

## 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 Dibutylzindichlorid 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. Gleichermaßen 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 Dibutylzindimethoxid 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  $^{119}\text{Sn}$ -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  $\gamma$ -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, $\epsilon$ -Caprolacton und $\beta$ -*D,L*-Butyrolacton

$\epsilon$ -Caprolacton (**13**) und  $\beta$ -*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( $\epsilon$ -caprolacton)e **14** und **15** und das spirozyklische Poly( $\beta$ -*D,L*-butyrolacton) **34** wurden durch monofunktionelle Carbonsäurechloride (**18** bis **23**) und N-geschützte  $\alpha$ -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  $^1\text{H}$ -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, $\epsilon$ -Caprolacton, rac. *D,L*-Lactid und $\beta$ -*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  $\epsilon$ -Caprolacton (**13**), rac. *D,L*-Lactid (**49**) und  $\beta$ -*D,L*-Butyrolacton (**33**) die spirozyklischen Poly( $\epsilon$ -caprolacton)e **14** und **15**, das spirozyklische Poly(*D,L*-lactid) **50** und das spirozyklische Poly( $\beta$ -*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( $\epsilon$ -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( $\beta$ -*D,L*-butyrolacton)-Netzwerke **52a** und **b**. Die Netzwerke wurden durch Extraktion mit Dichlormethan gereinigt. Die  $^1\text{H}$ -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( $\epsilon$ -caprolacton)-Netzwerke teilkristallin waren, wohingegen die Poly(*D,L*-lactid)-Netzwerke und die Poly( $\beta$ -*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, $\epsilon$ -Caprolacton und rac. *D,L*-Lactid, sowie trifunktionellen Vernetzern

$\epsilon$ -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 Polyactonen der Struktur **55** bzw. **56** polymerisiert. Daraufhin erfolgte die Vernetzung durch Zugabe von Trimesinsäuretrichlorid (**57**), wobei die zyklischen Polyactone **55** und **56** unter Abspaltung von Dibutylzinndichlorid zu Poly( $\epsilon$ -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 Polyactonen der Struktur **55** mit dem Vernetzer **64** lieferte die Poly( $\epsilon$ -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 Polyactiden 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  $^1\text{H-NMR}$ -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, $\epsilon$ -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  $\text{Bu}_2\text{SnPEG-1000}$  (**70**) und  $\text{Bu}_2\text{SnPEG-2000}$  (**71**) konnten  $\epsilon$ -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 Dibutylzinnchlorid 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  $^1\text{H-NMR}$ -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.

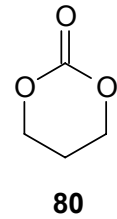
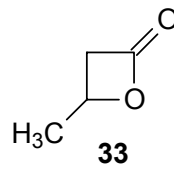
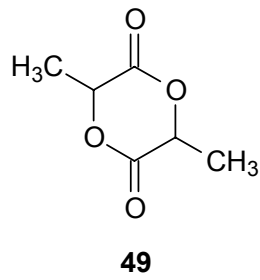
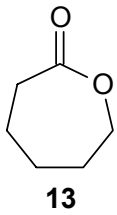
Alle in dieser Arbeit hergestellten Sternpolymere und Polymernetzwerke sind biologisch abbaubar, da Lactone, Lactide oder zyklische Carbonate als Monomere Verwendung fanden. Die resultierenden aliphatischen Polyester- bzw. Polycarbonat-Einheiten innerhalb der Netzwerke oder Sternpolymere gewährleisteten 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.

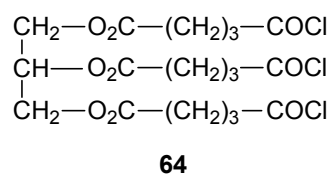
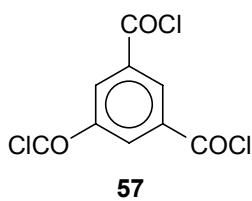
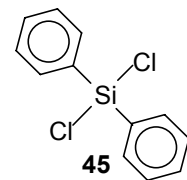
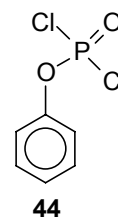
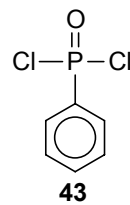
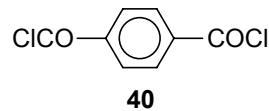
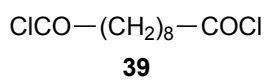
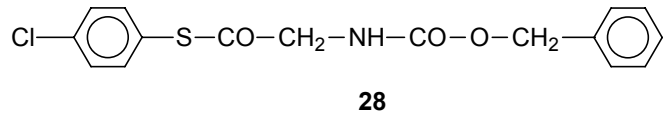
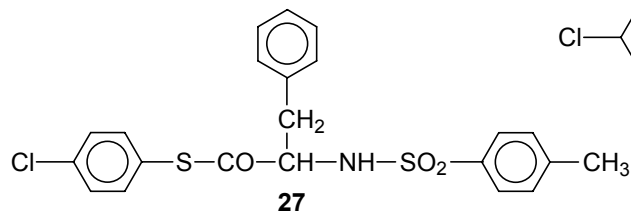
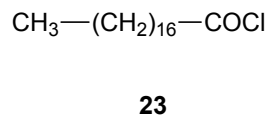
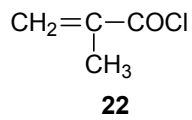
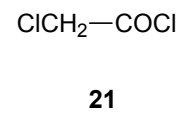
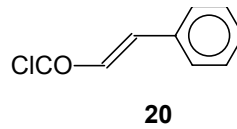
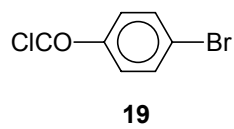
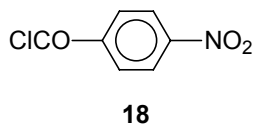
Auf den nachfolgenden Seiten sind die in dieser Zusammenfassung angegebenen Verbindungen zusammengestellt, mit Ausnahme der Netzwerke **41a** und **b**, **42a** und **b**, **46** bis **48**, **51a** und **b** und **52a** und **b**, die aufgrund ihrer Komplexität in den Schemata des Hauptteils beschrieben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



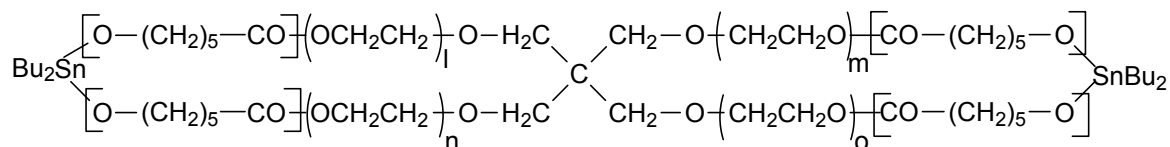
Monomere



Acylierungsreagenzien, Vernetzer

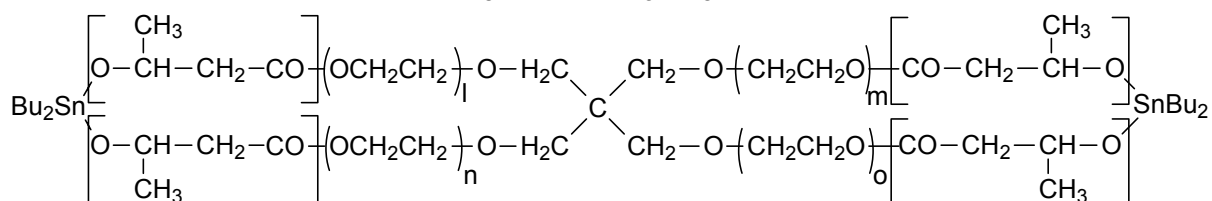


## Zyklische Polyester

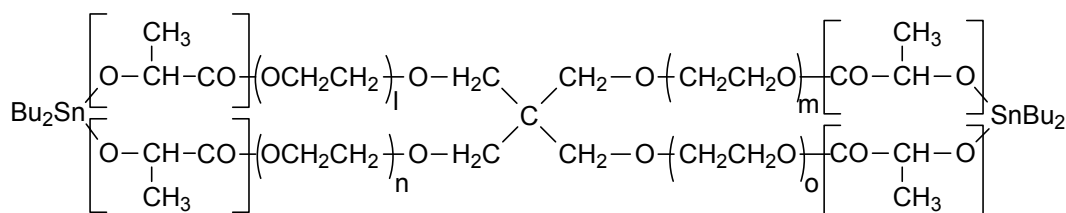


$$14: l + m + n + o = 3$$

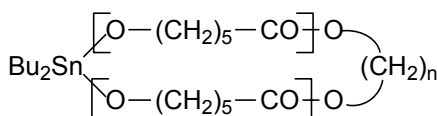
$$15: l + m + n + o = 15$$



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

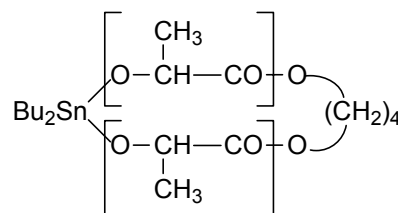


$$50: l + m + n + o = 3$$

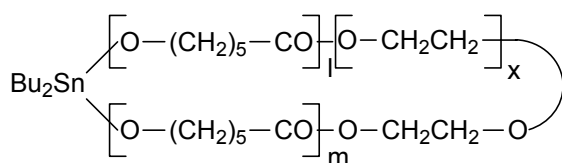


$$55: n = 4$$

$$56: n = 5$$

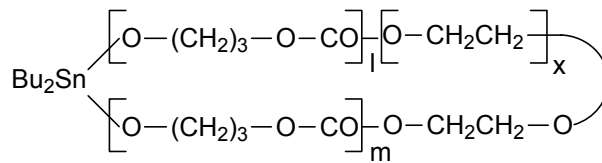


66



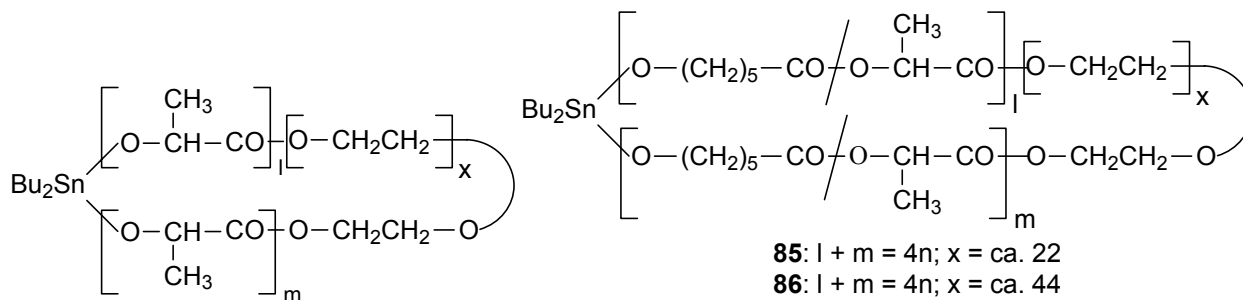
$$72: x = \text{ca. } 22; l + m = n$$

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



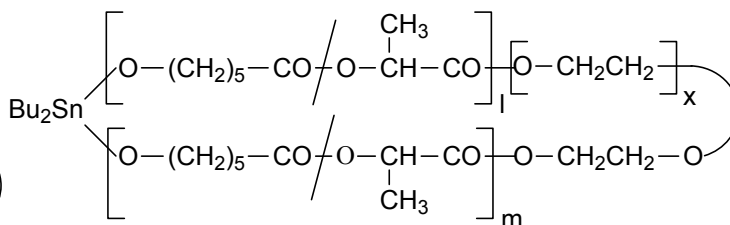
$$81: x = \text{ca. } 22; l + m = n$$

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



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

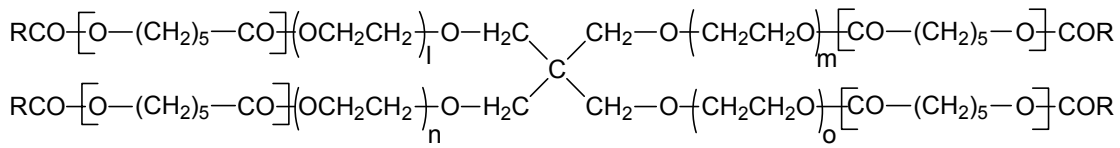
$$77: x = \text{ca. } 44; l + m = 2n$$



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

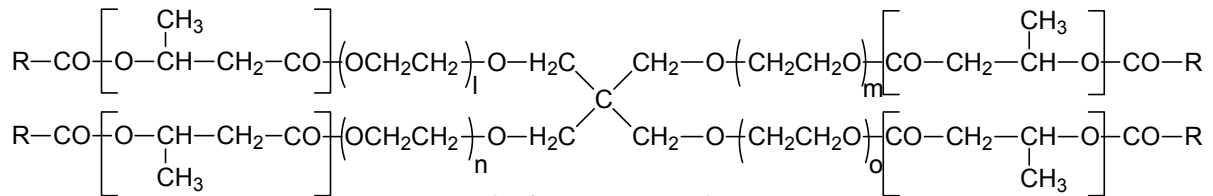
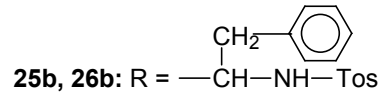
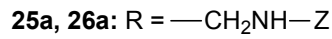
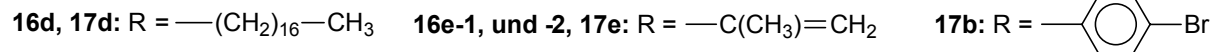
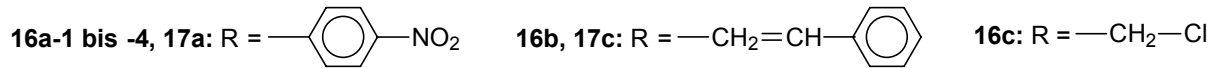
$$86: l + m = 4n; x = \text{ca. } 44$$

Sternpolymere

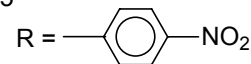


16:  $l + m + n + o = 3$

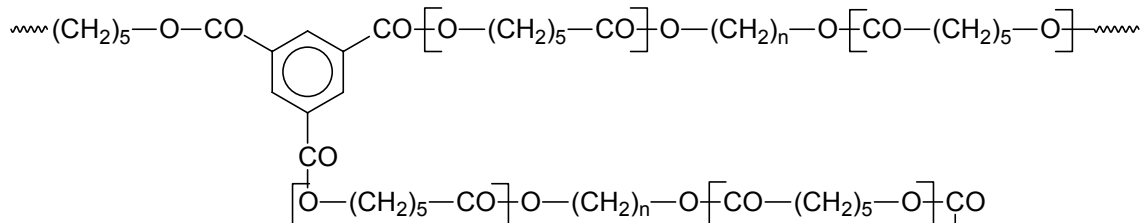
17:  $l + m + n + o = 15$



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

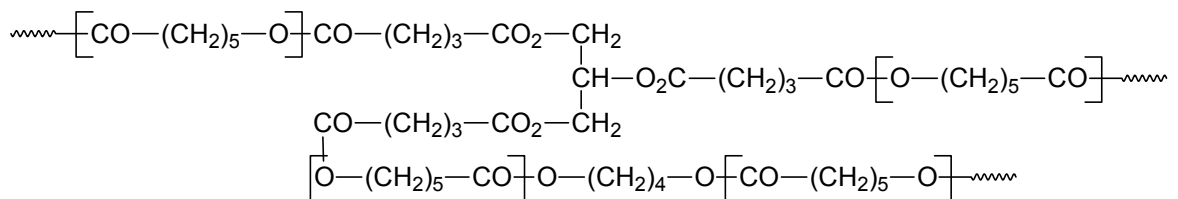
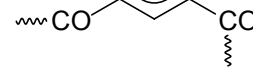


Netzwerke



Netzwerke 58a bis 58d und 58a' bis 58d':  $n = 4$

Netzwerke 59a bis 59d:  $n = 8$

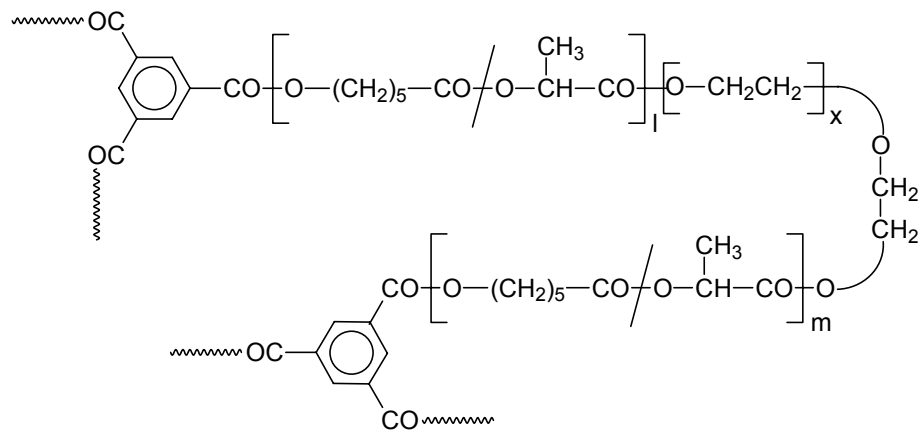


Netzwerke 65a bis 65d





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.  $\gamma$ -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  $\epsilon$ -caprolactone, or  $\beta$ -*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  $\epsilon$ -caprolactone,  $\beta$ -*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, $\epsilon$ -caprolactone and racemic *D,D-L,L*-lactide

The ring-expansion polymerization of  $\epsilon$ -caprolactone was initiated with 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxepane or 2,2-dibutyl-2-stanna-1,3-dioxaundecane. 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  $\text{CDCl}_3$ , 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  $\epsilon$ -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  $^1\text{H}$  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.