

Skriptum zum Praktikumsabschnitt

„Biopolymere und Medizinisch Relevante Polymere“

Im Rahmen des Modulgrundpraktikums

„Biopolymere und biophysikalische Chemie“

des Studiengangs Biomedizinische Chemie



JOHANNES GUTENBERG
UNIVERSITÄT MAINZ

Sommersemester 2012

Inhaltsverzeichnis

Allgemeines	4
Biomimetische Materialien	5
1 <i>Einleitung</i>	6
1.1 Theorie gequollener Polymernetzwerke	9
1.2 Darstellung der verschiedenen Gele	11
2 <i>Experimenteller Teil</i>	12
2.1 Darstellung eines Acrylsäure-Superabsorbers mittels inverser Suspensionspolymerisation ^[4-7]	12
2.2 Herstellung von Poly(Acrylamid)-hydrogelen	16
3 <i>Literatur</i>	21
Biokompatible Polymere für die Chirurgie und Wirkstofffreisetzung	22
1 <i>Einleitung</i>	23
1.1 Bioabbaubare Polymere	23
1.2 Bioabbaubare Polyester	24
2 <i>Herstellung von medizinisch relevanten Polymer-Systemen</i>	30
2.1 PLA-PGA Mikrosphären für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung	30
3 <i>Experimenteller Teil</i>	34
3.1 Teil 1: Polymersynthese durch ROP	34
3.2 Teil 2: Herstellung und lichtmikroskopische Charakterisierung der Mikropartikel	35
3.3 Teil 3: Polymersynthese durch Schmelz-Polykondensation	36
3.4 Synthese von physikalisch vernetzten Hydrogelen auf Basis von biokompatiblen ABA Triblock-Copolymeren	37
3.5 AB-Blockcopolymere mittels ROP in Schmelze	42
Modifikation von Biopolymeren	45
1 <i>Einleitung</i>	46
1.1 Cellulose	47
1.2 Lignin	51
1.3 Hyperverzweigte biokompatible Polyether	54
2 <i>Experimenteller Teil</i>	60
2.1 Cellulose-Aufschluss	60
2.2 Bleichen von Roh-Cellulose	61

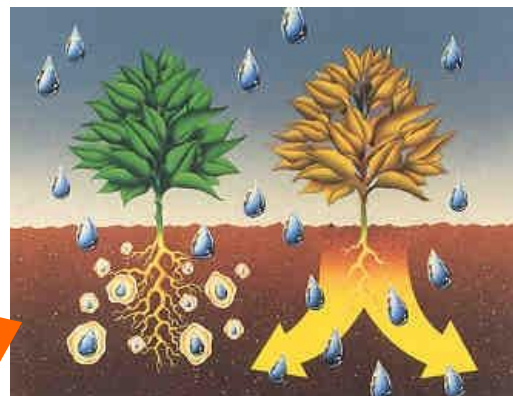
2.3	Lösung von Cellulose in einer ionischen Flüssigkeit	62
2.4	Acetylierung von Cellulose	63
2.5	Nachweis von Lignin im Papier	64
2.6	Veresterung von hyperverzweigtem Polyglycerin	65
Silicone		67
1	<i>Einleitung</i>	68
1.1	Synthese	69
1.3	Umweltaspekte und Biokompatibilität der Silicone	76
1.4	Modifikation von Siliconen	77
2	<i>Experimenteller Teil</i>	78
2.1	Synthese des Octamethylcyclotetrasiloxans	78
2.2	Ringöffnungspolymerisation von Octamethylcyclotetrasiloxan	78
2.3	Hydrophobisierung eines Filterpapiers	79
2.4	Chemikalienbeständigkeit von Polydimethylsiloxanen	79
2.5	Hydrophilisierung eines Silicons	80
3	<i>Aufgaben</i>	81
4	<i>Literatur</i>	83

Allgemeines

- Die experimentelle Arbeit im Praktikum findet in Zweiergruppen statt. Jeweils zwei Praktikanten sind folglich für den Zustand von Abzug und Ausstattung an einem Arbeitsplatz verantwortlich.
- Erstellte Präparate werden beim Assistenten abgegeben. Handversuche (z.B. Untersuchung von Löslichkeitsverhalten) werden nach Absprache mit dem Assistenten in dessen Anwesenheit durchgeführt bzw. kontrolliert.
- In regelmäßigen Abständen finden Kolloquien an den Arbeitsplätzen statt. Unzureichend vorbereitete Studenten können vom Praktikumsbetrieb ausgeschlossen werden. Der Vorbereitungsstoff orientiert sich an den im Praktikumsskript vermerkten Themengebieten. Es wird empfohlen, die angegebene weiterführende Literatur zu bearbeiten.
- Die kursiv gedruckten Fragen im Skript sollten als Vorbereitung auf die Kolloquien von den Studierenden eigenständig erarbeitet werden.
- Es wird weiterhin erwartet, dass sie sich über die verwendeten Substanzen, damit verbundene Gefahren und entsprechend zu treffende Vorsichtsmaßnahmen **vor** der Durchführung der Versuche informieren. Fragen zur Laborsicherheit werden ebenfalls in den Kolloquien überprüft.
- Zu allen Versuchen ist von jeder Zweiergruppe ein knappes Protokoll für jeden Themenblock anzufertigen. Dieses soll folgende Abschnitte enthalten: 1) Theoretische Grundlagen, 2) Zielsetzung, 3) Experimententeil (Ansatz, Reaktionsmechanismus, Beobachtung, Ausbeuteberechnung) 4) Diskussion der erhaltenen Ergebnisse, 5) Zusammenfassung, 6) Literaturverzeichnis. 7) Beantwortung der Fragen im Skript.
- Im Anschluss an das Praktikum findet eine Vortragsveranstaltung statt. Jeder Praktikant erhält im Laufe des Praktikums ein eigenes Vortragsthema, zu dem selbstständig ein ca. 20-minütiger Vortrag erstellt wird.

Teil 1:

Biomimetische Materialien



1 Einleitung

Unter einem Gel versteht man ein disperses System, dessen dispergierte Bestandteile im Dispersionsmittel in unregelmäßigen Gerüsten angeordnet und so verknüpft sind, dass das System insgesamt formbeständig wird. Handelt es sich bei dem Dispersionsmittel um eine Flüssigkeit, so spricht man allgemein von einem *Lyogel*. Für den Fall organischer Dispersionsmittel werden diese *Lipogele* oder *Organogele*, für den Spezialfall von Wasser *Hydrogele* genannt.

Hydrogele können entweder aus kleinen organischen Molekülen oder Polymeren aufgebaut sein. Dabei sind die niedermolekularen Gelbildner meist Amphiphile. Bei polymeren Hydrogelen hingegen sind hydrophile Polymere zu einem Netzwerk verbunden, wobei die Vernetzung über kovalente Bindungen, H-Brücken, Komplexierung, VdW-Wechselwirkungen (z.B. auch Fluorphasen), Verschlaufungen, etc. erfolgen kann. *Informieren Sie sich über jeweilige Beispiele!* Durch ihre Vernetzung sind die gebildeten Gele in Wasser unlöslich, quellen jedoch aufgrund der Hydrophilie der Ketten stark an. Unter Erhalt ihrer Struktur nehmen Hydrogele so ein Vielfaches ihres Eigengewichtes an Wasser auf. Man kann sich Hydrogele somit als einen aus einem dreidimensionalen Netzwerk gebildeten Wasserbehälter vorstellen. Zum Zeitpunkt der Synthese enthalten Hydrogele üblicherweise 0,1 – 10 Gew.% Polymer. Nach vollständiger Quellung können sie aber bis auf das 1000fache ihres Eigenvolumens anschwellen.

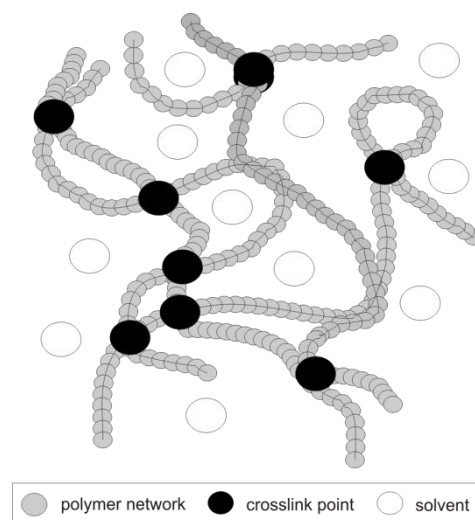


Abbildung 1: Schematische Darstellung eines polymeren Netzwerkes mit Vernetzungsstellen und Lösungsmittelteilchen.

Das prominenteste Beispiel für Hydrogele im Alltag stellt Gelatine dar. Gele auf Basis von Gelatine sind in vielfältiger Weise in unserem Umfeld anzutreffen, so z.B. in fettreduziertem Joghurt, Halbfettmargarine, Halbfettbutter und fettreduzierten Käsesorten, in Sülzen und Aspiks, Gummibärchen, Marshmallows, Schaumwaffeln, Lakritz oder Schokoküssen, aber auch in Getränken wie Wein, Apfelwein und Fruchtsäften, in manchen Ländern sogar im Bier als Schönungsmittel! Die Gele bilden sich dabei durch Vernetzung der Kollagenfasern der Gelatine, wobei neben H-Brücken vor allem Überlappungen und Verschlaufungen sowie VdW-Wechselwirkungen einen entscheidenden Anteil haben. Als typisches Hydrogel besteht Götterspeise zu ca. 97% aus Wasser.

Auch an anderer Stelle sind Hydrogele vielfach anzutreffen. So sorgen sie als Superabsorber in Hygieneartikeln für trockene Babies oder werden in der Landwirtschaft als Granulat Erde zugesetzt, um deren Wasserspeichervermögen zu erhöhen.

- Informieren Sie sich über weitere Anwendungsmöglichkeiten von Superabsorbent! -

Vor allem aber im medizinischen Bereich spielen Hydrogele eine wichtige Rolle, wobei überwiegend polymere Gele zum Einsatz kommen. Die weitaus größte Bedeutung besitzen sie dabei als Kontaktlinsen, Brustimplantate, Membranen in Biosensoren, als medizinische Elektroden oder auch bei der Wundversorgung als Pflaster oder Hautersatz.

- Informieren Sie sich über die jeweils verwendeten Polymere! -

Durch gezieltes Design kann zudem ihr Verhalten in Bezug auf Temperatur und pH-Wert oder andere Stimuli gesteuert werden und macht sie diesbezüglich als sogenannte intelligente Hydrogele für den gezielten Wirkstofftransport interessant. Hierbei wird meist das Schrumpfen der Gele unter Einwirken des Stimulus für die gezielte Freisetzung von im

Gel gelösten Wirkstoffen ausgenutzt. Im umgekehrten Fall kann aber auch das Quellen der Gele zum Austreiben von Wirkstoffen, z.B. aus einer Kapsel genutzt werden. Ein großes Ziel stellt die Herstellung von glucosesensitiven Hydrogelen dar, welche dazu genutzt werden könnten, Insulin je nach Bedarf über einen längeren Zeitraum freizusetzen und so Diabetikern das lästige Spritzen abzunehmen. Dieses Ziel scheint aber bislang noch in weiter Ferne zu liegen.

Eines der Hauptprobleme bei der Anwendung von Polymeren in der Medizin ist ihre biologische Kompatibilität. Insbesondere gilt dies für Vorstufen und Initiatoren, die oft eine stark ausgeprägte Toxizität und Reaktivität besitzen und nur schwer aus dem synthetisierten Produkt zu entfernen sind. Aber auch das fertige Polymer darf keine schädigende Wirkung im Organismus entfalten. Dies gilt ebenso für dessen Oligomere und Metaboliten.

Ein wichtiges Kriterium für die Einsetzbarkeit von Polymeren in der Medizin ist die Zulassung („*approval*“) durch die US-amerikanische FDA (*Food and Drug Administration*). Da nur von dieser zugelassene Polymere oder Systeme in den USA vertrieben werden dürfen und der nordamerikanische Markt von überragender wirtschaftlicher Bedeutung ist, werden in der medizinischen Forschung überwiegend nur bereits FDA-zugelassene Polymere näher untersucht. Zu diesen Polymeren gehören z.B. Polyethylen, Polyethylenoxid, Polymilchsäure, Polyglycolsäure, Poly(ϵ -caprolacton) und einige weitere.

Ziel der nachfolgenden Versuche ist ein grundlegendes Verständnis für die Natur von Hydrogelen und deren besonderen Eigenschaften zu erhalten. Daher sollen neben der Synthese eines Superabsorbers und einiger Hydrogele vor allem auch das Verhalten dieser Polymere untersucht werden.

1.1 Theorie gequollener Polymernetzwerke

Polymere Gele können große Mengen geeigneter Lösungsmittel aufnehmen, ohne selbst in Lösung zu gehen. Dabei dehnt sich das Polymernetzwerk weiter aus, je mehr Lösungsmittel aufgenommen wird. Während dieses Quellprozesses werden die miteinander verknüpften Polymerketten gezwungen sich immer weiter zu dehnen und energetisch ungünstigere und unwahrscheinlichere Anordnungen anzunehmen. Die daraus resultierende Abnahme der Kettenkonfigurationsentropie wirkt sich als eine der Quellung entgegengerichtete Kraft aus. Im Gegensatz dazu erhöht sich die Entropie beim Mischen der Lösungsmittelmoleküle mit dem Polymernetzwerk, was die Quellung begünstigt. Zusätzlich ist am Prozess der Quellung auch die Mischungsenthalpie beteiligt.

Die Flory-Rehner-Theorie beschreibt das Verhalten von polymeren Netzwerken in Anwesenheit kleiner Moleküle im Gleichgewicht. Sie berücksichtigt folgende Kräfte:

1. Die durch das Mischen von Polymer und Lösungsmittel hervorgerufene *Entropieänderung*. Sie ist stets positiv und begünstigt dadurch den Quellprozess.
2. Die durch die durch Quellung hervorgerufene Verringerung der *Zahl der möglichen Kettenkonfigurationen*. Sie bewirkt einen stets negativen Beitrag zur Entropie und wirkt dem Quellprozess entgegen.
3. Die *Mischungsenthalpie* zwischen Polymer und Lösungsmittel, welche positiv, negativ oder ohne Betrag sein kann.

Zusammen mit dem Zusatz der Donnan-Gleichgewichte für ionische Gele ergibt sich die Flory-Rehner Gleichung folgendermaßen^[2]

$$\ln(1-v_2) + v_2 + \chi(v_2)^2 + \rho \cdot \frac{V_1}{M_c} \left((v_2)^{\frac{1}{3}} \cdot (v_2^0)^{\frac{2}{3}} - \frac{v_2}{2} \right) - f v_2 = 0$$

wobei

- v_2^0 der Volumenbruch des Polymers im Gel direkt nach der Darstellung ist,
- v_2 der Volumenbruch des Polymers im gequollenen Gel und damit den Kehrwert der volumenbezogenen Quellrate q_v ist,
- χ der Wechselwirkungsparameter zwischen Polymer und Lösungsmittel ist,
- M_c das Molekulargewicht der Polymerketten zwischen zwei aufeinanderfolgenden Knotenpunkten, also das Molekulargewicht der polymeren Netzwerkketten ist,
- f der Anteil ionischer Einheiten im Polymer ist,
- V_1 das molare Volumen des Lösungsmittels ist und
- ρ die Dichte des trockenen Polymernetzwerkes darstellt.

Angenommen ein polymeres Gel wurde durch Polymerisation von 5 g Monomer in 100 mL Wasser dargestellt, dann errechnet sich unter der Annahme, dass $\rho = 1 \text{ g/mL}$ sei der Volumenanteil des Polymers des Gel nach der Darstellung zu $v_2^0 = 0.05$. Nimmt nun ein mL des trockenen Gels 10 mL des Lösungsmittels auf, so kann man die volumenbezogene Quellrate $q_v = 10$ und den Volumenanteil des Polymers im gequollenen Gel $v_2 = 0.1$ setzen.

Zusammenfassend lassen sich über das Verhalten polymerer Netzwerke beim Quellen folgende Aussagen treffen:

- Die Netzwerkdichte nimmt ab, wenn M_c zunimmt.
- Die Eignung eines Lösungsmittels für das Polymer nimmt ab, wenn χ zunimmt.
- Der Grad der Verdünnung des Netzwerkes durch Lösungsmittel nach der Darstellung nimmt ab, wenn v_2^0 zunimmt.
- Der Anteil ionischer Gruppen im polymeren Netzwerk steigt zusammen mit f an.

1.2 Darstellung der verschiedenen Gele

Wie bereits in der Einleitung erwähnt, bestehen polymere Gele aus miteinander zu einem Netzwerk verbundenen wasserlöslichen oder zumindest hydrophilen Polymeren. Während nichtkovalent verknüpfte Netzwerke oft thermotrope oder lyotrope Eigenschaften aufweisen, wirken sich Temperatur- oder Konzentrationsänderungen bei kovalenten Netzwerken oft nur auf deren Quellrate aus. Die meisten polymeren Gele werden durch freie radikalische Polymerisation unter Zugabe von Vernetzern, meist difunktionellen Monomeren, synthetisiert.

Superabsorber bestehen in aller Regel aus mittels Natronlauge partiell neutralisierter Polyacrylsäure. Da neben anderen Kriterien die richtige Korngröße von entscheidender Bedeutung ist, wird die Polymerisation überwiegend als Suspensionspolymerisation ausgeführt. Dabei sind die Wahl des richtigen Dispergiermittels und das Mengenverhältnis zwischen stationärer und dispergierter Phase ebenso wichtig wie die Reaktionsparameter Temperatur, Rührgeschwindigkeit und Monomerzugabe. Im ersten Versuch soll ein Superabsorber aus teilweise neutralisierter Acrylsäure unter Vernetzung mit N,N'-Methylenbisacrylamid (MBA) und mit Kaliumperoxodisulfat (PPS) als Initiator dargestellt werden. Anschließend sollen seine Eigenschaften in Bezug auf die Quellfähigkeit in Wasser und in Salzlösungen näher untersucht werden.

- Informieren sie sich über weitere Vernetzer und Initiatorsysteme! -

In einem zweiten Versuch sollen mehrere auf Acrylamid basierende Hydrogele synthetisiert werden. Als Vernetzer dient erneut MBA, welches in unterschiedlichen Mengen eingesetzt wird. Zudem soll bei einem Teil der Hydrogele zusätzlich ein Teil Polyacrylsäure copolymerisiert werden, um den Effekt ionischer Gruppen auf polymere Netzwerke zu demonstrieren. Initiiert werden sollen die Reaktionen durch ein aus Ammoniumperoxodisulfat und N,N,N',N'-Tetramethyl(bis)ethylendiamin (TMEDA) bestehendes Initiatorsystem.^[1]

2 Experimenteller Teil

2.1 *Darstellung eines Acrylsäure-Superabsorbers mittels inverser Suspensionspolymerisation*^[4-7]

2.1.1 Benötigte Gerätschaften und Chemikalien

500 mL Dreihalskolben (3x NS 29)

Quickfithüle mit Innenthermometer

KPG-Rührer, möglichst mit Teflonrührblatt und Teflonhülle

Rückflusskühler und Absaugstück mit Hahn

Tropftrichter mit Druckausgleich

Magnetrührer mit Kontaktthermometer, Ölbad

Acrylsäure (destilliert)

11 M NaOH aq.

N,N'-Methylen(bis)acrylamid (MBA)

Kaliumperoxodisulfat (PPS)

Wasser

Cyclohexan

Sorbitanmonooleat (Span 80)

NaCl (Viehsalz)

8 große Faltenfilter

7 100mL Schraubdeckelgläser

2.1.2 Versuchsdurchführung

Für den Versuch wird unstabilisierte Acrylsäure benötigt. Daher muss zunächst eine ausreichende Menge Acrylsäure (Es wird auch destillierte Acrylsäure für Versuch 4.2.2 benötigt!) aus der Vorratsflasche unter Zusatz von wenig 3,5-di-*tert*-Butyl-4-hydroxy-toluol

(BHT) im Membranpumpenvakuum bei ca. 60-70°C destilliert werden. Dabei ist das Destillat von außen zu kühlen (Eisbad). Da unstabilisierte Acrylsäure stark zur Autinitiiierung neigt, muss sie anschließend im Kühlschrank oder besser im Eisfach aufbewahrt werden.
Informieren Sie sich über die Dimerisierung von Acrylsäure!

20 g (277.5 mmol, 1.0 eq) der frisch destillierten Acrylsäure werden unter Rühren und Eiskühlung zunächst mit 14.4 mL destilliertem Wasser und anschließend langsam mit 18.9 mL ($\hat{=}$ 207.9 mmol NaOH, 0.75 eq) einer wässrigen 11M NaOH versetzt. Die Zugabe der Base ist so zu wählen, dass die Acrylsäure sich nicht über Raumtemperatur erhitzt. Anschließend wird die Eiskühlung entfernt. Man gibt 43 mg (259.5 μ mol, 0.1 mol%) MBA sowie 15 mg (55.5 μ mol, 0.02 mol%) PPS zu und rührt bis alle Bestandteile vollständig gelöst sind.

Währenddessen werden in einem Dreihalskolben mit KPG-Rührer, Rückflusskühler sowie Quickfithüle mit Thermometer 0.4 mL (397.6 mg, 0.93 mmol, 0.067 mol%) des Dispergiermittels Span 80 in 150 mL (116.7 g, 1.39 mol) Cyclohexan gelöst und im Ölbad auf möglichst exakt 65°C erwärmt. Dazu ist eine Ölbadtemperatur von etwa 75°C nötig. Keinesfalls darf die Temperatur unter 63°C fallen, da ansonsten die Polymerisation ausbleibt. Eine Temperatur oberhalb von 68°C führt allerdings zur Verklumpung! Der KPG-Rührer soll dabei mit einer Drehzahl von ca. 600 rpm betrieben werden, ohne dass das Dispersionsmittel im Kolben spritzt. Erst wenn die Reaktionstemperatur erreicht und genau eingestellt ist, darf weitergearbeitet werden!

Nun wird die Quickfithüle mit Thermometer durch einen Tropftrichter ersetzt, die wässrige Lösung aus Natriumacrylat, Vernetzer und Initiator in diesen Tropftrichter gegeben und die Apparatur für einige Zeit (5 – 10 Min.) mit N₂ gespült (Gas über ein Absaugstück mit Hahn durch den Rückflusskühler in die Apparatur leiten und mit "tanzendem Stopfen" am Tropftrichter wieder hinaus). Anschließend tropft man die Lösung mit einer Tropfrate von ca. 1 Tropfen/Sek. zu dem Dispersionsmittel. Nach etwa 40 Minuten sollte die Zugabe beendet sein. Anschließend wird über Nacht gerührt.

Nun wird das Ölbad entfernt und das erhaltene Polymer aus dem Kolben entfernt und von der Dispersionsphase abgetrennt. Anschließend wird das Polymer 2-3 mal in einem Becherglas mit Methanol gewaschen, bis das Methanol keine Trübung mehr aufweist. Dies darf keinesfalls vor der Entfernung des Polymers aus dem Kolben erfolgen, da das Polyacrylat dabei sehr spröde und hart wird, was zu großen Problemen bei der Entfernung aus dem Kolben führen kann! Zuletzt wird das Produkt zum Trocknen bei 80°C für eine Nacht in einen Vakuumtrockenschrank gegeben (Assistenten fragen).

Der auf diese Weise erhaltene grobkörnige und verklumpte Superabsorber wird nun in einem Mörser möglichst fein zu einem Puder gemahlen. Für die weiteren Versuche ist eine Menge von ca. 3 g vollkommen ausreichend.

2.1.3 Messung der Quellfähigkeit

Sieben 100 mL Schraubdeckelgläser werden bis auf gleiche Höhe zum einen mit entionisiertem Wasser, zum anderen mit wässrigen Kochsalzlösungen (Viehsalz) der Konzentrationen 0.05 M, 0.1 M, 0.2 M, 0.5 M, 1 M sowie mit Brine (gesättigte wässrige Kochsalzlösung, ca. 4.5 M) gefüllt. Anschließend werden jeweils 400 mg (Trockengewicht M_0) des Superabsorbers zugegeben, die Gläser verschlossen und sofort kräftig geschüttelt, damit möglichst keine Klumpen entstehen.

Nach dem Quellen über Nacht wird exemplarisch eines der für die anschließende Filtration herangezogenen Filterpapiere mit Wasser angefeuchtet und gewogen. Anschließend werden die erhaltenen Gelfraktionen über neue Filter abfiltriert und diese zusammen mit dem Niederschlag gewogen (Wasser gut ablaufen lassen!). Aus der Differenz dieser Gewichte zu dem des nassen Filters ist das jeweilige Gewicht der gequollenen Partikel M zugänglich.

2.1.4 Fragen und Auswertung

1. Erläutern Sie kurz das Prinzip einer Emulsionspolymerisation und erläutern Sie den Unterschied zur Suspensionspolymerisation und der Substanzpolymerisation. Warum ist die Suspensionspolymerisation gerade für Superabsorber interessant?
2. Erklären Sie, warum die Acrylsäure vor der Polymerisation zumindest teilweise neutralisiert wird. Wie wird sich ein Superabsorber verhalten, der aus nicht neutralisierter Acrylsäure und Vernetzer hergestellt würde? Welches Verhalten würde sich ergeben, wenn man auch auf den Vernetzer verzichtet?
3. Berechnen Sie die massenbasierte Quellrate q_m des von Ihnen dargestellten Superabsorbers in den verschiedenen Salzlösungen als Quotient von M / M_0 und tragen Sie sie diesen gegen die Konzentration der Salzlösungen auf. Erklären Sie die Ergebnisse.

2.2 Herstellung von Poly(Acrylamid)-hydrogelen

2.2.1 Benötigte Gerätschaften und Chemikalien

20 Reagenzgläser ($\varnothing_i = 7$ mm, Länge= 70 mm)

10 Rollrandgläschen mit Deckel (20 mL)

7 Schraubdeckelgäser (100 mL)

3 Schraubdeckelgäser (1 L)

1 großes Becherglas (600 mL – 1L)

Einmalhandschuhe

N,N'-Methylen(bis)acrylamid (MBA)

Ammoniumperoxodisulfat (APS)

Acrylamid (AAm)

Acrylsäure (AAc)

Destilliertes Wasser

11 M NaOH aq.

als Cointiator:

N,N,N',N'-Tetramethyl-ethylendiamin (TMEDA)

2.2.2 Versuchsdurchführung

Für den nachfolgenden Versuch ist die Benutzung von Einmalhandschuhen zwingend vorgeschrieben, da einige Bestandteile nicht nur toxisch, sondern auch krebserregend sind!

Für den Versuch werden ca. 2 mL einer wäßrigen 11 M NaOH Lösung und unstabilisierte Acrylsäure benötigt, deren Handhabung wie in Versuch 4.1.2 erfolgt.

Nun werden gemäß der nachfolgenden Tabelle insgesamt 10 verschiedene Ansätze in die Rollrandgläschen ausgewogen. Die Ansätze 1-4 variieren dabei hinsichtlich der Vernetzermenge. Die Ansätze 5-10 enthalten bei fester Vernetzermenge verschiedene Mengen Acrylsäure, wobei die Ansätze 8-10 zusätzlich partiell neutralisiert sind. Man erhält so eine Reihe von nichtionischen Gelen mit unterschiedlichem Vernetzungsgrad, sowie zwei Reihen von ionischen Gelen ohne und mit partieller Neutralisation der Acrylsäure bei gleichbleibendem Vernetzungsgrad.

Die Einwaage muss unbedingt in der **angegebenen Reihenfolge** erfolgen. Dabei ist zudem auf eine möglichst **exakte Einwaage** zu achten, da schon kleine Abweichungen zu großen Fehlern führen (insbesondere gilt dies für den Vernetzer MBA)!

Nachdem alle Bestandteile bis auf den Coinitiator (TMEDA) zugegeben wurden, wird der Deckel auf die Rollrandgläser gedrückt und diese so lange geschüttelt, bis sich sämtliche Bestandteile vollständig gelöst haben. **Sollten sich einige Bestandteile nicht gelöst haben, so ist die entsprechende Probe erneut anzusetzen!**

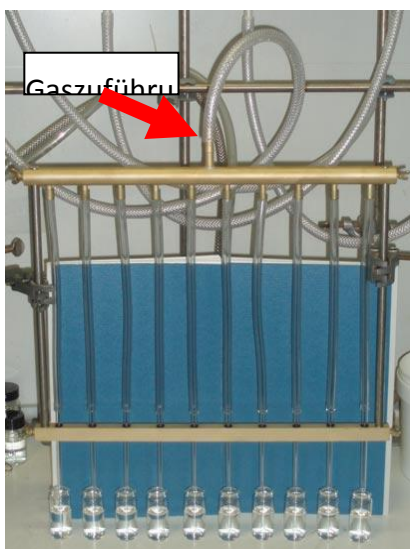


Abb. 2.3 Entgasungsapparatur

Nun müssen die Lösungen entgast, d.h. weitestgehend von Sauerstoff befreit werden. Dazu benutzt man die in nebenstehender Abbildung gezeigte Apparatur, in welcher wie gezeigt jeweils ein Rollrandgläschen unter eine Pipette gestellt wird. Nun wird über die obere Gaszufuhr für 10 Min. N_2 durch alle Gläschen geleitet. Anschließend werden diese verschlossen und durch den Deckel des ersten Gläschens wird die entsprechende Menge Coinitiator (TMEDA, 0.05 mL) eingespritzt und das Gläschen kurz mit zugehaltenem (!) Einstichloch (Handschuhe!) kräftig geschüttelt. Danach sind mit der initiierten Lösung unverzüglich zwei der kleinen Reagenzgläser zu füllen, die

restliche Lösung wird nicht mehr benötigt. Nach dem Einspritzen des Coinitiators verbleiben nur ca. 20 sek. bis zur beginnenden Vergelung der Lösungen. **Es muss daher sehr schnell**

gearbeitet werden! Um eine starke Verdunstung des Lösungsmittels zu vermeiden sind die Reagenzgläser mit Alufolie zu verschließen.

Erst nachdem die Lösung des vorherigen in die Reagenzgläser überführt wurde, kann daher mit dem nächsten Rollrandgläschen fortgefahren werden! Die Polymerisation erfolgt bereits bei RT sehr rasch, benötigt aber zur Vervollständigung insbesondere bei den ionischen Gelen etwas länger. Daher sollten die Lösungen mindestens 4h auspolymerisieren, besser über Nacht.

2.2.3 Ansätze

Ansatz-Nr.	1	2	3	4
MBA [mg]	7	14	25	50
APS [mg]	5	5	5	5
AAm [mg]	500	500	500	500
Wasser [mL]	10	10	10	10

Ansatz-Nr.	2	5	6	7
MBA [mg]	14	14	14	14
APS [mg]	5	5	5	5
AAm [mg]	500	500	500	500
AAc [mg]	-	100	200	300
Wasser [mL]	10	10	10	10
11M NaOH aq. [mL]	-	-	-	-

Ansatz-Nr.	2	8	9	10
MBA [mg]	14	14	14	14
APS [mg]	5	5	5	5
AAm [mg]	500	500	500	500
AAc [mg]	-	100	200	300
Wasser [mL]	10	9,9	9,8	9,7
11M NaOH aq. [mL]	-	0,1	0,2	0,3

2.2.4 Messungen der Quellrate

Mit den so erhaltenen 10 verschiedenen Hydrogelen können nun Messungen zur volumenbezogenen Gleichgewichtsquellrate in Wasser durchgeführt werden:

Ein Reagenzglas nach dem anderen wird in einen Einmalhandschuh gesteckt und einmal kurz und kräftig auf den Labortisch geschlagen, so dass das Reagenzglas zerbricht. Es ist dabei darauf zu achten, dass das Gel nicht schon dabei zerstört wird!

Nun werden die Scherben und das Hydrogel vorsichtig aus dem Handschuh in ein mit wenig destilliertem Wasser gefülltes Becherglas (600 mL oder 1 L) geschüttelt und das Hydrogel umgehend wieder entnommen. Anhaftenden Glasscherben können nun leicht entfernt werden. Auf keinen Fall sollte das Hydrogel länger als nötig im Wasser verbleiben, da auf diese Weise über vorzeitige Quellung die Messergebnisse erheblich verfälscht werden könnten.

Nun werden die länglichen Hydrogelkörper mit einem angefeuchteten Skalpell an den Enden zunächst um ca. 5 mm gekürzt und aus dem Rest Proben von ca. 1 cm Länge geschnitten. Dabei ist darauf zu achten, dass die Probenkörper möglichst unversehrt und gleichmäßig sind. Für jedes der 10 Hydrogele sollen insgesamt mindestens 4 Proben geschnitten werden.

Nach Messen der Durchmesser dieser Proben (protokollieren!) werden diese in mit destilliertem Wasser gefüllte 100 mL Schraubdeckelgläser gegeben, verschlossen und für mindestens 4 Tage, besser aber eine ganze Woche beiseite gestellt.

Die Hydrogele 8-10 sind abweichend von den anderen Proben aufgrund ihrer enormen Quellfähigkeit für die Quellversuche unbedingt in 1 L Schraubdeckelgläser zu geben.

2.2.5 Auswertung

1. Geben Sie die Reaktionsmechanismen an, welche zu Initiierung, Kettenstart, Propagation, Vernetzung und Terminierung gehören. Welche Nebenreaktionen (Mechanismen!) können auftreten? Warum werden die Lösungen vor Zugabe des Cointiators entgast? Warum ist die Polymerisation der Proben 5-7 erheblich langsamer als die der anderen?
2. Berechnen Sie unter der Annahme, dass sämtliche Monomere während der Gelbildung abreagiert haben, die Polymernetzwerk^{v₀}konzentration () nach der Herstellung der Hydrogele. Nehmen Sie dafür eine Polymerdichte von $\rho = 1.35 \text{ g/mL}$ an.
3. Berechnen Sie die volumenbezogenen Gleichgewichtsquellrate (q_v) der verschiedenen Hydrogele in Wasser unter Verwendung der Gleichung

$$q_v = \left(\frac{D}{D_0} \right)^3 / v_2^0,$$

wobei D und D_0 die Durchmesser der Probenkörper nach dem Quellen bzw. nach der Darstellung seien. Tragen Sie für die Ansätze 1-4 q_v als Funktion der Vernetzerkonzentration auf (mol% MBA bezogen auf AAm + MBA). Tragen Sie jeweils für die Ansätze 2,5,6,7 und 2,8,9,10 q_v als Funktion des Gehaltes an ionischen Gruppen auf (mol% AAC bezogen auf AAm + MBA + AAC). Erklären Sie die experimentellen Ergebnisse, insbesondere die resultierenden Kurvenverläufe und die Unterschiede zwischen den letzten beiden Kurven. Warum ist bei den Ansätzen 5-7

ein Abfall der Quellrate zu beobachten? Warum ist dieser bei den Ansätzen 8-10 nicht beobachtbar und warum ist die Quellrate dort um so vieles höher?

4. Berechnen Sie unter Verwendung der Flory-Rehner Gleichung (1) die Netzwerk-dichten (M_c) der nichtionischen Hydrogele. Beachten Sie, dass der Wechselwirkungs-koeffizient χ für das System Poly(acrylamid) / Wasser 0.48 beträgt. Berechnen Sie davon ausgehend die Anzahl der Wiederholungseinheiten N zwischen zwei Vernet-zungspunkten. Vergleichen Sie die experimentellen Werte für N mit denen, welche sich aus dem Verhältnis von AAm zu MBA bei der Synthese ableiten lassen. Erklären Sie auftretende Unterschiede.
5. Errechnen Sie mittels der Flory-Rehner Gleichung (1) und unter Nutzung der für Probe 2 experimentell erhaltenen Netzwerkdicke den effektiven Gehalt ionischer Gruppen f der Hydrogele 5-7 und 8-10. Vergleichen Sie die auf diese Weise erhaltenen Werte für f mit denen, welche sich bei der Synthese aus dem Verhältnis von AAc zu AAm ableiten lassen. Erklären sie auftretende Abweichungen.
6. Für welche Anwendung würden Sie solche Hydrogele vorschlagen? Könnten solche Hydrogele auch für den Einsatz im Menschen nützlich sein? Begründen Sie Ihre Entscheidung.

3 Literatur

- [1] X. D. Feng et al., *Makromol. Chem.* 191, 577 (1990)
- [2] L.H. Sperling, *Introduction to Physical Polymer Science*, 4. Ausgabe, Wiley-Interscience, 2006
- [3] P.J. Flory, *Principles of Polymer Chemistry*, Cornell Univ., NY, 1953
- [4] Andreas Ruttscheid, Dissertation, Universität Duisburg-Essen, 2004
- [5] C. Mayoux et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 77, 2621 (2000)
- [6] X.-P. Chen et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 92, 619–624 (2004)
- [7] Y.-Z. Bao et al., *J. Appl. Polym. Sci.*, 100, 1594 (2006)
- [8] M. Shibayama, T. Tanaka, *Adv. Polym. Sci.* 109, 1 (1993)
- [9] T. Tanaka, *Scientific Am.* 244, 110 (1981)

Teil 2:

Biokompatible Polymere für die Chirurgie und Wirkstofffreisetzung



1 Einleitung

1.1 Bioabbaubare Polymere

Unter bioabbaubaren Polymeren versteht man auf natürlichen Rohstoffen sowie auf petrochemischen Monomeren basierende Makromoleküle, welche unter natürlichen Bedingungen in für die Umwelt unbedenkliche Substanzen, wie zum Beispiel Wasser und Kohlendioxid, abgebaut werden. Die biologische Abbaubarkeit wird seit 1998 durch die Deutsche Industrienorm zur „Prüfung der Kompostierbarkeit von Kunststoffen“ (DIN V 54900) definiert. Zur Erfüllung dieser Norm müssen im Laborversuch innerhalb von maximal sechs Monaten mindestens 60% des organischen Kohlenstoffs umgesetzt und in einer Kompostieranlage außerdem über 90% des Kunststoffes innerhalb von drei Monaten zu Bruchstücken von <2 mm abgebaut werden. Weiterhin müssen die Verwertungseigenschaften der erhaltenen Komposte sowie ihre Ökotoxizität gegenüber Sommergerste, Regenwurm und Daphnien untersucht werden.

Bei dem Abbau der Polymere handelt es sich um einen zweistufigen Prozess. Die am Abbau beteiligten Mikroorganismen (Bakterien, Pilze, u.ä.) scheiden Enzyme aus, welche die Polymere zu niedermolekularen Bruchstücken, teilweise bis zu den Monomeren, hydrolysieren (Siehe Abb. 1.1). Dabei greifen die Enzyme in einem Grenzflächenprozess die Polymeroberfläche an, sodass die Polymerketten nach einem Endo-Mechanismus statistisch gespalten werden, d.h. die Kettenspaltung erfolgt sowohl innerhalb der Polymerkette wie auch an den Kettenenden. Die erzeugten wasserlöslichen, niedermolekularen Bruchstücke können nun von den Zellen resorbiert und dort zu Kohlendioxid, Wasser und Humus abgebaut werden. Oftmals ist die anfängliche enzymatische Kettenspaltung (=Primärabbau) der die Abbaugeschwindigkeit bestimmende Schritt.

Während bioabbaubare Polymere schon seit den 1970er Jahren in der Medizintechnik eingesetzt werden, wo sie in Form von Wundabdeckungen, chirurgischen Fäden, Knochenschrauben, Implantaten und Trägermaterial oder Freisetzungsmatrix für Wirkstoffe Verwendung finden, konnten sie sich in anderen Bereichen, wie zum Beispiel dem

Verpackungssektor, aufgrund technologischer Probleme und zu hoher Produktionskosten zunächst nicht etablieren.¹

Durch die Entwicklung kostengünstiger Herstellungsverfahren und der Verbesserung der mechanischen und thermischen Eigenschaften werden sich bioabbaubare Polymere in unterschiedlichen Anwendungsgebieten als Alternativen zu den herkömmlichen Massenkunststoffen verwenden lassen. Beispielsweise betreibt Cargill-Dow seit 2002 in Blair, Nebraska, eine Anlage mit 140.000 t Jahreskapazität, in der ausgehend von Maisstärke Polylactid (PLA) hergestellt wird und unter den Handelsnamen NatureWorks™ und Ingeo™ unter anderem zu Verpackungsmaterialien, Folien und Fasern verarbeitet wird. Cargill-Dow bietet das PLA zurzeit für unter 2,20 € pro kg an (bei einer Abnahme von 20 t) und möchte in den nächsten Jahren den Preis für Polyethylenterephthalat (PET; 1,00 bis 1,50 € pro kg) erreichen.

1.2 Bioabbaubare Polyester

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, sind unter den synthetisch zugänglichen bioabbaubaren Makromolekülen vor allem die Polyester von besonderem Interesse für Industrie und Forschung. Eine Vielzahl an Polyestern lässt sich durch die Polykondensation von Diolen mit Dicarbonsäuren bzw. deren Derivaten sowie durch Selbstkondensation von Hydroxycarbonsäuren (Bsp. Abb. 1a-c) herstellen. Allerdings gelten für Polykondensationsreaktionen aufgrund der Stufenwachstumskinetik einige typische Einschränkungen. So lassen sich hohe Molekulargewichte wegen dem von Carothers aufgestellten Zusammenhang $DP_n = 1/(1-p)$ zwischen Polymerisationsgrad DP_n und Umsatz p erst bei sehr hohen Umsätzen erreichen. Dadurch wird für einen Polymerisationsgrad von 100 bereits ein Umsatz von 99% benötigt. Diese hohen Umsätze lassen sich im Allgemeinen nur bei hohen Temperaturen und langen Reaktionszeiten erzielen. Selbst bei annähernd 100%-igem Umsatz der Hydroxyl- und Carbonsäuregruppen ist die gewünschte Kettenlänge nur schwer zu realisieren, da Abweichungen von der Stöchiometrie sowie geringste Mengen an Verunreinigungen den Umsatz erniedrigen bzw. zu Nebenreaktionen führen können und somit die erreichbaren Molekulargewichte einschränken.

Alternativ zur Polykondensation lassen sich Polyester auch durch Ringöffnungspolymerisation (ROP) von Lactonen bzw. zyklischen Dimeren (z.B. Abb.1d,e) darstellen. Obwohl die Durchführung der ROP durch die Anzahl der zur Verfügung stehenden Monomere eingeschränkt ist, wird sie der Polykondensation bevorzugt. Mit der ROP lassen sich, bedingt durch die zu Grunde liegende Kettenwachstumskinetik, unter vergleichsweise milden Reaktionsbedingungen in kurzer Zeit hochmolekulare Polyester bei praktisch vollständigem Monomerumsatz herstellen. Wenn das Polymerwachstum ohne Übertragungs- und Abbruchsreaktionen verläuft, also als „quasi-lebende“ Polymerisation, kann die Kettenlänge über das Monomer zu Initiator Verhältnis gesteuert werden (Eine Tatsache, die im Weiteren noch eine zentrale Rolle spielen wird).

Eine wichtige Gruppe von resorbierbaren Biomaterialien sind Polyhydroxycarbonsäuren, die beispielsweise als resorbierbare chirurgische Nahtmaterialien eingesetzt werden. Polyhydroxycarbonsäuren werden im Allgemeinen mittels Ringöffnungspolymerisation von Lactonen oder cyclischen Diestern synthetisiert. Die kleinsten Lactone weisen einen Vierring auf, wie β -Propiolacton. Die Ringöffnungspolymerisation erfolgt anionisch, kationisch oder in Anwesenheit von Koordinationskatalysatoren. Häufig verwendete Monomere sind die cyclischen Diester Glycolid und Lactid, sowie die Lactone ϵ -Caprolacton und γ -Butyrolacton. Weitere cyclische Verbindungen, die in analoger Weise polymerisiert werden können, sind cyclische Carbonate (z. B. Trimethylencarbonat, Dioxanon-Verbindungen, p-Dioxanon, cyclische Oxalate und cyclische Anhydride).

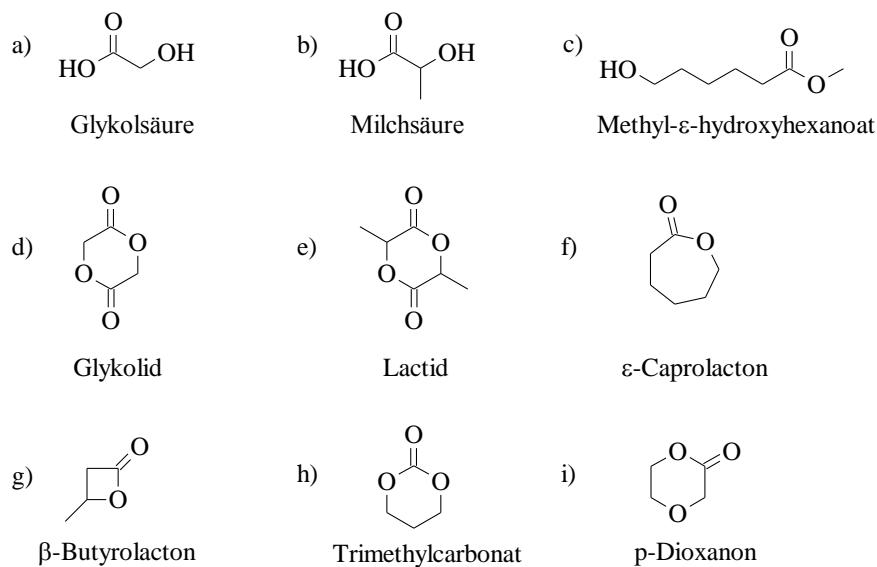


Abb. 1 Lineare und zyklische Monomere für die Polyestersynthese

Für die Polymerisation von Lactid und ε-Caprolacton wurden viele Katalysatorsysteme untersucht. Dabei handelt es sich mitunter um Komplexe von Aluminium, Zink, Zinn und einigen Lanthaniden. Sogar starke Basen wie Metall-Alkoxide wurden mit Erfolg getestet. Des Weiteren weisen auch etliche, stark basische organische Verbindungen wie Carbene und sogenannte Superbasen, wie z.B. **DMAP** (Dimethylaminopyridin) oder **DBU** (Diazabicycloundecen). Je nach System wurden kationische⁵, anionische⁶ und koordinative^{3,6,7} Mechanismen postuliert.

Bewährt hat sich insbesondere Zinn(II)Octoat, welches auch in diesem Praktikum verwendet wird.^{5,6}

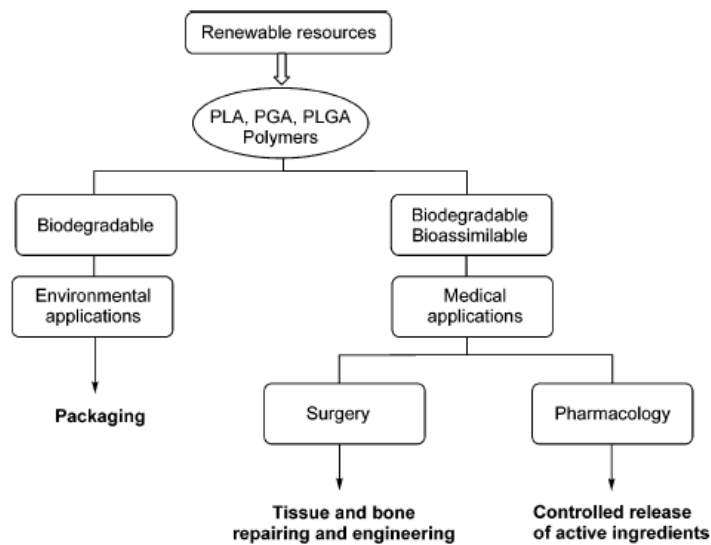


Abb. 2 Wichtige Anwendungen von Lactid (Milchsäure) und Glycolid (Glykolsäure) basierten Biopolymeren.

Eine Möglichkeit, die Eigenschaften von Polymilchsäuren zu steuern, liegt in der Kontrolle der Mikrostruktur der Stereopolymere aus *D*- und *L*-Milchsäure. In der Annahme, dass die drei Isomere des Dilactids die gleiche Reaktivität in der Ringöffnungspolymerisation zeigen, sollte die Stereosequenzstruktur der Copolymeren einer Bernoulli-Statistik für einen Paaradditionsmechanismus entsprechen.

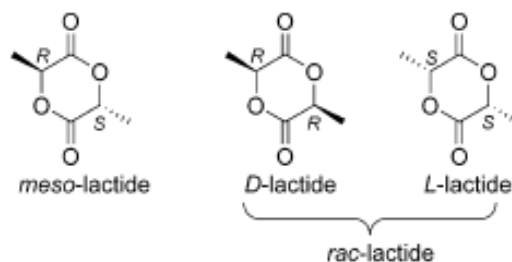


Abb. 3 Die mesomeren Formen von Lactid

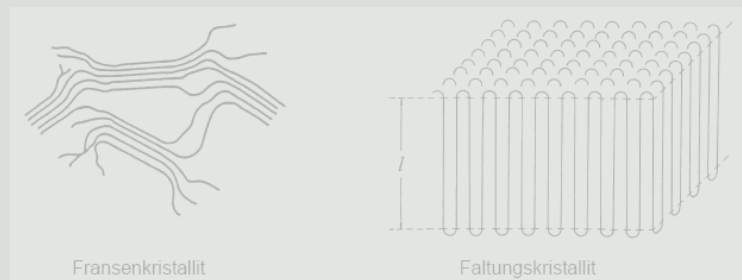
Während die Ringöffnungspolymerisation von *L,L*-Dilactid oder *D,D*-Dilactid zu isotaktischen Polymeren führt, sollten die Polymere aus *rac*-Dilactid zum größten Teil isotaktische Diaden aufweisen. Bei Polymerisation von *meso*-Dilactid sollten vornehmlich syndiotaktische Diaden

gebildet werden. Im Unterschied zur Ringöffnungspolymerisation findet bei der Polykondensation eine Addition *einzelner* Lactideinheiten statt. Kondensiert man rac-Milchsäure, so erhält man Polymere mit zufällig verteilten D- und L-Lactideinheiten.

Die Ringöffnungspolymerisation von L,L-Dilactid mit Zn als Katalysator führt zu dem erwarteten hochkristallinen, isotaktischen Polymer. Der Kristallinitätsgrad des isotaktischen Polymers kann durch Erhöhung des Anteils des jeweils anderen Stereoisomers gezielt reduziert, bzw. gänzlich unterdrückt werden. Jede Taktizitätsänderung führt somit zu einer Verringerung des Kristallinitätsgrades. Auf diese Weise lassen sich die gewünschten Materialeigenschaften des Polyesters gezielt einstellen. Des Weiteren spielt die Copolymerisation mit weiteren Monomeren, insbesondere dem Glycolid (der Glykolsäure) eine herausragende Rolle bei der Änderung der Materialeigenschaften des Polymers.

Einschub: Polymerkristallisation:

Die kristallinen Zonen (Kristallite) eines Polymers besitzen verschiedene Gestalten. Es wird zwischen den Extremgestalten Fransenkristallit und Faltungskristallit unterschieden (siehe Abbildung).



Der Fransenkristallit besteht aus mehreren Polymerketten, die parallel zueinander angeordnet sind. Die Enden der Ketten hängen wie Fransen aus dem Kristallit heraus und bilden eine amorphe Phase. Jede einzelne Polymerkette durchläuft mehrere Kristallite und mehrere amorphe Zonen. Die Polymerketten eines Faltungskristallits bilden regelmäßige Falten. Sehr enge Falten sind aber aus Spannungsgründen nicht möglich. Die Oberflächen der Faltungsbögen können regelmäßig oder unregelmäßig aufgebaut sein. In der Regel ist die Oberfläche „unscharf“. Sie enthält neben „scharfen Falten“ auch längere Schlaufen und heraushängende Kettenenden. Sie ist amorph.

Ungestreckte synthetische Polymere, wie Polyamide, Polyester und Polyolefine, bilden Faltungskristallite. Native Faserpolymere, wie Cellulose und Proteine, sind Fransenkristallite. Bei den meisten Polymeren ist die Kristallitgestalt noch unbekannt. Die Struktur der Kristallite lässt sich überdies durch äußere Einflüsse verändern. Werden z.B. verreckte, gut kristallisierende Polymere wie HDPE temperiert, so finden tiefgreifende Strukturveränderungen statt. Aus der fibrillären Struktur wird eine „Querstruktur“. Diese ist durch relativ große, senkrecht zur Streckrichtung orientierte Lamellen gekennzeichnet. Mit steigender Temperatur wird die Struktur geordneter. Die Dicken- und Abstandsschwankungen der Lamellen werden kleiner. Ihre seitliche Ausdehnung nimmt zu. Amorphe und kristalline Regionen werden durch die Temperaturerhöhung zum Teil entmischt. Die Perfektion und die Dichte der Kristall-Lamellen wird dadurch größer und die Dichte der amorphen Regionen kleiner.

2 Herstellung von medizinisch relevanten Polymer-Systemen

Allgemeines: Es ist empfehlenswert die in diesem Abschnitt angegebene Literatur zu lesen. Dies gilt insbesondere für die Basisinformationen in den grau hinterlegten Kästchen.

2.1 PLA-PGA Mikrosphären für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung

Ziel dieses Versuches ist die Herstellung definierter Polymer-Mikropartikel aus einem PLGA (Poly(Lactic-co-Glycolic acid)) Copolymer, welches zuvor durch ROP synthetisiert werden soll.

Die schnelle Entwicklung der Biotechnologie in den letzten beiden Jahrzehnten hat zur Entdeckung von zahlreichen Therapien geführt, welche auf der Wirkung von Proteinen und Peptiden basieren. Da diese aus naheliegenden Gründen nicht mündlich eingenommen werden können, stehen nur Injektion oder Infusion als mögliche Applikationswege zur Verfügung. Darüber hinaus besitzen viele dieser Stoffe, erst einmal in lebenden Organismus eingebracht, nur relativ geringe Halbwertszeiten, da sie schnell verstoffwechselt werden.

Ein Ansatz, diese Probleme zu umgehen, besteht in dem Einschluss dieser Wirkstoffe in eine feste Matrix, die diese Stoffe über einen längeren Zeitraum freisetzt. Für diesen Zweck bietet sich die Verkapselung in einem Polymer an, welches sowohl bioverträglich und vom Organismus vollständig abbaubar und resorbierbar sein sollten. Für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung sind sowohl die Größe der Partikel, als auch die Zusammensetzung des verwendeten Polymers von großer Bedeutung.

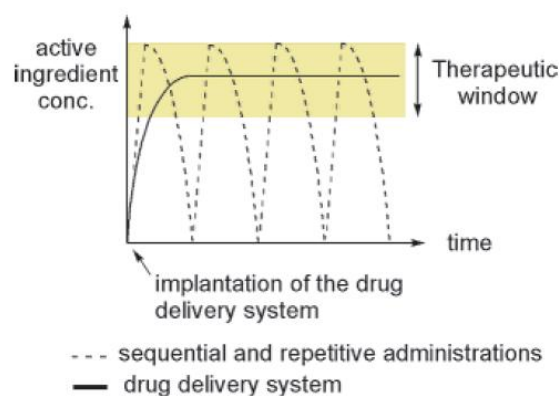


Abb. 4 Prinzip der kontrollierten Wirkstofffreisetzung im Vergleich zu herkömmlichen Therapeutika.

Größe: Wie der Name schon andeutet handelt es sich bei Mikrosphären um Polymerpartikel deren Durchmesser im Allgemeinen zwischen einem und 500 μm beträgt. (Darunter spricht man im Allgemeinen von Nanopartikeln). Größe und Größenverteilung sind entscheidend für die Freisetzungsrates des gewünschten Wirkstoffs, da sich mit ihr das Verhältnis von Oberfläche zu Volumen der Partikel drastisch ändert. Dementsprechend haben kleine Partikel eine höhere Freisetzungsrates als große.

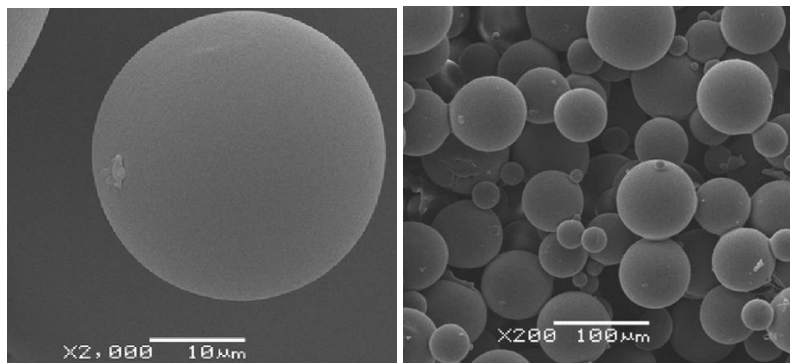


Abb.5 SEM (Rasterelektronenmikroskop) Aufnahmen von PLGA Mikrosphären, hergestellt nach dem Öl/Wasser Emulsionsverfahren.

Zusammensetzung und Morphologie: Die verwendete Polymerklasse und ihre spezielle Zusammensetzung sind ein weiterer wichtiger Faktor, der insbesondere das Abbauverhalten der Substanz, und damit auch direkt das Wirkstofffreisetzungprofil beeinflusst. Wichtige Parameter, die hiervon abhängen und den Abbau beeinflussen sind:

- Wasserlöslichkeit (Hydrophilie vs. Hydrophobizität)
- Chemische Zusammensetzung und Morphologie (kristallin, amorph)
- Molekulargewicht und Molekulargewichtsverteilung
- Hydrolysemechanismus (nicht-katalysiert; autokatalytisch; enzymatisch etc.)
- Additive/ Verunreinigungen (Säuren, Basen, Monomer, Lösungsmittel, Wirkstoff etc.)
- Glasübergangstemperatur (glasartig- gummiartig)

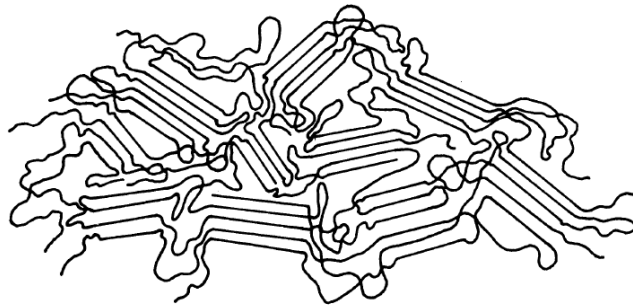


Abb. 6: Zweiphasenmodell eines teilkristallinen polymeren Festkörpers. Im Falle der hier diskutierten Polyester ergibt sich eine besonders leichte Hydrolysierbarkeit in den amorphen Bereichen des Materials.

Besonders bewährt haben sich Copolymere, bestehend aus Milchsäure und Glycolsäure, welche durch Hydrolyse in ihre ungiftigen, auch im menschlichen Stoffwechsel auftretenden Bausteine, zerlegt werden. Polyglycolsäure (PGA) ist als Homopolymer relativ hydrophil, besitzt aber den Nachteil, dass es hoch kristallin, und u.a. deshalb in organischen Lösungsmitteln fast unlöslich ist. Dies schränkt die Verarbeitungsmöglichkeiten stark ein. Nichts desto trotz hat es sich aufgrund seiner schnellen Hydrolysierbarkeit für die Herstellung von chirurgischen Nahtmaterialien bewährt, welche durch Verspinnen direkt aus der Schmelze gewonnen werden können.

Bei Polymilchsäure (PLA) handelt es sich ebenfalls um ein semikristallines Polymer, welches durch die gegenüber dem PGA zusätzlich pro Monomer Molekül vorhanden Methylgruppe am α -C-Atom jedoch deutlich hydrophober ist. Wie bereits diskutiert ist diese Methylgruppe durch ihre zusätzliche Stereoinformation für die resultierenden Materialeigenschaften entscheidend. Da Milchsäure industriell meist durch Fermentation aus pflanzlichen Rohstoffen (Maisstärke) gewonnen wird, ist die natürliche L-Form am leichtesten zugänglich. Durch Erhöhung des Milchsäureanteils im Polymer kann nun das Abbauverhalten über die sich hierdurch verändernden Physikochemischen Parameter gesteuert werden. Insbesondere die zunehmende Hydrophobie führt zu einer Abnahme der Abbaurrate des Polymeren.

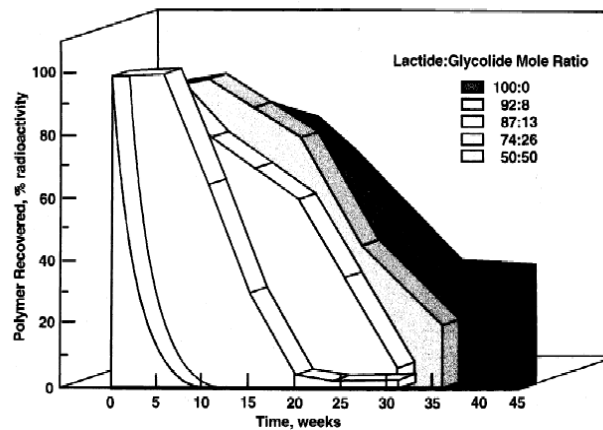


Abb. 7 Abbauverhalten von PGLA Copolymeren verschiedener Zusammensetzung

Studien haben ergeben, dass PLGA mit einem äquimolaren Anteil von Glycolid zu Lactid eine Halbwertszeit von ca. 15 Tagen (50 %iger Verlust des Molekulargewichts) im menschlichen Organismus besitzt (s. Abb. 7).

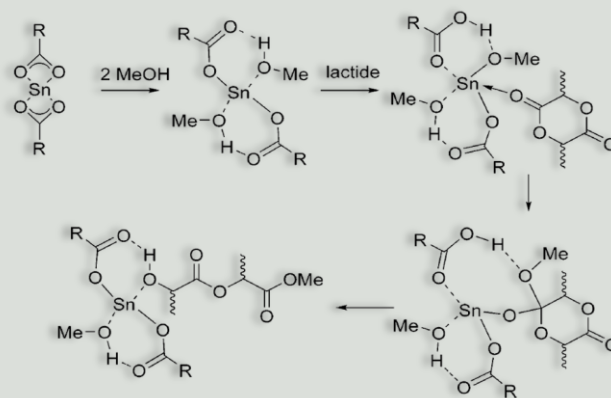
3 Experimenteller Teil

3.1 Teil 1: Polymersynthese durch ROP

Metallkatalysierte Polymerisation von Lactid und Glycolid:

Grundlegende Literatur: Chem. Rev. **2004**, 104, 6147-6176 (Controlled Ring-Opening Polymerization of Lactide and Glycolide)

(Informieren Sie sich vor Beginn der Versuche!)



Derzeit meist akzeptiertes Modell für den Mechanismus der Alkohol-initiierten Polymerisation von Lactid durch Zinn(II)2-ethylhexanoat ($\text{Sn}(\text{Oct})_2$)-Katalyse.

Benötigtes Material: Becherglas (1000 ml), Rührhantel, Magnetrührer, Schlenkkolben mit Rührfisch, Ölbad, Ultratourax.

- In einem Schlenkkolben werden Lactid und Glycolid in einem Molverhältnis von 1:1 eingewogen (ca. 3 g Gesamtmenge). Der Polymerisationsgrad (ausgehend von einem vollständigen Umsatz) soll 100 betragen (Berechnen Sie das zu erwartende Molekulargewicht!). Wiegen Sie hierzu die entsprechende Menge 1-Hexanol ein und geben sie dieses zur Mischung hinzu. Der Kolben wird gut verschlossen und anschließend bis zu den

Schliffansätzen in einem auf 130 °C vorgeheiztem Ölbad versenkt. Wenn die Mischung geschmolzen ist, wird über eine Spritze der Katalysator $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ (1 mol% des Monomers) dazu gespritzt. Die Reaktionsdauer beträgt 3h.

3.2 Teil 2: Herstellung und lichtmikroskopische Charakterisierung der Mikropartikel

Zur Synthese von Polymer Mikrosphären lassen sich verschiedene Techniken (Fällung, Sprühfällung) anwenden. Eine der einfachsten Varianten ist die sogenannte Öl/Wasser-Emulsionstechnik, welche sich auch für diesen Versuch anbietet.

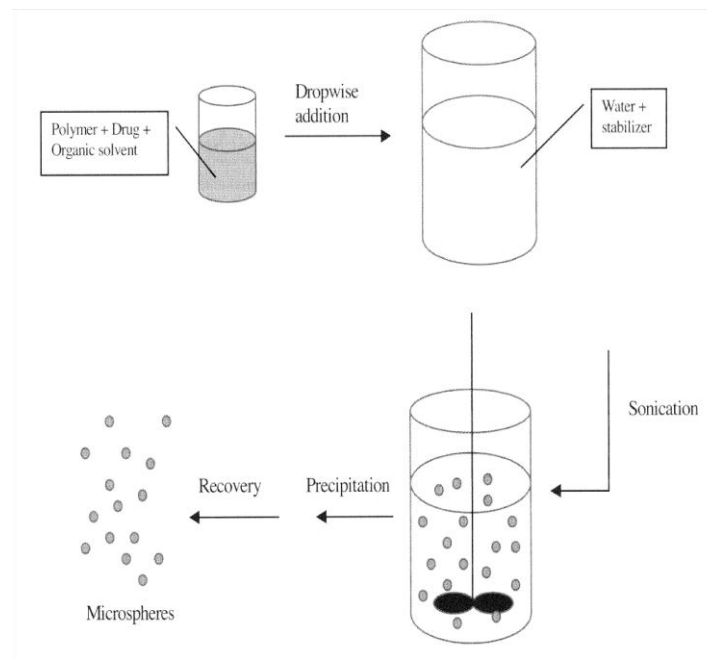


Abb. 8 Schema zur Gewinnung von Polymersphären für die kontrollierte Wirkstofffreisetzung.

- 1250 mg PLGA und 30 mg Methylorange werden in 10 mL Dichlormethan gelöst und anschließend langsam zu 300 mL einer 1%igen Polyvinylalkohol(PVA)-Lösung in Wasser gegeben. Diese wird nun für ca. 5 min mit einem Ultraschall bei ca. 12.000 U/min homogenisiert. Die erhaltene Emulsion wird nun zu ca. 600 mL einer 1%igen wässrigen PVA-Lösung gegeben und bei 25 °C über Nacht in einem offenen Becherglas gerührt. Nach dem

Sedimentieren wird die überstehende Lösung dekantiert und die verbleibenden Mikropartikel werden dreimal mit dest. Wasser gewaschen und anschließend im Exsikkator getrocknet.

- Die Partikel werden unter einem Lichtmikroskop mit Größenskala betrachtet. Vermessen Sie 20 Partikel und geben Sie ihre Durchschnittsgröße an.

Aufgaben und Fragen:

- Welchen Einfluss hat die Copolymerzusammensetzung auf das zu erwartende Abbauverhalten im menschlichen Körper. Wie würde sich dieses mit zunehmendem Lactid-Anteil ändern?
- Häufig kommt es während des hydrolytischen (Bio-)Abbaus eines aliphatischen Polyesters zu einer Zunahme des Kristallisationsgerades des verbleibenden Polymers. Wie erklären Sie sich diesen Effekt? Welche zwei Tatsachen sind hier von Bedeutung?

3.3 Teil 3: Polymersynthese durch Schmelz-Polykondensation

Dieser Versuch wird im Praktikum nicht durchgeführt. Die Fragen sollen aber im Protokoll beantwortet werden!!!

Benötigtes Material: Destillationsapparatur, Kolben mit Rührfisch, Ölbad, Membranpumpe

- In einem 50 mL Kolben mit Magnetrührer werden Milchsäure und Glykolsäure im molaren Verhältnis 1:1, sowie 10 wt% an Katalysator vorgelegt. Der Kolbeninhalt wird unter Rühren in einem Ölbad auf 80 °C-90 °C 1 h lang erwärmt, sodass eine klare Schmelze entsteht. Anschließend erhöht man die Temperatur im Verlaufe einer Stunde auf 150 °C (in 4 Stufen um je 15 °C) und während weiterer 4 h auf 190 °C (in 4 Stufen um je 10 °C).

Mit fortschreitender Polykondensation sammelt sich immer mehr Wasser in der Vorlage, die Viskosität der Schmelze steigt allmählich an. Die Temperatur wird nun während einer Stunde

bei 190 °C gehalten und anschließend noch 1 h bei Membranpumpenvakuum weiter gerührt.
Anschließend lässt man die Reaktionsmischung abkühlen.

Aufgaben und Fragen

- Was sind Vor- und Nachteile der Polykondensation im Vergleich zur ROP? Wie hängt der Polymerisationsgrad vom Umsatz ab?
- Was ist der Nachteil bei der Verwendung von Protonensäuren als Katalysatoren?
- Was wären erfolgversprechende Änderungen zur Erhöhung des Polymerisationsgrades?

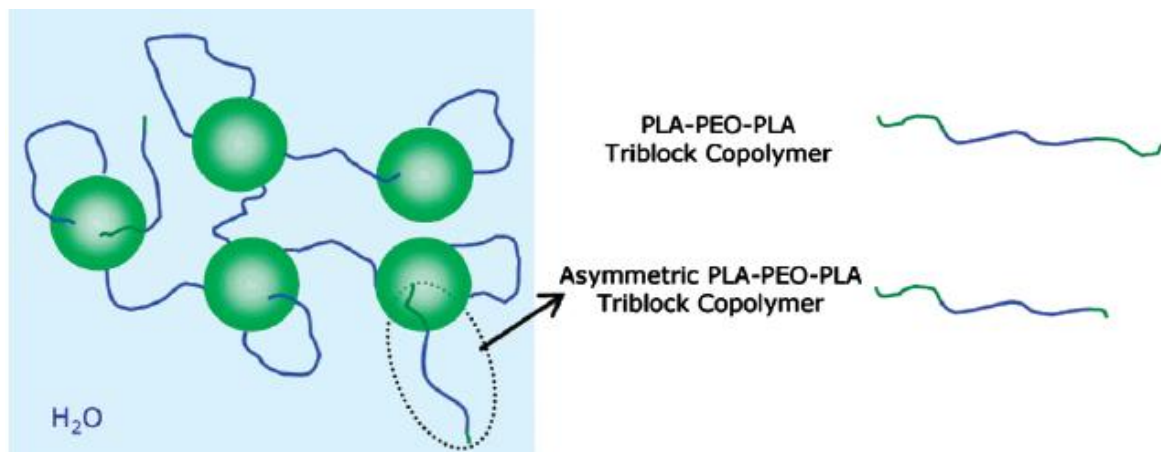
Weitere Literatur:

1. Advanced Drug Delivery Reviews 28 (1997) 5–24 (Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres)
2. Lendlein, A., „Polymere als Implantatwerkstoffe. Eine Übersicht über Polymersysteme für biomedizinische Anwendungen“, Chemie in unserer Zeit, 33. Jahrgang, Nr. 5, **1999**, 279-295
3. Lassalle, V. Ferreira, M. L., „PLA Nano-and Microparticles for Drug Delivery: An Overview of the methods of preparation, Macromol. Biosci. 2007, 7, 767-783

3.4 Synthese von physikalisch vernetzten Hydrogelen auf Basis von biokompatiblen ABA Triblock-Copolymeren

Wie zuvor diskutiert, eignet sich die Ringöffnungspolymerisation von cyclischen Lactonen besonders gut zur Synthese von Blockcopolymeren, da für die meisten, hier vorgestellten Katalysatorsysteme zur erfolgreichen Polymerisation noch ein zusätzliches Initiator-molekül notwendig ist. Bei diesem handelt es sich in den meisten Fällen um einen primären oder sekundären Alkohol welcher auf diese Weise vollständig als sogenannte Kopfgruppe in das Makromolekül eingebaut wird. Bei der Synthese von Blockcopolymeren kann man sich nun diesen Umstand zu Nutze machen, und verwendet den ersten Block als Makroinitiator für die Polymerisation des zweiten („grafting from“).

In einem der vorherigen Abschnitte wurde die Synthese von chemisch vernetzten Hydrogelen auf Acrylat-Basis besprochen. Dabei wurde das Hydrogelnetzwerk durch radikalische Copolymerisation von Acrylsäure mit einem multifunktionellen Monomer erzeugt. Diese Vernetzungsmethode erlaubt somit die Synthese von resistenten, quellfähigen Polymeren. Da Hydrogele viele Eigenschaften von natürlichem Gewebe aufweisen (ähnliche Oberflächenspannung, einfacher Transport von Stoffwechselprodukten, etc.) ist ihr Potential im Bereich der medizinischen Anwendung groß.



In diesem Versuch wird auf das Prinzip der möglichen Selbstordnung von hydrophob-hydrophilen Blockcopolymeren zurückgegriffen. Um sich dieses Prinzip für die physikalische Vernetzung zu Hydrogelen zunutze zu machen, bedarf es einer speziellen Blockstruktur – einem symmetrischen ABA Triblockcopolymer. Wie bereits gezeigt, eignen sich für biomedizinische Anwendungen Polymersysteme aus Polyethylenoxid (PEO) (hydrophil) und Polylactid (PLA) (hydrophob) besonders gut als sogenannte „building-blocks“. In diesem Fall ist es somit Ziel, ein hydrophob-hydrophil-hydrophobes Blockcopolymer (=ABA) aus Polylactid und PEO zu synthetisieren. Die physikalische Vernetzung wird durch die hydrophoben Wechselwirkungen der PLA Endblöcke erreicht. Beim Überschreiten einer kritischen Lösungskonzentration, können die PEO-Mittelsegmente als Brücken zwischen den hydrophoben PLA-Micellen agieren und so einen Netzwerkverbund erzeugen.



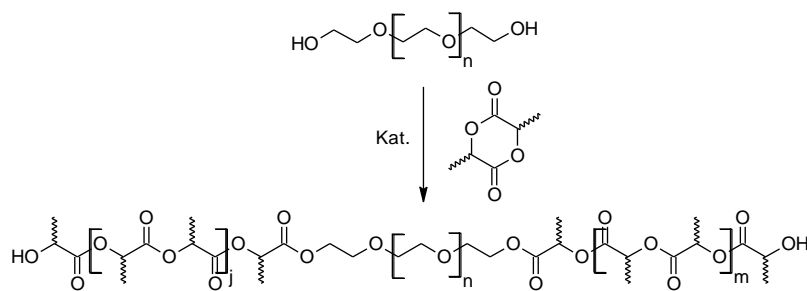


Abbildung 9: Herstellung von ABA-Triblockcopolymeren durch ROP mittels eines PEG-Makroinitiators.

Polymersynthese:

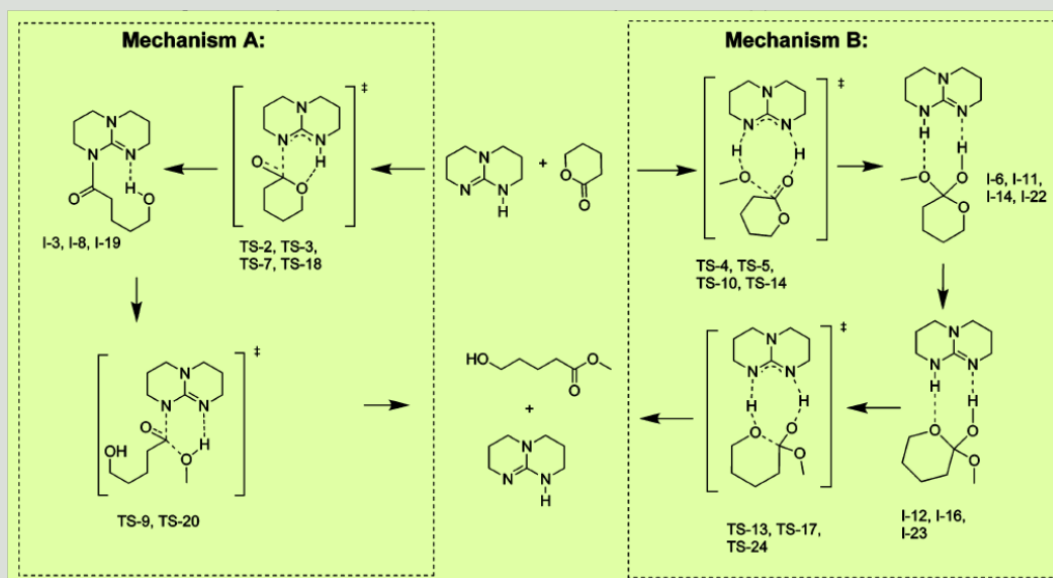
Als hydrophiler Mittelblock dient ein kommerziell erhältliches PEO-10.000 ($M_n = 10.000 \text{ g/mol}$). Dieses PEO trägt OH-Gruppen als funktionelle Endgruppen. Es handelt sich somit um ein ω -Telechel, dessen Endgruppen sich zur Aufpolymerisation (grafting from) der beiden Lactidblöcke eignen. Ziel ist es nun unter Katalyse der Organo-Base **DBU**, ein symmetrisches ABA Triblockcopolymer herzustellen. Der angestrebte **Polymerisationsgrad** der Lactidblöcke beträgt **72** (insgesamt). Die Polymerisation erfolgt in trockenem Dichlormethan bei Raumtemperatur.

Organobasen als Katalysatoren für die ROP:

Literatur:

- Chem. Rev. **2007**, 107, 5813–5840 (Organocatalytical ROP)
- J. Org. Chem. **2007**, 72, 9656–9662 (The Mechanism of TBD-Catalyzed Ring-Opening Polymerization of Cyclic Esters)

(Informieren sie sich vor Beginn der Versuche!)



Es ist je Gruppe ein Ansatz zu testen. Reines L-Lactid oder reines D-Lactid bzw. eine 1:1 Mischung aus D- und L-Lactid werden verwendet.

Ansatz: Telechel-PEO-Makroinitiator (2,5 g)

- PEO-10.000 wird mit Benzol versetzt und gefriergetrocknet (Wird vom Assistent vorbereitet. Warum ist das nötig?).
- Einwiegen von PEO und Lactid-Monomer in einen Schlenkcolben. Evakuieren und Fluten mit N₂ (3x). Anschließend Aufsetzen eines N₂-Ballons.
- Lösen in trockenem CH₂Cl₂. (2ml/g Polymer).

- Zugabe von 1,5 mol% DBU in Bezug auf Lactid als Lsg. in 0,5 mL CH₂Cl₂. Anschließend 4 h Rühren bei RT und anschließendes Quenchen der Reaktion mit 1,5 Äquivalenten Benzoesäurelsg. (in CH₂Cl₂gelöst) in Bezug auf das eingesetzte DBU.
- 2 x Fälln (und erneutes Lösen in Dichlormethan) des Copolymers in Petrolether (ca. 200 mL) und Trocknung im Vakuum.

Gelgewinnung:

- Die Polymerproben (je 1 g) werden langsam unter ständigem Rühren in die benötigte Menge Wasser (Konzentration: 25 wt% Polymer) gegeben. Anschließend werden die Dispersionen über Nacht bei 65 °C gerührt (Reaktions-Karussell). Das Abkühlen der Proben erfolgt langsam. Die Temperatur wird in 10 °C Intervallen bis auf Raumtemperatur gesenkt. Die Proben verbleiben während dessen ohne Rühren im Reaktions-Karussell.
- **Achtung:** Jede Gruppe testet dabei insgesamt **drei** verschiedene Gele. Neben den oben genannten zwei unterschiedlichen Ansätzen wird unter Kooperation mit einer Nachbargruppe (je 1 mit 2, 3 mit 4, usw. ...) die das jeweils andere reine Stereoisomer zur Blockbildung verwendet haben ein Gel aus einer 1:1 Mischung aus PLLA-PEO-PLLA und PDLA-PEO-PDLA hergestellt.
-

Analytik:

- ¹H-NMR: Bestimmung des Molekulargewichts (30 mg Polymer in Schnappi einwiegen und gut leserlich beschriftet abgeben)
- GPC-Analyse (Eluent: THF) zur Bestimmung des Molekulargewichts und der Molmassenverteilung. (6 mg Polymer in Schnappi einwiegen und gut leserlich beschriftet abgeben).
-

Aufgaben und Fragen

- Welchen Einfluss hat die Wahl der jeweiligen Lactid-Zusammensetzung auf das resultierende Blockcopolymer? Verändern sich die mechanischen Eigenschaften des daraus gebildeten Hydrogels? Machen sie hierzu einfache rheologische Tests.

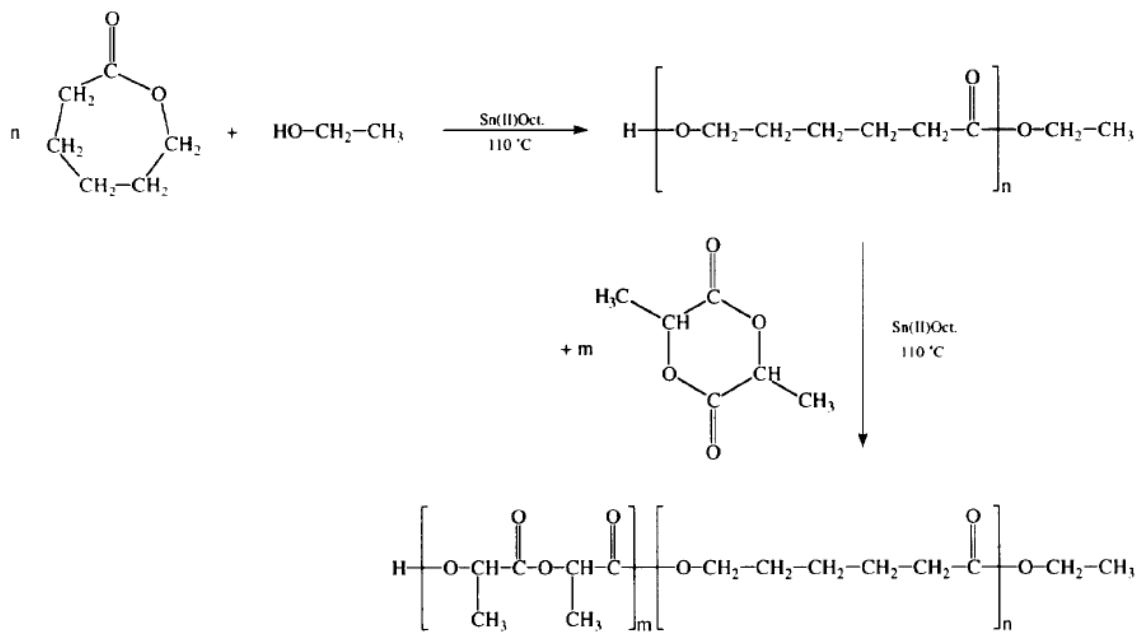
- Berechnen sie das theoretische Gesamtmolekulargewicht des Triblockcopolymers. Welche Molekulargewichtsverteilung erwarten sie? Könnte diese einen Einfluss auf die Gelbildung haben?
- Welche der Proben bestehen tatsächlich den „vial-inversion“-Test. Die dabei resultierende Fließspannung erlaubt eine Unterscheidung zwischen mobiler und immobiliser Phase. Liegt in allen Fällen tatsächlich ein Gel vor? Welcher Aggregatzustand liegt vor dem Erkalten, bzw. bei Ausbleiben der Gelierung vor? Diskutieren Sie.

Literatur:

- Discher, D.E.; Eisenberg, A., „Review: Polymer Vesicles“, Science, **2002**, 297, 967-973
- Agrawal et al. Structural Characterization of PLA-PEO-PLA Solutions and Hydrogels: Crystalline vs. Amorphous PLA Domains; Macromolecules **2008**, 41, 1774-1784

3.5 AB-Blockcopolymerer mittels ROP in Schmelze

Wie schon oben diskutiert sind an den $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ -katalysierten ROP von Lactonen Hydroxyl-Komponenten als Initiatoren beteiligt. Dies ermöglicht u.a. die Synthese von linearen AB- und ABA- Blockcopolymeren durch Verwendung von mono- und difunktionellen Alkoholen. Durch Polymerisation einer zyklischen Lactons über $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ -Katalyse und einem Alkohol als Initiator kann ein Präpolymer mit einer funktionellen Hydroxyl-Endgruppe erhalten werden. Dieses kann wiederum eine weitere Polymerisation mit einem zweiten zyklischen Lacton initiieren. Diese Technik dient auch zur Herstellung von Sternpolymeren unter Verwendung eines multifunktionellen Initiators (Machen Sie sich Gedanken zur Herstellung eines Sternpolymers!)



Sequenzielle Blockcopolymerisation von ϵ -Caprolacton und Lactid

Wie hier dargestellt, wird zunächst mit der Polymerisation von ϵ -Caprolacton begonnen, welches anschließend zur Initiation der ROP von L-Lactid dient. Das zahlenmittlerer Molekulargewicht des Präpolymers kann durch Kalkulation der Intensitätsverhältnisse der OCH_2 - (4.05 ppm) zu den HOCH_2 -Methylenprotonen (3.65 ppm) im $^1\text{H-NMR}$ Spektrum ermittelt werden.

Polymersynthese: Präpolymer

- In einem Schlenkcolben werden 5 g ϵ -Caprolacton und unter Schutzgas 0,1 mol% (bezogen auf das Monomer) des Sn(Oct)_2 -Katalysators eingewogen, in Dichlormethan gelöst und Ethanol als Initiator hinzugefügt. Das Präpolymer soll etwa 1500 g/mol ergeben. Errechnen Sie sich den Polymerisationsgrad und die einzusetzenden Menge Ethanol.
- Die Mischung wird 24 h bei 110°C gerührt.
- Es wird in Dichlormethan gelöst, in Petrolether gefällt und im Vakuum getrocknet.

Polymersynthese: Copolymerisation

- Berechnen Sie anhand der NMR-Spektren den Polymerisationsgrad und das Molekulargewicht. Stimmt dies mit den eingesetzten Mengen überein?
- In einem Schlenkkolben werden 2 g des Präpolymers vorgelegt. Der Lactid-Block soll ebenfalls 1500 g/mol ergeben. Errechnen Sie sich die benötigten Mengen Katalysator und Initiator.
- Beschreiben Sie das NMR-Spektrum nach Copolymerisation mit L-Lactid.

Literatur:

Es wird empfohlen diese Literatur vor dem Versuch durchzugehen!

In't Veld, P.J.A.; Velner, E.M.; VanDeWitte, P.; Hamhuis, J.; Dijkstra, P.J.; Feijen; J. J. *Polym. Sci, Polym. Chem.* **1997**, *35*, 219.

Teil 3:

Modifikation von Biopolymeren

Im Rahmen dieses Praktikumsteils sollen zwei Themen bearbeitet werden. Neben einer allgemeinen Einführung zum Thema „Biopolymere“ werden in ersten Teil natürlich vorkommende Rohstoffe/Polymere isoliert und durch Modifikation ihre Eigenschaften verändert und untersucht. Anschließend werden hyperverzweigte Polyether, eine vielversprechende Klasse synthetischer biokompatibler Polymere, diskutiert und durch Derivatisierung in funktionelle Materialien überführt.

1 Einleitung

Unter der Modifikation von Polymeren versteht man die Anwendung von chemischen und/oder physikalischen Prozessen auf makromolekulare Substanzen. Häufig durchgeführte chemische Modifikationen sind z.B. Vernetzungen („crosslinking“) oder der Abbau/Einführung funktioneller Gruppen. Die Zugabe von Additiven zur erleichterten Verarbeitung oder zur Verbesserung der Oxidations- und Lichtbeständigkeit gehört zu den physikalischen Modifikationen.

Für den Begriff „Biopolymer“ gibt es keine geregelte allgemein gültige Definition. Eine Möglichkeit ist, sie nach ihrem Rohstoffursprung und ihrer potenziellen Abbaubarkeit zu klassifizieren. Ein Biopolymer ist also ein *Polymerwerkstoff*, der eine der folgenden Eigenschaften hinsichtlich seiner Beschaffenheit erfüllt: 1. Er besteht aus biobasierten (nachwachsenden) Rohstoffen, 2. Er verfügt über biologische Abbaubarkeit, 3. Er kann in biologisch relevanten Medien genutzt werden („biokompatibel“, z.B. medizinische Anwendungen). Ferner kann zwischen petrobasierten und biobasierten (biogenen) Polymeren unterschieden werden. Als Werkstoff erfüllen die Materialien die Bedingung, dass sie in technischen Prozessen für potenzielle Anwendungen genutzt und verarbeitet werden können. Eine Vielfalt an Biopolymeren findet sich in der Literatur beschrieben. Die Synthese und Anwendung dieser Polymere, ihre Charakterisierung hinsichtlich chemischer und physikalischer Eigenschaften sowie die gezielte Modifikation zur Optimierung bzw. Veränderung dieser Eigenschaften haben sich in den vergangenen Jahren zu einem sehr bedeutsamen Forschungsgebiet in der Grundlagenforschung und der Industrie entwickelt.

Dieser Praktikumsabschnitt beschäftigt sich mit Cellulose und Lignin, zwei biogenen Biopolymeren sowie dem hyperverzweigten Polyglycerin, einem Biopolymer, das hinsichtlich biomedizinischer Anwendungen Gegenstand aktueller Forschungsvorhaben ist.

Weiterführende Literatur:

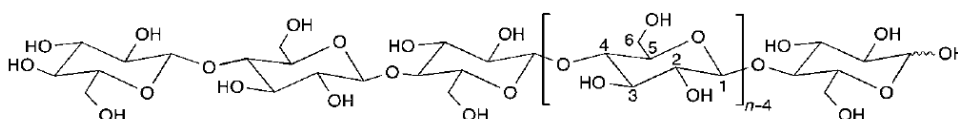
„Technische Biopolymere“, H.-J. Endres, A. Siebert-Raths, *Hanser-Verlag*, München **2009**.

1.1 Cellulose

Die Grundlagen der Zuckerchemie sind für die Kolloquien prüfungsrelevant. Bitte rekapitulieren Sie diese Thematik eigenständig.

Cellulose wird als chemischer Rohstoff schon seit über 150 Jahren verwendet, denn bereits 1870 wurde Cellulose mit Salpetersäure umgesetzt, um das erste thermoplastische Polymermaterial Celluloid im großen Maßstab herzustellen. Man sollte sich aber auch vor Augen führen, dass Cellulose bereits seit Tausenden von Jahren als Baumaterial zur Energiegewinnung oder zur Herstellung von Kleidung genutzt wird. Hermann Staudinger klärte in seinen Arbeiten ab 1920 die Polymerstruktur der Cellulose auf. Er erkannte, dass die Struktur, wie vorher angenommen, kein Aggregat von D-Glucose-Einheiten, sondern ein kovalent verknüpftes langkettiges Makromolekül ist. (Literatur: H. Staudinger, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 1920, 53, 1073). Mit der weiteren Untersuchung dieser Entdeckung an anderen Molekülen, begründete Staudinger damit die Polymerwissenschaften und erhält hierfür 1953 den Nobelpreis.

Cellulose (lat. *cellula* = kleine Zelle, kleine Klammer) besteht aus D-Glucose-Einheiten. Die Glucoseringe sind zueinander in β -Konfiguration angeordnet und die Bausteine sind in einer β -(1,4)-glycosidischen Bindung miteinander verknüpft. Man kann also von einer linearen Polymerarchitektur sprechen. Durch die β -(1,4)-glycosidische Bindung liegt jeder zweite Glucosering um 180° gedreht vor, um eine optimale Konformation der Kette zu ermöglichen, wobei die gestreckte Struktur durch Wasserstoffbrücken zwischen den benachbarten Ringen stabilisiert wird (Abbildung 1). Ihre enorme makroskopische Stabilität erhält Cellulose durch die Fähigkeit, mit den peripheren Hydroxylgruppen Wasserstoffbrücken zu anderen Cellulosemolekülen in einer parallelen Anordnung auszubilden.



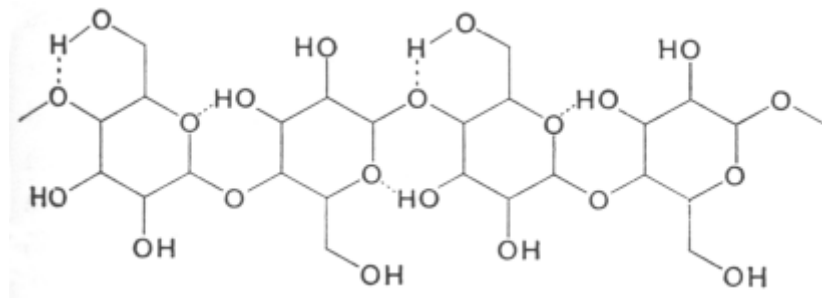


Abbildung 1 Struktur der Cellulose und Bildung intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen.

Cellulose ist nicht wasserlöslich (*warum?*) und die am häufigsten vorkommende organische Verbindung auf der Erde. Die Moleküle werden in der Plasmamembran gebildet und vernetzten untereinander zu fibrillären Strukturen. Die räumliche Anordnung der Cellulosefibrillen wird durch die Mikrotubuli gesteuert. Cellulose ist Bestandteil nahezu aller Zellwände von Pflanzen einschließlich grüner Algen und Pilze, wo sie in Form von Mikrofibrillen und Elementarfibrillen (Micellen) vorliegen (Abbildung 2).

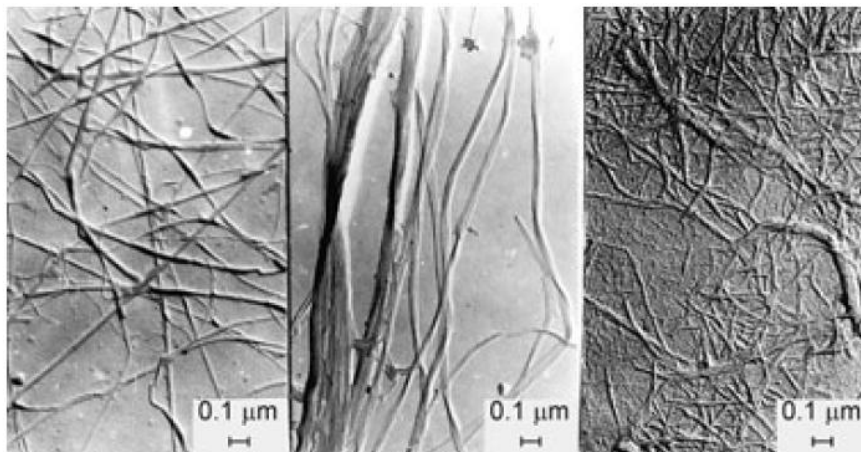


Abbildung 2: Elektronenmikroskopische Aufnahmen unterschiedlicher cellulosischer Mikrofibrillen. (Quelle: Klemm et al. *Angew. Chem.* 2005, 117, 3422)

Der Mensch besitzt keine Verdauungssysteme für ihren Abbau. Zusammen mit den Hemicellulosen (kurzkettige Cellulose), Pektin und Lignin ist Cellulose der Hauptbestandteil der Ballaststoffe in Lebensmitteln pflanzlicher Herkunft. Wiederkäuer können Cellulose und andere Polysaccharide im Pansen abbauen, da die Bindungen hier durch die spezielle

Mikroorganismen aufgeschlossen werden. Ähnliches gilt für Pferde und Wassergeflügel, bei welchen die mikrobielle Fermentation jedoch im Darm stattfindet.

Das Holz der Pflanzen besteht neben Cellulose zu ca. 36% aus Lignin (siehe nächster Abschnitt). Diese Kombination macht Holz besonders haltbar (*warum?*). Zu den weiteren Bestandteilen gehören Harzstoffe, Terpene und Tallöl. Jährlich werden ca. $7,5 \times 10^{10}$ Tonnen Cellulose gebildet, wobei der Cellulosegehalt unterschiedlicher Pflanzen deutlich variieren kann. So liegt der Cellulosegehalt der Pappel bei nur 53%, während man in der Baumwolle bis zu 95% Cellulose findet. Der durchschnittliche Polymerisationsgrad der Cellulose ist je nach Herkunft ebenfalls unterschiedlich und variiert z.B. zwischen 3300 (Fichtenzellstoff) und 150 000 (rohe Baumwolle).

Isolierte Cellulose besitzt sehr unterschiedlich lange Ketten (breite Molekulargewichtsverteilung). Chemische Reaktionen an Cellulose finden daher zuerst in Regionen geringer Ordnung statt und setzen sich unter günstigen Bedingungen bis zu den kritischen Regionen fort. Aus diesem Grund sind Maßnahmen zur Homogenisierung der Faserstruktur wichtig, um eine gleichmäßige Reaktivität zu gewährleisten. Veresterung und Veretherung von Cellulose führen zu großtechnisch genutzten Estern und Ethern der Cellulose. In der Bekleidungsindustrie wird Cellulose als Regeneratcellulosefaser (Viskose), Baumwollfaser und in Form von Leinen eingesetzt. Durch Alkylierung kann eine Reihe von Cellulosederivaten erhalten werden, die je nach spezifischer Modifikation quellbar und löslich sind, wodurch sich zusätzliche Anwendungsgebiete ergeben. Weitere Derivate und ihre Anwendungsgebiete sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1. Cellulosederivate und ihre Anwendungsgebiete.

<p>Carboxymethylcellulose (E461)</p>	<p>Inertes Binde- und Verdickungsmittel zur Konsistenzverbesserung bei vielen Lebensmitteln. Bei Trockenprodukten wird die Stabilität erhöht und die Rehydratisierbarkeit verbessert.</p> <p>Einsatzgebiet:</p> <p>Backwaren (Verzögerung der Stärkeretrogradation und damit des Altbackenwerdens), Kartoffelprodukte, Fleisch, Fisch, Mayonnaisen, Saucen, Fruchtmassen, Gelee, Fruchtsäfte, Bier, Wein, Eiscrème (Reduktion der Eiskristallbildung), Diätlebensmittel</p>
<p>Hydroxypropylcellulose (E463)</p>	<p>Stabilisator für Emulsionen</p>
<p>Hydroxypropylmethylcellulose (E464)</p>	<p>Backwaren, Fleisch, Fisch, Mayonnaisen, Saucen, Diätlebensmittel</p>
<p>Methylethylcellulose (E465)</p>	<p>Lässt sich zu stabilen Schäumen schlagen</p> <p>Einsatzgebiet:</p> <p>Kartoffelprodukte, Bier, Wein, Diätlebensmittel</p>
<p>Natriumcarboxymethylcellulose (E466)</p>	<p>Backwaren, Kartoffelprodukte, Fleisch, Fisch, Mayonnaisen, Saucen, Fruchtmassen, Gelee, Fruchtsaft, Bier, Wein, Eiscrème, Diätlebensmittel</p>

Weiterführende Literatur:

„Cellulose: Faszinierendes Biopolymer und nachhaltiger Rohstoff“ D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, A. Bohn; *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3422.

1.2 Lignin

Lignin (lat. *lignum*: "Holz") ist ein phenolisches Polymer, das aus unterschiedlichen heterogenen Monomerbausteinen aufgebaut ist. Der farblose Feststoff wird in die pflanzliche Zellwand eingelagert und bewirkt dadurch die Verholzung der Zelle (Lignifizierung). Lignin ist neben der Cellulose der häufigste organische Stoff der Erde.

Die Erforschung seiner exakten chemischen Struktur stellt Chemiker seit über 150 Jahren vor große Herausforderungen. Die wichtigsten Erkenntnisse über die Struktur und Bildung des Holzes der Kiefer (*pinus sylvestris*), die immer wieder als Prototyp des Gymnospermenholzes herangezogen wird, stammen von Karl Sanio aus dem Jahr 1874. Ergänzt wurden die Befunde im 20. Jahrhundert durch Untersuchungen des amerikanischen Botanikers Bailey (1954), sowie der deutschen Chemiker Freudenberg und Knof (1957). Innerhalb dieses Zeitraums konnte der grundlegende Aufbau des Ligninmoleküls geklärt werden. Wegen der enormen Komplexität des Lignins bestehen jedoch bis heute zahlreiche Unklarheiten bezüglich der Entstehung, Struktur, Aufbau, Vorkommen und besonders möglicher kommerzieller Anwendungen des Lignins. Obwohl die Anordnung der einzelnen Komponenten im Polymer durch diverse analytische Methoden untersucht wurde, ist die Molekülstruktur bis heute noch nicht vollständig ergründet worden. Lignin kann als höhermolekularer Abkömmling der Phenylpropanoide aufgefasst werden, der je nach Holzart, aus Strukturen zusammengesetzt ist, welche sich auf Cumarylalkohol, Coniferylalkohol oder Sinapylalkohol zurückführen lassen. Das Lignin verschiedener Holz- bzw. Pflanzenarten (Gräser, Laub- oder Nadelbäume) unterscheidet sich durch den prozentualen Anteil der Alkohole. Die Bestandteile vernetzen in vielfältiger Form miteinander (Ether- und C-C-Bindungen) und bilden ein stabiles dreidimensionales Netzwerk (Abbildung .3).

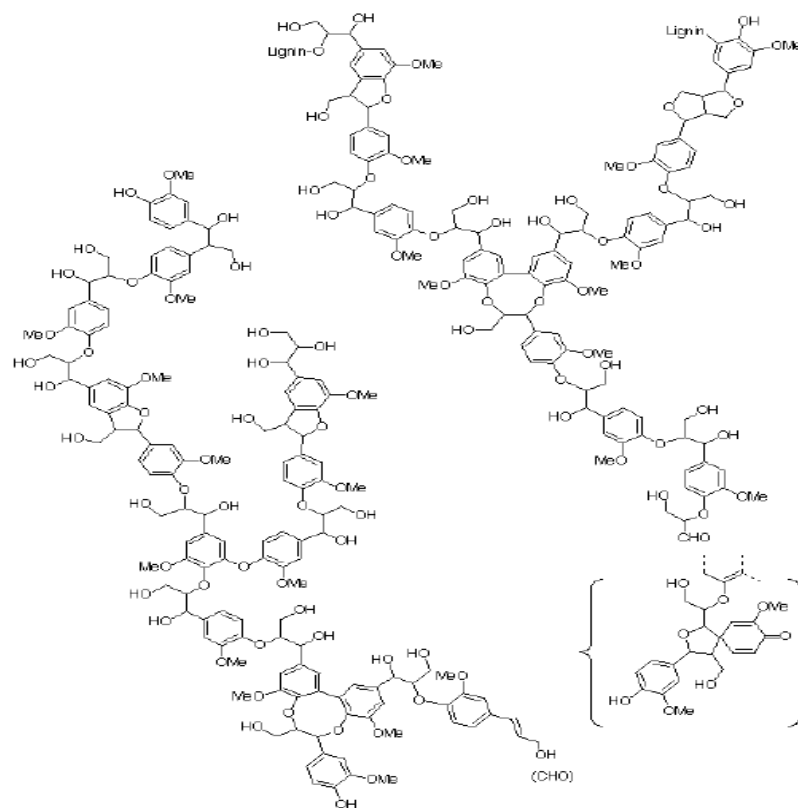


Abbildung 3 Ligninmodell nach Freudenberg (1957).

Lignin ist einer der wichtigsten Bestandteile holzartiger Pflanzenteile, da zwischen 25 und 35% des Trockengewichtes von Holz aus Lignin bestehen. Während Cellulose von allen Pflanzen gebildet wird, treten lignifizierte Zellwände nur bei an Land lebenden Pflanzen auf. Durch das Lignin können sie große aufrechte Formen annehmen und gleichzeitig sorgt das Lignin für die Bildung stabiler Kanäle zur Leitung wässriger Lösungen durch die Pflanzen.

Glasser schlug 1980 ein Modell vor, nach welchem Lignin als Schicht vorliegt, die von den Pflanzen abgelagert wird, um verstärkte und straff gespannte Fasern aufzubauen, die durch Quervernetzung eine Starrheitskomponente erhalten. Dieses Modell wird mittlerweile auch durch rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen unterstützt.

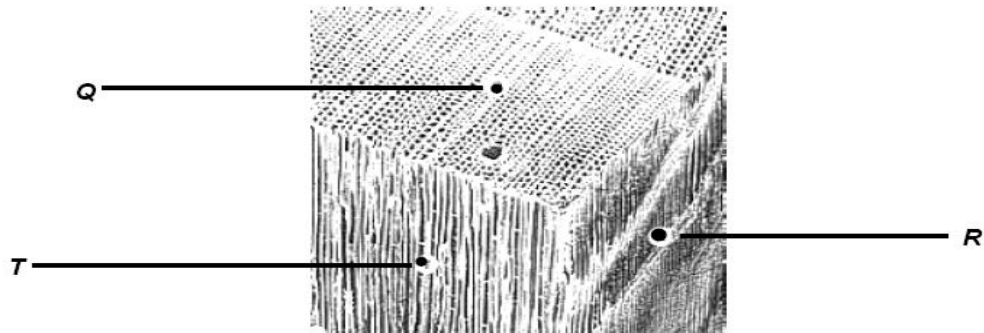


Abbildung 4 Beispiel für ein Gymnospermenholz: Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme. Aus dem Blockdiagramm geht die Beziehung zwischen Quer-, Radial- und Tangentialschnitten (Q, R, T) hervor.

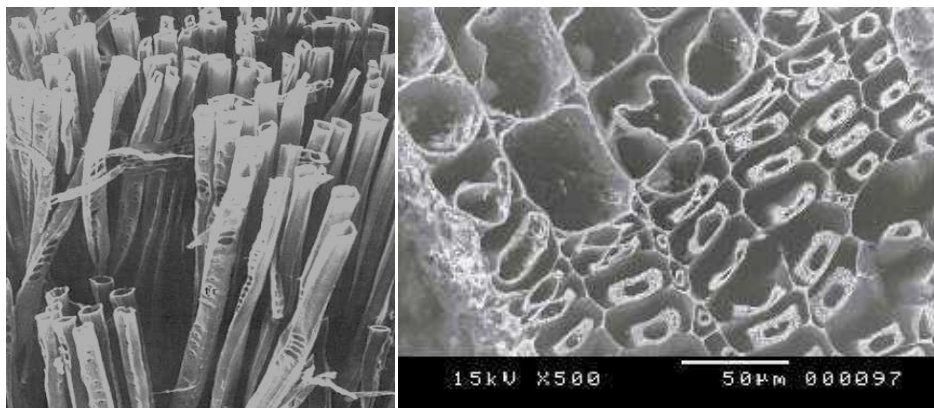


Abbildung 5 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen einer Weißfichte nach einem enzymatischen Aufschluss zur Entfernung aller Holzinhaltsstoffe bis auf Lignin.

Große Mengen an modifiziertem Lignin fallen industriell als Nebenprodukt bei der Papierherstellung an. Als nachwachsender Rohstoff, der neben Cellulose und Chitin zu den häufigsten Molekülen der Erde gehört, besteht großes Interesse Lignin als Werkstoff zu verwenden. Beispielsweise ist es ein vielversprechender Brennstoff mit hohem Energiegehalt oder kann in modifizierter Form als Ligninsulfonsäure in der Bauindustrie genutzt werden. Die Isolierung von unveränderten Ligninpolymeren und deren gezielte Weiterverarbeitung stellt aber bis heute ein großes Problem dar, sodass das volle Potenzial dieses Polymers bei weitem noch nicht voll genutzt werden kann.

Weiterführende Literatur:

“Lignin Chemistry: Past, Present and Future” E. Adler; *Wood Sci. Technol.* **1977**, *11*, 169.

1.3 Hyperververzweigte biokompatible Polyether

Verzweigte Architekturen sind ein vielgenutztes Konzept, welches in allen Größenmaßstäben der Natur zu finden ist.

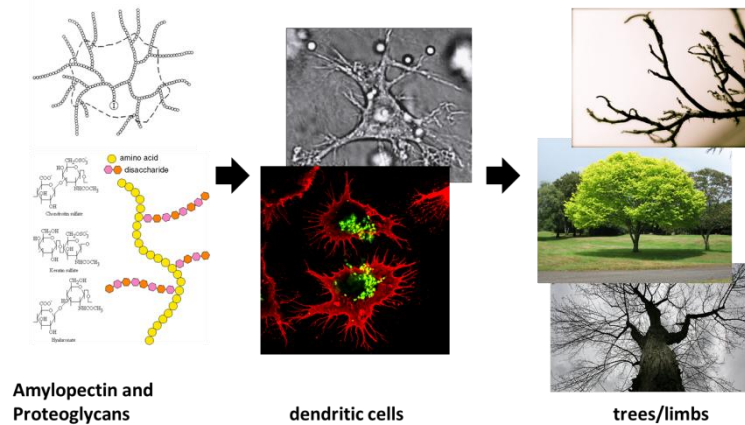


Abbildung 6 Verzweigte Architekturen in der Natur.

Auch im Bereich der synthetischen Polymerchemie sind die verzweigten Strukturen eine etablierte Architekturklasse. Abbildung 7 zeigt einige grundlegende Strukturkonzepte im Bereich der Makromoleküle und den Zeitpunkt der Entdeckung bzw. Kommerzialisierung ihrer ersten Produkte.

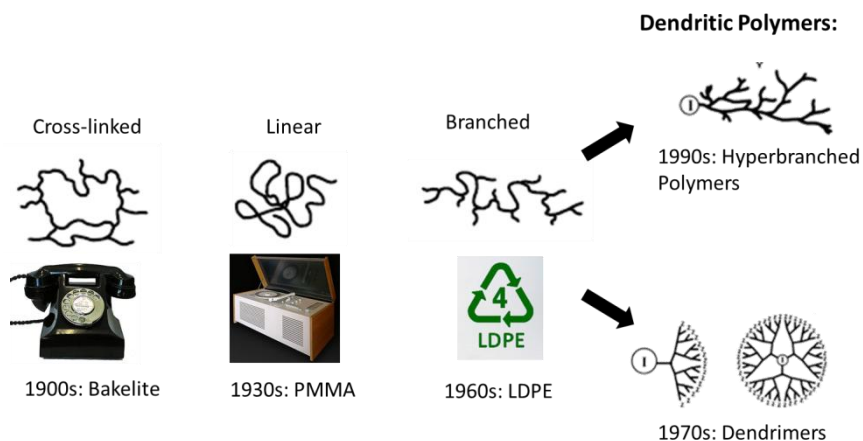


Abbildung 7 Architekturklassen im Bereich der synthetischen Polymere.

Bei den dendritischen (griech. *dendros*: Baum) Polymeren unterscheidet man die perfekt verzweigten Dendrimere und die statistisch verzweigten, sog. hyperverzweigten Polymere. Dendrimere vereinigen aufgrund ihrer Verzweigungen, ihrer hochsymmetrischen Gestalt sowie der großen Anzahl modifizierbarer funktioneller Gruppen an der Oberfläche und eines

abgeschirmten Innenraums verschiedene höchst interessante Eigenschaften. Ihre Darstellung erfolgt jedoch über eine Vielzahl aufwendiger Synthese- und Aufreinigungsschritte, was insbesondere bei höheren Molekulargewichten das Anwendungspotential erheblich limitiert. Aus diesem Grund haben hyperverzweigte Polymere als Alternative in den letzten Jahrzehnten beträchtlich an Popularität gewonnen.

Hyperverzweigte Polymere können vergleichsweise bequem über eine oder wenige Synthesestufen hergestellt werden, wenn keine monodisperse und perfekt (verzweigte) Struktur für eine Anwendung benötigt wird. Im Bereich der kommerziell erhältlichen linearen Polymere, die in Alltagsanwendungen zu finden sind, sind für die Produkteigenschaften in vielen Fällen keine perfekte Definiertheit, also enge Molekulargewichtsverteilung von Nöten. In medizinischen Anwendungen sind jedoch definierte Molekulargewichte und enge Molekulargewichtsverteilungen wichtig, da nur so klare Struktur-Wirkungs-Zusammenhänge erstellt werden können.

In gleicher Weise wie bei den Dendrimeren werden die chemischen und physikalischen Eigenschaften hyperverzweigter Polymere von der Natur ihrer Endgruppen dominiert. Das hohe Maß an Verzweigung ergibt im Vergleich zu chemisch analogen linearen Strukturen niedrigere Viskositäten und einem amorphen Charakter (*warum?*). Ihre makroskopische Erscheinungsform ist nur von der Glasübergangstemperatur (T_g) abhängig. Im Fall niedriger T_g (kleiner als Raumtemperatur) liegen ölige Verbindungen vor, während Substanzen mit hohem T_g fest und spröde sind.

Informieren Sie sich selbstständig über die Grundlagen der Glasübergangstemperatur von Polymeren und ihre experimentelle Bestimmung mittels der DSC (Differential Scanning Calorimetry).

Die klassische Variante zur Darstellung hyperverzweigter Polymere ist die Polykondensation von Monomeren des AB_m -Typs. Hier können nur A und B Gruppen eine Verknüpfung eingehen, wobei beim Einbau jedes Monomers $m-1$ neue B-Gruppen entstehen. Basierend auf diesem Konzept wurde beispielsweise Mitte der 1990er Jahre die sogenannte „Self-Condensing Vinyl Polymerization“ (SCVP) vorgestellt (Literatur: Freché et al., Science 1995, 269, 1080). Diese Synthesestrategien ermöglichen zwar die Darstellung einer großen Vielfalt

von hypervverzweigten Polymeren, führen jedoch in der Praxis oftmals zu breiten Molekulargewichtsverteilungen mit hohen Polydispersitäten, welche z.B. für medizinische Anwendungen unerwünscht sind.

Ein anderer Ansatz, die ringöffnende Verzweigungspolymerisation (*engl.*: ring-opening multibranching polymerization, ROMBP), nutzt spezielle zyklische Monomere. Diese Monomere werden häufig als „latente AB_m -Monomere“ bezeichnet, da die verzweigende B-Gruppe erst nach dem Einbau des Moleküls zur Verfügung gestellt wird (siehe Abbildung 8).

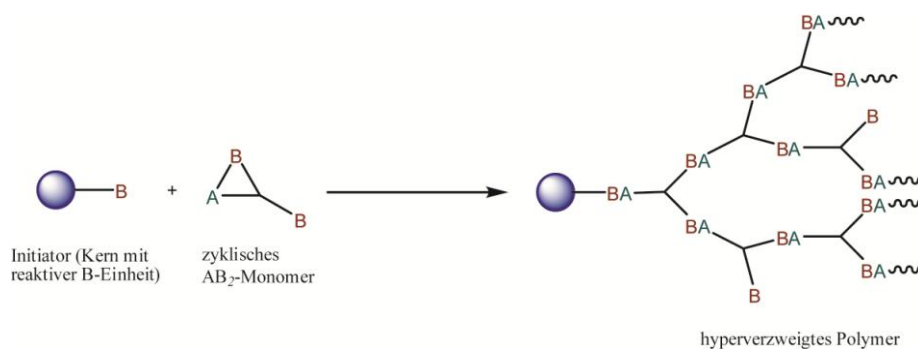


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Prinzips der ringöffnenden Verzweigungspolymerisation (ROMBP).

Solche über Ringöffnung verlaufenden verzweigenden Polymerisationen können sowohl anionisch, kationisch wie auch katalytisch mit einer Vielzahl an Monomeren durchgeführt werden und ermöglichen oftmals bei Verwendung eines geeigneten Startermoleküls eine erheblich verbesserte Kontrolle über das Molekulargewicht und die Polydispersität (meist $< 1,5$).

Welche experimentellen Methoden können zur Bestimmung der Molmassen und Molekulargewichtsverteilungen von Polymeren genutzt werden? Was sind die Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden?

Das zyklische r AB_2 -Monomer Glycidol mit seinem hochgespannten Oxiranring kann durch Verwendung eines nukleophilen Initiators, z.B. eines Alkoholats, anionisch polymerisiert werden. Durch den „Trick“ der langsamen Monomerzugabe im Verlauf der Reaktion, lässt sich die Polymerisation gut kontrollieren und Nebenreaktionen werden unterdrückt.

Welche Nebenreaktionen können bei der Darstellung von hypervverzweigten Polymeren ausgehend von AB_m -Monomeren typischerweise auftreten?

Durch den intra- und intermolekularen Protonenaustausch im Verlauf des Kettenwachstums erhält man einen hochverzweigten Polyether (Literatur: Sunder et al., *Macromolecules* 1999, 32, 4240). Das gebildete Polymer enthält statistisch verteilt verzweigte (dendritische), verschiedene lineare und terminale Wiederholungseinheiten sowie etliche Hydroxylgruppen innerhalb des Moleküls und in der Peripherie, die für weitere Derivatisierungen zur Verfügung stehen (Abbildung 9). Bei genauerem Hinsehen erkennt man, dass die Wiederholungseinheiten der Struktur des Glycerins entsprechen. Daher nennt man dieses Polymer hypervverzweigtes Polyglycerin (*engl.*: hyperbranched polyglycerol, *hbPG*).

Verdeutlichen Sie sich anhand des Reaktionsmechanismus die Ausbildung der unterschiedlichen Wiederholungseinheiten bei der anionischen Polymerisation von Glycidol.

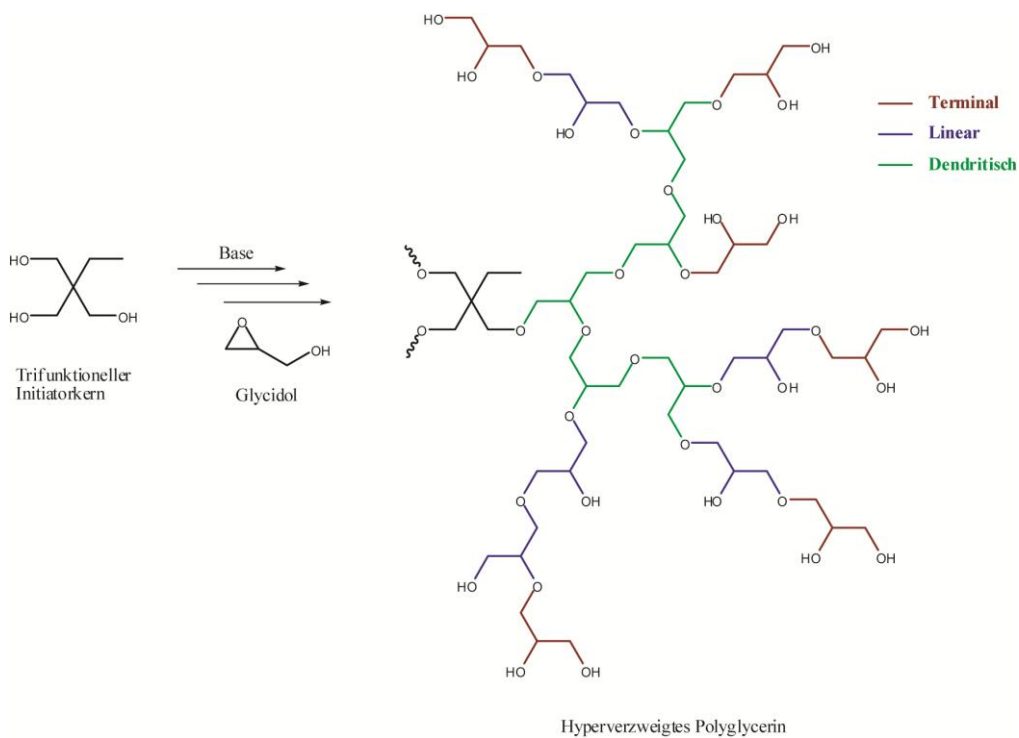


Abbildung 9: Synthese von hypervverzweigtem Polyglycerin durch anionische ROMBP von Glycidol. Die unterschiedlichen möglichen Wiederholungseinheiten des Polymers sind farblich gekennzeichnet.

Mit seinem Polyether-Grundgerüst besitzt *hbPG* ein hohes Maß an struktureller Analogie zu Poly(ethylenglycol) (PEG). PEG ist aufgrund seiner erwiesenen Biokompatibilität für verschiedene pharmazeutische, biomedizinische und auch kosmetische Anwendungen im Einsatz. Für *hbPG* konnte die hohe Biokompatibilität ebenfalls nachgewiesen werden, was aufgrund der ähnlichen Strukturelemente nicht besonders verwunderlich ist. Im Fall des hochverzweigten *hbPG* stehen aber mehr funktionelle Gruppen für Derivatisierungen oder für die Konjugation mit biologisch relevanten Molekülen zur Verfügung („Multivalenz“), im Vergleich mit nur zwei Endgruppen des linearen PEG.

Durch gezielte Modifikation der vielen Hydroxylgruppen können nicht nur die chemischen, sondern auch die physikalischen Eigenschaften, wie Löslichkeit und Viskosität gezielt beeinflusst werden. Durch partielle Veresterung des hochpolaren Polyglycerins mit langkettigen Carbonsäurederivaten können amphiphile Architekturen mit einer Kern-Schale-Struktur erhalten werden. Diese inversen unimolekularen Mizellen könnten zukünftig z.B. zum geschützten Transport hydrophiler Gastmoleküle, z.B. Arzneistoffe (*engl.*: drug delivery), genutzt werden (Abbildung 10).

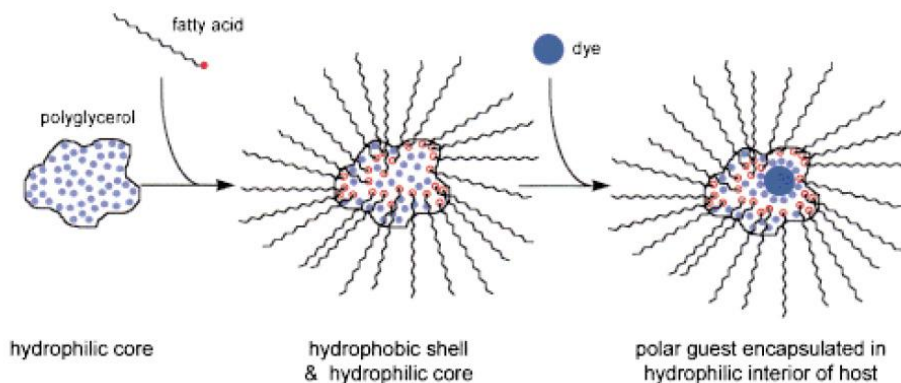


Abbildung 10 Synthese von inversen unimolekularen Mizellen durch partielle Veresterung von *hbPG* und Aufnahme eines hydrophilen Gast-Moleküls (Quelle: Sunder et al.: *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3552.).

Weiterführende Literatur:

“Hyperbranched Polymers: From Synthesis to applications” C. Gao, D. Yan; *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 28, 183.

“Hyperbranched Polyglycerols: From the Controlled Synthesis of Biocompatible Polyether Polyols to Multipurpose Applications” D. Wilms, S.-E. Stiriba, H. Frey; *Acc. Chem. Res.* **2010**, 43, 129.

“Dendritic Polyglycerols for Biomedical Applications” M. Calderon, M. A. Quadir, S. K. Sharma, R. Haag; *Adv. Mater.* **2010**, 22, 190.

“Controlled Synthesis of Hyperbranched Polyglycerols by Ring-Opening Multibranching Polymerization” A. Sunder, R. Hanselmann, R. Mülhaupt, H. Frey; *Macromolecules* **1999**, 32, 4240.

2 Experimenteller Teil

2.1 Cellulose-Aufschluss

Geräte: Rundkolben (250 ml), Rückflusskühler mit Trockenrohr, Ölbad oder Heizpilz, Magnetrührer, Becherglas (400 ml), Nutsche.

Chemikalien: Feine Eichenhobelspäne (kein Sägemehl) oder Stroh, Eisessig, konzentrierte Salzsäure

Durchführung: Ca. 5 g sehr feines Stroh werden in einer Mischung von 65 mL Eisessig und 20 mL konzentrierter Salzsäure unter Rückfluss für mindestens eine Stunde gekocht. Dabei löst sich das Stroh auf und bildet eine schwarze Reaktionslösung. Je länger die Chemikalien einwirken, desto besser gelingt der Aufschluss. Anschließend lässt man die schwarzbraune Suspension abkühlen. Das Gemisch wird ab filtriert und anschließend noch mit etwas Essigsäure nachgespült. Die braun-schwarze Zellstoffplatte (Rohcellulose) aus der Nutsche wird für Versuch 2.2 aufbewahrt. Im Filtrat befinden sich nun gelöstes Lignin, Harzsäuren und weitere Begleitstoffe. Das Filtrat wird auf 10 mL eingeeengt und ca. 100 mL Wasser hinzugefügt. Hierbei fällt das Lignin aus, welches abfiltriert und anschließend getrocknet wird.

2.2 Bleichen von Roh-Cellulose

Geräte: Becherglas (500 mL), (2 l Becherglas als Reserve, falls Aufschäumen zu stark wird),
Magnetrührer, Rührfisch

Chemikalien: Rohcellulose (aus Versuch 2.1), Natronlauge (w = 10%), Wasserstoffperoxid
(w = 30%).

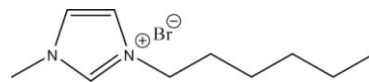
Durchführung: Etwa 0,5 g der braunen Roh-Cellulose (aus Versuch 2.1.) werden in 30 mL
Natronlauge (10 wt%) auf 70-80 °C erhitzt und anschließend 30 mL 30%ige
Wasserstoffperoxidlösung langsam zugetropft. (Vorsicht! Die Mischung schäumt nach kurzer
Zeit stark auf.) Danach wird die Reaktionsmischung mit etwas Wasser gespült. Die Cellulose
sollte nun fast farblos und feinfaserig sein.

2.3 Lösung von Cellulose in einer ionischen Flüssigkeit

Geräte: Becherglas, Rührfisch, Heizplatte, Destillationsapparat.

Chemikalien: Watte, 1-Hexyl-3-methylimidazoliumbromid, Chloroform

Durchführung: Vermengen Sie ca. 5 mL der ionischen Flüssigkeit 1-Hexyl-3-methylimidazoliumbromid (siehe Abbildung) mit einigen Milligramm herkömmlicher Watte. Erhitzen Sie das Gemisch im Becherglas für 30 min unter Rühren auf 120 °C (Beobachtung?). Geben Sie anschließend 100 mL Chloroform zu und schütteln Sie durch (Beobachtung?).



Filtern Sie und destillieren Sie anschließend das Chloroform ab. Erwärmen Sie die zurückbleibende ionische Flüssigkeit auf ca. 80 °C, um sie anschließend leichter in den Sammelbehälter zu überführen.

Fragen zum Versuch (im Protokoll beantworten):

- Was versteht man unter einer ionischen Flüssigkeit und worauf beruht deren Lösungsvermögen?
- Worin liegen in der Praxis die entscheidenden Nachteile im Vergleich zu herkömmlichen Lösungsmitteln?
- Worin besteht aus chemischer Sicht der wesentliche Unterschied dieses Versuchs im Vergleich zu einem Aufschlussverfahren?

Weiterführende Literatur:

“Ionic Liquids in Synthesis” P. Wasserscheid, T. Welton; *Wiley-VCH*, 2003.

2.4 Acetylierung von Cellulose

Geräte: 250 mL Erlenmeyer-Kolben, 1 l Becherglas, Büchnertrichter, Saugflasche, Glasstab, Wasserbad

Chemikalien: Baumwolle, konz. Schwefelsäure, Eisessig, Essigsäureanhydrid.

Durchführung: 5 g Baumwolle (Watte oder geschreddertes Papier) werden mit einer Lösung aus 1,5 mL konz. Schwefelsäure und 100 mL Eisessig in einem 250 mL Erlenmeyer-Kolben bedeckt (evtl. mehr Säuregemisch nötig). Je nach verwendetem Filterpapier bzw. Viskose kann die benötigte Menge Eisessig variieren. In jedem Fall muss die Cellulose bedeckt sein, damit die glycosidischen Bindungen gebrochen werden können. Die Lösung wird mit einem Glasstab gerührt. Die Reaktionsmischung wird eine Stunde stehen gelassen.

Danach gibt man 75 mL Essigsäureanhydrid und 40 mL Eisessig hinzu. Der Kolben wird in ein Wasserbad gestellt und auf 50 °C erhitzt. Die Lösung wird so lange stehen gelassen (max. ein Tag) bis sich die Cellulose aufgelöst hat. Falls sich nicht alles gelöst hat, werden die festen Bestandteile abfiltriert. 25 mL Eisessigsäure, 60 °C warm, werden vorsichtig unter Rühren in die Reaktionsmischung gegeben, um den Überschuss an Essigsäureanhydrid zu vernichten. Die Lösung wird für ca. 30 min auf 60 °C erhitzt und anschließend in ein 1 l Becherglas überführt. Es werden 25 mL Wasser vorsichtig unter Rühren zugegeben. Nach der Zugabe werden nochmals 400 mL Wasser zugegeben, damit die Acetatcellulose als farbloser Feststoff ausfällt.

Das Produkt wird über einen Büchnertrichter filtriert, bevor mit etwas Wasser gewaschen und im Exsikkator getrocknet wird. Der Teil des Feststoffs wird in so wenig wie möglich Dichlormethan aufgenommen und in eine Form (z.B. Becherglas oder Kristallisierschale, je nach Menge der Lösung) geschüttet. Während der Verdunstung entsteht eine sehr spröde, milchige, leicht gelbe Folie.

Ausbeute: milchiger, leicht gelber Feststoff; ca. 2,6 g

2.5 Nachweis von Lignin im Papier

Durchführung:

A) Stellen Sie durch langsames Zutropfen von schwefliger Säure zu wässriger Fuchsinlösung Schiff'sches Reagenz her (bis zur Entfärbung). Geben Sie einige Tropfen der farblosen Lösung auf verschiedene Papiersorten (Recycling-Papier, Pappe, Hochglanzpapier...). Lignin färbt sich nach einigen Minuten violett.

B) Das abgetrennte Lignin aus dem Holzaufschlussprozess wird mit Hilfe des IR-Spektrometers analysiert (Assistent).

Fragen:

- a) Welche charakteristischen Gruppen liegen im Lignin Molekül vor und wieso zeigen diese Gruppen IR-Aktivität?
- b) Wie ist ein IR-Spektrometer aufgebaut?
- c) Worauf ist das häufig auftretende Vanillearoma von im Barriquefass gereiftem Wein zu erklären?

2.6 Veresterung von hyperverzweigtem Polyglycerin

Geräte: 250 mL Rundkolben, Rückflusskühler, Destillationsapparatur, Scheidetrichter.

Chemikalien: *hbPG* (MW=5000 g/mol), Pyridin, Essigsäureanhydrid, Chloroform, MgSO₄.

Durchführung: A) 1,0 g *hbPG* mit einem Molekulargewicht von 5.000 g/mol wird in 70 mL einer 1:1 Mischung aus Pyridin und Essigsäureanhydrid gelöst und für 90 min unter Rückfluss erhitzt. Pyridin und überschüssiges Essigsäureanhydrid werden anschließend unter Vakuum abdestilliert. Der Rückstand wird in 200 mL Chloroform gelöst und dreimal mit 150 mL 1M HCl extrahiert (oder häufiger, falls die organische Phase noch nach Pyridin riecht). Die organische Phase wird über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Filtrieren wird das Chloroform abdestilliert und das Produkt als gelbliches Öl erhalten. Ausbeute: ca. 1,5 g.

B) Vergleichen Sie das *hbPG*-Acetat mit dem eingesetzten *hbPG* hinsichtlich optischer Erscheinung, Viskosität und Löslichkeit in a) Wasser, b) Methanol, c) Diethylether und d) Chloroform.

C) Nach Trocken im Vakuum werden zur Aufnahme eines ¹H-NMR-Spektrums ca. 80 mg Polyglycerinacetat in 0,7 mL deuteriertem Chloroform gelöst und die Lösung vollständig in ein NMR-Röhrchen überführt. Außerdem werden dem Assistenten ca. 20 mg des Produkts für die Aufnahme von DSC-Kurven ausgehändigt. Alle Messdaten sollen dann im Protokoll diskutiert werden.

Fragen zum Versuch (im Protokoll beantworten):

- a) Was ist der *Unterschied zwischen Verzweigung (hyperverzweigt und dendritisch) und Vernetzung?*
- b) Wie kann unter Verwendung eines geschützten Monomers lineares Polyglycerin mittels anionischer Ringöffnungspolymerisation in zwei Reaktionsschritten erhalten werden kann
- c) Wie kann die Anzahl der Hydroxylgruppen des *hbPG* anhand des angegebenen Molekulargewichts bestimmt werden?
- d) Wie kann anhand des ^1H -NMR Spektrum das Molekulargewicht des *hbPG* berechnet werden? Bestimmen sie außerdem den Funktionalisierungsgrad von *hbPG*-Acetat!

Teil 4:

Silicone



1 Einleitung

Polysiloxane sind Makromoleküle in denen die Siliziumatome durch Sauerstoff verbunden sind, während die anderen zwei Valenzen durch organische Reste ersetzt werden. Dieser Aufbau der teils organischer, teils anorganischer Natur ist gibt den Siliconen ihre besonderen Eigenschaften. Besonders wichtig ist der synergistische Effekt des ionischen Bindungsanteils und des partiellen Doppelbindungscharakters (wie kommt dieser zustande?), welcher in einer hohen Si-O Dissoziationsenergie von $108 \text{ kcal mol}^{-1}$ resultiert.

(Welche weiteren Eigenschaften zeichnen die Si-O-Bindung aus?)

Der Begriff „Silicon“ ist historischen Ursprungs und entstand aus der Erwartung, eine dem Kohlenstoff vergleichbare Silizium-Chemie entwickeln zu können (*Silicon* als Analogon zum *Keton*). Eine treffendere Bezeichnung für die Gruppierung Si–O–Si ist der Ausdruck *Siloxan*. Somit sind die *Silicone* korrekterweise als *Polysiloxane* zu bezeichnen. Es hat sich eingebürgert, den Ausdruck *Silicon* vor allem im Zusammenhang mit technischen Anwendungen von *Polysiloxanen* zu verwenden.

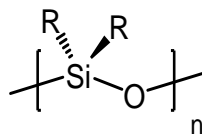


Abbildung 1. Struktur eines Polysiloxans.

1.1 Synthese

Unterschiedliche funktionalisierte Silane können als Ausgangsmaterialien zur Darstellung von Polysiloxanen verwendet werden. Die Alkylhalogensilane haben als Präkursoren für die Herstellung von Siliconen technische Bedeutung erlangt und werden durch Einwirkung von Methylchlorid auf Silizium bei 350 °C in Gegenwart von Kupfer als Katalysator (2 bis 6 %) und Zink als Promotor (0,05 bis 0,5 %) gewonnen (Müller-Rochow Direktsynthese).

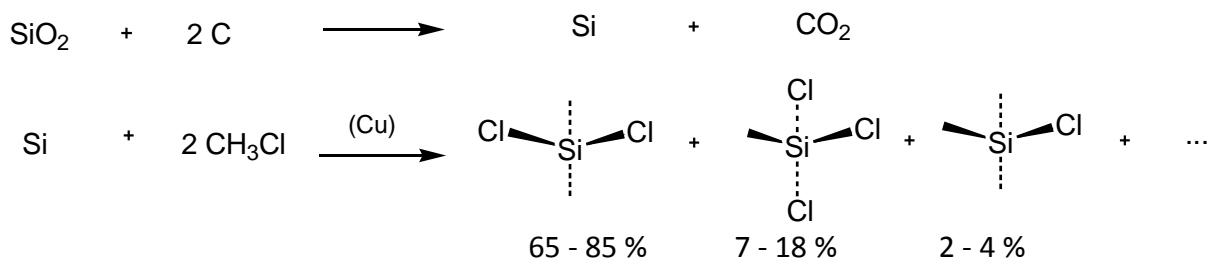


Abbildung 2. Müller-Rochow Direktsynthese von Chlormethylsilanen.

In modernen Reaktoren können bis zu 40.000 t Rohsilane hergestellt werden. Silizium, Kupferkatalysator, und Zinkpromotoren werden mit Methylchlorid in Fließbett-Reaktoren bei Überdruck umgesetzt. Diese Reaktoren bestehen aus mehrere Meter hohen, zylindrischen Rohren mit einigen Metern Durchmesser.

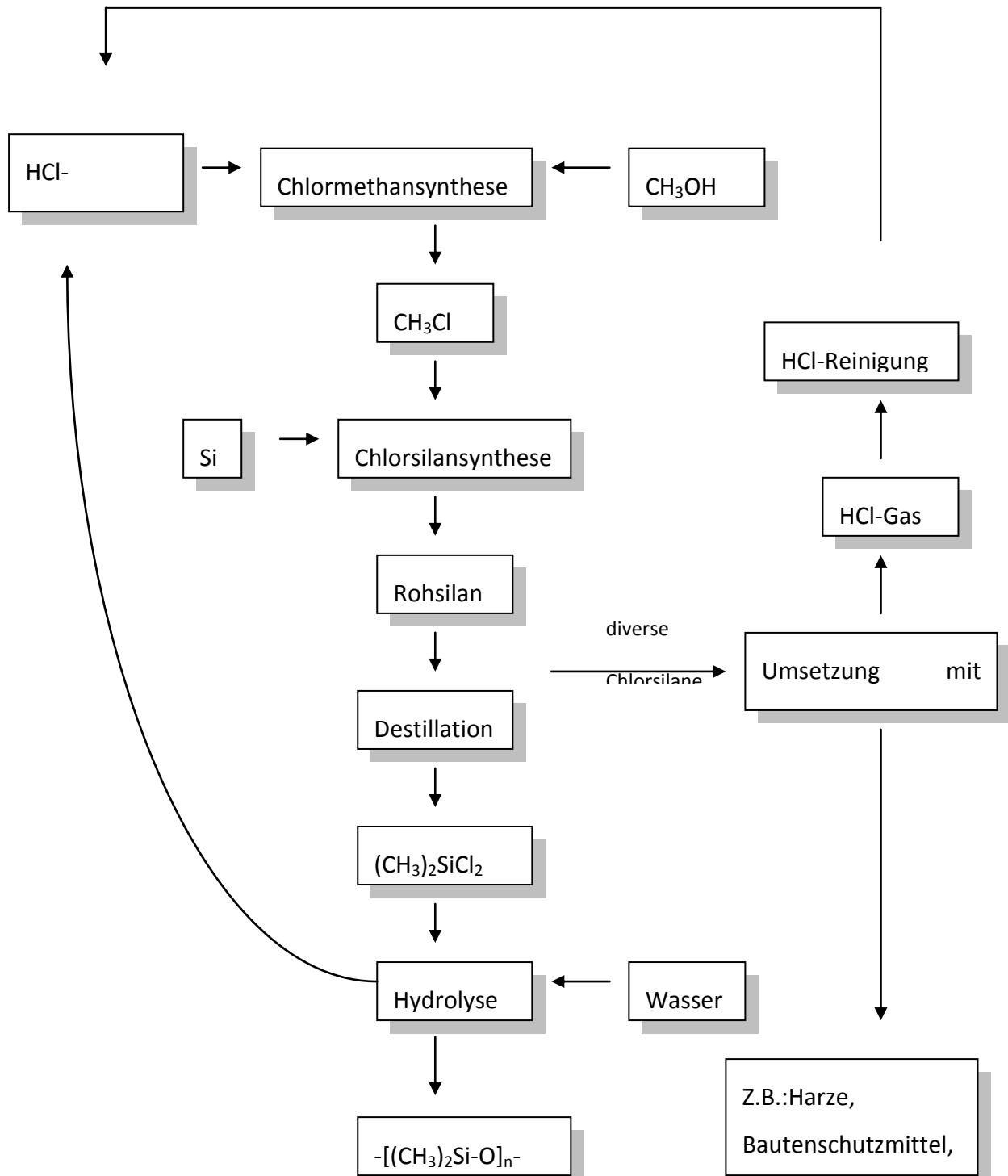


Abbildung 3. Schematische Darstellung der industriellen Siliconherstellung: Im ersten Schritt wird Methanol mit HCl zu Chlormethan umgesetzt. Anschließend gewinnt man durch Reaktion von Chlormethan mit Silizium ein Gemisch von Chlorsilanen, die destillativ getrennt werden. Dichlordimethylsilan kann durch Hydrolyse in Polydimethoxysiloxan überführt werden. Das entstehende HCl-Gas wird im [Kreislauf](#) geführt und mit Methanol wieder zu Chlormethan umgesetzt.

Die Alkylhalogensilane werden zuerst zu Silanolen hydrolysiert, welche rasch polykondensieren. In diesen Hydrolyseprodukten findet man nicht nur lineare Polysiloxane sondern auch cyclische Oligosiloxane (3 bis 9 -Si-O- Einheiten). Diese können unter geeigneten Reaktionsbedingungen das Hauptprodukt bilden.

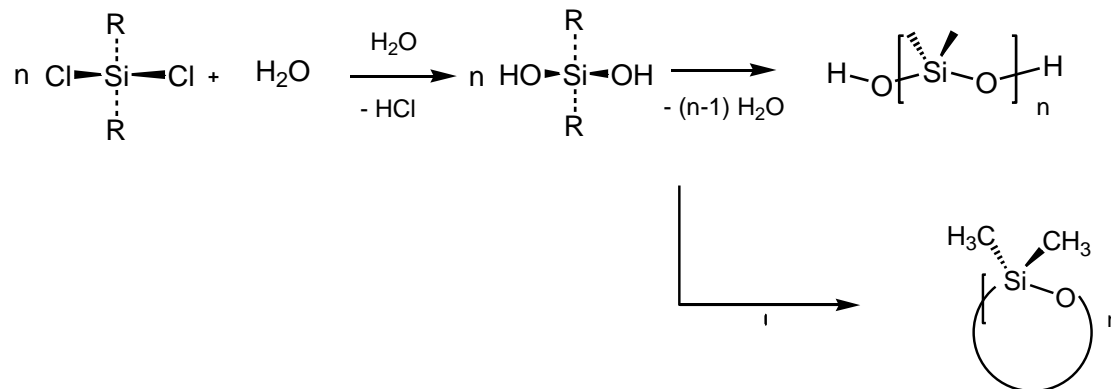


Abbildung 4. Hydrolyse von Chlorsilanen und folgende Kondensation zu linearen und zyklischen Polysiloxanen.

Polysiloxane mit hohen Molekulargewichten sind durch kationische (z.B. mit Lewis Säuren) oder anionische (z.B. mit Alkalihydroxiden) Ringöffnungspolymerisation des zyklischen Octamethylcyclotetrasiloxans (OMCTS) zugänglich. Durch anionische Initiierung dargestellte Polysiloxane haben erheblich höhere Molekulargewichte als die durch kationische Polymerisation erhaltenen (*warum?*). Besondere technische Bedeutung hat die anionische Polymerisation mit Kaliumhydroxid als Initiator erlangt, das bei 140 °C schon in sehr geringen Mengen (3-10 ppm) wirksam ist. Es bildet mit OMCTS durch Ringöffnung zunächst ein Kaliumsiloxanolat, welches dann im Kettenwachstumsschritt mit weiteren Siloxanen reagiert. Der Kettenabbruch kann z.B. mit Trimethylsiloxy-Gruppen oder Wasser erfolgen. Cyclische Polysiloxane und Hexamethyldisiloxane können unter saurer Katalyse und bei Raumtemperatur zu linearen Polymethylsiloxanen equilibriert werden. Die anionisch-ringöffnende Siloxan-Polymerisation liefert Polymere mit deutlich engeren Molmassenverteilungen als die kationische Siloxanpolymerisation und die Polykondensation.

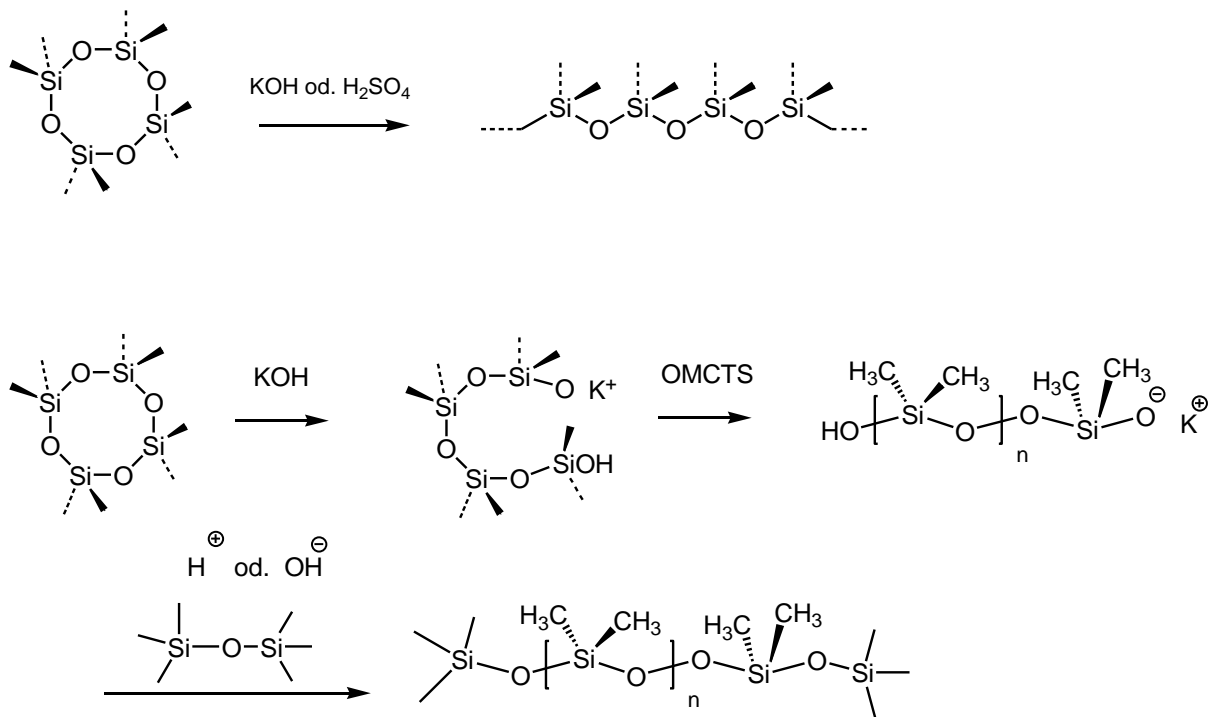
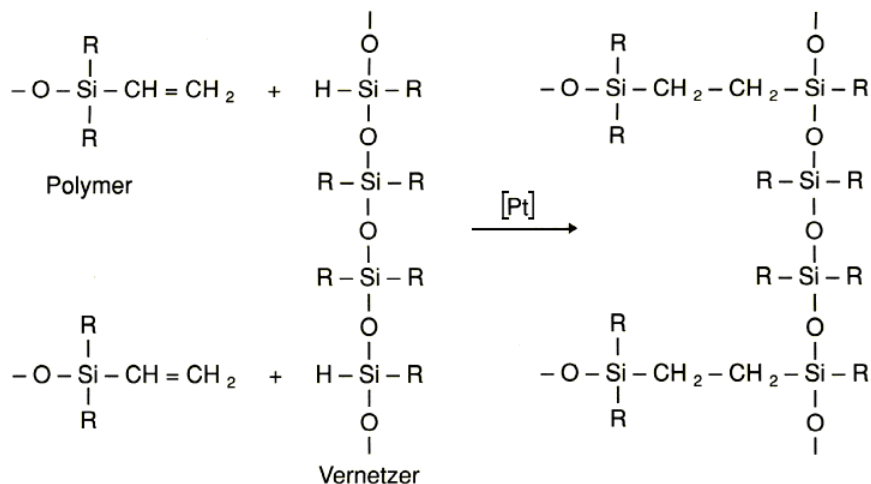


Abbildung 5. Ringöffnungspolymerisation von OMCTS.

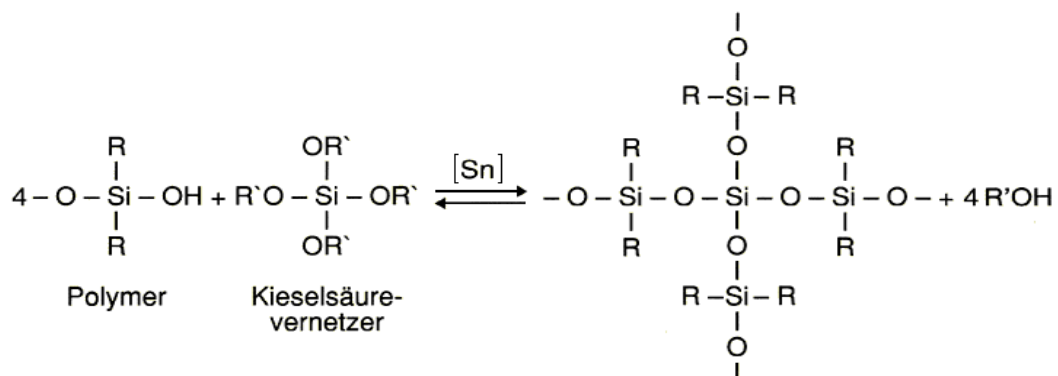
1.2 Eigenschaften und Anwendungen

Die Eigenschaften von Siliconen hängen stark vom Molekulargewicht, Verzweigungsgrad und von den organischen Resten ab. Lineare *niedermolekulare* Siliconöle sind äußerst wärmebeständig und werden z.B. als Heizflüssigkeiten für Hochtemperaturbäder sowie in der Pharmazie zur Herstellung von Hautschutzsalben verwendet. Der plastische Siliconkautschuk besteht aus *hochmolekularen* Polysiloxanen, während die Siliconharze sich dagegen aus dreidimensional *hochvernetzten* Siliconen zusammensetzen. Die Vernetzung kann z.B. zwischen Dihydroxydimethylsiloxane und Kieselsäureestern, durch Hydrosilylierung oder durch Peroxide erfolgen.

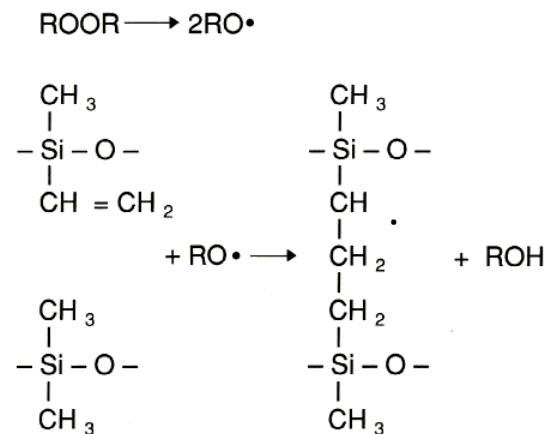
a) Additionsvernetzung (Hydrosilylierung)



b) Kondensationsvernetzung



c) Vernetzung durch Peroxide



Kommerzielle Polysiloxane enthalten im Allgemeinen Methylsubstituenten. Durch Variation der Seitenketten, z.B. durch teilweisen Ersatz der Methyl- durch Phenylgruppen, entstehen die Methylphenylsiliconöle, die als Hochtemperaturschmiermittel bzw. als Hochvakuumfette dienen. Silicone finden in der Medizintechnik vielfältige Einsatzmöglichkeiten. Sie eignen sich zur äußeren Anwendung und wegen ihrer physiologischen Unbedenklichkeit für Implantate. Sie sind außerdem geruchs- und geschmacksneutral, transparent, alterungs-, form- und temperaturbeständig. Darüber hinaus sind sie schwer entflammbar, UV beständig, biokompatibel, hypoallergen, frei von Stabilisatoren und Weichmachern und verhalten sich abweisend gegen Bakterien und Pilze. Andere Anwendungsbeispiele für Silicone sind in **Abb. 3.2** dargestellt.

Typische Merkmale der Silicone sind: geringe Änderung der Viskosität mit der Temperatur, Temperaturbeständigkeit ($> 150\text{ °C}$), resistent gegen Oxidation, niedrige Gefrierpunkte, elektrisches Isolationsvermögen, hohe Gasdurchlässigkeit. (*Was sind die molekularen Ursachen für diese Eigenschaften ?*) Einige medizinische Anwendungsbeispiele sind: die plastische Chirurgie (Unterspritzung von Falten, Brustimplantate) und medizinische Apparaturen (künstliche Herzklappen, Herzschrittmacher).

Mit ihrem Eigenschaftsspektrum liegen die Silicon-Elastomere im Spitzenfeld der heute zur Verfügung stehenden Hochleistungselastomere. Dennoch haben auch sie ihre Grenzen: Ihre Beständigkeit gegenüber langanhaltender Heißlufteinwirkung (300 °C) beträgt maximal 21 Tage; ihre hohe Zugfestigkeit ($\text{größer } 7\text{ N mm}^{-2}$) bleibt bis maximal 180 °C erhalten, ihre Beständigkeit gegenüber heißem Wasserdampf (160 °C) beträgt maximal 30 Tage, ihre Beständigkeit in heißen Mineralölen (150 °C) beträgt maximal 2000 Stunden, ihre gute Relaxation (Druckverformungsreste unter 20 Prozent) gilt für den Temperaturbereich -40 bis $+200\text{ °C}$.

Silicone sind gegenüber verdünnten Lösungen anorganischer Säuren und Basen beständig. Dagegen werden sie von konzentrierten Lösungen starker Säuren und Basen angegriffen. Abweichungen dieses Verhalten sind auf unterschiedliche Zusatzstoffe und Vernetzungsgrade zurückzuführen.

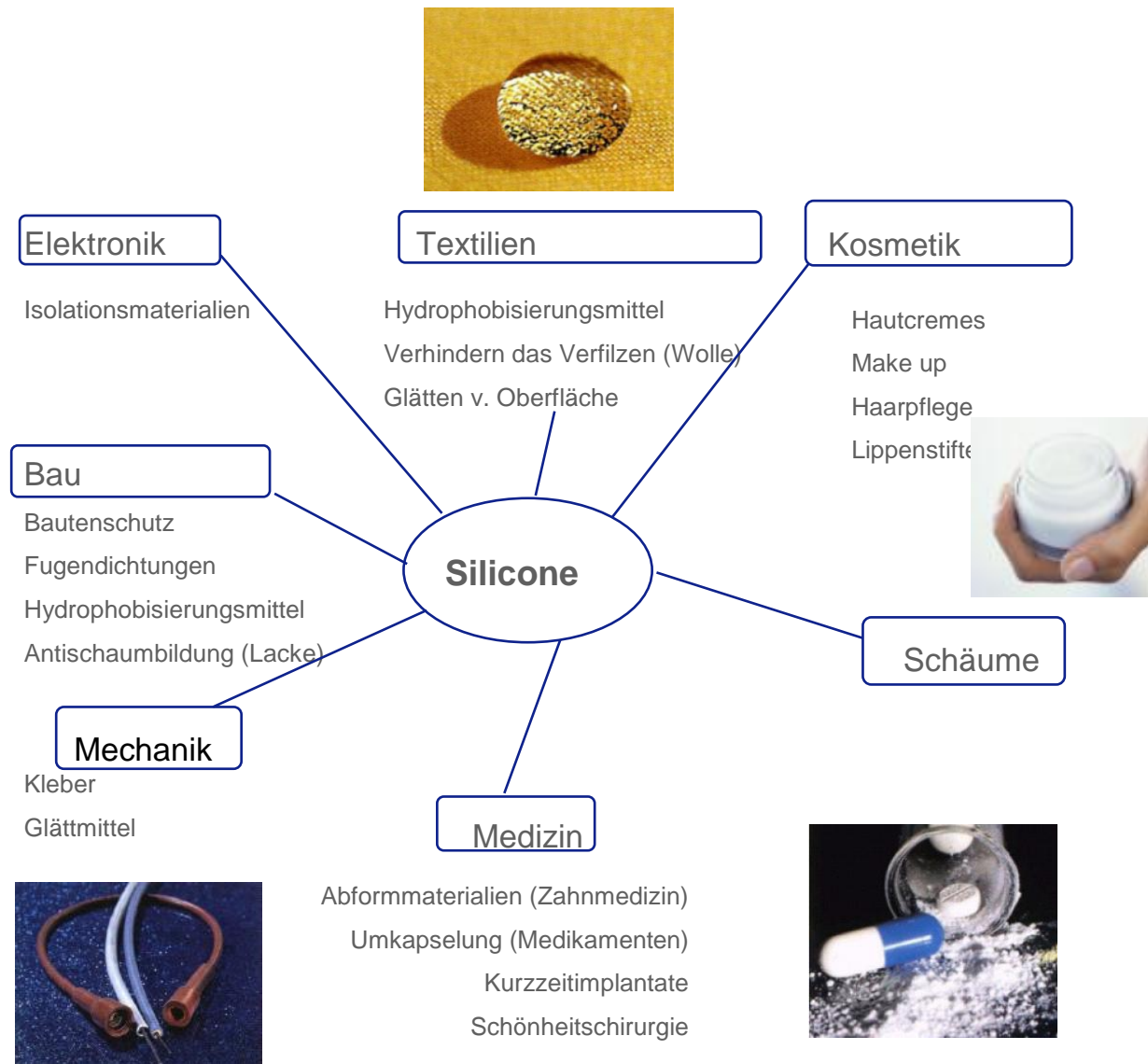


Abb.5: Einige Anwendungsbeispiele der Silicone im Alltag.

1.3 Umweltaspekte und Biokompatibilität der Silicone

Toxikologische Untersuchungen zeigten, daß Silicone für Säugetiere selbst in hohen Dosierungen unbedenklich sind. So wurden für Poly(dimethylsiloxane) an Albinoratten LD₅₀-Werte > 34 g pro Kilogramm Körpergewicht gefunden (zum Vergleich LD₅₀-Werte von Kochsalz 3 g·kg⁻¹). Mehrere Langzeituntersuchungen lieferten keinen Hinweis auf

Mutagenität, Kanzerogenität oder Teratogenität. Poly(dimethylsiloxane) sind nicht hautreizend und gelten als physiologisch inert.

Einer der möglichen Abbauwege in Freilandversuchen zeigte zuerst eine katalytische Umwandlung der Silicone in tonhaltigen Böden. Die dabei entstehenden flüchtigen Oligomere und wasserlöslichen Hydrolyseprodukte werden durch UV-Strahlung photochemisch demethyliert. Nachgewiesene Endprodukte dieses lichtinduzierten Abbauprozesses sind Kieselsäure und Kohlendioxid. Zum Beispiel werden Poly(dimethylsiloxane) mit Hydroxylendgruppen unter simulierten Umweltbedingungen innerhalb von 35 Tage vollständig abgebaut.

1.4 Modifikation von Siliconen

Um ihr Anwendungsspektrum noch zu erweitern, können Silicone mit verschiedenen Monomeren copolymerisiert werden. Die so angehängten Blöcke zeichnen sich meist durch eine im Vergleich zum Silicon deutlich stärkere Hydrophilie aus. (*Welche Silicon-Copolymere sind Ihnen bekannt?*)

Eine andere Variante zur Modifikation von Polysiloxanen ist das Anbringen hydrophiler Seitenketten. (*Wie könnten solche Seitenketten aussehen? Wie könnte man sie anbringen?*) Man erhält auf diese Weise hydrophile Silicone, die für eine Vielzahl medizinischer Anwendungen interessant sind.

Neueste Kontaktlinsen bestehen beispielsweise aus hydrophilen Siliconen und vereinen damit gute Benetzbarkeit und extrem hohe Gaspermeabilität, Eigenschaften die für die Augenverträglichkeit einer Kontaktlinse sehr wichtig sind.

2 Experimenteller Teil

2.1 *Synthese des Octamethylcyclotetrasiloxans*

In einem Rundkolben mit Tropftrichter (mit CaCl_2 -Rohr und ohne Gasausgleich) und Rückflusskühler werden 100 g Dichlordimethylsilan unter starkem Rühren (in ca. 2 Stunden) zu 300 ml Wasser getropft. Das Produkt wird dann mit 100 ml Ether aus der Reaktionsmischung extrahiert, der Ether zwei Mal mit Wasser gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und abdestilliert. Das zurückbleibende Öl besteht hauptsächlich aus cyclischen Oligosiloxanen, die destillativ getrennt werden müssen. Die erste Fraktion (ca. 0,5 %) besteht aus Hexamethylcyclotrisiloxan (Kp.: $134\text{ °C} / 760\text{ torr}$, Schmp. 64 °C) und die zweite aus Octamethylcyclotetrasiloxan (ca. 40 %, Kp.: $175\text{ °C} / 760\text{ torr}$, $74\text{ °C} / 20\text{ torr}$, Schmp.: $17,5\text{ °C}$). Der viskose Destillationsrückstand enthält Pentamer, Hexamer und hochmolekulare Verbindungen.

2.2 *Ringöffnungspolymerisation von Octamethylcyclotetrasiloxan*

30 g destilliertes Octamethylcyclotetrasiloxan aus **2.1** werden mit 0,05 g fein pulverisiertem Kaliumhydroxid und 0,25 ml DMSO in einem Schnappi vermischt und im Ölbad auf 140 °C erhitzt. Nach 20 bis 30 Minuten erreicht die ursprüngliche Lösung eine dünnflüssige, honigartige Konsistenz. Das Produkt wird weitere 2 bis 3 Stunden erhitzt bis eine kittartige Masse entsteht. Man lässt das Produkt abkühlen und erhält ein gummiartiges Polymer (Ausbeute: 90-95 %).

Charakterisierung: GPC-Messung, $^1\text{H-NMR}$, $^{29}\text{Si-NMR}$.

2.3 Hydrophobisierung eines Filterpapiers

Ein Faltenfilter wird mit Hilfe der Pasteurpipette mit Dichlordimethylsilan benetzt. Es ist darauf zu achten, dass der komplette Filter mit Dichlordimethylsilan benetzt ist. Nachdem der Filter trocken ist (ca. 15 Min) werden 15 ml Wasser in den Filter zugegeben.

2.4 Chemikalienbeständigkeit von Polydimethylsiloxanen

Die Chemikalienbeständigkeit des Produktes aus **2.2** wird in anorganische Säuren und Basen und Benzol bei Raumtemperatur getestet. 0,2-0,5 g des Polydimethylsiloxans werden jeweils in einem Reagenzglas mit folgenden Lösungen versetzt:

- HCl (2 mol/l und konz.)
- NaOH (2 mol/l und 50 gew%)
- H₂SO₄ (1 mol/l)
- Benzol
- Aceton

Die Proben werden am letzten Praktikumstag nach äußeren Veränderungen und Beständigkeit untersucht.

2.5 Hydrophilisierung eines Silicons

Ein Dimethylsiloxan-Methylhydrosiloxan-Copolymer soll durch Hydrosilylierung von 3-Allyloxypropan-1,2-diol (APD) mit hydrophilen Seitenketten versehen werden.

Das verwendete Copolymer hat einen Methylhydrosiloxan-Anteil von etwa 30% und eine mittlere Molmasse von 4000 g/mol . Berechnen Sie, ausgehend von diesen Angaben, die erforderliche Menge an APD.

Hierzu werden in einem 100 ml Schlenk-Kolben 6 g Polymer in 30 ml Isopropanol mit der entsprechenden Menge an APD versetzt und unter Rühren auf 70°C erhitzt. Im Argon-Gegenstrom wird das Gemisch mit 2 Tropfen Karstedt-Katalysator (*Welche Struktur hat dieser?*) versetzt und der Kolben danach wieder verschlossen.

Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei 70°C gerührt.

Am nächsten Tag werden Reste des Katalysators gegebenenfalls abgesaugt und das Lösemittel und eventuell überschüssiges APD abrotiert.

Um den Effekt der Hydrophilisierung sichtbar zu machen, werden vor der Reaktion erst wenige Tropfen Polymer und danach ein Tropfen Wasser auf ein Stück Papier gegeben. In gleicher Weise wird nach der Reaktion mit dem hydrophilisierten Polymer verfahren. (*Welche Beobachtungen sind zu erwarten?*)

Charakterisierung: IR-Spektroskopie, $^1\text{H-NMR}$

2.6 Hydrolyse von Chlormethylsilanen

In 3 Reagenzgläser werden 6 mL, 12 mL bzw. 18 mL Wasser gegeben. Drei weitere werden mit jeweils 2 mL der verschiedenen Chlormethylsilane beschickt. Danach wird wie folgt verfahren:

6 mL Wasser werden in das Reagenzglas mit Chlortrimethylsilan gegeben.

12 mL Wasser werden in das Reagenzglas mit Dichlordimethylsilan gegeben.

18 mL Wasser werden in das Reagenzglas mit Trichlormethylsilan gegeben.

Nach Ablauf der Reaktion wird jeweils die wässrige Phase auf ihren pH-Wert hin geprüft.

(Welche Beobachtungen sind zu erwarten? Erklären Sie die Beobachtungen im Protokoll anhand von Reaktionsgleichungen.)

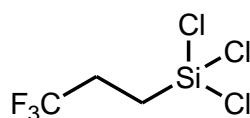
3 Aufgaben

3.a) Warum sind Silicone biokompatibel?

3.b) Auf Seite 5 sind die Kondensations- und die Additionsvernetzungen abgebildet. Bei welchem der beiden Vernetzungstypen kommt es am ehesten zu einer vollständigen Aushärtung des Materials? Begründen Sie.

3.c) Welches Molekulargewicht wird bei der Ringöffnungspolymerisation aus 2.2 erwartet? Vergleichen und begründen Sie die Unterschiede mit dem erhaltenen Wert aus der GPC-Messung. Welche anderen Methoden können auch zur Molekulargewichtsbestimmung verwendet werden?

3.d) Im Versuch 2.3 wird die Oberfläche des Filterpapiers hydrophobisiert. Dabei werden die Cellulose-Moleküle mittels Dichlordimethylsilan vernetzt. Welche Eigenschaften sind für das Filterpapier zu erwarten wenn Trichloro(3,3,3-trifluoropropyl)silan statt Dichlordimethylsilan eingesetzt wird? Erstellen Sie eine Reaktionsgleichung für in beiden Fälle ablaufende nucleophile Substitutionen.



Trichloro(3,3,3-trifluoropropyl)silan

3.f) Wie läuft der Mechanismus für den Abbau von Siliconen unter starken sauren und basischen Bedingungen ab?

4 Literatur

- Stanley R. Sandler, Wolf Karo, *Polymer Synthesis*, Academic Press, New York, Vol. II, Kapitel 4, S.114-137, 1977.
- Jürgen Pfeiffer, Johann Weis, *CLB Chemie in Labor und Biotechnik*, 53.Jahrgang, Heft 4/2002.
- Reinhard Schiebs, Jürgen Ackermann, *Chemie und Technologie der Silicone I*, *Chemie in unserer Zeit*, 21. Jahrg., Nr. 4, 121, 1987.
- Jürgen Ackermann, Volker Damrath, *Chemie und Technologie der Silicone II*, *Chemie in unserer Zeit*, 23. Jahrg., Nr. 3, 86, 1989.
- www.theochem.uni-duisburg.de/DC/materials/silicon.