßmethoden. Die Untersuchung der Proben durch Differential Scanning Calorimetry (*DSC*) gibt ergänzend zur Polarisationsmikroskopie Informationen über kalorimetrische Daten der Phasenumwandlungen, erlaubt aber nur die Untersuchung von definierten Konzentrationen.

Die Aggregation von Amphiphilen in Lösung beginnt im Allgemeinen oberhalb der kritischen Micell Konzentration (*CMC*). Diese Grenze wurde mittels Änderung der Oberflächenspannung, in Abhängigkeit von der Konzentration mit einem Tensiometer bestimmt. Außer der *CMC* lassen sich aus dem Verlauf der Oberflächenspannung auch Rückschlüsse auf den beanspruchten Platz eines Moleküls an der Oberfläche, sowie auf die mögliche Form der oberhalb der *CMC* gebildeten Micellen ziehen.

Die Aggregatstrukturen der Amphiphile in verdünnter Lösung (< 5 Gew.%) wurden mit der Neutronenkleinwinkelstreuung (*SANS*) bestimmt. Durch das unterschiedliche Streuverhalten von Neutronen am Wasserstoff- und Deuteriumkern lassen sich Micellform und -struktur sehr genau bestimmen. Darüberhinaus konnte in einigen Fällen auch die Strukturänderung der Micellen, bedingt durch Änderung der Konzentration oder Temperatur, bestimmt werden. Die Micellstrukturen wurden auf zwei unterschiedlichen Wegen berechnet, modellunabhängig und durch Anfitten unterschiedlicher Modelle. Aus dem Vergleich der Ergebnisse aus beiden Methoden erhält man zuverlässige Informationen über die untersuchten Systeme.

Die Charakterisierung höher geordneter lyotroper Phasen, insbesondere der biologisch relevanten, lamellaren und kubischen Phasen, erfolgte durch Röntgenkleinwinkelstreuung (*SAXS*). Zusätzliche Informationen über das Packungsverhalten der hydrophoben Alkyl- und Acylketten, wurden durch Fourier-Transform-Infrarot-Spektroskopie (*FTIR*) erhalten.

Eine wichtige technische Kenngröße von Amphiphilen ist ihr Schäumungsverhalten. Für die Bestimmung der Schaumhöhe und Stabilität wurde das Standardverfahren nach DIN 53902-2 vereinfacht, so daß eine repräsentative Untersuchung des Schäumungsverhaltens mit deutlich geringeren Einsatzkonzentrationen an Amphiphil möglich war. Die Charakterisierung der Struktur und des Alterungsverhaltens von in vivo erzeugten Schäumen wurde mit einem modifizierten Lichtmikroskop durchgeführt. Diese Untersuchung liefert Erkenntnisse über die Struktur des Schaums und die statistische Verteilung der Porengröße der Luftblasen innerhalb desselben.

Das theoretische Konzept der Hydrophilic-Lipophilic Balance (*HLBG*), das eine Vorhersage der Tensid/Emulgator Eigenschaften auf Grund theoretischer Berechnungen ermöglicht, wurde durch praktische Tests ergänzt. Das theoretische Konzept des kritischen Packungs-Parameters (*CPP*), der eine Vorhersage der Aggregatform in verdünnter Lösung oberhalb der *CMC* ermöglicht, wurden mit den Ergebnissen der *SANS*-Experimente verglichen.

Die Herstellung der untersuchten Verbindungen erfolgte auf unterschiedlichen synthetischen Wegen. Die Verbindungen wurden in höchster Reinheit und im Grammmaßstab erhalten. Auf diese Weise wurden Verbindungen von Alkylglycosiden, Alkylglycosiden mit Spacer bis hin zu komplexen Glyco-Glycerolipiden realisiert. Die Molekülstruktur wurde weiterhin durch die Nutzung verschiedener Zuckerkopfgruppen variiert (Glucose, Lactose, Maltose, Melibiose, Gentiobiose, Maltotriose). Durch die Optimierung von Synthesewegen gelang die Synthese von verschiedenen Verbindungen in deutlich höheren Ausbeuten und teilweise weniger Syntheseschritten. Auch zeigte sich, daß der Unterschied zwischen den physikalischen Eigenschaften von Glyco-Glycerolipiden in denen die Kette Ether oder Ester-gebunden vorliegt sehr gering ist. Die Ether-Lipide sind dafür aber leicht in wenigen Stufen und im Grammmaßstab herstellbar, wohingegen die Herstellung der Ester-Lipide eine wesentlich größere Anzahl von Syntheseschritten erfordert. Von den 49 hergestellten Zielverbindungen sind 32 in dieser Arbeit zum ersten Mal beschrieben worden.

Die Untersuchung des thermotropen Phasenverhaltens der Lipide zeigt im Wesentlichen Unterschiede in den Umwandlungstemperaturen und nicht im Phasenverhalten selber.

n-Alkylglycoside zeigen einen hohen Schmelzpunkt, der durch den Einsatz ungesättigter oder methylierter Alkylketten gesenkt werden kann. Die meisten Verbindungen mit ungesättigten oder methylierter Alkylketten sind bei Raumtemperatur flüssigkristallin, eine Ausnahme bilden Lipide bei denen die Alkylkette amidisch gebunden ist; diese zeigen einen höheren Schmelzpunkt. Fast alle Alkylglycoside und deren Derivate zeigen nur eine thermotrope smektisch A Phase, nur für drei Verbindungen wurde beim Abkühlen aus der isotropen Lösung die Bildung einer kubischen Phase beobachtet.

Auch Glyco-Glycerolipide mit Trisaccharid-Kohlenhydratkopfgruppen und Glyco-Glycerolipide mit zwei methylierten Ketten bilden nur eine smektisch A Phase. Interessanterweise ist dabei das Phasenverhalten der hergestellten 1,3-Di-O-Alkyl Glyco-Glycerolipide vergleichbar zu dem der entsprechenden Glycosyl-Diacylglycerole. Die Bildung einer columnaren Phase neben der smektischen Phase wurde für leicht gekrümmte Verbindungen beobachtet, wohingegen Y-Mesogene und Verbindungen mit stark gekrümmter Struktur auch kubische Phasen bilden.

Das lyotrope Phasenverhalten wird bereits durch kleine Änderungen der Molekülstruktur beeinflusst. Alle Verbindungen mit Ausnahme der Y-Mesogene bilden lamellare Phasen, und zeigen somit ihre Eigenschaft als Membranbildner oder Stabilisatoren. Glyco-Glycerolipide bilden neben der lamellaren Phase inverse Strukturen, während die meisten Alkylglycoside neben der lamellaren Phase hexagonale und teilweise kubische Phasen bilden. Für Verbindungen mit einem Ethanolaminspacer wurde, mit einer Ausnahme, nur die Bildung von lamellaren Phasen beobachtet.

Das synthetische Lipid 1,3-Di-O-(*cis*-9-Octadecenyl)-2-O- β -D-maltopyransoyl-sn-glycerol hingegen, bildet eine kubische Phase über einen weiten Konzentrations- und Temperaturbereich. Dieses Resultat ist von biologischer Relevanz, da ein solches Phasenverhalten bis jetzt nur für einige biologisch relevante Lecithine beobachtet wurde.

Y-Mesogene zeigen neben thermotrop kubischen, auch lyotrop kubische Phasen. Möglicherweise erleichtert hierbei die Y-förmige Struktur die Bildung kubischer Phasen in biologischen Vorgängen. Bei den untersuchten Amphiphilen wird die kritische Micellkonzentration (*CMC*) durch die individuelle chemische Struktur stark beeinflusst. Darüberhinaus wurde beobachtet, daß Amphiphile mit einer Maltose-Kohlenhydratkopfgruppe stärker grenzflächenaktiv sind als solche mit Melibiose- oder Maltotriose-Kopfgruppen.

Ein Großteil der untersuchten Lipide bildet Micellen in wässriger Lösung. Daraus konnte ein detailliertes Konzept für die Micellbildung von Kohlenhydratamphiphilen abgeleitet werden. Die Änderung der micellaren Strukturen kann mit folgendem generellen Strukturkonzept erklärt werden. Verbindungen die eine n-Alkylkette tragen, weisen sowohl mit leicht, als auch mit stark gekrümmter Struktur eine kritische Kettenlänge auf. Während oberhalb dieser kritischen Kettenlänge eine zylindrische Micelle gebildet wird, erfolgt unterhalb die Bildung einer kugelförmigen Micelle. Das Micellwachstum der zylindrischen Micellen folgt den bekannten Modellen. Die Micellstruktur wird durch Spacer verändert: Ethylenglycol Spacer vergrößern den

hydrophilen Molekülteil und erhöhen die Flexibilität der Kette. Beim Einsatz von Ethanolamin Spacern, bei denen die Fettsäurekette über eine Amidbindung an den Spacer gebunden ist, wird ebenfalls der hydrophile Teil des Moleküls vergrößert, die Flexibilität der Kette jedoch drastisch reduziert. Eine Ethylgruppe am Ethanolamin Spacer erhöht hingegen den hydrophoben Teil des Moleküls.

Kurze methylierte Ketten an Stelle von n-Alkyl Ketten führen zur Bildung von Doppelschicht-Strukturen, wohingegen lange methylierte Ketten micellare Strukturen bilden. Große voluminöse Kopfgruppen (Trisaccharide) und auch breite Kopfgruppen (Y-Mesogene) können nur kugelförmige Micellen bilden. Auch bilden Bolaamphiphile mit zwei Disaccharid Kopfgruppen kugelförmige Micellen, aber nur in einem schmalen Konzentrationsbereich, nach dem dann, bereits in verdünnter Lösung, die Bildung größerer, wahrscheinlich Doppelschichtstrukturen folgt. Dieser Effekt zeigt, daß die Wechselwirkung dieser Membranen mit Vesikeln oder Micellen anders ist als bei Membranen normaler Lipide.

Eine antagonistische Wechselwirkung zwischen einem Bolaamphiphil mit Kohlenhydratkopfgruppen und Octyl- β -D-glucopyranosid wurde durch eine höhere Mischungs-*CMC*, im Vergleich zur idealen Mischung, und eine Verringerung der Micelllänge von Octyl- β -D-glucopyranosid-Micellen nach Bolaamphiphil-Zugabe bestätigt. Dieses Ergebnis ist unerwartet, da die ähnlichen chemischen Strukturen der Kopfgruppen normalerweise einen synergistischen Effekt auf die Micellgröße erwarten lassen.

Ein weiterer, interessanter Zusammenhang kann zwischen den thermotropen Eigenschaften und der Micellstruktur in verdünnter Lösung hergestellt werden. Verbindungen, die auf Grund eines instabilen Gleichgewichts zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Molekülteil ein komplexes Phasenverhalten zeigen, neigen bereits in verdünnter Lösung zur Bildung großer Aggregatstrukturen. Ein einfaches thermotropes Phasenverhalten kann mit der Bildung kleiner Micellstrukturen korreliert werden.

Die Vorhersage der Micellstruktur mittels des Kritischen Packungs Parameters (*CPP*), der aus der Adsorption an der Luft-Wasser Grenzfläche berechnet wird, ist nur sehr bedingt tauglich für Kohlenhydratamphiphile. Die Micellstruktur wird bereits von kleinen strukturellen Änderungen beeinflusst, die sich auf das Verhalten an der Grenzfläche aber nicht auswirken.

Der Zusammenhang zwischen der chemischen Struktur und der Micellform kann für die Herstellung micellarer Systeme für neue Anwendungen genutzt werden.

Die Löslichkeit der Amphiphile folgt im Großen und Ganzen dem Konzept der Hydrophilic-Lipophilic Balance nach Griffen (*HLBG*), z.B. wurde eine gute Wasserlöslichkeit für Verbindungen mit hohen *HLBG*-Werten und gute Emulgatoreigenschaften für niedrige *HLBG*-Werte gefunden.

Das Aggregationsverhalten kann durch die Art der Methylierung der Alkylkette kontrolliert und darüberhinaus können damit die unterschiedlichen biologischen Funktionen für Pflanzen (variable Temperatur) oder Tiere (konstante Temperatur) erklärt werden. Die Löslichkeit von (2*R*,4*R*,6*R*,8*R*)-2,4,6,8-Tetramethyldecyl-6-*O*-(α -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosid (Me- β -TMD) ist auch oberhalb der Krafft-Temperatur niedrig. Ein ähnliches Löslichkeitsverhalten wurde bereits für die (all-*R*) Tetramethyldecyl Wachs-Ester aus der Bürzeldrüse der Hausgans, die für die wasserabweisenden Eigenschaften der Federn verantwortlich sind, beobachtet. Die TMD-Kette behält diesen Einfluß auch als Teil eines wesentlich polarereren Moleküls. Darüberhinaus favorisiert eine methylierte Kette die Bildung von Doppelschichten (Membranen), wohingegen die Bildung kubischer und columnarer Phasen unterdrückt wird.

Kohlenhydratamphiphile zeigen oberhalb ihrer jeweiligen Krafft-Temperatur bereits in niedrigen Konzentrationen gute Schäumungseigenschaften. Die Schäume sind sehr stabil, besonders im Vergleich zu industriellen Standardschäumern. Auch erhöht sich die Schaumbildung mit steigender Temperatur. Die Ergebnisse geben einen neuen Einblick in die Beziehung zwischen der chemischen Struktur des Amphiphils und dem Schäumungsverhalten, was eine gezieltere Auswahl eines gewünschten Schäumers ermöglicht. Die in dieser Arbeit untersuchten neuen Kohlenhydratamphiphile bilden sehr feine, kugelförmige Schäume mit einer Größenverteilung hauptsächlich zu

schmalen Luftbläschen hin. Auch die Stabilität der Schäume ist, im Vergleich zu Standard-schäumern der kosmetischen Industrie, deutlich höher.

Die allgemeinen Konzepte, entwickelt aus dem Phasenverhalten der hier untersuchten einfachen Grundstrukturen, können zukünftig auf ihre Anwendbarkeit auf natürliche, komplexere Strukturen hin untersucht werden.