

5 Zusammenfassung

Biologisch abbaubare Polymere finden seit vielen Jahren eine verstärkte Anwendung in der Medizin und Pharmazie. Sie werden vor allem als chirurgische Implantate oder Nähfäden, als resorbierbare Wundverbände und „drug-delivery“-Systeme sowie als Stützmaterial im Dentalbereich eingesetzt. Daher besteht ein großes Interesse an neuen Polymersystemen mit maßgeschneiderten Eigenschaften sowie an der Entwicklung neuer Synthesestrategien, um die Eigenschaften der biologisch abbaubaren Polymeren den geforderten Anwendungsprofilen besser anpassen zu können.

Im ersten Teil dieser Arbeit wurden mittels der ROPPOC-Methode verschiedene biologisch abbaubare Multiblockcopolymere aus zyklischen Monomeren synthetisiert. Diese bestehen aus phasensegregierten Weich- und Hartsegmenten. Es konnte gezeigt werden, daß die Eigenschaften dieser Polymersysteme sich leicht durch Variierung der Einbauverhältnisse steuern lassen.

Mit ϵ -Cl/TMC, ϵ -Cl/L-Lactid und TMC finden aufgrund unterschiedlicher Glasübergangstemperaturen verschiedene Monomere bzw. Monomergemische Verwendung zur Darstellung der Weichsegmente. Das Hartsegment besteht in allen Fällen aus Poly(L-Lactid). Als Initiatorsystem kam DSDOP, eine zyklische Zinnverbindung, zum Einsatz. Die ersten Versuche mit Poly(ϵ -Cl/TMC) als Weichsegment führten mit Chloroform als Lösungsmittel, wie die ^{13}C -NMR-Spektroskopie zeigte, nur zu partiell umgeesterten statistischen Copolymeren mit kurzen Blocksequenzen. Durch den Einsatz von Chlorbenzol als Lösungsmittel konnten die Reaktionszeiten bei praktisch gleicher Reaktionstemperatur drastisch erniedrigt werden, so daß eine Reihe von Multiblockcopolyestern erfolgreich dargestellt werden konnte. ^{13}C -NMR-Spektroskopie und DSC-Messungen bestätigen den Blockaufbau dieser Polymere. Versuche zur Darstellung von Multiblockcopolymeren mit Poly(ϵ -Cl/L-Lactid) als Weichsegment führten nicht zum gewünschten Erfolg, da aufgrund von Umesterungen wiederum nur statistische Copolymere mit kurzen Blocksequenzen entstanden sind. Dagegen verliefen die Synthesen von Polymeren mit Poly(TMC) als Weichsegment durchweg erfolgreich. Bei sämtlichen dargestellten Multiblockcopolymere konnten inhärente Viskositäten um 1.0 dl/g erreicht werden und die Ausbeuten um die 85 % lagen auf einem konstant hohen Niveau. Zug-Dehnungsmessungen bestätigen die elastischen

Eigenschaften der dargestellten Polymere, wobei die Polymere mit Poly(ϵ -Cl/TMC) als Weichsegment deutlich elastischer und weicher sind als die Polymere mit Poly(TMC) als Weichsegment. Durch Variierung der Einbauverhältnissen konnte gezeigt werden, daß sich die Eigenschaften dieser Multiblockcopolymeren leicht einem gewünschten Anforderungsprofil anpassen lassen. So führte bei **3.8** die Verdopplung der Kettenlänge des Weichsegmentes zu einer Erniedrigung des E-Moduls um das Zehnfache und zu einer Erhöhung der Bruchdehnung um den Faktor 2.5.

Als Erweiterung des ROPPOC-Synthesekonzeptes wurden Multiblockcopoly(etherester) dargestellt. Dabei finden Polyethylenglykole mit unterschiedlichen Molekulargewichten als Weichsegment Verwendung. Als Initiatorsystem kam im Gegensatz zur obigen Variante Dibutylzinndimethoxid zum Einsatz. Die Darstellung dieser Copolymeren verlief erfolgreich, wobei die Molekulargewichte verglichen mit den obigen Polymersystemen geringer ausfielen. ^{13}C -NMR-Spektroskopie und DSC-Messungen bestätigen den Blockaufbau der Copoly(ester-ether).

Im zweiten Teil dieser Arbeit wurden biologisch abbaubare Polyester durch Polykondensation von zwei zyklischen Monomeren dargestellt. Hierbei sollte geklärt werden, inwieweit diese neue Synthesestrategie erfolgreich und anwendbar ist. Aus Ethylensulfit und zyklischen aliphatischen Anhydriden konnte mit Hilfe von basischen Katalysatoren (DMAP und Chinolin) und Lewissäuren (BF_3 -Etherat und SnCl_4) verschiedene definierte Polyester dargestellt werden. Unabhängig vom eingesetzten Katalysator konnten allerdings nur niedrige Molekulargewichte um 0.20 dl/g erreicht werden.

Ferner wurde das Konzept der ringöffnenden Polykondensation an einer Reihe aliphatischer Zyklocarbonate und zyklischer Anhydride überprüft. Die Polykondensationen von EC mit GA verliefen erfolgreich, wenn basische Katalysatoren zum Einsatz kamen. Analoge Polykondensationen mit TMC waren mit basischen Katalysatoren und Lewissäuren erfolgreich. Mit einem Überschuß an TMC oder TMGA wurden Copoly(estercarbonate) mit Molekulargewichten bis zu 16000 Da dargestellt. Weiterhin wurden Copolymeren aus TMC und GA mit L-Lactid oder ϵ -Caprolacton synthetisiert.

Dagegen führten Versuche zur Darstellung von aromatischen Polyestern mit Hilfe der ringöffnenden Polykondensation nicht zum Erfolg. Es wurde versucht, Oligo(bisphenol-A-

carbonat) mit aliphatischen oder aromatischen Zykloanhydriden umzusetzen. Jedoch entstanden durchweg keine definierten Polyester, sondern nur komplexe Produktgemische.

Wichtige Erkenntnisse konnten jedoch bei Untersuchungen zur Synthese von Oligo(bisphenol-A-carbonaten) aus BABC und Bisphenol A gewonnen werden. Diese Polykondensation verläuft nach einem unbekanntem Mechanismus, da MALDI-TOF Massenspektren Zyklen mit ungeradzahligen Ringgliedern aufweisen.

Diese Ergebnisse demonstrieren zum ersten Mal, daß Polykondensationen mit zwei Heterozyklen möglich sind. Besonders hervorzuheben ist die Tatsache, daß im Falle von Ethylensulfit zwei Heterozyklen, die einzeln nicht homopolymerisiert werden können, in der Lage sind, eine Copolykondensation einzugehen und definierte Polyester zu ergeben. Polykondensationen mit Thiobernsteinsäureanhydrid führen zu schwefelfreien Polyester und damit zu wichtigen Erkenntnissen bezüglich des Reaktionsmechanismus. Es konnten durchweg nur niedrige Molekulargewichte erreicht werden so daß diese Synthesemethode vom präparativen Standpunkt kaum interessant ist. MALDI-TOF Massenspektren zeigen, daß der Grund für die Begrenzung der Molekulargewichte die Bildung von zyklischen Oligo- und Polyester durch „back-biting“- Abbau ist. Die Synthese aromatischer Polyester war nach dieser Methode nicht möglich, hier müssen neue Katalysatoren gefunden werden, die niedrige Reaktionstemperaturen ermöglichen und somit Nebenreaktionen minimieren. Weiterhin unterscheiden sich die thermodynamischen Aspekte der ringöffnenden Polykondensation von zwei Heterozyklen signifikant von denen der Polykondensation zweier linearen Monomeren. Durch drei vereinfachte Modellsysteme wurde demonstriert, daß die Änderung der Entropie von der Ringgröße abhängt und einen weiten Bereich von positiven bis zu negativen Werten einnehmen kann.

6 Summary

For many years biodegradable polymers have been used for manifold applications in the fields of medicine and pharmacy. They are mainly used as surgical implants or sutures, plasters for burns and as matrices in specific drug delivery systems. Therefore there is a great interest in new polymer systems with tailored properties and in the development of new synthesis strategies to enlarge and improve the possibilities to modify the structure and therewith the properties of these polymers.

In the first part of this work various biodegradable multiblock copolymers from cyclic monomers were synthesized by the ROPPOC method. These consist of phase segregated soft and hard segments. It has been shown that the properties of these polymer systems can easily be controlled via the variation of the monomer ratios.

Because of different glass transition temperatures with ϵ -Cl/TMC, ϵ -Cl/L-lactide and TMC different monomers or mixtures of monomers were used for the synthesis of the soft segment. In all cases the hard segments consist of poly(L-lactide). As initiator system DSDOP, a cyclic tin compound, was used. The first experiments with poly(ϵ -Cl/TMC) as soft segment and chloroforme as solvent led, as shown by the ^{13}C -NMR-spectroscopy, to partially transesterificated random copolymers with short block sequences. By using chlorobenzene the reaction times could be drastically reduced, so that a number of multiblock copolyesters was successfully synthesized. ^{13}C -NMR-spectroscopy and DSC-measurements confirm the block structure of these polymers. The synthesis of multiblock copolymers with poly(ϵ -Cl/L-lactide) as soft segment was not successful because, due transesterification only random copolyesters with short block sequences resulted. On the other hand all synthesis of polymers with poly(TMC) as soft segment were successful. All synthesized multiblock copolymers had high viscosities about 1.0 dL/g and the yields around 85 % were of a consistantly high standard. Tensile tests confirm the elastic properties of the synthesized polymers whereby the polymers with poly(ϵ -Cl/L-lactide) as soft segment are significantly more elastic and softer than the polymers with poly(TMC) as soft segment. It has been shown, that the properties of these multiblock copolymers can be easily adapted to a desired application profile via the variation of the monomer ratios. So the doubling of the chain length of the soft segment of **3.8** led to a

decrease of the E-modulus by the factor 10 and to an increase of the elongation at break by the factor 2.5.

As an extension to the ROPPOC synthesis concept various Multiblockcopoly(ether ester)s were synthesized. As soft segments, poly(ethylen glycol)s with different molecular weights were used. In contrast to the above variant dibutylzinndimethoxid was used as initiator system. The synthesis of these copolymers were successful, but the molecular weights were compared with the polymer systems above a little lower. ^{13}C -NMR-spectroscopy and DSC-measurements confirm the block structure of these copoly(ether ester)s.

In the second part of this work biodegradable polyesters were synthesized by polycondensation of two cyclic monomers. It was to be evaluated how far this new synthesis strategy is successful and applicable. With basic catalysts (DMAP and quinoline) and Lewis acids (BF_3 and SnCl_4) different defined polyesters from ethylen sulfite and cyclic aliphatic anhydrides were prepared. Irrespective of which catalyst was used, only polyesters with inherent viscosities of 0.20 dL/g were isolated.

Furthermore the concept of the ring opening polycondensation was checked on a number of cyclic aliphatic carbonates and cyclic anhydrides. The polycondensation of EC with GA were successful when basic catalysts were used. Analogous polycondensations with TMC were successful, when basic catalysts and Lewis acids were used. With an excess of TMC or TMGA copoly(ester carbonate)s with molecular weights up to 16000 Da were synthesized. Furthermore copolymers from TMC and GA with L-lactide oder ϵ -caprolactone were synthesized.

In contrast to the results above, experiments to synthesize aromatic polyesters by ring opening polycondensation were not successful. An attempt to polycondensate Oligo(bisphenol-A carbonate)s with aliphatic or aromatic cyclic anhydrides led only to the formation of complex low molar mass reaction products as indicated by ^1H - and ^{13}C -NMR-spectroscopy.

However, important knowledge could be gained from examinations referring to the synthesis of Oligo(bisphenol-A-carbonate)s from BABC and Bisphenol A. This polycondensation proceeds according to an unknown mechanism, because MALDI-TOF mass spectra show cycles with uneven-numbered rings.

These results demonstrate for the first time that polycondensations with two heterocycles as monomers are possible. It is remarkable that two heterocycles which cannot undergo any homopolymerization are capable of “copolycondensation” yielding a well defined homopolyester. Polycondensations with succinyl sulfide led to polyester free of sulphur and therefore to important knowledge regarding the reaction mechanism. Regardless of the catalyst only moderate molecular weights were obtained. Thus, this approach is not particularly attractive from the preparative point of view. As MALDI-TOF mass spectra reveal, the formation of cyclic oligoesters as a result of ring-chain equilibration involving “back-biting” makes a major contribution to the limitation of the molecular weights. The synthesis of aromatic polyesters was not successful, therefore new catalysts must be found, which allow polycondensation at low reaction temperatures, so that “back-biting” and other side reactions are significantly reduced. Furthermore polycondensations of two heterocycles are remarkable for their thermodynamical properties, which are quite different from the classical case involving two linear monomers. By three simplified model systems it was demonstrated that the change of the entropy depends on the ring size and can vary to a large extent from positive up to negative values.