

Neue Synthesestrategien zur Herstellung biologisch abbaubarer Polymernetzwerke und Sternpolymere

DISSERTATION

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
des Fachbereichs Chemie
der Universität Hamburg

vorgelegt von

Björn Fechner
aus Hamburg

Hamburg 2002

1. Gutachter: Prof. Dr. H. R. Kricheldorf
2. Gutachter: Prof. Dr. W. Kaminsky

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1999 bis März 2002 am Institut für Technische und Makromolekulare Chemie der Universität Hamburg unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. R. Kricheldorf durchgeführt.

DANKSAGUNGEN

Ich danke Herrn Prof. Dr. H. R. Kricheldorf für die Überlassung des Themas und die zahlreichen Anregungen, Tipps und Diskussionen, das stete Interesse am Fortgang dieser Arbeit und für die Bereitstellung von Laboratorien, Geräten und Chemikalien.

Herrn Dr. Gert Schwarz danke ich für die Messung der MALDI-TOF-Massenspektren und für die interessanten fachlichen Diskussionen, aber auch für den regelmäßigen, heiteren Austausch über die Weltwirtschaft und den Zustand der Aktienmärkte.

Herrn Dr. C. Wutz und Frau I. Schult danke ich für die Aufnahme zahlreicher NMR-Spektren.

Den Mitarbeitern der elementaranalytischen Laboratorien, Frau B. Alpers, Frau G. Graeske, Herrn H. H. Meier und Herrn R. Nohr Jürgens danke ich für die gute Zusammenarbeit und die schnelle Bearbeitung der Analysen.

Frau T. Krugmann aus dem analytischen Labor der Anorganischen Chemie möchte ich für die AAS-Messungen danken.

Des Weiteren danke ich allen Mitgliedern und Ex-Mitgliedern des Arbeitskreises für das angenehme Arbeitsklima und die jederzeit vorhandene Hilfsbereitschaft. Mein Dank gilt v.a. Herrn Dipl.-Chem. Sung-Pil Yun und Herrn Dipl.-Chem. Martin Richter für die Durchsicht dieser Arbeit sowie Herrn Dr. Michael Rabenstein für die Hilfe bei Computerproblemen aller Art. Mein besonderer Dank gilt Frau Siegrid Böhme für die Herstellung von Dibutylzinndimethoxid, für ihre Organisation bezüglich der Chemikalien und Geräte und für ihre immerwährende Hilfsbereitschaft, sowie für nette, konstruktive und amüsante Gespräche – und natürlich für das Basteln meines Dr.-Hutes.

Meinen Eltern und beiden Brüdern sowie meinen Großeltern danke ich ganz herzlich für ihre Unterstützung während meines Studiums.

Mein größter Dank gilt meiner Frau für die Durchsicht dieser Arbeit auf Rechtschreib- und Grammatikfehler, für ihre interessanten Vorschläge zur sprachlichen Gestaltung zahlreicher Formulierungen, sowie für ihre liebevolle und anspornende Art.

PUBLIKATIONSÜBERSICHT

Veröffentlichungen, die aus dieser Arbeit hervorgegangen sind:

Polylactones 51

“Resorbable Networks by Combined Ring-Expansion Polymerization and Ring-Opening Polycondensation of ϵ -Caprolactone or *D,L*-Lactide”

H. R. Kricheldorf, B. Fechner

Macromolecules, 34, 3517 (2001)

Polylactones 57

“Biodegradable Networks Based on A-B-A Triblock Segments Containing Polyethylene Glycols”

H. R. Kricheldorf, A. J. Domb, B. Fechner

Biomacromolecules, wird in Kürze eingereicht

Polylactones 58

“Star-Shaped Polylactones with Functional End Groups via Ring-Expansion Polymerization with a Spiroinitiator”

H. R. Kricheldorf, B. Fechner

Journal of Polymer Science, Part A: Polymer Chemistry, 40, 1047 (2002)

Polylactones 59

“Biodegradable Networks via Ring-Expansion Polymerization of Lactones and Lactides with a Spirocyclic Tin-Initiator”

H. R. Kricheldorf, B. Fechner

Biomacromolecules, 3 (4), 691 (2002)

Posterbeitrag und Kurzvortrag:

„Resorbierbare Netzwerke im Eintopfverfahren“

B. Fechner, H. R. Kricheldorf

52. Makromolekulares Kolloquium Freiburg, 21. bis 23. Februar 2002, Freiburg.

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
abs.	absolut
AG	<u>A</u> ktiengesellschaft
AIBN	2,2'- <u>A</u> zobis <u>i</u> sob <u>u</u> tyron <u>i</u> tril
AK	<u>A</u> rbeits <u>k</u> reis
ber.	berechnet
BioAbfV	Bioabfallverordnung
β -BL	β - <u>B</u> utyrol <u>a</u> cton
Bu_2SnCl_2	Di-n-butylzinndichlorid
Bu_2SnO	Di-n-butylzinnoxid
$\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$	Di-n-butylzinndimethoxid
bzw.	<u>b</u> eziehungs <u>w</u> eise
ϵ -CL	ϵ - <u>C</u> aprol <u>a</u> cton
c	Konzentration
ca.	circa
CDCl_3	deutერიertes Chloroform
CHCl_3	Chloroform
CH_2Cl_2	Dichlormethan
co	Copoly-
d	Dublett
DA	<u>D</u> onor- <u>A</u> kzeptor
DCC	N,N'- <u>D</u> icyclohexyl <u>c</u> arbodiimid
DCU	engl. <u>D</u> icyclohexyl <u>u</u> rea (N,N'-Dicyclohexylharnstoff)
DIN	<u>D</u> eutsches <u>I</u> nstitut für <u>N</u> ormung
β -D,L-BL	β - <u>D</u> , <u>L</u> - <u>B</u> utyrol <u>a</u> cton
DMF	N,N- <u>D</u> imethyl <u>f</u> ormamid
DSC	<u>D</u> ifferential <u>S</u> canning <u>C</u> alorimetry (Differentialkalorimetrie)
DSDOP	2,2- <u>D</u> ibutyl-2- <u>s</u> tanna-1,3- <u>d</u> ioxepan
DSDUC	2,2- <u>D</u> ibutyl-2- <u>s</u> tanna-1,3- <u>d</u> ioxa <u>u</u> ndecan
EGDMA	<u>E</u> thylenglycol <u>d</u> imeth <u>a</u> crylat
engl.	englisch
FAB	<u>F</u> ast- <u>A</u> tom <u>B</u> ombardement
gef.	gefunden
Gew.-%	Gewichtsprozent
Gl.	<u>G</u> leichung

GPC	<u>G</u> el <u>p</u> ermeations <u>s</u> chro <u>m</u> atog <u>r</u> aphie
h	<u>h</u> ora (lateinisch - Stunde)
HB	3- <u>H</u> ydroxy <u>b</u> utyrat
HEMA	<u>H</u> ydroxy <u>e</u> thyl <u>m</u> eth <u>a</u> crylat
ΔH_m	Schmelz <u>e</u> nthalpie
HV	3- <u>H</u> ydroxy <u>y</u> alerat
η_{inh}	inhärente Viskosität
I	Initiator
IPN	<u>I</u> nterpenetrierendes <u>P</u> olymer <u>n</u> etzwerk
IR	<u>I</u> nfrarot
Lit.	Literatur
m	<u>M</u> ultiplett
M	<u>M</u> onomer
MALDI-TOF	<u>M</u> atrix <u>A</u> ssisted <u>L</u> aser <u>D</u> esorption/ <u>I</u> onisation- <u>T</u> ime of <u>F</u> light
MeOH	Methanol
MG	<u>M</u> olekulargewicht
MHz	<u>M</u> egahertz
M/I	<u>M</u> onomer/ <u>I</u> nitiator (Verhältnis)
min	Minute(n)
M_n	zahlenmittleres Molekulargewicht
M/V	<u>M</u> onomer/ <u>V</u> ernetzer (Verhältnis)
MW	Molekulargewicht
NMR	<u>N</u> uclear <u>M</u> agnetic <u>R</u> esonance - Kernmagnetische Resonanzspektroskopie
p	para
PBL	<u>P</u> oly(β - <u>D</u> , <u>L</u> - <u>B</u> utyrol <u>a</u> cton)
PCL	<u>P</u> oly(ϵ - <u>c</u> aprol <u>a</u> cton)
PEA	<u>P</u> olyester <u>a</u> mid
PDLA	<u>P</u> oly(<u>D</u> - <u>l</u> actid)
PDLLA	<u>P</u> oly(<u>D</u> , <u>L</u> - <u>l</u> actid)
PEG	<u>P</u> oly(<u>e</u> thylenglycol)
PEO	<u>P</u> oly(<u>e</u> thylen <u>o</u> xid)
PGA	<u>P</u> olyglycolid (<u>a</u> cid)
PHBu	<u>P</u> oly(3- <u>h</u> ydroxy <u>b</u> utyrat)
PHEMA	<u>P</u> oly(<u>h</u> ydroxy <u>e</u> thyl <u>m</u> eth <u>a</u> crylat)
PHV	<u>P</u> oly(3- <u>h</u> ydroxy <u>y</u> alerat)
PLA	<u>P</u> oly <u>l</u> actid

PLLA	<u>P</u> oly(<u>L</u> - <u>l</u> actid)
P _n	Polymerisationsgrad
Poly-TMC	<u>P</u> olytri <u>m</u> ethylen <u>c</u> arbonat
ppm	parts per <u>m</u> illion – Teile pro Million (Teile)
PPO	<u>P</u> oly(<u>p</u> ropylen <u>o</u> xid)
PS	<u>P</u> oly <u>s</u> t _y rol
PTMG	Poly(trimethylenglycol)
rac. <i>D,L</i> -Lactid	<u>r</u> acemisches Gemisch aus <u>D</u> , <u>D</u> - und <u>L</u> , <u>L</u> - <u>L</u> actid
ROP	ringöffnende <u>P</u> olymerisation
RT	<u>R</u> aum <u>t</u> emperatur
s	<u>S</u> ingulett
t	<u>T</u> riplett
T	<u>T</u> emperatur
Tab.	Tabelle
γ-TBL	γ- <u>T</u> hiobutyrolacton
T _g	Glasübergangstemperatur
THF	<u>T</u> etra <u>h</u> ydro <u>f</u> uran
T _m	Schmelzpunkt
TMC	<u>T</u> rimethylen <u>c</u> arbonat
TMS	<u>T</u> etra <u>m</u> ethyl <u>s</u> ilan
Tosyl	Tosylat-Schutzgruppe
U	<u>U</u> msatz
U.S.A.	<u>U</u> nited <u>S</u> tates of <u>A</u> merica – Vereinigte Staaten von Amerika
v.a.	vor <u>a</u> llem
VE	<u>V</u> olumen <u>e</u> xpansionsfaktor
Verb.	Verbindung
vgl.	<u>v</u> erg <u>l</u> eiche
Z	Benzyloxycarbonyl-
z.B.	<u>z</u> um <u>B</u> eispiel

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	1
1.1 Biologisch abbaubare Polymere	2
1.1.1 Definitionen, Anwendungsbeispiele	2
1.1.2 Faktoren, die bei biologisch abbaubaren Polymeren die Abbaugeschwindigkeit bestimmen / Abbauarten / Beispiele	3
1.1.3 Abbauzeiten für den vollständigen Abbau verschiedener Polyhydroxycarbonsäuren	5
1.1.4 Im Handel erhältliche biologisch abbaubare Polymere	6
1.1.5 Poly(ϵ -caprolacton)	7
1.1.6 Polylactid	8
1.1.7 Poly(3-hydroxybutyrat)	9
1.1.8 Polytrimethylencarbonat	11
1.2 Literatur zu biologisch abbaubare Polymernetzwerken	12
1.2.1 Hydrogele	12
1.2.2 Andere abbaubare Polymernetzwerke	15
1.3 Ringöffnende Polymerisation zyklischer Monomere	16
1.3.1 Voraussetzungen für die Polymerisation	16
1.3.2 Koordinations-Insertions-Mechanismus	18
1.3.2.1 Initiatoren	18
1.3.2.2 Ringerweiterungspolymerisation	19
2. AUFGABENSTELLUNG	22
3. HAUPTTEIL - NEUE SYNTHESESTRATEGIEN FÜR BIOLOGISCH ABBAUBARE STERNPOLYMERE UND POLYMERNETZWERKE	25
3.1 Tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren	26
3.1.1 Einführung	26
3.1.2 Zyklisierung hydroxyethylierter Pentaerythritole mit Dibutylzinndimethoxid	27
3.1.3 Untersuchung der Reaktionsprodukte durch ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie	29
3.1.4 Insertion von γ -Thiobutyrolacton zur MALDI-TOF-Charakterisierung	31
3.1.5 Zusammenfassung	33
3.2 Sternförmige, funktionalisierte Polylactone durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren	34
3.2.1 Einführung	34
3.2.2 Reaktionszeit-Messungen für ϵ -Caprolacton mit spirozyklischen Initiatoren	35
3.2.3 Funktionalisierte Sternpolymere aus Poly(ϵ -caprolacton)	37
3.2.4 Funktionalisierte Sternpolymere aus Poly(β -D,L-butyrolacton)	52
3.2.5 Zusammenfassung	54

3.3 Polymernetzwerke durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren und bifunktionelle Vernetzer	55
3.3.1 Einführung	55
3.3.2 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton, rac. <i>D,L</i> -Lactid, β - <i>D,L</i> -Butyrolacton	57
3.3.3 Charakterisierung der Netzwerke	63
3.3.4 Zusammenfassung	70
3.4 Polymernetzwerke durch bifunktionelle, zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren und trifunktionelle Vernetzer	71
3.4.1 Einführung	71
3.4.2 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton und einem aromatischen Vernetzer	72
3.4.2.1 Charakterisierung der Netzwerke	77
3.4.3 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton bzw. rac. <i>D,L</i> -Lactid und einem resorbierbaren, aliphatischen Vernetzer	81
3.4.3.1 Charakterisierung der Netzwerke	86
3.4.4 Zusammenfassung	89
3.5 A-B-A-segmentierte Polymernetzwerke durch bifunktionelle, makrozyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren und einem trifunktionellen Vernetzer	90
3.5.1 Einführung	90
3.5.2 Synthese von bifunktionellen, makrozyklischen Zinnbisalkoxid-Initiatoren	91
3.5.3 Synthesen von A-B-A-Triblock-segmentierten Netzwerken mit ϵ -Caprolacton, rac. <i>D,L</i> -Lactid oder Trimethylencarbonat	92
3.5.4 Charakterisierung der Netzwerke	97
3.5.5 Zusammenfassung	104
4. EXPERIMENTELLER TEIL	105
4.1 Chemikalien, Lösungsmittel, Sicherheit, Entsorgung, Silanisierung von Glasgeräten und Analytik	105
4.1.1 Chemikalien	105
4.1.2 Lösungsmittel	107
4.1.3 R- und S-Sätze	108
4.1.4 Entsorgung	110
4.1.5 Silanisierung von Glasgeräten	110
4.1.6 Instrumentelle Analytik	110
4.2 Synthesen zinnorganischer Initiatoren und Verbindungen	112
4.2.1 Dibutylzinndimethoxid	112
4.2.2 2,2-Di-n-butyl-2-stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, 53)	112
4.2.3 2,2-Di-n-butyl-2-stanna-1,3-dioxaundecan (DSDUC, 54)	113
4.2.4 Spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren 7 und 8	114
4.2.5 Bu ₂ SnPEG-1000 (70) und Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	115
4.2.6 Insertion von γ -Thiobutyrolacton in die Initiatoren 7 bzw. 8 zur Herstellung der Verbindungen 11 und 12	116

4.3 Synthesen von Vernetzern und Acylierungsreagenzien	117
4.3.1 Trimesinsäuretrichlorid (1,3,5-Benzoltricarbonsäurechlorid, 57)	117
4.3.2 Glycerintrisglutarattrichlorid (64)	117
4.3.3 N-(p-Tosyl)-D,L-phenylalanin-(p-chlorthiophenyl)-ester (27)	119
4.4 Synthesen der Sternpolymere	120
4.4.1 Mit Carbonsäurechloriden funktionalisierte PCL-Sternpolymere	120
4.4.2 Mit α -Aminosäurethioarylestern funktionalisierte PCL-Sternpolymere	120
4.4.3 Mit 4-Nitrobenzoylchlorid funktionalisierte PBL-Sternpolymere	121
4.5 Mit Spiroinitiatoren und bifunktionellen Vernetzern synthetisierte Netzwerke aus Abschnitt 3.3	121
4.5.1 PCL-Netzwerke	121
4.5.2 PLA-Netzwerke	122
4.5.3 PBL-Netzwerke	122
4.6 Mit bifunktionellen, zyklischen Zinn-Initiatoren und trifunktionellen Vernetzern synthetisierte Netzwerke aus Abschnitt 3.4	123
4.6.1 PCL-Netzwerke (Vernetzung mit Trimesinsäuretrichlorid, 57)	123
4.6.2 PCL-Netzwerke (Vernetzung mit Glycerintrisglutarattrichlorid, 64)	123
4.6.3 PLA-Netzwerke (Vernetzung mit Glycerintrisglutarattrichlorid, 64)	124
4.7 Mit makrozyklischen, bifunktionellen Zinn-Initiatoren synthetisierte A-B-A-segmentierte Netzwerke aus Abschnitt 3.5	125
4.7.1 Segmentierte Netzwerke mit PCL-A- und PEG-B-Block	125
4.7.2 Segmentierte Netzwerke mit PLA-A- und PEG-B-Block	125
4.7.3 Segmentierte Netzwerke mit Poly-TMC-A- und PEG-B-Block	126
4.7.4 Segmentierte Netzwerke mit PCL/PLA-A- und PEG-B-Block	126
5. ZUSAMMENFASSUNGEN	127
5.1 Zusammenfassung der Dissertation	127
5.2 Summary	137
6. LEBENS LAUF	139
7. LITERATURVERZEICHNIS	140

1. EINLEITUNG

Kunststoffmüll stellt wegen seiner Resistenz gegen mikrobiellen Abbau und Zerfall eine weltweite, ernste Bedrohung für die Umwelt dar. Die Gefahren, die von Mülldeponien und achtlos weggeworfenen Plastiktüten und -behältern für das Land und das Meer ausgehen, sind in der Literatur ausführlich wissenschaftlich dokumentiert.¹⁻⁴ Zudem lässt sich bislang kein kostengünstiges Kunststoffrecycling betreiben.^{2,4} Die Müllverbrennung verursacht hohe Unterhaltungskosten, sowie Umweltbelastungen durch Schadstoffausstoß und Verbrennungsrückstände, die als Sondermüll aufwendig zu entsorgen sind.⁵ Diese komplexe Entsorgungsproblematik von Kunststoffen wird durch die zunehmende Verknappung der Rohstoffreserven (Erdöl, Kohle, Erdgas), die zur Herstellung der konventionellen Massenkunststoffe erforderlich sind, begleitet. Eine Umstellung auf biologisch abbaubare Kunststoffe wäre ein notwendiger Schritt, um diesen Problemen entgegenzuwirken.

Biologisch abbaubare Kunststoffe sind dementsprechend keine Modeerscheinung, sondern eine Problemlösung für die Lebensart unserer modernen Gesellschaft. Heutzutage, zu Beginn des 21. Jahrhunderts, wird ein breites Spektrum an biologisch abbaubaren Kunststoffen angeboten, die sich in **zwei Hauptanwendungsbereiche** einteilen lassen: **Vermeidung von Kunststoffmüll und medizinische Produkte**. Die folgende Abbildung veranschaulicht dies und nennt Beispiele (Abb. 1-1).^{6,7,8,9}

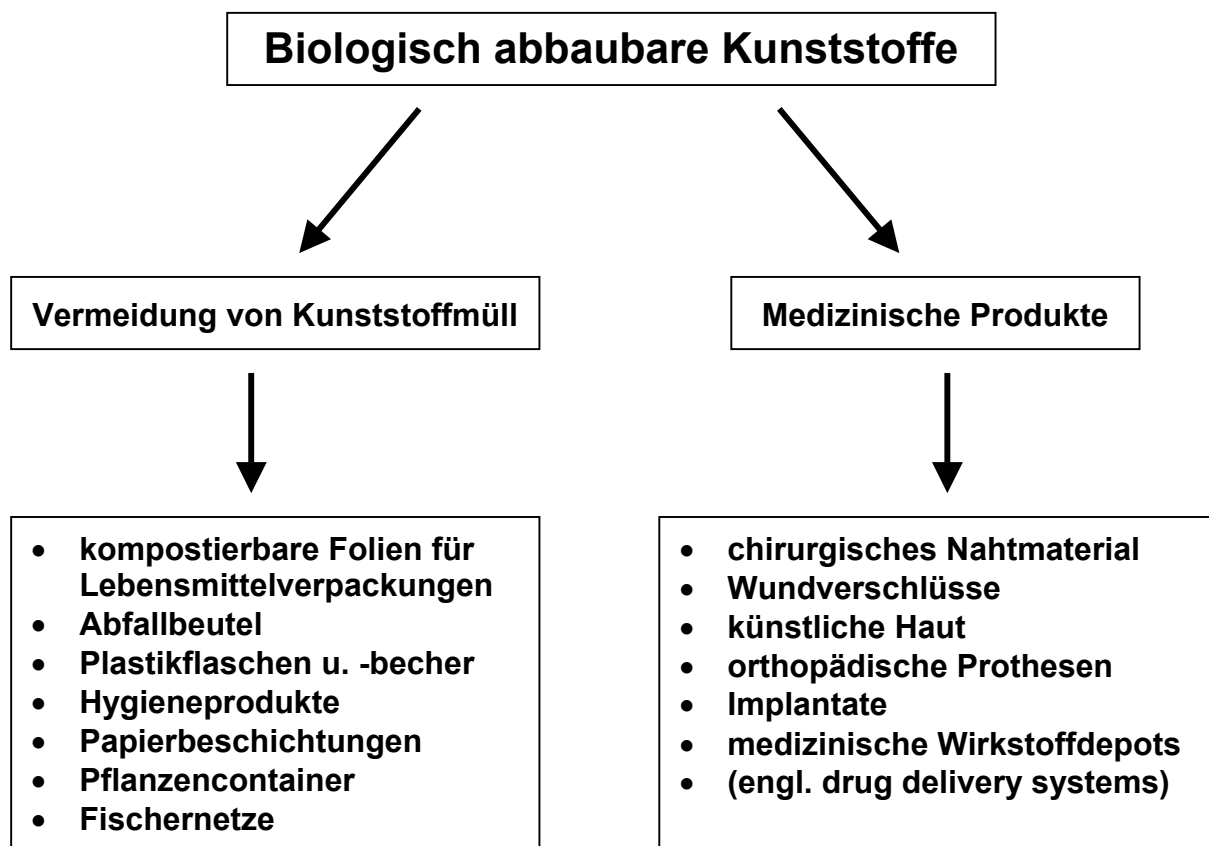


Abb. 1-1: Anwendungsbeispiele für biologisch abbaubare Kunststoffe

Allerdings beträgt der Anteil der biologisch abbaubaren Polymere bislang nur einen Bruchteil der Gesamtmenge der weltweit produzierten Kunststoffe, da die Herstellungskosten für diese erheblich höher sind als für konventionelle Massenkunststoffe.¹⁰ Biologisch abbaubare Polymere befinden sich jedoch in einem Wachstumsmarkt mit rasantem Steigerungspotential, denn allein in den U.S.A. könnten die jährlich mehr als 12.000.000 Tonnen bislang als Müll anfallenden Kunststoff-Einweg-Verpackungen durch abbaubare Polymere ersetzt werden.¹¹

1.1 Biologisch abbaubare Polymere

1.1.1 Definitionen, Anwendungsbeispiele

Wie sind biologisch abbaubare Kunststoffe bzw. Polymere genau definiert? Biologisch abbaubare Kunststoffe degradieren nach Gebrauch in einem bestimmten Zeitraum und unter üblichen Entsorgungsbedingungen enzymatisch durch Mikroorganismen oder hydrolytisch (nicht-enzymatisch) durch Kettenspaltung.¹¹⁻¹³ Im Idealfall bestehen die Abbauprodukte beim aeroben Abbau nur aus Kohlendioxid und Wasser und beim anaeroben Abbau aus Methan und Wasser.¹⁰ Gleichwohl sind auch nicht-toxische Abbauprodukte tolerierbar, insbesondere wenn sie Bestandteil eines tierischen oder pflanzlichen Stoffwechsels sind. So kann aus den Polymeren durch die Einwirkung von Mikroorganismen, Enzymen und Pilzen Humus entstehen, ein mit Kohlenstoff angereichertes Material, das wiederum als Nahrungsgrundlage für Mikroorganismen dient.¹² Viele Faktoren beeinflussen den biologischen Polymerabbau: Sauerstoff- und Wassergehalt, Temperatur, pH-Wert, Spuren an Mineralien und die Art und Vorbehandlung des Polymers.¹¹ Die Prüfung der Kompostierbarkeit von Kunststoffen ist in Deutschland nach DIN V 54900 geregelt. Geprüfte Kunststoffe erhalten das Kompostierbarkeits-Logo (Abb. 1-2).¹⁴ Nach geltendem Bundesrecht fallen Verpackungen auf Basis nachwachsender Rohstoffe unter die Bioabfallverordnung vom 28. September 1998 (BioAbfV).¹⁵



Abb. 1-2: Kompostierbarkeits-Logo nach DIN V 54900

Bei der Herstellung biologisch abbaubarer Polymere wird das Ziel verfolgt, Werkstoffe zu schaffen, die gute Verarbeitungseigenschaften besitzen und die gleichen Funktionen wie konventionelle Massenkunststoffe während der Benutzung erfüllen. Außerdem sollen sie preislich attraktiv sein.^{6,10,16}

In der Medizin und der Pharmazie werden bezüglich des Begriffs „biologisch abbaubar“ die Bereiche „resorbierbar“ und „biokompatibel“ unterschieden: Resorbierbare Polymere, auch als bioabsorbierbare Polymere bezeichnet, sind im menschlichen Körper abbaubar, wobei die nicht-toxischen Abbauprodukte vom Körper ausgeschieden bzw. metabolisiert werden. Der Abbau erfolgt auf enzymatischem oder auf nicht-enzymatischem Weg durch Hydrolyse. Beispiele dafür sind chirurgische Nähfäden und Implantate (Knochen-Nägel, -Schrauben und -Platten, die den Knochen während des Heilungsprozesses fixieren), Pflaster und Wundauflagen zur Behandlung von Brandwunden, *drug delivery systems* zur kontrollierten Freisetzung von Medikamenten. Biokompatible Polymere sind als solche definiert, die entweder biologisch abbaubar oder nicht abbaubar sind wie z.B. Polyolefine oder Polyurethane, dann jedoch für Mensch und Tier als harmlos und nicht-toxisch gelten.^{7,17} Ein wesentlicher medizinischer Vorteil der resorbierbaren Polymere gegenüber den nicht abbaubaren Implantaten liegt darin, dass die Beseitigung durch Sekundäroperationen nach Abschluss der Therapie nicht mehr erforderlich ist.⁸ Außerdem können spätere Fremdkörperreaktionen und Entzündungen vermieden werden.

1.1.2 Faktoren, die bei biologisch abbaubaren Polymeren die Abbaugeschwindigkeit bestimmen / Abbauarten / Beispiele

In der Tabelle 1-1 sind für den medizinischen Bereich die Faktoren zusammengefasst, die den Abbau von resorbierbaren Polymeren bestimmen:

Tabelle 1-1: Faktoren, die den Abbau von resorbierbaren Polymeren bestimmen¹⁸

Polymer	Probekörper	Abbau
Chemische Zusammensetzung	Vorbehandlung des Polymers	Art der Implantation
Sequenzstruktur in Copolymeren	Mechanische Spannungen	Absorbierte Verbindungen
Anwesenheit ionischer Gruppen	Verarbeitungsbedingungen	Ionenaustausch, -stärke, pH-Wert
Kettendefekte	Form des Probekörpers	Änderung des Diffusionskoeffizienten
Molmasse und deren Verteilung	Rauigkeit der Oberfläche	Mechanismus der Hydrolyse (enzymatisch, nicht-enzymatisch)
Niedermolekulare Bestandteile	Sterilisierungsprozess	Risse durch Hydrolyse oder mechanische Spannungen

Synthetische, biologisch abbaubare Polymere werden im Allgemeinen nicht-enzymatisch durch Hydrolyse abgebaut. Dabei spaltet Wasser die Polymerkette zuerst zu Oligomeren und im weiteren Verlauf zu Monomeren.⁷ Im medizinischen Bereich hat die nicht-enzymatische Hydrolyse gegenüber dem enzymatischen Abbau den Vorteil, dass Wasser überall im Körper vorhanden ist und demnach die Abbaugeschwindigkeit unabhängiger vom Ort der Implantation ist. Im Gegensatz dazu ist die Konzentration von Enzymen im Körper lokal sehr unterschiedlich. Dies kann allerdings für den organspezifischen Wirkstofftransport (engl. drug-targeting) von Vorteil sein, wenn abbaubare Polymere verwendet werden, die Bindungen enthalten, deren Spaltungsgeschwindigkeit streng enzymatisch kontrolliert ist.⁷ Tabelle 1-2 bietet einen Überblick über einige wichtige synthetische, biologisch abbaubare Polymere, deren Abbaumechanismus in erster Linie die nicht-enzymatische Hydrolyse ist:

Tabelle 1-2: Durch nicht-enzymatische Hydrolyse biologisch abbaubare synthetische Polymere^{11,16,19}

Polymerklassen	Beispiele
aliphatische Polyester	Poly(α -hydroxycarbonsäuren): Polyglycolid (PGA) Polylactid (PLA)
aliphatische Polyester	Poly(ω -hydroxycarbonsäuren): Poly(ϵ -caprolacton) (PCL)
Polyanhydride	Polysebacinsäureanhydrid
Polycarbonate	Polytrimethylencarbonat (Poly-TMC)
Polyorthoester	Poly(2,2-diethoxytetrahydrofuran-co-1,6-hexandiol)
Polyesteramide (PEA)	Polyesteramid BAK [®] (Bayer AG)
Anorganische Polymere	Polyphosphazene

Tabelle 1-3 fasst Polymere zusammen, die vor allem enzymatisch abgebaut werden. Dies sind hauptsächlich natürliche Polymere. Bei diesen wird z.B. Dextran durch den Enzymstamm der Amylasen zu Glucose abgebaut, die Esterasen verarbeiten Poly(β -hydroxyalkanoate) zu β -Hydroxybuttersäure. Desgleichen wird auch das synthetische Poly-L-Lysin enzymatisch abgebaut.^{10,20}

Tabelle 1-3: Enzymatisch abbaubare Polymere²⁰⁻²²

Polymerklassen	Beispiele
Natürliche Polypeptide	Collagen, Kasein
Synthetische Polypeptide	Poly- <i>L</i> -Lysin
Polysaccharide	Cellulose, Dextran, Stärke
Biopolyester	Poly(β -hydroxyalkanoate)

Ein Vorteil der synthetischen Materialien gegenüber den natürlich vorkommenden liegt darin, dass sie mit definierter, konstanter Qualität (chemische Zusammensetzung, mechanische Eigenschaften, Abbaugeschwindigkeit) produziert werden können und eine viel breitere Variation von Struktur und Anwendung erlauben.⁷

1.1.3 Abbauzeiten für den vollständigen Abbau verschiedener Polyhydroxycarbonsäuren

Zu den wichtigsten synthetischen, biologisch abbaubaren Polymeren zählen die aliphatischen Polyester, die unter anderem für chirurgische Nahtmaterialien verwendet werden.^{23,24} In Tabelle 1-4 sind daher einige ausgewählte Polyhydroxycarbonsäuren zusammengefasst und deren Abbauzeiten für den vollständigen Abbau in Monaten angegeben.

Tabelle 1-4: Überblick über die Abbauzeiten für den vollständigen Abbau verschiedener Polyhydroxycarbonsäuren²⁵⁻²⁷

Polymer	Abbauzeit [Monate]
Poly(<i>L</i> -lactid)	18 – 24
Poly(<i>D,L</i> -lactid)	12 – 16
Polyglycolid	2 – 4
Poly(3- <i>D</i> -hydroxybutyrat)	>> 36
Poly(ϵ -caprolacton)	> 24
Poly[(<i>L</i> -lactid)-co-glycolid] 50 : 50	2
Poly[(<i>D,L</i> -lactid)-co-glycolid] 85 : 15	5
Poly[(<i>D,L</i> -lactid)-co-(ϵ -caprolacton)] 90 : 10	2

1.1.4 Im Handel erhältliche biologisch abbaubare Polymere

Abschließend zu dieser in Abschnitt 1.1 gegebenen, allgemeinen Einleitung über biologisch abbaubare Polymere folgt in Tabelle 1-5 eine Übersicht über einige im Handel erhältliche abbaubare Polymere, deren Handelsnamen, Verwendung und Abbauprodukte.

Tabelle 1-5: Im Handel erhältliche biologisch abbaubare Polymere^{7,20-22, 28}

Polymer	Handelsname	Verwendung	Abbauprodukte
PGA	Dexon [®]	Medizinische Produkte	Glykolsäure
PLA-co-PGA	Vicryl [®]	Medizinische Produkte	Milch- / Glykolsäure
PCL		Folien	6-Hydroxyhexansäure
PGA-co-Poly-TMC	Maxon [®]	Medizinische Produkte	Glykolsäure / Trimethylenglycol
PGA-co-PCL	Monocryl [®]	Medizinische Produkte	Glykolsäure / 6-Hydroxyhexansäure
Poly(p-dioxanon)	PDS [®]	Medizinische Produkte	2-Hydroxyethoxy-essigsäure
PHBu-co-PHV	BIOPOL [®]	Landwirtschaftliche Folien, Fischernetze	2-Hydroxybuttersäure / 3-Hydroxyvaleriansäure
Poly(p-dioxanon)-co-Poly-TMC-co-PGA	BIOSYN [®]	Medizinische Produkte	2-Hydroxyethoxy-essigsäure, Trimethylenglycol, Glykolsäure
Polymere auf Stärkebasis		Füllstoffe / Platten / Medizinische Produkte	Glucose

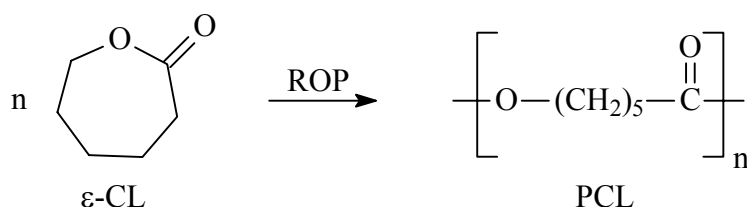
Obwohl die Forschung inzwischen eine Vielzahl von biologisch abbaubaren Polymeren entwickelt hat, welche die bislang verwendeten konventionellen Kunststoffe zu einem großen Teil ersetzen könnten, findet dieser Umstieg aus Kostengründen wie eingangs erwähnt nur in sehr wenigen Fällen statt. Es bleibt zu hoffen, dass in Zukunft die Produktion und der Einsatz an innovativen, biologisch abbaubaren Polymeren erheblich ansteigt. In dieser Dissertation werden dazu u.a. Synthesen von neuen, interessanten, **biologisch abbaubaren Polymernetzwerken und Sternpolymeren** vorgestellt, die im Eintopfverfahren und somit preiswert herstellbar sind (vgl. Abschnitt 2).

In der vorliegenden Arbeit fanden die aliphatischen Polyester bzw. Polyestersegmente Poly(ϵ -caprolacton), Polylactid und in einigen Fällen auch Poly(3-hydroxybutyrat) und Polytrimethylencarbonat Verwendung. Deren Synthese und Eigenschaften werden im folgenden kurz beschrieben.

1.1.5 Poly(ϵ -caprolacton)

Poly(ϵ -caprolacton) (PCL), eine Poly(ω -hydroxycarbonsäure), ist ein semikristalliner, aliphatischer Polyester mit einem Schmelzpunkt (T_m) im Bereich von 59 bis 64°C. Die Kristallinität steigt mit abnehmendem Molekulargewicht (40 % bei M_n von 100.000, 80 % bei M_n von 5.000). Die Glasübergangstemperatur (T_g) beträgt in Abhängigkeit von der Polymerkettenlänge ca. -60°C.^{27,29}

ϵ -Caprolacton (ϵ -CL) wird industriell durch die Baeyer-Villiger-Oxidation aus Cyclohexanon hergestellt; nach einem Verfahren der Degussa wird die zur Oxidation benötigte Peressigsäure in situ aus Essigsäure u. Wasserstoffperoxid erzeugt.⁵ Die Synthese von PCL erfolgt durch ringöffnende Polymerisation (ROP) von ϵ -CL, bei der durch Modifizierung der Reaktionsbedingungen das gewünschte Molekulargewicht und die Polydispersität eingestellt werden können (Schema 1-1).³⁰



Schema 1-1

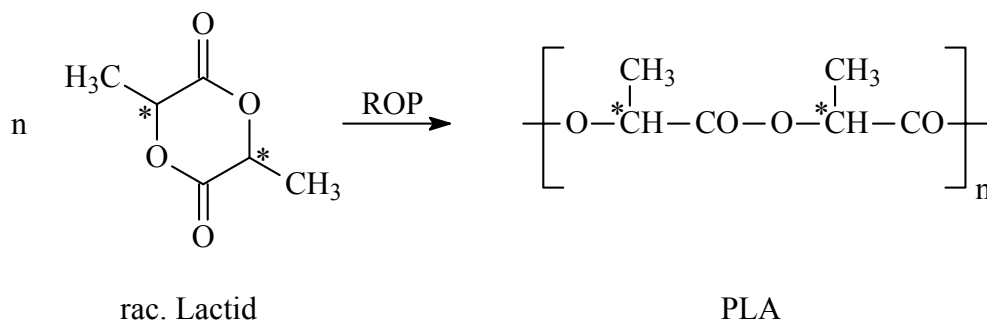
Neben der biologischen Abbaubarkeit,²⁷ die auf die Spaltung der Estergruppen zurückzuführen ist, gehören zu den wichtigen Eigenschaften von PCL eine gute Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln, ein relativ niedriger Schmelzbereich und der wachsartige Charakter bei Raumtemperatur. Diese letztgenannte Eigenschaft trägt zu der hohen Permeabilität für eine Vielzahl von Medikamenten bei.³¹ PCL besitzt die Fähigkeit zur Bildung kompatibler Polymermischungen (Blends), da die in einer Wiederholungseinheit enthaltenden fünf unpolaren Methylengruppen olefinartigen Charakter besitzen. Es ist mit einer Vielzahl anderer Polymere (z.B. Polyethylen, Nylon-6, Polystyrol) partiell mischbar und mechanisch kompatibel.³²⁻³⁴ Diese Blends zeigen dabei im Vergleich zum reinen PCL unterschiedliche Empfindlichkeiten gegenüber dem enzymatischen Abbau.^{35,36} Blends aus PCL mit Polymeren aus Alkandiolen und Alkandicarbonsäuren werden in der Landwirtschaft als Saatgutbehälter eingesetzt, die aus Folien mit separat eingebetteten Saatkörnern bestehen und so eine homogene Verteilung der Saatkörner gewähren.²²

ϵ -CL lässt sich mit einer Vielzahl von Monomeren copolymerisieren, beispielsweise mit *L*-Lactid,^{37,38} β -D,L-Butyrolacton,³⁸ δ -Valerolacton,³⁹ Styrol⁴⁰ und Butadien.⁴⁰ Das Eigenschaftsprofil des Copolymers kann durch Variation der Struktur (z.B. blockartig oder statistisch), des Einbauverhältnisses oder der Art des Comonomers den Anforderungen des Anwendungsbereichs angepasst werden.

PCL eignet sich als biologisch abbaubares Verpackungsmaterial, da es sowohl nicht-enzymatisch hydrolytisch als auch enzymatisch durch Bakterien und Pilze abgebaut wird.¹¹ Aufgrund der Nichttoxizität seiner Abbauprodukte findet PCL Anwendung im biomedizinischen Bereich.⁴¹ Im menschlichen Körper erfolgt der Abbau durch nicht-enzymatische Hydrolyse, wobei zunächst 6-Hydroxyhexansäure gebildet wird, die nachfolgend β -oxidiert und anschließend im Citratzyklus metabolisiert wird.²² PCL wird als *drug delivery system* zur Langzeitanwendung (1 - 2 Jahre) verwendet, da es langsamer abgebaut wird als PGA oder PLA (vgl. Tabelle 1-4).^{19,20}

1.1.6 Polylactid

Polylactid (PLA), eine Poly(α -hydroxycarbonsäure), wird durch ROP aus Lactid, dem zyklischen Dimeren der Milchsäure hergestellt (Schema 1-2). Da die Milchsäure ein Chiralitätszentrum enthält, existieren vom Lactid drei verschiedene Stereoisomere: *L,L*- und *D,D*-Lactid (für beide Isomere $T_m = 96^\circ\text{C}$) und meso-*D,L*-Lactid ($T_m = 44^\circ\text{C}$). Ebenso kommt auch das Racemat aus *L,L*- und *D,D*-Lactid vor ($T_m = 120 - 128^\circ\text{C}$).



Schema 1-2

Lactid wird aus Milchsäure gewonnen, die bei der Fermentation von Kohlenhydraten (z.B. Kartoffeln, Weizen, Gerste, Hafer, Zuckerrüben, süße Hirse) mit Lactobazillen (Milchsäurebakterien) entsteht.¹⁰ Aus der Milchsäure wird durch Polykondensation Polylactid mit niedrigem Molekulargewicht hergestellt. Dieses Polylactid wird anschließend thermisch gespalten, wobei bevorzugt 6-gliedrige zyklische Diester entstehen, die nachfolgend durch Destillation und Rekristallisation separiert und gereinigt werden.^{10, 42,43}

Die Eigenschaften des Polylactids werden durch die Stereosequenz der Monomeren bestimmt, sofern bei der Polymerisation keine Epimerisierung erfolgt. Poly(*L*-lactid) (PLLA) ist mit einer Kristallinität um 37 % semikristallin, hat einen Schmelzpunkt (T_m) von 170 bis 180°C und eine Glas temperatur (T_g) von 50 bis 60°C.⁷ Während Poly(*D*-lactid) (PDLA mit $T_g = 67^\circ\text{C}$ und $T_m = 180^\circ\text{C}$)⁴⁴ ebenfalls eine teilkristalline Struktur aufweist, ist Poly(*D,L*-lactid) (PDLLA mit $T_g = 57^\circ\text{C}$)⁴² amorph.

Die ROP zeichnet sich gegenüber der alternativen Darstellung von PLA mittels Polykondensation von Milchsäure durch die Vorteile aus, deutlich höhermolekulare Polymere zu produzieren und das Molekulargewicht durch das Monomer/Initiator-Verhältnis (M/I-Verhältnis) leicht steuerbar zu machen. Außerdem entfällt das azeotrope Abdestillieren des Wassers, das sich nur schwierig aus der im Reaktionsverlauf zunehmend viskosen Schmelze entfernen lässt. Zwar gibt es heute ein technisch aufwendiges Verfahren, bei dem das Wasser leichter entfernt werden kann und so hochmolekulare Produkte gebildet werden können, aber die wirtschaftlichen Kosten liegen im Vergleich zur ROP von Lactid höher.⁴⁵ PLA kann auch durch ROP von O-Carbonsäureanhydriden hergestellt werden, dies ist jedoch industriell nicht interessant, da sie nur niedermolekulare Produkte liefert und verhältnismäßig teuer ist.⁴⁶

PLLA und PDLA werden durch ihre Teilkristallinität hydrolytisch langsamer abgebaut als das amorphe PDLLA. PLA ist im Vergleich zu Polyglycolid (PGA) durch die Anwesenheit der zusätzlichen Methylgruppen etwas hydrophober und wird deshalb auch langsamer abgebaut als PGA. Ferner bewirken die Methylgruppen eine Reduzierung der Elektrophilie der Carbonylgruppen und eine größere sterische Hinderung beim hydrolytischen Angriff.^{42,43}

Zur Variation der Abbauzeit werden statt der Homopolymere meist Copolymere verwendet. Copolymere von PGA und PLA sind amorph oder weisen einen geringeren Kristallisationsgrad auf als die Homopolymere PLLA und PDLA, wodurch der Abbau beschleunigt wird und gleichmäßiger abläuft.⁴² Diese Materialien finden in der Medizin und Pharmazie Anwendung, beispielsweise als *drug delivery system*,^{47,48} chirurgisches Nahtmaterial⁴⁹ oder Implantatmaterial (z.B. zur Fixierung von Knochenfrakturen).⁵⁰ Das große Anwendungsgebiet kommt durch die gute biologische Verträglichkeit, der guten mechanischen Eigenschaften sowie der Resorbierbarkeit zustande. PGA/PLA-Copolymere besitzen durch den PGA-Anteil bessere Zug-, Biege- und Scherfestigkeiten als PLA.⁵¹ Da die Gewinnung des Monomers Lactid relativ kostspielig ist, wird ein größeres Einsatzgebiet des Polylactids und dessen Copolymeren außerhalb der Medizin durch einen hohen Kostenfaktor eingeschränkt.¹⁷

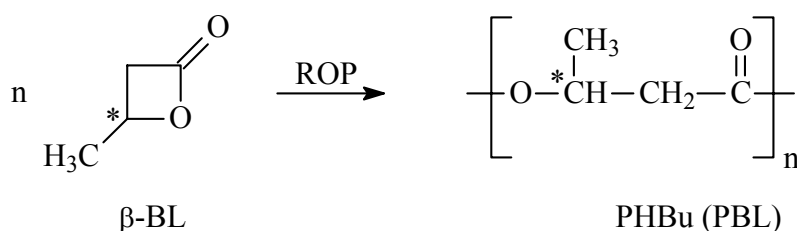
1.1.7 Poly(3-hydroxybutyrat)

Poly(3-hydroxybutyrat) (PHBu), eine Poly(β -hydroxycarbonsäure), lässt sich durch ROP aus β -Butyrolacton (β -BL) herstellen (Schema 1-3). Es wird jedoch vor allem als ein natürlicher, optisch aktiver Polyester der D-3-Hydroxybuttersäure von verschiedenen Bakterien gebildet.⁵²⁻⁵⁴ Natürlich vorkommendes PHBu hat aufgrund der Isotaktizität eine kompakte, helicale, kristalline Struktur mit hochschmelzenden thermoplastischen Eigenschaften ($T_m = 180^\circ\text{C}$) ähnlich dem Polypropylen.^{7,55} Durch die Kristallinität ist PHBu steif und spröde und besitzt schlechte mechanische Eigenschaften.⁵⁶ Der hohe Schmelzbereich erschwert die Verarbeitung in der Schmelze, da PHBu thermisch instabil ist. Erste Zersetzungserscheinungen treten bereits bei 190°C auf.⁵⁷

Die ungünstigen Eigenschaften von PHBu können durch die Gewinnung von Copolymeren verbessert werden. Durch Fütterung von bakteriellen Monokulturen mit verschiedenen Kohlenstoffsubstraten lassen sich in den Fermentern beispielsweise Copolymere aus 3-Hydroxybutyrat (HB) und 3-Hydroxyvalerat (HV) herstellen, wobei der Anteil an HV zwischen 0 und 20% variiert wird.^{54,55} Diese Polymerklasse wird unter dem Handelsnamen BIOPOL[®] vertrieben. Durch den Einbau des 3-Hydroxyvalerats wird das Polymer flexibler und zäher. Außerdem verschiebt sich mit zunehmendem Anteil an HV der Schmelzbereich zu niedrigeren Temperaturen (22 mol-% HV; $T_m = 137^\circ\text{C}$), während die Zersetzungstemperatur nahezu unverändert bleibt.⁵⁸

Der biologische Abbau des durch Bakterien gebildeten PHBu verläuft enzymatisch und verhältnismäßig schnell. Bestimmte Bakterien und Pilze (z.B. *Alcaligenes eutrophus*) scheiden extrazelluläre PHBu-Depolymerasen aus, die sowohl Polymere als auch Copolymere mit Hydroxyalkanoaten in Monomere und Dimere hydrolysieren. Diese Abbauprodukte werden von den Mikroorganismen aufgenommen und verwertet.⁵⁵ Der biologische Abbau erfolgt im Boden, im Schlamm und im Meerwasser und bietet dadurch viele Anwendungsmöglichkeiten, wie für landwirtschaftliche Abdeckfolien, Fischernetze, Verpackungsfolien, Flaschen und Behälter.⁵⁴

Auf synthetischem Weg wird PHBu durch ringöffnende Polymerisation (ROP) von β -Butyrolacton (β -BL) hergestellt (Schema 1-3), daher wird es auch Poly(β -butyrolacton) (PBL) genannt.



Schema 1-3

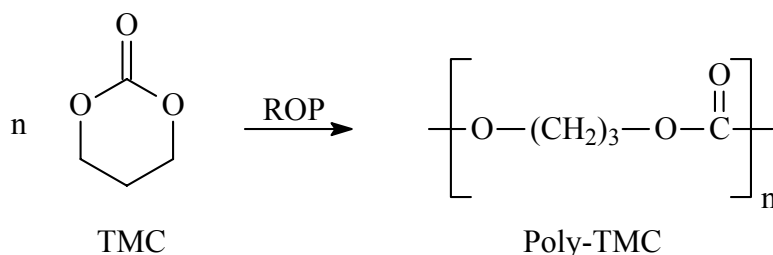
Aufgrund der Chiralität des Monomers können Polymere unterschiedlicher Taktizität synthetisiert werden. An der industriellen Verwendung der enantiomerenreinen Monomere β -D- und β -L-BL besteht aufgrund der hohen Herstellungskosten und der Konkurrenz durch die Fermentation kaum Interesse. Dagegen bietet das vergleichsweise preiswerte Racemat durch Wahl des Initiators und der Polymerisationsbedingungen die Möglichkeit, überwiegend isotaktische, syndiotaktische oder auch ataktische Polymere herzustellen, die sich in ihren Eigenschaften grundlegend unterscheiden. Durch Polymerisation von β -D,L-BL mit Aluminiumalkoxiden oder Aluminoxanen wird ein überwiegend isotaktisches Polymer erhalten.⁵⁹⁻⁶² Alternativ dazu entsteht PBL mit hauptsächlich syndiotaktischer Sequenz (bis zu 90%) durch Polymerisation von β -D,L-BL mit Zinnalkoxiden.⁶³⁻⁶⁶ Vollständig syndiotaktisches PBL könnte als Ersatz für das isotaktische PBL Verwendung finden, da der niedrige Schmelzbereich ($T_m = 145 - 150^\circ\text{C}$)⁶⁷ und die bessere Löslichkeit in organischen

Lösungsmitteln eine gute Verarbeitbarkeit ermöglichen sollten. Zurzeit ist es jedoch noch nicht möglich, rein syndiotaktisches PBL mit hohem Molekulargewicht und in hoher Ausbeute zu synthetisieren.

Der enzymatische Abbau der synthetischen Polymere ist, im Vergleich zu dem isotaktischen, bakteriell hergestellten PHBu und dessen Copolymeren, erschwert. Die synthetischen Polymere besitzen eine blockartige Struktur und sind nur partiell stereoregulär.^{61,68,69} Die *L*-Stereoblocke stoppen den enzymatischen Abbau und behindern das Eindringen der Depolymerase in die Oberfläche des Polymers.^{54,55}

1.1.8 Polytrimethylencarbonat

Polytrimethylencarbonat (Poly-TMC) wird durch ROP aus Trimethylencarbonat (TMC) hergestellt (Schema 1-4). Dabei kommt es zu einer Volumenzunahme von 3,9% und die Dichte nimmt von 1,25 (TMC) auf 1,20 g/cm³ (Poly-TMC) ab.⁷⁰ Das Polymer zeichnet sich durch eine hohe Flexibilität aus und ist vollständig amorph, wobei die Glasübergangstemperatur (*T_g*) im Bereich von –20°C liegt.⁷¹⁻⁷³ Im Vergleich zu biologisch abbaubaren aliphatischen Polyestern werden aliphatische Polycarbonate deutlich langsamer hydrolysiert.⁷⁴



Schema 1-4

Poly-TMC ist mechanisch zu weich, um als Kunststoff eine praktische Anwendung zu finden. TMC findet jedoch zur Herstellung von Copolymeren Verwendung und dient dabei als Weichmacher zur Verbesserung von Flexibilitätseigenschaften. Über den Anteil von TMC lässt sich zudem die Hydrolysezeit variieren. Zahlreiche Beispiele von Copolymerisationen mit TMC sind in der Literatur bekannt.^{72,73,75-91}

1.2 Literatur zu biologisch abbaubare Polymernetzwerken

Die Einsatzgebiete linearer Polymere lassen sich durch Vernetzungen erweitern, da sich Polymernetzwerke durch eine höhere Festigkeit auszeichnen und unlöslich sind. Bei nicht zu großer Vernetzungsdichte können die Netzketten durch geeignete Lösungsmittel solvatisiert werden, so dass diese Polymere quellen. Gequollene Netzwerke bezeichnet man als Gele. Das Ausmaß der Quellung ist dabei von der Vernetzungsdichte abhängig.⁹²

1.2.1 Hydrogele

Hydrogele stellen ein weites Gebiet biologisch abbaubare Polymernetzwerke dar, auf dem in den vergangenen zwei Jahrzehnten weltweit intensiv geforscht wurde. Hydrogele bestehen aus hydrophilen Kettensegmenten und quellen in Wasser auf. Die Polymerketten können in diesen Netzwerken durch chemische Bindungen oder physikalische Kräfte wie Wasserstoffbrückenbindungen, ionische oder hydrophobe Wechselwirkungen verbunden sein. Die hohe Wasseraufnahmekapazität und die geringe Oberflächenspannung zu biologischen Flüssigkeiten und Geweben sind für Anwendungen der Hydrogele im biologischen Umfeld wichtig. Hydrogele können so beschaffen sein, dass sie auf Änderungen der Umweltbedingungen wie pH-Wert, Temperatur, Licht, elektrisches Feld, Salzart und Lösungsmittel durch Quellung oder Schrumpfung reagieren.⁴³

PCL, PLA, PGA und PBL sind in der Regel zu hydrophob, um in vernetzter Form Hydrogele zu bilden. Daher werden diese abbaubaren Polymere oft in Verbindung mit hydrophilen Polymeren wie Poly(ethylenoxid) (PEO) oder Poly(propylenoxid) (PPO) vernetzt. Ferner finden viele natürlich vorkommende biologisch abbaubare Polypeptide oder Polysaccharide in Hydrogelen als Polymerrückgrat oder Vernetzter Verwendung.⁴³

Die folgenden beiden Tabellen bieten einen Überblick zum weiten Bereich der synthetischen Hydrogele. Sie sind dem *Handbook of biodegradable Polymers* von Abraham Domb, Joseph Kost und David M. Wiseman (1997) entnommen und wurden durch aktuellere Literatur ergänzt.⁴³

Tabelle 1-6: Synthetische Hydrogele mit abbaubarem Polymerrückgrat

Beschreibung / Herstellung	Anwendungen	Lit.
PEO als zentraler Block wurde durch PLA, PGA, or PCL erweitert und mit Acrylatgruppen terminiert. Dieses Präpolymer wurde mit 2,2-Dimethoxy-2-phenylacetophenon photoinitiert, wodurch Netzwerke entstanden.	Kontrolle der postoperativen Wundheilung; Vermeidung postoperativer Verklebungen.	93,94,95
PEG, PPG und PTMG wurden mit Oligo(<i>D,L</i> -lactid) copolymerisiert und mit Acrylatgruppen terminiert, um Macromonomere zu erhalten. Netzwerke wurden durch UV-initiierte Polymerisation gebildet.	Abbaubare viskose Anstriche / Farben.	96
PEO-PPO-PEO-Blockcopolymere wurden mit <i>D,L</i> -Lactid zur Reaktion gebracht, um sie mit Lactylgruppen an beiden Seiten zu verlängern. Die resultierenden Dirole wurden durch Acrylsäurechlorid modifiziert, um Diacrylate herzustellen. Diese Macromonomere wurden photoinitiert.		97
PLA wurde mit PEO-PPO-PEO-Blockcopolymeren strahlenvernetzt. Die Blockcopolymere erhöhten die Hydrophilie des Systems.	Kontrollierte Proteinabgabe.	98
Lactid-PEG-Polymernetzwerke wurden durch UV-Photopolymerisation hergestellt. Dabei wurden zwei nichttoxische Macromere und triacrylierte Milchsäureoligomere, die von einem Glycerinzentrum und monoacryliertem PEG ausgehen, verwendet.	Potential als Polymer-Gerüst für künstliches Gewebe.	99
Wasserlösliche Polyester, die Doppelbindungen enthalten, wurden mit N-Vinylpyrrolidon vernetzt.	Kontrollierte Medikamentenabgabe.	100
Vernetzung von Polyestertriolen, die aus <i>D,L</i> -Lactid, ϵ -Caprolacton (oder Comonomermischungen) hergestellt wurden, mit Ethyl-2,6-diisocyanatohexanoat.		101
Teil-IPNs wurden durch Vernetzung von HEMA mit EGDMA unter Präsenz von PCL hergestellt. PCL war die abbaubare Komponente.	Potential für medizinische Anwendungen.	102,103,104
IPNs wurden hergestellt, indem HEMA mit EGDMA vernetzt wurde, unter Verwendung von AIBN als Initiator. Dann wurde PCL, das mit Itaconsäureanhydrid funktionalisiert war, mit Peroxiden als Initiator innerhalb des HEMA-EGDMA-Netzwerkes vernetzt.		105
Polyhydroxybutyrat und sein Copolymer mit Polyhydroxyvalerat wurden mit funktionalisiertem Dextran oder Amylose vernetzt, um die Enzym-Abbaubarkeit zu steigern.		106
Poly[di(carboxylatophenoxy)-phosphazen] und Poly[(carboxylatophenoxy)-(glycinato)-phosphazen] wurden durch Ca^{2+} vernetzt, um Microsphaeren zu erhalten.		107

AIBN = 2,2'-Azobisisobutyronitril; EGDMA = Ethylenglycoldimethacrylat; HEMA = Hydroxyethylmethacrylat; IPN = Interpenetrierendes Polymernetzwerk; PEG = Poly(ethylenglycol); PEO = Polyethylenoxid; PHEMA = Poly(hydroxyethylmethacrylat); PTMG = Poly(trimethylenglycol)

Tabelle 1-7: Synthetische Hydrogele mit abbaubaren Vernetzern

Beschreibung / Herstellung	Anwendungen	Lit.
Vernetzung von PEG, das durch <i>p</i> -Nitrophenylchloroformat unter Verwendung von Albumin aktiviert wurde.	Potential als Biomaterial.	108,109
Acrylamid wurde durch abbaubares Polypeptid vernetzt, ein Methacryloylchlorid modifiziertes Poly[N-(2-hydroxyethyl)-L-glutamid].	Kontrollierte Freisetzung von biologisch aktiven Makromolekülen. Trypsin diente als Modellprotein.	110
Acrylamid wurde durch ein Glycidylacrylat modifiziertes Albumin vernetzt.	<i>Drug delivery system.</i>	111
Acrylamid wurde mit funktionalisiertem Poly[N ⁵ -(2-hydroxyethyl)-L-glutamid] vernetzt.	Kontrollierte Medikamentenfreigabe.	110
Acrylsäure wurde mit Glycidylacrylat modifiziertem Albumin vernetzt.	<i>Drug delivery system.</i>	111
PHEMA wurde durch den abbaubaren Vernetzer α,ω -Dimethacryloyl-poly(<i>D,L</i> -lactide) vernetzt.		112
PHEMA wurde durch PCL vernetzt, das mit Itaconsäureanhydrid an beiden Seiten terminiert war.		104
Copolymere aus N-(2-Hydroxypropyl)-methacrylamid und <i>p</i> -Nitrophenylestern von N-methacrylierten Oligopeptiden wurden mit einem Diamin vernetzt.	Medikamentendepot.	113,114
Copolymere aus N-(2-Hydroxypropyl)-methacrylamid und <i>p</i> -Nitrophenylestern von N-methacryliertem ϵ -Aminocaproyl-L-leucin wurden mit Insulin vernetzt.		115
Poly(vinylpyrrolidon) wurde mit Glycidylacrylat modifiziertem Albumin vernetzt.	Langzeit <i>drug delivery system</i> , Anwendungen im Magen-Darm-Bereich.	116,117,118, 119,120,121
Copolymere aus N,N-Dimethylacrylamid, N-tert-Butylacrylamid, Acrylsäure und N-Methacryloyl-glycylglycin- <i>p</i> -nitrophenylester wurden durch den abbaubaren Vernetzer N,N'-(ω -Aminocaproyl)-4,4'-diaminoazobenzol vernetzt.	pH-sensitive <i>drug delivery systems</i> .	122,123,124, 125
Poly(vinylpyrrolidon) und Poly(dimethylaminoethyl-methacrylat) wurden durch ein Dimethacrylat vernetzt, das zwei labile Carbonatgruppen enthielt.	Biomaterial für Anwendungen im inneren Augenbereich.	126,127

Neben diesen in den Tabellen 1-6 und 1-7 aufgelisteten synthetischen Polymernetzwerken gibt es eine große Anzahl an Hydrogelen in der Literatur, die aus natürlichen Proteinen, Polypeptiden oder Polysacchariden hergestellt wurden (beispielsweise Dextran-Poly(*D,L*-lactid)-Netzwerke,^{128,129} siehe auch *Handbook of biodegradable Polymers*⁴³).

1.2.2 Andere abbaubare Polymernetzwerke

Tabelle 1-8 listet diverse abbaubare Netzwerke auf, die nicht oder nur wenig in Wasser aufquellen und daher nicht unter den Begriff Hydrogele fallen.

Tabelle 1-8: Verschiedene synthetische biologisch abbaubare Netzwerke

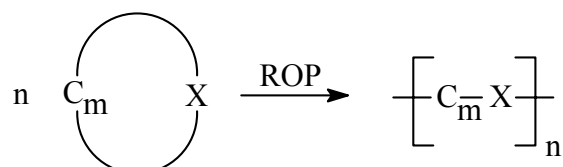
Beschreibung / Herstellung	Anwendungen	Lit.
ϵ -Caprolacton wurde mit Bis-(2O-,3O-,4O-,6O-di-n-butylzinn) α -D-glucopyranosid (tetrafunktioneller Initiator) polymerisiert. Die Zugabe von Sebacinsäuredichlorid führte zur Vernetzung der Polylacton-Makrozyklen. Gleichzeitig wurde das mit dem Initiator eingebrachte Zinn als Bu_2SnCl_2 wieder freigesetzt.	Potential als <i>drug delivery system</i> , da die Netzwerke zu 100% biologisch abbaubar sind.	130
1,5-Dioxepan-2-on wurde mit 2,2-Bis-(ϵ -caprolacton-4-yl)-propan (BCP) oder Bis-(ϵ -caprolacton-4-yl) (BCY) in Gegenwart von Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat) copolymerisiert. Die Vernetzung erfolgte dabei über die Tetrafunktionalität von BCP und BCY.	Elastische, abbaubare Polymerfilme.	131,132,133
Adipinsäureanhydrid wurde mit 1,2-Epoxybutan und 1,2,7,8-Diepoxyoctan (Vernetzer) copolymerisiert. Triethylamin, Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat) oder Aluminiumtriisopropoxid wurden dazu als Katalysatoren bzw. Initiatoren verwendet.	Potential als <i>drug delivery system</i> .	134
Optisch aktive Polyesternetzwerke wurden durch Schmelz kondensation von Präpolymeren synthetisiert, die aus Maleinsäure und verschiedenen Oligoethylenglycolen hergestellt wurden.		135
Ein Copolymer aus Itaconsäureanhydrid und 1,2-Epoxybutan wurde durch Spaltung der exo-stehenden Doppelbindung der Itaconsäure-Einheit im Eintopfverfahren vernetzt.	Abbaubare Polymerfilme.	136
Poly(propylenfumarat)-Polymernetzwerke wurden durch radikalische Polymerization hergestellt. Edukte: Poly-(propylenefumarat) und Poly(propylenfumarat)-diacrylat-Macromere. Die Abbauprodukte waren Fumarsäure, Propylenglycol, Poly(acrylsäure-co-fumarsäure).	Potential als Polymergerüst für Orthopädische Anwendungen.	137
Epoxyharze, die zykoaliphatische Epoxy- und Glycidyl-ester-Endgruppen trugen, wurden aus Hydroxy-telechelen Poly(ϵ -caprolacton-co-D,L-lactid)oligoestern synthetisiert. Die Vernetzung dieser Epoxyharze erfolgte mit Anhydriden oder Aminen.		138
Photovernetzbare, flüssige Copolymere wurden durch ringöffnende Copolymerisation von ϵ -CL und TMC unter Präsenz eines Polyols als Initiator und Zinn(II)-2-ethylhexanoat als Katalysator hergestellt, gefolgt von einer Derivatisierung mit Cumarin an dem Hydroxylende. Durch UV-Strahlung erfolgte die Vernetzung.	Potential als photo-chemisch initiiertes Wundheilungsmaterial und als photovernetzbare <i>drug delivery systems</i> .	139

Beschreibung / Herstellung	Anwendungen	Lit.
Poly(esterurethan)-Netzwerke wurden aus Ethyl-2,6-diisocyanatohexanoat (<i>L</i> -Lysinediisocyanat) und einer Serie von Polyestertriolen hergestellt. Die Polyestertriolen wurden aus <i>D,L</i> -Lactid, ϵ -Caprolacton, TMC oder entsprechenden Comonomermischungen gewonnen, unter Verwendung von Glycerin als Initiator und Zinnoctanoat als Katalysator.	Potential als orthopädisches Material.	84,101
Netzwerke wurden aus thermischer, radikal-freier Härtung von Methacrylat-terminiertem Poly(<i>D,L</i> -lactid-co-trimethylencarbonat)oligomeren gewonnen.	Potential als amorphe Matrix für medizinische und dentale Anwendungen.	85
Poly(orthoester)-Netzwerke wurden durch Reaktion von Triolen und 3,9-Bis-(ethyliden)-2,4,8,10-tetraoxaspiro[5,5]undecan gewonnen. Dieses Diketenacetal wurde aus Diallylpentaerythritol hergestellt. Die Hydrolyse der Netzwerke führte zu Pentaerythritol, dem Triol und Propionsäure.	<i>Drug targeting.</i>	140,141,142

1.3 Ringöffnende Polymerisation zyklischer Monomere

1.3.1 Voraussetzungen für die Polymerisation

Die ringöffnende Polymerisation (ROP) lässt sich durch Schema 1-5 allgemein beschreiben:



Schema 1-5

Die funktionelle Gruppe X schließt sowohl C=C-Doppelbindungen als auch Bindungen mit einem oder zwei Heteroatomen wie O, N, S, P, Si ein.¹⁴³

In dieser Arbeit wurden durch ROP aus Lactonen und Lactiden aliphatische Polyester synthetisiert, die sich auch mittels verschiedener Polykondensationsmethoden herstellen lassen würden. Die Vorteile der ROP von zyklischen Monomeren gegenüber der Polykondensation von Diolen und Dicarbonsäuren oder Hydroxycarbonsäuren besteht darin, dass die Synthese von hochmolekularen aliphatischen Polyestern schon unter milden Reaktionsbedingungen mit relativ kurzen Reaktionszeiten möglich ist.²⁹ In Abwesenheit von Nebenreaktionen, wie z.B. Umesterungen, kann das Molekulargewicht über das M/I-Verhältnis bestimmt werden. Bei Polykondensationen hingegen ist das Molekulargewicht stark vom Umsatz abhängig, wodurch sehr hohe Molekulargewichte ($M_n > 10^5$ Da) im

Allgemeinen nicht erhältlich sind. Außerdem sind meist hohe Temperaturen und lange Reaktionszeiten erforderlich. Schon geringe Abweichungen in der Stöchiometrie führen zu niedrigeren Molekulargewichten. Zur Anwendung kommt die Polykondensationsmethode hauptsächlich in der Synthese der thermostabilen aromatischen Polyester.¹⁴⁴ Zur Synthese aliphatischer Polyester wird dagegen heutzutage fast ausschließlich die ROP zyklischer Monomere verwendet.

Wie bei allen anderen chemischen Reaktionen muss bei einer ringöffnenden Polymerisation die thermodynamische Bedingung $\Delta G^\circ < 0$ für die Gibbs-Helmholtzsche Gleichung erfüllt sein.^{29,144,145}

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T \cdot \Delta S^\circ$$

Für drei- und viergliedrige Ringe ist aufgrund der Ringspannung die Änderung der Standardreaktionsenthalpie ΔH° negativ. Bei den sechs- und höhegliedrigen Ringen liefert die Entropiezunahme der Ringöffnung einen erheblichen Beitrag zur Triebkraft der Polymerisation.^{29,146} Die Polymerisation von Lactonen unterliegt mit Ausnahme der fünfgliedrigen γ -Lactone immer einer negativen freien Reaktionsenthalpie ΔG° .^{147,148} Als Beispiel sei die Substanzpolymerisation von ϵ -Caprolacton bei Raumtemperatur genannt, bei der $\Delta G^\circ = -15 \text{ kJ/mol}$ ist.¹⁴⁹

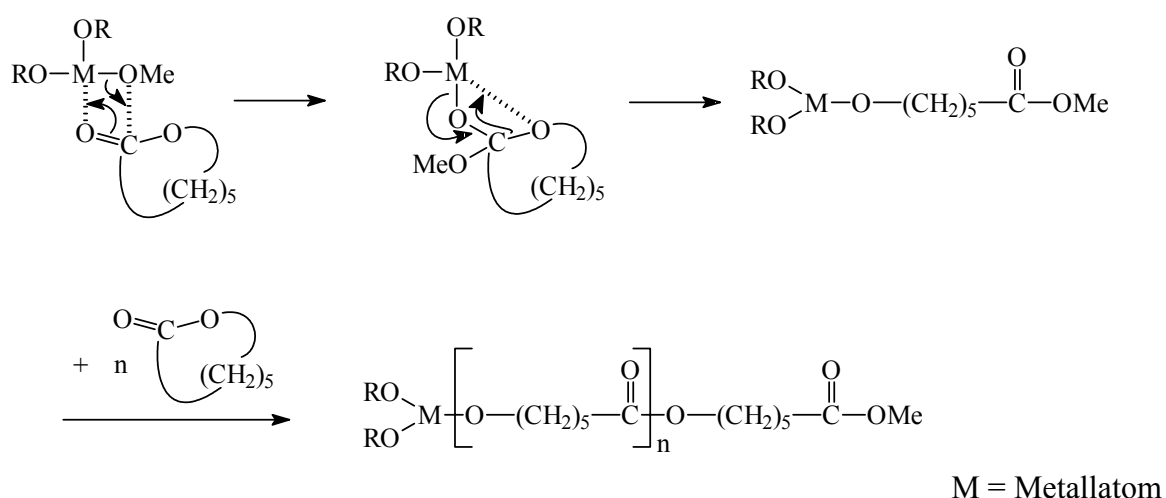
Hinzu kommen Faktoren wie z.B. energetisch ungünstige transannulare Wechselwirkungen bei höhegliedrigen Ringen oder Kompensation des Verlustes der Translationsfreiheitsgrade durch den Gewinn an Rotationsfreiheitsgraden bei mehr als neun Ringgliedern, die bei der ringöffnenden Polymerisation ebenfalls eine Rolle spielen. Zusätzlich wird eine zuverlässige Voraussage über das Verhalten eines Monomer/Initiator-Systems unter bestimmten Versuchsbedingungen durch eine Vielzahl von kinetischen Faktoren erschwert. So hängt die kinetische Polymerisierbarkeit nicht allein vom Monomer, sondern auch vom Initiatorsystem ab.^{29,144,145}

Man unterscheidet drei Polymerisationsmechanismen, wobei die Einteilung dabei je nach Initiortyp vorgenommen wird: anionischer, kationischer und Koordinations-Insertions-Mechanismus. Da für diese Dissertation nur der Koordinations-Insertions-Mechanismus wichtig ist und daher im folgen Abschnitt erklärt wird, sei an dieser Stelle für den anionischen¹⁵⁰⁻¹⁶¹ und kationischen^{150,162-170} Mechanismus auf die Literatur verwiesen.

1.3.2 Koordinations-Insertions-Mechanismus

Bei dem Koordinations-Insertions-Mechanismus findet im ersten Schritt eine Koordination des Monomers an das Initiatormolekül statt. Im zweiten Schritt wird das Monomer unter Acyl-Sauerstoff-Spaltung dann in die entsprechende kovalente Metall-Sauerstoffbindung des Initiators insertiert.^{169,171} Diese Schrittfolge wiederholt sich bei Abwesenheit von Verunreinigungen und Inhibitoren solange Monomere verfügbar sind, da die kovalente Metall-Sauerstoffbindung des Initiators aktiv bleibt. Diese Polymerisationsart lässt sich daher als „lebend“ bezeichnen.

Im Gegensatz zu den ionischen Polymerisationen existieren keine ionischen Zwischenstufen. Nach der Monomerinsertion bildet der Alkoxidrest des Initiators das tote Kettenende (Schema 1-6).



Schema 1-6

1.3.2.1 Initiatoren

Als Initiatoren werden Metallverbindungen mit freien p- oder d-Orbitalen verwendet, wie z.B. Alkoxide des Aluminiums oder des Zinns.¹⁷²⁻¹⁷⁸ Auch Verbindungen des Antimons, Bleis, Germaniums, Magnesiums, Titans und des Zinks sowie verschiedene Lanthanidenkomplexe wurden erfolgreich eingesetzt.¹⁷⁹⁻¹⁸⁴

Metallalkoxide

Ein Interesse an kovalenten Metallalkoxiden und ihrer möglichen Verwendung als Initiatoren entwickelte sich in den sechziger Jahren, als nach Alternativen zur anionischen Polymerisation gesucht wurde.^{172,173} Ionische Polymerisationen sind von störenden Nebenreaktionen begleitet. Cherdron et al. konnten als Erste zeigen, dass einige Lewisäuren wie Triethylaluminium (in Gegenwart von Spuren an Wasser) oder Diethylaluminium effektive Initiatoren für die Polymerisation von Lactonen sind.¹⁵⁰ In den folgenden Jahren wurde nicht nur der Koordinations-Insertions-Mechanismus der ROP mit Aluminiumalkoxiden aufgeklärt, sondern sie wurden aufgrund ihrer Strukturvielfältigkeit

erfolgreich als nützliche und vielseitige Initiatoren für die Synthese aliphatischer Polyester wie PCL und PGA,¹⁸⁵ PLA^{178,186,187} und aliphatischer Polyanhydride eingesetzt.¹⁸⁸ Durch ROP lassen sich unter milden Bedingungen und in kurzen Reaktionszeiten Polymere mit niedriger Polydispersität und hohem Molekulargewicht herstellen.^{144,145,173}

Kricheldorf et al. führten Polymerisationen mit verschiedenen Lactonen und mehreren Metallalkoxiden (z.B. Mg, Al, Zn, Ti, Zr und Sn) durch und stellten fest, dass nicht nur die anionischen Initiatoren, sondern auch die polarisierten, kovalenten, metallorganischen Verbindungen bei höheren Temperaturen Nebenreaktionen verursachen können. Schon bei Temperaturen um 100°C zeigten die untersuchten Metallalkoxide Umesterungsreaktionen. Die einzige Ausnahme bildete das Aluminiumtriisopropoxid, das selbst bei 150°C keinerlei Nebenreaktionen verursachte. Ferner gelang der Nachweis, dass die Insertion des Lactons bei Temperaturen oberhalb von 50°C in alle Metallalkoxidbindungen erfolgt, während bei Temperaturen unterhalb von 25°C nur eine Alkoxidbindung aktiv ist.^{169,175,189}

Metallcarboxylate

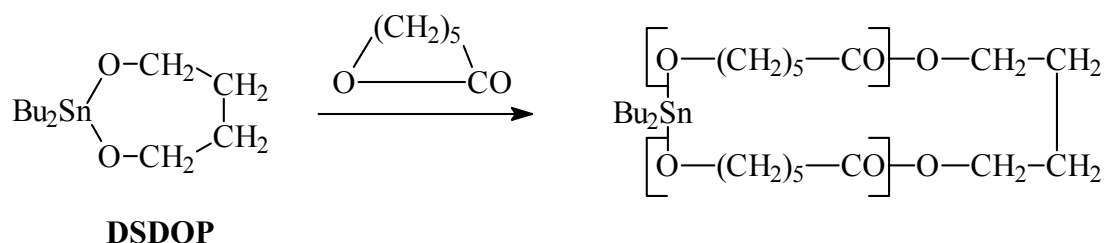
Neben den Metallalkoxiden können auch Metallcarboxylate, wie z.B. Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat), für die Polymerisation von zyklischen Estern eingesetzt werden. Sie sind allerdings weniger nukleophil als die Metallalkoxide und reagieren eher als Katalysatoren. Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat), auch als „Zinnoctanoat“ bezeichnet, wird durch Zusatz von Alkoholen, z.B. 1-Dodecanol, als Coinitiator gezielt aktiviert.¹⁹⁰⁻¹⁹² Da die Polymerisation auch ohne Zusatz eines protischen Coinitiators abläuft, wird vermutet, dass Hydroxylverunreinigungen die tatsächlichen Initiatoren darstellen.¹⁹²⁻¹⁹⁶

Einsatzgebiete fand Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat) als Lebensmittelstabilisator und in geringen Konzentrationen (ca. 0,1 g Kat/kg PLA) als Katalysator.^{190,197} Wegen der toxischen Wirkung von Sn-Verbindungen auf den menschlichen Organismus bleibt die Anwendung im biomedizinischen Bereich jedoch fragwürdig.

1.3.2.2 Ringerweiterungspolymerisation

Der Insertionsmechanismus ist besonders wichtig, weil dieser zu hohen Ausbeuten und hohen Molekulargewichten führt, ohne dass es zur Racemisierung kommt. Kricheldorf et al. forschten in den letzten Jahren verstärkt an einer präparativ und theoretisch interessanten neuen Variante der Koordinations-Insertions-Polymerisation, der sogenannten Ringerweiterungspolymerisation. Hierbei werden zyklische Zinnbisalkoxide als Initiatoren verwendet, durch die sich makrozyklische Oligo- und Polyester ohne lineare Nebenprodukte synthetisieren lassen (Schema 1-7).¹⁹⁸⁻²⁰⁰ Besonders gut geeignet dafür ist das 2,2-Dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, Schema 1-7), das erstmalig in den 1960er Jahren synthetisiert und untersucht wurde.²⁰¹⁻²⁰⁴ Im Jahr 1972 wurde publiziert, dass DSDOP bei Raumtemperatur als monomolekulare Flüssigkeit vorliegt.²⁰⁵ DSDOP ist mit vielen Lactonen und inerten organischen Lösungsmitteln in beliebigen Mischungsverhältnissen mischbar und ist bei 60 –

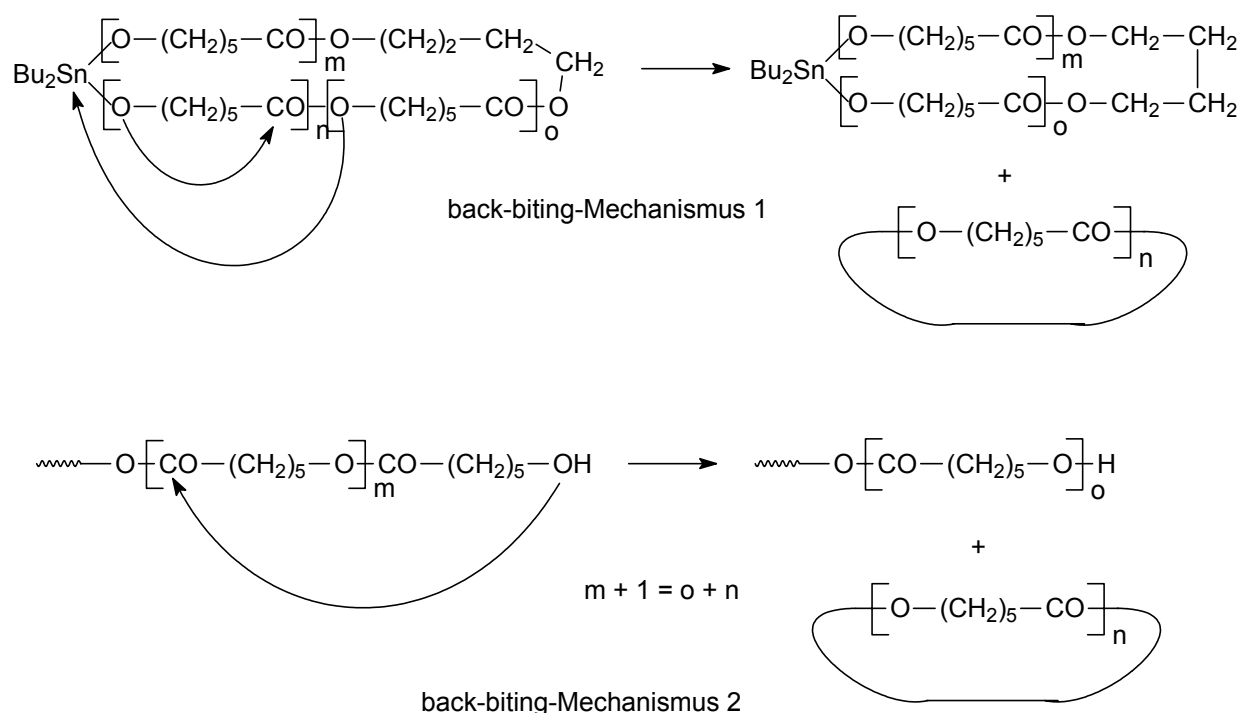
80°C für eine sehr schnelle Polymerisation von Lactonen und zyklischen Carbonaten nützlich.^{200,206} Außerdem kann der mittlere Polymerisationsgrad (P_n) der entstehenden Polymere über das Monomer/Initiator-Verhältnis (M/I-Verhältnis) kontrolliert werden.²⁰⁷ Aufgrund dieser Eigenschaften wird für viele der im Hauptteil dieser Arbeit diskutierten Versuche DSDOP als Initiator verwendet.



Schema 1-7

Nebenreaktionen

Die unter Verwendung von Metallkatalysatoren oder Initiatoren wie DSDOP ablaufenden Nebenreaktionen sind komplex. Die darunter vertretenen intramolekularen Umesterungsreaktionen werden im Englischen als *back-biting* bezeichnet, ein Begriff, der auch im Deutschen unübersetzt verwendet wird. Schema 1-8 verdeutlicht den *back-biting*-Mechanismus, der von einem Kettenende initiiert werden kann. Er kann jedoch auch durch eine intramolekulare, metallkatalysierte Reaktion initiiert werden.²⁰⁰



Schema 1-8

Die Ringerweiterungspolymerisation ist für die folgenden Anwendungen hervorragend geeignet:

- Zur Herstellung von Blockcopolymeren, bei denen der zentrale Block direkt aus dem Initiator stammt.²⁰⁸⁻²¹⁰
- Die hohe Reaktivität der Sn-O-Bindung lässt eine breite Variation an Folgereaktionen mit Eliminierung der R_2Sn -Gruppe zu, wodurch die Synthese von telechelen Oligo- und Polylactonen im Eintopfverfahren ermöglicht wird.^{211,212}
- Alle Zinn enthaltenden Makrozyklen mit variabler Größe und Struktur können als bifunktionelle Monomere für Polykondensationen, z.B. mit aromatischen oder aliphatischen Dicarbonsäuredichloriden, eingesetzt werden.^{213,214} Diese „ringöffnenden Polykondensationen“ sind gerade für die Synthese von maßgeschneiderten Multiblockcopolymeren interessant. Auf diese Weise lassen sich biologisch abbaubare thermoplastische Elastomere synthetisieren, die aus einem flexiblen Weichsegment (z.B. Polyethylenglykol oder Poly-THF und kristallinen Polyester-Blöcken zusammengesetzt sind).²⁰⁹

In dieser Arbeit wird die Ringerweiterungspolymerisation zur Synthese von sternförmigen Polymeren und Polymernetzwerken unterschiedlichster Architektur, wie Homopolymer-, statistischer Copolymer- und Triblockcopolymer-Segmentstruktur, genutzt.

2. AUFGABENSTELLUNG

Das Ziel dieser Arbeit war die Erforschung neuer Synthesestrategien zur Herstellung biologisch abbaubarer Polymernetzwerke und sternförmiger Polymere. Dieses Ziel schloss die Charakterisierung der erhaltenen Polymere mit ein.

Die neuartigen Synthesestrategien sollten folgende Anforderungen erfüllen:

- Die Basis der Synthesestrategien sollte die Ringerweiterungspolymerisation zyklischer Monomere mit anschließender Polykondensation (bei den Netzwerken) bzw. Kondensation mit Acylierungsreagenzien (bei den Sternpolymeren) sein.
- Die für die Synthesen notwendigen Reaktionsschritte sollten im Eintopfverfahren durchführbar sein.
- Die durchschnittliche Vernetzungsdichte und die Kettensegmentlänge der Polymernetzwerke sollte über das M/I-Verhältnis steuerbar sein, ebenso die Länge der Sternarme bei den Sternpolymeren.
- Die Segmentstruktur der Netzwerke sollte über die Wahl der Monomere variierbar sein, ebenso die Struktur der Sternarme bei den Sternpolymeren.
- Die Architektur der Netzwerke sollte über die Wahl des Initiators und des Vernetzers beeinflussbar sein. Bei den Sternpolymeren galt es, verschiedene Funktionalisierungsarten mittels Acylierungsreagenzien zu realisieren.
- Lactone, Lactide oder zyklische Carbonate sollten als Monomere Verwendung finden, so dass die resultierenden aliphatischen Polyester- bzw. Polycarbonat-Einheiten innerhalb der Netzwerke oder Sternpolymere die Bedingung der biologischen Abbaubarkeit der Produkte gewährleisten.
- Die Extraktion als Reinigungsverfahren zur Entfernung aller löslichen Bestandteile inklusiv der Zinnverbindungen aus den Netzwerken sollte auf ihre Anwendbarkeit hin überprüft werden.

Die Arbeit lässt sich in folgende Aufgabenbereiche einteilen:

1. Synthese neuer tetrafunktioneller, spirozyklischer Zinnalkoxid-Initiatoren aus hydroxyethylierten Pentaerythritolen und $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$. Dabei sollte aufgeklärt werden, ob sich diese Initiatoren durch intramolekulare Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen stabilisieren würden ohne zu assoziieren, so dass sie in einem Lösungsmittel lagerfähig bleiben und dosiert werden könnten. Außerdem sollte untersucht werden, ob sich die

Initiatoren nach einer Derivatisierung mit γ -Thiobutyrolacton mit Hilfe der MALDI-TOF-Massenspektrometrie charakterisieren lassen.

2. Untersuchung der spirozyklischen Initiatoren in Bezug auf ihre Eignung zur Ringerweiterungspolymerisation mit Lactonen, sowie Feststellung der für quantitative Umsätze notwendigen Reaktionszeiten. Die bei erfolgreicher Polymerisationen gebildeten spirozyklischen Polylactone sollten in einem unmittelbar folgenden Kondensationsschritt mit monofunktionellen Acylierungsreagenzien geöffnet werden, um auf diese Art im Eintopfverfahren Sternpolymere mit funktionellen Endgruppen zu erhalten. Dabei war zu analysieren, ob die Länge der Sternarme über das M/I-Verhältnis steuerbar ist und inwieweit der erzielte Funktionalisierungsgrad von der Reaktivität der Acylierungsreagenzien und den sterischen Ausmaßen der Initiatoren abhängen würde.
3. Erforschung der Synthese von Polymernetzwerken mit den spirozyklischen Initiatoren und verschiedenen zyklischen Monomeren wie ϵ -Caprolacton, β -D,L-Butyrolacton, rac. D,L-Lactid sowie verschiedenen Vernetzern.

Beantwortung folgender Fragestellungen:

Lässt sich die Vernetzungsdichte und die Segmentkettenlänge über das M/I-Verhältnis steuern? Lassen sich die Netzwerksynthesen komplett im Eintopfverfahren durchführen? Wie wirken sich die unterschiedlichen Kettensegmentarten bzw. die verschiedenen Vernetzerarten auf die thermischen Eigenschaften und auf das Quellverhalten der Netzwerke aus? Lassen sich die löslichen Bestandteile durch die Extraktion entfernen, v.a. die zinnorganischen Substanzen?

4. Synthese von Polymernetzwerken durch bifunktionelle, zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren und trifunktionelle Vernetzer. Dafür sollte ein neuer trifunktioneller Vernetzer, der aus resorbierbaren Bausteinen besteht, hergestellt werden, so dass die resultierenden Netzwerke zu 100% im menschlichen Körper resorbierbar sein würden. Es galt die Fragestellung wie in Punkt 3 geschildert.
5. Synthese von A-B-A-segmentierten Polymernetzwerken durch bifunktionelle, makrozyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren. Hierfür sollten bifunktionelle, makrozyklische Zinnbisalkoxid-Polyethylenglycol-Initiatoren hergestellt werden, die für die Ringerweiterungspolymerisationen zyklischer Monomere eingesetzt werden sollten. Der B-Block sollte dabei über den Initiator in die Netzwerke eingebracht werden, die A-Blöcke sollten aus den polymerisierten Monomeren gebildet werden. Unter Variation der Monomere ϵ -Caprolacton, rac. D,L-Lactid und Trimethylencarbonat sollte der A-Block sowohl als Homopolymer- als auch als Copolymer-Einheit gestaltet werden. Die Vernetzung sollte über einen trifunktionellen Vernetzer erfolgen. Neben der Frage der Realisierbarkeit dieses Konzeptes galt auch bei diesen Netzwerksynthesen die unter Punkt 3 angeführte Fragestellung.

Für die Charakterisierung der synthetisierten Ausgangsverbindungen, Zwischenprodukte und Polymere wurden die folgenden analytischen Messmethoden angewandt:

- ^1H -, ^{13}C -, ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie
- Viskosimetrie
- Differentialkalorimetrie (DSC)
- MALDI-TOF-Massenspektrometrie
- Elementaranalyse
- Infrarotspektroskopie (IR)
- Atom-Absorptions-Spektroskopie (AAS)

3. HAUPTTEIL - NEUE SYNTHESESTRATEGIEN FÜR BIOLOGISCH ABBAUBARE STERNPOLYMERE UND POLYMERNETZWERKE

Die Ringerweiterungspolymerisation von Lactonen und Lactiden durch zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren hat sich als eine vielseitige synthetische Strategie erwiesen, mit deren Hilfe sich diverse Polymerarchitekturen konstruieren lassen: Polylactone mit hohem Molekulargewicht,^{200,215} telechele Oligoester,^{211,212} A-B-A-Triblockcopolymere,^{208,210} Multiblockcopolymere^{209,216} und biologisch abbaubare Netzwerke.¹³⁰

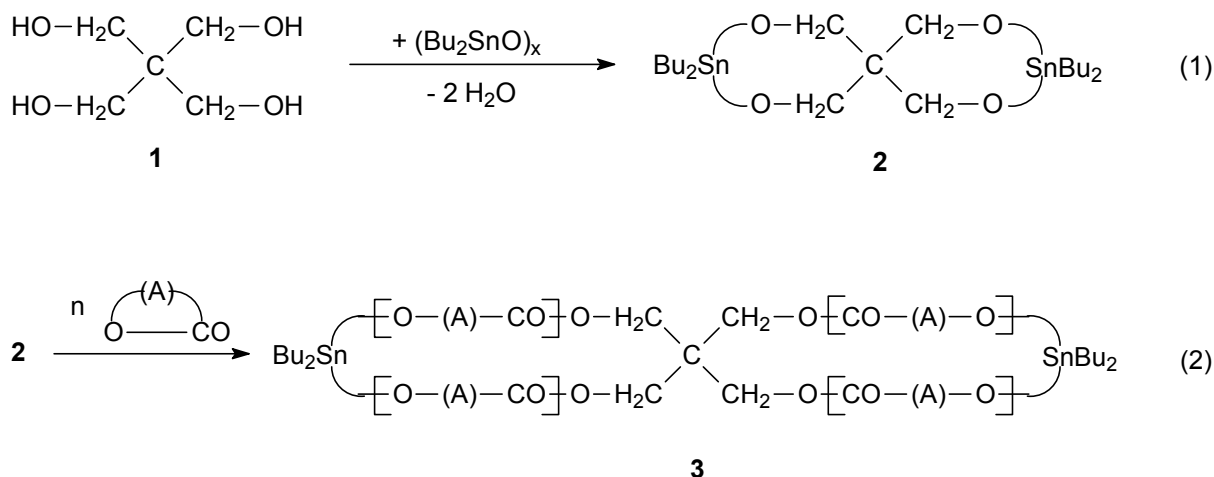
In der vorliegenden Dissertation werden nun neuartige Synthesestrategien zur Herstellung von sternförmigen Polymeren und Polymernetzwerken vorgestellt. Bei den Netzwerken lassen sich die Segmentstruktur, die Art des Vernetzers und die Vernetzungsdichte individuell einstellen. Auch bei den Sternpolymeren sind Größe, Struktur der Sternarme und Art der funktionellen Endgruppe genau regelbar. Diese neuartigen Polymerarchitekturen lassen sich auf der Basis von Lactonen und Lactiden durch die Ringerweiterungspolymerisation realisieren. Alle Produkte werden im Eintopfverfahren hergestellt und sind biologisch abbaubar, da sie aus aliphatischen Polyestersegmenten bestehen. Biologisch abbaubare Sternpolymere und Netzwerke könnten als *drug delivery systems* Verwendung finden, denn bei diesen Materialien unterscheidet sich das Medikamentenabgabe-Profil vorteilhaft von linearen Polylactonen, Polylactiden oder Copolymeren.

Der folgende Abschnitt stellt zunächst die Synthese neuer spirozyklischer Initiatoren für die Ringerweiterungspolymerisation vor.

3.1 Tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren

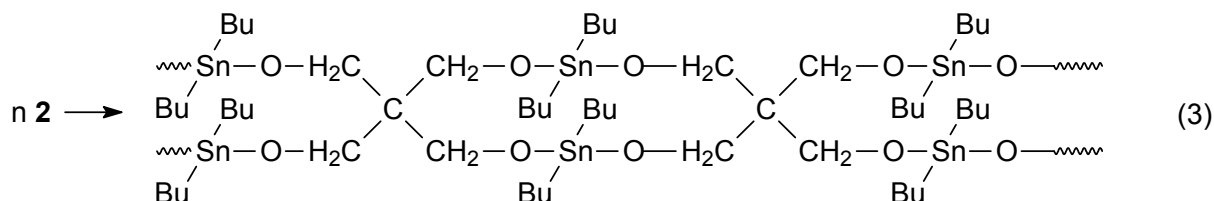
3.1.1 Einführung

Kricheldorf et al. veröffentlichten 1996 ausgehend von Pentaerythritol (**1**) und Dibutylzinnoxid ((Bu₂SnO)_x) eine Synthese zur Herstellung des spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiators **2**. Außerdem wurde der Einsatz dieses Initiators für die Polymerisation von Lactonen zu spirozyklischen Polylactonen (**3**) erforscht (Schema 3-1).^{199,217}



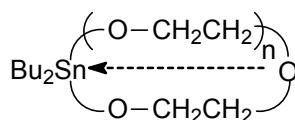
Schema 3-1

Der spirozyklische Initiator **2** ist zwar direkt nach seiner Herstellung in heißem Toluol und Chlorbenzol löslich und für eine Polymerisation verwendbar, jedoch oligomerisiert er bei Abkühlung und fällt aus der Lösung aus (Gl. 3). Dieser Prozess ist irreversibel, wodurch der Initiator schwer zu handhaben und zur Lagerung ungeeignet ist.²¹⁷ Ein Ziel dieser Dissertation war es daher, über ein einfaches Verfahren spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren herzustellen, die leicht in der Handhabung und beständig bei der Lagerung sein würden.



Schema 3-2

Wenn Dibutylzinndimethoxid (Bu₂Sn(OMe)₂) mit verschiedenen Oligoethylenglykolen kondensiert wird, so entstehen zyklische Zinnbisalkoxide der Struktur **4**.²⁰⁸



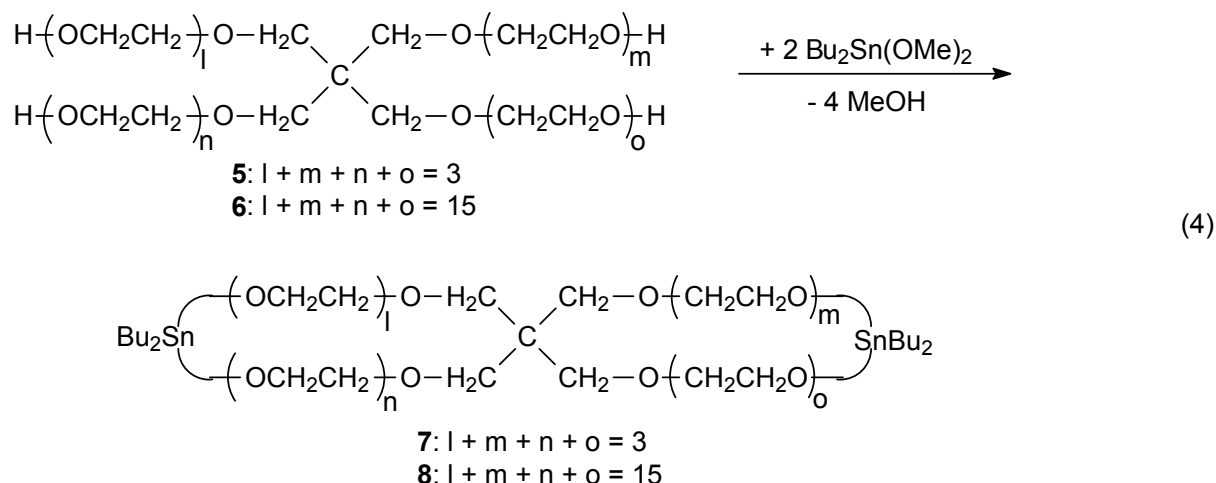
4

Schema 3-3

Durch ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie konnte nachgewiesen werden, dass diese Makrozyklen über intramolekulare Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen (DA) stabilisiert werden (gestrichelter Pfeil in der Verbindung **4**, Schema 3-3) und sich dadurch nicht höhere zyklische oder lineare Oligomere ausbilden.^{208,218} Diese Entdeckung führte zu der Annahme, dass sich aus den hydroxyethylierten Pentaerythritolen **5** und **6**, die deutlich mehr Sauerstoffatome enthalten als Pentaerythritol (**1**), mit Dibutylzinndimethoxid spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren herstellen lassen könnten, die sich ebenfalls durch intramolekulare DA-Wechselwirkungen stabilisieren und eine deutlich geringere Tendenz zur Oligomerisierung zeigen würden als der Spiroinitiator **2**. Durch eine „monomere“ Lösung dieser Initiatoren wäre dann eine einfache Dosierung und Lagerung möglich. Das Ziel für die im Abschnitt 3.1.2 angeführten Versuche war daher, die Realisierbarkeit dieses Konzeptes zu überprüfen.

3.1.2 Zyklisierung hydroxyethylierter Pentaerythritole mit Dibutylzinndimethoxid

Als Ausgangsmaterial zur Herstellung spirozyklischer Zinnalkoxid-Initiatoren dienten zwei verschiedene, kommerziell erworbene hydroxyethylierte Pentaerythritole (**5** und **6**). Das Pentaerythritol **5** enthält durchschnittlich drei Ethylenoxidgruppen pro Molekül, was einem Ethylenoxid-Anteil von 49 mol-% entspricht. Bei dem Pentaerythritol **6** beträgt dieser Anteil durchschnittlich 83 mol-%, dies entspricht 15 Ethylenoxidgruppen pro Molekül. Nach einer azeotropen Trocknung mit Toluol wurden diese Pentaerythritole mit der doppelten molaren Menge an Dibutylzinndimethoxid in absolutem Toluol in einer Kondensationsreaktion bei 140°C Ölbadtemperatur umgesetzt (Gl. 4). Das frei werdende Methanol wurde durch azeotrope Destillation mit Toluol entfernt. Dabei wurde über einen Tropftrichter die entsprechende Menge an Toluol, die durch die Destillation abgeführt wurde, dem Reaktionsgemisch wieder zugetropft; in der Regel waren dies in der Summe 500 – 700 ml Toluol, bis das Methanol aus dem Reaktionsgemisch komplett entfernt war. Der quantitative Umsatz und die Entfernung des Methanols wurde durch ^1H -NMR-Spektroskopie überwacht. Nach Beendigung der Reaktion konnte oberhalb von 100°C eine Gel-freie, klare Lösung niedriger Viskosität der Rohprodukte in Toluol beobachtet werden, die offensichtlich hauptsächlich die Zinn-Spirozyklen **7** und **8** enthielt.



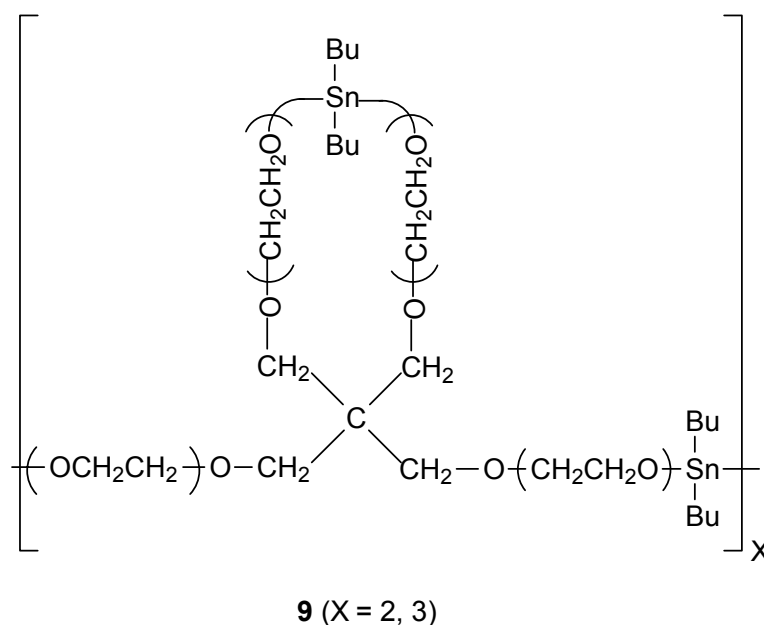
Schema 3-4

Beim Abkühlen der heißen Toluollösungen bildeten sich aus den gelösten Spirozyklen wachsartige Verfestigungen in Form von Gelen aus. Dieser Prozess war reversibel, denn beim erneuten Aufheizen entstanden wieder klare, niedrigviskose Lösungen, auch wenn das Aufheizen erst nach einigen Wochen Lagerung durchgeführt wurde. Diese Beobachtungen lassen sich durch reversible, intermolekulare DA-Wechselwirkungen zwischen Sauerstoffatomen als Donor und Zinnatomen als Akzeptor erklären, die für eine Vielzahl von Zinnalkoxiden bekannt sind.²¹⁹ Ein Polymerisationsprozess wie bei Initiator **2** (Gl. 3) findet dabei nicht statt. Diese Interpretationen werden durch die Erkenntnis gestützt, dass die festen Spirozyklen, die nach dem Abziehen des Toluols im Vakuum verblieben, in polareren Lösungsmitteln als Toluol bei Raumtemperatur löslich waren. Dazu zählten Tetrahydrofuran, Dichlormethan, Chloroform, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Chlorbenzol. In diesen Lösungsmitteln, sowie in heißem Toluol, blieb der „monomere“ Charakter der Spirozyklen erhalten und es fand offensichtlich eine Stabilisierung über intramolekulare DA-Wechselwirkungen zwischen den Zinnatomen und den Sauerstoffatomen der Ethoxygruppen innerhalb eines Moleküls statt.

Da die Herstellung der Spirozyklen auf Gleichgewichtsprozessen basieren, sind die Verbindungen **7** und **8** offensichtlich die thermodynamisch favorisierten Endprodukte der Kondensationsreaktion. Das bedeutet auch, dass die spirozyklischen Verbindungen stabiler sind als die entsprechenden Netzwerke. Dies resultiert aus einer Zunahme an Entropie, die sich durch den Gewinn an Translations- und Rotationsfreiheitsgraden ergibt.

3.1.3 Untersuchung der Reaktionsprodukte durch ^{119}Sn -NMR-Spektroskopie

Es ist wahrscheinlich, dass die aus dem Gleichgewichtsprozess in Gleichung 4 gebildeten Rohprodukte, die sich nicht destillativ oder durch fraktioniertes Fällern reinigen ließen, auch kleine Mengen an dimeren oder trimeren Zinn-Spirozyklen der Struktur **9** enthielten (Schema 3-5), sowie höhere Oligomere. Diese Komponenten zusammen konnten in Lösung weiterhin mit den „monomeren“ Zinn-Spirozyklen im Gleichgewicht stehen. Durch das Auftreten mehrerer Signale in den ^{119}Sn -NMR-Spektren der Verbindungen **7** und **8** wird die Annahme einer Produktverteilung gestützt (Abb. 3-1 und 3-2). Die Breite der Signale lässt sich durch die variable Anzahl an Ethoxygruppen bei den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** erklären. Der Initiator **7** enthält durchschnittlich drei Ethoxygruppen, der Initiator **8** dagegen durchschnittlich 15 Ethoxygruppen pro Molekül. Somit können bei den einzelnen Initiatoren geringfügig unterschiedliche DA-Wechselwirkungen in Abhängigkeit von der Anzahl der Ethoxygruppen innerhalb der Moleküle auftreten.



Schema 3-5

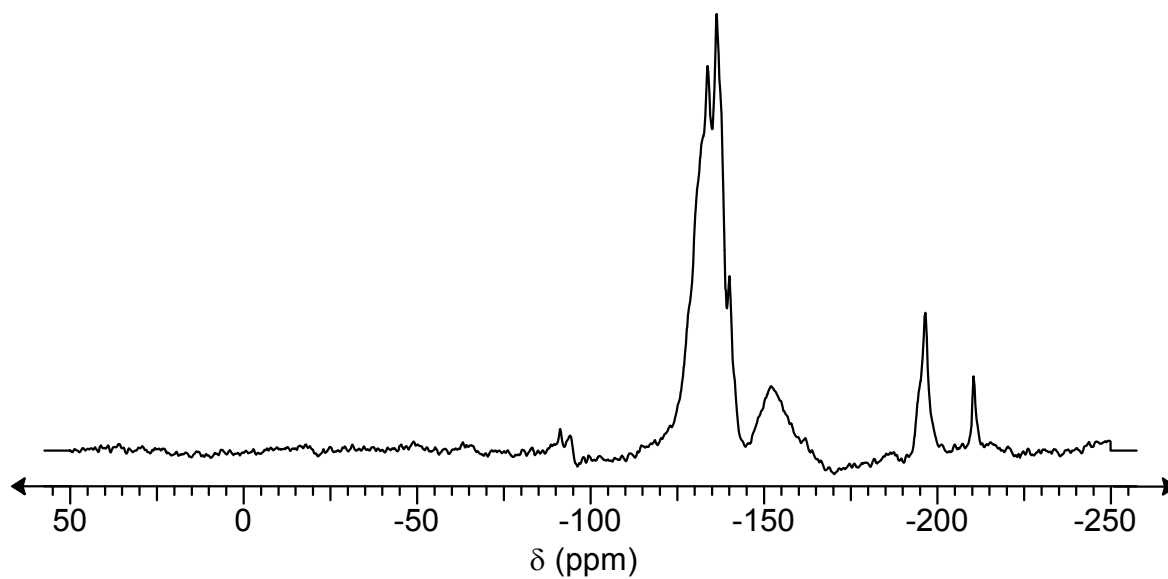


Abb. 3-1: ^{119}Sn -NMR-Spektrum (149,2 MHz) des spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiators 7, gelöst in CDCl_3

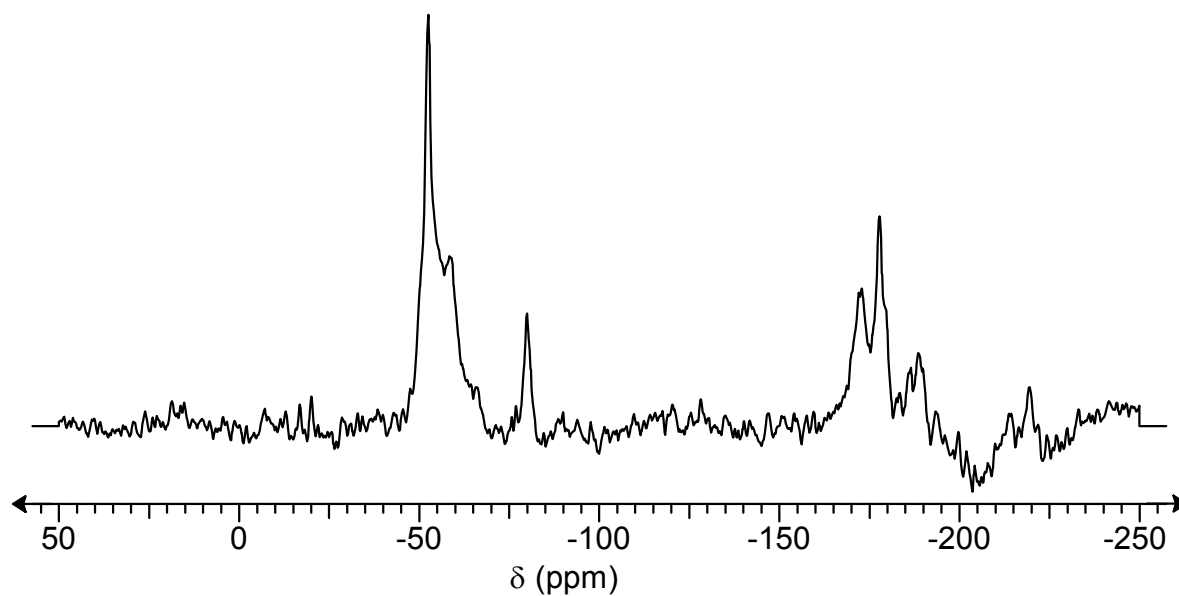
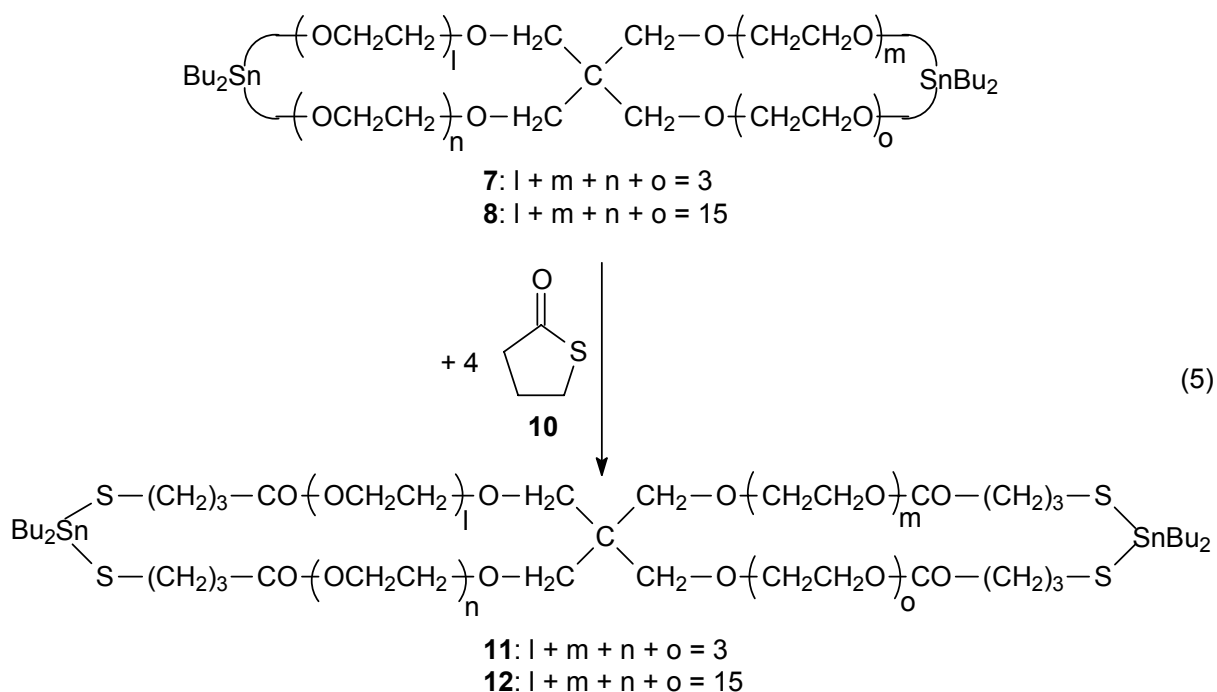


Abb. 3-2: ^{119}Sn -NMR-Spektrum (149,2 MHz) des spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiators 8, gelöst in CDCl_3

3.1.4 Insertion von γ -Thiobutyrolacton zur MALDI-TOF-Charakterisierung

Die hohe Empfindlichkeit der Zinn-Sauerstoff-Bindung hinsichtlich einer hydrolytischen oder alkoholytischen Spaltung machte es unmöglich, die Spirozyklen **7** und **8** durch FAB- oder MALDI-TOF-Massenspektrometrie zu charakterisieren. Die Hydroxygruppen der Standard-Matrixmaterialien führten zu einer Spaltung der Zinn-Sauerstoff-Bindungen des Initiators.²²⁰ Bei MALDI-TOF-Messungen sind die Standard-Matrices z.B. 1,8,9-Trihydroxyanthracen (Dithranol) und Trihydroxybenzophenon. Matrices, die frei von OH-Gruppen sind, wie z.B. Nitroanthracen oder substituierte Benzophenone, können Zinn-Sauerstoff-Bindungen enthaltende Verbindungen nicht aktivieren.¹⁹⁹

Die Verbindungen **7** und **8** reagierten jedoch mit γ -Thiobutyrolacton (γ -TBL, **10**) zu den erweiterten Spirozyklen **11** und **12** (Gl. 5). Für diese Reaktion ist die treibende Kraft die Ausbildung der Zinn-Schwefel-Bindungen, die stabiler sind als Zinn-Sauerstoff-Bindungen. Diese stabileren Spirozyklen **11** und **12** waren außerdem weniger hydrolyseempfindlich, wodurch MALDI-TOF-Messungen durchgeführt werden konnten. Die Reaktion des spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiators **2** mit γ -TBL wurde von Kricheldorf et al. bereits eingehend untersucht. Diesen Untersuchungen nach wird γ -TBL in alle vier aktiven Zinn-Sauerstoff-Bindungen nahezu quantitativ eingebaut, wobei das entstehende Produkt ebenso wie der Ausgangsstoff einen monomeren Charakter hat.^{199,217}



Schema 3-6

Obwohl γ -TBL (**10**) im leichten Überschuss zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde, konnte in jede der vier Zinn-Sauerstoff-Bindungen jeweils nur ein γ -TBL insertiert werden, weil dieses unter Normaldruck aus thermodynamischen Gründen nicht polymerisiert (die freie Reaktionsenthalpie ΔG° ist positiv). Die Insertion von γ -TBL wurde mit Hilfe der ^1H -NMR-, ^{13}C -NMR- und ^{119}Sn -Spektroskopie überwacht, da sich charakteristische Veränderungen chemischer Verschiebungen ergaben:

Die ^1H -NMR-Spektren zeigten eine Verkleinerung des S-CH_2 -Signals des γ -TBL bei 3,42 ppm, verbunden mit der Ausbildung eines Sn-S-CH_2 -Signals bei 2,75 ppm. Die OCH_2 -Protonen des Initiators absorbierten zwischen 3,6 und 3,9 ppm. Durch die Insertion des γ -TBL (**10**) erfuhren die acylierten Protonen OC-OCH_2 der Ethoxygruppen des Initiators eine Tieffeldverschiebung auf 4,23 ppm. Die Auswertung der Spektren ließ einen quantitativen Einbau des γ -TBL in alle vier Zinn-Sauerstoff-Bindungen der Spiroinitiatoren erkennen, da das Verhältnis der γ -TBL-Einheiten zu der Pentaerythritol-Einheit genau 4:1 betrug.

Die ^{13}C -NMR-Spektren bewiesen sowohl die Verkleinerung des S-CO -Signals des γ -TBL bei 209 ppm als auch die Entstehung eines Signals bei 174 ppm, eine Position, die typisch für aliphatische Ester ist.

In den ^{119}Sn -Spektren verschwanden die zwischen -50 und -250 ppm liegenden Signale, die auf Sn-O -Bindungen zurückzuführen sind. Parallel dazu bildeten sich Signale aus, die im Bereich $+150$ bis $+50$ ppm liegen und auf Sn-S -Bindungen schließen lassen.

Abbildung 3-3 zeigt einen Ausschnitt des MALDI-TOF-Spektrums des durch γ -TBL-Einheiten erweiterten Spirozyklus **12**. Die abgebildeten Signale sind durch das Überlappen der Zinn- und Kohlenstoffisotope relativ breit (Zinn hat 10 natürliche Isotope⁵) und liegen jeweils um 44 Masseneinheiten auseinander, was auf die variable Anzahl der Ethoxygruppen zurückzuführen ist. Neben den Hauptsignalen, die der Verbindung A_x bzw. **12** zugeordnet werden können, sind schwächere Massenpeaks einer Verbindung zu erkennen, die teilweise hydrolysiert ist und dadurch nur drei γ -TBL-Einheiten enthält. Diese als B_y identifizierte Struktur wird durch eine Analyse der ^1H -NMR-Spektren der Verbindungen **11** und **12** bekräftigt. Demnach beträgt der durchschnittliche Veresterungsgrad zwischen den γ -TBL-Einheiten und den Ethoxygruppen der Pentaerythritol-Einheit etwa 90%. Auch das ^{119}Sn -Spektrum der Verbindung **12** unterstützt die als B_y bezeichnete Struktur, da in diesem Spektrum zwei Signale im positiven ppm-Bereich zu finden sind. Das durch die $\text{S-Sn}(\text{Bu})_2\text{-S}$ -Einheit gebildete Hauptsignal liegt bei $+129,2$ ppm. Weiterhin tritt ein kleines Signal bei $+61$ ppm auf, welches auf eine Atomgruppe schließen lässt, in der das Zinn an nur ein Schwefelatom gebunden ist.

Das Massenspektrum der Verbindung **12** zeigt auch Peaks höherer Oligomere, die nicht detailliert analysiert wurden.

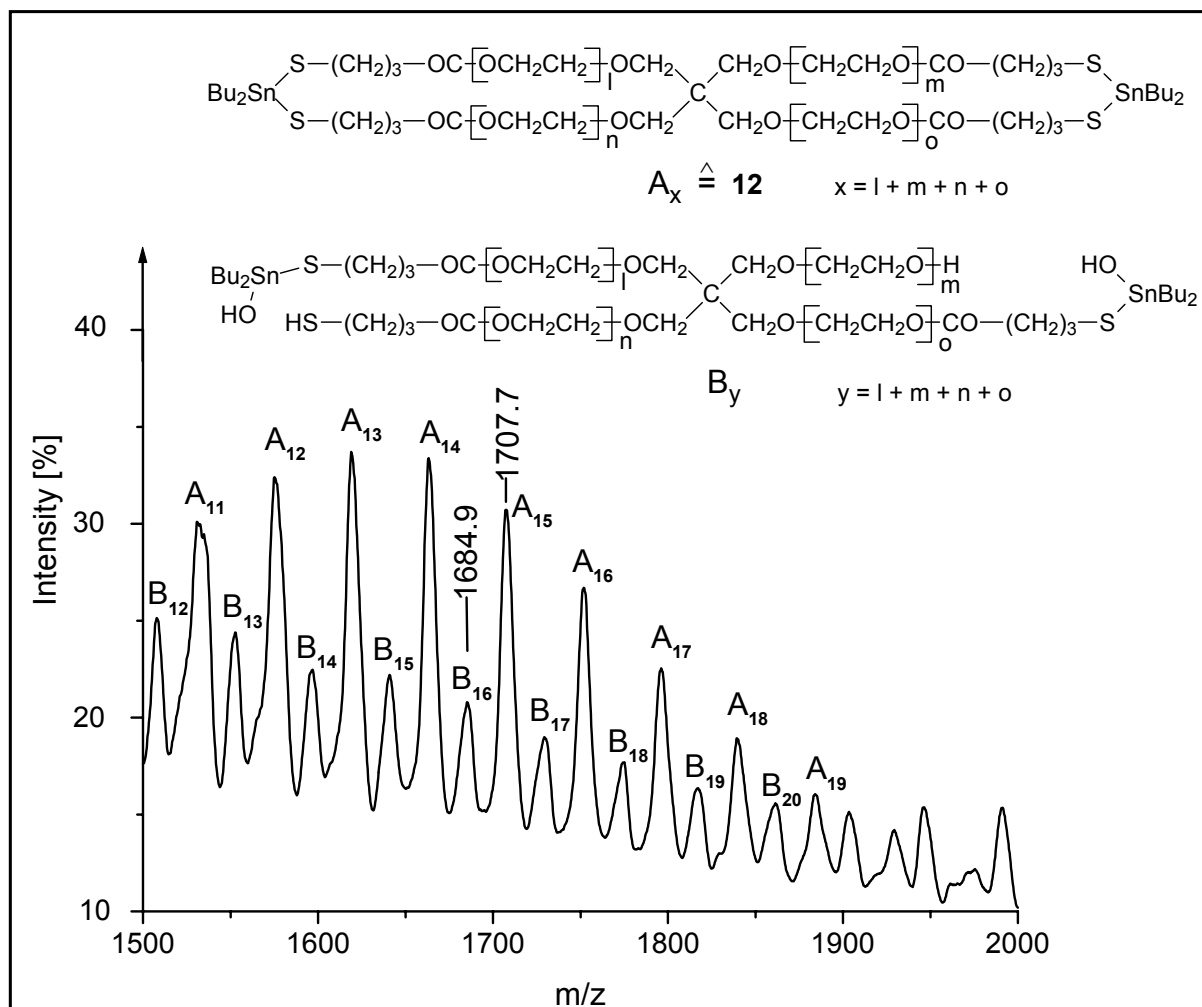


Abb. 3-3: MALDI-TOF-Massenspektrum von 12 und gebildeter Nebenprodukte

3.1.5 Zusammenfassung

Zwei spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren (**7** und **8**) konnten aus hydroxyethylierten Pentaerythritolen (**5**, **6**) und Dibutylzinndimethoxid hergestellt werden. Diese Initiatoren entstanden als thermodynamisch favorisierte Endprodukte der zur Herstellung angewendeten Kondensationsmethode und waren stabiler als die entsprechenden Netzwerke. Sie wurden durch intramolekulare DA-Wechselwirkungen stabilisiert und konnten in gelöster Form in vielen polaren, aprotischen Lösungsmitteln gelagert werden. Die ^{119}Sn -NMR-Spektren wiesen auf eine Produktverteilung hin. Durch die gezielte Insertion von γ -Thiobutyrolacton ließen sich die Initiatoren mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie charakterisieren, wobei sich das gewünschte, spirozyklische Produkt einwandfrei nachweisen ließ.

Im Abschnitt 3.2 wird beschrieben, wie die spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiatoren **7** und **8** zur Polymerisation von Lactonen verwendet werden konnten, um biologisch abbaubare, sternförmige Polyester zu synthetisieren. Abschnitt 3.3 berichtet über die Herstellung von Netzwerken, ausgehend von den Initiatoren **7** und **8**.

3.2 Sternförmige, funktionalisierte Polylactone durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren

3.2.1 Einführung

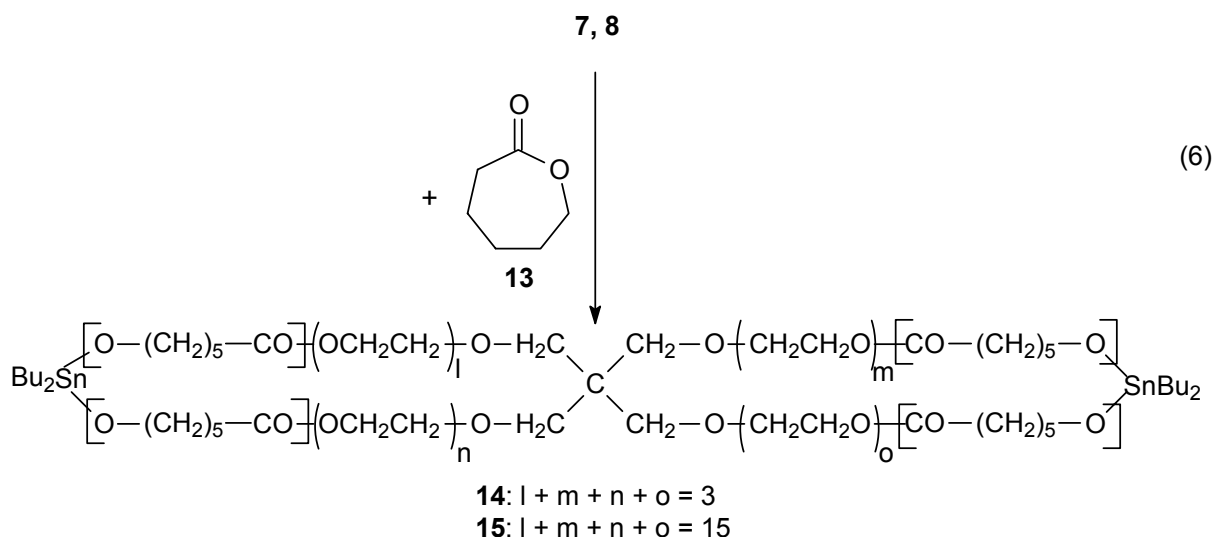
Nach der in Abschnitt 3.1 beschriebenen erfolgreichen Synthese der spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiatoren **7** und **8** war es erforderlich, deren Eignung für die Ringerweiterungspolymerisationen von Lactonen zu untersuchen. Die bei erfolgreicher Polymerisationen gebildeten spirozyklischen Polylactone sollten in einem unmittelbar folgenden Kondensationsschritt mit monofunktionellen Acylierungsreagenzien geöffnet werden, um auf diese Art im Eintopfverfahren Sternpolymere mit funktionellen Endgruppen zu erhalten. Diese Sternpolymere wären biologisch abbaubar, da die Sternarme aus aliphatischen Polyestereinheiten bestehen würden (vgl. Abschnitt 1.1.1 und 1.1.2).

Folgende Variationen an sternförmigen, aliphatischen Polyestern oder Polycarbonaten wurden in der Vergangenheit von verschiedenen Forschungsgruppen synthetisiert:

- Lactone, Lactide oder zyklische Carbonate wurden mit Hilfe von Zinnverbindungen, u.a. Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat), als Katalysatoren an Pentaerythritol (**1**) oder andere multifunktionelle Alkohole polymerisiert. Die Sternarme ließen sich je nach Herstellungsmethode als Homopolymer, Blockcopolymer oder statistisches Copolymer gestalten.^{77,221-230}
- Amphiphile Blocksterncopolymere aus PCL, PEG und PS wurden hergestellt.^{231,232}
- Dendrimere wurden in einer Zinn(II)-bis-(2-ethylhexanoat) katalysierten Synthese von ϵ -CL und Hexahydroxy-Einheiten in mehreren Syntheseschritten hergestellt.²³³
- Hyperbranched Blocksternpolymere mit 52 Sternarmen wurden durch eine zinnkatalysierte Polymerisation von ϵ -CL mit einem Hyperbranched Polyglycerin dargestellt.²³⁴
- Fumarsäure, Pentaerythritol und ϵ -CL als metallfreies Initiator/Katalysator-Polymerisationssystem diente zur Herstellung biologisch abbaubarer Polylacton-Sterne.²³⁵
- Kricheldorf et al. stellten 1996 aus dem Spiroinitiator **2** mit Lactonen spirozyklische Polylactone (**3**) her. Diese konnten durch Methanolyse der Zinn-Sauerstoff-Bindung in Sternpolymere mit freien Hydroxygruppen transformiert werden. Alternativ wurde die Dibutylzinnguppe selektiv mit 1,2-Dimercaptoethan entfernt, wobei ebenfalls Sternpolymere mit freien Hydroxygruppen entstanden. Obwohl sich die Synthesen zwar im Eintopfverfahren durchführen ließen, wirkte sich die schlechte Handhabbarkeit des Initiators **2** nachteilig aus (vgl. Abschnitt 3.1.1).²¹⁷

3.2.2 Reaktionszeit-Messungen für ϵ -Caprolacton mit spirozyklischen Initiatoren

Zunächst mussten die erforderlichen Reaktionszeiten für Ringerweiterungspolymerisationen von ϵ -Caprolacton (ϵ -CL, **13**) mit den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** ermittelt werden, die für nahezu quantitative Umsätze notwendig sind (Gl. 6), bevor Sternpolymere synthetisiert werden konnten.



Schema 3-7

Die Reaktionszeit-Messungen wurden mit Hilfe von Substanzpolymerisationen bei 60°C durchgeführt. Nach Vorheizen des ϵ -CL (**13**) im Reaktionsgefäß wurden der Initiator **7** bzw. **8** als 0,2 molare Lösung in 1,1,2,2-Tetrachlorethan zügig zum flüssigen Lacton gespritzt und vermischt. Der Reaktionsverlauf wurde mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie verfolgt, indem das Triplett der OC-CH₂-Gruppe beobachtet wurde. Für das Monomer ϵ -CL liegt dieses Signal bei 2,63 ppm und für das makrozyklische Polycaprolacton (PCL) bei 2,32 ppm. Aus diesen Integralen wurde der Umsatz für die Zeitpunkte der Stichprobenentnahme berechnet (Gl. 7).

$$U[\%] = \frac{I_{PCL}}{I_{PCL} + I_{\epsilon-CL}} \cdot 100 \quad (7)$$

U = Umsatz; I_{PCL} = Zahlenwert für das Integral der OC-CH₂-Gruppe von Polycaprolacton; $I_{\epsilon-CL}$ = Zahlenwert für das Integral der OC-CH₂-Gruppe von ϵ -CL.

Aus den nach Gl. 7 errechneten Umsätzen ließen sich für die Initiatoren **7** und **8** folgende Zeit-Umsatz-Kurven erstellen:

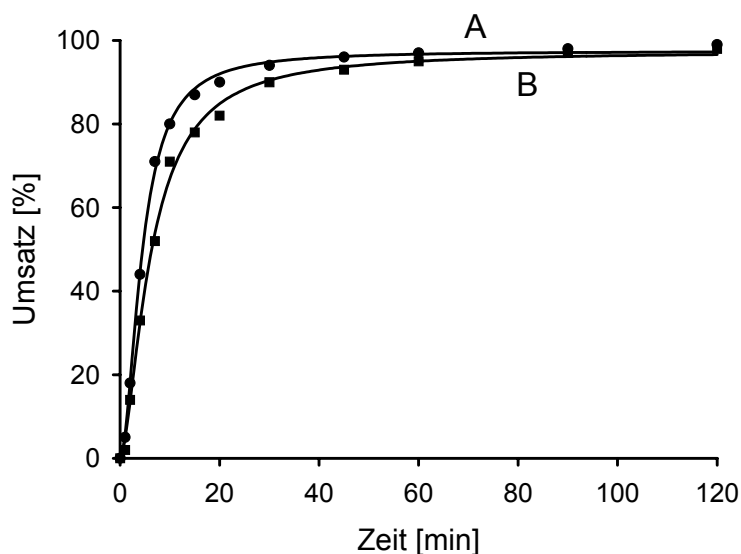


Abb. 3-4: Zeit-Umsatz-Kurven der durch den spirozyklischen Initiator 7 initiierten Polymerisation von ϵ -CL in Substanz bei 60°C
A) M/I = 20; B) M/I = 100

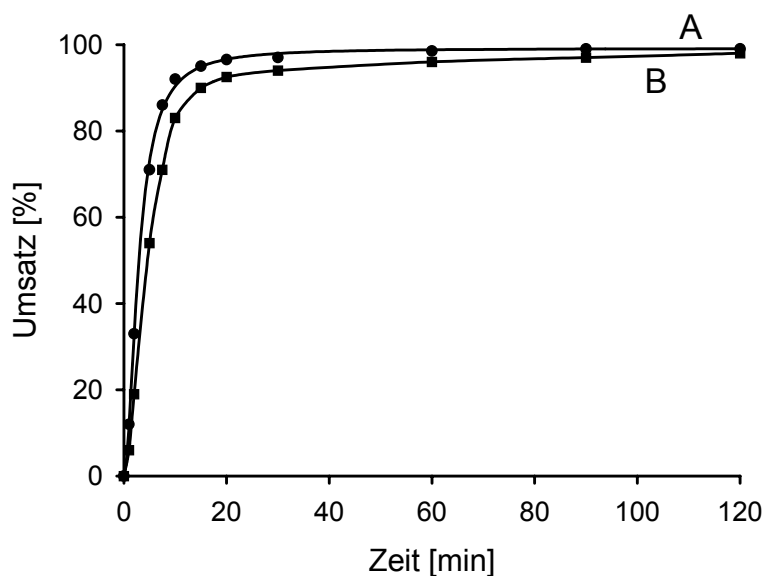


Abb. 3-5: Zeit-Umsatz-Kurven der durch den spirozyklischen Initiator 8 initiierten Polymerisation von ϵ -CL in Substanz bei 60°C
A) M/I = 20; B) M/I = 100

Die Reaktionsgeschwindigkeiten der spirozyklischen Initiatoren waren nach den oben aufgeführten Ergebnissen hoch, denn schon nach einer Stunde konnten für die gegebenen M/I-Verhältnisse Umsätze von deutlich mehr als 95% beobachtet werden. Ähnlich hohe Reaktionsgeschwindigkeiten wurden bei der Polymerisation von ϵ -CL (**13**) mit 2,2-Dibutyl-2-

stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, **53**; vgl. Abschnitt 1.3.2.2) erreicht.^{200,218} Nach den obigen Abbildungen sinkt die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigendem M/I-Verhältnis. Dies ist auch nach der allgemeinen Polymerisationskinetik zu erwarten, da sich mit sinkender Initiatorkonzentration die Startreaktion der Polymerisation verlangsamt (Gl. 8), und mit der daraus resultierenden geringeren Konzentration an wachsenden Polymerketten verlangsamt sich auch die Wachstumsgeschwindigkeit (Gl. 9).⁹²

$$v_{\text{st}} = k_{\text{st}} \cdot [I] \cdot [M] \quad (8)$$

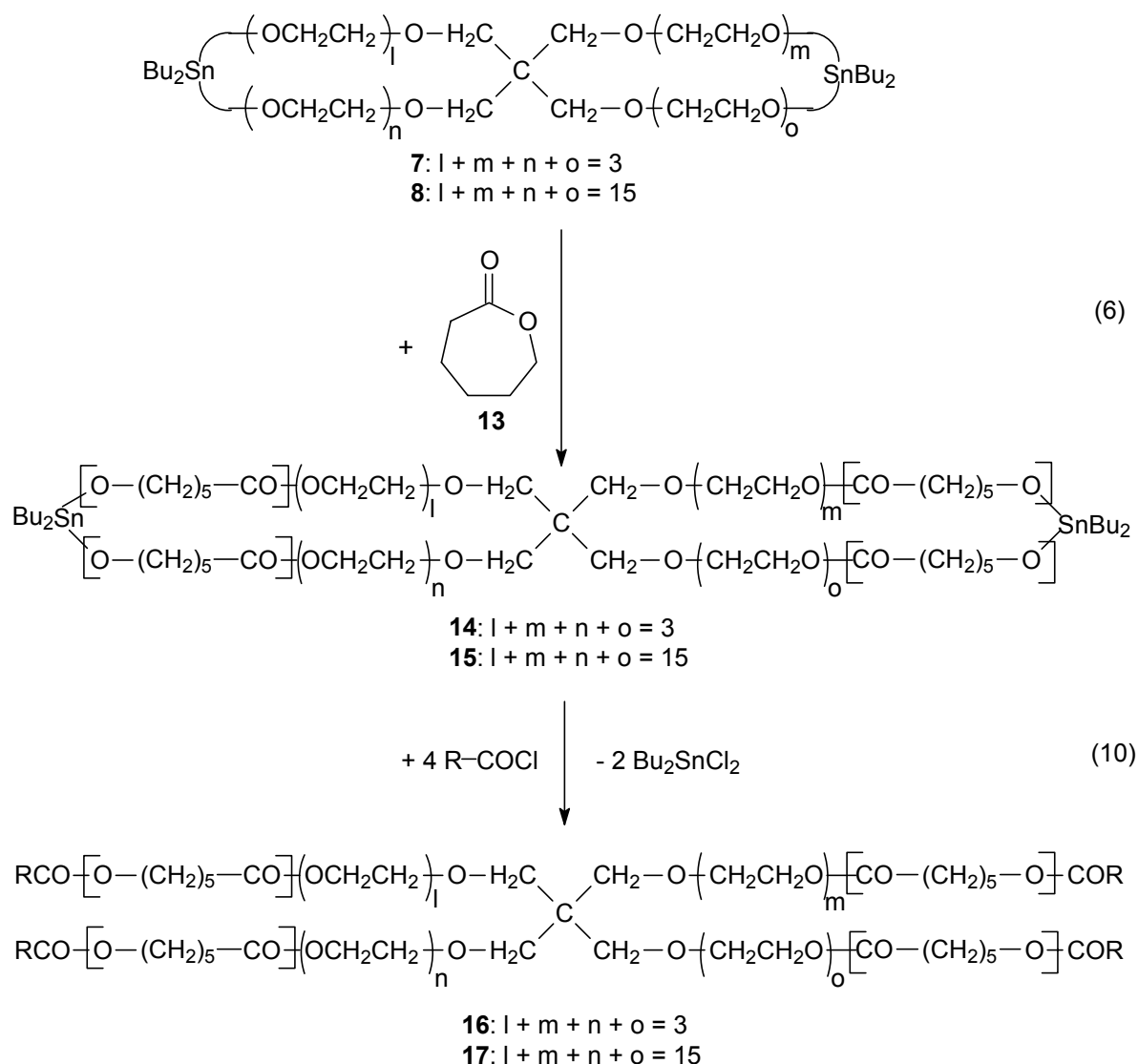
$$v_{\text{w}} = k_{\text{w}} \cdot [I-M_n] \cdot [M] \quad (9)$$

v_{st} , v_{w} = Start- bzw. Wachstumsgeschwindigkeit; k_{st} , k_{w} = Geschwindigkeitskonstante der Start- bzw. Wachstumsreaktion; $[I]$, $[M]$ = molare Konzentration von Initiator bzw. Monomer, $[I-M_n]$ = molare Konzentration der wachsenden Polymerkette.

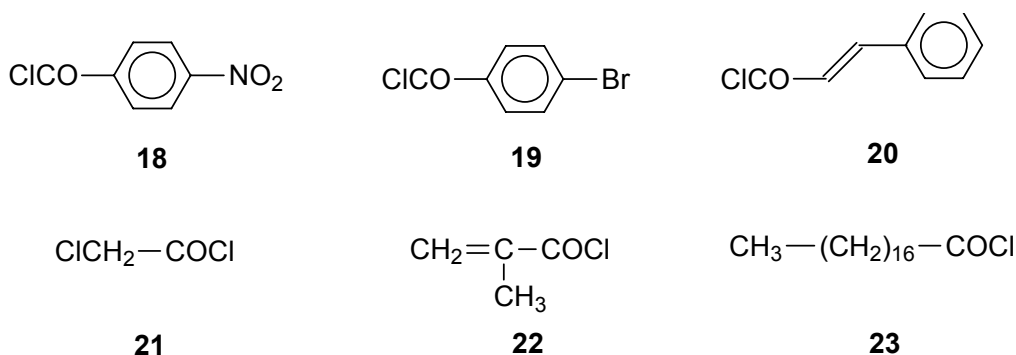
Auffällig ist jedoch in Abb. 3-4 und 3-5, dass die Reaktionsgeschwindigkeit bei einem M/I-Verhältnis von 100 nur geringfügig langsamer ist als bei einem M/I-Verhältnis von 20. Somit genügen bei der Substanzpolymerisation von ϵ -CL mit den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** zur Herstellung der Sternpolymere zwei Stunden Reaktionszeit bei 60°C. Dies gilt für M/I-Verhältnisse zwischen 20 und 100 bei einem Zielumsatz von mehr als 98%. Reaktionszeiten von zwei Stunden sind für einfache Zinnalkoxidzyklen typisch und gelten für eine große Anzahl solcher Systeme, wie eine Studie zeigt, die von Kricheldorf et al. im Jahr 2001 veröffentlicht wurde.²³⁶ Eine Optimierung der Reaktionsbedingungen ist nicht nur notwendig, um die minimale, für hohe Umsätze notwendige Reaktionszeit zu finden, sondern auch, um zu lange Reaktionszeiten zu vermeiden. Bei langen Reaktionszeiten entstehen durch *back-biting* Kettenabbau größere Mengen an zyklischen Oligolactonen vgl. Abschnitt 1.3.2.2).²⁰⁰

3.2.3 Funktionalisierte Sternpolymere aus Poly(ϵ -caprolacton)

Ziel war es, im Eintopfverfahren verschiedenartig funktionalisierte Sternpolymere herzustellen (Schema 3-8). Dazu wurde zunächst die Ringerweiterungspolymerisation von ϵ -CL (**13**) durch die Initiatoren **7** bzw. **8** eingeleitet (Gl. 6). Nach Umsetzung der Lactone erfolgte dann in situ eine Acylierung der spirozyklischen Polylactone, wodurch Sternpolymere entstanden, die funktionelle Endgruppen trugen (**16**, **17**, **25**, **26**). Diese Acylierung war ein Kondensationsschritt, bei dem das durch den Initiator in das Polymer eingebrachte Zinn als Kondensationsprodukt wieder freigesetzt wurde. Für diesen Reaktionsschritt wurden sowohl Carbonsäurechloride (Gl. 10) als auch 4-Chlorthiophenylester von Aminosäuren wie z.B. **27** und **28** verwendet, deren Aminogruppe geschützt war (Gl. 11).

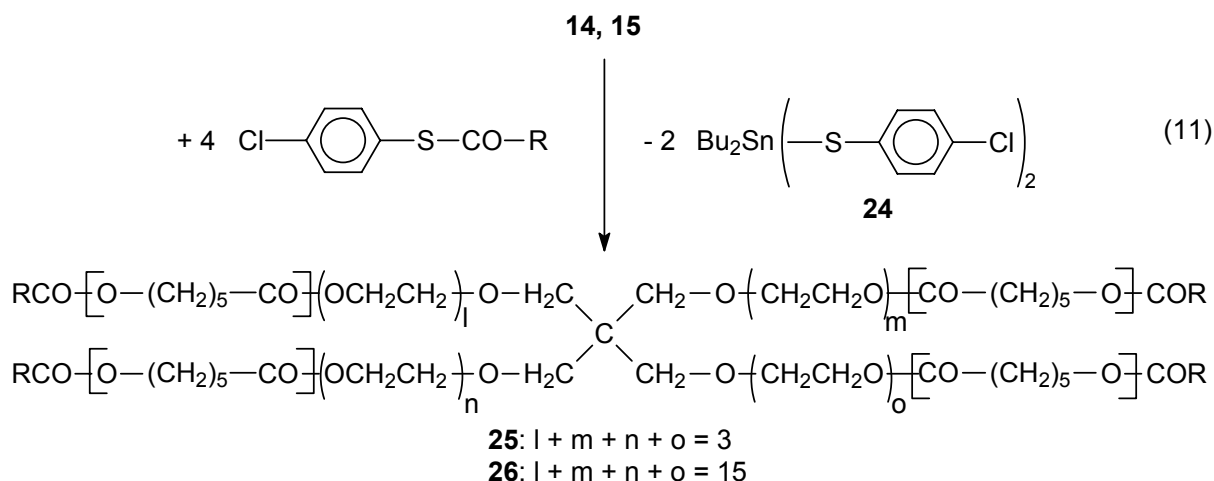
**Schema 3-8**

Folgende Säurechloride wurden bei dem Kondensationsschritt von Gl. 10 eingesetzt: 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**), 4-Brombenzoylchlorid (**19**), trans-Zimtsäurechlorid (**20**), Chloracetylchlorid (**21**), Methacrylsäurechlorid (**22**) und Stearinsäurechlorid (**23**).

**Schema 3-9**

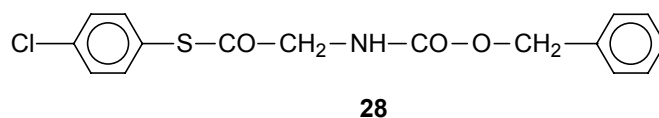
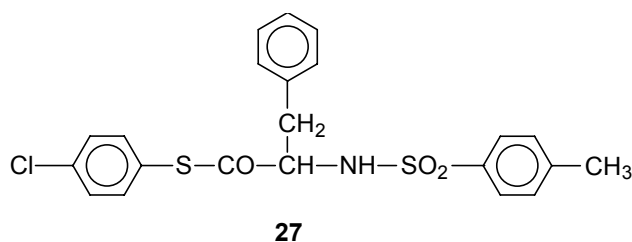
Durch den Einsatz der obigen Säurechloride reagierten die Dibutylzinnguppen der spirozyklischen Polylactone **14** und **15** bei der Kondensation von Gl. 10 zu Dibutylzinndichlorid (Bu_2SnCl_2), das beim anschließenden Ausfällen des Polymers aus Methanol oder Diethylether gelöst blieb und somit einfach abgetrennt werden konnte.

Säurechloride und Anhydride von α -Aminosäuren sind aufgrund ihrer Instabilität nicht herstellbar. Zur Funktionalisierung der spirozyklischen Polylactone mit Aminosäuren wurden daher zwei verschiedene α -Aminosäurethioarylester verwendet. Diese waren in einfacher Weise synthetisierbar und kristallisierten gut. Ferner waren sie für die Acylierung reaktiv genug, denn Zinn-Schwefel-Bindungen sind stabiler als Zinn-Sauerstoff-Bindungen und werden daher bevorzugt gebildet (vgl. Abschnitt 3.1.4). 4-Chlorthiophenylester von N-geschützten Aminosäuren oder Dipeptiden wurden von Kricheldorf et al. bereits dazu verwendet, telechele Oligolactone herzustellen, die zwei Aminosäure- oder Peptidengruppen trugen.²¹² Die Funktionalisierung der spirozyklischen Polylactone mit α -Aminosäurethioarylestern ist in Schema 3-10 skizziert.



Schema 3-10

Folgende zwei Aminosäurethioester wurden für Gl. 11 eingesetzt: N-(p-Toluolsulfonyl)-*D,L*-phenylalanin-(p-chlorthiophenyl)-ester (**27**), dessen Herstellung im experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben ist, und N-(benzyloxycarbonyl)-glycin-(p-chlorthiophenyl)-ester (**28**), dessen Synthese von Kricheldorf et al. im Jahr 1999 publiziert wurde.²¹² Die p-Toluolsulfonyl- wird abgekürzt als Tosylat-Schutzgruppe (Tosyl) bezeichnet und die Benzyloxycarbonyl- als Z-Schutzgruppe.

**Schema 3-11**

Bei der Kondensation der zinnhaltigen, spirozyklischen Polylactone **14** oder **15** mit den Aminosäurethioarylestern **27** oder **28** bildete sich Dibutylzinn-bis-(p-chlorphenylsulfid) (Gl.11, **24**). Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass Zinn-Schwefel-Bindungen stabiler und energieärmer sind als Zinn-Sauerstoff-Bindungen (vgl. Abschnitt 3.1.4). Beim Ausfällen der Sternpolymere aus Methanol blieb diese Zinn-Schwefel-Verbindung (**24**) gelöst und wurde von den Polymeren abgetrennt.

Alle Polymerisationen wurden in Anlehnung an die Ergebnisse aus Abschnitt 3.2.2 in Substanz bei 60 oder 80°C in einem kleinen Glasreaktor durchgeführt. Dazu wurden die Initiatoren **7** bzw. **8** als 0,2 molare Lösung in 1,1,2,2-Tetrachlorethan nach Vorheizen des ϵ -CL im Reaktionsgefäß zügig zum flüssigen Lacton gespritzt und vermischt (Gl. 6). Zur Funktionalisierung der Polylactone wurden nach einer Reaktionszeit von 3 bis 4 Stunden die Säurechloride bzw. Aminosäurethioarylester im Überschuss als Feststoff zugegeben (Gl. 10, 11). Im Falle der Säurechloride blieb die zuvor gewählte Temperatur konstant, wohingegen sie bei den Aminosäurethioarylestern auf 110°C erhöht wurde. (Zahlreiche Beispiele für die Reaktion zinnhaltiger Makrozyklen mit Thioarylestern von Kricheldorf et al. belegen die Notwendigkeit einer Reaktionstemperatur von mindestens 110°C für einen nahezu quantitativen Umsatz.^{212,237}) Für die Acylierung mit Säurechloriden wurde eine Reaktionszeit von 4 bis 12 Stunden gewählt und für die Acylierung der Aminosäurethioarylestern eine Dauer von 16 Stunden. Mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie ließ sich über die Kontrolle der Polymerendgruppen zeigen, dass eine Erhöhung der Reaktionszeiten keine Verbesserung des Acylierungsgrades mit sich brachte.

Säurechloride und Aminosäurethioarylester wurden im Überschuss zugegeben, um eine möglichst quantitative Umsetzung der spirozyklische Polylactone **14** und **15** in vierarmige Sternpolymere mit funktionellen Endgruppen zu erreichen (**16**, **17**, **25**, **26**). Dabei fiel auf, dass bei der Acylierung des spirozyklischen Polylactons **14** mit den Säurechloriden 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**) und Methacrylsäurechlorid (**22**) trotz eines hohen Überschusses kein zufriedenstellender Umsetzungsgrad erreicht werden konnte. Eine Wiederholung dieser Experimente unter Zugabe von Pyridin als Acylierungskatalysator lieferte dagegen höhere Acylierungsgrade. Pyridin ist dafür bekannt, Säurechloride und Anhydride - jedoch nicht

Ester - durch eine heterolytische Spaltung der CO-X-Bindung zu aktivieren. In Übereinstimmung mit diesem Mechanismus brachte die Zugabe von Pyridin bei der Acylierung mit Aminosäurethioarylestern keine Vorteile mit sich.

Das Ausmaß der Acylierung wurde für alle Polylactone durch eine Endgruppenanalyse mittels der ^1H -NMR-Spektroskopie erfasst. Abb. 3-6 und 3-7 zeigen dazu exemplarisch Ausschnitte von den ^1H -NMR-Spektren der Sternpolymere **16b** und **17b**. Die CH_2 -Signale der zentralen Pentaerythritol-Einheit und die der funktionellen Endgruppen sind dabei klar zu erkennen und erlaubten eine Quantifizierung des Funktionalisierungsgrades.

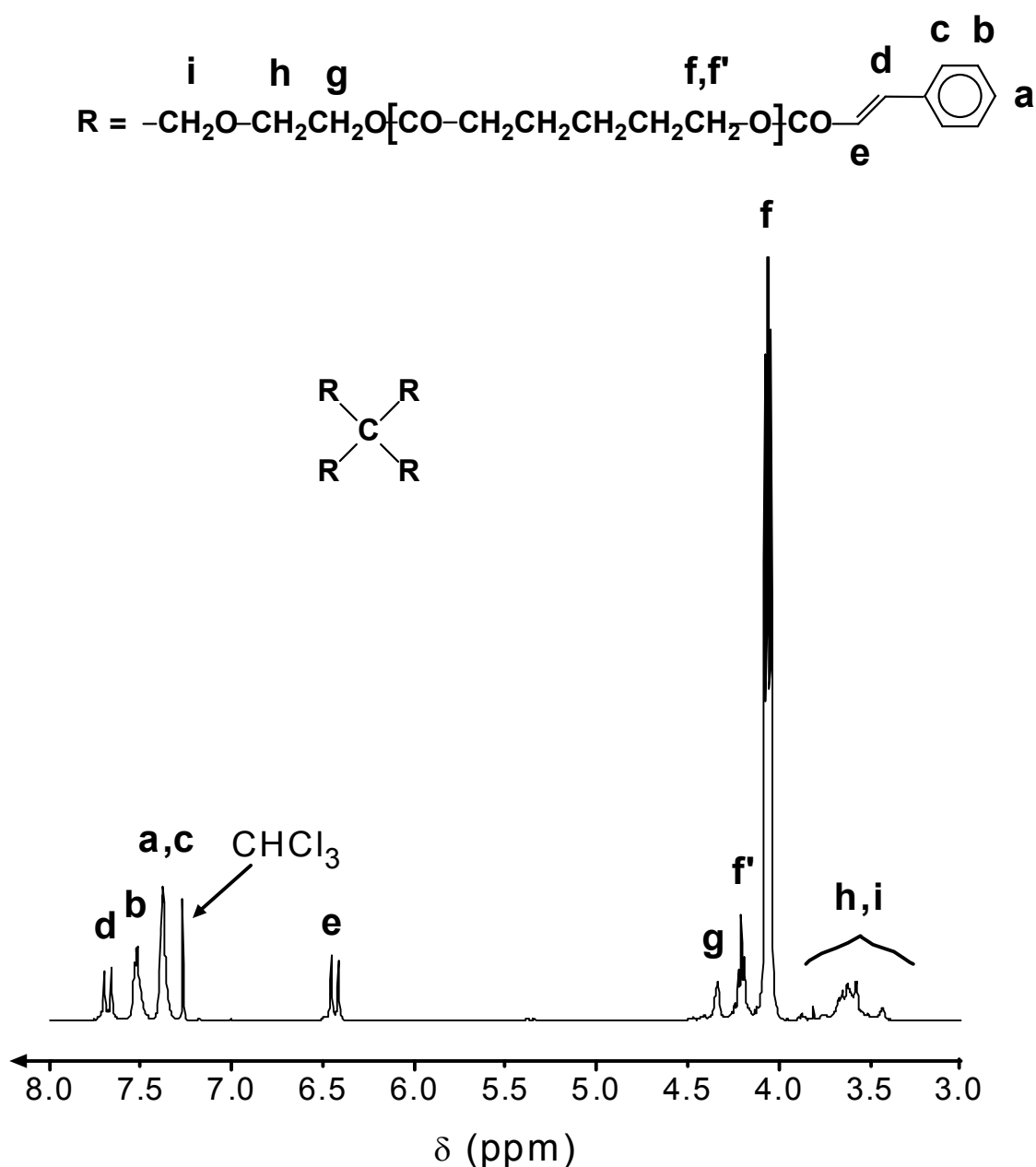


Abb. 3-6: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des sternförmigen Polylactons **16b** in CDCl_3/TMS

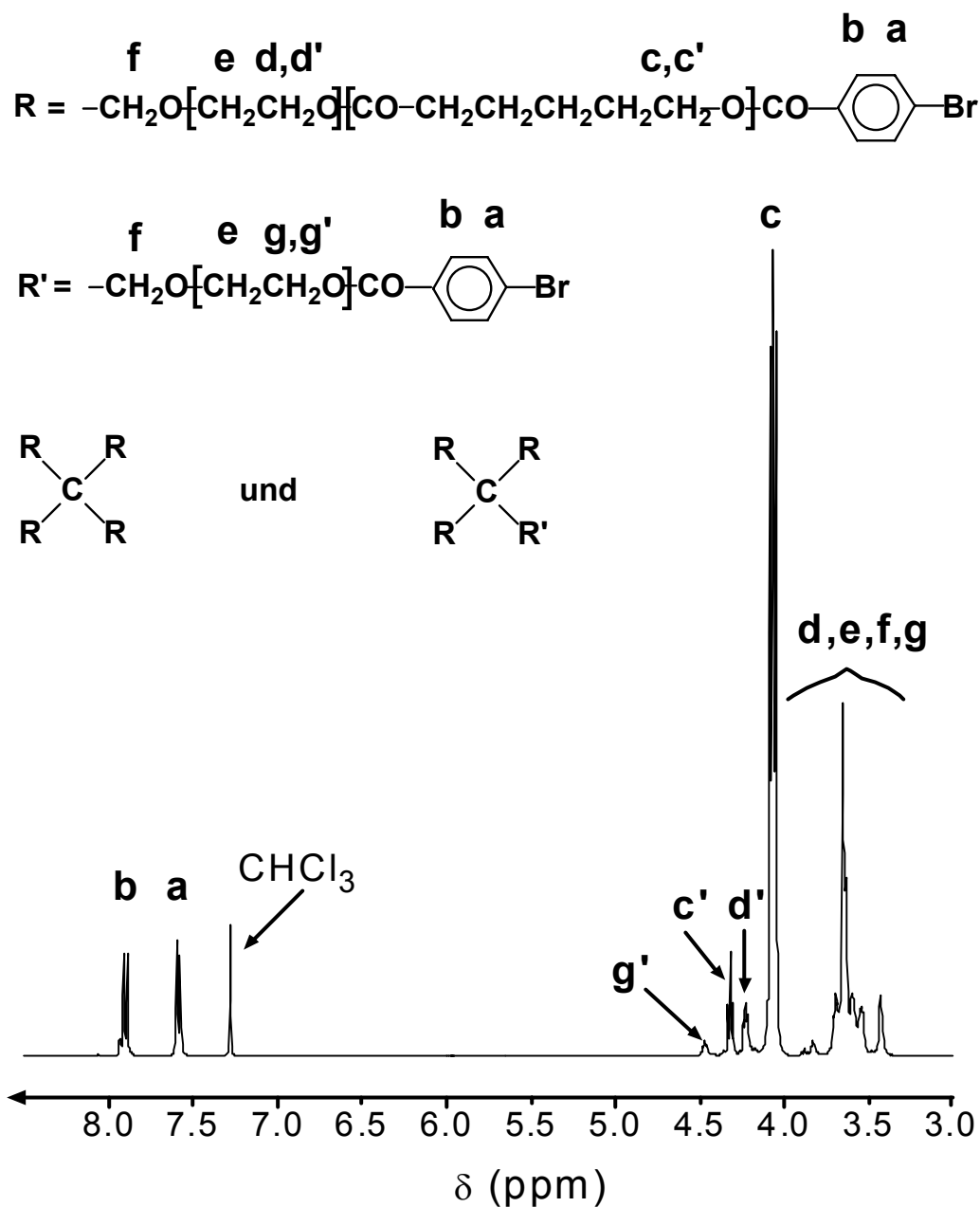


Abb. 3-7: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des sternförmigen Polylactons 17b in CDCl_3/TMS

Neben dem Funktionalisierungsgrad lässt sich aus den ^1H -NMR-Spektren die Zusammensetzung der synthetisierten sternförmigen Polylactone berechnen, d.h. das Verhältnis der Caprolacton-Struktureinheiten zu der zentralen hydroxyethylierten Pentaerythritol-Einheit. Die Zusammensetzung ist identisch mit dem Polymerisationsgrad, da nur eine Pentaerythritol-Einheit in jedem Polymer vorhanden sein kann, vorausgesetzt es fanden bei der Polymerisation und bei der Acylierung keine Nebenreaktionen wie beispielsweise Umesterungen statt. In Abb. 3-8 ist exemplarisch das ^1H -NMR-Spektrum des

sternförmigen Polylactons **26a** für den gesamten Signalbereich abgebildet. Die CH₂-Gruppen der zentralen Pentaerythritol-Einheit und die der Caprolacton-Einheiten sind dabei gut separier- und integrierbar und ermöglichen es, den Polymerisationsgrad bzw. die Zusammensetzung der sternförmigen Polymere zu bestimmen.

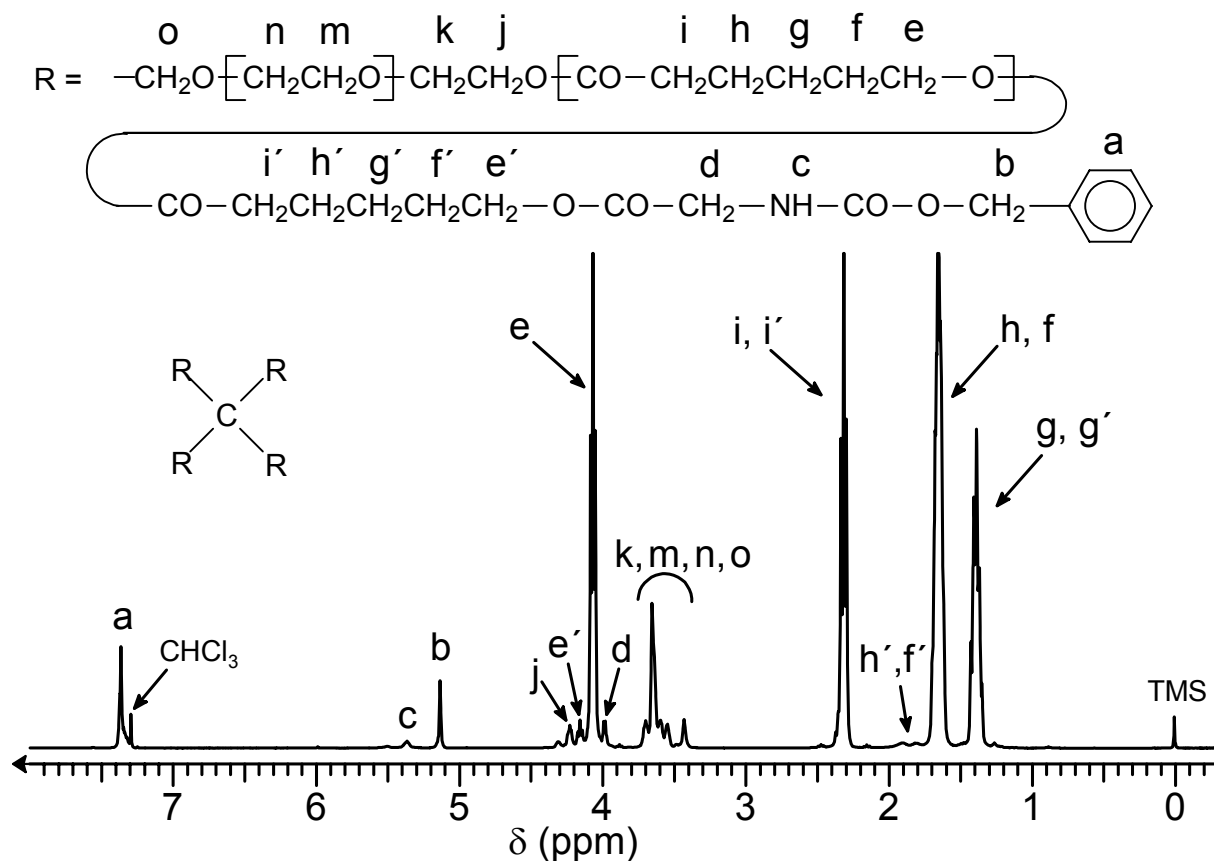
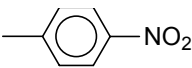
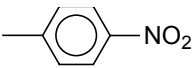
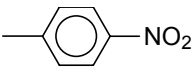
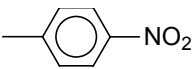
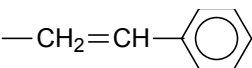
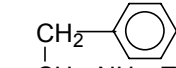


Abb. 3-8: ¹H-NMR-Spektrum (400 MHz) des sternförmigen Polylactons **26a** in CDCl₃/TMS

Die Reaktionszeiten und Reaktionstemperaturen, die prozentualen Überschüsse der Acylierungsreagenzien und die Ausbeuten der isolierten Sternpolymere sind in den Tabellen 3-1 und 3-3 aufgeführt. Die Tabellen 3-2 und 3-4 fassen alle aus den ¹H-NMR-Spektren ermittelten Strukturparameter, sowie die Schmelzpunkte und Viskositäten der verschiedenen sternförmigen Polylactone zusammen.

Die Aufgliederung der vier Tabellen ist derart gestaltet, dass sich die Tabellen 3-1 und 3-2 nur auf die durch den spirozyklischen Initiator **7** synthetisierten Sternpolymere beziehen, wohingegen die Tabellen 3-3 und 3-4 die ermittelten Daten der mit Hilfe des Initiators **8** hergestellten Sternpolymere enthalten. Für alle Sternpolymersynthesen wurde ein M/I-Verhältnis von 40 gewählt, um die Vergleichbarkeit der Versuche zu gewährleisten.

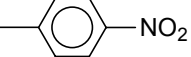
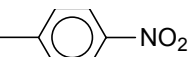
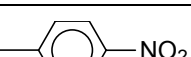
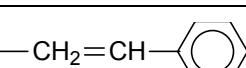
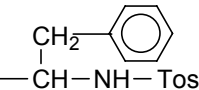
Tabelle 3-1: Syntheseparameter und Ausbeuten für die Sternpolymersynthese mit dem spirozyklischen Initiator **7** und ε -CL (**13**) in Substanz (M/I = 40)

Stern-Polymer Nr.	R in Formel 16 bzw. 25	Überschuss an Acylierungsreagenz [%]	Temperatur der Polymerisation / Acylierung [°C]	Dauer der Polymerisation / Acylierung [h]	Ausbeute [%] ^{a)}
16a-1		20	60 / 60	3 / 4	83
16a-2		100	80 / 80	3 / 4	90
16a-3		300	80 / 80	4 / 6	91
16a-4		100 + Pyridin	80 / 80	3 / 4	70
16b		100	80 / 80	3 / 4	94
16c	$-\text{CH}_2-\text{Cl}$	20	60 / 60	3 / 4	82
16d	$-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$	20	60 / 60	3 / 4	56
16e-1	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	300	80 / 80	4 / 12	86
16e-2	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	100 + Pyridin	80 / 80	3 / 4	67
25a	$-\text{CH}_2\text{NH}-\text{Z}$ ^{b)}	25	80 / 110	4 / 16	80
25b	 $-\text{CH}-\text{NH}-\text{Tos}$ ^{c)}	25	80 / 110	4 / 16	63

a) Nach Ausfällen aus Methanol bzw. Diethylether und Trocknung bei 25°C im Vakuum.

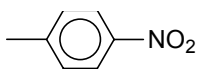
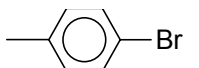
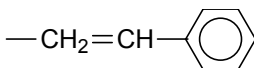
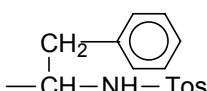
b) Z = Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe, vgl. Formel **28**.c) Tos = Tosylat-Schutzgruppe, vgl. Formel **27**.

Tabelle 3-2: Polymerisations- und Funktionalisierungsgrade, inhärente Viskositäten und Schmelzpunkte der Sternpolymere aus Tabelle 3-1

Stern-Polymer Nr.	R in Formel 16 bzw. 25	P_n ^{a)}	Funktionalisierungsgrad ^{b)}	η_{inh} ^{c)} [dl/g]	T_m ^{d)} [°C]
16a-1		50	3,0	0,20	51 / 56
16a-2		43	3,5	0,19	48 / 54
16a-3		40	3,5	0,19	49 / 55
16a-4		41	3,9	0,19	48 / 55
16b		41	3,95	0,19	47 / 54
16c	$-\text{CH}_2-\text{Cl}$	43	4,0	0,20	52 / 56
16d	$-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$	52	4,0	0,20	53,0
16e-1	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	50	2,7	0,20	53,0
16e-2	$-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$	43	3,0	0,20	54
25a	$-\text{CH}_2\text{NH}-\text{Z}$	43	3,6	0,19	47 / 53
25b		45	1,8	0,18	44 / 51

- a) Polymerisationsgrad (entspricht der Zusammensetzung der Sternpolymere), berechnet aus dem Einbauverhältnis der Caprolacton-Einheiten zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ^1H -NMR-Spektren.
- b) Funktionelle Gruppen pro Molekül (ein Wert von 4,0 entspricht einer Funktionalisierung von 100%), berechnet aus dem Einbauverhältnis der funktionellen Endgruppen zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ^1H -NMR-Spektren.
- c) inhärente Viskositäten, gemessen bei 20°C in CH_2Cl_2 mit $c = 2\text{g/l}$.
- d) Schmelzpunkte aus DSC-Messungen (Maxima der Schmelzendotherme), 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 20°C/min.

Tabelle 3-3: Syntheseparameter und Ausbeuten für die Sternpolymersynthese mit dem spirozyklischen Initiator **8** und ε -CL (**13**) in Substanz (M/I = 40)

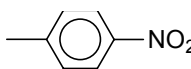
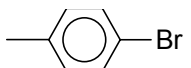
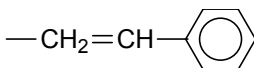
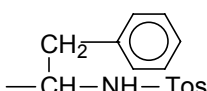
Stern-Polymer Nr.	R in Formel 17 bzw. 26	Überschuss an Acylierungsreagenz [%]	Temperatur der Polymerisation / Acylierung [°C]	Dauer der Polymerisation / Acylierung [h]	Ausbeute [%] ^{a)}
17a		20	80 / 80	3 / 4	90
17b		20	80 / 80	3 / 4	89
17c		20	80 / 80	3 / 4	90
17d	$-(CH_2)_{16}-CH_3$	20	60 / 60	3 / 6	66
17e	$-C(CH_3)=CH_2$	100 + Pyridin	80 / 80	3 / 4	70
26a	$-CH_2NH-Z$ ^{b)}	25	80 / 110	4 / 16	67
26b	 ^{c)}	25	80 / 110	4 / 16	65

a) Nach Ausfällen aus Methanol bzw. Diethylether und Trocknung bei 25°C im Vakuum.

b) Z = Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe, vgl. Formel **28**.

c) Tos = Tosylat-Schutzgruppe, vgl. Formel **27**.

Tabelle 3-4: Polymerisations- und Funktionalisierungsgrade, inhärente Viskositäten und Schmelzpunkte der Sternpolymere aus Tabelle 3-3

Stern-Polymer Nr.	R in Formel 17 bzw. 26	P_n ^{a)}	Funktionalisierungsgrad ^{b)}	η_{inh} ^{c)} [dl/g]	T_m ^{d)} [°C]
17a		46	4,0	0,19	45 / 52
17b		50	3,9	0,19	47 / 53
17c		48	4,0	0,20	47 / 53
17d	$-(CH_2)_{16}-CH_3$	55	4,0	0,20	52
17e	$-C(CH_3)=CH_2$	48	3,4	0,21	47 / 53
26a	$-CH_2NH-Z$	50	3,7	0,18	47 / 54
26b		50	2,2	0,19	46 / 52

- a) Polymerisationsgrad (entspricht der Zusammensetzung der Sternpolymere), berechnet aus dem Einbauverhältnis der Caprolacton-Einheiten zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ¹H-NMR-Spektren.
- b) Funktionelle Gruppen pro Molekül (ein Wert von 4,0 entspricht einer Funktionalisierung von 100%), berechnet aus dem Einbauverhältnis der funktionellen Endgruppen zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ¹H-NMR-Spektren.
- c) inhärente Viskositäten, gemessen bei 20°C in CH₂Cl₂ mit c = 2g/l.
- d) Schmelzpunkte aus DSC-Messungen (Maxima der Schmelzendotherme), 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 20°C/min.

Die aus den ^1H -NMR-Spektren ermittelten Polymerisationsgrade, die der Zusammensetzung der Sternpolymere entsprechen, können in Verbindung mit den erzielten Ausbeuten wie folgt interpretiert werden:

Bei den meisten Sternpolymeren, die aus dem spirozyklischen Initiator **7** hergestellt wurden, fällt die Anzahl der eingebauten Caprolacton-Einheiten in den Bereich 41 bis 45 (Tabelle 3-2). Dies liegt im Toleranzbereich des vorgegebenen M/I-Verhältnisses von 40. Geringfügig höhere Polymerisationsgrade als 40 waren zu erwarten, da durch das Ausfällen aus Methanol bzw. Diethylether eine Fraktionierung hervorgerufen wurde, die dazu führte, dass die Polylactone mit geringen Molekülmassen in der Lösung verblieben und die Ausbeute reduzierten. Das mit Stearinsäureesterendgruppen funktionalisierte Polymer **16d** besitzt einen sehr hohen Polymerisationsgrad von 52, der jedoch mit der niedrigen Ausbeute von 56% korrespondiert. Allerdings sind bei den Polymeren **16a-1** und **16e-1** Werte von 50 für die Zusammensetzung höher als erwartet wurde, da die Ausbeute dieser Polymere mit 83 bzw. 86% höher als der Durchschnitt ausfiel (die durchschnittliche Ausbeute der aus dem Initiator **7** hergestellten Sternpolymere beträgt 78%).

Die Polymere mit den Formeln **17** und **26**, die mit Hilfe des Initiators **8** hergestellt wurden (Tabelle 3-4), enthalten alle mehr als 45 Caprolacton-Einheiten pro Molekül. Eine Fraktion, die weniger als 40 Caprolacton-Einheiten enthält, ließ sich bei jedem Experiment nach dem Ausfällen im Filtrat finden. Folglich ist ein höherer Wert als 40 für die Zusammensetzung der isolierten Sternpolymere eindeutig eine Konsequenz der Fraktionierung beim Ausfällen. Offensichtlich ist auch die Löslichkeit der Sternpolymere **17** und **26** mit kleineren Molekulargewichten in Methanol höher als die von **16** und **25**. Dies ist auf die Tatsache zurückzuführen, dass der Initiator **8** durchschnittlich 12 Ethoxygruppen mehr enthält als der Initiator **7** und dadurch polarer ist. Deshalb beinhalten die synthetisierten Sternpolymere **17** und **26** eine höhere Anzahl an Ethoxygruppen als **16** und **25**, sind polarer und leichter löslich in Methanol, vor allem, wenn die Anzahl der wenig polaren Caprolacton-Einheiten im Molekül gering ist.

Die in der Tabelle 3-2 aufgelisteten Funktionalisierungsgrade der Verbindungen **16** und **25** offenbaren, dass es schwierig war, bei der Acylierung der Zinnalkoxidverbindung **14** mit Säurechloriden eine quantitative Funktionalisierung mit dem Wert 4,0 zu erreichen. Die meisten der mit **16** gekennzeichneten Sternpolymere besitzen Funktionalisierungsgrade, die deutlich kleiner sind als 4,0. Ohne Zugabe von Pyridin als Katalysator konnte bei der Verwendung von 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**) nur ein Funktionalisierungsgrad von maximal 3,5 erreicht werden, auch wenn ein sehr großer Überschuss des Säurechlorids verwendet wurde. Mit Pyridin ließ sich der Funktionalisierungsgrad auf 3,9 steigern.

Verglichen mit 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**) stellte sich ein besserer Funktionalisierungsgrad von 3,95 bei dem Polymer **16b** unter Verwendung von trans-Zimtsäurechlorid (**20**) als Acylierungsreagenz ein. Dies war überraschend, da Zimtsäurechlorid weniger elektrophil ist

als 4-Nitrobenzoylchlorid. Ein höherer Funktionalisierungsgrad lässt sich daher auf sterische Faktoren zurückführen, denn Zimtsäurechlorid weist einen geringeren sterischen Anspruch als 4-Nitrobenzoylchlorid auf.

Die mit Chloracetylchlorid (**21**) bzw. Stearinsäurechlorid (**23**) acylierten Sternpolymere **16c** und **16d** sind mit einem Acylierungsgrad von 4,0 optimal funktionalisiert. Begründen lässt sich dieses Ergebnis einerseits dadurch, dass aliphatische Säurechloride im Allgemeinen erheblich reaktiver als normale, aromatische Säurechloride sind. Andererseits sind die aliphatischen Säurechloride **21** und **23** sterisch nicht gehindert.

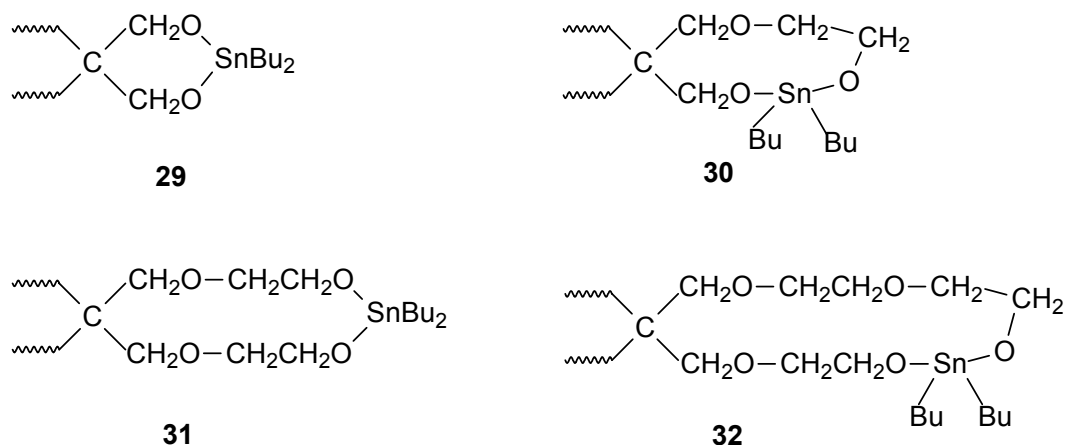
Die obigen Ergebnisse demonstrieren einen großen Einfluss der Reaktivität auf den Funktionalisierungsgrad. Daher ist es nicht überraschend, dass unter den Säurechloriden die schlechtesten Funktionalisierungsgrade mit Methacrylsäurechlorid (**22**) erreicht wurden. Bei dieser Substanz ist die Elektrophilie der Carbonylgruppe durch Konjugation zur C=C-Doppelbindung reduziert. Außerdem ist die Acylierung mit Methacrylsäurechlorid sterisch anspruchsvoller als mit Chloracetylchlorid oder Stearinsäurechlorid. Der Grad der Funktionalisierung ließ sich jedoch verbessern, wenn bei der Acylierung mit Methacrylsäurechlorid Pyridin als Katalysator zugegeben wurde, wie der Unterschied zwischen den Polymeren **16e-1** und **16e-2** zeigt.

Der mit 1,8 geringste Funktionalisierungsgrad aus Tabelle 3-2 tritt bei Versuch **25b** auf. Dieser Wert weist ebenfalls deutlich auf den Zusammenhang von Reaktivität und räumlicher Ausdehnung der Acylierungsreagenz hin. Aufgrund der sterischen Hinderung und geringeren Reaktivität der Thioestergruppe verglichen mit Säurechloriden oder Anhydriden kam es mit der verwendeten α -Aminosäure Tosyl-*D,L*-phenylalanin (**27**) nur zu einer mäßigen Funktionalisierung des Sternpolymers **25b**. Bemerkenswert hingegen ist bei dem Polymer **25a** der hohe Funktionalisierungsgrad von 3,6 nach Acylierung mit dem Chlorthiophenylester von N-Z-Glycin (**28**). Die Glycin-Derivate sind aus sterischen und elektronischen Gründen reaktiver als die Thioester von Phenylalanin. Unerwartet ist jedoch das Ergebnis, dass die Funktionalisierung mit N-Z-Glycin bessere Resultate lieferte als mit Methacrylsäurechlorid. Offensichtlich spielt die hohe Tendenz des Zinns, stabile und energiearme Zinn-Schwefel-Bindungen auszubilden, hierbei die entscheidende Rolle.

Acylierungen der Zinnalkoxidverbindung **15** mit Säurechloriden erzeugten Sternpolymere mit überwiegend quantitativen Funktionalisierungsgraden (Tabelle 3-4, **17a** bis **17e**). Die einzige Ausnahme bildet Methacrylsäurechlorid (**22**), denn aus den oben angeführten Gründen konnte mit diesem keine quantitative Acylierung erreicht werden, selbst wenn die Reaktion durch Pyridin katalysiert wurde. Folglich kann das aus dem Initiator **8** hergestellte spirozyklische Polylacton **15** mit Säurechloriden besser funktionalisiert werden als das Polylacton **14**, das aus dem Spiroinitiator **7** synthetisiert wurde. Diese Gesetzmäßigkeit bezüglich der Funktionalisierungen gilt auch für Acylierungen mit Aminosäurethioarylestern, denn die Sternpolymere **26a** und **26b** weisen höhere Funktionalisierungsgrade auf als **25a** und **25b**.

Die gefundene Gesetzmäßigkeit lässt sich wie folgt erklären: Zinn-Sauerstoff-Bindungen, die in der Nähe des Sternzentrums liegen, sind aus sterischen Gründen für Acylierungsreagenzien schwerer zu erreichen als solche, die weiter außerhalb liegen. Eine hohe Anzahl solcher Zinn-Sauerstoff-Bindungen besitzt der Spiroinitiator **7**, der verglichen mit **8** über deutlich weniger Ethoxygruppen verfügt, wodurch die Dibutylzinngruppen näher am spirozyklischen C-Atom liegen und deren Reaktivität entsprechend vermindert wird. Folglich sind bei der Acylierung von **14** ebenfalls mehr Sn-O-Bindungen in der Nähe des Zentrum lokalisiert als bei **15**. Die Konsequenz daraus ist, dass die aus dem Initiator **7** synthetisierten Sternpolymere **16** und **25** schlechter funktionalisiert sind als die aus **8** hergestellten Sternpolymere **17** und **26**. Dieser beschriebene sterische Einfluss des Sternzentrums tritt vor allem bei sterisch anspruchsvollen Reagenzien verstärkt auf.

Bei der Betrachtung der Reaktivität des Sternzentrums spielt die Heterogenität des spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiators **7** eine große Rolle. Dieser Initiator enthält durchschnittlich drei Ethoxygruppen pro Molekül. Daher können bei der als **7** angegebenen Formel vier Hauptstrukturen von Zyklen präsent sein (Schema 3-12). Diese Heterogenität, zusammen mit der wahrscheinlichen Zunahme an intramolekularen DA-Wechselwirkungen vermindert die Reaktivität des Initiators **7**. Kricheldorf et al. veröffentlichten bezüglich dieser Zusammenhänge im Jahr 2001 eine kinetische Studie über verschiedene zyklische Dibutylzinnbisalkoxide, die zeigt, dass Ringgröße und intramolekulare DA-Wechselwirkungen einen starken Einfluss auf die Reaktivität hinsichtlich Lactonen haben.²³⁶



Schema 3-12

Aus der Heterogenität des Initiators **7** entstanden Sternpolymere mit einer besonders breiten Molekulargewichtsverteilung in der Länge der Sternarme. Diese Verteilung ist größer als im Falle des Initiators **8**, der eine höhere Anzahl an Ethoxygruppen besitzt, wodurch er in seiner Struktur weniger heterogen und in seiner Reaktivität etwas höher einzuschätzen ist als der Initiator **7**.

Alle Sternpolymere sind semikristallin, d.h. es existieren Glasübergangstemperaturen für die amorphen und Schmelztemperaturen für die kristallinen Bereiche der Polymeren. Dieses Ergebnis ist den DSC-Messungen zu entnehmen. Aufgrund der oben beschriebenen sterischen Effekte des Sternzentrums und dem Einfluss der funktionellen Endgruppen sind die Schmelztemperaturen der Sternpolymere 5 bis 15°C niedriger als bei hochmolekularem PCL (vgl. Tabelle 3-2 und 3-4 mit Abschnitt 1.1.1).

Bemerkenswert ist die Präsenz von zwei Schmelzendothermen in den Aufheizkurven der meisten Sternpolymere (Abb. 3-9). Bei den Polymeren, bei denen ein Schmelzendotherm detektiert wurde, war festzustellen, dass dieses ungewöhnlich breit ist.

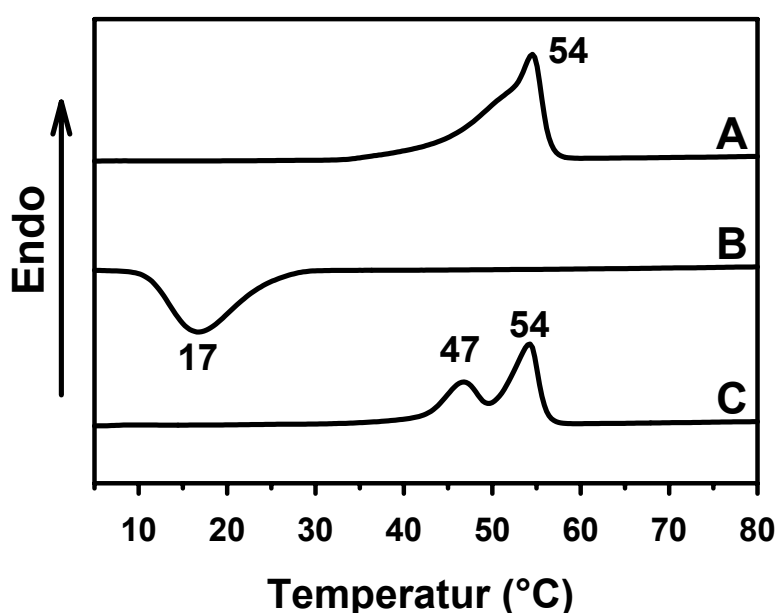


Abb. 3-9: DSC-Messungen des sternförmigen Polylactons 16b, Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeit: 20°C/min

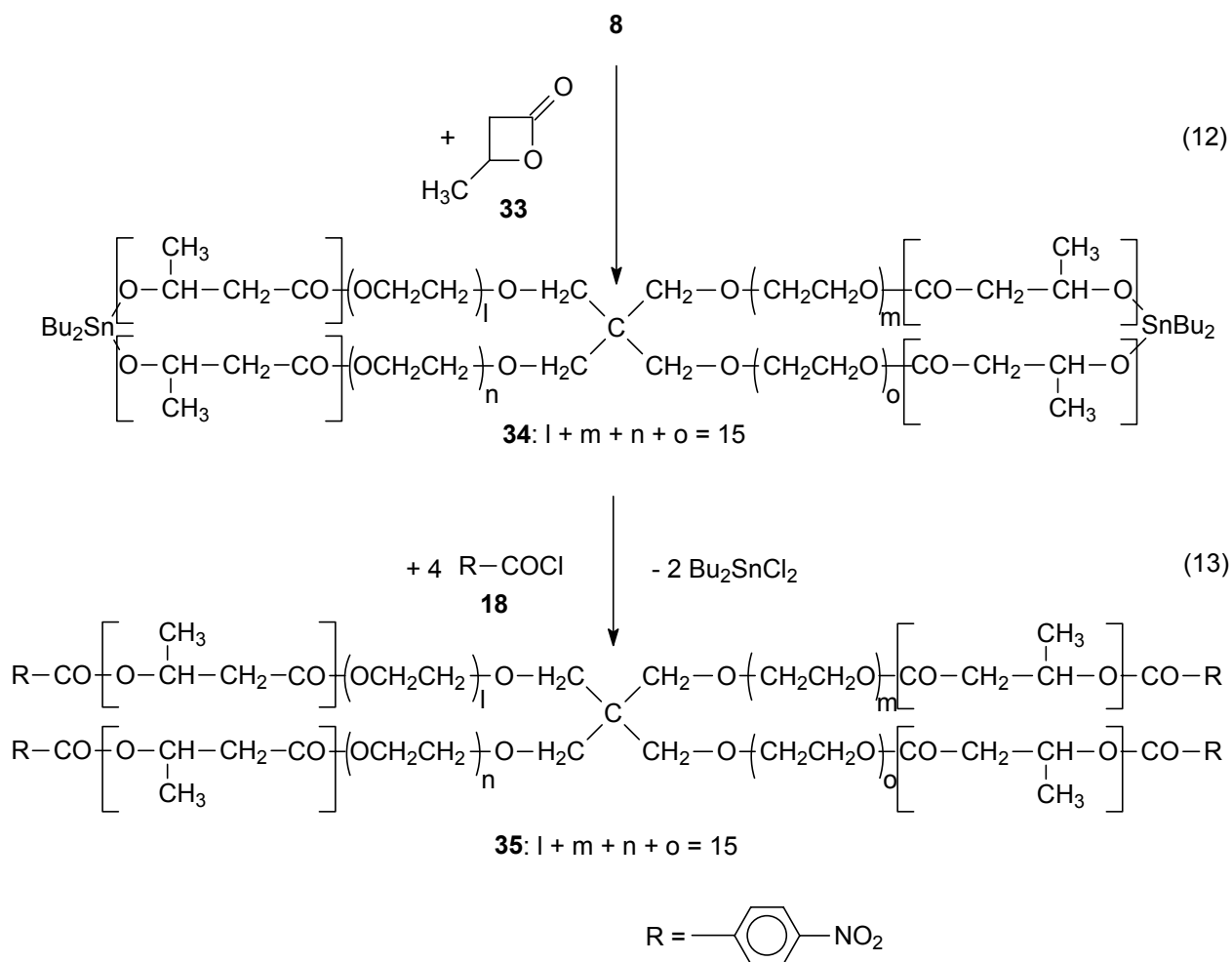
A) 1. Aufheizkurve, B) 1. Abkühlkurve, C) 2. Aufheizkurve

Sofern bei den Sternpolymeren zwei Schmelzendotherme detektiert wurden, sind infolgedessen in den Tabellen 3-2 und 3-4 auch zwei Schmelzpunkte angegeben. Die Schmelzendotherme der niedrigeren Temperatur verschwanden weder beim zweiten oder dritten Aufheizen, noch nach einem Tempern bei der Temperatur, die zwischen den beiden Schmelzendothermen des gemessenen Polymers lag. Diese Beobachtung veranlasste zu der Annahme, dass bei den Sternpolymeren generell eine breite Verteilung in der Länge der Sternarme vorlag. Dafür spricht auch, dass Sternpolymere mit nur einem Schmelzendotherm einen sehr breiten Schmelzbereich aufwiesen, ähnlich der Form der 1. Aufheizkurve in Abbildung 3-9. Die breite Verteilung in der Länge der Sternarme hat zur Konsequenz, dass beim Kristallisieren des Polymers zwei unterschiedliche Arten von Kristalliten gebildet wurden, einerseits kleine und geringfügig geordnete Kristallite, andererseits größere,

geordnete Kristallite. Diese Heterogenität blieb beim Tempern des Polymers bestehen und ist ursächlich auf die oben diskutierte variable Anzahl der Ethoxygruppen im Molekül zurückzuführen. Dazu kommt die variable Anzahl an Caprolacton-Einheiten, die durch den Mechanismus der Ringerweiterungspolymerisation bedingt ist. Die Überlagerung dieser beiden Molekulargewichtsverteilungen führte zu einer breiten Verteilung der Sternarmlänge.

3.2.4 Funktionalisierte Sternpolymere aus Poly(β -D,L-butyrolacton)

In diesem Abschnitt werden zwei Experimente aufgezeigt, bei denen im Eintopfverfahren β -D,L-Butyrolacton (β -D,L-BL, **33**) durch den Spiroinitiator **8** polymerisiert wurde (Gl. 12) und anschließend in situ die gebildeten Polybutyrolactone (PBL) mit unterschiedlichen Mengen an 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**) funktionalisiert wurden (Gl. 13).



Schema 3-13

Im ersten Fall wurde ein 20%-iger Überschuss von **18** eingesetzt, im zweiten dagegen ein 100%-iger Überschuss, wobei die Acylierung zusätzlich durch Pyridin katalysiert wurde. Für diese Versuche wurde eine Polymerisations- und Funktionalisierungstemperatur von 80°C gewählt. Die Polymerisationsdauer betrug 12 Stunden, die Dauer der Funktionalisierung

dagegen vier Stunden. Die Interpretationen der ^1H -NMR-Spektren aus Vorversuchen mit M/I-Verhältnissen von 20 bis 100 ließen erkennen, dass bei 80°C nach 12 Stunden Polymerisationszeit ein ca. 97%-iger Umsatz erreicht wurde. Die folgende Tabelle beinhaltet Ausbeuten und Eigenschaften der gewonnenen Sternpolymere. Ein weiteres Experiment zeigte, dass β -D,L-BL auch durch den Initiator **7** polymerisieren werden konnte; auf die Ergebnisse dieses Versuches wird hier jedoch nicht näher eingegangen.

Tabelle 3-5: Syntheseparameter der Sternpolymersynthesen mit dem Initiator **8** und β -D,L-BL in Substanz (M/I = 40), Ausbeuten und Produkteigenschaften. T = 80°C, Polymerisationsdauer: 12 h, Funktionalisierungsdauer: 4h

Stern-Polymer Nr.	Überschuss an Acylierungsreagenz [%]	Ausbeute [%] ^{a)}	P _n ^{b)}	Funktionalisierungsgrad ^{c)}	η_{inh} ^{d)} [dl/g]	T _g ^{e)} [°C]
35-1	20	59	45	2,7	0,16	-5,4
35-2	100 + Pyridin	65	48	3,5	0,17	-5,2

- a) Nach Ausfällen aus Methanol und Trocknung bei 25°C im Vakuum.
- b) Polymerisationsgrad (entspricht der Zusammensetzung der Sternpolymere), berechnet aus dem Einbauverhältnis der Butyrolacton-Einheiten zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ^1H -NMR-Spektren.
- c) Funktionelle Gruppen pro Molekül (ein Wert von 4,0 entspricht einer Funktionalisierung von 100%), berechnet aus dem Einbauverhältnis der funktionellen Endgruppen zur Pentaerythritol-Einheit anhand der ^1H -NMR-Spektren.
- d) inhärente Viskositäten, gemessen bei 20°C in CH_2Cl_2 mit c = 2g/l.
- e) Glasübergangstemperaturen aus DSC-Messungen, 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 20°C/min.

Die DSC-Messungen der Sternpolymere **35-1** und **35-2** weisen auf amorphe Strukturen hin, da eine Schmelztemperatur ist nicht detektierbar war. Durch Fraktionierung beim Ausfällen aus Methanol wurde der Polymerisationsgrad der isolierten Polylactone höher als das vorgegebene M/I-Verhältnis (vgl. Abschnitt 3.2.3). Mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie konnte festgestellt werden, dass die Polymerisation der PBL-Sternpolymere annähernd quantitativ verlief, die direkte Funktionalisierung mit 4-Nitrobenzoylchlorid bei einem Überschuss von 20% jedoch lediglich einen Funktionalisierungsgrad von 2,7 ergab (**35-1**). Dieses Ergebnis konnte durch Zugabe von Pyridin und Erhöhung des Anteils der Acylierungsreagenz auf einen Wert von 3,5 verbessert werden (**35-2**). Verglichen mit dem PCL-Sternpolymer **17a**, bei dem ein Funktionalisierungsgrad von 4,0 erreicht wurde, fiel der Wert von 3,5 deutlich geringer aus. Verantwortlich hierfür war die niedrigere Reaktivität der

sekundären Alkoxidgruppen des spirozyklischen PBL **34** gegenüber den primären Alkoxidgruppen des spirozyklischen PCL **15**.

3.2.5 Zusammenfassung

ϵ -CL und β -D,L-Butyrolacton ließen sich mit den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** annähernd quantitativ polymerisieren, wobei sich der Polymerisationsgrad jeweils über das M/I-Verhältnis steuern ließ. Die durch diese Ringerweiterungspolymerisationen gebildeten spirozyklischen Polylactone **14** und **15** wurden durch monofunktionelle Carbonsäurechloride und N-geschützte α -Aminosäurethioarylester in situ in Sternpolymere mit funktionalisierten Endgruppen transformiert. Der Funktionalisierungsgrad hing dabei sowohl von der Reaktivität und dem sterischen Ausmaß der Acylierungsreagenzien ab als auch von der sterischen Anordnung der Sn-O-Bindungen um das Sternzentrum. Bedingt durch Fraktionierungen beim Ausfällen aus Methanol oder Diethylether waren die Polymerisationsgrade der Sternpolymere stets höher als das vorgegebene M/I-Verhältnis.

Im Abschnitt 3.3 steht die Herstellung von neuartigen Polymernetzwerken im Mittelpunkt, die im Eintopfverfahren unter Verwendung der Initiatoren **7** und **8** aus Lactonen und Lactiden gewonnen wurden. Analog zu den Sternpolymersynthesen wurden bei den Netzwerksynthesen zunächst durch Ringerweiterungspolymerisation spirozyklische Polylactone hergestellt; im zweiten Schritt jedoch erfolgte dann die Vernetzung durch Zugabe von Dicarbonsäuredichloriden oder anderen reaktiven Dichloriden.

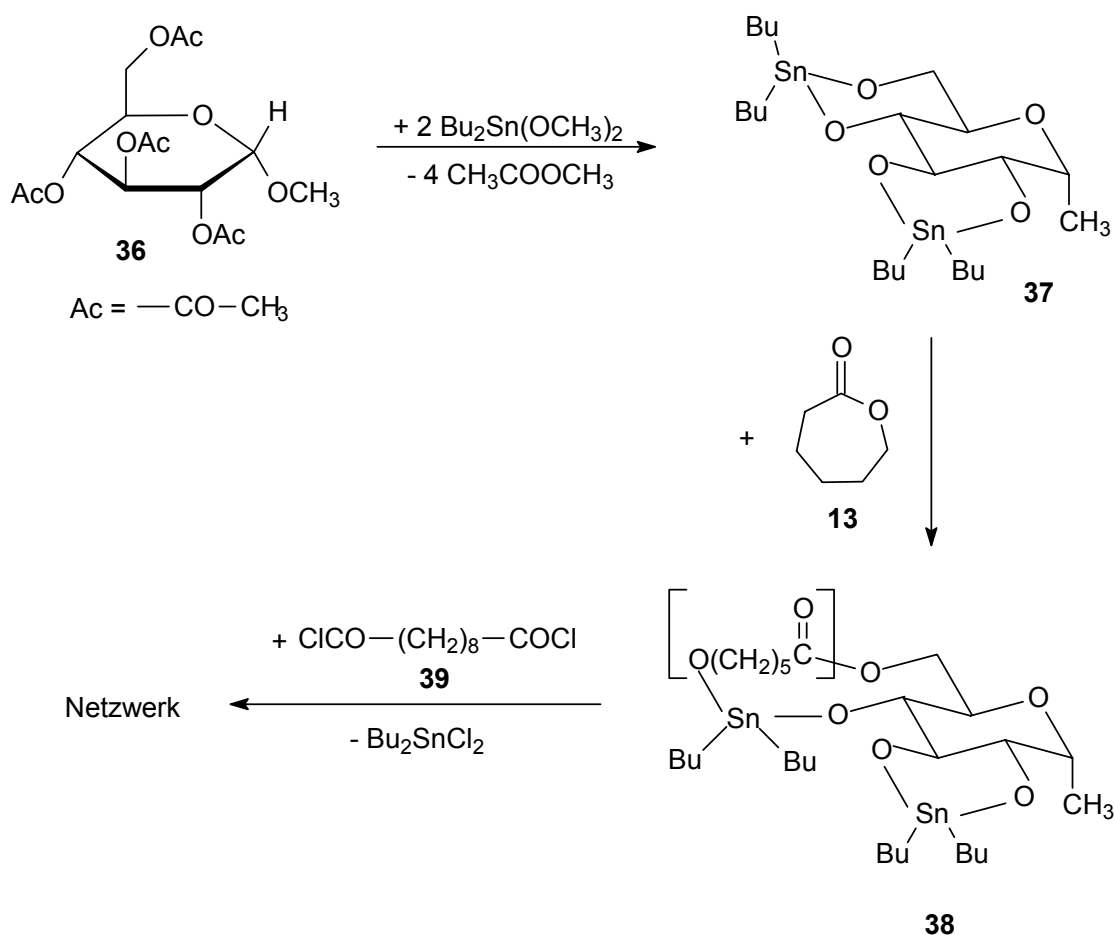
3.3 Polymernetzwerke durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren und bifunktionelle Vernetzer

3.3.1 Einführung

Biologisch abbaubare Polymernetzwerke, die aus Lactonen oder Lactiden hergestellt werden, könnten für die Verwendung als *drug delivery system* sehr interessant sein. Die Medikamentenabgabe-Profile der linearen Polymere und der Netzwerke unterscheiden sich in Geschwindigkeit und Kontinuität der Elution voneinander.⁴³ Zudem quellen Netzwerke in Lösungsmitteln auf und lösen sich nicht, wie es bei linearen Polymeren der Fall ist.

Es wurden bereits von verschiedenen Autoren Synthesen für biologisch abbaubare Polyester-Netzwerke präsentiert, die jedoch alle auf einem zweistufigen Verfahren basieren: Im ersten Schritt wurden dazu lineare Kettensegmente synthetisiert, in einer zweiten, separaten Stufe erfolgte dann jeweils die Vernetzung (vgl. Abschnitte 1.2.1 und 1.2.2).^{84,85,93-99,101-106,112,131-133,135,138,139,238}

Kricheldorf et al. veröffentlichten im Jahr 2000 ein neues Synthesekonzept zur Herstellung von Polycaprolacton-Netzwerken. Hierfür wurde zunächst ein bisstanylierter Glucopyranosid-Initiator (**37**) aus tetraacetyliertem Methyl- α -D-glucopyranosid (**36**) und Dibutylzinndimethoxid synthetisiert. Dieser Initiator diente als Basis für die Ringerweiterungspolymerisation von ϵ -CL (**13**). Die so gebildeten zyklischen Polylactone (**38**) wurden mit Sebacinsäuredichlorid (**39**) in situ ringöffnend zu Netzwerken polykondensiert, wobei gleichzeitig das Zinn quantitativ als Dibutylzinndichlorid freigesetzt wurde (Schema 3-14). Die gesamte Synthese konnte im Eintopfverfahren durchgeführt werden, da keine Aufarbeitungsschritte zwischen der Initiierung der Polymerisation und der Vernetzung zum fertigen Polymernetzwerk notwendig waren.¹³⁰



Schema 3-14

Bei der in Schema 3-14 dargestellten Netzwerksynthese traten jedoch einige Nachteile auf: Der Initiator **37** zersetzte sich bei einer Temperatur von 80°C langsam, oberhalb von 100°C erfolgte eine rasche Zersetzung. In vielen organischen Lösungsmitteln konnte der Initiator erst oberhalb von 50°C gelöst werden und besaß selbst dann nur eine mäßige Löslichkeit. Nur eine der vier Zinn-Sauerstoff-Bindungen des Initiators war für eine Insertionspolymerisation mit ϵ -CL (**13**) aktiv genug, die anderen drei Bindungen waren an der Polymerisation nicht beteiligt. Aufgrund dieser Nachteile konnte das Molekulargewicht der gebildeten zyklischen Polylactone nicht exakt gesteuert werden, eine relativ große Abweichung musste hingenommen werden. Die Vernetzung mit Sebacinsäuredichlorid (**39**) gelang zwar an allen vier Zinn-Sauerstoff-Bindungen, die Netzwerkdichte ließ sich jedoch aufgrund der Schwierigkeiten bei der Polymerisation nicht gut steuern.^{130,239}

Für jede praktische Anwendung von Polymernetzwerken ist es wichtig, die Segmentlänge zwischen den Vernetzungspunkten genau einstellen zu können, um eine möglichst exakte Vernetzungsdichte zu erhalten. Demzufolge ist eine einfache synthetische Prozedur wünschenswert, die es erlaubt, diverse Strukturparameter systematisch zu variieren. Im Abschnitt 3.3 wird daher untersucht, ob sich die spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** eigneten,

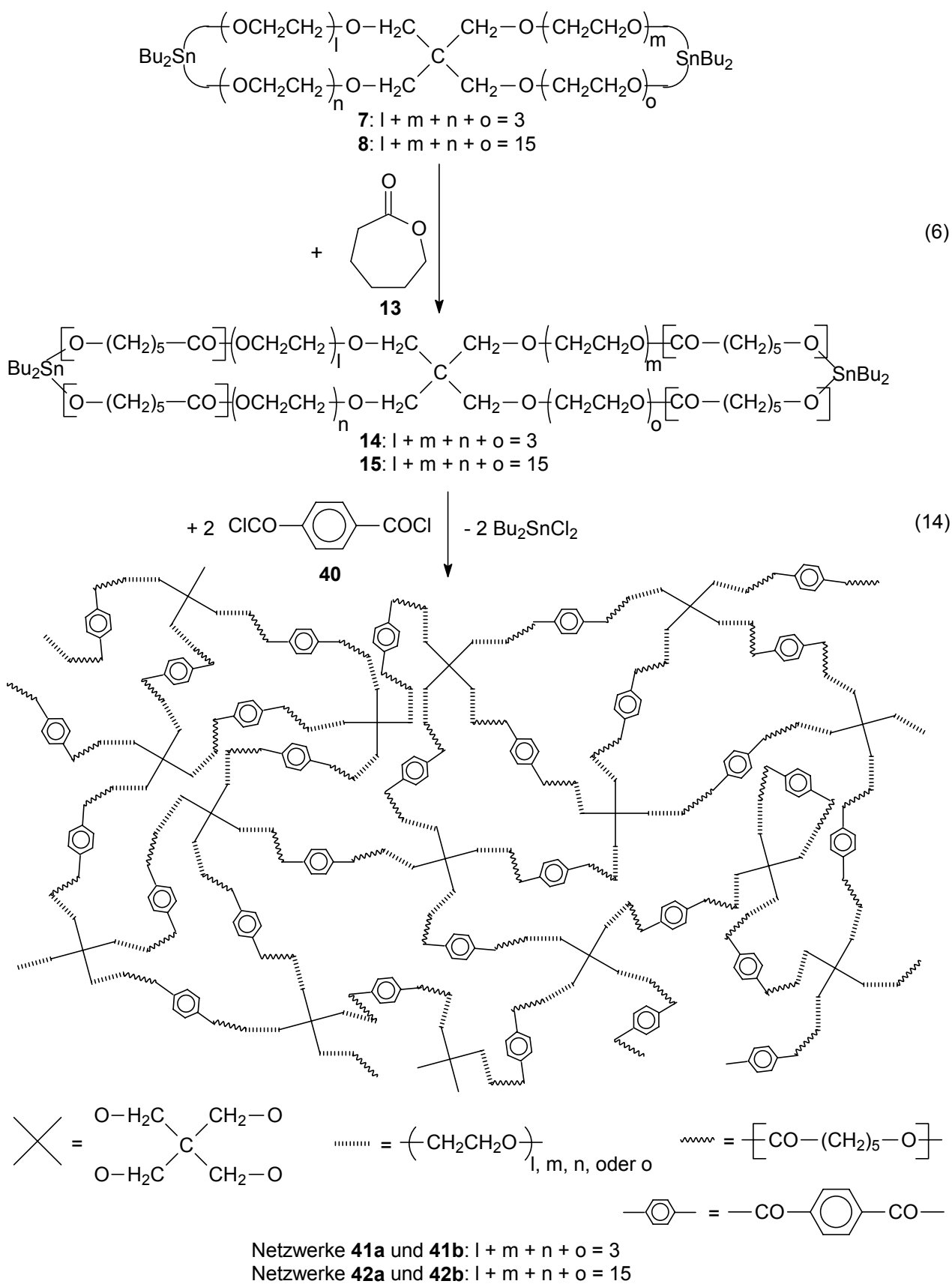
biologisch abbaubare Netzwerke im Eintopfverfahren unter Steuerung der Vernetzungsdichte über das M/I-Verhältnis herzustellen.

3.3.2 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton, rac. *D,L*-Lactid, β -*D,L*-Butyrolacton

Die spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** waren für die Ringerweiterungspolymerisation von ϵ -CL (**13**) und β -*D,L*-BL (**33**) hervorragend geeignet (Abschnitt 3.2.2 bis 3.2.4). Bezüglich racemischem (rac.) *D,L*-Lactid (**49**) zeigten die ^1H -NMR-Spektren einiger Vorversuche mit den Spiroinitiatoren, dass für einen ca. 98%-igen Umsatz sechs Stunden Reaktionszeit bei 80°C nötig waren. Dies galt für M/I-Verhältnisse von 20 bis 100. Folglich konnten ϵ -CL, β -*D,L*-BL und rac. *D,L*-Lactid als Monomere für die Netzwerksynthesen verwendet werden. Die resultierenden Netzwerke sind demzufolge auch biologisch abbaubar, da ihre Kettensegmente aus aliphatischen Polyestern bestehen.

PCL-Netzwerksynthesen mit Dicarbonsäuredichloriden als Vernetzer

Eine erste, vier Versuche umfassende Serie wurde mit den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** und mit ϵ -CL (**13**) als Monomer bei M/I-Verhältnissen von 20 und 100 ausgeführt (**41a**, **41b**, **42a**, **42b**, Tabelle 3-6). Wie bei den Sternpolymersynthesen aus Abschnitt 3.2.3 wurde dazu im ersten Schritt die Ringerweiterungspolymerisation von ϵ -CL initiiert (Gl. 6). Nach einer Polymerisationszeit von zwei Stunden bei 60°C erfolgte im zweiten Schritt die Zugabe einer doppelt molaren Menge an Terephthalsäuredichlorid (**40**) als Vernetzer (Gl. 14), gelöst in 10 ml Toluol. Daraufhin kondensierten die spirozyklischen Polylactone **14** bzw. **15** mit Terephthalsäuredichlorid und bildeten die Netzwerke **41a**, **41b**, **42a** und **42b** aus (vgl. anschaulich gezeichnetes Polymernetzwerk in Schema 3-15). Diese zweistufige Netzwerksynthese wurde im Eintopfverfahren durchgeführt, da eine Aufarbeitung der Zwischenprodukte nicht notwendig war.



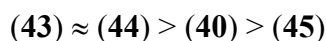
Schema 3-15

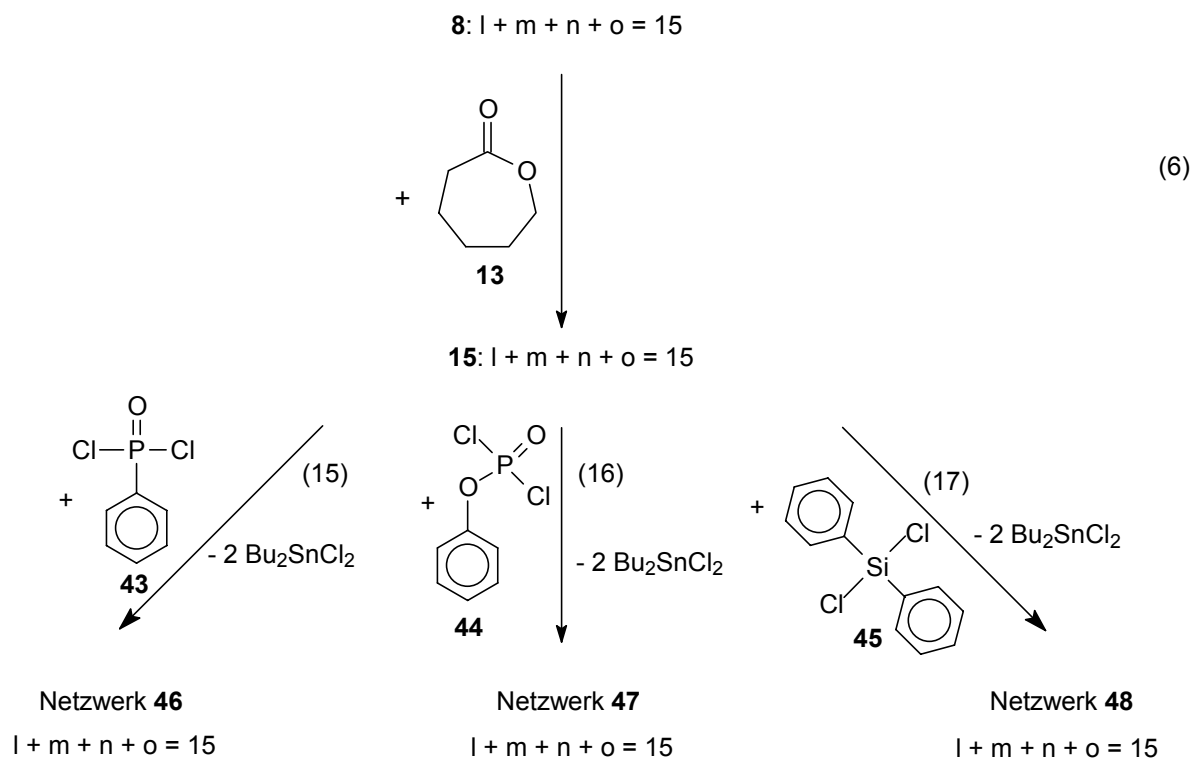
Die Vernetzungsreaktion ließ sich im Glasreaktor leicht beobachten: Bereits eine Minute nach Zugabe des Vernetzers Terephthalsäuredichlorid nahm die Viskosität der Reaktionsmischung rasch zu und diese ließ sich schlechter rühren. Etwa zwei Minuten später setzte eine Gelierung ein und die Polymerisationsmasse zog sich durch die Rührbewegung bedingt an der Rührwelle nach oben. Nach fünf bis zehn Minuten hatte die Vernetzung des Polymerisats ein derartiges Ausmaß angenommen, dass der Glasrührer stehen blieb. Die Vernetzungsreaktion wurde bei 60°C trotzdem auf eine Länge von sechs Stunden ausgedehnt, um sicher zu stellen, dass die chemische Vernetzung über die Molekularbewegung möglichst quantitativ verlief.

Nach Abschluss der Synthese wurden die vernetzten Polymere komplett aus dem Glasreaktor entfernt. Die Reaktionsprodukte waren wegen ihrer Polarität sehr klebrig. Außerdem waren sie in dem Toluol gequollen, das bei der Zugabe des Vernetzers in die Reaktionsmischung gelangte. Polymersegmente von Gelen sind mobil, wodurch sie Oberflächen mit ähnlicher Polarität leicht benetzen. Das Produktgemisch wurde in eine Extraktionshülse aus Filterpappe überführt und anschließend in einem Soxhlet-Extraktor drei Tage lang mit trockenem Dichlormethan extrahiert. Dabei wurden alle löslichen Bestandteile aus den Netzwerken herausgelöst, wozu Dibutylzinndichlorid, Toluol, nicht umgesetztes ϵ -CL (**13**) und die als Nebenprodukte gebildeten Oligomere gehörten. Anschließend konnten die gereinigten Polymernetzwerke aus den Extraktionshülsen entfernt werden. Nachfolgend wurden die Netzwerke bei 40°C im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und vom Extraktionsmittel Dichlormethan befreit. Sie standen dann für eine Charakterisierung bereit.

PCL-Netzwerksynthesen mit Diphenyldichlorsilan oder Phosphonyldichloriden als Vernetzer

Um herauszufinden, ob sich neben Terephthalsäuredichlorid (**40**) auch andere reaktive Dichloride für die Vernetzung von spirozyklischen Polyactonen eigneten, wurden drei Experimente mit dem Initiator **8**, dem Monomer ϵ -CL (**13**) und den jeweiligen Vernetzern Benzolphosphonsäuredichlorid (**43**), Phosphorsäuremonophenylesterdichlorid (**44**) und Diphenyldichlorsilan (**45**) durchgeführt (Gl. 15 – 17, Netzwerke **46**, **47** und **48**, Schema 3-16, Tabelle 3-6). Das M/I-Verhältnis wurde jeweils auf 20 eingestellt. Die Vernetzungen und Aufarbeitungen der Produkte wurden analog zu den oben beschriebenen Vernetzungen durchgeführt. In Bezug auf die Vernetzungsgeschwindigkeiten der unterschiedlichen Dichloride konnte folgendes beobachtet werden: Bei der Verwendung von Diphenyldichlorsilan (**45**) trat die Gelierung langsam ein und der Rührer blieb erst nach ca. 30 Minuten stehen. Wurden dagegen Benzolphosphonsäuredichlorid (**43**) oder Phosphorsäuremonophenylesterdichlorid (**44**) für die Vernetzungsreaktion verwendet, so folgte der Zugabe dieser Vernetzer eine sehr rasche Gelierung. Der Glasrührer blieb dann bereits nach ca. zwei Minuten stehen. Zusammen mit den oben angeführten Beobachtung bei der Vernetzung der spirozyklischen Polyactone mit Terephthalsäuredichlorid (**40**) lässt sich für die vier verschiedenen Dichloride eine Reaktivitätsreihe aufstellen, die für die Vernetzung des spirozyklischen Polyactons **15** bei 60°C gilt:



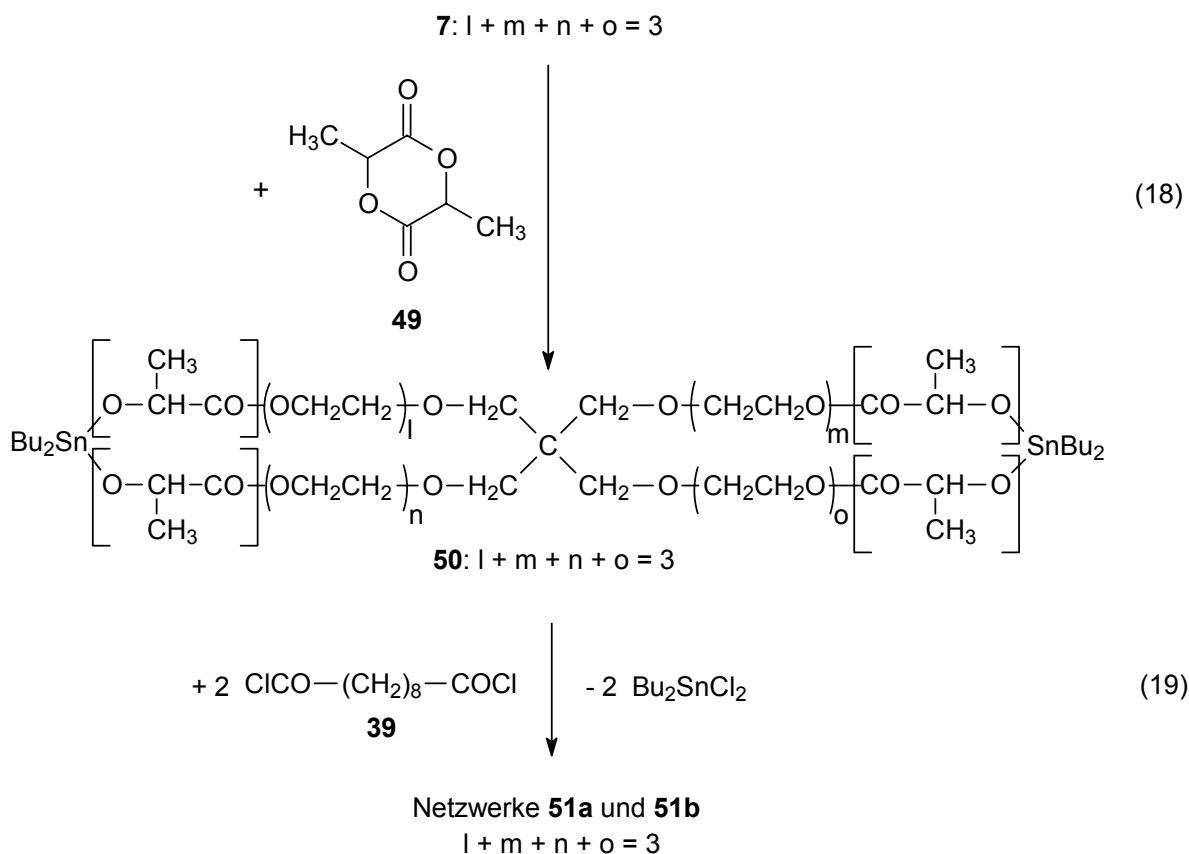


Schema 3-16

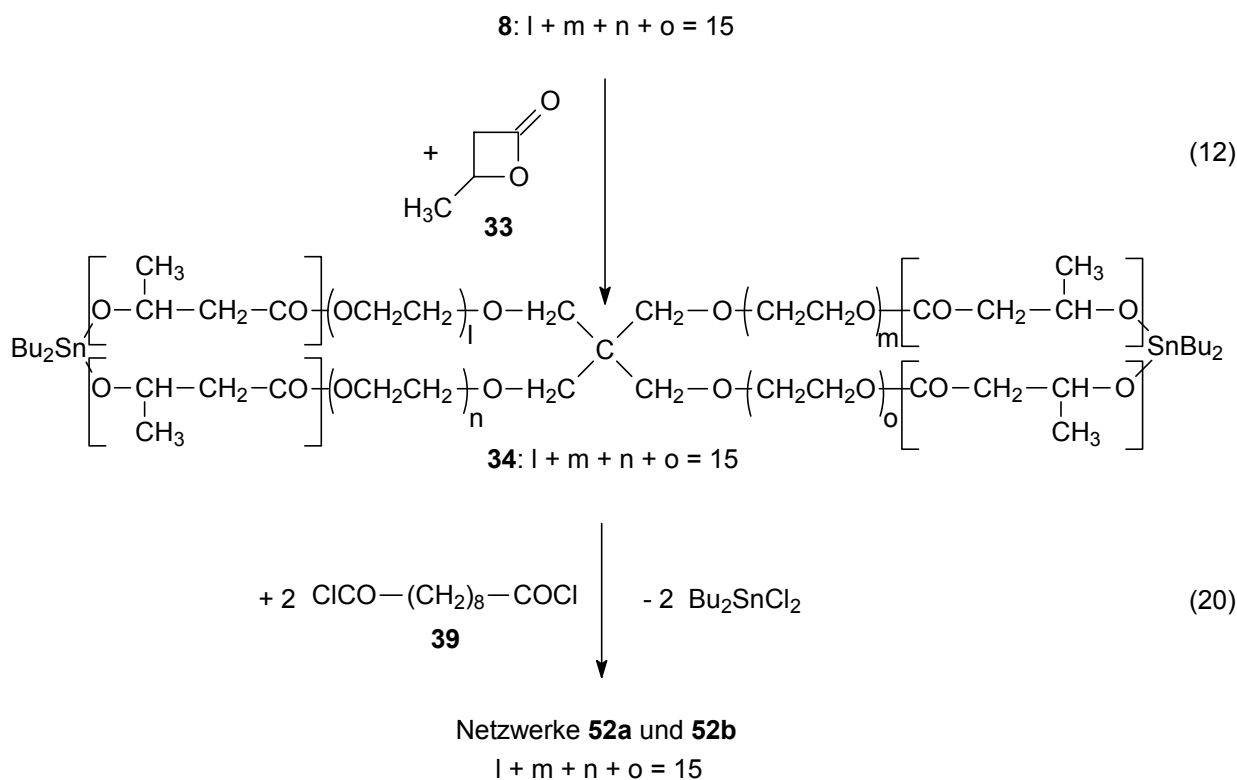
PLA- und PBL-Netzwerksynthesen mit Sebacinsäuredichlorid (39) als Vernetzer

Zwei Netzwerksynthesen wurden mit **7** als Initiator und rac. *D,L*-Lactid (**49**) als Monomer mit den M/I-Verhältnissen von 20 und 100 durchgeführt (Schema 3-17, Gl. 18 und 19, Netzwerke **51a** und **51b**). Die hohe Schmelztemperatur von rac. *D,L*-Lactid, die bei ca. 125°C liegt, machte es notwendig, ein Lösungsmittel für die Polymerisationen bei 80°C zu verwenden. Dazu wurde trockenes Chlorbenzol ausgewählt.

Mit den M/I-Verhältnissen von 20 und 100, dem Initiator **8** und dem Monomer β -*D,L*-BL (**33**) wurden zwei weitere Netzwerke synthetisiert (Schema 3-18, Gl. 12 und 20, Netzwerke **52a** und **52b**). Bei diesen insgesamt vier Netzwerksynthesen diente Sebacinsäuredichlorid (**39**) als Vernetzer; die Aufarbeitung der Reaktionsprodukte erfolgte nach der oben beschriebenen Prozedur. Alle Syntheseparameter der in diesem Abschnitt angeführten Netzwerksynthesen werden in der Tabelle 3-6 zusammengefasst.



Schema 3-17



Schema 3-18

Tabelle 3-6: Syntheseparameter der Netzwerksynthesen mit den spirozyklischen Initiatoren 7 und 8

Polymer-Netzwerk Nr.	Initiator (I)	Monomer (M)	M/I ^{a)}	Vernetzer (V) ^{b)}	M/V ^{c)}	Reaktions-temperatur [°C] ^{d)}	Dauer der Polymerisation / Vernetzung [h]
41a	7	ϵ -CL	20	40	10	60	2 / 6
41b	7	ϵ -CL	100	40	50	60	2 / 6
42a	8	ϵ -CL	20	40	10	60	2 / 6
42b	8	ϵ -CL	100	40	50	60	2 / 6
46	8	ϵ -CL	20	43	10	60	2 / 6
47	8	ϵ -CL	20	44	10	60	2 / 6
48	8	ϵ -CL	20	45	10	60	2 / 6
51a	7	rac. <i>D,L</i> -Lactid	20	39	10	80	6 / 6
51b	7	rac. <i>D,L</i> -Lactid	100	39	50	80	6 / 6
52a	8	β - <i>D,L</i> -BL	20	39	10	80	12 / 6
52b	8	β - <i>D,L</i> -BL	100	39	50	80	12 / 6

a) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Monomer/Initiator-Verhältnis.

b) 40 = Terephthalsäuredichlorid (Schema 3-15)

43 = Benzolphosphonsäuredichlorid (Schema 3-16)

44 = Phosphorsäuremonophenylesterdichlorid (Schema 3-16)

45 = Diphenyldichlorsilan (Schema 3-16)

39 = Sebacinsäuredichlorid (Schema 3-17 und 3-18)

c) Molares Verhältnis der für die Synthese vorgegebenen Monomerbausteine zu Vernetzermolekülen.

d) Reaktionstemperatur für die Ringerweiterungspolymerisation und die Vernetzung.

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Charakterisierung der synthetisierten Netzwerke mittels ¹H-NMR-Spektroskopie, DSC-Messungen und Untersuchungen der Quellverhaltens in diversen Lösungsmitteln.

3.3.3 Charakterisierung der Netzwerke

Die Charakterisierung der Polymernetzwerke wurde anhand folgender Größen durchgeführt:

- Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnis (^1H -NMR), entspricht der Vernetzungsdichte
- Thermische Eigenschaften (DSC): T_g , T_m , ΔH_m
- Volumenexpansionsfaktoren (Quellverhalten in Lösungsmitteln)

Alle synthetisierten Netzwerke quollen innerhalb von ein bis zwei Stunden in deuteriertem Chloroform auf, wodurch es möglich wurde, ^1H -NMR-Spektren der gequollenen Gele aufzunehmen. Dazu wurde ein Pulver der Polymernetzwerke in einem NMR-Röhrchen in deuteriertem Chloroform suspensiert und gewartet, bis die Probe aufgequollen war und die Lösung klar wurde. Durch die Inhomogenität des gequollenen Gels im NMR-Röhrchen resultierten breitere Signale im NMR-Spektrum als bei „normalen“ NMR-Messungen gelöster Verbindungen. Dennoch ließen sich die für eine Analyse der Polymernetzwerke notwendigen NMR-Signale ausreichend trennen und integrieren, wie es die folgenden Abbildungen 3-10 und 3-11 verdeutlichen. Sie zeigen die ^1H -NMR-Spektren der Netzwerke **42a** und **51a**. Die abgebildeten Strukturformeln repräsentieren einen Ausschnitt des Netzwerkes, der die Pentaerythritol-Einheit, die Monomerbausteine und die Vernetzereinheit zeigt.

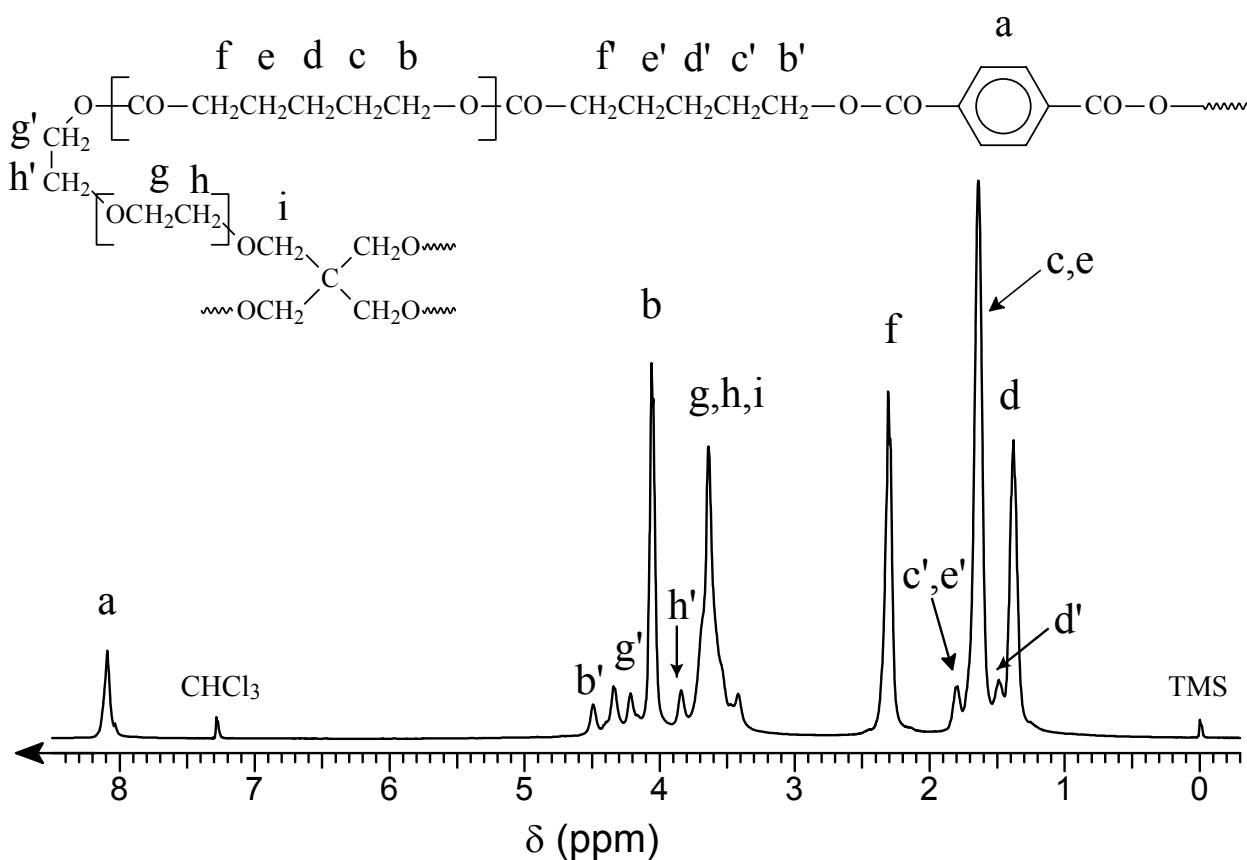


Abb. 3-10: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes **42a**, aufgequollen in CDCl_3/TMS

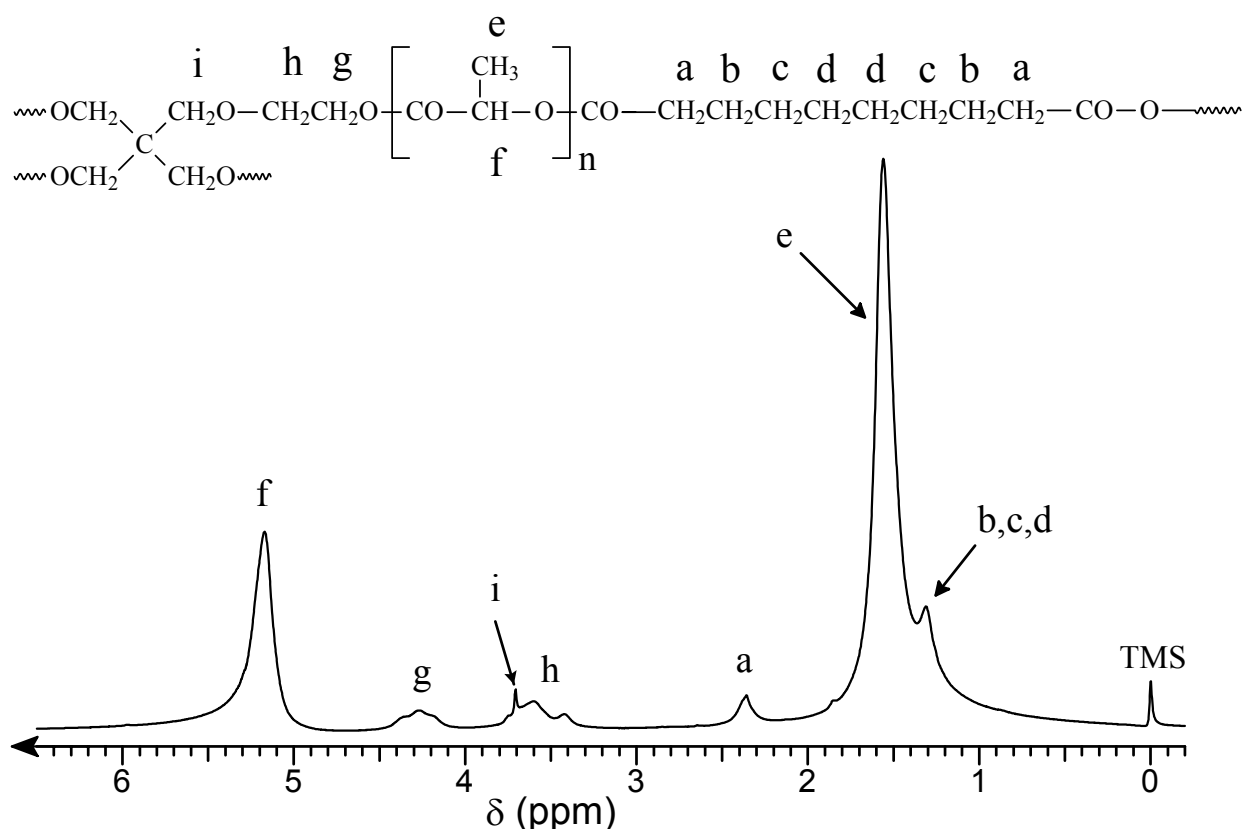
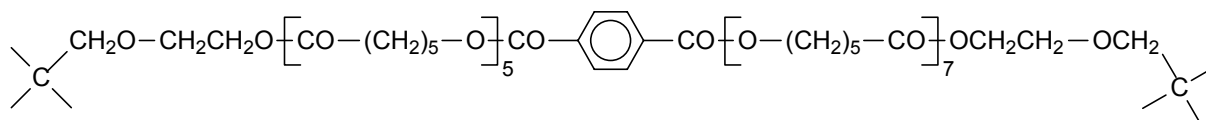


Abb. 3-11: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes 51a, aufgequollen in CDCl_3/TMS

Aus den ^1H -NMR-Spektren aller in Tabelle 3-6 angegebenen Netzwerke ließ sich durch die Quantifizierung der Signalintensitäten das Einbauverhältnis der Monomer/Vernetzer-Struktureinheiten berechnen. Dieses Einbauverhältnis gibt die durchschnittliche Anzahl der Monomerbausteine wieder, die an beiden Seiten eines bifunktionellen Vernetzermoleküls, z.B. einer Terephthaloyl-Einheit, angrenzen. Da bei den Netzwerksynthesen alle verwendeten Vernetzer bifunktionell waren und linear bzw. tetraedrisch in die Polymerkette integriert worden sind, sind die eigentlichen Vernetzungspunkte der resultierenden Netzwerke die Spiro-Kohlenstoffatome der Pentaerythritol-Einheiten (vgl. dazu das in Schema 3-15 gezeichnete Netzwerk). Somit entsprach das aus den ^1H -NMR-Spektren berechnete Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnis der Anzahl der Monomerbausteine, die zwischen zwei Pentaerythritol-Einheiten liegen. Infolgedessen gibt das Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnis eine Größe für den Vernetzungsgrad bzw. die Netzwerkdichte des Polymernetzwerkes wieder. Dieser Zusammenhang soll anhand eines Beispiels verdeutlicht werden. Dazu ist in Schema 3-19 ein Strukturausschnitt des Netzwerkes 41a abgebildet.



41a

Schema 3-19

Das aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **41a** berechnete Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnis beträgt 12, für die Synthese war ein Verhältnis von 10 vorgegeben. Somit sind im Durchschnitt insgesamt 12 Caprolacton-Einheiten an die beiden Seiten einer Terephthaloyl-Einheit gebunden, wie dies in Schema 3-19 beispielhaft dargestellt ist. Das bedeutet ebenso, dass sich im Durchschnitt 12 Caprolacton-Einheiten zwischen zwei Pentaerythritol-Einheiten (rechts und links außen in Schema 3-19 eingezeichnet) befinden. Folglich geben die aus den ^1H -NMR-Spektren berechneten Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnisse die Anzahl der Monomerbausteine an, die zwischen zwei Vernetzungspunkten, den Pentaerythritol-Einheiten, im Netzwerk eingebaut sind. Dies entspricht der Netzwerkdichte oder dem Vernetzungsgrad des Polymernetzwerkes.

Die aus den ^1H -NMR-Spektren berechneten Monomer/Vernetzer-Einbauverhältnisse (M/V) aller mit Hilfe der Initiatoren **7** und **8** hergestellten Netzwerke sind zusammen mit den erzielten Ausbeuten in Tabelle 3-7 wiedergeben. Der Übersicht halber enthält die Tabelle 3-7 auch die Angaben der für die Synthesen jeweils verwendeten Initiatoren, Monomere und Vernetzer, sowie die vorgegebenen M/V-Verhältnisse.

Der Vergleich der für die Netzwerke gefundenen M/V-Verhältnisse zu den Vorgaben bei den Synthesen verdeutlicht, dass bei der Verwendung von ϵ -CL (**13**) und rac. *D,L*-Lactid (**49**) als Monomere die Genauigkeit der Vernetzungsgrade zufriedenstellend war (Tabelle 3-7). Die Abweichungen der erzielten M/V-Verhältnisse von den Vorgaben betrugen bei diesen Monomeren in aller Regel höchstens 10 bis 20%. Nur im Fall von **51a** betrug die Abweichung +30%. Diese Ergebnisse beweisen, dass die Netzwerkdichten für die Monomere ϵ -CL und rac. *D,L*-Lactid gut über die M/V-Vorgaben gesteuert werden konnten.

Die Verwendung von β -*D,L*-BL (**33**) ergab für die gefundenen M/V-Verhältnisse keine zufriedenstellenden Ergebnisse (Tabelle 3-7). Bei dem Netzwerk **52a** betrug die Abweichung –30% und bei **52b** –54%. Diese hohen Abweichungen sind generell durch das reaktionsträge Verhalten von β -*D,L*-BL erklärbar, das sich mit den erzielten, sehr niedrigen Ausbeuten deckt. Die in Abschnitt 3.2.4 erwähnten Vorversuche mit den Spiroinitiatoren und β -*D,L*-BL belegten jedoch, dass nach 12 Stunden Polymerisationszeit bei 80°C ein ca. 97%-iger Umsatz erreicht wurde. Weitere Versuche und Detailuntersuchungen wären notwendig, um zu klären, wie sich die Versuchsdurchführung von **52a** und **52b** verbessern ließe, um die Vernetzungsdichte genauer einzustellen.

Tabelle 3-7: Ausbeuten und M/V-Verhältnisse (Vernetzungsdichten) der mit den spirozyklischen Initiatoren 7 und 8 synthetisierten Polymernetzwerke

Polymer-Netzwerk Nr.	Initiator (I)	Monomer (M)	Vernetzer (V) ^{a)}	M/V Vorgabe ^{b)}	M/V aus ¹ H-NMR ^{c)}	Ausbeute [%] ^{d)}
41a	7	ϵ -CL	40	10	12	73
41b	7	ϵ -CL	40	50	46	68
42a	8	ϵ -CL	40	10	10	79
42b	8	ϵ -CL	40	50	54	84
46	8	ϵ -CL	43	10	12	81
47	8	ϵ -CL	44	10	10	75
48	8	ϵ -CL	45	10	12	86
51a	7	rac. <i>D,L</i> -Lactid	39	10	13	86
51b	7	rac. <i>D,L</i> -Lactid	39	50	53	77
52a	8	β - <i>D,L</i> -BL	39	10	7	52
52b	8	β - <i>D,L</i> -BL	39	50	23	45

a) 40 = Terephthalsäuredichlorid (Schema 3-15)

43 = Benzolphosphonsäuredichlorid (Schema 3-16)

44 = Phosphorsäuremonophenylesterdichlorid (Schema 3-16)

45 = Diphenyldichlorsilan (Schema 3-16)

39 = Sebacinsäuredichlorid (Schema 3-17 und 3-18)

b) Molares Verhältnis von den für die Synthese vorgegebenen Monomerbausteinen zu Vernetzermolekülen.

c) Molares Verhältnis von Monomer- zu Vernetzerbausteinen im isolierten Polymernetzwerk, berechnet aus den ¹H-NMR-Spektren. (Der Wert entspricht der Vernetzungsdichte und auch der Segmentlänge, da er für die Anzahl der Monomerbausteine steht, die zwischen zwei Vernetzungspunkten liegen.)

d) Nach 72 h Extraktion mit trockenem CH₂Cl₂ unter Rückfluss; Vakuumtrocknung 40°C.

Die thermischen Eigenschaften der synthetisierten Polymernetzwerke wurden durch DSC-Messungen untersucht. Die ermittelten Werte, zu denen Schmelzpunkte (T_m) und Schmelzenthalpien (ΔH_m), sowie Glasübergangstemperaturen (T_g) gehören, sind in Tabelle 3-8 aufgelistet. Weiterhin beinhaltet diese Tabelle die experimentell gefundenen Volumenexpansionsfaktoren der Netzwerke, die ihr Quellverhalten in diversen Lösungsmitteln charakterisieren. Der Volumenexpansionsfaktor quantifiziert das Quellverhalten, da dieser ein Multiplikator für die Volumenzunahme ist.

Tabelle 3-8: Thermische Eigenschaften und Volumenexpansionsfaktoren der mit den spirozyklischen Initiatoren 7 und 8 synthetisierten Polymernetzwerke

Polymer-Netzwerk Nr.	T_g [°C] ^{a)}	T_m [°C] ^{a)}	ΔH_m [J/g] ^{a)}	VE in Toluol ^{b)}	VE in CH ₂ Cl ₂ ^{b)}	VE in Aceton ^{b)}
41a	-44,7	44,6	40,4	8,5	12,5	5,5
41b	-58,9	56,3	57,6	14,0	22,5	9,0
42a	-47,8	40,7	32,5	9,0	16,0	8,0
42b	-56,6	52,7	54,3	19,0	31,5	10,0
46	-47,0	43,0	34,3	10,0	23,5	9,0
47	-49,5	40,4	35,4	9,0	18,0	12,0
48	-53,9	36,0	37,2	18,5	34,0	16,5
51a	33,3	-	-	9,0	14,0	11,0
51b	40,3	-	-	17,5	26,0	15,0
52a	-23,0	-	-	9,0	18,5	12,5
52b	-1,0	-	-	12,0	30,5	21,0

a) Aus DSC-Messungen ermittelt, 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 10°C/min. ΔH_m wird aus der Fläche unter den Schmelzendothemen berechnet.

b) Volumenexpansionsfaktor (VE) im Gleichgewichtszustand bei 25°C mit einem Überschuss an „Lösungsmittel“.

Die DSC-Messungen der Polymernetzwerke zeigten, dass die aus PCL-Segmenten bestehenden Netzwerke teilkristallin waren, wohingegen die aus rac. *D,L*-Lactid und β -*D,L*-BL hergestellten Netzwerke vollständig amorph waren.

Der folgender Trend ist bei den thermischen Eigenschaften von PCL-Netzwerken erkennbar: In den Fällen **41a** bis **42b** besitzen die Netzwerke mit den kürzeren PCL-Kettensegmenten höhere Glasübergangs- und tiefere Schmelztemperaturen, verbunden mit geringeren Schmelzenthalpien. Dieser Trend ist vorhersehbar. Eine höhere Vernetzungsdichte verringert bei der Kristallisation die Größe der Kristallite, wodurch sich die Schmelzenthalpie entsprechend verringert. Gleichzeitig verschlechtert sich in der Mikrostruktur der Kristallite der Ordnungszustand, so dass die Schmelztemperaturen sinken. Mit höherer Vernetzungsdichte verringert sich zudem die Kettenbeweglichkeiten der amorphen Bereiche, wodurch die Glasübergangstemperaturen steigen.

Dagegen gilt dieser Trend nicht für die Glasübergangstemperaturen der Netzwerke, die auf PLA und PBL basieren. Für **51a** und **52a** liegen die Glasübergangstemperaturen trotz einer höheren Dichte an Vernetzungspunkten niedriger als für **51b** und **52b**, bei denen die Polyester-Kettensegmente länger sind und die Anzahl der Vernetzungen geringer ausfällt. Dieser inverse Trend bezüglich der T_g /Polyester-Kettensegmente lässt sich folgendermaßen erklären: Durch die geringe Länge der Polyester-Kettensegmente fällt bei den Verbindungen **51a** und **52a** das Verhältnis der Ethylenoxid- zu den Ester-Einheiten höher aus als bei den Verbindungen **51b** und **52b**, die lange Polyester-Kettensegmente tragen. Da die Oligoethylenoxid-Gruppen, die aus der Pentaerythritol-Einheit des Spiroinitiators stammen, geringere Glasübergangstemperaturen besitzen als PLA und PBL, sind bei den Netzwerken mit höheren Ethylenoxid/Ester-Verhältnissen wie **51a** und **52a** die Glasübergänge der Oligoethylenoxid-Gruppen für die Glasübergangstemperaturen dominant. Bei den Verbindungen **51b** und **52b** mit niedrigen Ethylenoxid/Ester-Verhältnissen sind dagegen die Glasübergänge der langen PLA- und PBL-Kettensegmente für die Glasübergangstemperaturen der Netzwerke ausschlaggebend.

Zur Messung der Volumenexpansionsfaktoren (VE), die in Tabelle 3-8 gelistet sind, lässt man eine Polymerprobe mit bekanntem Volumen bei 25°C in einem Überschuss an „Lösungsmittel“ bis zur Sättigung aufquellen, so dass ein Gleichgewichtszustand erreicht wird, bei dem genauso viele Lösungsmittelmoleküle in das Polymernetzwerk hinein- wie aus dem Netzwerk herausdiffundieren. Ermittelt wird dann die durch die Quellung bewirkte Volumenzunahme, indem das Volumen des gequollenen Gels (in cm³) durch das Volumen des trockenen Polymernetzwerkes (in cm³) geteilt wird. Der so berechnete Wert ist der VE, der, multipliziert mit der Zahl 100, die prozentuale Volumenzunahme durch die Quellung wiedergibt.

Generell war die gemessene Volumenzunahme der Polyester-Netzwerke durch das Quellen sehr hoch, wie die Tabelle 3-8 zeigt. Dabei betrug je nach Art des Netzwerkes und des

„Lösungsmittels“ die prozentuale Zunahme ungefähr zwischen 500 und 3000%. Entsprechend lagen die VE-Faktoren in einer Größenordnung zwischen 5 und 30. Unter den VE-Faktoren sind folgende Zusammenhänge erkennbar:

1. Bei allen Paaren von Netzwerken, die kurze und lange Kettensegmente zwischen den Vernetzungspunkten besitzen, konnten für diejenigen Netzwerke deutlich höhere Volumenzunahmen beim Aufquellen beobachtet werden, die mit dem M/I-Verhältnis von 100 bzw. einem M/V-Verhältnis von 50 hergestellt wurden. Bei diesen Netzwerken war die Vernetzungsdichte gering, wodurch die langen linearen Kettensegmenten von deutlich mehr Lösungsmittelmolekülen solvatisiert wurden als bei den Netzwerken mit dem M/I-Verhältnis von 20.
2. Die VE-Faktoren hingen in erheblichem Maße vom gewählten Lösungsmittel ab. Bei PCL- und PLA-Netzwerken ließ sich für die Zunahme der VE-Faktoren folgende Lösungsmittel-Reihenfolge aufstellen: Aceton < Toluol < Dichlormethan. Auch bei den PBL-Netzwerken lieferte Dichlormethan die höchsten Volumenzunahmen, jedoch wurden mehr Aceton-Moleküle aufgesaugt als Toluol-Moleküle.
3. Auffällig hohe VE-Faktoren besaßen diejenigen Netzwerke, die mit Vernetzern aus phenylsubstituierten Heteroatomen hergestellt wurden (**46**, **47**, **48**). Offensichtlich reduzierten die Phenylgruppen durch ihre Ausdehnung und ihren sterischen Anspruch die elektronischen Wechselwirkungen benachbarter Kettensegmente und förderten so eine hohe Solvation. Interessant ist dabei, dass die strukturelle Variation von nur einer Gruppe in den linearen Kettensegmenten einen starken Einfluss auf die Quellungseigenschaften des Netzwerkes auslöst.

Die Eigenschaft, dass die Polymernetzwerke in Lösungsmitteln aufquellen, kann dazu genutzt werden, über die Diffusion Substanzen wie z.B. medizinische Wirkstoffe in die Netzwerke einzubringen. Auf diesem Weg würden sich medizinische Wirkstoffdepots, *drug delivery systems*, herstellen lassen.

Alle in diesem Abschnitt aufgeführten Ergebnisse beweisen, dass sich die Spirozyklen **7** und **8** als Initiator zur Herstellung von Polymernetzwerken gut eignen. Der folgende Aspekt ist hierfür besonders interessant: Obwohl die Spirozyklen **7** und **8** thermodynamisch stabile Produkte sind und sich keine Netzwerke bei der Kondensation der hydroxyethylierten Pentaerythritole **5** und **6** mit Dibutylzinndimethoxid bildeten (vgl. Abschnitt 3.1.2), konnten die Spirozyklen bzw. die spirozyklischen Polylactone über kinetisch kontrollierte Polykondensationsschritte in Netzwerke umgewandelt werden. Es bedarf dazu sehr reaktiver Vernetzer, und diese Voraussetzung ist durch die Verwendung von Dicarbonsäuredichloriden, Diphenyldichlorsilan oder Phosphonyldichloriden gegeben.

3.3.4 Zusammenfassung

Die in Abschnitt 3.3 aufgezeigten Resultate belegen, dass aus den spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** Polymernetzwerke hergestellt werden konnten, die aus PCL-, PLA- oder PBL-Kettensegmenten bestanden. Dabei wurden zunächst durch Ringerweiterungspolymerisation spirozyklische Polylactone hergestellt; im zweiten Schritt erfolgte dann die Vernetzung durch Zugabe von Dicarbonsäuredichloriden oder anderen reaktiven Dichloriden. Diese zwei Syntheseschritte wurden im Eintopfverfahren durchgeführt.

Über das M/I-Verhältnis ließ sich die Segmentlänge steuern. Da bei der Vernetzung die Menge an dem bifunktionellem Vernetzer doppelt molar zum Initiator war, wird über das M/V-Verhältnis automatisch der Vernetzungsgrad eingestellt. Die Abweichungen der in den Netzwerken realisierten M/V-Verhältnisse sind tolerabel. Folglich ließ sich die Netzwerkdicke gut über den Syntheseweg steuern. Zur Weiterführung der Forschung könnten über den Vernetzer auch funktionelle Gruppen in das Netzwerk eingebaut werden, z.B. Doppel- oder Dreifachbindungen.

Die durchgeführten DSC-Messungen zeigten, dass die auf PCL basierenden Netzwerke teilkristallin waren, wohingegen die aus rac. *D,L*-Lactid und β -*D,L*-BL hergestellten Netzwerke vollständig amorph waren. Die Polymernetzwerke quollen in organischen Lösungsmitteln auf, wobei der Volumenexpansionsfaktor von der Netzwerkdicke, der Struktur der Kettensegmente und der Art des Lösungsmittels abhing. Die Eigenschaft des Aufquellens könnte genutzt werden, um *drug delivery systems* herzustellen, indem durch Diffusion Wirkstoffe in die Netzwerke eingebracht werden. Die für medizinische Anwendungen notwendige Eigenschaft der biologischen Abbaubarkeit erfüllen alle in diesem Abschnitt aufgeführten Polymernetzwerke, da ihre Kettensegmente aus aliphatischen Polyestern bestehen.

Im folgenden Abschnitt werden alternative Wege zur Eintopfsynthese biologisch abbaubarer Polymernetzwerke aufgezeigt. Dazu wurde der bifunktionelle Zinnalkoxid-Initiator DSDOP (**53**) eingesetzt (vgl. Abschnitt 1.3.2.2), ϵ -CL (**13**) oder rac. *D,L*-Lactid (**49**) dienten als Monomere und verschiedene trifunktionelle Säurechloride als Vernetzer. Das Ziel, die Synthese möglichst einfach zu gestalten und die Vernetzungsdichte über das M/I-Verhältnis zu steuern, stand dabei im Mittelpunkt der Untersuchungen.

3.4 Polymernetzwerke durch bifunktionelle, zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren und trifunktionelle Vernetzer

3.4.1 Einführung

Im vorigen Abschnitt wurden Netzwerksynthesen unter Verwendung tetrafunktioneller spirozyklischer Initiatoren und bifunktioneller Vernetzer behandelt. Bei diesen Synthesen bildeten die durch die Initiatoren eingebrachten Spiro-Kohlenstoffatome die Vernetzungspunkte der synthetisierten Netzwerke; die verwendeten bifunktionellen Vernetzer wurden in die Kettensegmente eingebaut. Der Abschnitt 3.4 beschäftigt sich nun mit dem Ziel, eine alternative Synthesestrategie zur Herstellung biologisch abbaubarer Polymernetzwerke zu generieren. Die Idee dabei war, die Vernetzungspunkte im Verlauf der Synthese durch die Vernetzermoleküle in das resultierende Polymernetzwerk einzubringen. Außerdem sollte das Netzwerk zwischen den Vernetzungspunkten bis auf einen $\text{O}(\text{CH}_2)_x\text{O}$ -Baustein, der aus dem Initiator stammen würde, nur aus Polyestersegmenten bestehen und nicht Ethoxygruppen als Weichsegmente beinhalten, wie dies bei allen Netzwerken, die in Abschnitt 3.3 aufgeführt sind, der Fall ist.

Ausgangspunkt dieser Überlegung war, bifunktionelle, zyklische Zinnalkoxid-Initiatoren wie beispielsweise DSDOP (**53**, vgl. Abschnitt 1.3.2.2) für die Ringerweiterungspolymerisation von Lactonen oder Lactiden zu verwenden. Die sich dabei bildenden zyklischen Polylactone wären durch das Vorhandensein zweier reaktiver Zinn-Sauerstoff-Bindungen ebenfalls bifunktionell und könnten durch einen tri- oder höherfunktionellen Vernetzer polykondensiert werden, wobei sich ein dreidimensionales Netzwerk ausbilden würde. Gleichzeitig würde das in den zyklischen Polylactonen enthaltende Zinn als Dibutylzinndichlorid wieder freigesetzt werden.

Die diesem Abschnitt zugrundeliegende Synthesestrategie unterscheidet sich somit von der in Abschnitt 3.3 geschilderten bezüglich der Funktionalität der Initiatoren und Vernetzer. Jedoch wurden bei der experimentellen Umsetzung dieser Synthesestrategie im wesentlichen die gleichen Ziele und Vorteile verfolgt:

- Die gesamte Synthese sollte im Eintopfverfahren durchzuführen sein.
- Segmentlänge und Netzwerkdichte sollten über das M/I-Verhältnis gesteuert werden.
- Die produzierten Polymernetzwerke sollten nur aus aliphatischen Polyestersegmenten und aus Vernetzerbausteinen bestehen; wenn bei der Synthese Vernetzer zum Einsatz kämen, die kompatibel zum menschlichen Körper sind, würden sich Polymernetzwerke bilden, die zu 100% resorbierbar wären und sich somit optimal zur Herstellung von *drug delivery systems* eignen könnten.

Der Abschnitt 3.4 ist in zwei Bereiche aufgeteilt: Der erste Teil beinhaltet Netzwerksynthesen, bei denen unter Variation der M/I-Verhältnisse in mehreren

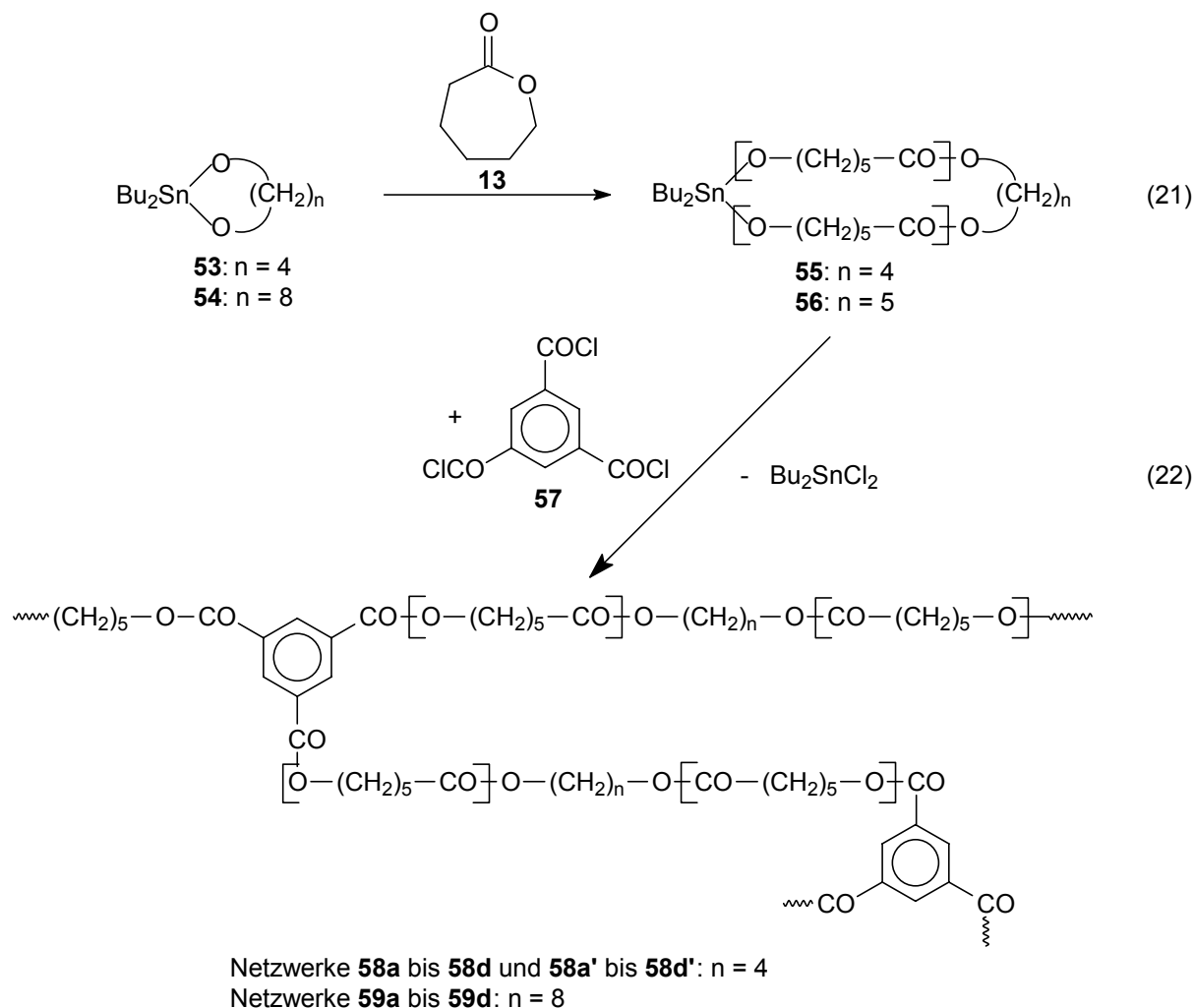
Versuchsreihen mit zwei verschiedenen Zinnalkoxid-Initiatoren ϵ -CL (**13**) polymerisiert wurde. Die Vernetzungen erfolgten mit einem aromatischen Vernetzer. Für die im zweiten Teil aufgeführten Netzwerksynthesen wurde dagegen ein neu synthetisierter, aliphatischer Vernetzer verwendet, mit dem PCL-Netzwerke und PLA-Netzwerke hergestellt wurden.

3.4.2 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton und einem aromatischen Vernetzer

Für die Synthese der Netzwerke mit ϵ -CL (**13**) wurden in verschiedenen Versuchsreihen zwei zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren verwendet, 2,2-Dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, **53**) und 2,2-Dibutyl-2-stanna-1,3-dioxadecan (DSDUC, **54**), die sich lediglich in der Anzahl der im Ring enthaltenden Methylengruppen unterscheiden. DSDOP entsteht aus der Kondensation von Dibutylzinndimethoxid mit 1,4-Butandiol und wurde in der Arbeitsgruppe Kricheldorf während der vergangenen Jahre häufig als Initiator für ringöffnende Polymerisationen zyklischer Monomere zur Herstellung von aliphatischen Polyestern oder Polycarbonaten verwendet (siehe Abschnitt 1.3.2.2).^{198,200,206,207,209,210,213,236} DSDUC, das durch die Kondensation von Dibutylzinndimethoxid mit 1,8-Octandiol gewonnen wird, kam dagegen bisher erst bei wenigen Polymerisationen zum Einsatz.²³⁶

Die Synthese der Netzwerke wurde im Eintopfverfahren in zwei Schritten durchgeführt. Zunächst erfolgte die Ringerweiterungspolymerisation von ϵ -CL (**13**) durch die Initiatoren **53** bzw. **54**, wobei sich die zyklischen Polylactone **55** bzw. **56** bildeten (Gl. 21). Im zweiten Schritt wurde Trimesinsäuretrichlorid (1,3,5-Benzoltricarbonsäurechlorid, **57**) als Vernetzer zur Reaktionsmischung gegeben (Gl. 22). Dabei reagierten die beiden reaktiven Zinn-Sauerstoff-Bindungen der zyklischen Polylactone **55** bzw. **56** mit dem trifunktionellen Säurechlorid in einer ringöffnenden Polykondensation (Schema 3-20). Die Vernetzung erfolgte, indem der trifunktionelle Vernetzer mit bifunktionellen Polylactonen reagierte. Das Säurechlorid musste daher genau in einem 2/3 molaren Verhältnis zum Initiator zugeben werden. Theoretisch lässt sich bei dieser Vernetzungsreaktion auch jedes andere tri- oder höherfunktionelle Säurechlorid verwenden, jedoch besitzt Trimesinsäuretrichlorid drei chemisch äquivalente Wasserstoffatome, die in den ¹H-NMR-Spektren der resultierenden Netzwerke bei 8,85 ppm ein präzise integrierbares Singulett ergeben, wodurch sich die Quantität der Vernetzungspunkte leicht ermitteln lässt. Überdies ist Trimesinsäuretrichlorid kommerziell preiswert erhältlich.

Bei der in Schema 3-20 dargestellten Synthese wird im Polykondensationsschritt das durch den Initiator in das Polylacton eingebrachte Zinn als Dibutylzinndichlorid wieder abgespalten. Die Aufarbeitung der Netzwerke erfolgte daher nach dem im Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Verfahren: Durch die Extraktion mit trockenem Dichlormethan wurde das Dibutylzinndichlorid vom Polymernetzwerk abgetrennt. Auch die übrigen löslichen Bestandteile wie Toluol, in dem der Initiator und der Vernetzer gelöst war, nicht umgesetztes ϵ -CL (**13**) und die als Nebenprodukte gebildeten Oligomere konnten so extrahiert werden.

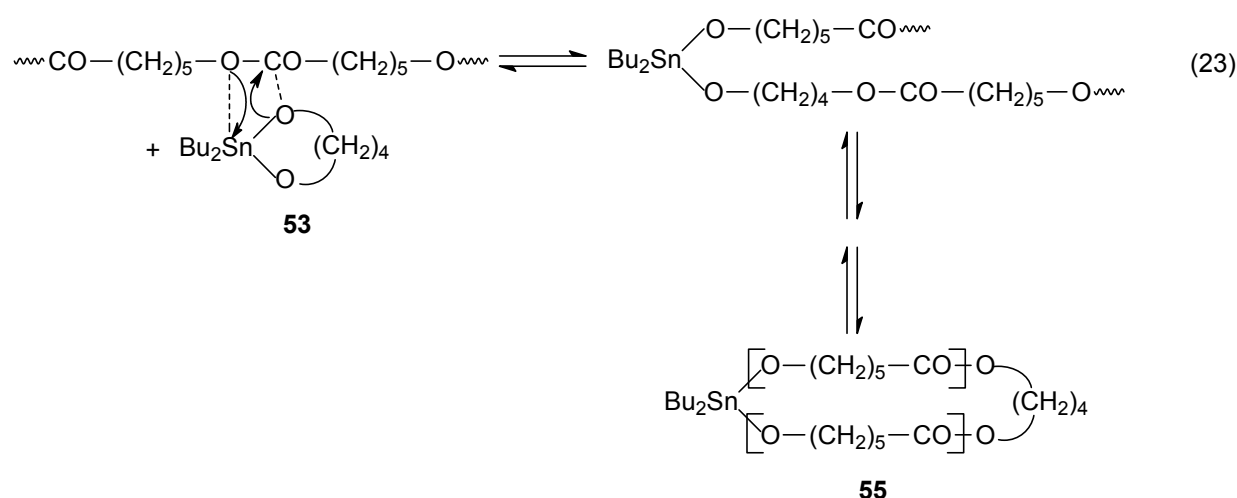


Schema 3-20

Das Schema 3-20 verdeutlicht, wie sich bei allen Netzwerksynthesen, die in Abschnitt 3.4.2 dargestellt werden, die Vernetzungsdichte maßschneidern lässt: Über das gewählte M/I-Verhältnis wird die durchschnittliche Größe der zyklischen Polylactone **55** und **56** bestimmt. Das M/V-Verhältnis beträgt für die gewünschte quantitative Vernetzungsreaktion jeweils 3/2 des M/I-Verhältnisses, weswegen die Vernetzungsdichte zumindest theoretisch nur von dem M/I-Verhältnis abhängt. Die durchschnittliche Segmentlänge zwischen den aromatischen Vernetzungsbausteinen sollte, wie das obige Schema zeigt, genau dem M/I-Verhältnis entsprechen. Tatsächlich kam jedoch auf Grund unvollständiger Vernetzungsreaktionen und der Bildung von löslichen Oligomeren eine Abweichung der durchschnittlichen Segmentlänge von dem M/I-Verhältnis zustande.

Als ein Charakteristikum von Polymerisationen zyklischer Lactone, die durch DSDOP (**53**) initiiert werden, ist bekannt, dass die Initiierung der Ringerweiterungspolymerisation langsamer ist als die nachfolgenden Wachstumsschritte.²⁰⁰ Dieser Unterschied in den Reaktionsgeschwindigkeiten führt bei kurzen Reaktionszeiten und moderaten Temperaturen

($\leq 60^\circ\text{C}$) dazu, dass der mittlere Polymerisationsgrad (P_n) zunächst höher ist als das vorgegebene M/I-Verhältnis. DSDOP (**53**) kann jedoch, ebenso wie andere Zinnalkoxide, mit der Polylacton-Kette reagieren, wie dies in Schema 3-21 dargestellt wird. Zwar verläuft diese Gleichgewichtsreaktion langsam, dennoch wird dabei nicht umgesetzter Initiator verbraucht und der P_n reduziert. Nach einigen Reaktionsschritten, bei denen auch wieder zyklische Polylactone gebildet werden können (vgl. Schema 3-21), entspricht der P_n dem M/I-Verhältnis. Gleichzeitig vergrößert sich durch diese Gleichgewichtsreaktionen aber auch die Polydispersität. Bei 80°C ist der Unterschied zwischen Initiierungs- und Wachstumsgeschwindigkeit nur noch gering, parallel dazu erhöht sich auch die Reaktionsgeschwindigkeit der in Schema 3-21 skizzierten Gleichgewichtseinstellungen.



Schema 3-21

Verglichen mit DSDOP (**53**) ist DSDUC (**54**) reaktiver, was durch den größeren Ring bedingt ist. Demzufolge ist die Initiierungsreaktion der Polymerisationen von DSDUC mit ϵ -CL (**13**) schon bei 60°C genauso schnell wie das Kettenwachstum. Dies führt selbst bei kurzen Reaktionszeiten ($\leq 1\text{h}$) und Temperaturen von 60°C zu mittleren Polymerisationsgraden, die dem M/I-Verhältnis entsprechen.

Auf Grund der kinetischen Besonderheiten bei der Polymerisation von ϵ -CL (**13**) mit DSDOP (**53**) war es sinnvoll, die folgenden drei Versuchsreihen von Netzwerksynthesen durchzuführen: Zunächst wurden vier Polymerisationen unterschiedlicher M/I-Verhältnisse mit DSDOP (**53**) bei 60°C durchgeführt. Die resultierenden Netzwerke erhielten die Nummern **58a** bis **58d**. Die zweite Versuchsreihe unterschied sich von der ersten nur in der Reaktionstemperatur, für die 80°C gewählt wurde. Die Produkte bekamen die Bezeichnungen **58a'** bis **58d'**. In der dritten Versuchsreihe erfolgten die Polymerisationen mit DSDUC (**54**) bei einer Temperatur von 60°C und vier unterschiedlichen M/I-Verhältnissen. Die gebildeten Netzwerke erhielten die Nummern **59a** bis **59d**. Alle Vernetzungen in diesen Versuchsreihen wurden mit Trimesinsäuretrichlorid (**57**) ausgeführt. Die folgende Tabelle beinhaltet der

Übersicht halber die Syntheseparameter aller drei Versuchsreihen, sowie die bei den Synthesen erzielten Ausbeuten der Polymernetzwerke.

Tabelle 3-9: Syntheseparameter und Ausbeuten von Netzwerksynthesen mit den Initiatoren DSDOP (53) und DSDUC (54). Monomer: ϵ -CL (13), Vernetzer: Trimesinsäuretrichlorid (57)

Polymer-Netzwerk Nr.	Initiator (I)	Reaktions-temperatur [°C] ^{a)}	M/I ^{b)}	M/V ^{c)}	Dauer der Polymerisation / Vernetzung [h]	Ausbeute [%] ^{d)}
58a	DSDOP (53)	60	20	30	2 / 6	67
58b	DSDOP (53)	60	40	60	2 / 6	88
58c	DSDOP (53)	60	60	90	2 / 6	76
58d	DSDOP (53)	60	100	150	2 / 6	55
58a'	DSDOP (53)	80	20	30	2 / 6	73
58b'	DSDOP (53)	80	40	60	2 / 6	68
58c'	DSDOP (53)	80	60	90	2 / 6	64
58d'	DSDOP (53)	80	100	150	2 / 6	58
59a	DSDUC (54)	60	20	30	2 / 6	81
59b	DSDUC (54)	60	40	60	2 / 6	80
59c	DSDUC (54)	60	60	90	2 / 6	76
59d	DSDUC (54)	60	100	150	2 / 6	63

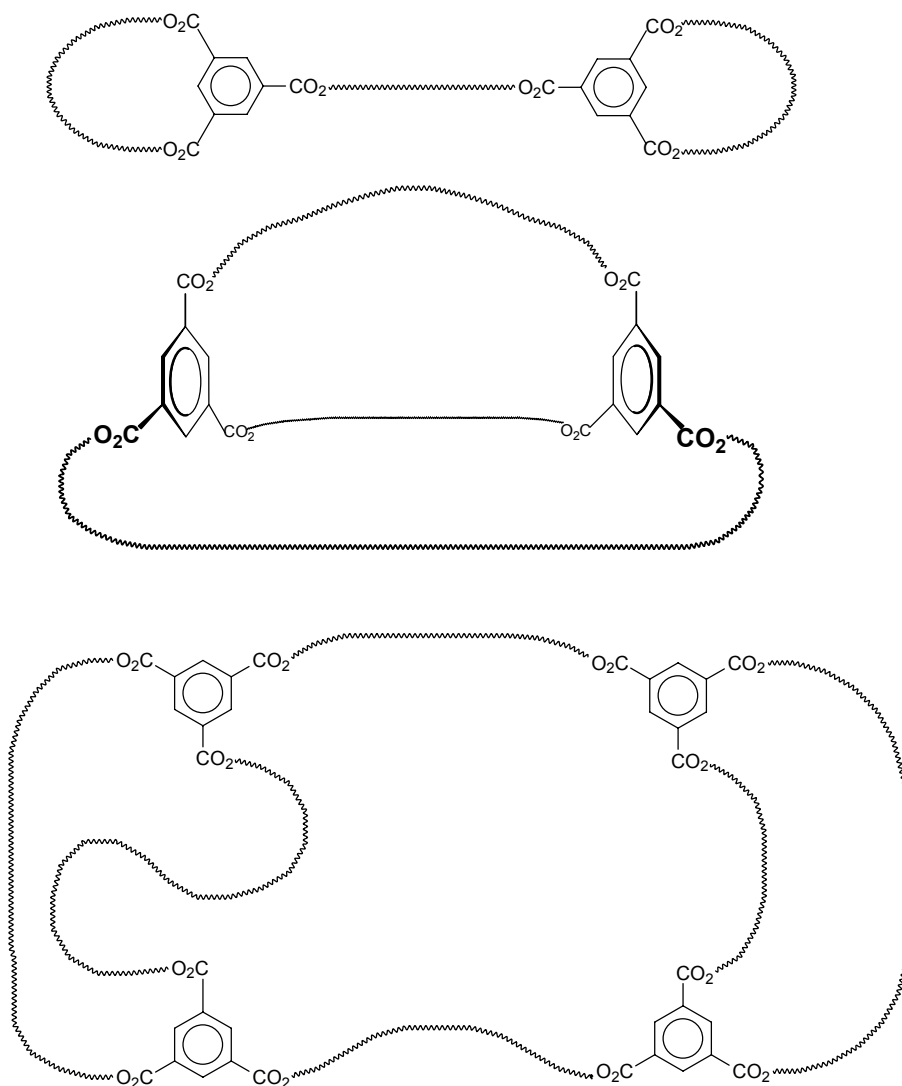
a) Reaktionstemperatur für die Ringerweiterungspolymerisation und die Vernetzung.

b) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Monomer/Initiator-Verhältnis.

c) Molares Verhältnis der für die Synthese vorgegebenen Monomerbausteine zu Vernetzermolekülen.

d) Nach 72 h Extraktion mit trockenem CH_2Cl_2 unter Rückfluss; Vakuumtrocknung 40°C.

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich ist, lagen die Ausbeuten der extrahierten Netzwerke zwischen 55 und 88%. Die Ausbeuteverluste lassen sich auf zwei Ursachen zurückführen: Erstens traten bei der Isolierung des Produktes Verluste auf, da ein Teil der Reaktionsprodukte am Rührer und im Glasreaktor kleben blieb. Zweitens bildeten sich bei der Synthese lösliche Nebenprodukte, wie z.B. lineare oder zyklische Oligomere, die bei der Extraktion mit Dichlormethan entfernt wurden. Solche Oligomere, die aus zwei oder mehr verknüpften Zyklen bestehen können, sind anschaulich in Schema 3-22 dargestellt.



Schema 3-22 (die zwischen den Trimesoyl-Vernetzungsgruppen liegenden PCL-Kettensegmente werden in diesem Schema durch die Schlangenlinien dargestellt)

Die bei den Netzwerksynthesen gebildeten Nebenprodukte werden sowohl durch unvollständige Vernetzungsreaktionen gebildet als auch durch Zyklisierungen, denn selbst bei 100% Umsatz der funktionellen Gruppen entstehen Zyklen (Schema 3-22). Eine detaillierte Untersuchung der bei den Vernetzungen ablaufenden Zyklisierungen war jedoch nicht das Ziel dieser Studien und soll an dieser Stelle nicht weiter ausgeführt werden.

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Charakterisierung der synthetisierten Netzwerke mittels ^1H -NMR-Spektroskopie, DSC-Messungen und Untersuchungen des Quellverhaltens in diversen Lösungsmitteln.

3.4.2.1 Charakterisierung der Netzwerke

Alle Netzwerke quollen in deuteriertem Chloroform auf und ließen sich mittels ^1H -NMR-Spektroskopie charakterisieren. Exemplarisch hierfür zeigt Abb. 3-12 das Spektrum der Verbindung **58a**.

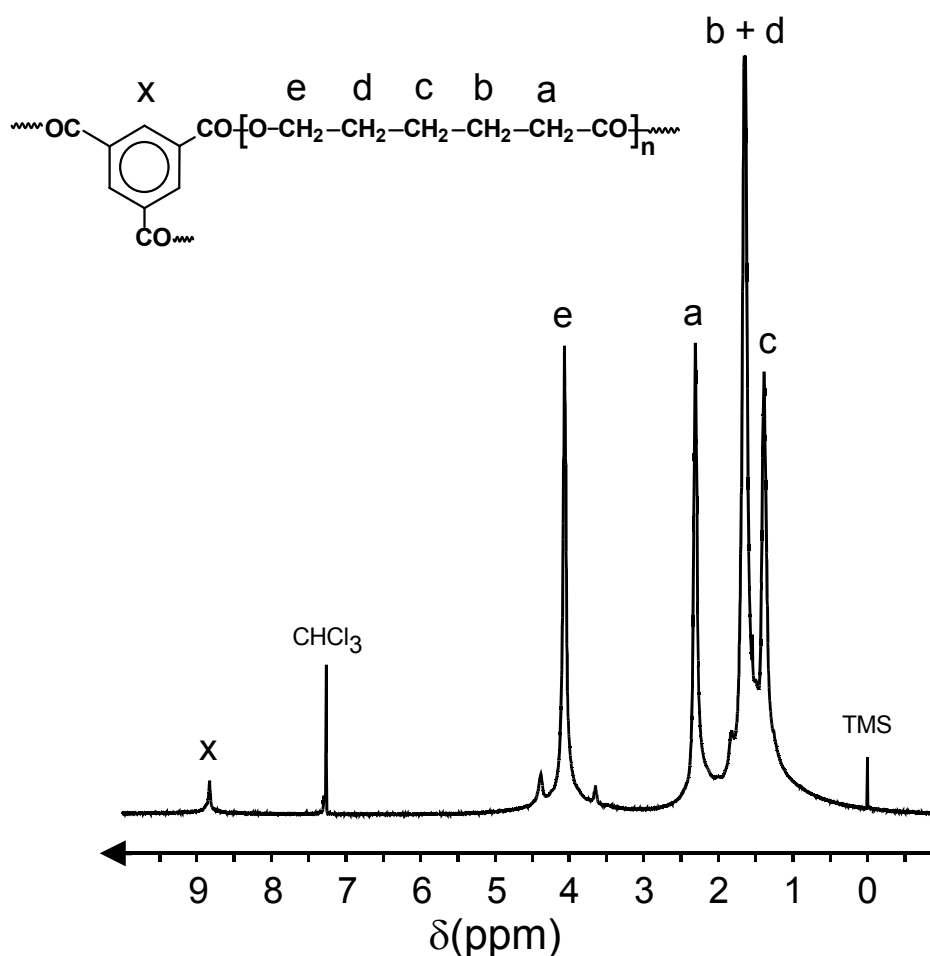


Abb. 3-12: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes **58a**, aufgequollen in CDCl_3/TMS

Durch das in Abb. 3-12 gezeigte ^1H -NMR-Spektrum wird bewiesen, dass sich durch die Mobilität der gequollenen Gele relativ scharfe Signale ausbilden – analog zu den Netzwerken aus Abschnitt 3.3. Jedoch sind die Signale aufgrund des inhomogenen Verhaltens der Gele im NMR-Röhrchen nicht so scharf, wie dies normalerweise bei ^1H -NMR-Spektren der Fall ist. Dennoch können sogar von den Netzwerken mit der höchsten Netzwerkdichte gut integrierbare Spektren erhalten werden, wie in Abb. 3-12 zu sehen ist. Dabei ist auch die Vernetzungseinheit der Gele, der Trimesoyl-Baustein, selbst im Lösungsmittel mobil genug,

um sauber detektiert zu werden und ein relativ scharfes Signal abzugeben. Somit belegen die ^1H -NMR-Spektren die Netzwerkstruktur und erlauben, das M/V-Verhältnis und demzufolge die Netzwerkdichte zu berechnen.

Die nachfolgende Tabelle listet die Ergebnisse der Charakterisierung der Netzwerke auf, die in gleicher Weise durchgeführt wurde wie bei den Netzwerken aus Abschnitt 3.3:

Tabelle 3-10: M/V-Verhältnisse (Vernetzungsdichten), thermische Eigenschaften und Volumenexpansionsfaktoren für die in der Tabelle 3-9 beschriebenen Polymernetzwerke

Polymer-Netzwerk Nr.	M/V Vorgabe ^{a)}	M/V aus ^1H -NMR ^{b)}	T_g [$^{\circ}\text{C}$] ^{c)}	T_m [$^{\circ}\text{C}$] ^{c)}	ΔH_m [J/g] ^{c)}	VE in Toluol ^{d)}	VE in CH_2Cl_2 ^{d)}
58a	30	29	-54	48	59	9,0	17,0
58b	60	62	-55	53	68	10,5	20,0
58c	90	87	-59	56	71	13,0	25,5
58d	150	190	-60	57	70	24,5	32,5
58a'	30	23	-54	49	48	9,5	13,5
58b'	60	55	-58	54	62	13,0	18,6
58c'	90	90	-59	54	63	17,0	23,5
58d'	150	150	-61	56	64	23,0	34,0
59a	30	40	-55	45	54	12,0	17,0
59b	60	64	-58	53	63	13,5	18,5
59c	90	78	-59	55	64	16,0	21,0
59d	150	140	-61	56	62	24,0	30,0

- a) Molares Verhältnis von den für die Synthese vorgegebenen Monomerbausteinen zu Vernetzermolekülen.
- b) Molares Verhältnis von Monomer- zu Vernetzerbausteinen im isolierten Polymernetzwerk, berechnet aus den ^1H -NMR-Spektren (das M/V-Verhältnis entspricht der Vernetzungsdichte; die Segmentlänge zwischen zwei trifunktionellen Vernetzerbausteinen beträgt $2/3$ des M/V-Wertes).
- c) Aus DSC-Messungen ermittelt, 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: $10^\circ\text{C}/\text{min}$. ΔH_m wird aus der Fläche unter den Schmelzendoothermen berechnet.
- d) Volumenexpansionsfaktor (VE) bei 25°C mit einem Überschuss an „Lösungsmittel“.

Nimmt man bei den Netzwerksynthesen eine Fehlerstreuung von mindestens $\pm 5\%$ als unvermeidbar an, so liegen die aus den ^1H -NMR-Spektren berechneten M/V-Verhältnisse der Netzwerke mit den vorgegebenen Werten für die Synthese aller drei Versuchsreihen in akzeptabler Übereinstimmung. Etwas größere Abweichungen treten nur bei **58d**, **58a'** und **59a** auf. Diese Abweichungen – jeweils eine pro Versuchsreihe – dürfen als Ausreißer angesehen werden.

Überraschenderweise führte die langsame Initiierung und Gleichgewichtseinstellung von DSDOP (**53**) bei 60°C nicht zu Kettensegmenten, deren Länge die M/I-Vorgaben signifikant übersteigen; die einzige Ausnahme dazu ist **58d**. Dies ist aus einem Vergleich der aus den NMR-Spektren berechneten M/V-Verhältnisse mit den Vorgaben ersichtlich, wobei zu beachten ist, dass die Kettensegmentlänge $2/3$ des M/V-Verhältnisses beträgt. Offensichtlich reichte daher die Gesamtreaktionszeit für eine nahezu komplette Gleichgewichtseinstellung des Initiators bei den Netzwerksynthesen **58a** bis **58c** aus, bevor die Kondensation mit dem Vernetzer einsetzte. Auf Basis dieser Ergebnisse wurde die niedrigere Reaktionstemperatur von 60°C für die weiteren Netzwerksynthesen, die in Abschnitt 3.4.3 angeführt werden, gewählt, da niedrigere Reaktionstemperaturen eine komplette Durchmischung der zyklischen Polylactone **55** und **56** mit dem Vernetzer begünstigen, bevor die einsetzende Gelierung den Rührer stoppt.

Tabelle 3-10 enthält die experimentell ermittelten Volumenexpansionsfaktoren der Netzwerke, die ihr Quellverhalten in diversen Lösungsmitteln charakterisieren. Wie auch in Abschnitt 3.3.3 quantifiziert der Volumenexpansionsfaktor das Quellverhalten, da dieser ein Multiplikator für die Volumenzunahme ist. Das Quellverhalten aller Netzwerke wurde in drei Lösungsmitteln unterschiedlicher Struktur untersucht: Aceton, Dichlormethan und Toluol. Für Aceton wurde nur ein geringes Aufquellen beobachtet, das zudem unabhängig von der Netzwerkdichte immer die gleiche Größenordnung von 3 bis 5 annahm. Diese Werte sind daher nicht in Tabelle 3-10 aufgelistet. Die für Dichlormethan und Toluol gelisteten Volumenexpansionsfaktoren steigen innerhalb einer Versuchsreihe und spiegeln den Trend der abnehmenden Vernetzungsdichte wieder: Je höher das M/V-Verhältnis ist, desto geringer ist die Vernetzungsdichte, wodurch die längeren linearen Kettensegmente von mehr

Lösungsmittelmolekülen solvatisiert werden und sich höhere Volumenexpansionsfaktoren ergeben.

Die insgesamt hohen Volumenexpansionsfaktoren, die für die PCL-Netzwerke in Dichlormethan gefunden wurden, gleichen dem starken Quellverhalten der Netzwerke in Chloroform. Insofern ist es am günstigsten, bei NMR-Messungen diese Lösungsmittel zu verwenden und so möglichst scharfe Signale zu erhalten. Von dem PCL-Netzwerk **58a** wurde auch in Toluol- d_8 ein ^1H -NMR-Spektrum aufgenommen, jedoch erschienen die Signale entsprechend der Voraussage breiter als bei dem von **58a** in Chloroform gemessenen Spektrum (Abb. 3-12). Dieser Unterschied fällt nicht so gravierend aus, wenn die Messung in Toluol- d_8 bei 100°C erfolgt. Höhere Temperaturen begünstigen das Aufquellen der Netzwerke in den Lösungsmitteln und vergrößern die Volumenexpansionsfaktoren.

Die mit Hilfe der DSC-Messungen erfassten thermischen Eigenschaften der Netzwerke, die in Tabelle 3-10 zusammengefasst sind, spiegeln die zu erwartenden Trends wieder: Eine höhere Vernetzungsdichte reduziert sowohl die Schmelztemperaturen als auch die Schmelzenthalpien. Gleichzeitig erhöhen sich entsprechend die Glasübergangstemperaturen. Diese Zusammenhänge wurden auch schon für die aus den spirozyklischen Initiatoren (**7**) und (**8**) synthetisierten PCL-Netzwerke festgestellt und in Abschnitt 3.3.3 im Detail beschrieben. Die folgende DSC-Abbildung illustriert, wie sich Unterschiede in den Kristallitgrößen der Netzwerke **58a** und **58d** auf das Aussehen der Schmelzendotherme auswirken.

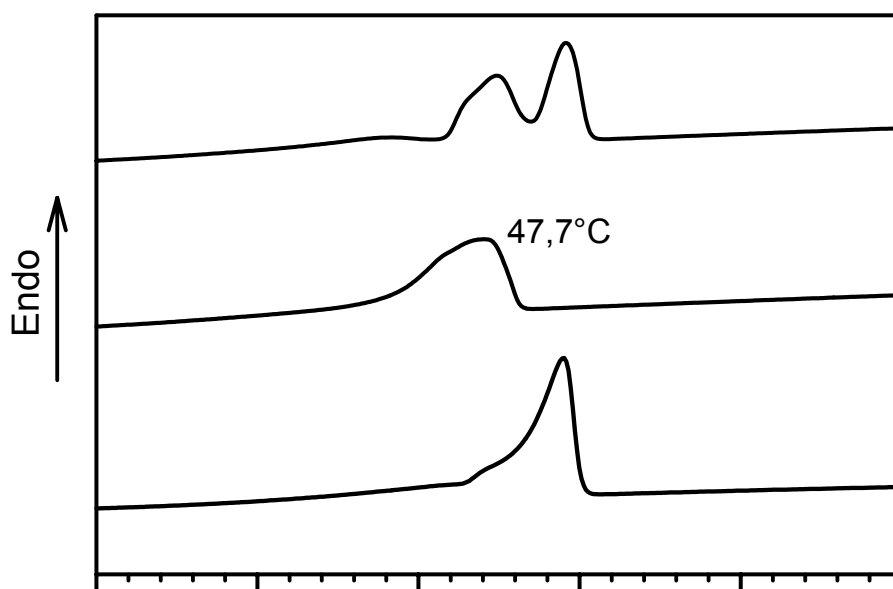


Abb. 3-13: DSC-Messungen der PCL-Netzwerke **58a** und **58d**, Aufheizgeschwindigkeit: $10^\circ\text{C}/\text{min}$; A) **58a**: 1. Aufheizkurve, B) **58a**: 2. Aufheizkurve, C) **58d**: 1. Aufheizkurve

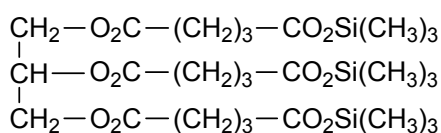
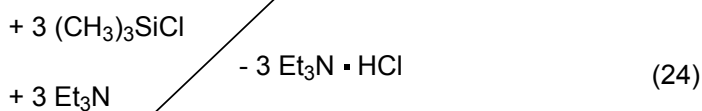
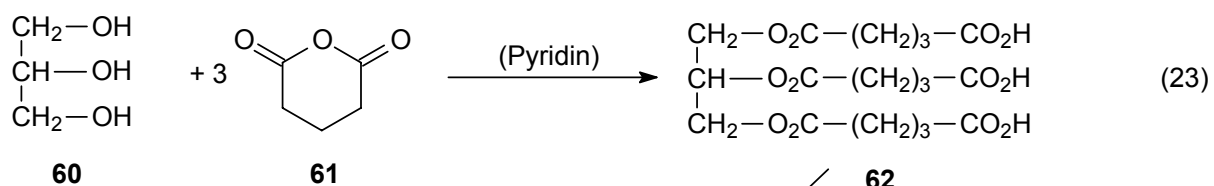
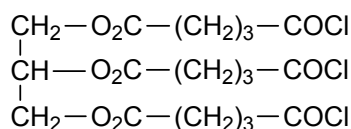
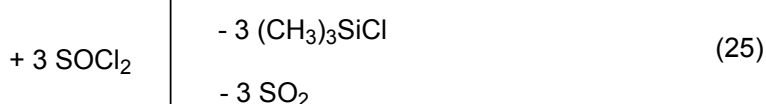
Die erste Aufheizkurve der nicht getemperten Probe des Netzwerkes **58a** weist in Abb. 3-13 zwei Schmelzendothemen auf (A), was darauf hindeutet, dass Kristallite unterschiedlicher Größe und Perfektion vorlagen. Dies steht in Übereinstimmung mit der hohen Vernetzungsdichte, die eine Kristallisation erschwert. Bei der zweiten Aufheizkurve dieses Netzwerkes kann nur noch ein breites Schmelzendothema beobachtet werden (B), was bedeutet, dass sich durch das Aufschmelzen und Rekristallisieren beim Abkühlen einige Heterogenitäten ausgeglichen haben. Dagegen können bei geringeren Vernetzungsdichten schmalere Schmelzendothemen beobachtet werden, wie dies durch die erste Aufheizkurve einer nicht getemperten Probe des Netzwerkes **58d** angezeigt wird (C). Bei geringerer Vernetzungsdichte entstehen somit durch die Präsenz längerer Kettensegmente einheitlichere Kristallite als bei Netzwerken mit hoher Vernetzungsdichte.

3.4.3 Netzwerksynthesen mit ϵ -Caprolacton bzw. rac. *D,L*-Lactid und einem resorbierbaren, aliphatischen Vernetzer

Trimesinsäuretrichlorid (**57**) hat als Vernetzer zwei Vorteile (vgl. Abschnitt 3.4.2): Einerseits ist es kommerziell preiswert erhältlich, andererseits eignet es sich hervorragend für die Detektierung der Vernetzungspunkte in den Polymernetzwerken. Jedoch ist bis jetzt nichts über die Toxizität der Trimesoyl-Einheit bekannt. Für medizinische oder pharmazeutische Anwendungen ist es wünschenswert, dass die Polymernetzwerke sowohl resorbierbare Kettensegmente als auch Vernetzungseinheiten beinhalten, damit alle Bauteile der Netzwerke resorbierbar sind. Nicht toxische Vernetzungseinheiten, die sich als tri- oder tetrafunktionelle Säurechloride in die Netzwerke einbauen ließen, waren zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführungen weder kommerziell erhältlich noch in der chemischen Literatur beschrieben.

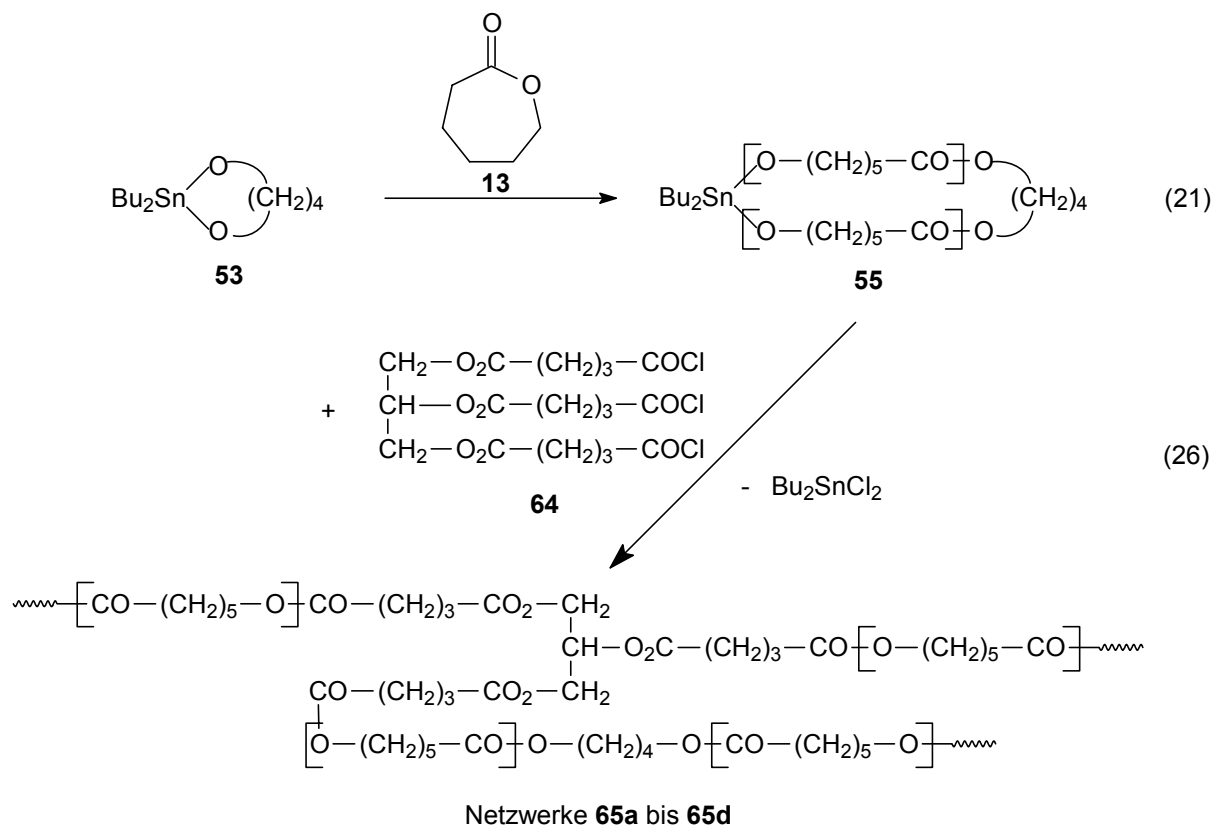
Um das Ziel zu erreichen, zu hundert Prozent resorbierbare Netzwerke mittels eines trifunktionellen Vernetzers zu synthetisieren, wurde das Säurechlorid Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**) nach der in Schema 3-23 skizzierten Synthese hergestellt. Als Edukte dienten dabei Glycerin (**60**) und Glutarsäureanhydrid (**61**), die in einer Pyridin katalysierten Reaktion zu der Tricarbonsäure Glycerintrisglutarat (**62**) reagierten (Gl. 23). Unglücklicherweise kristallisierte **62** nicht und konnte auch nicht über ein kurzes Glasrohr im Vakuum bei 10^{-3} mbar destilliert werden, da sich diese Verbindung zersetzte. Um bei der Chlorierung von Glycerintrisglutarat (**62**) Nebenreaktionen zu vermeiden, wurde **62** nicht direkt mit Thionylchlorid (SOCl_2) umgesetzt, wie es für Reaktionen von Carbonsäuren zu Carbonsäurechloriden üblich ist, sondern zunächst silyliert (Gl. 24). Dazu wurde **62** mit Chlortrimethylsilan ($(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$) unter Verwendung von Triethylamin (Et_3N) als Base zur Reaktion gebracht. Der entstandene Trissilylester (**63**) konnte dann mit Thionylchlorid in unter Rückfluss siedendem Chloroform chloriert werden (Gl. 25). Das entstandene Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**) kristallisierte ebenso wenig wie **62** und konnte auch nicht unzersetzt destilliert werden. Eine Überprüfung mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ergab für **64**

als Rohprodukt eine Reinheit von ca. 97%. Die Ergebnisse der Elementaranalyse waren ebenfalls zufriedenstellend (Abschnitt 4). Daher wurde Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**) als Rohprodukt für die nachfolgenden Vernetzungen eingesetzt.

**63****64**

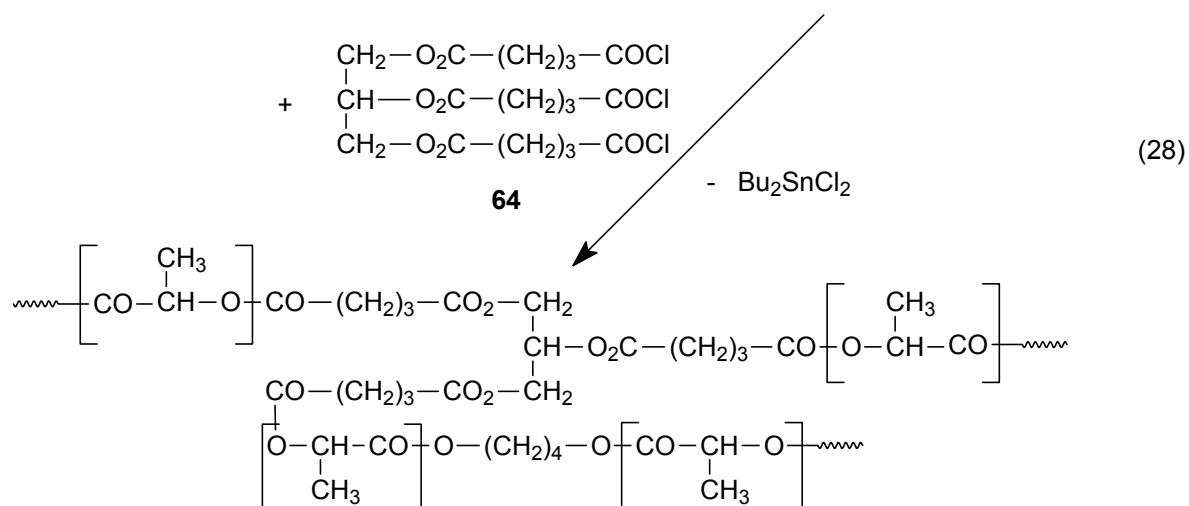
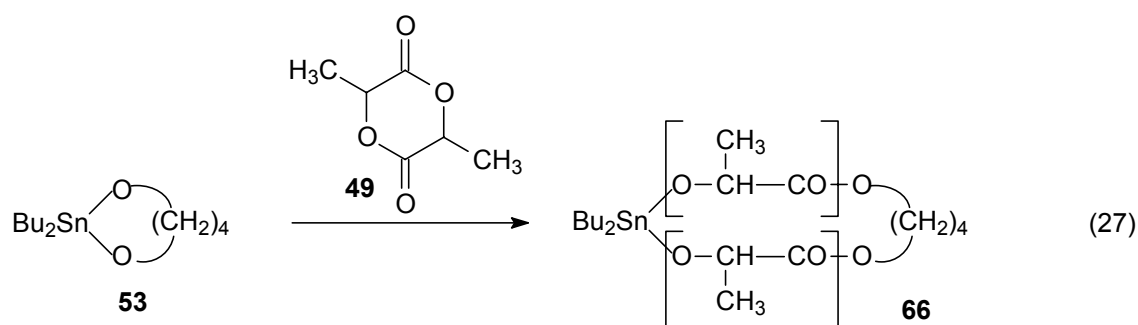
Schema 3-23

Der neu synthetisierte Vernetzer **64** wurde verwendet, um eine Serie von vier PCL-Netzwerken zu synthetisieren. Als Initiator diente DSDOP (**53**) für die bei 60°C ausgeführten Ringerweiterungspolymerisationen. Wie die Ergebnisse aus Abschnitt 3.4.2.1 zeigen, ist diese Reaktionstemperatur für die Polymerisation ausreichend hoch und begünstigt eine gute Durchmischung des Reaktionsgemisches nach Zugabe des Vernetzers. Schema 3-24 zeigt den Reaktionsablauf der zwei aufeinanderfolgenden Syntheseschritte, die sich als Eintopfsynthese durchführen ließen.



Schema 3-24

Eine weitere Serie DSDOP (**53**) initiiert Netzwerksynthesen wurde mit rac. *D,L*-Lactid (**49**) als Monomer durchgeführt. Wegen der hohen Schmelztemperatur des Monomers war es notwendig, für die Polymerisationen bei 60°C ein Lösungsmittel zu verwenden. Die gesamten Synthesen wurden daher in einer konzentrierten Lösung von trockenem Chloroform durchgeführt. Die niedrigere Reaktivität von rac. *D,L*-Lactid (**49**) gegenüber ϵ -CL (**13**) verlangte es, die Reaktionszeit auf insgesamt 24 Stunden auszudehnen. Schema 3-25 verdeutlicht den Reaktionsweg dieser Synthesen, die sich ebenfalls im Eintopfverfahren durchführen ließen.

Netzwerke **67a** bis **67d****Schema 3-25**

Bei den in den Schemata 3-24 und 3-25 dargestellten Synthesen wird im Polykondensationsschritt das durch den Initiator in das Polylacton eingebrachte Zinn als Dibutylzinndichlorid abgespalten. Die Aufarbeitung der Netzwerke erfolgte daher durch Extraktion der löslichen Bestandteile nach dem gleichen Verfahren, das auch bei den in den vorigen Abschnitten diskutierten Netzwerksynthesen angewandt wurde.

Die folgende Tabelle beinhaltet die Syntheseparameter der zwei mit DSDOP (**53**) durchgeführten Versuchsreihen, sowie die bei den Synthesen erzielten Ausbeuten der Polymernetzwerke.

Tabelle 3-11: Syntheseparameter und Ausbeuten von Netzwerksynthesen mit dem Initiator DSDOP (53) und den Monomeren ϵ -CL (13) und rac. *D,L*-Lactid (49). Vernetzer: Glycerintrisglutaratrichlorid (64)

Polymer-Netzwerk Nr.	Monomer (M)	Reaktions-temperatur [°C] ^{a)}	M/I ^{b)}	M/V ^{c)}	Dauer der Polymerisation / Vernetzung [h]	Ausbeute [%] ^{d)}
65a	ϵ -CL (13)	60	20	30	2 / 6	80
65b	ϵ -CL (13)	60	40	60	2 / 6	76
65c	ϵ -CL (13)	60	60	90	2 / 6	82
65d	ϵ -CL (13)	60	100	150	2 / 6	75
67a	rac. <i>D,L</i> -Lactid (49)	60	20	30	6 / 18	84
67b	rac. <i>D,L</i> -Lactid (49)	60	40	60	6 / 18	90
67c	rac. <i>D,L</i> -Lactid (49)	60	60	90	6 / 18	76
67d	rac. <i>D,L</i> -Lactid (49)	60	100	150	6 / 18	60

a) Reaktionstemperatur für die Ringerweiterungspolymerisation und die Vernetzung.

b) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Monomer/Initiator-Verhältnis.

c) Molares Verhältnis der für die Synthese vorgegebenen Monomerbausteine zu Vernetzermolekülen.

d) Nach 72 h Extraktion mit trockenem CH_2Cl_2 unter Rückfluss; Vakuumtrocknung 40°C.

Die Ausbeuten der extrahierten Netzwerke lagen zwischen 60 und 90%. Die Ausbeuteverluste lassen sich wie bei allen Netzwerksynthesen dieser Arbeit auf Verluste durch die mechanische Aufarbeitungsprozedur und auf die Bildung löslicher Nebenprodukte während der Synthese – z.B. lineare oder zyklische Oligomere, die bei der Extraktion mit Dichlormethan entfernt wurden – zurückführen. Da bei der Vernetzung auf Grund der früh einsetzenden Gelierung der Rührer häufig schon nach einigen Minuten stehen blieb, muss auch mit Verlusten gerechnet werden, die sich durch unvollständige Vernetzungsreaktionen ergaben. Bei unvollständigen Vernetzungsreaktionen entstehen ebenfalls Oligomere oder es verbleiben zyklischen Polylactone in der Reaktionsmischung, die allesamt durch die Extraktion entfernt werden.

Der folgende Abschnitt befasst sich mit der Charakterisierung der synthetisierten Netzwerke mittels ^1H -NMR-Spektroskopie, DSC-Messungen und Untersuchungen der Quellverhaltens in diversen Lösungsmitteln.

3.4.3.1 Charakterisierung der Netzwerke

Alle Netzwerke zeigten ein hervorragendes Quellverhalten in deuteriertem Chloroform, so dass ^1H -NMR-Spektren der gequollenen Netzwerke gemessen werden konnten. Die M/V-Verhältnisse der Polymernetzwerke **65a** bis **65d** konnten allerdings nicht mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt werden, da die Signale der Vernetzerbausteine von den intensiven Signalen der Caprolacton-Einheiten verdeckt wurden. Dagegen konnten die M/V-Verhältnisse der Netzwerke **67a** bis **67d** aufgeklärt werden, wie dies aus dem ^1H -NMR-Spektrum von **67a** in Abb. 3-14 hervorgeht. Hierbei sind die CH_2 -Signale der Glycerin-Einheit des Vernetzers, die bei 4,15 ppm liegen, separat integrierbar. Ebenso lassen sich die CH_3 -Gruppen der Lactid-Einheiten gut integrieren, deren Signal bei 1,6 ppm liegt. Dieses Signal überschneidet sich zwar durch seine Breite teilweise mit dem Signal der CH_2 -Gruppe aus der Glutarat-Einheit des Vernetzers (1,97 ppm), da jedoch letzteres Signal geringen Ausmaßes ist, liegt der Fehler bei den ermittelten M/V-Verhältnissen unterhalb von 10%.

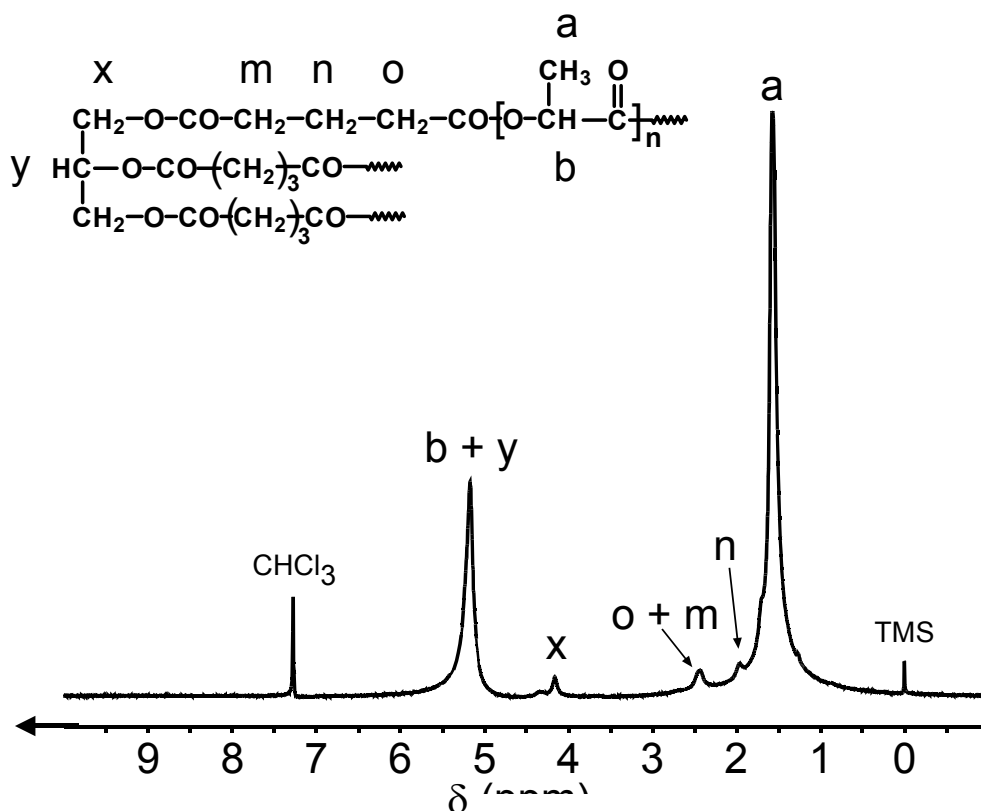


Abb. 3-14: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes **67a**, aufgequollen in CDCl_3/TMS

Tabelle 3-12 listet die Ergebnisse der Charakterisierung der Netzwerke auf:

Tabelle 3-12: M/V-Verhältnisse (Vernetzungsdichten), thermische Eigenschaften und Volumenexpansionsfaktoren für die in der Tabelle 3-11 beschriebenen Polymernetzwerke

Polymer-Netzwerk Nr.	M/V aus ^1H -NMR ^{a)}	T _g [°C] ^{b)}	T _m [°C] ^{b)}	ΔH_m [J/g] ^{b)}	VE in Toluol ^{c)}	VE in CH ₂ Cl ₂ ^{c)}	VE in Aceton ^{c)}
65a	-	-54	51	64,0	14,0	16,0	9,4
65b	-	-56	54	66,0	14,5	21,0	10,1
65c	-	-58	55	66,5	16,0	25,0	11,2
65d	-	-59	57	69,0	19,0	29,0	11,5
67a	32	49	-	-	12,0	14,5	10,5
67b	59	48	-	-	15,5	23,0	19,5
67c	97	47	-	-	17,5	29,5	26,5
67d	161	35	-	-	26,0	42,5	37,0

a) Molares Verhältnis von Monomer- zu Vernetzerbausteinen im isolierten Polymernetzwerk, berechnet aus den ^1H -NMR-Spektren (das M/V-Verhältnis entspricht der Vernetzungsdichte; die Segmentlänge zwischen zwei trifunktionellen Vernetzerbausteinen beträgt 2/3 des M/V-Wertes).

b) Aus DSC-Messungen ermittelt, 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 10°C/min. ΔH_m wird aus der Fläche unter den Schmelzendothemen berechnet.

c) Volumenexpansionsfaktor (VE) bei 25°C mit einem Überschuss an „Lösungsmittel“.

Die Werte der obigen Tabelle zeigen die gleichen Trends, die auch schon für die mit Trimesinsäuretrichlorid (**57**) hergestellten Netzwerke gefunden wurden (Abschnitt 3.4.2.1). Jedoch ist bei den Polymernetzwerken, die mit Hilfe des aliphatischen Vernetzers **64** hergestellt wurden, eine geringere Streuungen der Werte festzustellen. Eine spekulative Erklärung für dieses Phänomen ist, dass die Vernetzungsreaktionen mit Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**) effektiver abgelaufen sind als mit Trimesinsäuretrichlorid (**57**). Aliphatische Säurechloride sind prinzipiell um einige Größenordnungen reaktiver als aromatische.

Sowohl die PCL- als auch die PLA-Netzwerke wiesen ein hervorragendes Quellverhalten in organischen Lösungsmitteln auf. Dabei sind die Volumenexpansionsfaktoren im Falle der PLA-Netzwerke generell höher als bei den PCL-Netzwerken. Besonders auffällig ist dies bei dem Lösungsmittel Aceton, begründet durch dessen hohe Polarität. Lactid-Einheiten sind polarer als Caprolacton-Einheiten und werden daher besser von polaren Lösungsmittelmolekülen solvatisiert. Die Volumenexpansionsfaktoren aus Tabelle 3-12 steigen tendenziell mit zunehmendem M/I-Verhältnis im gleichen Verhältnis an. Dies ist ein indirekter Beweis für die erwartete Netzwerkstruktur.

Zahlreiche Experimente mit weiteren Lösungsmitteln zeigten, dass PCL- und PLA-Netzwerke, die auf *D,L*-Lactid-Einheiten basieren, in praktisch jedem organischen Lösungsmittel aufquellen. Als Beispiele dafür seien Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Chlorbenzol und *N*-Methylpyrrolidon genannt.

Poly(*D,L*-lactid), das entweder aus einer nahezu statistischen oder absolut statistischen Stereosequenz besteht, ist amorph (Abschnitt 1.1.2) und kann nicht kristallisieren. Daher konnten für die PLA-Netzwerke in den DSC-Kurven auch nur Glasübergangstemperaturen detektiert werden. Wie die folgende DSC-Abbildung zeigt, sind die Glasübergänge mit starken Enthalpieänderungen verbunden. Dies gilt besonders für den ersten Aufheizvorgang bei nicht getemperten Proben, da hier eine langsame Enthalpie-Relaxation stattfand, d.h. eingefrorene PLA-Kettensegmente lösten beim Glasübergang ihre Spannungen auf und gerieten in eine Kurbelwellenbewegung (Kurve A, Abb. 3-15). Diese Enthalpieänderung war auch beim zweiten (Kurve C, Abb. 3-15) und dritten Aufheizvorgang detektierbar, wenngleich sie deutlich schwächer ausfiel. Der Effekt der Enthalpie-Relaxation wurde ebenso für nicht vernetzte Polylactide beobachtet, jedoch war er bei den PLA-Netzwerken besonders stark.

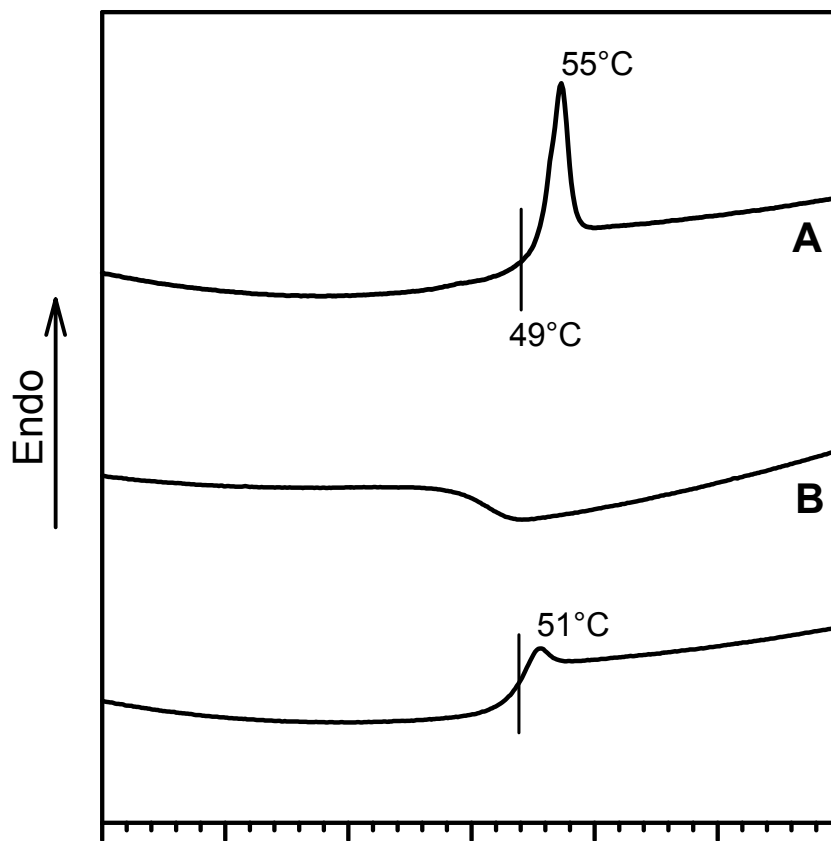


Abb. 3-15: DSC-Messungen des PLA-Netzwerkes 67a, Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeit: 10°C/min
A) 1. Aufheizkurve, B) 1. Abkühlkurve, C) 2. Aufheizkurve

3.4.4 Zusammenfassung

Die in diesem Abschnitt diskutierten Netzwerke besitzen trifunktionelle Vernetzerbausteine und weisen somit eine völlig unterschiedliche Architektur auf als die in Abschnitt 3.3 angeführten. Allerdings ließ sich auch bei den in diesem Abschnitt aufgeführten Netzwerksynthesen die Vernetzungsdichte über das M/I-Verhältnis steuern. Die angewandte Synthesestrategie ist variabel, es lassen sich generell sowohl verschiedene zyklische Zinnalkoxide als Initiatoren verwenden, als auch unterschiedliche Säurechloride – tri- und tetrafunktionelle – als Vernetzer. Die als Eintopfverfahren durchgeführten Synthesen konnten mit Lactonen und zyklischen Diestern ausgeführt werden, wobei unter Verwendung aliphatischer Säurechloride Polymernetzwerke entstanden, die ausschließlich aus Bausteinen bestanden, die vom menschlichen Körper resorbiert werden können und sich somit für medizinische und pharmazeutische Applikationen eignen würden.

3.5 A-B-A-segmentierte Polymernetzwerke durch bifunktionelle, makrozyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren und einem trifunktionellen Vernetzer

3.5.1 Einführung

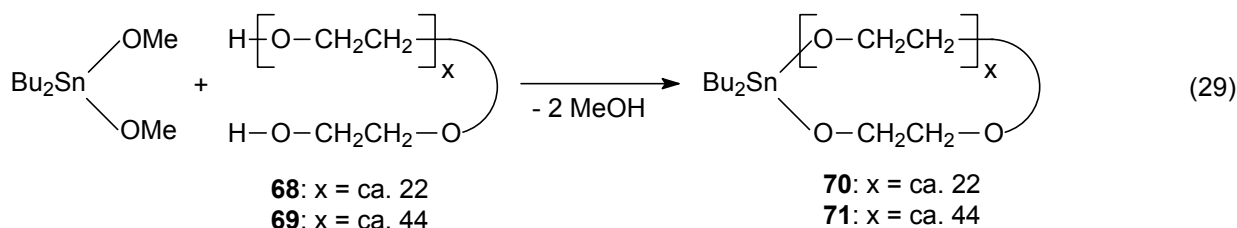
Dieser Abschnitt beschreibt die Synthese und Charakterisierung biologisch abbaubarer Polymernetzwerke, deren Kettensegmente eine A-B-A-Triblockcopolymer-Struktur zwischen den Vernetzungspunkten aufweisen. Die in diesem Abschnitt vorgestellten Synthesen haben mit denen aus Abschnitt 3.3 und 3.4 gemein, dass sie auf Ringerweiterungspolymerisationen von Lactonen oder Lactiden basieren, die durch zyklische Zinnalkoxid-Initiatoren initiiert, und anschließend in situ durch bi- oder trifunktionelle Carbonsäurechloride vernetzt werden. Gleichzeitig wird das in den zyklischen Polylactonen enthaltende Zinn als Dibutylzinndichlorid wieder freigesetzt. Somit erlaubt auch diese Synthesestrategie die Herstellung von biologisch abbaubaren Netzwerken im Eintopfverfahren, wobei sich die Segmentlänge und dadurch die Vernetzungsdichte über das M/I-Verhältnis der Ringerweiterungspolymerisation steuern lässt.

Alle in Abschnitt 3.5 diskutierten A-B-A-Triblock Netzwerke bestehen aus Segmenten, die als zentralen B-Teil einen Poly(ethylenglycol)-Block enthalten, der aus dem Initiator stammt. Über diesen Block lässt sich der hydrophile/hydrophobe Charakter der Netzwerke und die Rate des hydrolytischen Abbaus steuern.

Die diesem Abschnitt zugrundeliegende Synthesestrategie lässt sich wie folgt beschreiben: Der Poly(ethylenglycol)-B-Block wird über den Zinninitiator in das Netzwerk integriert. Dazu werden vorweg verschiedene Poly(ethylenglycol)e und Dibutylzinndimethoxid zu bifunktionellen, makrozyklischen Zinnbisalkoxid-Polyethylenglycol-Initiatoren kondensiert. Mit diesen Initiatoren werden für die A-Blöcke die entsprechenden zyklischen Monomere zu PCL-, PLA- oder Poly-TMC-Blöcken polymerisiert. Trimesinsäuretrichlorid (**57**), das kommerziell preiswert erhältlich ist und sich hervorragend für die ¹H-NMR-spektroskopische Detektierung der Vernetzungspunkte in den Polymernetzwerken eignet (vgl. Abschnitt 3.4.2), wird als Vernetzer verwendet. Allerdings ließe sich dieser trifunktionelle aromatische Vernetzer auch durch jedes andere tri- oder höherfunktionelle Säurechlorid ersetzen, wie z.B. durch Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**), so dass sich segmentierte Netzwerke bilden würden, die inklusiv Vernetzungseinheiten jeweils zu 100% abbaubar und im menschliche Körper resorbierbar wären (vgl. Abschnitt 3.4.3).

3.5.2 Synthese von bifunktionellen, makrozyklischen Zinnbisalkoxid-Initiatoren

Zur Herstellung segmentierter Netzwerke wurden zwei Initiatoren synthetisiert (**70** und **71**), die von Kricheldorf und Langanke erstmalig hergestellt und 1999 publiziert worden sind.²⁰⁸ Polyethylenglycol-1000 (PEG-1000, **68**) mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 1000 und Polyethylenglycol-2000 (PEG-2000, **69**) mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 2000 dienten als Ausgangsstoffe zur Kondensation mit Dibutylzinndimethoxid. Bei diesen Reaktionen bildeten sich unter Abspaltung von Methanol die makrozyklischen Initiatoren **70** und **71** (Schema 3-26), die im folgenden die Abkürzung Bu₂SnPEG-1000 (**70**) und Bu₂SnPEG-2000 (**71**) erhalten.



Schema 3-26

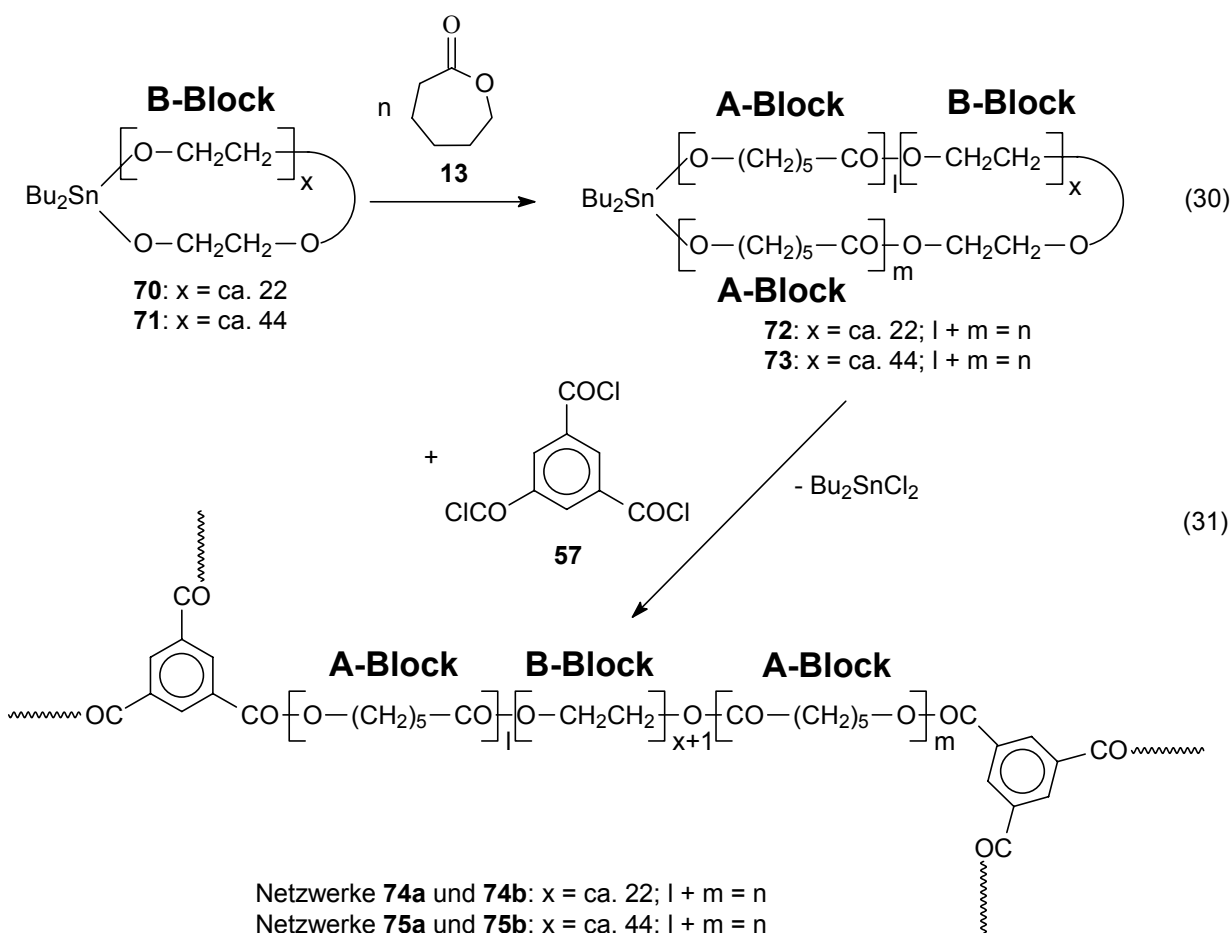
Bu₂SnPEG-1000 (**70**) enthält ca. 23 und Bu₂SnPEG-2000 (**71**) ca. 45 Ethylenoxid-Gruppen, was für die Größe des PEG-Blocks bei den segmentierten Netzwerken von Bedeutung ist (vgl. Abschnitt 3.5.3). Neben den in Schema 3-26 gezeigten Strukturen der makrozyklischen Zinnalkoxid-Initiatoren entstehen bei der Kondensation von Dibutylzinndimethoxid mit Poly(ethylenglycol)en auch immer größere makrozyklische Oligomere, die aus zwei oder mehr Dibutylzinn- und PEG-Einheiten bestehen. Polymere entstehen hierbei nicht, da die Zyklen spannungsfrei sind und durch einen Entropiegewinn den linearen Polymeren thermodynamisch bevorzugt sind.

Die quantitative Umsetzung nach Gleichung 29 wurde mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert. Zusätzlich wurde das bei der Reaktion freiwerdende Methanol in einer mit flüssigem Stickstoff gekühlten Kühlfalle gesammelt und dessen Menge überprüft. Bei der letzteren Methode muss jedoch mit einem Messfehler von mindestens 2% gerechnet werden.

Da die Initiatoren **70** und **71** wachsartige Verbindungen sind, die bei ca. 60 bis 80°C schmelzen, können mit Monomeren, die bei dieser Temperatur ebenfalls flüssig sind, Polymerisationen in Substanz durchgeführt werden.

3.5.3 Synthesen von A-B-A-Triblock-segmentierten Netzwerken mit ϵ -Caprolacton, rac. *D,L*-Lactid oder Trimethylencarbonat

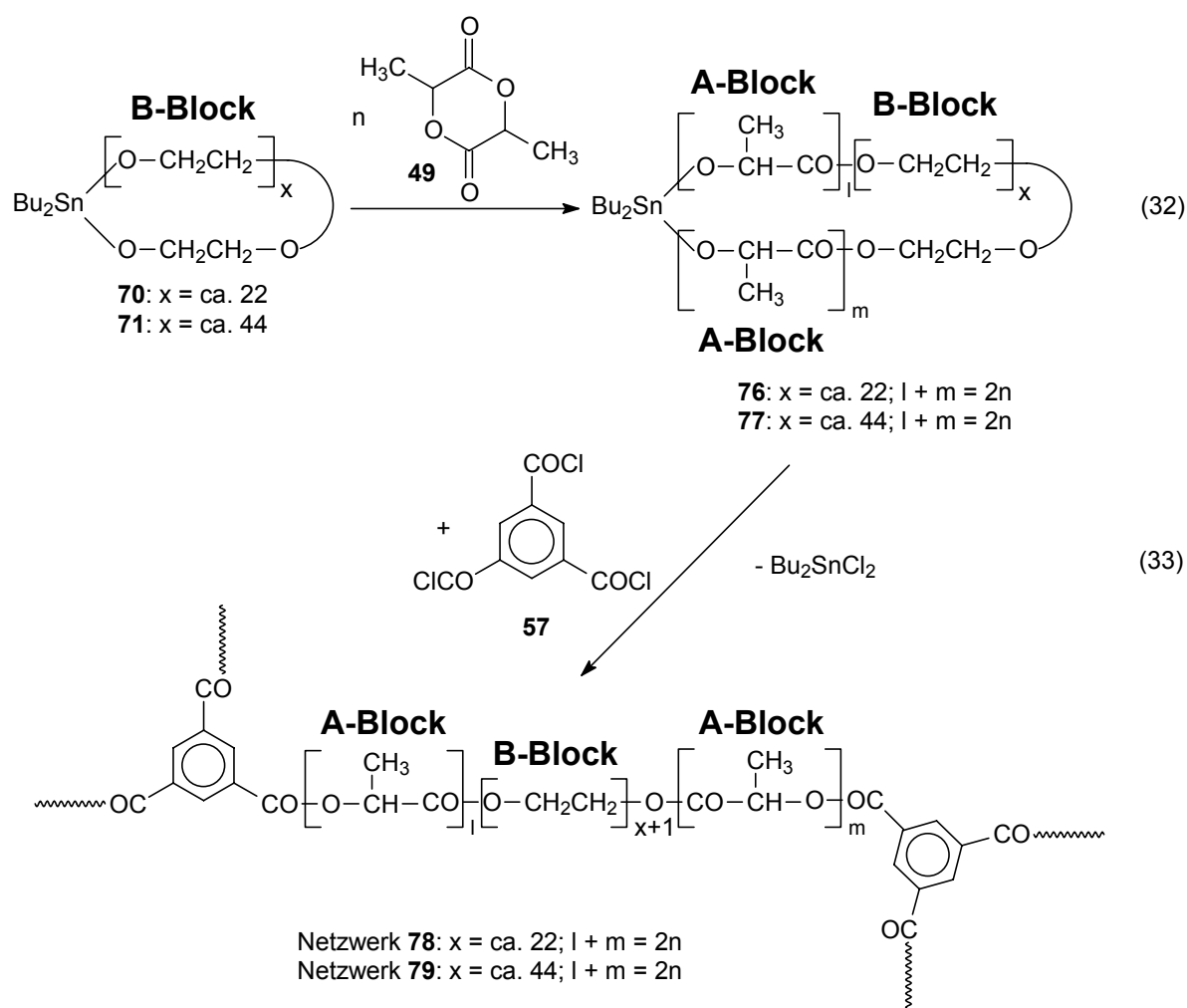
In einer ersten Serie wurden vier segmentierte Netzwerke unter Verwendung des Monomers ϵ -CL (**13**) hergestellt. Dazu wurden mit den Zinn-Verbindungen **70** und **71** jeweils zwei Ringerweiterungspolymerisationen bei unterschiedlichen M/I-Verhältnissen initiiert. Die Polymerisationen wurden bei 80°C als Substanzpolymerisationen durchgeführt, wobei die Initiatoren als konzentrierte Lösung in Toluol zu Beginn der Reaktion zum ϵ -CL gegeben wurden. Durch Ringerweiterungspolymerisationen bildeten sich die makrozyklischen Blockcopolymere **72** und **73** (Gl. 30). Schon in früheren Publikationen veröffentlichten Kricheldorf et al. und Albertsson et al., dass zyklische Zinn-Alkylenoxide eine Ringerweiterungspolymerisation initiieren,^{200,215} die nach dem Koordinations-Insertions-Mechanismus abläuft.¹⁵⁵ Da die ^1H -NMR-Signale von Caprolacton- und PEG-Einheiten an unterschiedlichen Positionen liegen (vgl. Abb. 3-15), konnte der Umsatz der Reaktion nach Gleichung 30 durch die ^1H -NMR-Spektroskopie überprüft werden. Nach zwei Stunden Reaktionszeit und nahezu vollständiger Umsetzung des ϵ -Caprolactons (ca. 99%) wurde Trimesinsäuretrichlorid (**57**) als Vernetzer zusammen mit 1 ml Pyridin als Acylierungskatalysator in situ zur Reaktionsmischung gegeben, um die Vernetzung einzuleiten (Gl. 31).



Schema 3-27

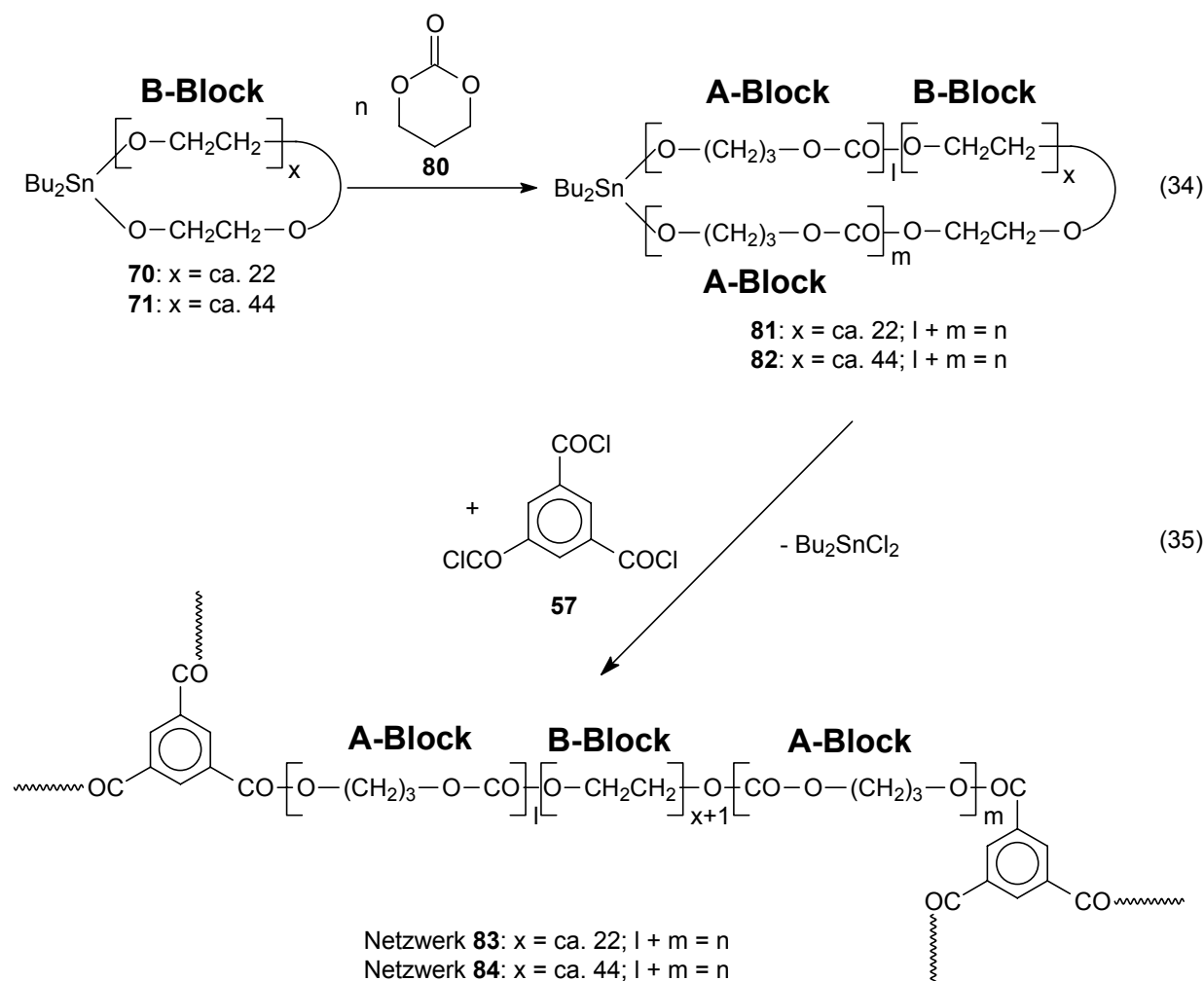
Die aufeinanderfolgenden Reaktionsschritte der Gleichungen 30 und 31 ließen sich im Eintopfverfahren durchführen. Um eine komplette Verteilung des Vernetzers vor einsetzendem Gelierungsprozess sicherzustellen, wurde die Reaktionsmischung vor Zugabe des Vernetzers auf 60°C temperiert. Bei dieser Temperatur wurde die gesamte Vernetzung durchgeführt, wobei die Gelierung nach einigen Minuten einsetzte. Im Falle höherer Temperaturen blieb der Rührer bei den Versuchsbedingungen dieser Versuchsreihe durch die Vernetzung schon innerhalb einer Minute stehen, so dass keine gute Durchmischung des Vernetzers und des Katalysators sichergestellt war. Die entstandenen Netzwerke wurden einer dreitägigen Extraktion mit trockenem Dichlormethan unterzogen, um – wie bei allen Netzwerken, die im Abschnitt 3 beschrieben werden – lösliche Nebenprodukte und das Kondensationsprodukt Dibutylzinndichlorid zu entfernen. Auf diese Weise wurden die vier verschiedenen Netzwerke **74a**, **74b**, **75a** und **75b** mit unterschiedlichen Blocklängen synthetisiert.

Zwei weitere Netzwerke (**78** und **79**) wurden mit Hilfe der Initiatoren **70** und **71** aus rac. *D,L*-Lactid (**49**) hergestellt (Schema 3-28). Für die Ringerweiterungspolymerisationen, die zu den makrozyklischen Blockcopolymeren **76** und **77** führten, waren für annähernd quantitative Umsätze Reaktionszeiten von vier Stunden bei 80°C erforderlich.



Schema 3-28

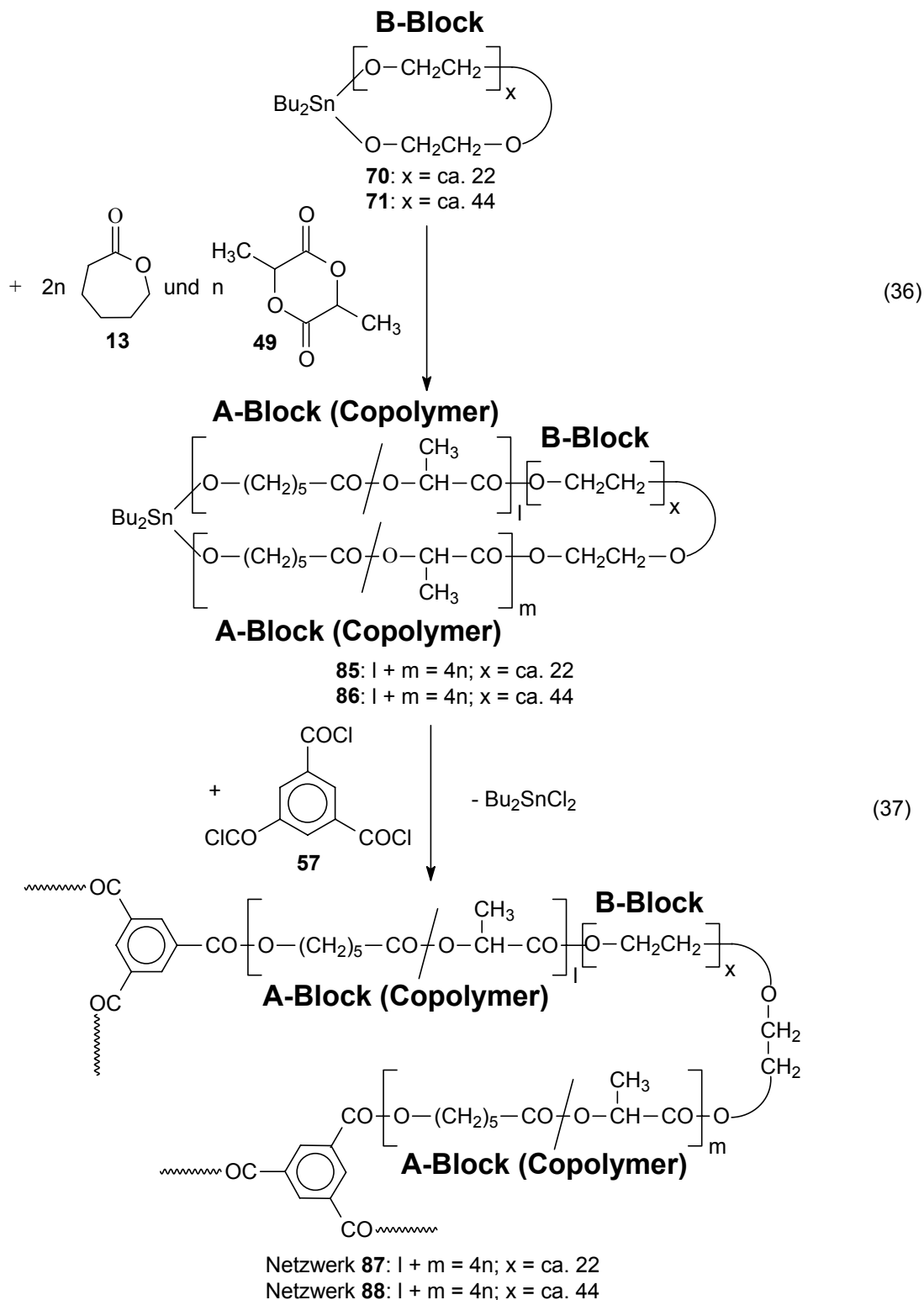
Neben den segmentierten Netzwerken, die aus ϵ -CL (**13**) und rac. *D,L*-Lactid (**49**) hergestellt wurden und als A-Teil aus einem aliphatischen Polyesterblock bestehen, wurden auch zwei Netzwerke (**83** und **84**) mit dem Monomer Trimethylencarbonat (TMC, **80**) hergestellt (Schema 3-29). Die Polymerisation von TMC führt zu vollständig amorphen Poly-TMC-Blöcken in den Netzwerken (vgl. Abschnitt 1.1.4). Die für eine erfolgreiche Polymerisation von TMC notwendigen Reaktionsbedingungen wurden bereits von Kricheldorf et al. untersucht und 2001 publiziert.²⁴⁰ Für die Ringerweiterungspolymerisationen von TMC mit den Initiatoren **70** und **71** waren sechs Stunden Reaktionszeit bei 80°C notwendig, um nahezu vollständige Umsätze zu erreichen.



Schema 3-29

Alle in diesem Abschnitt bislang aufgezeigten Netzwerke (Schemata 3-27 bis 3-29) besitzen die Gemeinsamkeit, dass ihre Polyester- bzw. Polycarbonat-A-Blöcke in sich Homopolymere sind. Eine weitere Variation und höhere Komplexität der Netzwerkstruktur konnte erreicht werden, indem die A-Blöcke der segmentierten Netzwerke derart gestaltet wurden, dass sie selbst Copolymere darstellten. Um dieses Konzept zu realisieren, wurden zwei segmentierte Polymernetzwerke hergestellt, indem ein Gemisch von ϵ -CL (**13**) und rac. *D,L*-Lactid (**49**)

durch die Initiatoren **70** bzw. **71** polymerisiert wurde. Anschließend erfolgte die Vernetzung mit Trimesinsäuretrichlorid (**57**) zu den Netzwerken **87** und **88** (Schema 3-30).



Schema 3-30

Für die Monomermischung wurde für ϵ -CL (**13**) zu rac. *D,L*-Lactid (**49**) ein Verhältnis von 2 : 1 vorgegeben. Berücksichtigt man, dass Lactide Dimere sind, so beträgt das Verhältnis von

Caprolacton- zu Lactid-Einheiten 1 : 1. Dieses Verhältnis sollte idealerweise auch in den Netzwerken **87** und **88** präsent sein.

Bei allen Vernetzungsreaktionen wurde neben dem Vernetzer auch Pyridin als Acylierungskatalysator zugegeben, um die Vernetzungsreaktionen zu beschleunigen. Ohne Zusatz dieses Katalysators verlaufen Vernetzungsreaktionen langsam und unvollständig. Ohne Acylierungskatalysator wurden nach Extraktion mit Dichlormethan nur Ausbeuten um 50% beobachtet. Die folgende Tabelle bietet einen Überblick über die Syntheseparameter der oben angesprochenen insgesamt 10 verschiedenen durchgeführten Netzwerksynthesen und den dabei erzielten Ausbeuten.

Tabelle 3-13: Syntheseparameter zur Herstellung A-B-A-Triblock-segmentierter Netzwerke; Vernetzer: Trimesinsäuretrichlorid (57)

Polymer-Netzwerk Nr.	Initiator (I)	Monomer (M)	M/I ^{a)}	Temperatur der Polymerisation / Vernetzung [°C] ^{b)}	Dauer der Polymerisation / Vernetzung [h] ^{c)}
74a	Bu ₂ SnPEG-1000 (70)	ε-CL	20	80 / 60	2 / 6
74b	Bu ₂ SnPEG-1000 (70)	ε-CL	40	80 / 60	2 / 6
75a	Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	ε-CL	40	80 / 60	2 / 6
75b	Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	ε-CL	80	80 / 60	2 / 6
78	Bu ₂ SnPEG-1000 (70)	rac. D,L-Lactid	20	80 / 60	4 / 6
79	Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	rac. D,L-Lactid	40	80 / 60	4 / 6
83	Bu ₂ SnPEG-1000 (70)	TMC	40	80 / 60	6 / 6
84	Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	TMC	80	80 / 60	6 / 6
87	Bu ₂ SnPEG-1000 (70)	ε-CL / rac. D,L-Lactid 2 : 1	40	80 / 60	4 / 6
88	Bu ₂ SnPEG-2000 (71)	ε-CL / rac. D,L-Lactid 2 : 1	80	80 / 60	4 / 6

a) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Monomer/Initiator-Verhältnis.

b) Reaktionstemperatur für die Ringerweiterungspolymerisation und die Vernetzung.

c) Reaktionsdauer für die Ringerweiterungspolymerisation und die Vernetzung.

3.5.4 Charakterisierung der Netzwerke

Die chemischen Strukturen der extrahierten und somit gereinigten segmentierten Polymernetzwerke wurden durch die ^1H -NMR-Spektroskopie charakterisiert. Alle 10 verschiedenen Netzwerke zeigten ein gutes Quellverhalten in Chloroform bei guter Mobilität der Segmente und Vernetzungspunkte, so dass relativ scharfe Signale in den ^1H -NMR-Spektren erhalten werden konnten. Die folgende Abbildung zeigt exemplarisch dazu das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **74a**.

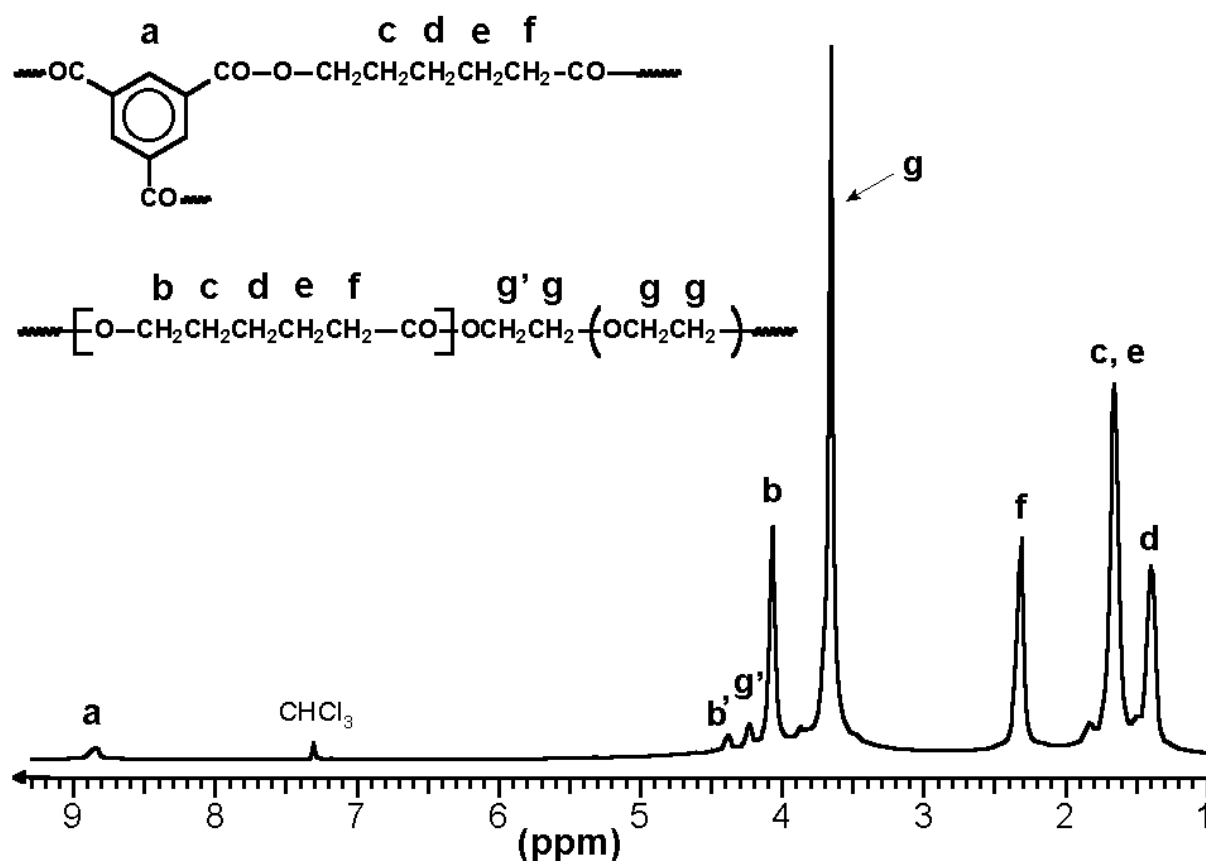


Abb. 3-16: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes **74a**, aufgequollen in CDCl_3/TMS

In Abb. 3-16 treten die Signale der Caprolacton-Einheiten (b, c, d, e, f) und das Signal des PEG-Blocks (g) deutlich hervor. Daneben sind die drei schwachen Signale a, b' und g' zu beobachten, die für die Vernetzungen der Kettensegmente über die Trimesoyl-Einheiten (a und b') und die kovalente Verbindung der PCL- mit den PEG-Blöcken (g') charakteristisch sind. Demzufolge ist es mit den Daten aus den ^1H -NMR-Spektren möglich gewesen, die segmentierte Netzwerkstruktur der Polymere vollständig zu charakterisieren. Aus den Signalintensitäten wurde für die Verbindungen **74a**, **74b**, **75a** und **75b** das molare Verhältnis der Caprolacton-Einheiten zu den PEG-Blöcken berechnet, sowie die Vernetzungsdichte. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 3-14 zusammengetragen.

Beispielhaft für die segmentierten Netzwerke **78** und **79**, in denen der A-Teil der Kettensegmente aus PLA besteht, ist in Abb. 3-17 das ^1H -NMR-Spektrum der Verbindung **78** dargestellt.

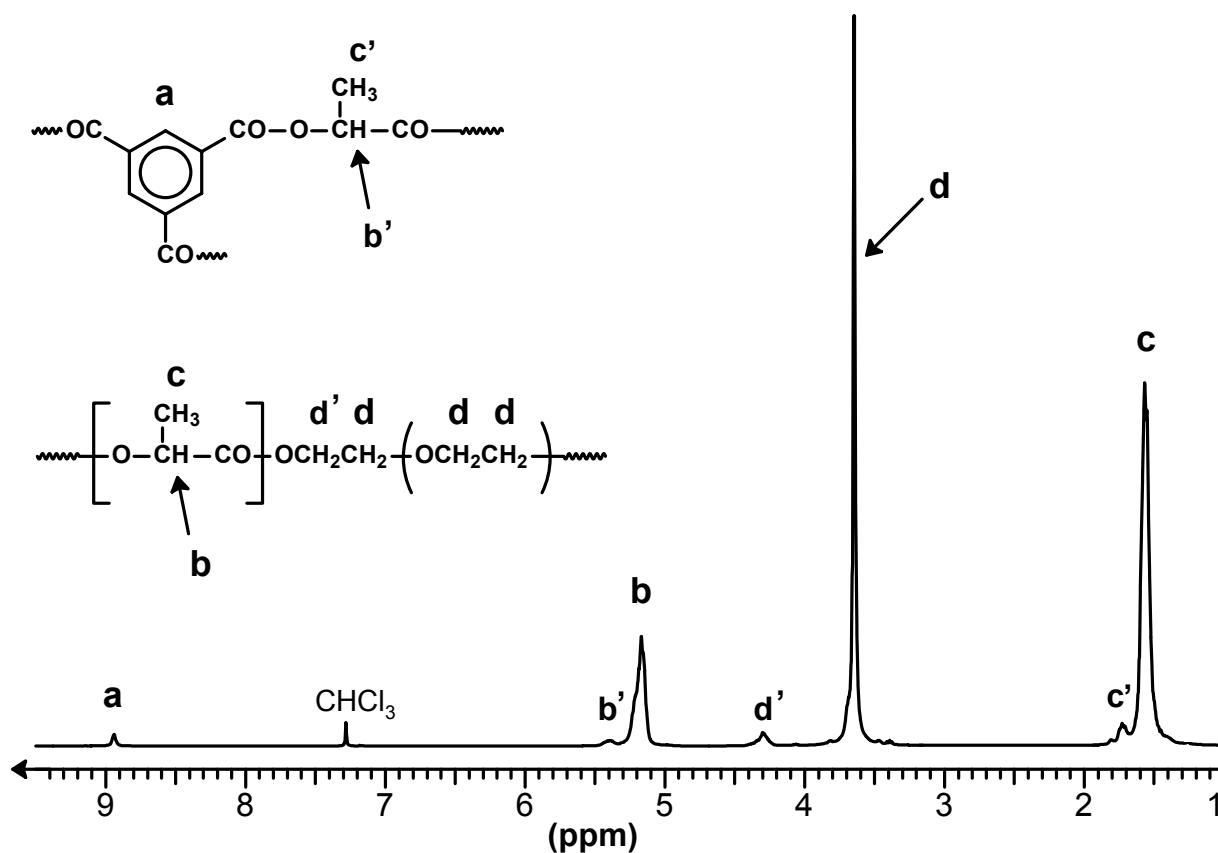


Abb. 3-17: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes **78**, aufgequollen in CDCl_3/TMS

Analog zu dem Spektrum der Verbindung **74a** in Abb. 3-16 sind auch in dem Spektrum des Netzwerkes **78** in Abb. 3-17 einige schwache Signale erkennbar, die für eine segmentierte Netzwerkstruktur sprechen. Das Signal **a** beweist die Präsenz der Trimesoyl-Einheiten als Vernetzerbausteine. Die Signale **b'** und **c'** stammen von den Lactoyl-Einheiten, die direkt an Trimesoyl-Einheiten gebunden sind, und belegen die Tatsache, dass die Kettensegmente über Trimesoyl-Einheiten vernetzt sind. Das Signal **d'**, das von den Ethylenoxidgruppen stammt, die mit Lactoyl-Einheiten verestert sind, zeigt die direkte Verbindung zwischen dem PEG-Block und den PLA-Blöcken auf. Auch die ^1H -NMR-Spektren der segmentierten Netzwerke **84** und **85**, die hier nicht gezeigt sind, belegen deren Netzwerkstruktur und die A-B-A-Segmenteinteilung zwischen den Vernetzungspunkten.

Die ^1H -NMR-Spektren der Netzwerke **87** und **88** sind besonders interessant, da sie die Zusammensetzung und Sequenz der PCL-PLA-Copolyester-Blöcke illustrieren. Als Beispiel dafür sei das in der folgenden Abbildung gezeigte Spektrum der Verbindung **87** angeführt.

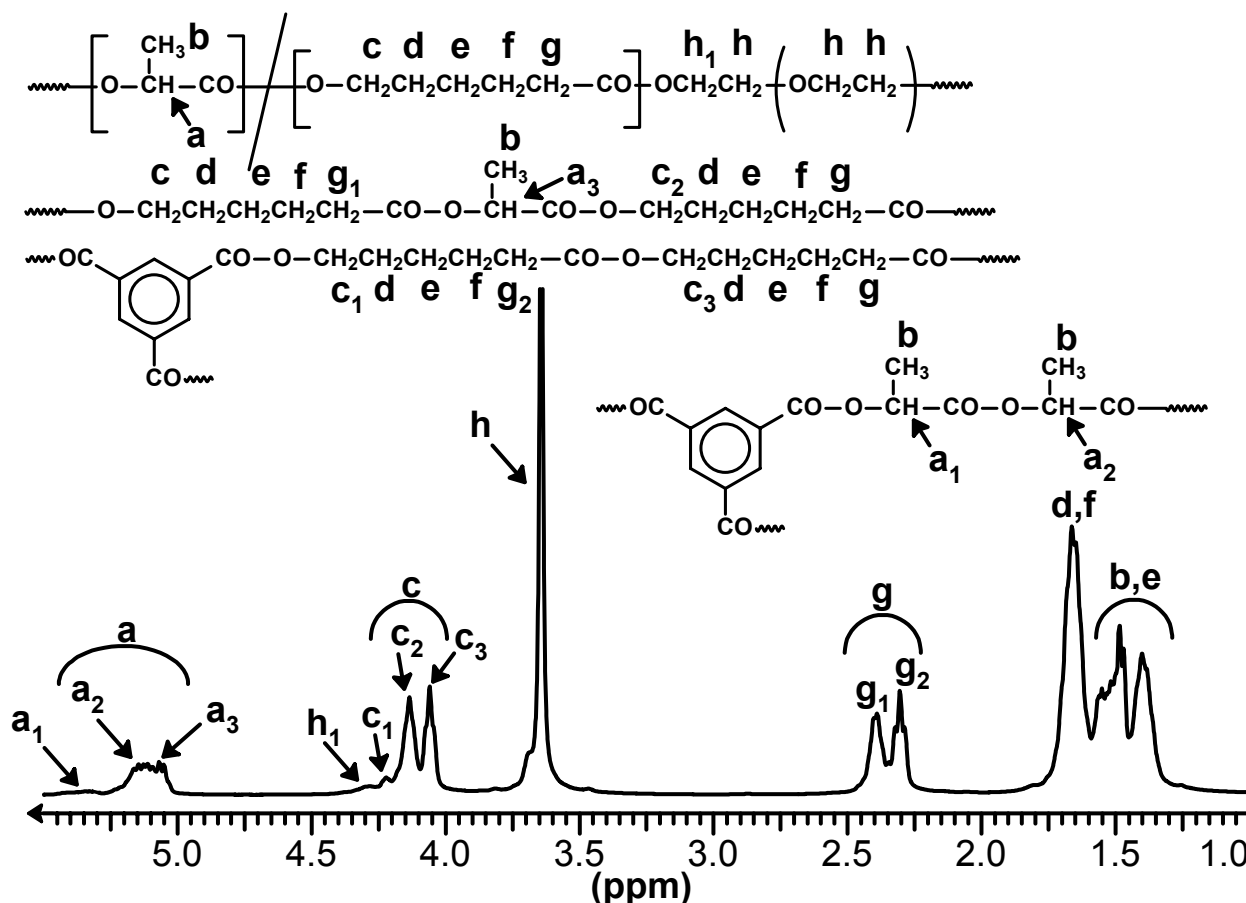


Abb. 3-18: ^1H -NMR-Spektrum (400 MHz) des Polymernetzwerkes 87, aufgequollen in CDCl_3/TMS

Die Zusammensetzung der Verbindung 87 wird im ^1H -NMR-Spektrum durch die Aufspaltung der Signale der $\text{O}-\text{CH}_2$ - und der CH_2-CO -Protonen sichtbar. Das Signal c_2 kann den Caprolacton-Bausteinen zugeordnet werden, die direkt an eine Lactid-Einheit gebunden sind, wohingegen das Signal c_3 den Caprolacton-Bausteinen entspricht, die ebenfalls an eine Caprolacton-Einheit gebunden sind. Das Signal c splittet demnach in eine Diade aus c_2 und c_3 auf, wobei die Einzelsignale von gleicher Intensität sind. Dies bedeutet, dass der nächste Nachbar einer beliebigen Caprolacton-Einheit zur CH_2-O -Seite entweder selbst eine Caprolacton- oder eine Lactid-Einheit ist. Diese Tatsache wird durch das CH_2-CO -Signal g bestätigt, das ebenso in eine Diade aus intensitätsgleichen Signalen g_1 und g_2 aufspaltet und eine Gleichverteilung von Nachbarbausteinen zur CH_2-CO -Seite einer Caprolacton-Einheit anzeigt. Diese Signale beweisen somit, dass sich in den A-Blöcken der segmentierten Netzwerke statistische Copolyester mit dem Verteilungsverhältnis 1 : 1 in den Struktureinheiten ausgebildet haben. Weiterhin sind in dem Spektrum der Verbindung 87 die Signale a_1 und c_1 schwach zu erkennen, die auf die Verbindung zwischen den Lactid- bzw. Caprolacton-Bausteinen und den Trimesoyl-Einheiten hindeuten und somit die Vernetzung der Kettensegmente anzeigen. Das Signal h_1 einer acylierten $\text{O}-\text{CH}_2$ -Gruppe der Ethylenoxid-Bausteine beweist die kovalente Verbindung des PEG-Blocks zu dem Copolyester-Block.

Tabelle 3-14 zeigt die aus den ^1H -NMR-Spektren berechneten Strukturparameter und die bei den Synthesen erzielten Ausbeuten der zehn Netzwerksynthesen.

Tabelle 3-14: Segmentierte Netzwerke: Molare Verhältnisse von Monomerbausteinen pro PEG-Block, Kettensegmentlängen, Vernetzungsdichten, Ausbeuten

Polymer-Netzwerk Nr.	M/I Vorgabe^{a)}	Monomer-Einheiten / PEG-Block Vorgabe^{b)}	Monomer-Einheiten / PEG-Block ^1H-NMR^{c)}	Kettensegmentlänge A/B/A^{d)}	Monomer-Einheiten / Vernetzer Vorgabe^{e)}	Monomer-Einheiten / Vernetzer ^1H-NMR^{f)}	Ausbeute [%]^{g)}
74a	20	20	19	10/23/9	30	27	57
74b	40	40	38	19/23/19	60	61	58
75a	40	40	36	18/45/18	60	49	54
75b	80	80	76	38/45/38	120	121	71
78	20	40	39	19/23/20	60	64	72
79	40	80	71	36/45/35	120	113	55
83	40	40	43	22/23/21	60	91	58
84	80	80	85	43/45/42	120	163	59
87	40	53,3	50	25/23/25	80	74	76
88	80	106,6	97	49/45/48	160	156	62

- a) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Monomer/Initiator-Verhältnis.
- b) Für die Ringerweiterungspolymerisation eingesetztes molares Verhältnis von Monomer-Einheiten zu dem PEG-Block aus dem Initiator.
- c) Molares Verhältnis von Monomer-Einheiten zu den PEG-Blöcken im isolierten Polymernetzwerk, berechnet aus den ^1H -NMR-Spektren.
- d) Durchschnittliche Blocklängen A-B-A in den Kettensegmenten zwischen den Vernetzungspunkten im Polymernetzwerk. Die Werte sind in Struktureinheiten angegeben, d.h. A = Monomer- und B = Ethylenoxidbausteine, berechnet aus den ^1H -NMR-Spektren.
- e) Molares Verhältnis der vorgegebenen Monomerbausteine zu Vernetzermolekülen.
- f) Molares Verhältnis von Monomer- zu Vernetzerbausteinen im isolierten Polymernetzwerk, berechnet aus den ^1H -NMR-Spektren.
- g) Nach 72 h Extraktion mit trockenem CH_2Cl_2 unter Rückfluss; Vakuumtrocknung 40°C .

Die in Tabelle 3-14 zusammengetragenen Werte zeigen eine gute Übereinstimmung mit den vorgegebenen Werten, sowohl bei den Monomerbaustein- zu PEG-Einheiten als auch bei den Monomerbaustein- zu Vernetzer-Verhältnissen. Somit ließ sich sowohl die Vernetzungsdichte als auch das Blocklängenverhältnis A-B-A innerhalb der Kettensegmente über das gewählte M/I-Verhältnis steuern.

Alle Netzwerke wurden DSC-Messungen unterzogen; die erhaltenen thermischen Eigenschaften sind in Tabelle 3-15 zusammengetragen. Wie exemplarisch durch das DSC-Diagramm der Verbindung **74a** in Abb. 3-19 demonstriert wird, kristallisieren die PCL-Blöcke unterhalb ihres Schmelzpunktes. Die Glasübergangstemperaturen der PCL-Blöcke waren ebenfalls mit Hilfe der DSC detektierbar.

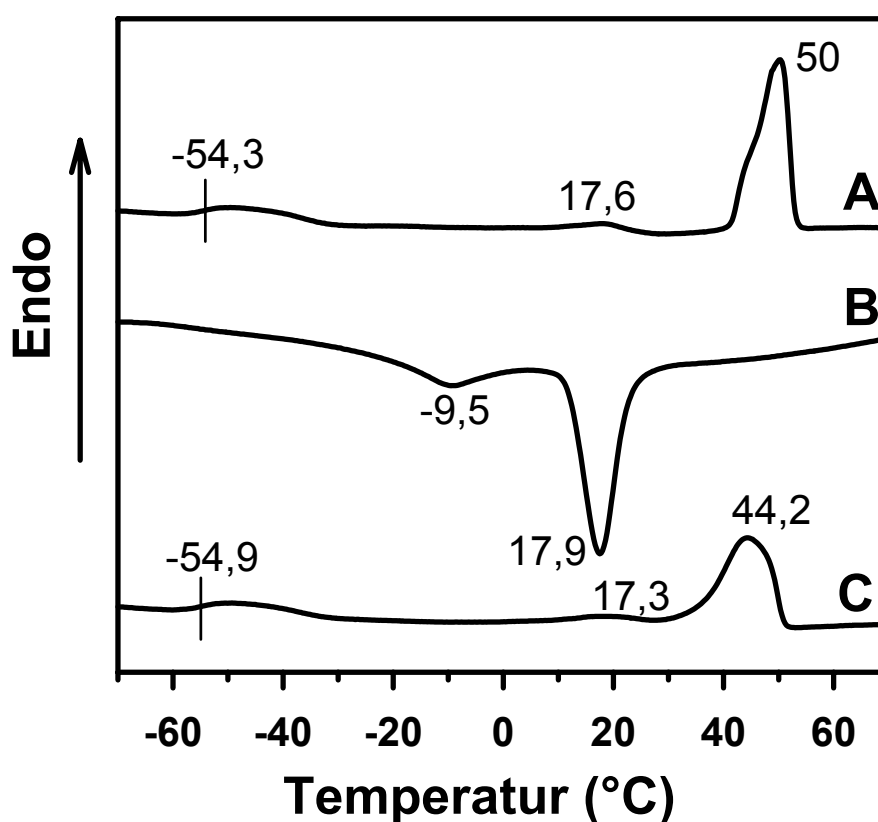


Abb. 3-19: DSC-Messungen des segmentierten PCL-Netzwerkes 74a, Aufheiz- und Abkühlgeschwindigkeit: 10°C/min
A) 1. Aufheizkurve, B) 1. Abkühlkurve, C) 2. Aufheizkurve

Neben den thermischen Eigenschaften sind in Tabelle 3-15 auch die durch Quellversuche experimentell herausgefundenen Volumenexpansionsfaktoren für die Lösungsmittel Toluol, Dichlormethan und Aceton angegeben.

Tabelle 3-15: Thermische Eigenschaften und Volumenexpansionsfaktoren der A-B-A-segmentierten Polymernetzwerke

Polymer-Netzwerk Nr.	T _g [°C] ^{a)}	T _m [°C] ^{a)}	ΔH _m [J/g] ^{a)}	VE in Toluol ^{b)}	VE in CH ₂ Cl ₂ ^{b)}	VE in Aceton ^{b)}
74a	-54,9	17,3 / 44,2	41,4	11,0	17,0	15,0
74b	-56,9	50,6	43,5	14,5	19,0	13,0
75a	-55,1	21,7 / 50,0	52,0	12,5	17,5	18,5
75b	-58,3	55,0	47,4	19,0	26,5	13,5
78	-	-	-	13,5	26,0	23,0
79	-	-	-	17,5	34,0	27,5
83	-24,9	-	-	5,0	38,5	8,5
84	-25,5	-	-	8,5	48,0	11,0
87	-37,6	-	-	24,0	30,0	20,0
88	-38,0	-	-	37,5	41,5	23,5

a) Aus DSC-Messungen ermittelt, 2. Aufheizkurve, Aufheizgeschwindigkeit: 10°C/min. ΔH_m wird aus der Fläche unter den Schmelzendothermen berechnet.

b) Volumenexpansionsfaktor (VE) im Gleichgewichtszustand bei 25°C mit einem Überschuss an „Lösungsmittel“.

Die Untersuchungen der Polymernetzwerke aus den Abschnitten 3.3.3, 3.4.2 und 3.4.3 mittels DSC ergaben den folgenden Zusammenhang zwischen den thermischen Eigenschaften und der Vernetzungsdichte, der auch bei den Netzwerken **74a**, **74b**, **75a**, und **75b** klar zu beobachten ist: Eine höhere Vernetzungsdichte bewirkt eine Verschlechterung des Ordnungszustandes in der Mikrostruktur der Kristallite, so dass die Schmelztemperaturen sinken. Mit höherer Vernetzungsdichte verringert sich zudem die Kettenbeweglichkeiten der amorphen Bereiche, wodurch die Glasübergangstemperaturen steigen. Nicht allein die Vernetzungsdichte ist bei den Verbindungen **74a**, **74b**, **75a**, und **75b** für eine Abweichung der Glasübergangs- bzw. der Schmelztemperatur von der des reinen PCL (T_g = -60°C; T_m = 59 bis 64°C) verantwortlich, sondern auch die direkte Verbindung der PCL-Blöcke zu dem

mittleren, amorphen PEG-Block. Diese PCL-PEG-PCL-Blockstruktur erschwert im Polymernetzwerk die Kristallisation, so dass die gebildeten Kristallite eine höhere Anzahl an Defekten besitzen und dadurch die Schmelztemperatur erniedrigt wird. Die Glasübergangstemperaturen liegen im Bereich von -55°C und zeigen eine geringfügige Abhängigkeit von der Vernetzungsdichte. Die gemessenen Werte belegen auch die Annahme, dass die Glasübergangstemperaturen von der Mobilität der amorphen PCL-Segmente dominiert werden, da die Glasübergangstemperaturen der PEG-Blöcke bei -40 bis -30°C liegen und somit höher liegen als die von PCL.

Bei den DSC-Messungen der Verbindungen **78**, **79**, **83**, **84**, **87** und **88** konnten keine Schmelzendothe thermie detektiert werden, was anzeigt, dass die PEG-Blöcke in den Netzwerken nicht kristallisieren. Im Falle der Netzwerke **78** und **79** konnten sogar die Glasübergänge nicht eindeutig detektiert werden, da sie offensichtlich zu breit waren. Die gemessenen Glasübergangstemperaturen bei den Verbindungen **83** und **84** lagen mit ca. -25°C im zu erwartenden Bereich für amorphes Poly-TMC ($T_g = -20$ bis -30°C).^{71,72,73} Die für die Verbindungen **87** und **88** gemessenen Glasübergangstemperaturen sind typisch für Copolymere aus Caprolacton- und Lactid-Einheiten. Die höhere Flexibilität der Caprolacton-Einheiten dominiert den im Copolymer resultierenden Mischglasübergang, wie ein Vergleich zwischen den Glasübergangstemperaturen des reinen Polycaprolactons ($T_g \approx -60^{\circ}\text{C}$)^{27,29} und dem reinen Poly(*D,L*-lactid) ($T_g \approx 57^{\circ}\text{C}$)⁴² zeigt.

Die in Tabelle 3-15 aufgelisteten Volumenexpansionsfaktoren zeigen, dass Dichlormethan das beste Quellmittel für die Netzwerke war. Dies konnte auch für alle anderen in dieser Dissertation beschriebenen Polymernetzwerke festgestellt werden (vgl. Abschnitt 3.3.3, 3.4.2.1 und 3.4.3.1). Interessante Beobachtungen ergeben sich aus einem Vergleich der gemessenen Volumenexpansionsfaktoren von Toluol und Aceton: Das nicht-polare Toluol erwies sich für Netzwerke mit Caprolacton/Lactid-Copolyester-Blöcken (**87** und **88**) als ein besseres Quellmittel als Aceton. Bei den Netzwerken, die reine PCL-Blöcke enthielten, variierten die Volumenexpansionsfaktoren mit der Länge des PEG-Blocks. Überraschenderweise war das Quellen in Toluol besser, wenn längere PEG-2000-Blöcke vorhanden waren, was in erster Linie auf die geringere Vernetzungsdichte und die sich daraus ergebenden größeren Hohlräume im Netzwerk zurückzuführen ist. Im Falle der polareren Polyestersegmente Poly(*D,L*-lactid) und Poly-TMC war Aceton das bessere Lösungsmittel, jedoch spielte dabei die Länge der PEG-Blöcke nur eine untergeordnete Rolle.

Um zu prüfen, wie hoch der Restgehalt an Zinn in den synthetisierten Polymernetzwerken war, wurden stichprobenartig einige synthetisierten Polymernetzwerke in konzentrierter Salpetersäure aufgelöst. Diese Lösungen wurden mit Hilfe der Atom-Absorptions-Spektroskopie untersucht. Die Restkonzentrationen an Zinn lagen für die Verbindung **74b** bei 50 ppm und für die Verbindung **78** bei 35 ppm. Dies liegt in der Größenordnung des Restzinngehaltes in kommerziell erhältlichem PCL. Zum Vergleich wurde PCL untersucht,

das bei der Firma Aldrich geordert wurde. Der Restgehalt an Zinn lag in dieser Substanz bei 20 ppm.

3.5.5 Zusammenfassung

Die erzielten Resultate zeigen, dass sich die gewählte Synthesestrategie hervorragend eignete, um A-B-A-segmentierte Polymernetzwerke im Eintopfverfahren herzustellen. So konnten durch die Initiatoren Bu₂SnPEG-1000 (**70**) und Bu₂SnPEG-2000 (**71**) Lactone, zyklische Diester und zyklische Carbonate in Ringerweiterungspolymerisationen zu makrozyklischen Triblockcopolymeren umgewandelt werden. Eine anschließende Vernetzung unter Abspaltung von Dibutylzinndichlorid lieferte schließlich die A-B-A-segmentierten Polymernetzwerke. Diese Synthesestrategie ist außerordentlich vielseitig:

- Struktur und Eigenschaften der Netzwerke lassen sich über einzelnen Blocklängen und die Art der A-Blöcke durch Wahl der Monomere steuern.
- Sowohl die Länge des PEG-Blocks als auch die Länge der Polyester-Blöcke können unabhängig voneinander variiert werden.
- Für die A-Blockstruktur können auch sowohl Homopolymere als auch statistische Copolymere synthetisiert werden.
- Die Vernetzungsdichte lässt sich über das M/I-Verhältnis steuern.

Die synthetische Vielseitigkeit und die guten Quelleigenschaften der Polymernetzwerke lassen auf einen Einsatz als *drug delivery system* hoffen. Gegenwärtig werden diese Materialien auf ihre Eignung hin von Prof. Dr. A. J. Domb an der School of Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem, Israel erforscht.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1 Chemikalien, Lösungsmittel, Sicherheit, Entsorgung, Silanisierung von Glasgeräten und Analytik

4.1.1 Chemikalien

Chemikalie	Gefahrensymbol	R-Sätze, S-Sätze	Bezugsquelle	Reinheit [%]	Reinigung
Benzolphosphonsäuredichlorid	C	R 14-34 S 26-27-28-36/37/39	Aldrich	technisch	3
1,3,5-Benzoltricarbonsäure (Trimesinsäure)	C	R 36/37/38 S 26-36	Aldrich	95	-
4-Brombenzoylchlorid	C	R 14-34 S 26-27-28	Aldrich	98	-
1,4-Butandiol	Xn	R 22	Aldrich	99	1 / 3
β -D,L-Butyrolacton	Xn	R 40-20/21/22-36/37/38 S 53-26-36/37/39-23-45	Aldrich	98	2
Calciumhydrid	F	R 15 S 7/8-24/25-43.6	Aldrich	-	-
ϵ -Caprolacton	-	-	Aldrich	99	2
Chloracetylchlorid	C	R 34-37 S 9-26	Merck	98	3
4-Chlorthiophenol	Xn	R 22-36/38	Aldrich	-	-
Chlortrimethylsilan	C; F	R 11-14-35-37 S 16-26-36/37/39-45	Bayer	technisch	-
Dichlordimethylsilan	F; Xi	R 11-36/37/38	Bayer	-	-
Dicyclohexylcarbodiimid	Xi	R 36/38-41-43 S 26	Aldrich	99	-
Di-n-butylzinndichlorid	T; N	R 25-34-51/53 S 26-36/37/39-45-61	Aldrich	96	-
Dichlordiphenylsilan	C	R 34 S 26-27-36/37/39	Aldrich	97	3
Glutarsäureanhydrid	Xi	R 21-36/37/38 S 26-36	Aldrich	95	3
Glycerin	-	R 36-38 S 26-36	Aldrich	99	1 / 3
N-Z-glycin-(p-chlorthiophenyl)-ester	-	-	AK-Bestand	-	-
D,L-Lactid	-	-	Boehringer-Ingelheim	-	5

4. Experimenteller Teil

Chemikalie	Gefahren- symbol	R-Sätze, S-Sätze	Bezugsquelle	Reinheit [%]	Reini- gung
Methacrylsäurechlorid	C; F	R 26/27/28-34 S 16-26-27-36/37/39	Aldrich	technisch	3
Natrium	C; F	R 14/15-34 S 5.2-8-43.3	Merck	>99	-
Natriumsulfat	-	-	Merck	98	-
4-Nitrobenzoylchlorid	C	R 34 S 26	Aldrich	>98	-
1,8-Octandiol	-	-	Aldrich	98	4 / 1
PEG 1000	-	-	Aldrich	-	4 / 1
PEG 2000	-	-	Aldrich	-	4 / 1
Pentaerythritolethoxylat (MW ca. 270)	-	-	Aldrich	98	1
Pentaerythritolethoxylat (MW ca. 797)	-	-	Aldrich	98	1
Phosphorpentoxid	C	R 35 S 22-26-45	Aldrich	-	-
Phosphorsäuremono- phenylesterdichlorid	C	R 34 S 26-36/37/39-45	Aldrich	95	3
Polycaprolacton (M _n ca. 60000)	-	-	Aldrich	-	-
Salpetersäure	C	R 35 S 23-26-36-45			-
Sebacinsäuredichlorid	C	R 34-37 S 26-36/37/39-45	Aldrich	99	3
Stearinsäurechlorid	C	R 14-34; S 26- 36/37/39-27-3/7	Aldrich	99	3
Terephthalsäuredichlorid	C	R 34 S 26-36/37/39-45	Aldrich	99	-
γ-Thiobutyrolacton	F; Xn	R 22 S 36	Aldrich	98	-
Thionylchlorid	C	R 14-34-37 S 26-45	Merck	99	-
N-Tosyl-D,L-phenylalanin	-	-	AK-Bestand	-	-
Triethylamin	F; C	R 11-20/21/22-35 S 3-16-26-29- 36/37/39-45	Merck	99	-
Trimethylencarbonat	-	-	Boehringer- Ingelheim	-	5
trans-Zimtsäurechlorid	C	R 34; S 26-27-28- 36/37/39-45	Aldrich	98	3

- 1) 3 x azeotrope Destillation mit abs. Toluol
- 2) Rühren über gemörsertem CaH₂ (48 Stunden), dann Destillation bei 60°-80°C im Vakuum
- 3) Destillation im Vakuum
- 4) Trocknung über Phosphorpentoxid im Exsikkator
- 5) 2 x umkristallisiert aus abs. Essigsäureethylester / Petrolether

4.1.2 Lösungsmittel

Lösungsmittel	Gefahrensymbol	R-Sätze, S-Sätze	Bezugsquelle	Reinigung
Aceton	F, Xi	R 11-36-66-67 S 9-16-23-33	Merck	-
Chlorbenzol	Xn; N	R 10-20-51/53 S 24/25-61	Aldrich	1
Chloroform-d ₁	Xn	R 22-38-40-48/20/22 S 36/37	Merck	-
Chloroform	Xn	R 22-38-40-48/ S 20/22	Merck	2
Dichlormethan	Xn	R 40 S 23.2-24/25-36/37	Merck	2
Diethylether	F ⁺	R 12-19 S 9-16-29-33	Merck	3
1,4-Dioxan	Xn, F	R 11-36/37-40 S 16-36/37	Merck	3
Essigsäureethylester	F	R 11 S 16-23.2-29-33	Merck	3
Methanol	F; T	R 11-23/25 S 7-16-24-45	Merck	5
Petrolether	F	R 11 S 9-16-29-33	Merck	-
Pyridin	F; Xn	R 11-20/21/22 S 26-28.1	Merck	4
1,1,2,2-Tetrachlorethan	T	R 23/24/25-40-48/23-59 S 23-36/37-45-59-61	Merck	4
Tetrahydrofuran	F; Xi	R 11-19-36/37 S 16-29-33	Merck	3
Toluol	F; Xn	R 11-20 S 16-25-29-33	Merck	3

- 1) Destillation über Phosphorpentoxid und über trockenem Kaliumcarbonat
- 2) Destillation über Phosphorpentoxid
- 3) Destillation über Natrium
- 4) Destillation über Calciumhydrid
- 5) Destillation über Magnesiumspänen

4.1.3 R- und S-Sätze

Die R- und S-Sätze der verwendeten Chemikalien und Lösungsmittel lauten wie folgt:

Hinweise auf besondere Gefahren: R-Sätze

R 10	Entzündlich.
R 11	Leicht entzündlich.
R 12	Hochentzündlich.
R 14	Reagiert heftig mit Wasser.
R 15	Reagiert mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
R 19	Kann explosionsfähige Peroxide bilden.
R 20	Gesundheitsschädlich beim Einatmen.
R 21	Gesundheitsschädlich bei Berührung mit der Haut.
R 22	Gesundheitsschädlich beim Verschlucken.
R 25	Giftig beim Verschlucken.
R 34	Verursacht Verätzungen.
R 35	Verursacht schwere Verätzungen.
R 36	Reizt die Augen.
R 37	Reizt die Atmungsorgane.
R 38	Reizt die Haut.
R 40	Verdacht auf krebserzeugende Wirkung.
R 41	Gefahr ernster Augenschäden.
R 43	Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich.
R 48	Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition.
R 59	Gefahr für die Ozonschicht.
R 66	Wiederholter Kontakt kann zu spröder oder rissiger Haut führen.
R 67	Dämpfe können Schläfrigkeit und Benommenheit verursachen.
R 14/15	Reagiert heftig mit Wasser unter Bildung hochentzündlicher Gase.
R 20/21/22	Gesundheitsschädlich beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
R 23/24/25	Giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
R 23/25	Giftig beim Einatmen und Verschlucken.
R 26/27/28	Sehr giftig beim Einatmen, Verschlucken und bei Berührung mit der Haut.
R 36/37	Reizt die Augen und die Atmungsorgane.
R 36/38	Reizt die Augen und die Haut.
R 36/37/38	Reizt die Augen, Atmungsorgane und die Haut.
R 48/20/22	Gesundheitsschädlich: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen und durch Verschlucken.
R 48/23	Giftig: Gefahr ernster Gesundheitsschäden bei längerer Exposition durch Einatmen.
R 51/53	Giftig für Wasserorganismen und kann in Gewässern längerfristig schädliche Wirkungen haben.

Sicherheitsratschläge (S-Sätze)

- S 3 Kühl aufbewahren.
- S 5.2 Unter Petroleum aufbewahren.
- S 7 Behälter dicht geschlossen halten.
- S 8 Behälter trocken halten.
- S 9 Behälter an einem gut belüfteten Ort aufbewahren.
- S 16 Von Zündquellen fernhalten - Nicht rauchen.
- S 22 Staub nicht einatmen.
- S 23 Gas/Rauch/Dampf/Aerosol nicht einatmen (Geeignete Bezeichnung(en) sind anzugeben).
- S 23.2 Dampf nicht einatmen.
- S 24 Berührung mit der Haut vermeiden.
- S 25 Berührung mit den Augen vermeiden.
- S 26 Bei Berührung mit den Augen gründlich mit Wasser abspülen und Arzt konsultieren.
- S 27 Beschmutzte, getränkte Kleidung sofort ausziehen.
- S 28 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel ... (Mittel sind anzugeben).
- S 28.1 Bei Berührung mit der Haut sofort abwaschen mit viel Wasser.
- S 29 Nicht in die Kanalisation gelangen lassen.
- S 33 Maßnahmen gegen elektrostatische Aufladungen treffen.
- S 36 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung tragen.
- S 43.3 Zum Löschen Pulverlöschmittel verwenden.
- S 43.6 Zum Löschen kein Wasser verwenden.
- S 45 Bei Unfall oder Unwohlsein sofort Arzt zuziehen. (Wenn möglich, dieses Etikett vorzeigen.)
- S 53 Exposition vermeiden! Vor Gebrauch besondere Anweisung einholen.
- S 59 Information zur Wiederverwendung/Wiederverwertung beim Hersteller/Lieferanten erfragen.
- S 61 Freisetzung in die Umwelt vermeiden. Besondere Anweisung einholen/Sicherheitsdatenblatt zu Rate ziehen.
- S 3/7 Behälter dicht geschlossen halten und an einem kühlen Ort aufbewahren.
- S 7/8 Behälter trocken und dicht geschlossen halten.
- S 20/22 Bei der Arbeit nicht essen und trinken. Staub nicht einatmen.
- S 24/25 Berührung mit den Augen und der Haut vermeiden.
- S 36/37 Bei der Arbeit geeignete Schutzhandschuhe und Schutzkleidung tragen.
- S 36/37/39 Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

4.1.4 Entsorgung

Die Entsorgung gefährlicher Arbeitsstoffe erfolgte im Rahmen der gesetzlichen Bestimmungen. Informationen zur Handhabung der fachgerechten Entsorgung sowie zu physiologischen Eigenschaften der Gefahrstoffe können dem Chemikaliengesetz („Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen“),²⁴¹ der Gefahrstoffverordnung („Verordnung über gefährliche Stoffe“),²⁴² sowie den Sicherheitsdatenblättern der Hersteller entnommen werden.

Lösungsmittel

Lösungsmittel wurden in *organisch halogenfrei*, *organisch halogenhaltig* und *wässrig schwermetallhaltig* getrennt, in den vorgesehenen, entsprechend gekennzeichneten Sicherheitsbehältern gesammelt und der Entsorgung zugeführt.

Feststoffe

Feststoffe und kontaminierte Betriebsmittel (Filterrückstände, kontaminiertes Papier, Glasabfälle u.s.w.) wurden nach Trocknung in verschlossenen Kunststoffbehältern entsorgt.

Zinnorganische Verbindungen

Überführung der Rückstände in den Sammelbehälter für Schwermetalle und getrennte Entsorgung.

4.1.5 Silanisierung von Glasgeräten

Für alle Reaktionen (Synthese von Initiatoren und Vernetzern, Synthese von Polymeren und Polymernetzwerken) wurden silanisierte Glasgeräte verwendet. Die Silanisierung der Glasgeräte war notwendig, um Reaktionen mit den OH-Gruppen der Glaswände zu vermeiden. Gleichzeitig wird die Polarität der Glaswände stark herabgesetzt, was die Entleerung der Glasgefäße von polaren Reaktionsprodukten stark erleichtert.

Zur Silanisierung der verwendeten Glasgeräte wurden diese mit 25 ml Dichlordimethylsilan gefüllt, mit einem Glasstopfen und einer Stahlfeder verschlossen und innerhalb von fünfzehn Minuten mehrmals umgeschwenkt. Anschließend wurden die Kolben entleert, zweimal mit je 20 ml abs. Diethylether gewaschen und zum Trocknen eine Stunde im Trockenschrank bei 80°C gelagert.

4.1.6 Instrumentelle Analytik

Kernresonanzspektroskopie

Die ^1H -, ^{13}C - und ^{119}Sn -NMR-Spektren wurden an einem *Bruker AMX-400 FT-NMR Spektrometer* aufgenommen. Für die ^1H -NMR Spektren wurden 5 mm Probenröhrchen verwendet und eine Messfrequenz von 400,13 MHz gewählt. Für die ^{13}C -NMR-Spektren

wurden 10 mm Probenröhrchen verwendet und eine Messfrequenz von 100,63 MHz eingestellt. Die ^{119}Sn -NMR-Spektren wurden mit Hilfe von 5 mm Probenröhrchen bei einer Messfrequenz von 149,2 MHz durchgeführt. Für alle NMR-Messungen diente als Lösungsmittel Chloroform- d_1 oder Toluol- d_8 mit Tetramethylsilan als internem Standard.

Differential-Scanning-Calorimetrie (DSC)

Die DSC-Messungen erfolgten in Aluminiumpfännchen unter Stickstoffatmosphäre mit einem Differentialkalorimeter *DSC-4* der Firma *Perkin Elmer* mit einer Aufheiz- bzw. Abkühlrate von 10 bzw. 20°C/min.

Infrarotspektroskopie

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte an einem *Nicolet Impact 410 FT-IR-Spektrometer*. Die Proben wurden als KBr-Presslinge vermessen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden mit einem Schmelzpunktgerät *Modell 530* der Firma *Büchi* gemessen.

Viskosität

Die Bestimmung der inhärenten Viskosität η_{inh} erfolgte in einem auf 20°C thermostatisiertem *Ubbelohde-Viskosimeter* mit einer 0C-Kapillare und Dichlormethan bzw. einer 1C-Kapillare und Chlorbenzol als Lösungsmittel. Zur Messung der Laufzeiten wurde ein *Visco-Boy 2* der Firma *Lauda* verwendet. Alle Polymere wurden mit einer Konzentration von 2 g/l gelöst.

MALDI-TOF-MS

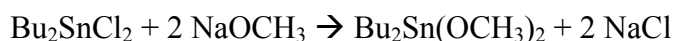
Die MALDI-TOF-Massenspektrometrie erfolgte an einem *Bruker Biflex III Massenspektrometer*, ausgestattet mit einem Stickstoff-Laser (3 ns Pulszeit, $\lambda = 337 \text{ nm}$). Alle Massenspektren wurden im Reflectronmodus mit einer Beschleunigungsspannung von 20 kV und einem Reflektronpotenzial von 26 kV aufgenommen. Als Matrix fungierte 1,8,9-Trihydroxyanthracen (Dithranol), welches in THF oder CH_2Cl_2 (0,1 mol/l) gelöst war. Die Polymerprobe wurde durch Mischen von 10 μl Matrix-Lösung mit 10 μl Polymer-Lösung (2 g/l) und Zusatz von 1 μl KCO_2CF_3 als Kationisierungsreagenz präpariert. 1 μl der resultierenden Mischung wurde vor der Messung luftgetrocknet. In allen Fällen wurden nur die Kalium-kationisierten Ionen ($\text{M} + \text{K}^+$) detektiert.

Atom-Absorptions-Spektroskopie

Die Atom-Absorptions-Spektroskopie der zinnhaltigen salpetersauren Lösungen erfolgte an dem Gerät *Perkin Elmer Zeeman 30/30* der Firma *Perkin Elmer*.

4.2 Synthesen zinnorganischer Initiatoren und Verbindungen

4.2.1 Dibutylzinndimethoxid

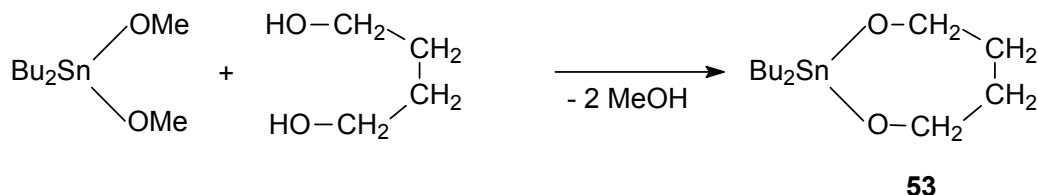


In einem 500 ml Dreihalskolben mit Tropftrichter, Rückflusskühler und Stickstoffein- bzw. -auslass wurden 9,2 g (0,4 mol) Natrium portionsweise unter Rühren in 150 ml abs. Methanol gelöst. Anschließend wurde zu der warmen Lösung eine Lösung von 60,77 g (0,2 mol) Dibutylzinndichlorid (Bu_2SnCl_2) in 200 ml abs. Toluol zugetropft. Nachfolgend wurde für vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das gebildete Natriumchlorid wurde nach Abkühlen der Reaktionsmischung abfiltriert und die Lösung am Rotationsverdampfer eingedunstet. Das viskose Rohprodukt wurde destillativ über eine Kurzwegapparatur bei 170°C/0,01 torr gereinigt und in einem silanisiertem Glaskolben aufbewahrt.

Ausbeute: 83 %

NMR (CDCl_3/TMS)	$\delta[\text{ppm}]$
^1H	0,94 (6H, t); 1,26-1,78 (12H, m); 3,58 (6H, s)
^{119}Sn	-155,0

4.2.2 2,2-Di-n-butyl-2-stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, 53)

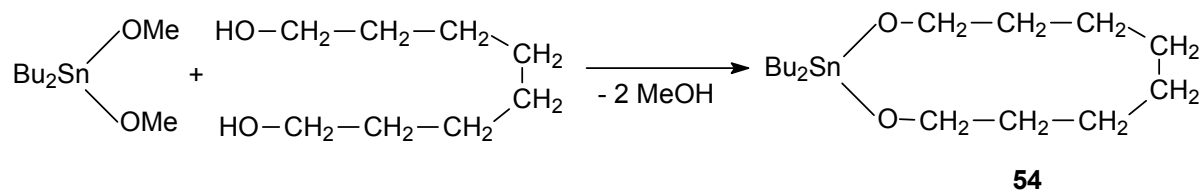


29,50 g (0,1 mol) Dibutylzinndimethoxid und 9,01 g (0,1 mol) abs. 1,4-Butandiol wurden unter Stickstoff auf 100°C erhitzt. Die Temperatur wurde innerhalb von dreieinhalb Stunden in 10°C-Schritten auf 170°C erhöht. Das dabei entstandene Methanol wurde kontinuierlich abdestilliert. Nach dem Abkühlen wurde das viskose Rohprodukt über eine Kurzwegapparatur bei 170°C/0,01 torr destillativ gereinigt.

Ausbeute: 87 %; Siedepunkt: ca. 150°C/0,01 torr

NMR (CDCl_3/TMS)	$\delta[\text{ppm}]$
^1H	0,93 (6H, t); 1,21-1,67 (16H, m); 3,90 (4H, t)
^{13}C	64,0 (-Sn-O- <u>CH</u> ₂ -)
^{119}Sn	-154,0

4.2.3 2,2-Di-n-butyl-2-stanna-1,3-dioxaundecan (DSDUC, 54)



29,50 g (0,1 mol) Dibutylzinndimethoxid und 14,62 g (0,1 mol) abs. 1,8-Octandiol wurden unter Stickstoff auf 100°C erhitzt. Die Temperatur wurde innerhalb von zwei Stunden in 10°C-Schritten auf 160°C erhöht. Das dabei entstandene Methanol wurde kontinuierlich abdestilliert. Nach zwei Stunden wurde die Temperatur auf 100°C gesenkt und ein Vakuum von 10⁻¹ mbar für vier Stunden angelegt. Nach dem Abkühlen wurde die komplette Entfernung der Methoxygruppen und des Methanols durch die ¹H-NMR-Spektroskopie überprüft. Das viskose Rohprodukt konnte weder umkristallisiert noch über ein kurzes Glasrohr im Vakuum bei 10⁻³ mbar destilliert werden.

Ausbeute: 99 %; Schmelzpunkt: 70°C (Messung nach 10 Tagen)

<u>Elementaranalyse</u>		<u>C</u>	<u>H</u>
C ₁₆ H ₃₄ O ₂ Sn	ber.	50,96%	9,09%
(MW 377,1)	gef.	50,75%	9,21%

<u>NMR (CDCl₃/TMS)</u>	<u>δ[ppm]</u>
¹ H	0,92 (6H, t); 1,05-1,90 (24H, m); 3,75 (4H, t)
¹¹⁹ Sn	-102 (breit), -183 (scharf)

4.2.4 Spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren 7 und 8

Der Reaktionsablauf zur Herstellung der Verbindungen **7** und **8** ist in Gl. 4 (Schema 3-4) abgebildet.

0,025 mol trockenes, hydroxyethyliertes Pentaerythritol **5** bzw. **6** (6,75 bzw. 19,93g) wurde unter schnellem Rühren in abs. Toluol suspensiert. Als Reaktionsgefäß wurde dazu ein Dreihals-Kolben verwendet, der mit einem Tropftrichter, der abs. Toluol enthielt, und einer Destillationsbrücke ausgestattet war. 0,05 mol (14,75 g) $\text{Bu}_2\text{Sn}(\text{OMe})_2$ wurde in einer Portion zur Suspension gegeben und die Temperatur der Reaktionsmischung auf 140° eingestellt. Während der azeotropen Destillation, bei der das Kondensationsprodukt Methanol im Toluolgasstrom entfernt wurde, wurden dem Reaktionsgemisch ca. 600 ml abs. Toluol mit konstanter Geschwindigkeit aus dem Tropftrichter zugeführt. Die quantitative Umsetzung der Edukte und Entfernung des Methanols wurde mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie überwacht. Anschließend wurde das restliche Toluol destillativ entfernt und das Produkt im Vakuum (0,1 mbar) bei 100°C getrocknet. Das viskose, sirupartige Produkt **7** bzw. **8** konnte nicht destilliert werden und wurde daher für einen Teil der Versuchsreihen bei 50°C in trockenem Chlorbenzol gelöst, um eine 0,2 M Lösung zu erhalten. Für einen anderen Teil der Versuchsreihen wurde bei 50°C je eine 0,2 M Lösung der Verbindungen **7** und **8** in trockenem 1,1,2,2-Tetrachlorethan hergestellt. Die Verbindungen **7** und **8** blieben bei 20°C sowohl in Chlorbenzol als auch in 1,1,2,2-Tetrachlorethan gelöst, ohne zu assoziieren und aus der Lösung auszuflocken.

Ausbeuten der Verbindungen **7** bzw. **8**: ca. 99% (Rohprodukte)

Inhärente Viskositäten η_{inh} (gemessen bei 20°C in trockenem Chlorbenzol mit $c = 2\text{g/l}$):

Initiator **7**: 0,03 dl/g; Initiator **8**: 0,075 dl/g

<u>Elementaranalysen</u>			<u>C</u>	<u>H</u>
Initiator 7	$\text{C}_{27}\text{H}_{56}\text{O}_7\text{Sn}_2$ (MW 731,8)	ber.	44,31%	7,71%
		gef.	43,94%	7,76%
Initiator 8	$\text{C}_{51}\text{H}_{104}\text{O}_{19}\text{Sn}_2$ (MW 1258,8)	ber.	48,66%	8,33%
		gef.	48,56%	8,24%

<u>NMR (CDCl_3/TMS)</u>		<u>δ[ppm]</u>
Initiator 7	^1H	0,93 (12H, t); 1,1-1,5 (16H, m); 1,5-1,9 (8H, m); 3,1-4,15 (20H, m)
	^{119}Sn	-91,3; -94,2; -133,7; -136,3; -140,0; -152,0; -196,48; -210,4
Initiator 8	^1H	0,93 (12H, t); 1,1-1,5 (16H, m); 1,5-1,85 (8H, m); 3,2-4,0 (68H, m)
	^{119}Sn	-52,6; -80,0; -173,1; -178,2; -194,1; -220,12

4.2.5 Bu₂SnPEG-1000 (70) und Bu₂SnPEG-2000 (71)

Der Reaktionsablauf zur Herstellung der Verbindungen **70** und **71** ist in Gl. 29 (Schema 3-26) abgebildet.

20 mmol trockenes PEG-1000 (20,59 g) bzw. PEG-2000 (39,97 g) wurde mit 20 mmol (5,9 g) Bu₂Sn(OMe)₂ in einem Rundkolben vermengt, der dann in ein auf 100°C vorgeheiztes Ölbad getaucht wurde. Anschließend wurde die Temperatur innerhalb von zwei Stunden in 10°C-Schritten auf 140°C erhöht und für 2 Stunden bei dieser Temperatur belassen. Das dabei entstandene Methanol wurde kontinuierlich im leichten Stickstoffstrom abdestilliert. Nachfolgend wurde die Temperatur auf 100°C gesenkt und ein Vakuum von 10⁻¹ mbar für zwei Stunden bei der Herstellung von **70** und von sechs Stunden bei der Herstellung von **71** angelegt. Nach dem Abkühlen wurde die Entfernung der Methoxygruppen und des Methanols durch die ¹H-NMR-Spektroskopie überprüft. Für die Polymerisationen wurden die Rohprodukte der Verbindungen **70** und **71** verwendet.

Ausbeuten der Verbindungen **70** bzw. **71**: ca. 99% (Rohprodukte)

Inhärente Viskositäten η_{inh} (gemessen bei 20°C in trockenem Chlorbenzol mit c = 2g/l):

Initiator **70**: 0,03 dl/g; Initiator **71**: 0,05 dl/g

<u>Elementaranalysen</u>			<u>C</u>	<u>H</u>
Initiator 70	C ₅₄ H ₁₁₀ O ₂₄ Sn (MW 1262,2)	ber.	51,39%	8,78%
		gef.	50,91%	8,60%
Initiator 71	C ₉₈ H ₁₉₈ O ₄₆ Sn (MW 2231,3)	ber.	52,75%	8,94%
		gef.	52,31%	9,11%

<u>NMR (CDCl₃/TMS)</u>		<u>δ[ppm]</u>
Initiator 70	¹ H	0,91 (6H, t); 1,05-1,85 (12H, m); 3,64 (92H, s)
Initiator 71	¹ H	0,91 (6H, t); 1,05-1,85 (12H, m); 3,64 (180H, s)

4.2.6 Insertion von γ -Thiobutyrolacton in die Initiatoren **7** bzw. **8** zur Herstellung der Verbindungen **11** und **12**

Der Reaktionsablauf zur Herstellung der Verbindungen **11** und **12** ist in Gl. 5 (Schema 3-6) abgebildet.

In einem silanisierten Erlenmeyerkolben wurden unter Stickstoffatmosphäre jeweils 0,022 mol (2,25 g) γ -Thiobutyrolacton (**10**) zu 0,005 mol einer 0,2 M Lösung der spirozyklischen Zinn-Initiatoren **7** (entspricht 3,66 g) und **8** (entspricht 6,29 g) in Chlorbenzol gegeben. Das Reaktionsgefäß wurde in ein auf 100°C temperiertes Ölbad getaucht. Anschließend wurden die Reaktionsmischungen vier Tage lang bei dieser Temperatur gerührt. Der Umsatz der Reaktionen wurde mittels ^{119}Sn - und ^1H -NMR-Spektroskopie auf seine Vollständigkeit hin überprüft. Zuletzt wurde das Chlorbenzol abgezogen und die Produkte bei 80°C durch Anlegen eines Vakuums getrocknet. Nach dem Abkühlen wurden die erhaltenen Rohprodukte **11** und **12** für die Analysen verwendet.

Ausbeuten der Verbindungen **11** bzw. **12**: ca. 99% (Rohprodukte)

Inhärente Viskositäten η_{inh} (gemessen bei 20°C in trockenem Chlorbenzol mit $c = 2\text{ g/l}$):

Verbindung **11**: 0,03 dl/g; Verbindung **12**: 0,08 dl/g

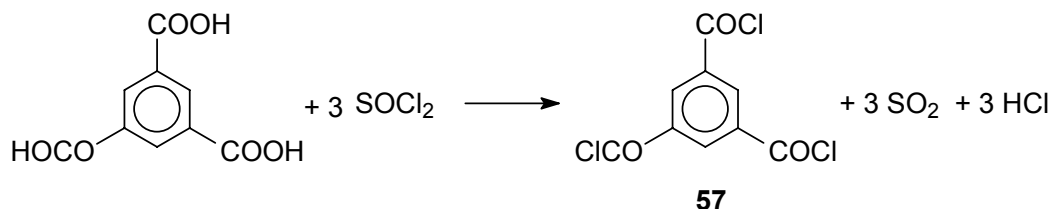
<u>Elementaranalysen</u>			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>S</u>
Verb. 11	$\text{C}_{43}\text{H}_{80}\text{O}_{11}\text{S}_4\text{Sn}_2$ (MW 1138,7)	ber.	45,34%	7,09%	11,26%
		gef.	44,83%	6,98%	11,05%
Verb. 12	$\text{C}_{67}\text{H}_{128}\text{O}_{23}\text{S}_4\text{Sn}_2$ (MW 1667,4)	ber.	48,26%	7,74%	7,69%
		gef.	48,07%	7,52%	7,59%

<u>NMR (CDCl_3/TMS)</u>		<u>δ[ppm]</u>
Verb. 11	^1H	0,92 (12H, t), 1,2-1,50 (16H, m), 1,6-1,75 (8H, m), 1,9-2,03 (8H, m), 2,48 (8H, t), 2,77 (8H, t), 3,35-3,85 (12H, m), 4,1-4,3 (8H, m)
	^{119}Sn	129,2 (s), 61 (s)
Verb. 12	^1H	0,92 (12H, t), 1,2-1,55 (16H, m), 1,6-1,8 (8H, m), 1,9-2,05 (8H, m), 2,50 (8H, t), 2,73 (8H, t), 3,35-3,85 (60H, m), 4,05-4,3 (8H, m)
	^{119}Sn	129,2 (s), 61 (s)

(s) = scharfes Signal

4.3 Synthesen von Vernetzern und Acylierungsreagenzien

4.3.1 Trimesinsäuretrichlorid (1,3,5-Benzoltricarbonsäurechlorid, **57**)



0,3 mol (63,04 g) Trimesinsäure, 1,8 mol (214,13 g) Thionylchlorid und 100 ml abs. Chloroform wurden zunächst im 500 ml Rundkolben für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht (ca. 70°C). Anschließend wurde eine Lösung von 1 ml DMF (als Reaktionsbeschleuniger) in 20 ml CHCl₃ langsam zur Reaktionsmischung getropft. Weitere 22 Stunden wurde unter Rückfluss gekocht und abschließend das überschüssige Chloroform/Thionylchlorid-Gemisch über eine Destillationsbrücke entfernt. Das Rohprodukt wurde eine Stunde bei 80°C im Vakuum getrocknet. Die Reinigung erfolgte durch zweimalige Destillation bei 150°C/0,01 Torr unter Kühlung der Vorlage mit flüssigem Stickstoff. Die Lagerung erfolgte unter trockenem Stickstoff in einem silanisierten Glaskolben.

Ausbeute der Verbindung **57**: 82,7% (Gesamtausbeute nach zwei Destillationen)

<u>Elementaranalyse</u>			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Verb. 57	C ₉ H ₃ Cl ₃ O ₃ (MW 265,48)	ber.	40,71%	1,14%	40,06%
		gef.	40,63%	1,16%	39,90%

<u>NMR (CDCl₃/TMS)</u>		<u>δ[ppm]</u>
Verb. 57	¹ H	9,09 (3H, s)

4.3.2 Glycerintrisglutaratrichlorid (**64**)

Der Reaktionsablauf zur Herstellung der Verbindung **64** ist in Schema 3-23 (Gl. 23 – 25) abgebildet.

0,1 mol (9,21 g) trockenes Glycerin, 0,303 mol (33,97 g) frisch destilliertes Glutarsäureanhydrid und eine katalytische Menge an Pyridin (1 ml) wurden in 150 ml abs. Dioxan gelöst und unter Rückfluss für 8 Stunden zum Sieden gebracht (ca. 130°C). Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt für 6 Stunden im Ölpumpenvakuum getrocknet. Das Rohprodukt - mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie als Glycerintrisglutarat (**62**) identifiziert - wurde dann zusammen mit 0,32 mol

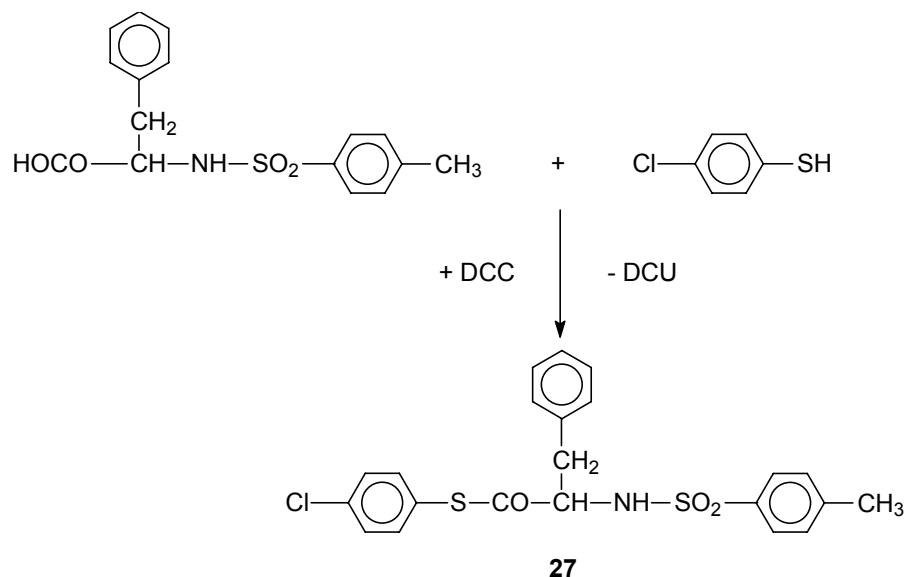
(34,76 g) Chlortrimethylsilan in 500 ml abs. Dioxan gelöst. Als Reaktionsgefäß diente ein Dreihalskolben, der mit einem KPG-Rührer, Tropftrichter und Rückflusskühler ausgestattet war. Zu der Lösung aus **62** und Chlortrimethylsilan in Dioxan wurden 0,32 mol (32,38 g) Triethylamin – gelöst in 50 ml abs. Dioxan – getropft, während das Reaktionsgemisch kräftig gerührt wurde. Nach dem Zutropfen des Triethylamins wurde das Reaktionsgemisch für 4 Stunden unter Rückfluss gekocht (ca. 130°C). Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch unter Feuchtigkeitsausschluss filtriert und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Anschließend wurde das Rohprodukt an der Ölpumpe für 2 Stunden bei 60°C getrocknet. Die entstandene Verbindung wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie als Glycerintrisglutaroyltrimethylsilylester (**63**) identifiziert und in Form des Rohprodukts weiter eingesetzt. Dieser Trissilylester wurde in 200 ml trockenem Chloroform zusammen mit einem Überschuss an Thionylchlorid (0,64 mol, 76,1 g) für 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Temperatur wurde dann innerhalb von einer Stunde langsam erhöht und das Reaktionsgemisch wurde für 2 Stunden unter Rückfluss gekocht (ca. 70°C). Nachfolgend wurde das Chloroform und das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Das Rohprodukt wurde unter Stickstoffatmosphäre dreimal mit je 30 ml abs. Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer davon wieder befreit, um das restliche Thionylchlorid zu entfernen. Die Belüftung erfolgte stets mit trockenem Stickstoff. Anschließend wurde das Rohprodukt Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**) bei 60°C für eine Stunde an der Ölpumpe getrocknet. Es ließ sich im Vakuum nicht destillieren, da es sich oberhalb von 140°C zersetzte, und wurde daher als Rohprodukt für die Vernetzungen eingesetzt. Die Lagerung erfolgte unter trockenem Stickstoff in einem silanisiertem Glaskolben.

Ausbeute der Verbindung **64**: ca. 99% (Rohprodukt)

<u>Elementaranalyse</u>			<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>
Verb. 64	C ₁₈ H ₂₃ Cl ₃ O ₉ (MW 489,72)	ber.	44,15%	4,73%	21,72%
		gef.	44,00%	5,12%	21,03%

<u>NMR (CDCl₃/TMS)</u>		<u>δ[ppm]</u>
Verb. 64	¹ H	2,01 (6H, m), 2,44 (6H, t), 3,02 (6H, t), 4,21 (4H, m), 5,27 (1H, m)

4.3.3 N-(p-Tosyl)-D,L-phenylalanin-(p-chlorthiophenyl)-ester (27)



0,1 mol (31,94 g) der N-geschützten Aminosäure N-(p-Tosyl)-D,L-phenylalanin und 0,1 mol (14,46 g) 4-Chlorthiophenol wurden zusammen in 400 ml trockenem Dichlormethan suspensiert. Die Reaktionsmischung wurde auf 0-5°C abgekühlt, und 0,1 mol (20,63 g) N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) – gelöst in 50 ml trockenem Dichlormethan – wurde der Reaktionsmischung langsam unter starkem Rühren zugegeben. Nachfolgend wurde das Reaktionsgemisch bei Raumtemperatur für 20 Stunden gerührt. Der ausgefallene N,N'-Dicyclohexylharnstoff (DCU) wurde abfiltriert. Das Filtrat wurde mit verdünnter Zitronensäure, mit einer NaHCO₃-Lösung und mit destilliertem Wasser gewaschen und anschließend über Na₂SO₄ getrocknet. Dann wurde die Lösung im Vakuum eingedunstet, bis das Rohprodukt auszukristallisieren begann. Das Rohprodukt wurde abfiltriert, in trockenem Chloroform umkristallisiert und im Vakuum bei 40°C getrocknet.

Ausbeute der Verbindung **27**: 47%; Schmelzpunkt: 173°C

Elementaranalyse		<u>C</u>	<u>H</u>	<u>Cl</u>	<u>N</u>	<u>S</u>
Verb. 27	C ₂₂ H ₂₀ ClNO ₃ S ₂	ber. 59,25%	4,52%	7,95%	3,14%	14,38%
	(MW 445,99)	gef. 59,27%	4,57%	8,08%	3,14%	14,24%

<u>NMR (CDCl₃/TMS)</u>	<u>δ[ppm]</u>
Verb. 27 ¹ H	2,45 (3H, s), 3,07 (2H, ddd), 4,36 (1H, m), 5,11 (1H, d), 7,03 (2H, m), 7,25 (9H, m), 7,65 (2H, d)

4.4 Synthesen der Sternpolymere

4.4.1 Mit Carbonsäurechloriden funktionalisierte PCL-Sternpolymere

Die folgende Synthesevorschrift bezieht sich sowohl auf die PCL-Sternpolymere **16a-1** bis **-4**, **16b** bis **d**, **16e-1** und **-2**, die durch den Spiroinitiator **7** hergestellt wurden, als auch auf die PCL-Sternpolymere **17a** bis **e**, die mit Hilfe des Spiroinitiators **8** synthetisiert wurden. Der Reaktionsablauf ist dem Schema 3-8 zu entnehmen.

50 mmol (5,71 g) trockenes ϵ -Caprolacton wurde in einen silanisierten, zylindrischen Glasreaktor mit Gasein- und Gasauslasshahn, der mit einem Glasrührer ausgestattet war, eingewogen. Der spirozyklische Initiator **7** bzw. **8** wurde in einer dem M/I-Verhältnis entsprechenden Menge als 0,2 M Lösung in trockenem 1,1,2,2-Tetrachlorethan zu dem flüssigen ϵ -Caprolacton gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt, um die Edukte homogen zu vermischen. Das Reaktionsgefäß wurde dann in ein auf 60 bzw. 80°C vorgeheiztes Ölbad überführt, wo die Reaktionsmischung bei der entsprechenden Temperatur 3 Stunden gerührt wurde (bei **16a-3** 4 Stunden; für die Auflistung der Reaktionstemperaturen und -längen siehe Tabellen 3-1 und 3-3). Anschließend wurde das der Versuchsnummer entsprechende Carbonsäurechlorid – gelöst in 10 ml trockenem 1,1,2,2-Tetrachlorethan – rasch zum Reaktionsgemisch gegeben, das dabei schnell gerührt wurde. Bei den Versuchen **16a-4**, **16e-2** und **17e** wurde neben dem in 1,1,2,2-Tetrachlorethan gelösten Carbonsäurechlorid auch Pyridin als Acylierungskatalysator zur Reaktionsmischung gegeben (4,4-fache molare Konzentration an Pyridin bezogen auf den Spiroinitiator). Nach Zugabe des Carbonsäurechlorids wurde der Reaktionsansatz für 4 Stunden (6 Stunden bei **16a-3** und **17d**, 12 Stunden bei **16e-1**) weiter bei 60 bzw. 80°C gerührt). Nachfolgend wurde das Reaktionsgemisch auf 25°C abgekühlt und in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zur Entfernung des gelösten Bu_2SnCl_2 wurde die Lösung in 400 ml 0°C kaltes Methanol (bei **16c** 0°C kalter Diethylether) gegeben, wobei das Polymer ausfiel. Abschließend erfolgte die Filtration der sternförmigen Polymeren und die Trocknung bei 40°C im Vakuum. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-1 bis 3-4 enthalten.

4.4.2 Mit α -Aminosäurethioarylestern funktionalisierte PCL-Sternpolymere

Der folgende Syntheseablauf bezieht sich sowohl auf die PCL-Sternpolymere **25a** und **25b**, die durch den Spiroinitiator **7** hergestellt wurden, als auch auf die PCL-Sternpolymere **26a** und **26b**, die mit Hilfe des Spiroinitiators **8** synthetisiert wurden. Der Reaktionsablauf ist dem Schema 3-10 zu entnehmen.

Die Quantitäten der Edukte und die Versuchsdurchführung waren identisch zu der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Synthesevorschrift bis zu dem Zeitpunkt im Syntheseweg, bei dem die Acylierungsreagenz zum Reaktionsgemisch zugegeben wurde. Für die Versuche **25a** und **26a** wurde hier als Acylierungsreagenz der α -Aminosäurethioarylester **28** verwendet, für

die Versuche **25b** und **26b** dagegen der α -Aminosäurethioarylester **27** (Versuchsparameter: siehe Tabelle 3-1 und 3-3). Die Acylierungsreagenzien wurden in 10 ml 1,1,2,2-Tetrachlorethan gelöst und der Reaktionsmischung unter Rühren zugegeben. Danach erfolgte eine Temperaturerhöhung auf 110°C, und die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur 16 Stunden lang gerührt. Nach dieser Zeit wurde das Reaktionsgemisch auf 25°C abgekühlt und in 30 ml Dichlormethan gelöst. Zur Entfernung des gelösten Bu_2SnCl_2 wurde die Lösung in 400 ml 0°C kaltes Methanol gegeben, wobei das Polymer ausfiel. Abschließend erfolgte die Filtration der sternförmigen Polymeren und die Trocknung bei 40°C im Vakuum. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-1 bis 3-4 enthalten.

4.4.3 Mit 4-Nitrobenzoylchlorid funktionalisierte PBL-Sternpolymere

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der PBL-Sternpolymere **35-1** und **35-2** ist identisch zu der in Abschnitt 4.4.1 beschriebenen Herstellung von PCL-Sternpolymeren, bei denen die Funktionalisierung mit diversen Carbonsäurechloriden durchgeführt wurde. Jedoch wurde bei der Synthese der PBL-Sternpolymere das Monomer β -D,L-Butyrolacton verwendet. Der Reaktionsablauf ist in Schema 3-13 dargestellt. Die Polymerisationsdauer zur Herstellung der Sternpolymere **35-1** und **-2** betrug 12 Stunden bei 80°C, die Funktionalisierungsdauer betrug 4 Stunden bei ebenfalls 80°C. Die detaillierten Versuchsparameter können Tabelle 3-5 entnommen werden. Bei der Acylierung im Versuch **35-2** wurde, im Gegensatz zu Versuch **35-1**, neben 4-Nitrobenzoylchlorid (**18**) auch Pyridin (4,4-fach molare Konzentration bezogen auf den Spiroinitiator) als Acylierungskatalysator dem Reaktionsgemisch zugesetzt. Die Produkte wurden aus 0°C kaltem Methanol ausgefällt und nach der Filtration bei 40°C im Vakuum getrocknet. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in der Tabelle 3-5 aufgelistet.

4.5 Mit Spiroinitiatoren und bifunktionellen Vernetzern synthetisierte Netzwerke aus Abschnitt 3.3

4.5.1 PCL-Netzwerke

Die folgende Synthesevorschrift bezieht sich sowohl auf die PCL-Netzwerke **41a** und **b**, die durch den Spiroinitiator **7** hergestellt wurden, als auch auf die PCL-Netzwerke **42a** und **b** und **46** bis **48**, die mit Hilfe des Spiroinitiators **8** synthetisiert wurden. Der Reaktionsablauf ist den Schemata 3-15 und 3-16 zu entnehmen.

50 mmol (5,71 g) trockenes ϵ -Caprolacton wurde in einen silanisierten, zylindrischen Glasreaktor mit Gasein- und Gasauslasshahn, der mit einem an einer KPG-Rührwelle befestigten Glasrührer ausgestattet war, eingewogen. Der spirozyklische Initiator **7** bzw. **8** wurde in einer dem M/I-Verhältnis entsprechenden Menge als 0,2 M Lösung in trockenem Chlorbenzol zu dem flüssigen ϵ -Caprolacton gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei

Raumtemperatur 10 Minuten lang gerührt, um eine homogene Durchmischung der Edukte zu gewährleisten. Das Reaktionsgefäß wurde dann in ein auf 60°C vorgeheiztes Ölbad überführt, wo die Reaktionsmischung bei dieser Temperatur für 2 Stunden gerührt wurde. Anschließend erfolgte unter schnellem Rühren eine rasche Zugabe des Vernetzers (Terephthalsäuredichlorid (**40**), Benzolphosphonsäuredichlorid (**43**), Phosphorsäuremonophenylesterdichlorid (**44**) oder Diphenyldichlorsilan (**45**); die entsprechenden Konzentrationen sowie Versuchsparameter sind in Tabelle 3-6 angegeben), der zuvor in 10 ml abs. Toluol gelöst wurde. Sogleich nach dem sprunghaften Ansteigen der Viskosität bei Beginn der Vergelung wurde die Rührgeschwindigkeit auf langsame Umdrehungen herabgesetzt. Die Vernetzungsreaktion wurde bei 60°C für 6 Stunden fortgesetzt, selbst wenn der Rührer nach kurzer Zeit stehen blieb. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsproduktgemisch in eine Extraktionshülse aus Filterpappe überführt und anschließend in einem Soxhlet-Extraktor drei Tage mit trockenem Dichlormethan zur Entfernung aller löslichen Bestandteile aus den Netzwerken extrahiert. Abschließend wurden die gereinigten Polymernetzwerke aus den Extraktionshülsen entfernt und bei 40°C im Vakuum zur Verdampfung des Extraktionsmittels Dichlormethan bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-7 und 3-8 enthalten.

4.5.2 PLA-Netzwerke

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der PLA-Netzwerke **51a** und **b** und die Aufarbeitung der Produkte ist identisch mit der in Abschnitt 4.5.1 beschriebenen Herstellung von PCL-Netzwerken. Jedoch wurde rac. *D,L*-Lactid (**49**) als Monomer verwendet und die Ringerweiterungspolymerisation wurde bei 80°C auf eine Länge von 6 Stunden ausgedehnt. Sebacinsäuredichlorid (**39**), gelöst in 10 ml trockenem Toluol, diente als Vernetzer. Der Syntheseweg ist in Schema 3-17 beschrieben; die Syntheseparameter sind in Tabelle 3-6 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-7 und 3-8 enthalten.

4.5.3 PBL-Netzwerke

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der PBL-Netzwerke **52a** und **b** und die Aufarbeitung der Produkte ist identisch mit der in Abschnitt 4.5.1 beschriebenen Herstellung von PCL-Netzwerken. Jedoch wurde β -*D,L*-BL als Monomer verwendet und die Ringerweiterungspolymerisation wurde bei 80°C auf eine Länge von 12 Stunden ausgedehnt. Sebacinsäuredichlorid (**39**), gelöst in 10 ml trockenem Toluol, diente als Vernetzer. Der Syntheseweg ist in Schema 3-18 beschrieben; die Syntheseparameter sind in Tabelle 3-6 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-7 und 3-8 enthalten.

4.6 Mit bifunktionellen, zyklischen Zinn-Initiatoren und trifunktionellen Vernetzern synthetisierte Netzwerke aus Abschnitt 3.4

4.6.1 PCL-Netzwerke (Vernetzung mit Trimesinsäuretrichlorid, 57)

Die folgende Synthesevorschrift bezieht sich auf die PCL-Netzwerke **58a** bis **d**. Der Reaktionsablauf ist dem Schema 3-20 zu entnehmen; die detaillierten Syntheseparameter sind in Tabelle 3-9 angegeben.

50 mmol (5,71 g) trockenes ϵ -Caprolacton wurde in einen silanisierten, zylindrischen Glasreaktor mit Gasein- und Gasauslasshahn eingewogen. Der Initiator DSDOP (**53**) wurde in einer dem M/I-Verhältnis entsprechenden Menge als 1 M Lösung in trockenem Toluol zum flüssigen ϵ -Caprolacton gegeben. Die Edukte wurden innig vermengt und der Glasreaktor mit einem Glasstopfen und einer Stahlfeder verschlossen. Das Reaktionsgefäß wurde für zwei Stunden in ein auf 60°C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach dieser Reaktionszeit wurde das Reaktionsgefäß mit einem an einer KPG-Rührwelle befestigten mechanischen Glasrührer und mit einer Rührhülse versehen. Anschließend erfolgte unter schnellem Rühren die rasche Zugabe des Vernetzers Trimesinsäuretrichlorid (**57**), der in 25 ml trockenem Toluol gelöst war. Die Reaktionsmischung wurde dann für 6 Stunden bei 60°C gerührt. Im Falle des Stehenbleibens des Rührers wurde das Reaktionsgefäß trotzdem für die Zeitdauer von insgesamt 6 Stunden im temperierten Ölbad belassen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine Extraktionshülse aus Filterpappe überführt und anschließend in einem Soxhlet-Extraktor drei Tage mit trockenem Dichlormethan zur Entfernung aller löslichen Bestandteile aus den Netzwerken extrahiert. Abschließend wurden die gereinigten Polymernetzwerke aus den Extraktionshülsen entfernt und bei 40°C im Vakuum zur Verdampfung des Extraktionsmittels Dichlormethan bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz getrocknet.

Analog zu der obigen Anleitung wurden die PCL-Netzwerksynthesen **58a'** bis **d'** durchgeführt, wobei für diese 4 Versuche eine Reaktionstemperatur von 80°C gewählt wurde. Mit DSDUC (**54**) als Initiator wurden bei einer Reaktionstemperatur von 60°C die 4 Versuche **59a** bis **d** durchgeführt, wobei die Versuchsdurchführung ebenfalls dem oben beschriebenen Prozedere entsprach. Der Reaktionsablauf für die Netzwerksynthesen **58a'** bis **d'** und **59a** bis **d** ist ebenfalls im Schema 3-20 skizziert; die detaillierten Syntheseparameter sind in Tabelle 3-9 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-9 und 3-10 enthalten.

4.6.2 PCL-Netzwerke (Vernetzung mit Glycerintrisglutarattrichlorid, 64)

Die Synthesevorschrift zur Herstellung der PCL-Netzwerke **65a** bis **d** ist identisch zu der in Abschnitt 4.6.1 angegebenen Vorschrift zur Herstellung der PCL-Netzwerke **58a** bis **d**. Der einzige Unterschied bestand in der Verwendung des Vernetzers Glycerintrisglutarattrichlorid

(**64**), der in 25 ml trockenem Toluol gelöst dem Reaktionsgemisch zur Vernetzung zugegeben wurde. Der Reaktionsablauf ist im Schema 3-24 wiedergegeben; die detaillierten Syntheseparameter sind in Tabelle 3-11 aufgelistet. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-11 und 3-12 enthalten.

4.6.3 PLA-Netzwerke (Vernetzung mit Glycerintrisglutarattrichlorid, **64**)

Die folgende Synthesevorschrift bezieht sich auf die PLA-Netzwerke **67a** bis **d**. Der Reaktionsablauf ist in Schema 3-25 abgebildet; die detaillierten Syntheseparameter sind in Tabelle 3-11 angegeben.

50 mmol (7,21 g) trockenes rac. *D,L*-Lactid (**49**) wurde in einen silanisierten, zylindrischen Glasreaktor mit Gasein- und Gasauslasshahn eingewogen. 20 ml trockenes Toluol wurde hinzugefügt, um eine konzentriert Monomerlösung zu erhalten. Der Initiator DSDOP (**53**) wurde in einer dem M/I-Verhältnis entsprechenden Menge als 1 M Lösung in trockenem Toluol zur Monomerlösung gegeben. Die Edukte wurden innig vermengt und der Glasreaktor mit einem Glasstopfen und einer Stahlfeder verschlossen. Das Reaktionsgefäß wurde für 6 Stunden in ein auf 60°C temperiertes Ölbad gegeben. Nach dieser Reaktionszeit wurde das Reaktionsgefäß mit einem an einer KPG-Rührwelle befestigten mechanischen Glasrührer und mit einer Rührhülse versehen. Anschließend erfolgte unter schnellem Rühren die rasche Zugabe des Vernetzers Glycerintrisglutarattrichlorid (**64**), der in 25 ml trockenem Toluol gelöst war. Die Reaktionsmischung wurde dann für 18 Stunden bei 60°C gerührt. Im Falle des Stehenbleibens des Rührers wurde das Reaktionsgefäß trotzdem für die Zeitdauer von insgesamt 18 Stunden im temperierten Ölbad belassen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine Extraktionshülse aus Filterpappe überführt und anschließend in einem Soxhlet-Extraktor drei Tage mit trockenem Dichlormethan zur Entfernung aller löslichen Bestandteile aus den Netzwerken extrahiert. Abschließend wurden die gereinigten Polymernetzwerke aus den Extraktionshülsen entfernt und bei 40°C im Vakuum zur Verdampfung des Extraktionsmittels Dichlormethan bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-11 und 3-12 enthalten.

4.7 Mit makrozyklischen, bifunktionellen Zinn-Initiatoren synthetisierte A-B-A-segmentierte Netzwerke aus Abschnitt 3.5

4.7.1 Segmentierte Netzwerke mit PCL-A- und PEG-B-Block

Die folgende Synthesevorschrift bezieht sich auf die segmentierten Netzwerke **74a** und **b** und **75a** und **b**. Der Reaktionsablauf ist in Schema 3-27 abgebildet; die detaillierten Syntheseparameter sind in Tabelle 3-13 angegeben.

50 mmol (5,71 g) trockenes ϵ -Caprolacton wurde in einen silanisierten, zylindrischen Glasreaktor mit Gasein- und Gasauslasshahn eingewogen. Der Initiator Bu₂SnPEG-1000 (**70**) bzw. Bu₂SnPEG-2000 (**71**) wurde in einer dem M/I-Verhältnis entsprechenden Menge als 0,25 M Lösung in trockenem Toluol zum flüssigen ϵ -Caprolacton gegeben. Die Edukte wurden innig vermennt und der Glasreaktor mit einem Glasstopfen und einer Stahlfeder verschlossen. Das Reaktionsgefäß wurde für zwei Stunden in ein auf 80°C vorgeheiztes Ölbad gegeben. Nach dieser Reaktionszeit wurde das Reaktionsgefäß mit einem an einer KPG-Rührwelle befestigten mechanischen Glasrührer und mit einer Rührhülse versehen und in ein zweites, zuvor auf 60°C temperiertes Ölbad gegeben. Nach 15 Minuten erfolgte unter schnellem Rühren die rasche Zugabe des Vernetzers Trimesinsäuretrichlorid (**57**) - in 10 ml trockenem Toluol gelöst - und 1 ml des Acylierungskatalysators Pyridin. Die Reaktionsmischung wurde dann für 6 Stunden bei 60°C gerührt. Im Falle des Stehenbleibens des Rührers wurde das Reaktionsgefäß trotzdem für die Zeitdauer von insgesamt 6 Stunden im temperierten Ölbad belassen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch in eine Extraktionshülse aus Filterpappe überführt und anschließend in einem Soxhlet-Extraktor drei Tage mit trockenem Dichlormethan zur Entfernung aller löslichen Bestandteile aus den Netzwerken extrahiert. Abschließend wurden die gereinigten Polymernetzwerke aus den Extraktionshülsen entfernt und bei 40°C im Vakuum zur Verdampfung des Extraktionsmittels Dichlormethan bis zum Erreichen der Gewichtskonstanz getrocknet. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-14 und 3-15 enthalten.

4.7.2 Segmentierte Netzwerke mit PLA-A- und PEG-B-Block

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der segmentierten Netzwerke **78** und **79** und die Aufarbeitung der Produkte ist identisch mit der in Abschnitt 4.7.1 beschriebenen Herstellung der segmentierten PCL-PEG-Netzwerke. Jedoch wurde trockenes rac. *D,L*-Lactid als Monomer verwendet und die Ringerweiterungspolymerisation wurde bei 80°C auf eine Länge von 4 Stunden ausgedehnt. Der Syntheseweg ist in Schema 3-28 beschrieben; die Syntheseparameter sind im Einzelnen in Tabelle 3-13 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-14 und 3-15 enthalten.

4.7.3 Segmentierte Netzwerke mit Poly-TMC-A- und PEG-B-Block

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der segmentierten Netzwerke **83** und **84** und die Aufarbeitung der Produkte ist identisch mit der in Abschnitt 4.7.1 beschriebenen Herstellung der segmentierten PCL-PEG-Netzwerke. Jedoch wurde trockenes Trimethylencarbonat (**80**) als Monomer verwendet und die Ringerweiterungspolymerisation wurde bei 80°C auf eine Länge von 6 Stunden ausgedehnt. Der Syntheseweg ist in Schema 3-29 beschrieben; die Syntheseparameter sind im Einzelnen in Tabelle 3-13 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-14 und 3-15 enthalten.

4.7.4 Segmentierte Netzwerke mit PCL/PLA-A- und PEG-B-Block

Die Versuchsdurchführung zur Synthese der segmentierten Netzwerke **87** und **88** und die Aufarbeitung der Produkte ist identisch mit der in Abschnitt 4.7.1 beschriebenen Herstellung der segmentierten PCL-PEG-Netzwerke. Jedoch wurde das Monomergemisch aus trockenem ϵ -Caprolacton (**13**) und rac. *D,L*-Lactid im Verhältnis 2:1 verwendet und die Ringerweiterungspolymerisation wurde bei 80°C auf eine Länge von 4 Stunden festgelegt. Der Syntheseweg ist in Schema 3-30 beschrieben; die Syntheseparameter sind im Einzelnen in Tabelle 3-13 angegeben. Die Ergebnisse dieser Synthesen sind in den Tabellen 3-14 und 3-15 enthalten.

5. ZUSAMMENFASSUNGEN

5.1 Zusammenfassung der Dissertation

In dieser Arbeit wurde experimentell bewiesen, dass sich biologisch abbaubare Polymernetzwerke und Sternpolymere mittels neuartiger Synthesestrategien im Eintopfverfahren herstellen lassen. Diese Synthesestrategien bestanden aus zwei Teilschritten:

1. Zyklische Monomere wurden mittels zyklischer Zinnalkoxid-Initiatoren in Ringerweiterungspolymerisationen zu makrozyklischen Polyestern polymerisiert.
2. Durch Polykondensation der makrozyklischen Polyester mit höherfunktionellen Säurechloriden entstanden Netzwerke. Um Sternpolymere zu synthetisieren, wurden die entsprechenden spirozyklischen Polylactone mit monofunktionellen Acylierungsreagenzien kondensiert.

Bei den im zweiten Teilschritt dieser Synthesestrategien erfolgten Kondensationen wurde die durch die Initiatoren in das Polymer eingebrachte Dibutylzinngruppe in Form des Kondensationsproduktes Dibutylzinndichlorid wieder freigesetzt. Dieses Kondensationsprodukt konnte aus den Netzwerken durch Extraktion und aus den Sternpolymeren durch Ausfällen aus Methanol aus dem Polymer entfernt werden. Atom-Absorptions-Spektroskopie-Messungen zeigten, dass die verbleibende Restkonzentration an Zinn im ppm-Bereich lag.

Generell ließ sich die durchschnittliche Vernetzungsdichte und die Kettensegmentlänge der Polymernetzwerke über das Monomer/Initiator-Verhältnis in der Ringerweiterungspolymerisation steuern. Die Polymerarchitektur wurde über die Wahl des Initiators und des Vernetzers beeinflusst. Gleichmaßen war die Länge der Sternarme bei den Sternpolymeren über das Monomer/Initiator-Verhältnis regelbar und die Funktionalität über die Wahl der Acylierungsreagenzien bestimmbar.

Im Einzelnen wurden folgende Ergebnisse erzielt, die im Hauptteil dieser Dissertation zusammengestellt sind:

Tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren

Durch die Kondensation der hydroxyethylierten Pentaerythritole **5** und **6** mit Dibutylzinndimethoxid wurden die spirozyklischen Zinnalkoxid-Initiatoren **7** und **8** hergestellt. Diese Verbindungen waren die thermodynamisch favorisierten Endprodukte der zur Herstellung angewendeten Kondensationsmethode, da sie stabiler waren als die entsprechenden Netzwerke und sich durch intramolekulare Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen stabilisierten. Diese Initiatoren konnten daher in gelöster Form in vielen

trockenen, polaren, aprotischen Lösungsmitteln gelagert werden wie Chlorbenzol oder 1,1,2,2-Tetrachlorethan. Die ^{119}Sn -NMR-Spektren der in deuteriertem Chloroform gelösten Initiatoren **7** und **8** wiesen jedoch auch auf eine Produktverteilung hin, die Oligomere der Struktur **9** enthielt. Durch die gezielte Insertion von γ -Thiobutyrolacton (**10**) ließen sich die Initiatoren **7** und **8** zu den Verbindungen **11** und **12** derivatisieren, die anschließend mittels MALDI-TOF-Massenspektrometrie untersucht wurden. Dabei ließen sich die gewünschten, spirozyklischen Strukturen einwandfrei nachweisen.

Sternförmige, funktionalisierte Polylactone durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren, ϵ -Caprolacton und β -D,L-Butyrolacton

ϵ -Caprolacton (**13**) und β -D,L-Butyrolacton (**33**) konnten durch die spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** annähernd quantitativ polymerisiert werden, wobei sich der Polymerisationsgrad jeweils über das Monomer/Initiator-Verhältnis steuern ließ. Die durch diese Ringerweiterungspolymerisationen gebildeten spirozyklischen Poly(ϵ -caprolacton)e **14** und **15** und das spirozyklische Poly(β -D,L-butyrolacton) **34** wurden durch monofunktionelle Carbonsäurechloride (**18** bis **23**) und N-geschützte α -Aminosäurethioarylester (**27** und **28**) in situ in Sternpolymere mit funktionalisierten Endgruppen transformiert (**16a-1** bis **-4**, **16b** bis **d**, **16e-1** und **-2**, **17a** bis **e**, **25a** und **b**, **26a** und **b**, **35**). Diese kombinierten Reaktionsschritte ließen sich im Eintopfverfahren durchführen. Die Analyse der Produkte mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie ergab, dass der Funktionalisierungsgrad sowohl von der Reaktivität und dem sterischen Ausmaß der Acylierungsreagenzien abhing als auch von der sterischen Anordnung der Sn-O-Bindungen um das Sternzentrum. Der Funktionalisierungsgrad ließ sich verbessern, wenn Pyridin als Acylierungskatalysator eingesetzt wurde. Bedingt durch Fraktionierungen beim Ausfällen aus Methanol oder Diethylether waren die Polymerisationsgrade der Sternpolymere stets höher als das vorgegebene Monomer/Initiator-Verhältnis.

Polymernetzwerke durch tetrafunktionelle, spirozyklische Zinnalkoxid-Initiatoren, ϵ -Caprolacton, rac. D,L-Lactid und β -D,L-Butyrolacton, sowie bifunktionellen Vernetzern

Mit Hilfe der spirozyklischen Initiatoren **7** und **8** konnten Polymernetzwerke wie folgt im Eintopfverfahren hergestellt werden: Zunächst wurden mit den Initiatoren **7** und **8** aus den Monomeren ϵ -Caprolacton (**13**), rac. D,L-Lactid (**49**) und β -D,L-Butyrolacton (**33**) die spirozyklischen Poly(ϵ -caprolacton)e **14** und **15**, das spirozyklische Poly(D,L-lactid) **50** und das spirozyklische Poly(β -D,L-butyrolacton) **34** hergestellt. Im zweiten Schritt erfolgte dann in situ die Vernetzung durch Zugabe von Dicarbonsäuredichloriden (**39** und **40**) oder anderen reaktiven Dichloriden (**43** bis **45**), so dass sich unter Abspaltung von Dibutylzinndichlorid die Poly(ϵ -caprolacton)-Netzwerke **41a** und **b**, **42a** und **b** und **46** bis **48** bildeten, sowie die Poly(D,L-lactid)-Netzwerke **51a** und **b** und die Poly(β -D,L-butyrolacton)-Netzwerke **52a** und **b**. Die Netzwerke wurden durch Extraktion mit Dichlormethan gereinigt. Die ^1H -NMR-Spektren der gemessenen Netzwerke zeigten, dass sich durch das Monomer/Initiator-Verhältnis die Segmentlänge steuern ließ. Da bei der Vernetzung die Menge an bifunktionellem Vernetzer doppelt molar zum Initiator war, wurde über das

Monomer/Vernetzer-Verhältnis automatisch der Vernetzungsgrad eingestellt. Die Abweichungen der in den Netzwerken realisierten Monomer/Vernetzer-Verhältnisse waren tolerabel. Folglich ließ sich die Netzwerkdichte gut über den Syntheseweg steuern. Die DSC-Untersuchungen der synthetisierten Netzwerke zeigten, dass die Poly(ϵ -caprolacton)-Netzwerke teilkristallin waren, wohingegen die Poly(*D,L*-lactid)-Netzwerke und die Poly(β -*D,L*-butyrolacton)-Netzwerke vollständig amorph waren. Die Polymernetzwerke quollen in organischen Lösungsmitteln auf, wobei die gemessenen Volumenexpansionsfaktoren von der Netzwerkdichte, der Struktur der Kettensegmente und der Art des Lösungsmittels abhingen.

Polymernetzwerke durch bifunktionelle, zyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren, ϵ -Caprolacton und rac. *D,L*-Lactid, sowie trifunktionellen Vernetzern

ϵ -Caprolacton (**13**) wurde in verschiedenen Versuchsreihen durch die zyklischen Zinnbisalkoxid-Initiatoren 2,2-Dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepan (DSDOP, **53**) und 2,2-Dibutyl-2-stanna-1,3-dioxaundecan (DSDUC, **54**) in einer Ringerweiterungspolymerisation zu zyklischen Polylactonen der Struktur **55** bzw. **56** polymerisiert. Daraufhin erfolgte die Vernetzung durch Zugabe von Trimesinsäuretrichlorid (**57**), wobei die zyklischen Polylactone **55** und **56** unter Abspaltung von Dibutylzinndichlorid zu Poly(ϵ -caprolacton)-Netzwerken (**58a** bis **d**, **58a'** bis **d'**, **59a** bis **d**) polykondensierten. Weiterhin wurde ein neuartiger Vernetzer (**64**) synthetisiert, der aus resorbierbaren Bausteinen bestand. Die Vernetzung von zyklischen Polylactonen der Struktur **55** mit dem Vernetzer **64** lieferte die Poly(ϵ -caprolacton)-Netzwerke **65a** bis **d**. Außerdem wurden die Poly(*D,L*-lactid)-Netzwerke **67a** bis **d** hergestellt, indem zunächst rac. *D,L*-Lactid (**49**) mit DSDOP (**53**) zu den zyklischen Polylactiden der Struktur **66** polymerisiert wurde, die anschließend durch **64** vernetzt wurden. Alle diese Netzwerksynthesen konnten mühelos im Eintopfverfahren durchgeführt werden. Die Netzwerke wurden durch Extraktion mit Dichlormethan gereinigt. Anschließend wurden sie mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie, der DSC und durch Quellversuche analysiert. Die Ergebnisse zeigten, dass sich über das Monomer/Initiator-Verhältnis die Segmentlänge und der Vernetzungsgrad einstellen ließen. Die Abweichungen der in den Netzwerken realisierten Monomer/Vernetzer-Verhältnisse waren geringfügig. Die angewandte Synthesestrategie ist sehr variabel, es würden sich generell sowohl verschiedene zyklische Zinnalkoxide als Initiatoren verwenden lassen als auch unterschiedliche Säurechloride – tri- und tetrafunktionelle – als Vernetzer. Die mit Hilfe von **64** entstandenen Polymernetzwerke bestanden ausschließlich aus Bausteinen, die vom menschlichen Körper resorbiert werden könnten und sich somit für medizinische und pharmazeutische Applikationen eignen würden.

A-B-A-segmentierte Polymernetzwerke durch bifunktionelle, makrozyklische Zinnbisalkoxid-Initiatoren, ϵ -Caprolacton, rac. *D,L*-Lactid, Trimethylencarbonat und Trimesinsäuretrichlorid als Vernetzer

Es wurden A-B-A-segmentierte Polymernetzwerke im Eintopfverfahren gewonnen. Durch die bifunktionellen, makrozyklischen, Polyethylenglycol enthaltenden Zinnbisalkoxid-Initiatoren Bu₂SnPEG-1000 (**70**) und Bu₂SnPEG-2000 (**71**) konnten ϵ -Caprolacton, rac. *D,L*-Lactid und

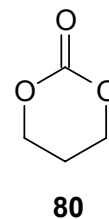
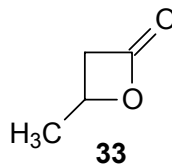
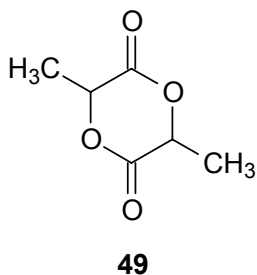
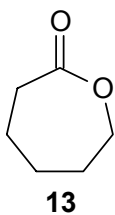
Trimethylencarbonat durch Ringerweiterungspolymerisationen zu makrozyklischen Triblockcopolymeren umgewandelt werden (**72**, **73**, **76**, **77**, **81**, **82**, **85**, **86**). Die A-Blöcke bildeten sich dabei aus den polymerisierten Monomeren, wobei durch Monomermischungen auch Copolymer-A-Blöcke hergestellt wurden. Die aus Polyethylenglycol bestehenden B-Blöcke wurden durch den Initiator in die Makrozyklen eingebracht. Eine anschließende Vernetzung unter Abspaltung von Dibutylzinndichlorid lieferte schließlich die A-B-A-segmentierten Polymernetzwerke (**74a** und **b**, **75a** und **b**, **78**, **79**, **83**, **84**, **87**, **88**). Nach der Extraktion mit Dichlormethan wurden die Netzwerke mit Hilfe der ^1H -NMR-Spektroskopie, der DSC und durch Quellversuche analysiert. Die Ergebnisse belegten, dass sich die Strukturen und Eigenschaften der Netzwerke über die Blocklängen steuern ließen, sowie über die Art der A-Blöcke durch die Wahl der Monomere. Sowohl die Länge der PEG-Blöcke als auch die Länge der Polyester-Blöcke konnten unabhängig voneinander variiert werden. Die Vernetzungsdichte und Kettensegmentlänge ließen sich über das Monomer/Initiator-Verhältnis steuern. Alle Netzwerke wiesen gute Quelleigenschaften auf, die zudem von der Wahl des Lösungsmittels abhingen.

Alle in dieser Arbeit hergestellten Sternpolymere und Polymernetzwerke sind biologisch abbaubar, da Lactone, Lactide oder zyklische Carbonate als Monomere Verwendung fanden. Die resultierenden aliphatischen Polyester- bzw. Polycarbonat-Einheiten innerhalb der Netzwerke oder Sternpolymere gewährleisteten die Bedingung der biologischen Abbaubarkeit der Produkte. Mit Hilfe eines abbaubaren Vernetzers wurden sogar 100% resorbierbare Netzwerke hergestellt.

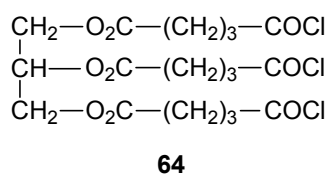
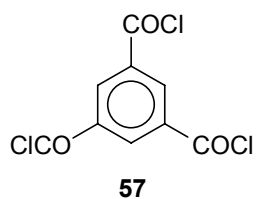
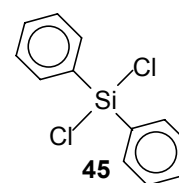
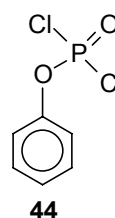
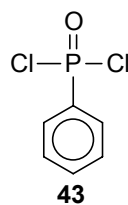
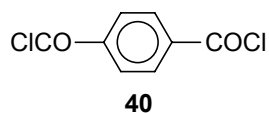
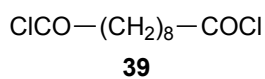
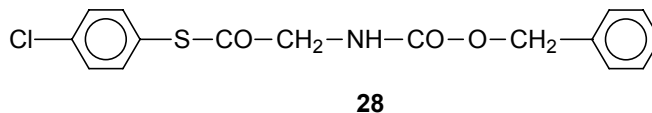
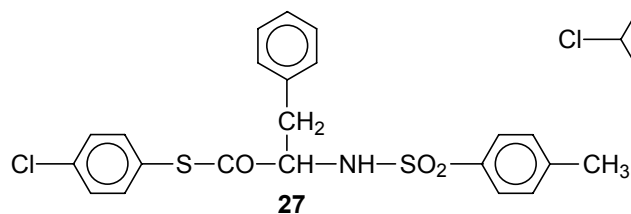
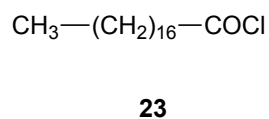
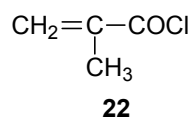
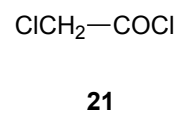
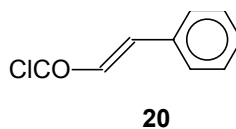
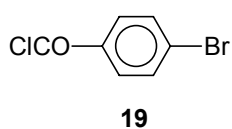
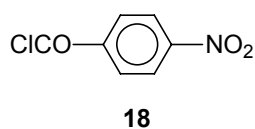
Die synthetische Vielseitigkeit und die guten Quelleigenschaften der Polymernetzwerke lassen auf Anwendungen im medizinischen Bereich hoffen. Gegenwärtig werden einige der synthetisierten Materialien auf ihre Eignung als *drug delivery system* von Prof. Dr. A. J. Domb an der School of Pharmacy, Hebrew University of Jerusalem, Israel erforscht.

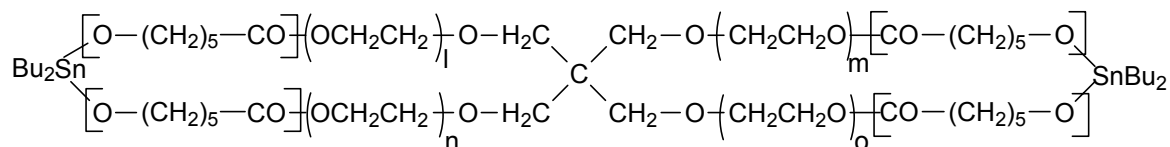
Auf den nachfolgenden Seiten sind die in dieser Zusammenfassung angegeben Verbindungen zusammengestellt, mit Ausnahme der Netzwerke **41a** und **b**, **42a** und **b**, **46** bis **48**, **51a** und **b** und **52a** und **b**, die aufgrund ihrer Komplexität in den Schemata des Hauptteils beschrieben oder skizziert wurden (siehe Schemata 3-15, 3-16, 3-17 und 3-18).

Monomere



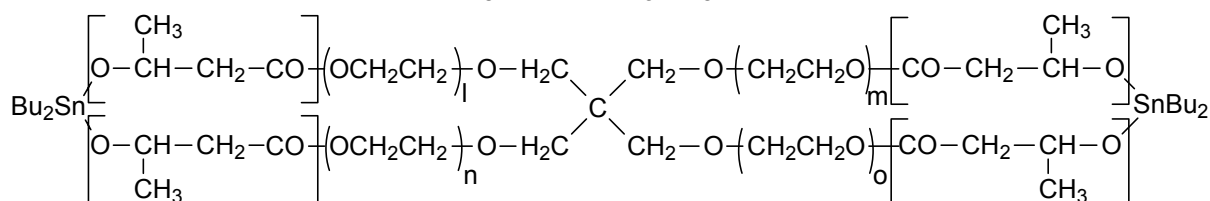
Acylierungsreagenzien, Vernetzer



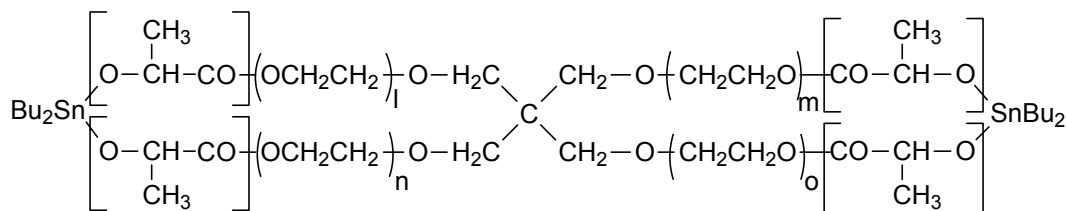
Zyklische Polyester

$$14: l + m + n + o = 3$$

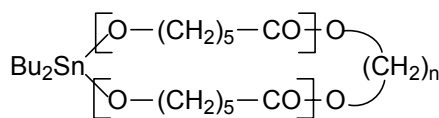
$$15: l + m + n + o = 15$$



$$34: l + m + n + o = 15$$

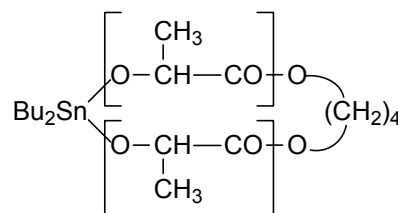


$$50: l + m + n + o = 3$$

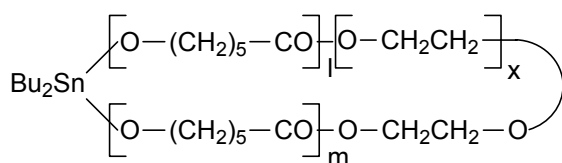


$$55: n = 4$$

$$56: n = 5$$

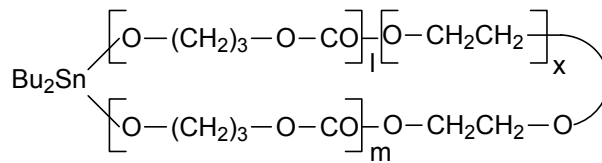


66



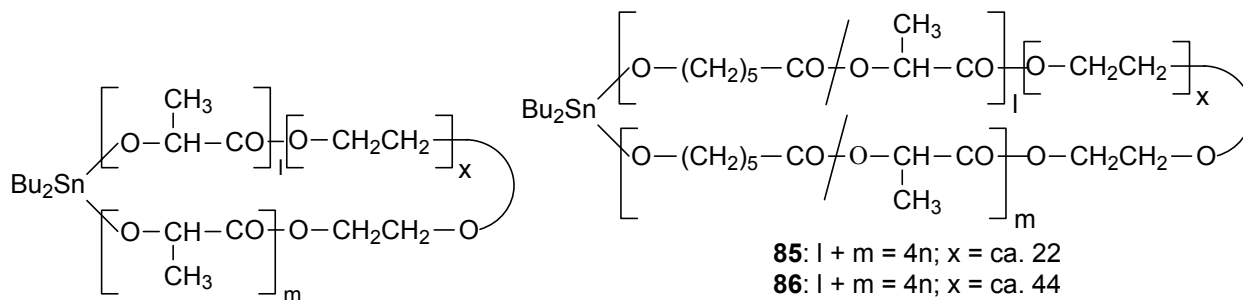
$$72: x = \text{ca. } 22; l + m = n$$

$$73: x = \text{ca. } 44; l + m = n$$



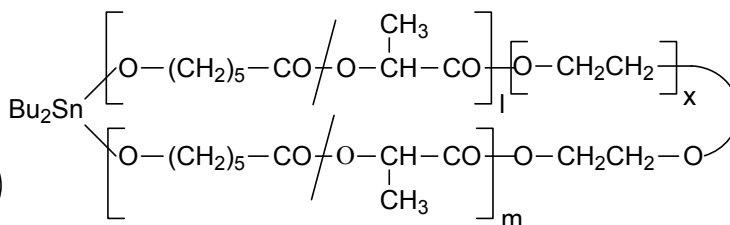
$$81: x = \text{ca. } 22; l + m = n$$

$$82: x = \text{ca. } 44; l + m = n$$



$$76: x = \text{ca. } 22; l + m = 2n$$

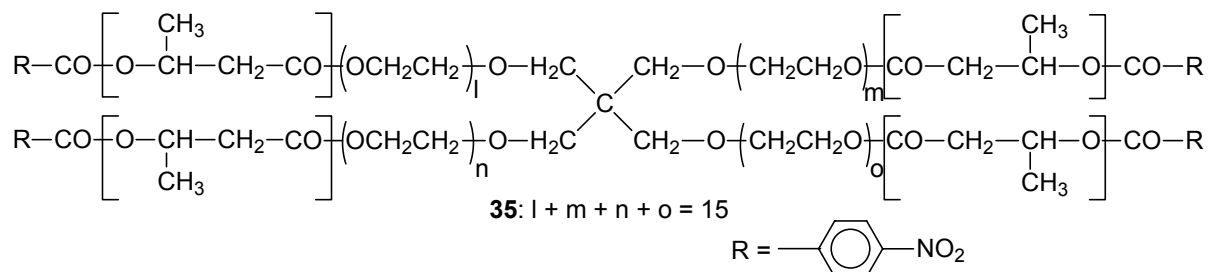
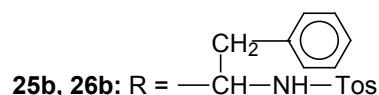
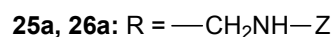
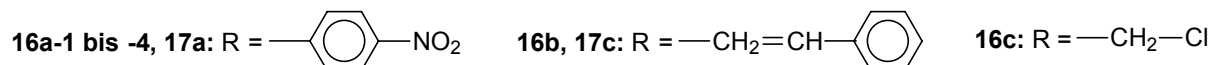
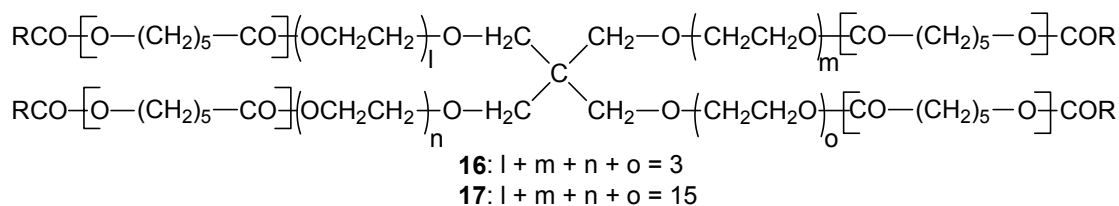
$$77: x = \text{ca. } 44; l + m = 2n$$



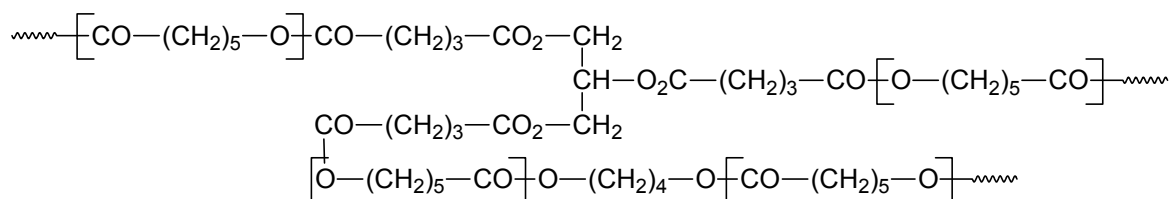
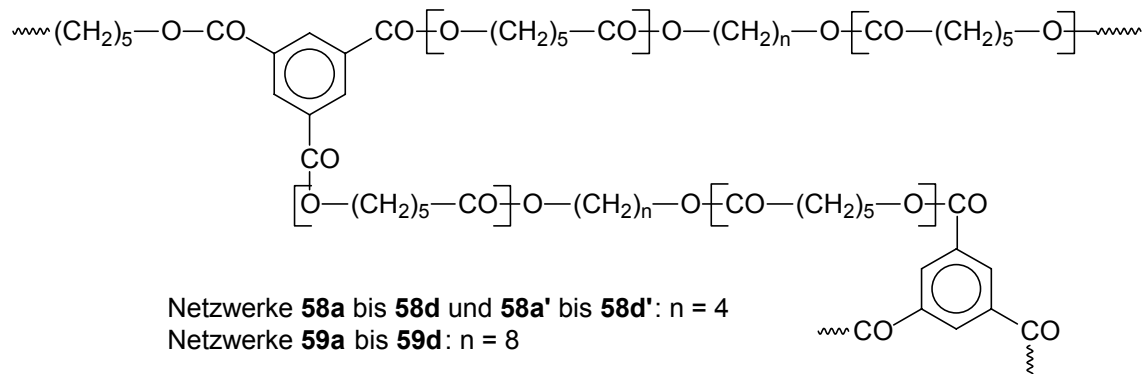
$$85: l + m = 4n; x = \text{ca. } 22$$

$$86: l + m = 4n; x = \text{ca. } 44$$

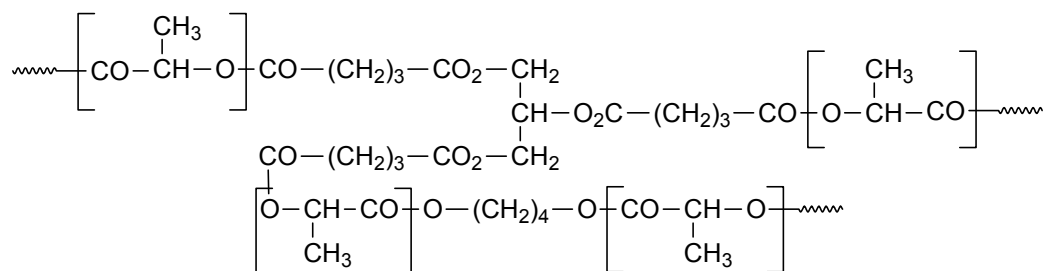
Sternpolymere



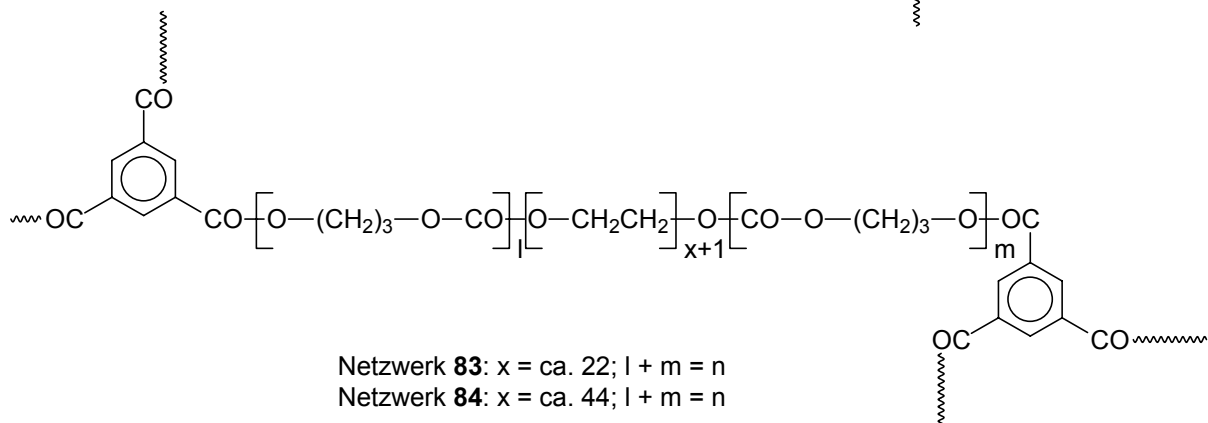
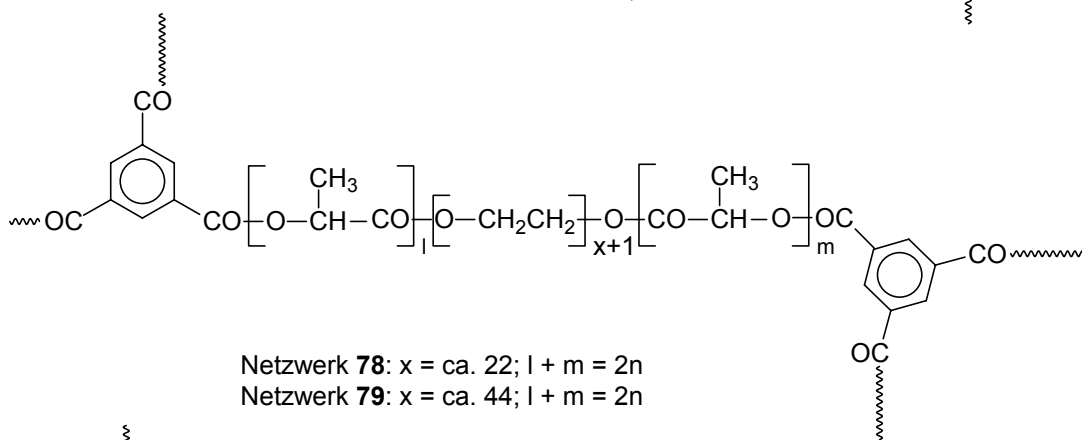
Netzwerke



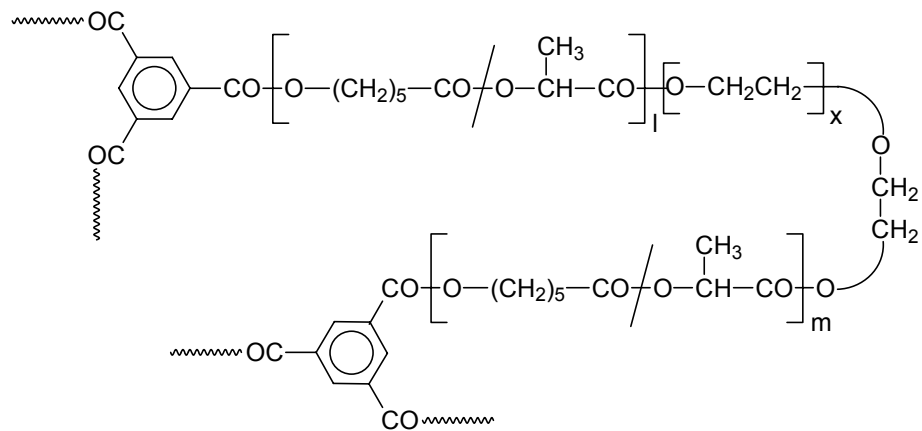
Netzwerke 65a bis 65d



Netzwerke **74a** und **74b**: $x = \text{ca. } 22$; $l + m = n$
 Netzwerke **75a** und **75b**: $x = \text{ca. } 44$; $l + m = n$



Netzwerke



Netzwerk **87**: $l + m = 4n$; $x = \text{ca. } 22$

Netzwerk **88**: $l + m = 4n$; $x = \text{ca. } 44$

5.2 Summary

This thesis demonstrates that biodegradable networks and biodegradable star-shaped polymers are obtainable via new synthetic strategies which are performed in a one-pot procedure. Cyclic monomers like lactides and lactones were used for ring-expansion polymerizations with cyclic tin alkoxides as initiators to yield macrocyclic polylactones. Thereafter, a polycondensation step took place between the cyclic polylactones and a multifunctional crosslinker to yield the networks, or an acylation step with a monofunctional acylating agent to yield star shaped polymers. The segment length (pore size) of the networks could be controlled via the monomer-initiator ratio of the ring-expansion polymerization. In case of the star-shaped polymers, the length of the star arms could be controlled via the monomer-initiator ratio. The following paragraphs highlight the results of the different topics covered within the thesis:

Spirocyclic tin alkoxides as initiators

Two more or less ethoxylated pentaerythritols were reacted with dibutyltin dimethoxide and yielded spirocyclic tin alkoxides that were reactive initiators. They were soluble in hot toluene, or in chlorobenzene, chloroform and 1,1,2,2-tetrachloroethane at room temperature. These solutions were used in situ as initiators for the ring-expansion polymerization of lactides and lactones. Since the syntheses of the spirocyclic tin alkoxides are based on an equilibration process, these compounds are the thermodynamically favored endproducts, and they are more stable than the corresponding networks. γ -thiobutyrolactone was inserted into the spirocyclic tin alkoxides, yielding expanded spirocycles which could be measured by MALDI-TOF mass spectroscopy. The MALDI-TOF spectra showed the desired spirocycles and other oligomers.

Four-armed star-shaped polylactones via spirocyclic tin alkoxides as initiators

The solutions of spirocyclic tin alkoxides served as initiators for the ring-expansion polymerization of ϵ -caprolactone, or β -D,L-butyrolactone respectively. The resulting spirocyclic polylactones were reacted with various carboxylic acid chlorides and yielded four-armed stars with the elimination of dibutyltin dichloride. By variation of the acid chlorides, star arms with chloroacetate, 4-bromobenzoate, 4-nitrobenzoate, cinnamate, stearate, or methacrylate end groups were obtained. With 4-chlorothiophenyl esters of N-protected amino acids, N-protected aminoacyl end groups were introduced. A complete functionalization of all star arms could not be achieved in all cases, and structure-property relationships were examined. The results showed that the extent of the functionalization depended on the reactivity of the acylating agents and the steric demands of the star center.

Biodegradable networks via spirocyclic tin alkoxides as initiators

Biodegradable networks were obtained in a two step synthesis: First, the spirocyclic tin alkoxides served as initiators for the ring-expansion polymerization of ϵ -caprolactone, β -D,L-butyrolactone or racemic D,D-L,L-lactide. Second, the expanded spirocycles were in situ reacted with terephthaloyl chloride or sebacoyl chloride. In this polycondensation step, the dibutyltin group was eliminated as dibutyltin dichloride. The segment length (pore size) could

be controlled via the monomer-initiator ratio of the ring-expansion polymerization. Biodegradable networks were also obtained when tin-containing spirocyclic polylactones were polycondensed with diphenyl dichlorosilane, benzene phosphonic dichloride or phenyl phosphoric dichloride. All syntheses were performed in a one-pot procedure. The glass-transition temperatures, melting temperatures, melting enthalpies and swelling factors in different organic solvents were determined.

Resorbable networks by cyclic tin initiators, ϵ -caprolactone and racemic *D,D-L,L*-lactide

The ring-expansion polymerization of ϵ -caprolactone was initiated with 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane or 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxauodecane. The molecular weights of the resulting cyclic polylactones were controlled by the monomer-initiator ratio. Addition of trimesoyl chloride yielded networks in a one-pot procedure. An analogous series of networks was prepared from a new tricarboxylic acid trichloride based on glycerol and glutaric acid. After extraction of the soluble byproducts like oligomers and dibutyltin dichloride all these gels were isolated in yields of 60-90%. After swelling in CDCl_3 , these gels were mobile to such an extent that relatively sharp signals of all protons were detectable, allowing for a determination of the cross-linking density. The glass-transition temperatures, melting temperatures, melting enthalpies and swelling factors in different organic solvents showed the expected dependence on the cross-linking density, i.e. on the monomer-initiator ratio of the polymerization process. Four more gels were prepared from racemic *D,D-L,L*-lactide, and their glass transition temperatures and swelling factors were measured. These gels were amorphous and consisted exclusively of nontoxic building blocks familiar with the human metabolism.

Biodegradable networks based on A-B-A triblock segments containing polyethylene glycols

The condensation of dibutyltin dimethoxide with poly(ethylene glycol)s yielded macrocyclic tin alkoxides, which were in turn used as cyclic initiators for the ring-expansion polymerization of ϵ -caprolactone, racemic *D,D-L,L*-lactide or trimethylene carbonate. The resulting cyclic triblock copolymers were in situ crosslinked with trimesoyl chloride. The length of the A-B-A triblock segments were varied via the monomer-initiator ratio or via the length of the poly(ethylene glycol)s. After extraction with methylene chloride, the isolated networks were characterized by ^1H NMR spectroscopy, DSC measurements and swelling experiments in different organic solvents. The elaborated synthetic strategy allowed a successful preparation of biodegradable networks containing A-B-A triblock segments. This synthetic strategy combines three important advantages: First, all synthetic steps can be performed in a one-pot procedure. Second, the strategy is extraordinarily versatile and allows for a broad variation of structure and properties. For instance, the length of the PEG blocks and the length of the polyester blocks can be varied independently of each other. In addition, the nature of the cyclic monomers, and thus of the polyester blocks, can be varied from lactones to cyclic diesters and cyclocarbonates. Furthermore, the structure of the polyester blocks can be varied from homopolymers to random copolymers. This variability together with a good swelling in several organic solvents suggest that these networks might be useful as matrices of drug-delivery systems. Currently, pertinent studies are in progress.

6. LEBENSLAUF

Geburtstag und -ort: 4. Januar 1971 in Hamburg
 Staatsangehörigkeit: deutsch
 Familienstand: verheiratet



Promotion

09/1999 – 07/2002

Universität Hamburg, Institut f. Techn. & Makromolekulare Chemie
 Arbeitskreis Prof. Dr. H. R. Kricheldorf; Promotionsprüfungen 07/02

Thema der Dissertation: *Neue Synthesestrategien zur Herstellung biologisch abbaubarer Polymernetzwerke und Sternpolymere*

Wissenschaftlicher Mitarbeiter, Betreuung von Laborpraktika: Physik-, und Geologiestudenten mit Nebenfach Chemie

Diplomarbeit

11/1997 – 07/1998

Beiersdorf AG, Hamburg, Abteilung F&E tesa, Thema: *Funktionalisierung von Acrylatklebstoffen durch radikalische Pfropfreaktionen*

Betreuung von Schülerpraktikanten

Studium

08/1996 – 07/1998

Universität Bremen, Diplom-Studiengang Chemie, Wahlfach: Makromolekulare Chemie; Diplomprüfungen: 09/97
 Studienabschluss als Diplom-Chemiker: 07/98

08/1995 – 07/1996

University of Maryland at College Park, Maryland, **USA**,
Auslands-Stipendium (DAAD)

10/1991 – 07/1995

Universität Bremen, Diplom-Studiengang Chemie

Abitur

05/1991

Schoofmoor Gymnasium in Lilienthal, Niedersachsen

Zivildienst

08/1998 – 08/1999

Universitätskrankenhaus Eppendorf, Hamburg
 Verwaltung der Zivildienstleistenden und der Krankenpflegeschule

Besondere Kenntnisse und Fähigkeiten

Sprachen: Englisch: fließend in Wort und Schrift, verhandlungssicher
 Spanisch: Grundkenntnisse

EDV: MS-Office, Beilstein, Origin, Sigma Plot, Win-NMR, ACD

Wirtschaft: **Betriebswirtschaftslehre für Nichtökonom**
 10/00 – 03/02, Universität Hamburg

Hamburg, 14.06.2002

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 *Müll und Abfall*, **18**, 465 (1986)
- 2 *Chemical Waste, Handling and Treatment* (Hrsg.: Müller), Springer, Berlin (1986)
- 3 *Biodegradable Polymers and Plastics* (Hrsg.: M. Vert, J. Feijen, A.-C. Albertsson, G. Scott, E. Chiellini), Royal Society of Chemistry, Cambridge (1992)
- 4 *Biodegradable Plastics and Polymers, Studies in Polymer Sci.* (Hrsg.: Y. Doi, K. Fukuta), Elsevier, Amsterdam (1994)
- 5 *Römpp Chemielexikon*, 9. Auflage (Hrsg.: J. Falbe, M. Regitz), Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1995)
- 6 E. Grigat, W. Littek, W. Schulz-Schlitte, *Kunststoffe*, **87** (5), 628 (1997)
- 7 A. Lendlein, *Chemie in unserer Zeit*, **33** (5), 279 (1999)
- 8 A. J. Domb, A. Bentolila, D. Teomin, *Acta Polymerica*, **49**, 526 (1998)
- 9 M. Vert, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **6**, 109 (1986)
- 10 E. Chiellini, R. Solaro, *Adv. Mater.*, **8** (4), 305 (1996)
- 11 P. L. Nayak, *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C39** (3), 481 (1999)
- 12 R. W. Lenz, *Biodegradable Polymers* (Hrsg.: N. A. Peppas, R. S. Langer), *Adv. Polymer Sci.*, **107**, 1 (1993)
- 13 M. Demicheli, Biologisch abbaubare Kunststoffe aus erneuerbaren Rohstoffen, Institute for Prospective Technological Studies, The European Commission (1997)
- 14 Deutsches Institut für Normung e.V., DIN V 54900ff, Berlin (1998)
- 15 *Bundesgesetzblatt*, Verordnung über die Verwertung von Bioabfällen auf landwirtschaftlich, forstwirtschaftlich und gärtnerisch genutzten Böden (Bioabfallverordnung - BioAbfV), 2955 (1998)
- 16 E. Grigat, K. Salewski, R. Timmermann, *Kunststoffe*, **87** (1), 63 (1997)
- 17 Y. Ikada, H. Tsuji, *Macromol. Rapid Commun.*, **21** (3), 117 (2000)
- 18 M. Vert, S. Li, H. Garreau, *Clinical Materials*, **10**, 3 (1992)
- 19 R. Chandra, R. Rustgi, *Prog. Polym. Sci.*, **23**, 1273 (1998)
- 20 T. Hayashi, *Prog. Polym. Sci.*, **19** (4), 663 (1994)
- 21 C. C. Chu, *Am. Surg.*, **193**, 365 (1981)
- 22 A.-C. Albertsson, S. Karlsson, *Acta Polymerica*, **46**, 114 (1995)
- 23 Y. Tokiwa, T. Suzuki, *Nature*, **270**, 76 (1977)
- 24 Y. Zang, R. A. Gross, R. W. Lenz, *Macromolecules*, **23**, 3206 (1990)
- 25 X. S. Wu, *Encyclopedic Handbook of Biomaterials and Bioengineering* (Hrsg.: D. L. Wise, D. J. Trantolo, D. E. Altobelli, M. J. Yaszemski, J. D. Gresser, E. R. Schwartz), 1015 – 1054, Marcel Dekker, New York (1995)
- 26 C. W. Pouton, S. Akhar, *Advanced Drug Delivery Reviews*, **18**, 133 (1996)
- 27 C. G. Pitt, *Biodegradable Polymers as Drug Delivery Systems* (Hrsg.: M. Chasin, R. S. Langer), 71, Marcel Dekker, New York (1990)
- 28 A. Thiede, B. Lünstedt, *Degradation Phenomena on Polymeric Biomaterials* (Hrsg.: H. Planck, M. Dauner, M. Renardy), 133, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (1992)
- 29 D. B. Johns, R. W. Lenz, A. Luecke, *Ringopening Polymerization* (Hrsg.: K. J. Ivin, T. Saegusa), **Vol. 1**, 461, Elsevier Applied Science Publisher, New York, 461 (1984)
- 30 J. V. Koleske, *Polymer Blends* (Hrsg.: D. R. Paul, S. Newman), **Vol. 2**, 369, Academic Press, New York (1978)
- 31 C. G. Pitt, A. L. Andrady, Y. T. Bao, N. K. P. Samuel, *Estimation of Rate of Drug Diffusion in Polymers, in Controlled-Release Technology, Pharmaceutical Applications*,

-
- ACS Symposium Series, (Hrsg.: P. I. Lee, W. R. Good) American Chemical Society, Washington DC, USA, **348**, 49 (1987)
- 32 N. K. Kalfoglou, *J. Appl. Polym. Sci.*, **28**, 2541 (1983)
- 33 O. Olabisi, L. M. Robeson, M. T. Shaw, *Polymer-Polymer Miscibility*, Academic Press, New York (1979)
- 34 Y. Tokiwa, 33rd IUPAC Int. Symp. on Macromolecules, *Book of Abstracts*, IUPAC, 2.6.6, Montreal, Kanada (1990)
- 35 Y. Tokiwa, T. Ando, K. Takeda, A. Iwamoto, M. Koyama, Int. Symp. on Biodegradable Polymers, Tokio, Japan, Biodegradable Plastics Society, Tokio, 69 (1990)
- 36 H. Sawada, 3rd Int. Sci. Workshop on Biodegradable Plastics and Polymers, Osaka, Japan, 47 (1993)
- 37 P. J. A. In't Veld, E. M. Velner, P. Van de Witte, J. Hamhuis, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A35**, 219 (1997)
- 38 M. S. Reeve, S. P. McCathy, R. A. Gross, *Macromolecules*, **26**, 888 (1993)
- 39 R. F. Storey, K. R. Herring, D. C. Hoffman, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A26**, 1759 (1991)
- 40 J. Heushen, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules*, **14**, 242 (1981)
- 41 R. L. Kronenthal, *Polym. Sci. Technol.*, **8**, 119 (1995)
- 42 K. Jamshidi, *Synthesis and Properties of Polylactides*, Thesis, Kyoto University, Japan (1984)
- 43 A. J. Domb, J. Kost, D. M. Wiseman, *Handbook of Biodegradable Polymers*, (Hrsg.: A. T. Florence, G. Gregoriadis), Harwood Academic Publishers, London, Amsterdam (1997)
- 44 J. Kopecek, K. Ulbrich, *Prog. Polym. Sci.*, **9**, 1 (1983)
- 45 M. Ajioka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 2125 (1995)
- 46 H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, *Polym. Bull.*, **9**, 276 (1983)
- 47 D. L. Wise, *Acta Pharm. Suec.*, **13**, 34 (1976)
- 48 D. Wassermann, U. S. Pat. 3,375,088 (1971)
- 49 A. K. Schneider, U. S. Pat. 3,636,956 (1972)
- 50 J. O. Hollinger, Report 1981, Order No. AD-A110399, Avail. NTIS. From *Gov. Rep. Announce*, Index (US), **82** (11), 2079 (1982)
- 51 M. Vert, P. Christel, F. Chabot, J. Leray, *Macromolecular Biomaterials* (Hrsg.: G. W. Hastings und P. Ducheyne), CRC Press, Boca Raton, 119 (1984)
- 52 R. Sharma, A. R. Ray, *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C35**, 327 (1995)
- 53 E. A. Dawes, P. J. Senior, *Adv. Microbiol. Phys.*, **10**, 135 (1973)
- 54 D. Byrom, J. Cappello, F. Ferrari, G. B. Kharas, F. Sanchez-Riera, D. K. Severson, *Plastics from Microbes – Microbial Synthesis of Polymers and Polymer Precursors* (Hrsg.: D. P. Mobley), Carl Hanser Verlag, München, Wien, New York (1994)
- 55 *Microbial Polyesters* (Hrsg.: Y. Doi), VCH, Weinheim (1990)
- 56 D. Ellar, D. G. Lundgren, K. Okamura, R. H. Marchessault, *J. Mol. Biol.*, **35**, 489 (1968)
- 57 P. J. Barham, A. Keller, E. L. Otun, P. A. Holmes, *J. Mater. Sci.*, **19**, 2781 (1994)
- 58 I. Engelberg, J. Kohn, *Biomaterials*, **12**, 292 (1991)
- 59 H. Tani, S. Yamashita, K. Teranishi, *Polym. J.*, **3**, 417 (1972)
- 60 K. Teranishi, T. Araki, H. Tani, *Macromolecules*, **10**, 275 (1977)
- 61 S. Bloembergen, D. A. Holden, T. L. Bluhm, G. K. Hamer, R. H. Marchessault, *Macromolecules*, **22**, 1656 (1989)
- 62 A. D. Pajerski, R. W. Lenz, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **73**, 7 (1993)

- 63 H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, N. Scharnagl, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **32**, 285 (1990)
- 64 E. Kemnitzer, S. P. McCathy, R. A. Gross, *Macromolecules*, **26**, 1221 (1993)
- 65 E. Kemnitzer, S. P. McCathy, R. A. Gross, *Macromolecules*, **26**, 6114 (1993)
- 66 H. R. Kricheldorf, S.-R. Lee, N. Scharnagl, *Macromolecules*, **27**, 3139 (1994)
- 67 H. R. Kricheldorf, S.-R. Lee, *Macromol. Chem. Phys.*, **195**, 2299 (1994)
- 68 S. Bloembergen, D. A. Holden, R. H. Marchessault, *Polym. Prepr.*, **29**, 594 (1988)
- 69 N. Yoshie, M. Sakurai, Y. Inoue, R. Chujo, *Macromolecules*, **25**, 2046 (1992)
- 70 T. Takata, *Macromol. Rapid Commun.*, **18**, 461, (1997)
- 71 A.-C. Albertsson, Y. Liu, *J. Macromol. Sci., Pure Appl. Chem.*, **A34**, 1457 (1997)
- 72 M. C. Luyten, E. J. F. Bögels, G. O. R. Alberda, W. Bras, B. E. Komanschek, A. J. Ryan, *Polymer*, **38**, 509 (1997)
- 73 H. Wang, J. H. Dong, K. Y. Qiu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **36**, 695 (1998)
- 74 K. J. Zhu, R. W. Hendren, K. Jensen. C. G. Pitt, *Macromolecules*, **24**, 1736 (1991)
- 75 A. R. Katz, D. P. Mukherjee, A. L. Kaganov, S. Gordon, *Surg. Gynecol. Obstet.*, **161**, 213 (1985)
- 76 D. W. Grijpma, A. J. Nijenhuis, P. G. T. van Wijk, A. J. Pennings, *Polym. Bull.*, **29**, 571 (1992)
- 77 D. W. Grijpma, C. A. P. Joziase, A. J. Pennings, *Macromol. Rapid Commun.*, **14**, 155 (1993)
- 78 D. W. Grijpma, E. Kroeze, A. J. Pennings, *Polymer*, **34**, 1496 (1993)
- 79 D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Macromol. Chem. Phys.*, **195**, 1633 (1994)
- 80 D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Macromol. Chem. Phys.*, **195**, 1649 (1994)
- 81 A.-C. Albertsson, M. Eklund, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 265 (1994)
- 82 Y. Shen, Z. Shen, Y. Zhang, Q. Hang, L. Shen, *J. Appl. Polym. Sci.*, **64**, 2131 (1997)
- 83 Y. Shen, Z. Shen, Y. Zhang, Q. Hang, L. Shen, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **35**, 1339 (1997)
- 84 R. F. Storey, T. P. Hickey, *Polymer*, **35** 830 (1994)
- 85 R. F. Storey, S. C. Warren, C. J. Allison, A. D. Puckett, *Polymer*, **38**, 6295 (1997)
- 86 D. R. Draney, P. K. Jarrett, *Polym. Prepr.*, **31**, 137 (1990)
- 87 H. Wang, J. H. Dong, K. Y. Qiu, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A35**, 811 (1998)
- 88 T. Ariga, T. Takata, T. Endo, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 1393 (1994)
- 89 Y. Hori, Y. Gonda, Y. Takahashi, T. Hagiwara, *Macromolecules*, **29**, 804 (1996)
- 90 X. Chen, S. P. McCathy, R. A. Gross, *J. Appl. Polym. Sci.*, **67**, 547 (1998)
- 91 X. Q. Liu, Z. C. Li, F. S. Du, F. M. Li, *Polym. Bull.*, **42**, 649 (1999)
- 92 J. Ulbricht, *Grundlagen der Synthese von Polymeren*, Hüthig und Wepf, Basel, Heidelberg, New York (1992)
- 93 A. S. Sawhney, C. P. Pathak, J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **26**, 581 (1993)
- 94 A. S. Sawhney, C. P. Pathak, J. J. v. Rensburg, R. C. Dunn, J. A. Hubbell, *J. Biomedical Materials Research*, **28**, 831 (1994)
- 95 J. A. Hubbell, C. P. Pathak, A. S. Sawhney, *Polym. Prepr.*, **34**, 846 (1993)
- 96 B. S. Kim, J. S. Hrkach, R. Langer, *Biomaterials*, **21**, 259 (2000)
- 97 S. P. Barman, M. Man, F. Yao, A. J. Coury, C. P. Pathak, *Polym. Prepr.*, **36**, 152 (1995)
- 98 T. G. Park, S. Cohen, R. Langer, *Macromolecules*, **25**, 116 (1992)
- 99 D. K. Han, J. A. Hubbell, *Macromolecules*, **30**, 6077 (1997)
- 100 J. Heller, R. F. Helwing, R. W. Baker, M. E. Tuttle, *Biomaterials*, **4**, 262 (1983)
- 101 R. F. Storey, J. S. Wiggins, A. D. Puckett, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 2345 (1994)

-
- 102 P. A. Davis, L. Niconais, L. Ambrosio, S. J. Huang, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **5**, 194 (1988)
- 103 F. O. Eschbach, S. J. Huang, *Polym. Prepr.*, **34**, 848 (1993)
- 104 F. O. Eschbach, S. J. Huang, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **9**, 29 und 210 (1994)
- 105 F. O. Eschbach, S. J. Huang, *Proc. ACS Div. Polym. Mater. Sci. Eng.*, **65**, 9 (1991)
- 106 M. Yasin, B. J. Tighe, *Plastics, Rubber and Composites Processing and Applications*, **19**, 15 (1993)
- 107 A. K. Andrianov, L. G. Payne, K. B. Visscher, H. R. Allcock, R. Langer, *J. Appl. Polym. Sci.*, **53**, 1573 (1994)
- 108 E. M. D'Urso, G. Fortier, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **9**, 367 (1994)
- 109 E. M. D'Urso, J. Jean-Francois, G. Fortier, *Polym. Prepr.*, **35**, 444 (1994)
- 110 V. Skarda, F. Rypacek, M. Ilavsky, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **8**, 24 (1993)
- 111 K. Park, *Biomaterials*, **9**, 435 (1988)
- 112 I. Barakat, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, E. Goethals, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 2099 (1994)
- 113 P. Rejmanova, B. Obereigner, J. Kopecek, *Makromol. Chem.*, **182**, 1899 (1981)
- 114 K. Ulbrich, J. Strohmalm, J. Kopecek, *Biomaterials*, **3**, 150 (1982)
- 115 J. Kopecek, P. Rejmanova, *J. Polym. Sci.: Polym. Symp.*, **66**, 15 (1979)
- 116 W. S. W. Shalaby, K. Park, *Pharmaceutical Research*, **7**, 816 (1990)
- 117 W. S. W. Shalaby, G. E. Peck, K. Park, *J. Controlled Release*, **16**, 355 (1991)
- 118 W. S. W. Shalaby, M. Chen, K. Park, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **7**, 257 (1992)
- 119 W. S. W. Shalaby, R. Jackson, W. E. Blevins, K. Park, *J. Bioactive Compatible Polymers*, **8**, 3 (1993)
- 120 W. S. W. Shalaby, W. E. Blevins, K. Park, *Polym. Prepr.*, **31**, 169 (1990)
- 121 W. S. W. Shalaby, W. E. Blevins, K. Park, *J. Controlled Release*, **19**, 131 (1992)
- 122 H. Brondsted, J. Kopecek, *Pharmaceutical Research*, **9**, 1540 (1992)
- 123 J. Kopecek, P. Kopeckova, H. Brondsted, R. Rath, B. Rihova, P.-Y. Yeh, K. Ikesue, *J. Controlled Release*, **19**, 121 (1992)
- 124 J. Kopecek, P.-Y. Yeh, P. Kopeckova, K. Ulbrich, *Polym. Prepr.*, **34**, 833 (1993)
- 125 P.-Y. Yeh, P. Kopeckova, J. Kopecek, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **32**, 1627 (1994)
- 126 M. J. Bruining, P. S. Edelbroek-Hoogendoorn, H. G. T. Blaauwgeers, C. M. Mooy, F. H. Hendrikse, L. H. Koole, *J. Biomedical Materials Research*, **47**, 189 (1999)
- 127 M. J. Bruining, H. G. T. Blaauwgeers, R. Kuijter, E. Pels, R. M. M. A. Nuijts, L. H. Koole, *Biomaterials*, **21**, 595 (2000)
- 128 Y. Zhang, C.-Y. Won, C.-C. Chu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **37**, 4554 (1999)
- 129 Y. Zhang, C.-Y. Won, C.-C. Chu, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **38**, 2392 (2000)
- 130 H. R. Kricheldorf, A. Stricker, *Macromolecules*, **33**, 696 (2000)
- 131 R. Palmgren, S. Karlsson, A.-C. Albertsson, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **35**, 1635 (1997)
- 132 A.-C. Albertsson, U. Edlund, K. Stridsberg, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **157**, 39 (2000)
- 133 M. Ryner, A.-C. Albertsson, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **175**, 11 (2001)
- 134 A.-C. Albertsson, M. Eklund, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **34**, 1395 (1996)
- 135 M. Nagata, Y. Kono, W. Sakai, N. Tsutsumi, *Macromolecules*, **32**, 7762 (1999)
- 136 A. Takasu, M. Ito, Y. Inai, T. Hirabayashi, Y. Nishimura, *Polymer Journal*, **31**, 961 (1999)
- 137 S. He, M. D. Timmer, M. J. Yaszemski, A. W. Yasko, P. S. Engel, A. G. Mikos, *Polymer*, **42**, 1251 (2001)

- 138 R. F. Storey, T. P. Hickey, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **31**, 1825 (1993)
- 139 T. Matsuda, M. Mizutani, S. C. Arnold, *Macromolecules*, **33**, 795 (2000)
- 140 J. Heller, B. K. Fritzinger, S. Y. Ng, D. W. H. Penhale, *J. Controlled Release*, **1**, 233 (1985)
- 141 S. Y. Ng, D. W. H. Penhale, J. Heller, *Macromolecular Synthesis*, **11**, 23 (1992)
- 142 J. Heller, B. S. Y. Ng, D. W. H. Penhale, L. M. Sanders, R. A. Burns, M. S. Gaynon, S. S. Bhosale, *J. Controlled Release*, **6**, 217 (1987)
- 143 *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering* (Hrgs.: H. F. Mark, N. B. Bikales, C. G. Overberger, G. Menges), **Vol. 14**, 622, John Wiley, New York (1988)
- 144 H. Höcker, H. Keul, *Adv. Mater.*, **6** (1), 21 (1994)
- 145 K. J. Ivin, T. Saegusa, *Ringopening Polymerization* (Hrgs.: K. J. Ivin, T. Saegusa), **Vol. 1**, 461, Elsevier Applied Science Publisher, New York, 1 (1984)
- 146 A. Löfgren, A.-C. Albertsson, P. Dubois, R. Jérôme, *J. Macromol. Sci., Rev. Macromol. Chem. Phys.*, **C35**, 379 (1995)
- 147 P. A. Small, *Trans Faraday Soc.*, **51**, 1717 (1955)
- 148 F. Korte, W. Glet, *J. Polym. Sci.*, **4**, 685 (1966)
- 149 V. C. Lebedev, A. A. Evstropov, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR (Phys. Chem)*, **264**, 102 (1982)
- 150 H. Cherdron, H. Ohse, F. Korte, *Makromol. Chem.*, **56**, 179 und 187 (1962)
- 151 A. Hirao, M. Hayashi, *Acta Polym.*, **50**, 219 (1999)
- 152 Y. Yamashita, K. Ito, Y. Hashizuka, *Macromolecules*, **10**, 821 (1977)
- 153 Y. Yamashita, K. Ito, *Macromolecules*, **11**, 68 (1978)
- 154 S. Penczek, S. Sosnowski, S. Slomkowski, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A20**, 979 (1983)
- 155 H. R. Kricheldorf, M. Berl, N. Scharnagl, *Macromolecules*, **21**, 286 (1988)
- 156 A. Hofman, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.*, **185**, 91 (1984)
- 157 Z. Jedlinski, W. Walach, P. Kurcok, G. Adams, *Makromol. Chem.*, **192**, 2051 (1991)
- 158 Z. Jedlinski, M. Kowalczyk, P. Kurcok, *Macromolecules*, **24**, 1299 (1991)
- 159 S. Sosnowski, S. Slomkowski, S. Penczek, *Macromolecules*, **26**, 5526 (1993)
- 160 Y. Yamashita, T. Tsuda, H. Ishida, A. Uchikawa, Y. Kuriyama, *Makromol. Chem.*, **113**, 139 (1968)
- 161 S. Kühling, H. Keul, H. Höcker, *Makromol. Chem. Suppl.*, **15**, 9 (1989)
- 162 H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, R. Dunsing, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A23** (4), 495 (1986)
- 163 H. R. Kricheldorf, I. Kreiser, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A24** (1), 1345 (1987)
- 164 A. Hofman, R. Szymanski, S. Slomkowski, S. Penczek, *Makromol. Chem.*, **185**, 655 (1984)
- 165 S. Slomkowski, R. Szymanski, A. Hofman, *Makromol. Chem.*, **186**, 2285 (1985)
- 166 H. R. Kricheldorf, J. M. Jonte, R. Dunsing, *Makromol. Chem.*, **187**, 771 (1986)
- 167 H. R. Kricheldorf, T. Mang, J. M. Jonte, *Makromol. Chem.*, **186**, 955 (1985)
- 168 H. R. Kricheldorf, B. Weegen-Schulz, *Macromol. Rapid Commun.*, **14**, 405 (1993)
- 169 H. R. Kricheldorf, T. Mang, J. M. Jonte, *Macromolecules*, **17**, 2173 (1984)
- 170 H. R. Kricheldorf, M. V. Sumbel, *Makromol. Chem.*, **189**, 317 (1988)
- 171 F. E. Kohn, J. G. von Ommen, J. Feijen, *Eur. Polym. J.*, **19**, 1081 (1983)
- 172 C. L. Brode, J. V. Koleske, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A6** (1), 1109 (1972)
- 173 R. D. Lundberg, E. F. Cox, *Ringopening Polymerization* (Hrsg.: K. G. Frisch, S. L. Reegen), **Vol. 2**, New York (1969)
- 174 T. Ouhadi, C. Stevens, P. Teyssié, *Makromol. Chem.*, **Suppl. 1**, 191 (1975)
- 175 P. Vanhoorne, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules*, **25**, 37 (1992)

-
- 176 A. Löfgren, A.-C. Albertsson, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules*, **27**, 5556 (1994)
- 177 H. R. Kricheldorf, C. Boettcher, *Makromol. Chem.*, **194**, 463 (1993)
- 178 A. Duda, *Macromolecules*, **27**, 576 (1994)
- 179 H. R. Kricheldorf, R. Dunsing, *Polym. Bull.*, **14**, 491, (1985)
- 180 H. R. Kricheldorf, C. Boettcher, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A30**, 441 (1993)
- 181 S. J. McLain, N. E. Drysdale, *Polym. Prepr.*, **33** (1), 174 (1992)
- 182 S. J. McLain, T. M. Ford, N. E. Drysdale, *Polym. Prepr.*, **33** (2), 463 (1992)
- 183 W. M. Stevels, M. J. K. Ankone, P. J. Dijkstra, J. Feijen, *Macromol. Chem. Phys.*, **196**, 1153 (1995)
- 184 H. Yasuda et al., *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **67**, 187 (1993)
- 185 I. Bakarar, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, M. Mazurek, *Makromol. Chem., Macromol. Symp.*, **88**, 227 (1994)
- 186 H. R. Kricheldorf, C. Boettcher, *Makromol. Chem.*, **194**, 1653 (1993)
- 187 P. Dubois, P. Degee, N. Ropson, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecular Design of Polymeric Materials*, (Hrsg.: K. Hatada), Marcel Dekker, New York (1995)
- 188 N. Ropson, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules*, **25**, 3820 (1992)
- 189 C. Jacobs, P. Dubois, R. Jérôme, P. Teyssié, *Macromolecules*, **24**, 3027 (1991)
- 190 J. W. Leenslag, A. J. Pennings, *Makromol. Chem.*, **188**, 1809 (1987)
- 191 M. B. Bassi, A. B. Padias, H. K. Hall Jr., *Polym. Bull.*, **24**, 227 (1990)
- 192 G. Rafler, J. Dahlmann, *Acta Polymerica*, **43**, 91 (1992)
- 193 A. J. Nijenhuis, D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Macromolecules*, **25**, 6419 (1992)
- 194 T. Mathisen, K. Masus, A.-C. Albertsson, *Macromolecules*, **22**, 3842 (1989)
- 195 A.-C. Albertsson, A. Löfgren, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A32**, 41 (1995)
- 196 H. R. Kricheldorf, I. Kreiser-Saunders, C. Boettcher, *Polymer*, **36**, 1253 (1995)
- 197 D. K. Gilding, A. M. Reed, *Polymer*, **20**, 1459 (1979)
- 198 H. R. Kricheldorf, S. R. Lee, S. Bush, *Macromolecules*, **29**, 1375 (1996)
- 199 H. R. Kricheldorf, S.-R. Lee, N. Schittenhelm, *Macromol. Chem. Phys.*, **199**, 273 (1998)
- 200 H. R. Kricheldorf, S. Eggerstedt, *Macromol. Chem. Phys.*, **199**, 283 (1998)
- 201 D. Seyferth, G. Raab, K. A. Brändle, *J. Org. Chem.*, **26**, 2934 (1961)
- 202 R. C. Mehrotra, V. D. Gupta, *J. Organomet. Chem.*, **4**, 145 (1965)
- 203 J. C. Pommier, J. Valade, *J. Organomet. Chem.*, **12**, 433 (1968)
- 204 W. I. Considine, *J. Organomet. Chem.*, **5**, 263 (1966)
- 205 P. J. Smith, R. F. M. White, *J. Organomet. Chem.*, **40**, 341 (1972)
- 206 H. R. Kricheldorf, A. Stricker, M. Lossin, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **37**, 2179 (1999)
- 207 H. R. Kricheldorf, S. Eggerstedt, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **36**, 1373 (1998)
- 208 H. R. Kricheldorf, D. Langanke, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 1174 (1999)
- 209 H. R. Kricheldorf, D. Langanke, J. Spickermann, M. Schmidt, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 1183 (1999)
- 210 H. R. Kricheldorf, A. Stricker, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 1726 (1999)
- 211 H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *Macromolecules*, **31**, 614 (1998)
- 212 H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *Macromol. Rapid Commun.*, **20**, 319 (1999)
- 213 H. R. Kricheldorf, D. Langanke, *Macromolecules*, **32**, 3559 (1999)
- 214 H. R. Kricheldorf, Z. Gomourashvili, D. Langanke, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A37** (11), 1531 (2000)
- 215 K. Stridsberg, A.-C. Albertsson, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.*, **37**, 3407 (1999)
- 216 H. R. Kricheldorf, S. Eggerstedt, *Macromolecules*, **31**, 6403 (1998)
- 217 H. R. Kricheldorf, S. R. Lee, *Macromolecules*, **29**, 8689 (1996)

- 218 D. Langanke, *Dissertation*, Hamburg (2000)
- 219 A. G. Davies, *Organotin Chemistry*, Kapitel 12, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, New York (1997)
- 220 H. R. Kricheldorf, S. Eggerstedt, R. Krüger, *Macromol. Chem. Phys.*, **200**, 1284 (1999)
- 221 P. Bruin, G. J. Veenstra, A. J. Nijenhuis, A. J. Pennings, *Macromol. Rapid Commun.*, **9**, 589 (1985)
- 222 S. H. Kim, Y.-K. Han, Y. H. Kim, S. I. Hong, *Makromol. Chem.*, **193**, 1623 (1992)
- 223 C. A. P. Joziassse, H. Veenstra, M. D. C. Topp, D. W. Grijpma, A. J. Pennings, *Polymer*, **39**, 467 (1998)
- 224 C. A. P. Joziassse, H. Grablowitz, A. J. Pennings, *Macromol. Chem. Phys.*, **201**, 107 (2000)
- 225 M. P. K. Turunen, H. Korhonen, J. Tuominen, J. V. Seppälä, *Polymer International*, **51**, 92 (2002)
- 226 S. H. Kim, Y.-K. Han, K.-D. Ahn, Y. H. Kim, T. Chang, *Makromol. Chem.*, **194**, 3229 (1993)
- 227 A. B. Argade, N. A. Peppas, *Polym. Bull.*, **31**, 401 (1993)
- 228 I. Arvanitoyannis, A. Nakayama, N. Kawasaki, N. Yamamoto, *Polymer*, **36**, 2271 (1995)
- 229 C.-M. Dong, K.-Y. Qiu, Z.-W. Gu, X.-D. Feng, *Polymer*, **42**, 6891 (2001)
- 230 C.-M. Dong, K.-Y. Qiu, Z.-W. Gu, X.-D. Feng, *Macromolecules*, **34**, 4691 (2001)
- 231 O. Lambert, P. Dumas, G. Hurtrez, G. Riess, *Macromol. Rapid Commun.*, **18**, 343 (1997)
- 232 G. Floudas, G. Reiter, O. Lambert, P. Dumas, *Macromolecules*, **31**, 7279 (1998)
- 233 M. Trollsas, J. L. Hedrick, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 4644 (1998)
- 234 A. Burgath, A. Sunder, I. Neuner, R. Mülhaupt, H. Frey, *Macromol. Chem. Phys.*, **201**, 792 (2000)
- 235 F. Sanda, H. Sanada, Y. Shibasaki, T. Endo, *Macromolecules*, **35**, 680 (2002)
- 236 H. R. Kricheldorf, A. Stricker, D. Langanke, *Macromol. Chem. Phys.*, **202**, 2525 (2001)
- 237 H. R. Kricheldorf, K. Hauser, *J. M. S. – Pure Appl. Chem.*, **A37**, 379 (2000)
- 238 K. Ansetz, D. C. Svaldi, C. T. Laurencin, R. Langer, *ACS Symp. Ser.*, **673**, 189 (1997)
- 239 A. Stricker, *Dissertation*, Hamburg (1999)
- 240 H. R. Kricheldorf, A. Stricker, Z. Gomourashvili, *Macromol. Chem. Phys.*, **202**, 413 (2001)
- 241 Abfallgesetz vom 27.08.1976, BGBI, **I**, S. 1410, berichtigt S. 1501
- 242 Gefahrstoffverordnung mit Chemikaliengesetz, Anhang I-IV, MAK-Werte-Liste, Technische Regeln für Gefahrstoffe, Verlagsgesellschaft Weinheim mbH (1991)