

# Dissertation

## **Verkapselung von hydrophilen Agenzien mittels inverser Miniemulsionstechnik und deren kontrollierte Freisetzung**

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. nat.

der Fakultät für Naturwissenschaften

der Universität Ulm

vorgelegt von

Eva-Maria Rosenbauer

Oettingen in Bayern

2009

Amtierender Dekan Prof. Dr. Axel Groß

1. Gutachterin Prof. Dr. Katharina Landfester

2. Gutachter PD Dr. Ulrich Ziener

Tag der Promotion 14.12.2009

*Die Neugier steht immer  
an erster Stelle  
eines Problems,  
das gelöst werden will.*

Galileo Galilei

Für mein Patenkind Michael



---



---

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1. MOTIVATION</b> .....	<b>1</b>
<b>2. THEORIE UND GRUNDLAGEN</b> .....	<b>5</b>
<b>2.1. Heterophasensysteme</b> .....	<b>5</b>
<b>2.2. Emulsionen und Miniemulsionen</b> .....	<b>6</b>
<b>2.3. Wirkungsweise von Tensiden in Emulsionen</b> .....	<b>7</b>
2.3.1 Tenside.....	7
2.3.2. Elektrostatische Stabilisierung.....	9
2.3.3. Sterische Stabilisierung.....	11
2.3.4. Stabilisierung durch kovalente Bindungen .....	11
<b>2.4. Stabilität von Emulsionen und Miniemulsionen</b> .....	<b>12</b>
<b>2.5. Miniemulsionspolymerisation</b> .....	<b>15</b>
<b>2.6. Grenzflächenreaktionen in Miniemulsion</b> .....	<b>17</b>
<b>2.7. Polyadditionen</b> .....	<b>18</b>
2.7.1. Polyurethane .....	20
2.7.2. Isocyanatchemie.....	21
2.7.3. Polyurethanabbau.....	24
<b>2.8. Verkapselung in Polymeren</b> .....	<b>25</b>
<b>2.9. Freisetzungskinetik verkapselter Substanzen</b> .....	<b>28</b>
<b>3. MESSMETHODEN</b> .....	<b>33</b>
<b>3.1. Dynamische Lichtstreuung (DLS)</b> .....	<b>33</b>
<b>3.2. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)</b> .....	<b>34</b>
<b>3.3. Kernresonanzspektroskopie</b> .....	<b>35</b>
<b>3.4. Infrarotspektroskopie</b> .....	<b>39</b>
<b>3.5. Fluoreszenzspektroskopie</b> .....	<b>39</b>
<b>3.6. UV-VIS-Spektroskopie</b> .....	<b>43</b>
<b>4. ERGEBNISSE UND DISKUSSION</b> .....	<b>45</b>
<b>4.1. Syntheseroute von Polymernanokapseln mit einem wässrigen Kern durch die inverse Miniemulsionstechnik</b> .....	<b>45</b>

---

---

<b>4.2. Darstellung und Charakterisierung von Polyharnstoffnanokapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat .....</b>	<b>48</b>
4.2.1. Variation der Monomere Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat.....	48
4.2.2. Variation des Tensides Lubrizol®U .....	50
4.2.3. Charakterisierung der Polymerbildung über FT-IR-Spektroskopie.....	52
4.2.4. Bestimmung der bei der Polyaddition verbrauchten Menge an Tensid Lubrizol®U.....	54
4.2.5. Einkapselung von wasserlöslichen bzw. in wässriger Lösung dispergierten Material .....	55
<b>4.3. Darstellung und Charakterisierung von Polyurethan-/Polyharnstoffnanokapseln aus unterschiedlichen wasserlöslichen Monomeren .....</b>	<b>60</b>
4.3.1. Darstellung und Reaktivität der eingesetzten Monomere .....	60
4.3.2. Charakterisierung der synthetisierten Nanokapseln.....	61
4.3.3. Untersuchung der pH-Wert induzierten Farbstofffreisetzung aus den Kapseln .....	64
<b>4.4. Kontrollierte Zerstörung von polymeren Kapselhüllen aufgrund des Einbaus von spaltbaren hydrophilen Monomeren .....</b>	<b>70</b>
4.4.1. Eigenschaften und Darstellung des eingebauten Monomers 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid.....	70
4.4.2. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln.....	72
<b>4.5. Bestimmung des Mechanismus der Kapselöffnung bei unterschiedlichen Bedingungen mittels Kernresonanzspektroskopie auf der Basis des Monomers V60.....</b>	<b>85</b>
4.5.1. NMR-spektroskopische Aufklärung der Hauptzerfallsprodukte des Monomers unter den durchgeführten Bedingungen .....	86
4.5.2. Quantitative NMR-spektroskopische Analyse der Hauptzerfallsprodukte.....	104
4.5.3. Vergleich der Resultate, erhalten durch den über NMR erhaltenen Zersetzungsmechanismus mit den Ergebnissen der Fluoreszenzmessungen der Kapselöffnung.....	114
<b>4.6. Darstellung Charakterisierung von Kapseln mit UV-aktiven Nitroverbindungen</b>	<b>120</b>
4.6.1. Synthese und Charakterisierung des photolabilen Monomers.....	121
4.6.2. Darstellung der Kapseln.....	123
4.6.3. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln.....	125
<b>5. EXPERIMENTELLER TEIL.....</b>	<b>129</b>
<b>5.1. Darstellung und Charakterisierung von Nanokapseln in inverser Miniemulsion ..</b>	<b>129</b>
5.1.1. Verwendete Chemikalien.....	129
5.1.2. Synthese der Kapseln in inverser Miniemulsion und deren anschließende Redispersierung in eine wässrige Phase .....	130
5.1.3. Charakterisierung der Kapseln.....	131
<b>5.2. Darstellung und Charakterisierung von Polyharnstoffnanokapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat .....</b>	<b>132</b>
5.2.1. Synthesevorschrift der Polyharnstoffkapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat .....	132

5.2.2. Überführung der Polyharnstoffkapseln in ein wässriges Medium - Redispergierung .....	133
5.2.3. Charakterisierung der Polymerbildung durch FT-IR-Spektroskopie.....	133
5.2.4. Bestimmung der bei der Polyaddition verbrauchten Menge an Tensid Lubrizol®U .....	133
5.2.5. Einkapselung von wasserlöslichen bzw. in wässriger Lösung dispergierten Material .....	134
<b>5.3. Darstellung und Stabilität von Polyurethan/-harnstoffnanokapseln aus unterschiedlichen wasserlöslichen Monomeren und TDI .....</b>	<b>136</b>
5.3.1. Synthesevorschrift der unterschiedlichen Polyurethan/-harnstoffnanokapseln .....	136
5.3.2. Einfluss unterschiedlicher pH-Werte auf die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln .....	136
<b>5.4. Darstellung und Charakterisierung von Polyurethan/-harnstoffnanokapseln in Gegenwart eines hydrophilen spaltbaren Monomers und kontrollierte Zerstörung der polymeren Kapselhülle .....</b>	<b>137</b>
5.4.1. Synthesevorschrift der Polyurethankapseln aus 2,2'-Azobis[2-[1-(2- hydroxyethyl)- 2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (bzw. 1,6-Hexandiol) und Toluol-2,4-diisocyanat .....	137
5.4.2. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln .....	137
<b>5.5. Bestimmung des Mechanismus der Kapselöffnung bei unterschiedlichen Bedingungen mittels Kernresonanzspektroskopie auf der Basis des Monomers V60.....</b>	<b>138</b>
5.5.1. Bestimmung der Hauptzerfallsprodukte des Monomers V60 bei unterschiedlichen Bedingungen .....	138
5.5.2. Quantitative NMR-spektroskopische Analyse der Hauptzerfallsprodukte.....	138
<b>5.6. Darstellung Charakterisierung von Kapseln mit UV-aktiven Nitroverbindungen</b>	<b>141</b>
5.6.1. Synthese und Charakterisierung des photolabilen Monomers.....	141
5.6.2. Synthesevorschrift der Polyurethankapseln aus 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)- butansäureester und Toluol-2,4-diisocyanat .....	143
5.6.3. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln .....	143
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>145</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>149</b>
<b>8. ANHANG .....</b>	<b>153</b>
<b>9. LITERATUR.....</b>	<b>155</b>
<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>159</b>
<b>VERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>161</b>
<b>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG .....</b>	<b>163</b>



## 1. Motivation

In den letzten Jahren hat die Nanotechnologie eine immer bedeutendere Rolle in unserer Gesellschaft eingenommen. Sie gilt gewissermaßen als Schlüsseltechnologie dieses Jahrhunderts. Die Nanotechnologie wird bereits breit gefächert eingesetzt und ist aus unserem alltäglichen Leben kaum mehr wegzudenken. Vor allem in der Gummi-, Textil-, Kunststoff-, Leder-, Leim-, Nahrungsmittel-, Sprengstoff- und Seifenindustrie, deren Grundsteine auf Polymeren basieren, nehmen diese durch die Nanotechnologie gewonnenen kleinen Partikel eine sehr große Bedeutung ein und werden vorwiegend eingesetzt. Die Produktpalette ist jedoch noch viel größer. Mögliche Anwendungsbereiche erstrecken sich von Membrantechnik, Katalyse, Wirkstoffdeponierung, UV-Schutzpräparate, neuartiger Pharmaka oder bioverträglicher Implantate über funktionelle Oberflächen bis hin zu selbstorientierten Molekülen. Neuere innovative und bereits spruchreife Einsatzmöglichkeiten bieten Nanopartikel des Weiteren als Beschichtungen für selbst reinigende Glasscheiben, als Datenspeicher mit hoher Speicherkapazität oder als nanochirurgische Werkzeuge.

Eine besondere Form der Nanopartikel sind die *Nanokapseln*, die unter anderem als kolloidale Wirkstoffträger verwendet werden können. Vereinfacht bestehen diese entweder aus einem Öltröpfchen, in welchem lipophile Wirkstoffe gelöst sind, oder aus einem Wassertröpfchen in welchem hydrophile Wirkstoffe gelöst vorliegen. Dieser wirkstoffhaltige Kern wird durch eine kugelförmige Polymermatrix umschlossen und durch Tenside stabilisiert.

In den letzten Jahren richtete sich das Interesse besonders auf die Erforschung von Kapseln mit hydrophilem, wässrigem Kern. Ein sehr breites Anwendungsspektrum eröffnet sich für diese Art von Kapseln in der Pharmazie, Biologie sowie Medizin, in denen sie unter anderem auch als „Drug-Targeting-Systeme“ zum Einsatz kommen. Die Nanokapseln könnten den gewünschten Wirkstoff gezielt und geschützt zu den vorgesehenen Geweben transportieren und ihn anschließend durch äußere Impulse, wie beispielsweise pH-Wert- und Temperaturänderungen oder Bestrahlung selektiv innerhalb eines definierten Zeitraums freisetzen. Somit würden die therapeutische Wirkung gesteigert und die Nebenwirkungen relativ gering gehalten werden.<sup>[1]</sup>

Abgesehen von der medizinischen Verwendung, besteht gerade sowohl in der Lack- und Farbenindustrie als auch in der Landwirtschaft ein gesteigertes Interesse an selektiv öffnenden Kapseln mit einem wässrigen Kern. Der Farbstoff könnte in wässriger Lösung dispergiert homogen in die einzelnen Polymerkapseln eingelagert werden. Dadurch, dass die Nanokap-

selwand von einer stabilisierenden Tensidschicht umgeben ist, können die Kapseln mit einem wässrigen Kern, die in einer organischen Phase synthetisiert wurden in eine wässrige Phase dispergiert, und anschließend gleichmäßig auf das jeweilige Substrat aufgebracht werden. Eine Freisetzung am Zielort würde anschließend, beispielsweise durch Druck, selektiv stattfinden, was für eine bessere Homogenisierung der Farbe sorgen würde und zudem noch umweltschonender ist. In der Landwirtschaft könnten diese Kapseln ebenfalls sehr von großem Nutzen sein. Kapseln, die beispielsweise unterschiedliche Herbizide beinhalten müssten so nur einmal im Jahr auf das Feld ausgebracht werden und könnten durch eine selektiv gesteuerte Zersetzung, etwa in Abhängigkeit zum pH-Wertes des Bodens oder durch langsame Hydrolyse die Wirkstoffe in dem gewünschten Zeitraum freisetzen. Dies würde vor allem Gesundheits- und Umweltgefahren minimieren.

Die Größe - bzw. Größenverteilung sowie die chemische Natur der Nanokapseln spielt bei allen Anwendungsmöglichkeiten eine entscheidende Rolle. Dank der Miniemulsionstechnik ist es bereits möglich, annähernd monodisperse Kapseln im Nanometerbereich herzustellen.

Wegen des großen Oberfläche- zu Volumenverhältnis überwiegen bei Nanopartikeln die Grenzflächeneffekte. Sie weisen deshalb neue, sehr interessante physikalische und chemische Eigenschaften auf. Daher bieten sie eine Basis für neuartige Materialien. Da die Eigenschaften der Nano-Materialien wesentlich von den Partikeleigenschaften, d. h. von deren Größe, Morphologie, Oberflächenbeschaffenheit, Ladungszustand usw. abhängig sind, kommen sowohl den Herstellungsprozessen als auch der Charakterisierung große Bedeutung zu.

Aufgrund der unterschiedlichen Arten von Polymeren, können zahlreiche verschiedene Nanokapseln hergestellt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden für die Kapselhüllen Polyurethane bzw. Polyharnstoffe verwendet, da diese als chemisch sehr resistent gelten und des Weiteren nach vollständiger Abreaktion der Monomere in der Regel keine gesundheitsschädlichen Eigenschaften hervorrufen.

Das Hauptziel dieser Arbeit war es deshalb, Nanokapseln mit einem wässrigen Kern definierter Morphologie herzustellen. Die Kapseln sollten selektive Schalter beinhalten, die bei definierten Stimuli ihr eingekapseltes Material gezielt freisetzen.

Bei der Anfertigung der Kapseln konzentrierte man sich auf zwei verschiedene Prozesse.

Zuerst wurden unterschiedlichste Polyurethan/Polyharnstoffkapseln mit einem wässrigen Kern aus diversen hydrophilen Monomeren über eine Grenzflächenpolyadditionsreaktion, mit

dem Vernetzter Toluol 2,4-diisocyanat nach dem Prinzip der inversen Miniemulsionstechnik hergestellt.<sup>[2]</sup> Anschließend wurden die in der organischen Phase hergestellten Kapseln erfolgreich in ein wässriges Tensidmedium überführt. Zur Stabilisierung der Kapseln in dem organischen Medium diente neben dem gängigen Blockcopolymer P(E/B-*b*-PO) das sogenannte „Surfmer“ Polyisobutylensuccinimidpentamin Lubrizol<sup>®</sup>U, welches aufgrund seiner sich im Molekül befindlichen Amingruppen an der Polyaddition teilnehmen konnte und sich so kovalent in die Schale einbaute.

Diese Einflüsse des Tensides und der eingesetzten Monomerkonzentrationen auf die Kapselschalendicke, die mittlere Kapselgröße und deren Verteilung, die Kapselmorphologie und die kolloidale Stabilität wurden detailliert analysiert.

Bei den Kapseln wurden des Weiteren hydrophile spaltbare Monomere als Reaktionspartner bei der Synthese verwendet, die über gezielt stimulierte Einflüsse wie UV-Licht-Bestrahlung, Temperaturbehandlung oder pH-Wert Änderungen, selektiv degradieren und den eingekapselten Wirkstoff selektiv in definierten Zeiten freisetzen konnten. Die zeitabhängige Kapseldegradation wurde zum einen durch die Änderung der Kapselmorphologie sowie deren Kapselgrößen- Kapselgrößenverteilung analysiert. Zum anderen wurde die zeitabhängige Zerstörung der Kapseln durch die Freisetzung des Farbstoffes aus der Kapsel erörtert.

In einem weiteren Teil der Arbeit erfolgten qualitative und quantitative NMR-spektroskopische Analysen, die zur Aufklärung der Strukturen der Abbauprodukte des eingesetzten Monomers dienen sollten, um somit Erkenntnisse über den Mechanismus der Kapseldegradation zu erhalten.

Aufgrund dieser Basis konnte ein vielfältig verwendbares Modellsystem an wässrigen Wirkstoffträgern entwickelt werden, die selektiv je nach Zeitwunsch durch definierte Stimuli degradieren und ihre Wirkstoffe freisetzen können.



## 2. Theorie und Grundlagen

Zum besseren Verständnis sollen im Folgenden die theoretischen Grundlagen der Arbeit vorgestellt werden. Neben der Präparation und Stabilität von Emulsionen und Miniemulsionen wird insbesondere auf die Polyaddition, eine Polymerisationsart, die unter anderem auch zur Herstellung von Kapseln dient, eingegangen. Einige Monomere, die bei der Synthese wichtig sind, werden genauer beleuchtet. Zudem werden die unterschiedlichen Freisetzungsmechanismen von eingekapselten Materialien aus Kapseln diskutiert.

### 2.1. Heterophasensysteme

Unter Heterophasensystemen versteht man die feine Verteilung einer Substanz (dispergierte Phase) in einem Dispersionsmittel (kontinuierliche Phase). Die beiden Komponenten sind nicht oder kaum ineinander löslich. Häufig werden Heterophasensysteme durch Dispergiermittel, so genannte Tenside, stabilisiert. Heterophasensysteme spielen in unserem täglichen Leben eine große Rolle, beispielsweise findet man sie im Lebensmittelbereich als Milch, Senf bzw. Bier, im pharmazeutischen Bereich als Creme oder Zahnpasta und ebenso in der Farbenindustrie als Dispersionsfarben wieder. Als kolloid-disperse Systeme werden solche Heterophasengemische bezeichnet, deren disperse Phase im mikroskopischen Größenbereich liegt. Klassifiziert werden Heterophasensysteme nach den Aggregatzuständen der enthaltenen Phasen, dargestellt in Tabelle 2.1.<sup>[3]</sup>

**Tabelle 2.1: Klassifizierung der Heterophasensysteme nach den Aggregatzuständen der enthaltenen Phasen.**<sup>[3]</sup>

<b>kontinuierliche Phase</b>	<b>disperse Phase</b>	<b>Bezeichnung</b>
Gas	Flüssigkeit	Flüssigaerosol
	Feststoff	Festaerosol
Flüssigkeit	Gas	Schaum
	Flüssigkeit	Emulsion
	Feststoff	Sol, Suspension, kolloidale Dispersion
Feststoff	Gas	fester Schaum
	Flüssigkeit	feste Emulsion
	Feststoff	Festsuspension, Legierung

## 2.2. Emulsionen und Miniemulsionen

Emulsionen sind metastabile kolloide Dispersionen, die aus zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten bestehen. Die so genannte innere Phase (disperse Phase) liegt dabei verteilt in Form kleiner Tröpfchen in der so genannten äußeren Phase (kontinuierliche Phase, Dispersionsmittel) vor. Die Verteilung der dispersen Phase erfolgt durch Einsatz mechanischer Kräfte wie Schütteln, Rühren oder Ultraschallbehandlung. Durch Zugabe eines Dispergiermittels wird das Zusammenfließen der dispergierten Tröpfchen kinetisch gehemmt. Generell existieren zwei verschiedene Typen einfacher Emulsionen: die direkte Emulsion (O/W), in der das Öl dispergiert in der wässrigen Phase vorliegt, und die inverse Emulsion (W/O), in der das Wasser dispergiert in der organischen Phase vorkommt. Weiterhin können Emulsionen abhängig von ihrer Herstellung und Stabilität bzw. Tröpfchengröße in Makro-, Mikro- und Miniemulsionen unterteilt werden.

Bei Makroemulsionen, auch als konventionelle Emulsionen bezeichnet, wird die disperse Phase durch mechanische Arbeit - in der Regel Rühren oder Schütteln - in der kontinuierlichen Phase verteilt. Die Zugabe von Tensiden begünstigt die Emulgierung und erhöht die Stabilität der Emulsion. Die Größe der Tröpfchen ist oft sehr uneinheitlich und umfasst einen Bereich von 100 nm bis zu mehreren Mikrometern. Durch eine hohe Tensidkonzentration können neben den an der Grenzfläche adsorbierten Tensidmolekülen auch Tensidmizellen in der kontinuierlichen Phase vorliegen. Makroemulsionen sind kinetisch instabil und brechen meist nach kurzer Zeit.

Mikroemulsionen bilden sich spontan und sind thermodynamisch stabil. Aufgrund der extrem niedrigen Grenzflächenspannung ( $10^{-2}$ - $10^{-6}$  mN·m<sup>-1</sup>), die vor allem durch Tensidzugabe (Konzentration weit oberhalb der kritischen Mizellbildungskonzentration) erreicht wird, benötigt man lediglich die thermische Energie zur Homogenisierung. Neben dem Tensid kommen zusätzlich noch so genannte Cotenside zum Einsatz, die zusammen mit dem Tensid die Grenzflächenspannung weiter herabsetzen. Cotenside sind meist Alkohole mittlerer Kettenlänge; sie sind oberflächenaktiv und bilden keine Mizellen.<sup>[4, 5]</sup> Die Tröpfchendurchmesser umfassen einen Größenbereich von etwa 10 nm bis 200 nm.<sup>[3, 6]</sup> Aufgrund der geringen Größe der Tröpfchen sind die entstandenen Mikroemulsionen schwach lichtstreuend und erscheinen häufig transparent.

Miniemulsionen können als relativ stabile Zweiphasensysteme beschrieben werden, wobei die Größe der Tröpfchen jeweils sehr einheitlich ist und zwischen 50 nm und 500 nm liegt.<sup>[7]</sup> Sie bestehen wie Emulsionen aus zwei nicht mischbaren Phasen (z.B. Öl und Wasser) und einem Tensid oder einer Mischung verschiedener Tenside. Sie erhalten im Gegensatz zu Emulsionen noch ein osmotisches Reagenz, welches dem Laplace-Druck im Inneren der Tröpfchen kontrolliert entgegenwirkt. Das osmotische Reagenz ist im Fall einer direkten Miniemulsion ein hydrophobes Reagenz und im Fall einer indirekten Miniemulsion ein lipophobes. Durch die Zugabe eines osmotischen Reagenzes können sehr stabile Miniemulsionen schon mit geringen Tensidanteilen hergestellt werden. Die Bildung der kleinen Tropfen erfolgt durch starke Scherung, welche Struktur und Größe dieser in hohem Maße beeinflusst. Diese kann durch Ultraschall (bei geringer Probenmenge) oder mit Hilfe eines Hochdruckhomogenisators (bei großer Menge) variiert werden.<sup>[8]</sup> Eine genauere Darstellung der Miniemulsionspolymerisation erfolgt in Kapitel 2.5.

## 2.3. Wirkungsweise von Tensiden in Emulsionen

### 2.3.1 Tenside

Emulsionen sind Systeme außerhalb des Gleichgewichtszustandes; somit wird die Stabilisierung der Grenzflächen der einzelnen Tröpfchen insbesondere durch die Zugabe eines Tensides erhalten. Allen Tensiden oder auch Emulgatoren gemeinsam ist ihr amphiphiler Charakter, d.h. die Moleküle enthalten sowohl polare (hydrophile) als auch unpolare (hydrophobe) Gruppen. Ein Tensid kann sich an die Grenzfläche von zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten anlagern und diese dadurch stabilisieren, indem es die Oberflächenspannung herabsetzt. Tenside werden – je nach chemischer Struktur – in zwei verschiedene Klassen unterteilt: **ionische** (anionische (z.B. Natriumdodecylsulfat - SDS), kationische (z.B. Cetyltrimethylammoniumchlorid - CTMA-Cl), zwitterionische (z.B. Alkylbetaine)) und **nicht-ionische** Tenside.<sup>[9]</sup> Nicht-ionische Tenside sind meist polymerer Natur, aufgebaut aus hochmolekularen Blockcopolymeren mit einer hydrophilen und einer hydrophoben Einheit, wie zum Beispiel Poly-(ethylen-*co*-butylen)-*b*-ethylenoxid (P(E/B-*b*-EO)), sie können jedoch auch niedrigere Molekulargewichte besitzen, wie beispielsweise Span 80 oder Lutensol AT50. In Abbildung 2.1 sind einige gängige Tenside dargestellt.

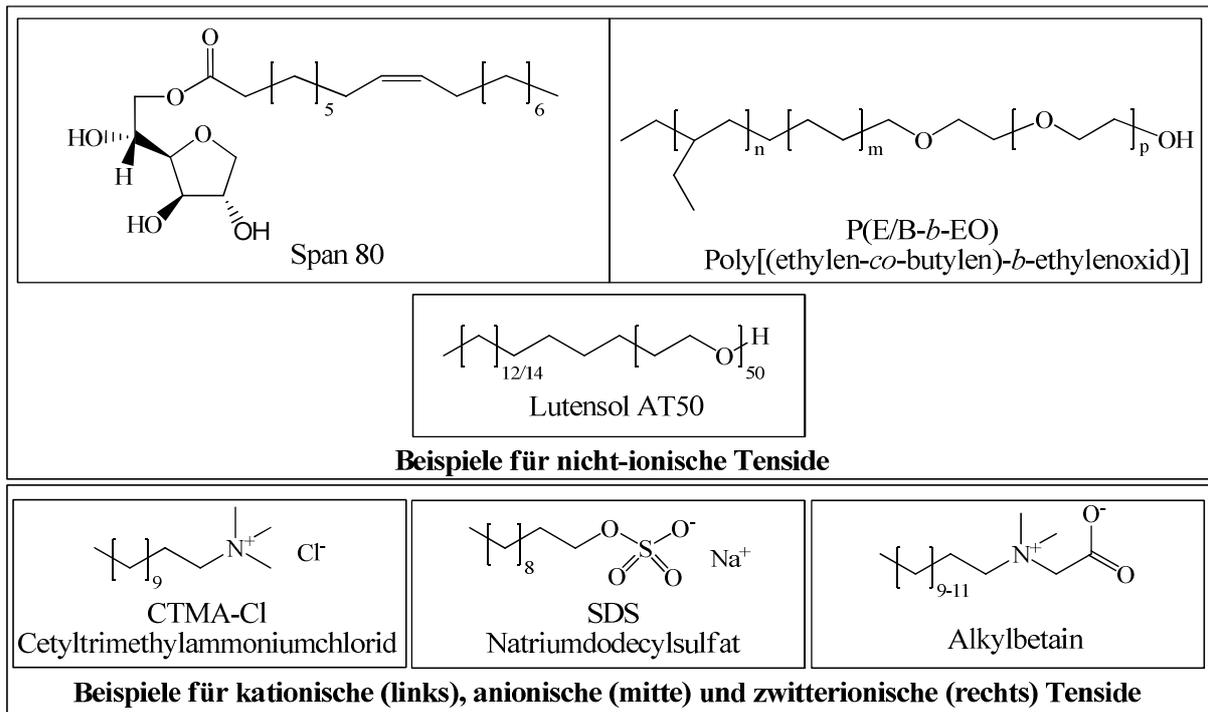


Abb. 2.1: Beispiele für nicht-ionische und ionische (anionische, kationische und zwitterionische) Tenside.

Charakterisiert können nicht-ionische Tenside durch das 1949 von *Griffin et al.*<sup>[10]</sup> entwickelte *HLB*-Prinzip (hydrophilic-lipophilic balance). Der *HLB*-Wert (von 0-20) bezieht sich auf den hydrophilen Anteil des Tensides und ist abhängig von der chemischen Struktur des Moleküls, hierbei entspricht ein *HLB* von 0 einer vollständig hydrophoben Zusammensetzung, ein *HLB* von 20 einer vollständig hydrophilen (ethylenoxidhaltigen) Zusammensetzung.<sup>[11-13]</sup>

*Davies et al.*<sup>[14]</sup> modifizierte 1957 das Konzept des *HLB*-Wertes für ionische Tenside, indem er jeder funktionellen Gruppe des Tensides einen spezifischen Wert zuordnete. Somit ergibt sich der *HLB*-Wert folgendermaßen:

$$HLB = 7 + \sum H + \sum L \quad (\text{Gl. 2.1})$$

mit  $H$  Wert für hydrophile Gruppen  
 $L$  Wert für lipophile Gruppen

Einige Beispiele werden in Tabelle 2.2 genannt.

Tabelle 2.2: Beispiele für *HLB*-Werte hydrophiler und lipophiler Gruppen.<sup>[13]</sup>

Hydrophile Gruppe		Lipophile Gruppe	
Gruppe	H-Wert	Gruppe	L-Wert
-SO <sub>4</sub> Na <sup>+</sup>	38.7	-CF <sub>3</sub>	0.87
-COONa	19.1	-CF <sub>2</sub> -	0.87
-COO <sup>-</sup>	21.2	-CH-	0.475
-tertiäres Amin	9.4	-CH <sub>2</sub> -	0.475
-Ester	2.4	-CH <sub>3</sub> -	0.475
-OH	1.9		
-O-	1.3		
-CH-(Sorbitan Ring)	0.5		
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O	0.33		
-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -O	-0.15		

Tenside mit *HLB*-Werten  $< 7$  werden als Emulgatoren für inverse Emulsionen eingesetzt, während Tenside mit *HLB*-Werten  $> 7$  unter anderem als Emulgatoren für direkte Emulsionen dienen. Typische weitere Anwendungen von Tensiden entsprechend den *HLB*-Werten sind in Tabelle 2.3 wiedergegeben.

Tabelle 2.3: Anwendungen von Tensiden.<sup>[14]</sup>

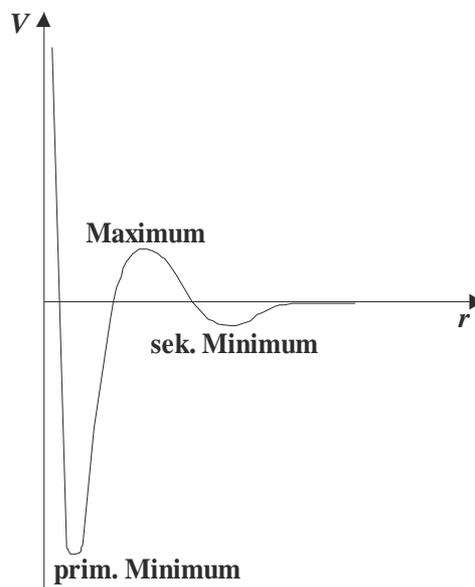
	<i>HLB</i> -Wert	Verwendung
<b>Lipophil</b>	0-3	nichtschäumendes Agens
	3-6	Wasser-in-Öl Emulgator
	7-9	benetzendes Agens
	8-18	Öl-in-Wasser Emulgator
	13-15	reinigendes Agens
<b>Hydrophil</b>	15-18	lösendes Agens

Die Stabilisierung durch ionische Tenside erfolgt überwiegend elektrostatisch, während die durch nicht-ionische Tenside sterisch (entweder an der Oberfläche adsorbiert oder kovalent gebunden) eintritt.<sup>[15]</sup>

### 2.3.2. Elektrostatische Stabilisierung

Die elektrostatische Stabilisierung erfolgt in Emulsionen hauptsächlich durch ionische Tenside. Diese bestehen aus hydrophoben Kohlenstoffketten (Schwanz), welche in die Öltröpfchen hineinragen, und aus hydrophilen ionischen (Kopf-)gruppen, die in die kontinuierliche

wässrige Phase zeigen. Die elektrostatische Abstoßung zwischen den ionischen Gruppen des Tensides verhindert die Annäherung von Partikeln oder Tröpfchen in einer Emulsion. Die daraus wirkende elektrostatische Stabilisierung wird in der *DLVO*-Theorie, entwickelt und benannt nach *Derjaguin, Landau (1941)*, *Verveij und Overbeek (1948/51)*, beschrieben.<sup>[16], [17]</sup> Sie basiert auf dem Wechselspiel zwischen attraktiven und repulsiven Potentialen von zwei geladenen Teilchen in Abhängigkeit ihrer Entfernung zueinander. Das Gesamtpotential  $V$  setzt sich somit aus der Summe der Einzelpotentiale für die elektrostatische Abstoßung (Coulomb-Abstoßung), die Kernabstoßung (Born-Abstoßung), und für das Anziehungspotential (van der Waals-Anziehung) zusammen. Hieraus resultiert der in **Abbildung 2.2** dargestellte Potentialverlauf in Abhängigkeit von der Entfernung der geladenen Teilchen.



**Abb. 2.2:** Möglicher Verlauf des Gesamtpotentials  $V$  der elektrostatischen Stabilisierung von kolloiden Partikeln in Abhängigkeit des Abstandes  $r$ .

Bewegen sich die Teilchen im unendlich großen Abstand  $r$  zueinander, herrschen keine gegenseitigen elektrostatischen Wechselwirkungen. Bei Annäherung der Teilchen nehmen sowohl die Coulombsche Abstoßung durch die elektrostatische Doppelschicht als auch die van-der-Waals Anziehung zu. Bei einem gewissen Abstand  $r$  erreicht das Gesamtpotential ein lokales Minimum (sekundäres Minimum), an welchem die van-der-Waals-Anziehung überwiegt und die Teilchen reversibel aggregieren. Um die Energiebarriere zwischen dem lokalen sekundären Minimum und dem primären Minimum zu überwinden, ist ein Energieeintrag notwendig. Dieser kann beispielsweise durch Temperaturerhöhung oder Veränderung der Elektrolytkonzentration hervorgerufen werden. Ist die Energiebarriere des Maximums überwunden, überwiegt die van-der-Waals-Anziehung, das System wird instabil und die Teilchen

koagulieren irreversibel. Die Höhe des Maximums ist deshalb von großer Bedeutung für die Stabilität einer elektrostatisch stabilisierten Emulsion.<sup>[3]</sup>

### 2.3.3. Sterische Stabilisierung

Die sterische Stabilisierung von Tröpfchen in Emulsionen wird durch die Adsorption von nicht-ionischen Tensiden, meist polymerer Natur, an der Tröpfchenoberfläche erreicht. Die polymeren Tenside sind meist langkettige Blockcopolymere, die aus hydrophilen und hydrophoben Ketten bestehen. Die Voraussetzung für eine gute sterische Stabilisierung durch Polymere, auf die im Folgenden ausschließlich eingegangen wird, ist eine gute Löslichkeit des sich in der kontinuierlichen Phase befindlichen Polymerblocks. Die Komponente der Polymerkette, die weniger gut in der kontinuierlichen Phase, jedoch besser im Tröpfchen löslich ist, kann somit stark an den Tröpfchengrenzfläche adsorbieren, während sich die andere Komponente frei in der kontinuierlichen Phase bewegen kann. Bei Annäherung von zwei Tröpfchen erfolgt eine Verzahnung der freien Blöcke der Tensidpolymere, die Dichte der Polymersegmente wird in diesem Bereich erhöht, was somit die Beweglichkeit der einzelnen Blöcke erniedrigt. Die Lösungsmittelmoleküle werden aus dem Überlappungsbereich in die kontinuierliche Phase gedrängt und es erfolgt eine Entmischung von Polymersegmenten und dem Lösungsmittel. Daraus resultiert eine Verminderung der freien Entropie was zu einem thermodynamisch ungünstigen Zustand führt. Die sterische Stabilisierung und die daraus resultierende Stabilität einer Emulsion sind folglich sehr stark abhängig von der Löslichkeit des Tensides in der kontinuierlichen Phase. Nicht selten ist so die Stabilisierung kolloidaler Systeme durch nicht-ionische Tenside bei geeigneter Wahl der kontinuierlichen Phase effektiver als die elektrostatische Stabilisierung.<sup>[18, 19]</sup>

### 2.3.4. Stabilisierung durch kovalente Bindungen

Die Stabilisierung durch kovalente Bindungen wird durch reaktive polymerisierbare Tenside, so genannte Surfmerer (*Surfactant* und *Monomer*), erreicht. Surfmerer stabilisieren wie die nichtionischen Tenside die Tröpfchen sterisch. Bei der darauf folgenden Polymerisation werden sie irreversibel in die Polymerhülle der Partikel eingebaut. Surfmerer können ionischer und nicht-ionischer Natur sein. Bisher wurden Surfmerer vor allem bei radikalischen Polymerisationen eingesetzt.<sup>[20]</sup> In der vorliegenden Arbeit wurde das industriell hergestellte Lubrizol<sup>®</sup>U, als Tensid verwendet. Lubrizol<sup>®</sup>U, dargestellt in Abbildung 2.3 kann als ein nicht-ionisches Surfmer betrachtet werden, das durch seine funktionelle polare

aminofunktionalisierte Kopfgruppe als Comonomer durch eine Addition an der Tröpfchengrenzfläche in die Tröpfchen eingebaut werden kann.

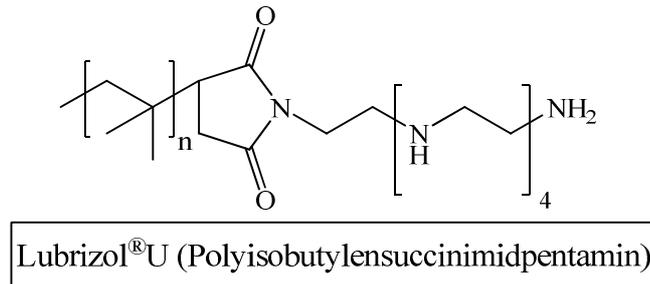


Abb. 2.3: Darstellung des in der Arbeit verwendeten nicht-ionischen Tensides ( $n = 1-10$ ).

Durch den Einbau der Surfmere in die Polymerpartikel wird deren Stabilität, vor allem bei Lagerung oder Transport, entscheidend verbessert. Das Tensid ist fest in der Polymerhülle eingebaut, somit stören die Rückstände des Tensides bei weiteren Anwendungen nicht und das Polymer muss nicht weiter aufgereinigt und vom überschüssigen Tensid befreit werden.

#### 2.4. Stabilität von Emulsionen und Miniemulsionen

Emulsionen sind Systeme außerhalb des Gleichgewichtszustandes, durch das Anwachsen der Tröpfchen können Emulsionen instabil werden und brechen. Um dem entgegenzuwirken, müssen zwei Mechanismen, die im Wesentlichen dafür verantwortlich sind, unterdrückt werden: die *Ostwald*-Reifung und die Koaleszenz (dargestellt in Abbildung 2.4).

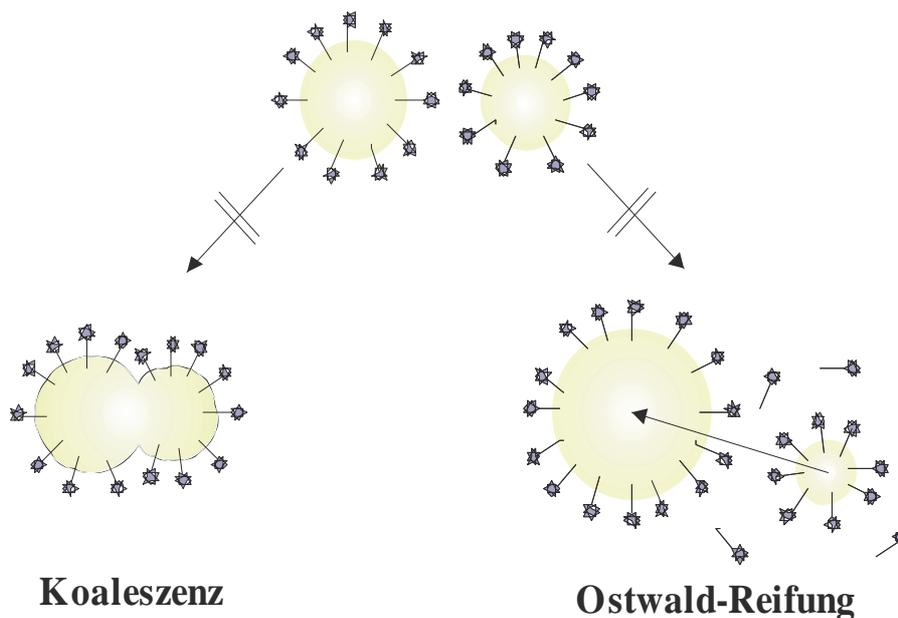


Abb. 2.4: Schematische Darstellung von Koaleszenz und Ostwald-Reifung (Diffusion).

Unter Koaleszenz versteht man das Zusammenfließen von Tröpfchen durch Kollisionsvorgänge. Hierbei wird der Phasengrenzflächenfilm der Tröpfchen in der Emulsion irreversibel zerstört. Wenn zwei Tröpfchen aufeinander treffen, werden sie deformiert. Sind die Grenzflächen der Tröpfchen nicht ausreichend durch ein Tensid sterisch bzw. elektrostatisch stabilisiert, verschmelzen die beiden Tröpfchen zu einem größeren. Die Lebensdauer dieses Phasengrenzflächenfilmes ist ein sehr wichtiger Faktor, um die Lebensdauer einer Emulsion zu bestimmen.

Somit ist die Unbeständigkeit einer Emulsion abhängig von der Änderung der Tröpfchen mit der Zeit nach folgender Gleichung:<sup>[21]</sup>

$$\frac{1}{r^2} = \frac{1}{r_0^2} - \frac{8 \cdot \pi}{3 \cdot \omega_r \cdot t} \quad (\text{Gl. 2.2})$$

mit  $r$  mittlerer Tröpfchenradius bei der Zeit  $t$  [m]

$r_0$  Tröpfchenradius bei  $t = 0$  [m]

$\omega_r$  Häufigkeit der Koaleszenz der Tröpfchen [-]

Um der Koaleszenz entgegenzuwirken, setzt man bei der Herstellung von Miniemulsionen Tenside (siehe Kapitel 2.3) ein, die in geringer Konzentration die Oberflächenspannung der Grenzflächen herabsetzen.

Unter der *Ostwald*-Reifung, auch bekannt als molekulare Diffusion, versteht man das Wachsen der größeren Tröpfchen auf Kosten der kleineren. Die *Ostwald*-Reifung, die nicht durch Tensidzugabe unterdrückt werden kann, erfolgt umso schneller, je höher die Löslichkeit der dispergierten in der kontinuierlichen Phase ist. Beschrieben wird die Treibkraft dieses Alterungsprozesses durch den *Laplace*-Druck der Tröpfchen, welcher im Inneren kleinerer Tröpfchen durch die stärkere Oberflächenkrümmung viel höher ist als im Inneren der größeren (Gleichung 2.3):

$$P_L = \frac{2 \cdot \gamma_{LL}}{r} \quad (\text{Gl. 2.3})$$

mit  $P_L$  Laplace-Druck [ $\text{mN} \cdot \text{m}^{-2}$ ]

$\gamma_{LL}$  Grenzflächenspannung zwischen zwei Flüssigkeiten [ $\text{mN} \cdot \text{m}^{-1}$ ]

$r$  Tröpfchenradius [m]

Die Auflösung kleinerer Tröpfchen und die daraus resultierende Bildung großer Tropfen sind daher thermodynamisch begünstigt. Die *Ostwald*-Reifung führt so zu einem Anstieg der durchschnittlichen Tröpfchengröße sowie zu einer Vergrößerung der Polydispersität eines Systems. Ein osmotisches Reagenz, welches aufgrund seiner Unlöslichkeit in der kontinuierlichen Phase nur in der dispersen vorliegt, kann dieser Reifung effektiv entgegenwirken. Im Tropfen entsteht ein osmotischer Druck  $\Pi_{Osm}$ , welcher dem *Laplace*-Druck entgegenwirkt (Gleichung 2.4):

$$\Pi_{Osm} = c \cdot R \cdot T \quad (\text{Gl. 2.4})$$

mit	$\Pi_{Osm}$	osmotischer Druck [Pa·L <sup>-1</sup> ]
	$R$	ideale Gaskonstante [Pa·(K·mol) <sup>-1</sup> ]
	$T$	Temperatur [K]
	$c$	Konzentration des osmotischen Reagenz [mol·L <sup>-1</sup> ]

Die Diffusion von Teilchen der flüssigen Tröpfchenkomponenten aus einem kleineren Tröpfchen in ein größeres würde zu einer Anreicherung des osmotischen Reagenz im kleineren Tröpfchen und somit zu einer Änderung des osmotischen Druckes führen (siehe Abbildung 2.5). Das dadurch entstehende Ungleichgewicht der chemischen Potentiale wäre thermodynamisch ungünstig. Für direkte Emulsionen (O/W) wird ein hydrophobes osmotisches Reagenz verwendet, für indirekte Emulsionen (W/O) folglich ein hydrophiles Reagenz. Die Effektivität eines osmotischen Reagenz steigt dabei, je weniger es in der kontinuierlichen Phase löslich ist.<sup>[8]</sup>

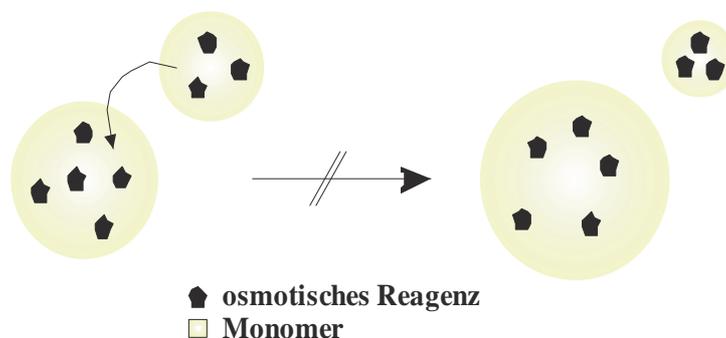


Abb. 2.5: Prinzip der Diffusionsunterdrückung durch ein osmotisches Reagenz.

## 2.5. Miniemulsionspolymerisation

Die Miniemulsionspolymerisation ist eine wichtige Methode zur Darstellung von stabilen Heterophasensystemen mit einheitlich verteilten Partikeln im Größenbereich zwischen 50 nm und 500 nm. Anfang der 70er Jahre wurde das Prinzip der Miniemulsion von *Vanderhoff*, *Ugelstad*, und *El-Aasser* entwickelt. Allerdings wurden Miniemulsionen damals noch wie konventionelle Emulsionen unter starkem Rühren hergestellt. Dieser Energieeintrag war zu gering und genügte nicht für eine ausreichend effektive Verkleinerung und Homogenisierung der Tröpfchen.<sup>[22-24]</sup> Heutzutage erfolgt deshalb die Homogenisierung kleinerer Laboransätze durch Ultraschallspitzen, für größere Maßstäbe kommen Hochdruckhomogenisatoren zum Einsatz.

Zu Beginn liegen bei der Miniemulsionspolymerisation zwei Phasen vor: eine disperse Phase, die das Monomer und ein osmotisches Reagenz beinhaltet, und eine kontinuierliche Phase, welche überwiegend den Emulgator enthält. Die Lösungen werden vermischt. Nach anschließendem intensivem Rühren des Gemisches erfolgt die Herstellung der homogenen Tröpfchen im Nanometerbereich. Erreicht wird dies durch hohe Scherkräfte erzeugt durch vibrierende Ultraschallspitzen oder durch Hochdruckhomogenisatoren. Der Ultraschall erzeugt hierbei aufgrund seiner permanenten schnellen Auf- und Abbewegung ständig wechselnde Unter- und Überdruckphasen in der Flüssigkeit, was zu Kavitationserscheinungen führt. Das bedeutet, dass der durch Ultraschall erzeugte Unterdruck ausreicht, die Kohäsionskräfte einer Flüssigkeit zu überwinden und kleine Dampf- bzw. Gasbläschen auszubilden. Diese kollabieren anschließend durch den ausgebildeten Überdruck wieder, wobei sich dadurch im Inneren dieser Bläschen partiell sehr hohe Drücke von einigen 1000 bar entwickeln können.

Durch die Kollabierung werden starke Druckwellen an die Umgebung abgegeben und es entstehen Flüssigkeitsströmungen mit hohen Geschwindigkeiten. Die Öltröpfchen in der direkten Umgebung werden zerrissen und es bilden sich sogleich sehr kleine Tröpfchen aus, die durch ein Tensid stabilisiert werden. Da das vorhandene Tensid jedoch nicht für die Stabilisierung der Gesamtoberfläche der neu gebildeten kleineren Tröpfchen ausreicht, fließen diese teilweise wieder zusammen. Die Flüssigkeitsströmungen bewirken weiterhin eine Durchmischung der Emulsion und unterstützen damit auch die Tensidadsorption an der Tröpfchenoberfläche. Durch häufiges Wiederholen des Spaltens und des anschließenden Zusammenfließens der Tröpfchen wird ein Gleichgewichtszustand erreicht, bei dem Tröpfchen mit einer

vom Tensid maximal zu stabilisierenden Gesamtoberfläche gebildet werden. Dieser Zustand wird als „kritisch stabilisiert“ bezeichnet.

Anschließend erfolgt die Polymerisation in jedem einzelnen Tröpfchen. Dies geschieht entweder mit einem Initiator, der schon vor der Emulgierung in der Monomerphase gelöst vorliegt, oder mit einem Initiator aus der kontinuierlichen Phase. Abbildung 2.6 zeigt das Prinzip der Miniemulsion mit anschließender Polymerisation.

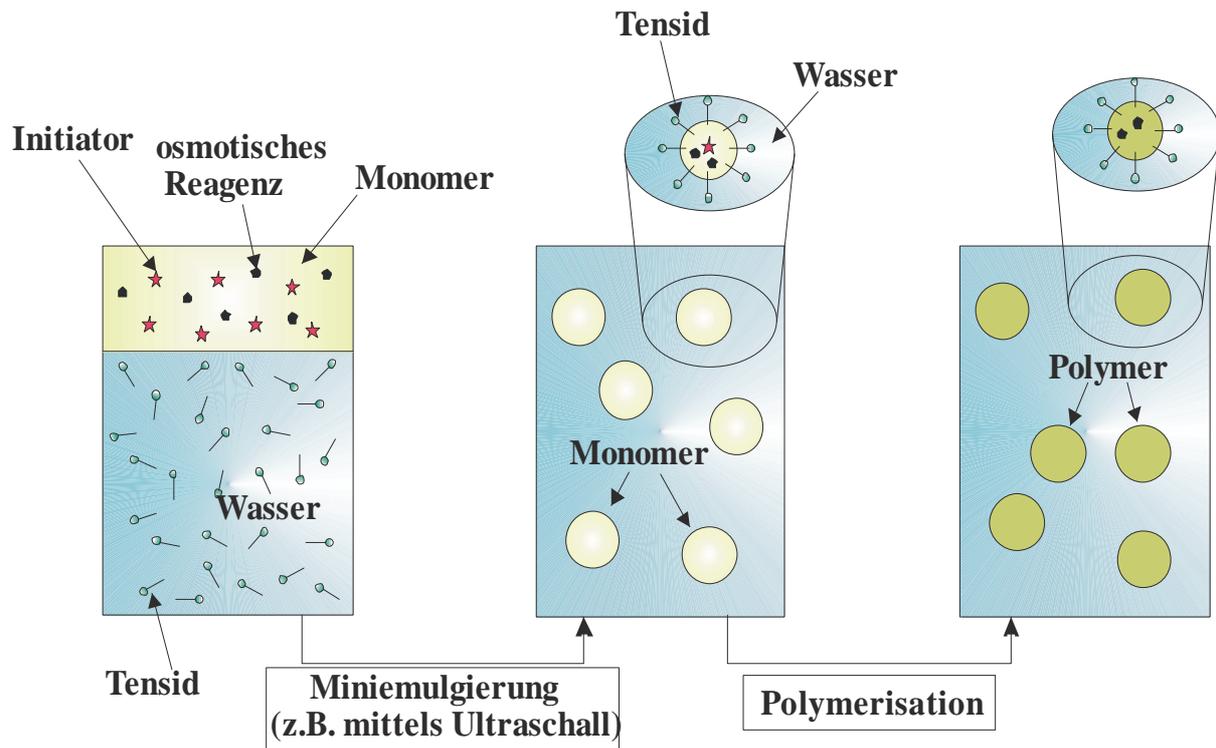


Abb. 2.6: Prinzip der Miniemulsionspolymerisation.

Charakterisiert werden Miniemulsionen vor allem durch die unvollständige Bedeckung ihrer Tröpfchen durch das Tensid sowie der Abwesenheit von Mizellen. Durch den Zusatz eines osmotischen Reagenzes sind sie vollständig stabil gegenüber der *Ostwald*-Reifung. Sie sind jedoch lediglich „kritisch stabilisiert“ gegenüber der Koaleszenz. Das bedeutet, dass die Tröpfchen zwar durch Kollisionen zusammenfließen können, aber diese Koaleszenzprozesse aufgrund der einheitlichen Größenverteilung sehr langsam verlaufen und somit im Allgemeinen vernachlässigt werden. Dieser Zustand wird als kinetisch stabil bezeichnet.<sup>[15, 25, 26]</sup>

Mögliche Polymerisationen in Miniemulsion sind sowohl Kettenwachstumsreaktionen, wie beispielsweise radikalische Polymerisation, lebend radikalische Polymerisation, anionische Polymerisationen oder enzymatische Polymerisationen, als auch Stufenwachstumsreaktionen wie Polyadditionen oder Polykondensationen.

## 2.6. Grenzflächenreaktionen in Miniemulsion

Neben der Synthese von polymeren monodispersen Nanopartikeln kann die Polyaddition bzw. Polykondensation auch zur Herstellung von Nanokapseln genutzt werden. Aufgrund der Monodispersität der durch die Homogenisierung gebildeten Nanotröpfchen und deren hoher Stabilität kann so annähernd eine 1:1-Kopie vom Tröpfchen zu den resultierenden Nanokapseln bzw. Partikeln erfolgen. Das Prinzip der Grenzflächenreaktion in Miniemulsionen beruht darauf, dass hydrophile Monomere mit hydrophoben Monomeren - gelöst in den jeweiligen Phasen - miteinander direkt an der Phasengrenzfläche zur Reaktion kommen. Das daraus resultierende polymere Netzwerk stellt dabei aufgrund seiner Unlöslichkeit sowohl in der organischen als auch in der wässrigen Phase eine Tröpfchenhülle dar. Die Methode kann so zur Einkapselung von wasser- sowie öllöslichen Materialien genutzt werden.

Bisherige Veröffentlichungen bezogen sich hauptsächlich auf Polyadditionen an der Grenzfläche in direkten Miniemulsionen. So nutzten beispielsweise *Torini et al.* die direkte Miniemulsion zur Herstellung von Polyurethannanokapseln. Die Polyaddition erfolgte im organischen Medium mit den Reaktanten Isophorondiisocyanat (IPDI) und 1,6-Hexandiol an der wässrigen Tropfengrenzfläche.<sup>[27]</sup> Ebenfalls durch Polyaddition an der Grenzfläche synthetisierten *Takasu et al.* in direkter Miniemulsion Kern-Hülle-Partikel, die aus einem flüssigen Styrolkern umgeben von einer Polyharnstoffhülle bestanden. Der Kern wurde in einer darauf folgenden Reaktion radikalisch polymerisiert.<sup>[28]</sup>

In den letzten Jahrzehnten steigerte sich jedoch das Interesse an polymeren Nanokapseln mit einem wässrigen Kern aufgrund ihrer potentiellen Verwendung in den unterschiedlichsten Gebieten zunehmend, wie beispielsweise als Transportmedium für Enzyme, Medikamente oder Chemikalien und deren kontrollierter Ausschüttung.<sup>[29-31]</sup>

Eine Veröffentlichung, die sich auf Polyadditionsreaktionen an der Grenzfläche in indirekter Miniemulsion bezieht, ist die Herstellung von amphoteren Partikeln aus Ethylenglykoldiglycidylether (EGDGE) und L-Lysin. Die pH-Sensitivität des Partikels ermöglicht eine selektive Freisetzung von eingekapselten Oligonukleotiden.<sup>[32]</sup>

In früheren Arbeiten unserer Gruppe wurden durch Polyadditionen an der Grenzfläche in inverser Miniemulsion erfolgreich Polyharnstoff-, Polythioharnstoff- und auch Polyurethannanokapseln mit den unterschiedlichsten Monomeren hergestellt. Die Hüllendicke der synthetisierten Kapseln konnte direkt durch die Einwaage an den jeweilig unterschiedlichen Monomeren variiert werden. Die resultierenden Kern-Schale-Partikel in einem organischen Medium konnten anschließend erfolgreich in eine wässrige kontinuierliche Phase überführt werden. Die Kapseln wurden weiterhin als Nanoreaktoren zur Herstellung von Silberna-

nopartikeln durch die Reduzierung von Silbernitratlösungen eingeschlossen in einer Polyharnstoffhülle genutzt.<sup>[2]</sup> Weiterhin wurden in unserer Gruppe ebenfalls Polyurethankapseln aus 1,6-Hexandiol und Toluol-2,4-diisocyanat im organischen Medium mittels der inversen Miniemulsionstechnik hergestellt, in denen wasserlösliche Kontrastmittel eingekapselt wurden. Potentielle Anwendungen finden diese Kapseln beispielsweise als „Transport-Systeme“ für wasserlösliche Komplexe in der Kernspintomographie (MRT) (siehe auch Kapitel 2.8).<sup>[33]</sup>

## 2.7. Polyadditionen<sup>[34, 35]</sup>

Die Polyaddition ist wie die Polykondensation eine Stufenwachstumsreaktion nach dem Mechanismus der nukleophilen Addition von Monomeren zu Polyaddukten. Der Zusammenhang zwischen Umsatz  $p$  und dem Polymerisationsgrad  $P_n$  ist in Abbildung 2.7 dargestellt.

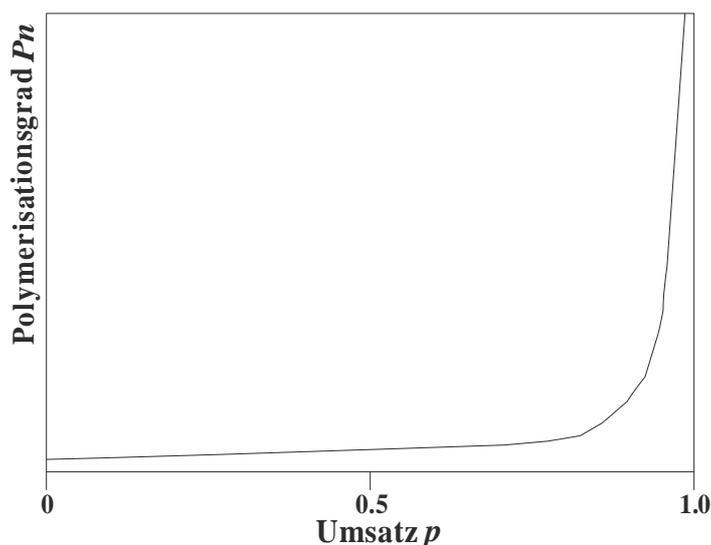


Abb. 2.7: Zusammenhang zwischen Umsatz  $p$  und mittlerem Polymerisationsgrad  $P_n$  bei der Stufenwachstumsreaktion.

Bei der Reaktion werden verschiedenartige Monomere mit mindestens zwei funktionellen Gruppen A und B (entweder als A-B- oder A-A/B-B-System) unter Übertragung von Protonen zu Makromolekülen verknüpft. Voraussetzung hierbei ist, dass die funktionellen Gruppen einer Molekülsorte Doppelbindungen enthalten. Zu Beginn werden bei einer Polyaddition Doppelbindungen gebrochen, anschließend erfolgt ein schnelles Kettenwachstum durch die Anlagerung der Monomere an bereits gebildete Oligomere, bis die Monomerkonzentration sehr gering ist. Dabei besitzt jedes gebildete Oligomer oder polymere Produkt, das durch eine Monomieranlagerung gebildet wird, gleiche funktionelle Endgruppen und hat folglich die

gleiche Reaktivität wie das Monomer. Bei der Polyaddition werden im Gegensatz zur Polykondensation keine kleinen Moleküle eliminiert. Die Polyaddition kann zur Synthese von Homo-, Co- und Multiblockpolymeren verwendet werden. Die Reaktionsbedingungen, vor allem aber die Konzentrationen und die Reaktivität der eingesetzten Monomere sind dabei entscheidend, in welcher Art (statistisch verteilt, alternierend oder als Block) das hergestellte Polymer vorliegt. Die Molekulargewichtsverteilung und das Molekulargewicht der resultierenden Polymere sind kaum kontrollierbar. Die Kinetik sowie der experimentelle Ablauf der Polyaddition sind ähnlich die der Polykondensation. *Carothers*, der Pionier auf dem Gebiet der Stufenwachstumsreaktionen, beschrieb den Zusammenhang zwischen dem Umsatz  $p$  und dem Polymerisationsgrad  $P_n$  mit folgenden Gleichungen:

$$\text{A-B-Systeme:} \quad P_n = \frac{N_0}{N_t} = \frac{1}{1-p}; \quad (\text{Gl. 2.5})$$

$$\text{mit} \quad p = \frac{N_0 - N_t}{N_0}$$

wobei  $N_0$  ursprüngliche Anzahl an Molekülen  
 $N_t$  Anzahl der Moleküle, die nach der Zeit  $t$  noch vorhanden sind

$$\text{A-A/B-B-Systeme:} \quad P_n = \frac{1+r}{1+r-2rp} \quad (\text{Gl. 2.6})$$

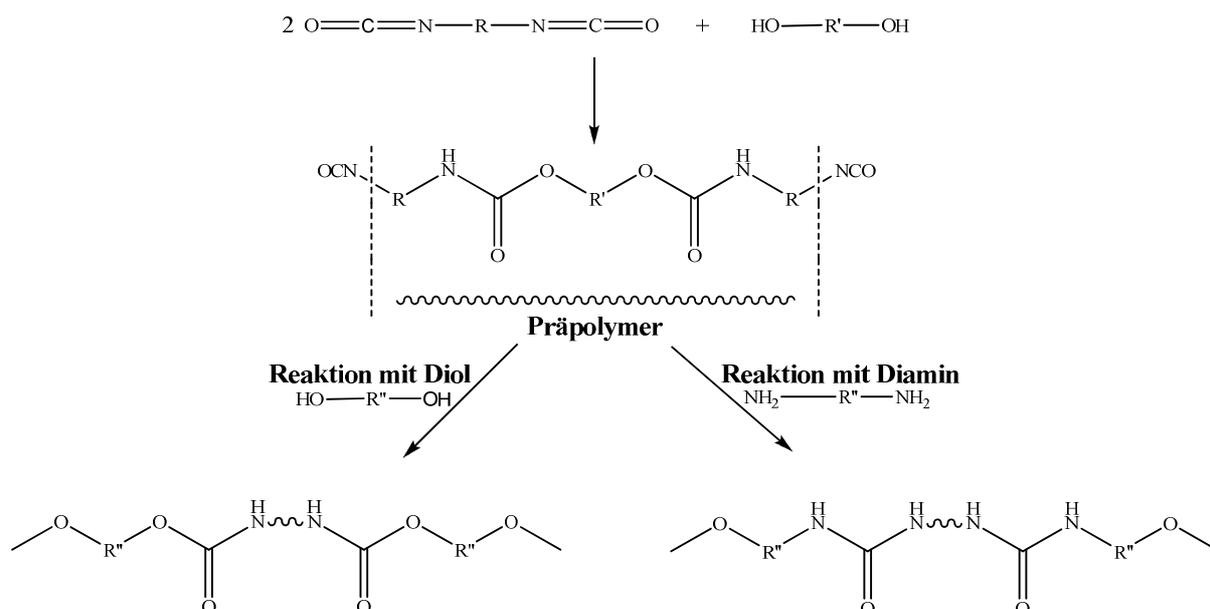
$$\text{mit} \quad r = \frac{N_A}{N_B} \quad ; \quad r < 1$$

wobei  $N_A$  Anzahl an Molekülen A  
 $N_B$  Anzahl an Molekülen B

Durch die *Carothers*-Gleichung wird deutlich, dass bei A-A/B-B-Systemen erst gegen Ende der Polymerisation, d.h. bei einem hohen Umsatz  $p$  und nur bei genauer stöchiometrischer Einwaage der Monomere, hohe Molekulargewichte erhalten werden.

### 2.7.1. Polyurethane <sup>[36, 37]</sup>

Polyurethane sind Makromoleküle, die ausschließlich über eine Stufenwachstumsreaktion von di- oder polyfunktionalisierten Hydroxylverbindungen mit di- oder polyfunktionalisierten Iso-cyanatverbindungen synthetisiert werden. Diese Art der Polyaddition wurde 1937 von *Otto Bayer*, einem Chemiker bei der IG Farbenindustrie in Leverkusen, entdeckt.<sup>[38]</sup> Der Vorteil dieser Reaktion liegt in den relativ milden Reaktionsbedingungen. Es sind keine höheren Temperaturen oder Drücke notwendig. Seit dieser Zeit erfuhren Polyurethane einen sehr starken Aufschwung im industriellen sowie pharmazeutischen Bereich. Polyurethane kommen in verschiedensten Anwendungen zum Einsatz und sind aus dem alltäglichen Leben kaum wegzudenken. Aus Polyurethan werden beispielsweise Matratzen, Schuhsohlen, Dichtungen, Fußböden, Lacke, Kleb- und Dichtstoffe, Autositze, Amaturenbretter, Gussböden und vieles mehr hergestellt. In erster Linie werden Polyurethane als Multiblockcopolymer bezeichnet, die aus einem flexiblen, elastomeren Anteil linearer Kohlenstoffketten, und einem starren Anteil aus Wasserstoffbrücken zwischen den Urethangruppen bestehen. Kommerziell werden Polyurethane entweder über eine Eintopfsynthese oder über mehrere Schritte dargestellt. Die Polyurethansynthese über mehrere Stufen ist jedoch vorteilhafter, da hierbei auf die physikalischen Eigenschaften (Materialeigenschaften) sowie auf die Struktur des Endpolymers Einfluss genommen werden kann. Eine der gängigsten Synthesemethoden, die vor allem zur Herstellung von Polyurethanen für biomedizinische Verwendungen herangezogen wird, ist in **Abbildung 2.8** dargestellt.



**Abb. 2.8:** Zweistufensynthese von Polyurethanen. Stufe 1: Präpolymersynthese von Diolen und Diisocyanaten. Stufe 2: Kettenverlängerung durch zusätzliche Diole/Diamine zu Polyurethanen/-Polyurethanharnstoffen.

Je nach Art und Funktionalität der eingesetzten Monomere werden Polyurethane in zwei Arten unterteilt: **lineare** und **verzweigte** Polyurethane. Charakteristisch bei linearen Polyurethanan aus kurzkettigen Diolen und Diisocyanaten sind in der Regel ihr hoher Schmelzpunkt, ihre Kristallinität sowie ihre thermoplastischen Eigenschaften. Abhängig von deren Anzahl an Kohlenstoffatomen in den Monomerketten können Polyurethane für die unterschiedlichsten Verwendungszwecke synthetisiert werden. Das günstig produzierbare Polyurethan aus 1,4-Butandiol und Hexamethyldiisocyanat beispielsweise ist aufgrund seiner hervorragenden Materialeigenschaften wie der hohen Schmelzpunktttemperatur und der großen Resistenz gegenüber der Hydrolyse von hoher kommerzieller Bedeutung.

Verzweigte Polyurethane können durch zwei unterschiedliche Methoden dargestellt werden:

- durch die Reaktion von Diisocyanaten mit Monomeren oder Präpolymeren, die mehr als zwei funktionelle Hydroxylgruppen beinhalten. Hier basieren die Art der Vernetzung und die Materialeigenschaften der resultierenden Polyurethane hauptsächlich auf der Struktur und der Funktionalität der Hydroxymomere. Polyurethane, die auf diese Weise hergestellt werden, finden häufig als Lacke oder als Formteile Anwendung.
- durch die Reaktion von Diolen mit einem Überschuss an bifunktionellen Isocyanaten oder mit einem multifunktionellen Isoyanatmonomer bzw. Isocyanatpräpolymer. Hierbei können eine Vielzahl von Vernetzungen und Nebenreaktionen auftreten.

### 2.7.2. Isocyanatchemie

Die fundamentale Schlüsselrolle bei der Polyurethanherstellung stellt das reaktive Isocyanat dar. Die hohe Reaktivität beruht auf der Elektronenverteilungen in der Isocyanatgruppe, beschrieben in den mesomeren Grenzformeln in Abbildung 2.9, so dass diese Gruppe sowohl mit elektronenreichen als auch mit elektronenarmen Gruppen reagieren kann.

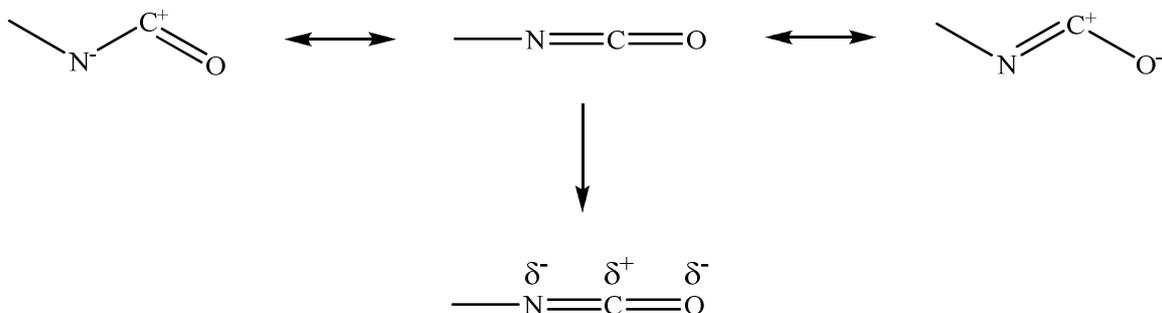


Abb. 2.9: Elektronenverteilung in der Isocyanatgruppe.

Aromatische Isocyanate sind durch den Benzolring im Allgemeinen reaktiver als aliphatische. Seine elektronenziehende Wirkung erleichtert den nukleophilen Angriff an das elektropositive Isocyanatkohlenstoffatom. Reaktivitätsmindernd sind sperrige Nebengruppen in der ortho-Position bei aromatischen Isocyanaten oder auch verzweigte, sperrige Substituenten bei aliphatischen. Sie hindern so den Angriff von elektronenreichen Molekülen. Die Reaktionsgeschwindigkeit von sekundären Isocyanatgruppen ist niedriger als die von primären. Sie kann ebenfalls reduziert werden, indem die Isocyanatgruppe durch eine aliphatische Kette oder einen aromatischen Ring getrennt wird.

Der erste Schritt einer Polyurethansynthese ist der nukleophile Angriff einer endständigen Hydroxylgruppe; hierbei ist zu erwähnen, dass primäre Alkohole etwa dreimal schneller als sekundäre Alkohole reagieren und in etwa 200-mal schneller als tertiäre Alkohole.<sup>[39]</sup> Ebenso ist die Reaktionsgeschwindigkeit abhängig von der sterischen Hinderung der Seitengruppen bei höheren Alkoholen. Je sperriger diese Gruppen im jeweiligen Molekül vorhanden sind, umso langsamer verläuft die Reaktion.

In der vorliegenden Arbeit wird größtenteils ein Überschuss an Isocyanat bei der Polyurethanherstellung eingesetzt. Die hohe Reaktivität des Isocyanats begünstigt so neben der eigentlichen Polyaddition mit einem Diol noch weitere Reaktionen mit funktionellen Gruppen in der Reaktionsmischung. Die Reaktion mit Wasser und die daraus resultierenden Reaktionen sind in Abbildung 2.10 dargestellt.

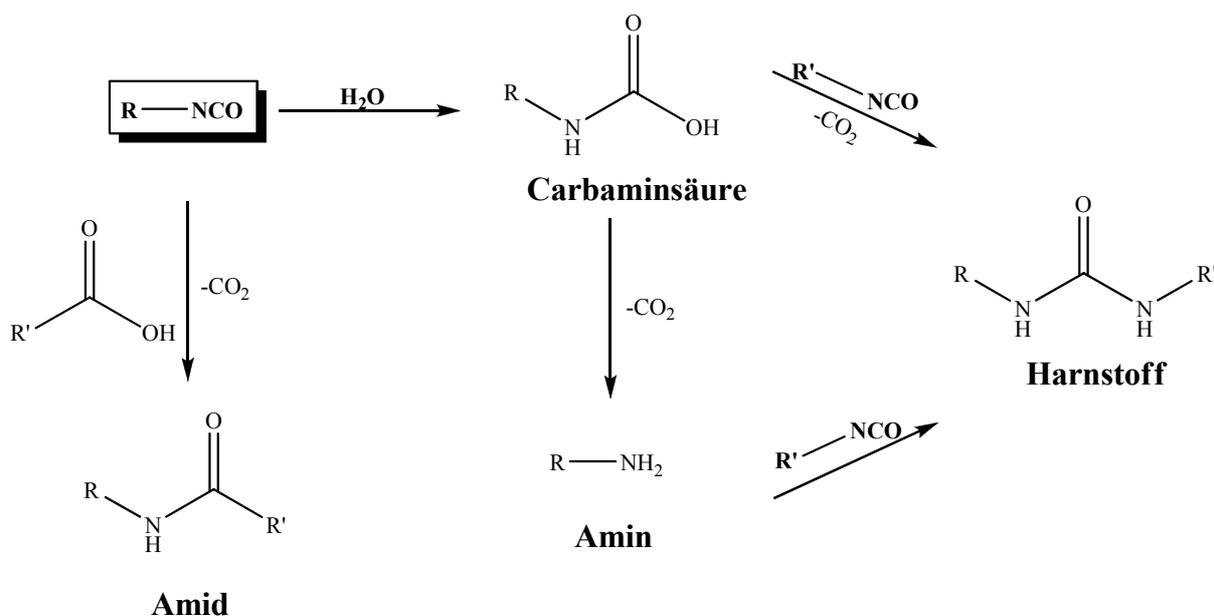


Abb. 2.10: Reaktion und resultierende Produkte bei der Reaktion eines Isocyanatmoleküls mit Wasser.

Die Anwesenheit von Wasser in der Reaktionsmischung begünstigt die Herstellung von instabilen Carbaminsäuren. Die Carbaminsäure kann daraufhin entweder durch Kohlenstoffdioxidabgabe ein Amin bilden, welches mit einem weiteren Isocyanat zu einem Harnstoff reagiert, oder direkt durch Addition eines weiteren Isocyanates zu einem Harnstoff reagieren. Die Anwesenheit einer Säure in der Reaktionsmischung begünstigt die Bildung eines Amides unter Kohlenstoffdioxidabgabe. Die Reaktionen führen zu einer stärkeren Vernetzung des Polymers. Das daraus resultierende Endprodukt ist folglich meist eine Polymermischung aus Urethan - und Harnstoffeinheiten.

Bei kontrolliertem Einsatz der Edukte, deren molare Verhältnisse und der jeweils angewendeten Syntheseroute können die Materialeigenschaften und der Aufbau des resultierenden Polymers kontrolliert werden. Ein Überschuss an Isocyanat führt neben den oben dargestellten Reaktionen mit funktionellen Gruppen aus der Reaktionsmischung auch noch zu einer Reihe anderer Nebenreaktionen mit sich selbst oder mit den semireaktiven Polymerteilen. Die möglichen Nebenreaktionen sind in Abbildung 2.11 aufgeführt.

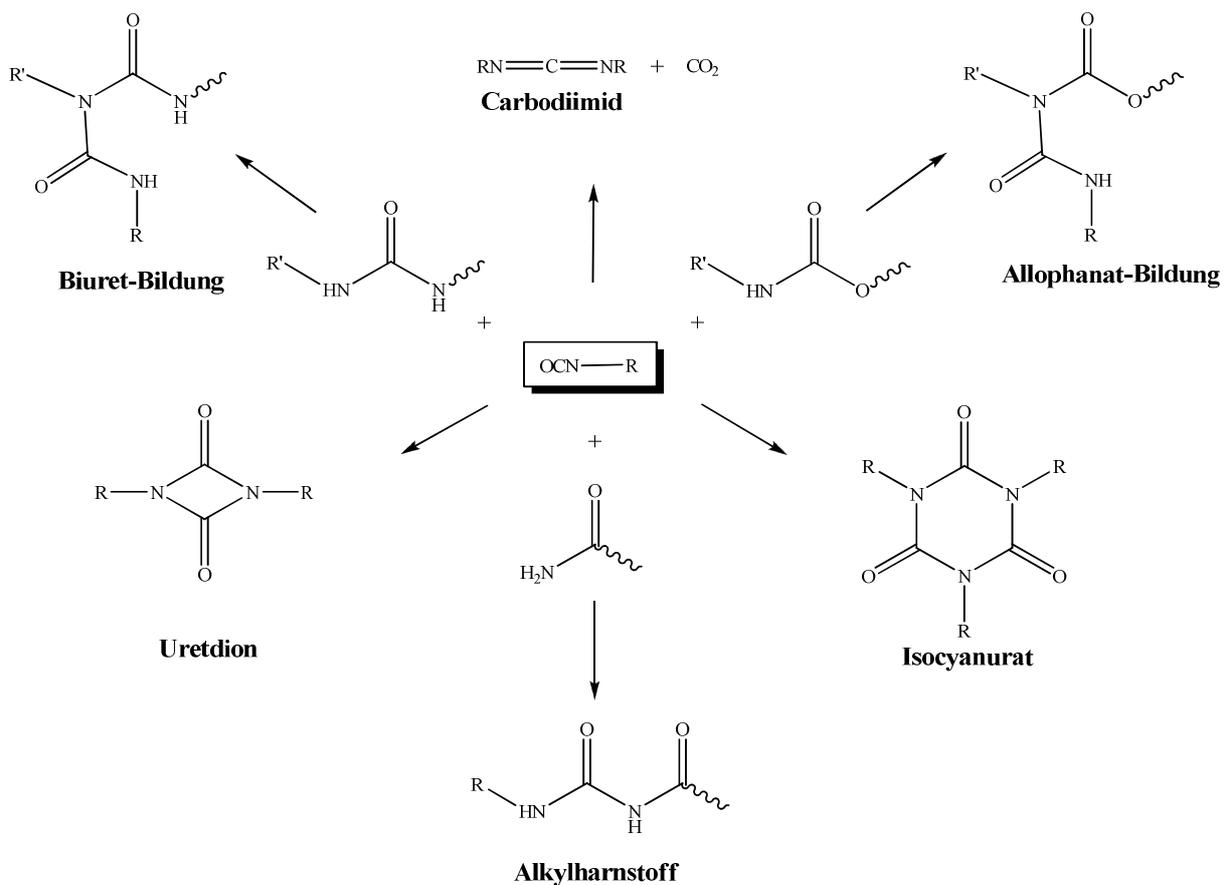


Abb. 2.11: Nebenreaktionen bei der Polyurethanbildung durch einen Überschuss an Isocyanat.

Die **Allophanat-** sowie die **Biuret-**Bildung erfolgen durch die Addition einer Isocyanatgruppe an eine Urethan- bzw. Harnstoffeinheit. Die dabei entstandene Biuret-Gruppe ist durch die Harnstoffbindung stabiler als die Allophanat-Gruppe. Beide Bindungen sind jedoch thermisch sehr labil und zerfallen bei höheren Temperaturen. **Alkylharnstoff** wird durch die intermolekulare Wechselwirkung zwischen einem Amid und einem Isocyanat gebildet. Die bisher genannten Nebenprodukte ergeben sich aus Reaktionen der resultierenden Zwischenprodukte mit Wasser (vorhanden in der Reaktionsmischung). Sie sind essentiell für die Synthese von elastomeren Polymeren.

Des Weiteren können Isocyanate auch Reaktionen mit sich selbst eingehen. Es erfolgt so die Bildung von Dimeren (**Uretidione**) und Trimeren (**Isocyanurate**) sowie von **Carbodiimiden**. Diese Verbindungen sind sehr temperaturstabil und zerfallen erst bei Temperaturen über 150 °C. Die Temperatur spielt bei der Polyurethansynthese eine wichtige Rolle und ist ein Maß für die Zusammensetzung des Polymers und der Bildung der Nebenprodukte. Bei einer Synthesetemperatur bis 50 °C reagieren Isocyanate hauptsächlich mit Hydroxygruppen zu Polyurethanen, bei höherer Temperatur finden Vernetzungen durch die verschiedenen Nebenreaktionen statt. Überschreitet man 150 °C, brechen die gebildeten Biuret- und Allophanatbindungen wieder. Aromatische Polyurethane degradieren bei dieser Temperatur ebenfalls, während bei aliphatischen Polyurethanen dies erst bei 220 °C eintritt.<sup>[37]</sup>

### 2.7.3. Polyurethanabbau

Polyurethane sind bekannt für ihre Stabilität und finden aus diesem Grund sehr vielseitige Einsatzmöglichkeiten. Sie sind äußerst hydrolysestabil und degradieren nur unter extremen Bedingungen, wie beispielsweise unter sehr hohen Temperaturen aufgrund ihres polymeren Netzwerkes, welches aus primären kovalenten Urethan- oder Harnstoffbindungen aufgebaut ist. Polyurethane bestehen jedoch weiterhin, je nach Wahl der eingesetzten Edukte und des Syntheseweges, aus einer Reihe von unterschiedlichen Verzweigungen, die weniger stabil sind, sowie aus intermolekularen Brückenbindungen, die eine schwächere Wechselwirkung aufweisen.

Aus diesem Grund ist ein biologischer Abbau des Polyurethannetzwerkes langfristig ebenfalls möglich. Man unterscheidet beim Abbau zwischen den unterschiedlichen Polymereigenschaften: Hydrophiles Polyurethan wird komplett degradiert, während bei hydrophoben Polyurethan nur die Oberfläche angegriffen wird.<sup>[40]</sup>

Bisher wurden sehr viele Informationen über den Verlauf des Abbaus aus *in vivo*-Experimenten gewonnen, beispielsweise beim Polyurethanabbau in Brustimplantaten. Generell

konnte festgestellt werden, dass ein biologischer Abbau auf sehr unterschiedliche Weise ablaufen kann. Neben den unterschiedlichen pH-Werten im Körper, den vorhandenen Salzen, den Peroxiden oder Enzymen können so noch andere Moleküle wie Vitamine oder freie Radikale für den Abbau des Polymers verantwortlich sein. Durch intensive Forschungen kam man zu dem Resultat, dass der grundlegende Abbau von Polyurethanen auf Hydrolyse und Oxidation beruht.<sup>[41]</sup> In der vorliegenden Arbeit wurden Polyurethane überwiegend auf ihre Hydrolysebeständigkeit untersucht, deshalb wird auf diesen Abbau des Weiteren näher eingegangen.

Die Hydrolyse, die als eine Umkehrung der Kondensation betrachtet werden kann, bestimmt den Abbau von Polyurethanen im Körper. Die Urethanbindungen der Hauptketten sind sehr stabil gegenüber der Hydrolyse. Das Medium, in welchem sich das Polyurethan befindet, spielt deshalb eine wichtige Rolle. In reinem Wasser können nur polymere Seitengruppen am Polymerrückrad hydrolysiert werden, dagegen beeinflussen Kationen bzw. Anionen katalytisch die Hydrolyse aller Bindungen im Polymer. Generell gilt, dass durch die Hydrolyse Wasser in das Polyurethan in Abhängigkeit der Hydrophilie eingeschlossen wird. Das Polymernetzwerk wird schwammartig und ist durchlässiger und anfälliger in Bezug auf Degradation. Durch die Hydrolyse werden die Ketten in einem Polymer gespalten werden. Diese Tatsache beeinflusst auch die physikalischen Eigenschaften des Polymers.<sup>[42-46]</sup>

## 2.8. Verkapselung in Polymeren

Die Verkapselung von aktiven anorganischen und organischen Stoffen in Polymeren ist die Grundlage für eine Vielzahl innovativer Materialien. Der gezielte Einbau bestimmter Substanzen mit speziellen pharmazeutischen, biochemischen, elektrischen, optischen oder magnetischen Eigenschaften verbessert die mechanischen und chemischen Eigenschaften der Polymere. Das eingekapselte Material wird von den äußeren Einflüssen geschützt und steht so für einen breiteren Anwendungsbereich zur Verfügung.

Bis vor etwa 10 Jahren wurde hauptsächlich die konventionelle Emulsionspolymerisation zur Einkapselung von Wirkstoffen verwendet. Einen Überblick hierzu liefert ein Artikel von *Bourgeat-Lami*.<sup>[47]</sup> Die Herstellung mittels dieser konventionellen Methode birgt allerdings einige Nachteile. Zum einen ist es schwierig, die Stabilität dispergierter Partikel in der wässrigen Phase vor der Polymerisation zu kontrollieren, da sich häufig große Agglomerate bilden.<sup>[48]</sup> Zum anderen führt die Komplexität des Nukleierungsmechanismus von Makroemulsionspolymerisationen oft zu unzureichenden Verkapselungseffizienzen.<sup>[49]</sup> Dank neuester

Synthesestrategien erweitern sich die Möglichkeiten der Verkapselung. Die Entwicklung von Wirkstofftransportsystemen im Nano- und Mikrometerbereich eröffnet durch die neuen materialspezifischen Eigenschaften, die sich aufgrund der Größe und der physikalischen Eigenschaften ergeben, ein breit gefächertes Anwendungsspektrum. In vielen Bereichen des Lebens und der Wissenschaft ist somit der effektive Einsatz dieser „Transport-Systeme“ unverzichtbar und nicht mehr wegzudenken. In der Industrie werden Kapseln beispielsweise zur Einkapselung von Duftstoffen, Druckfarben oder Klebstoffen verwendet. Am Zielort lässt sich dieser Inhalt dann beispielsweise durch Druck oder Reibung freisetzen. Ebenso dienen polymere Kapseln im Bereich der Lebensmittelindustrie beispielsweise zur Einkapselung von Vitaminen und Geschmackstoffen, in der Landwirtschaft zur effizienten Verkapselung von Düngemitteln, und im pharmazeutischen Bereich als Transportmittel für Medikamente oder Enzyme, die anschließend gezielt freigesetzt werden können.<sup>[29-31]</sup> Durch die Verkapselung ist es zusätzlich möglich, die Toxizität eines Stoffes herabzusetzen oder die Lagerung und den Transport zu erleichtern. Neben der Entwicklung dieser Wirkstofftransportsysteme ist auch die Verkapselung von magnetischen und fluoreszierenden Nanopartikeln für die Diagnostik ein wichtiges Themengebiet.

Prinzipiell kann die Synthese dieser inovativen Transportsysteme entweder in Anwesenheit eines festen Kernes (templat basierend) oder ohne festen Kern (nicht-templat basierend) erfolgen.

Bei der templat basierenden Methode wird ein fester Kern, entweder anorganischer Natur oder aus kolloidalen Silika, vorgelegt, der anschließend mit einer polymeren Schale modifiziert wird. Dieses kann entweder durch direkte Polymerisation an der Oberfläche oder durch Adsorption von unterschiedlichen polymeren Schichten erfolgen. Nach der Synthese der Hülle wird nun der Kern unter physikalischen oder chemischen Bedingungen, durch Herauslösen oder Kalzinierung wieder zerstört. So werden hohle Körper gewonnen, die dann mit dem gewünschten Material geladen werden können. *Gao et al.* synthetisierten so in einem Zweistufenmechanismus fluoreszierende, wärmeempfindliche Poly(N-isopropylacrylamid) (PNIPAM)-Kapseln, deren Größe und Permeabilität von der Temperatur abhängig sind. Zuerst wurden Kern-Hülle-Partikel, bestehend aus einer vernetzten PNIPAM-Hülle und einem Siliziumdioxid-Kern, in dem zusätzlich noch Fluoreszenzfarbstoffmoleküle eingelagert waren, durch eine Fällungspolymerisation hergestellt. Anschließend wurde der Siliziumdioxidkern mit Flusssäure herausgeätzt; die eingelagerten Fluoreszenzmoleküle verblieben dabei im Kapselkern.<sup>[50]</sup> Die Bildung einer polymeren Schale durch Adsorption auf einen Kern kann auch über „Layer-by-Layer“-Technik erhalten werden. Diese basiert auf ei-

ner abwechselnden Adsorption von gegensätzlich geladenen Polyelektrolyten (oder Nanopartikeln) auf der Oberfläche eines vorgelegten Kernes. Die Dicke der Kapseln kann durch die Anzahl der Ablagerungszyklen eingestellt werden. Die Größe der Kapseln hängt außerdem von der Größe des vorgelegten Kernes ab. Prinzipiell lassen sich Kapseln von 70 nm bis 10  $\mu\text{m}$  generieren.<sup>[51-55]</sup> Direkte Hüllenpolymerisationen um einen Kern wurden erst kürzlich durch Dispersions-<sup>[56-58]</sup> oder lebende Polymerisationsmechanismen, wie atomtransfer radikalische Polymerisation (ATRP) oder anionische Polymerisation,<sup>[59, 60]</sup> beschrieben. Nach der Synthese wird auch hier anschließend durch chemisches Herauslösen der Kern zerstört.<sup>[61-67]</sup> Die weitere Methode (nicht-templat basierend), polymere Kapseln herzustellen, ist wesentlich einfacher, da diese Kapseln keinen festen Kern besitzen, somit meist durch einen Syntheseschritt erzeugt werden und das einzukapselnde Material direkt zu Beginn im „Kern“ platziert werden kann. Die Herstellung erfolgt hierbei über verschiedene Techniken, wie beispielsweise über den "Ouzo-Effekt",<sup>[68, 69]</sup> einer induzierten Phasenseparation innerhalb einer Emulsion oder Miniemulsion,<sup>[70, 71]</sup> über Selbstorganisation von Blockcopolymeren,<sup>[72]</sup> über Vernetzung von polymerisierbaren Liposomen,<sup>[73]</sup> über Abscheidung von Polymeren an der Tropfengrenzfläche durch Lösungsmittelverdrängung<sup>[2, 74, 75]</sup> oder durch (vernetzende) Grenzflächenreaktionen.<sup>[76-78]</sup> Eine weitere viel versprechende Variante zur kontrollierten Herstellung von polymeren Nanokapseln ist der Miniemulsionsprozess. Hiermit können monodisperse und stabile Tröpfchen mit einer definierten Größenverteilung von 50 nm bis 500 nm hergestellt werden. Vorteilhaft ist ebenfalls, dass die Wahl an Monomer oder Polymer und die chemischen Reaktionen, die bei der Synthese für die Nanokapseln mit hydrophilem oder hydrophobem Kern verwendet werden können, uneingeschränkt sind. Aus diesem Grund ist mit dieser Methode auch die Möglichkeit gegeben, Kapseln mit einheitlicher Größe im Nanometerbereich für die unterschiedlichsten Verwendungszwecke herzustellen. Beispielsweise wurden schon Poly(methylmethacrylat)-Nanokapseln mit einem wässrigen Kern, der z.B. ein antiseptisches Agens beinhaltet, durch kontrollierte Ausfällung eines bereits gebildeten Polymers auf die Tröpfchengrenzfläche synthetisiert.<sup>[79]</sup> Van Zyl *et al.* zeigten ebenfalls die kontrollierte Herstellung von definierten Polystyrolnanokapseln mit einem flüssigen Kern über eine *in situ*-Miniemulsionspolymerisation in Gegenwart eines RAFT (Reversibel Addition Fragmentation Chain Transfer)-Agens.<sup>[80]</sup> Mit Hilfe der anionischen Polymerisation an einer stabilen Wasser-in-Öl-Tröpfchengrenzfläche konnten schon in früheren Arbeiten unserer Gruppe Polybutyl-cyanacrylat-Nanokapseln, die die DNA beinhalten, synthetisiert werden.<sup>[81]</sup> Eine weitere Methode zur Darstellung polymerer Nanokapseln mit einem wässrigen Kern ist die Grenzflächenpolyaddition (siehe auch Kapitel 2.6) in inverser Miniemulsion.<sup>[2, 82]</sup> Polyurethan

und Polyharnstoffkapseln konnten mit dieser Methode in unserer Gruppe ebenfalls erfolgreich dargestellt werden. Der „Kern“ dieser Kapseln konnte in der Tröpfchenphase leicht mit unterschiedlichen Kontrastmaterialien wie Magnevist® oder Gadovist® geladen werden. Diese Kapseln finden potentielle Anwendung bei der magnetischen Resonanztomographie (MRT).<sup>[33]</sup> Bisher wurden bei der Herstellung stabiler inverser Miniemulsionen nur einige nicht-ionische Tenside, wie beispielsweise verschiedene Sorbitan Ester (Span50/80) oder speziell hergestellte Blockcopolymeren wie Poly(ethylen-*co*-butylen)-*b*-ethylenoxid (P(E/B-*b*-EO)) verwendet, die die Miniemulsion hauptsächlich sterisch stabilisieren.

In vorliegender Arbeit wurden ebenso Grenzflächenpolyadditionen in inverser Miniemulsion durchgeführt. Dabei wurde jedoch neben dem gängigen blockcopolymeren Tensid (P(E/B-*b*-EO)), das „Surfmer“ Lubrizol®U, welches mit den Aminogruppen kovalent an das Polymer gebunden wird, verwendet. Neben der Stabilität der hergestellten Miniemulsionen in Abhängigkeit der eingesetzten Tensidmenge wurden des Weiteren die daraus resultierenden Auswirkungen auf die physikalischen und morphologischen Eigenschaften der Kapseln diskutiert. Es wurden weiterhin Kapselhüllen mit einer Reihe hydrophiler Monomere (Dirole und Diamine) und dem reaktiven Monomer Toluol-2,4-diisocyanat synthetisiert und deren Morphologie sowie deren physikalische Eigenschaften analysiert. Die Stabilität der Kapseln wurde zusätzlich bei unterschiedlichen Bedingungen getestet.

### **2.9. Freisetzungskinetik verkapselter Substanzen**

Polymere Nanokapseln mit definiert eingebetteten Substanzen erschließen aufgrund ihrer veränderten Materialeigenschaften, die durch selektive Funktionalisierungen erreicht werden, ein immer größeres Anwendungsgebiet. Eine bedeutende Rolle spielen diese Kern-Schale-Partikel heutzutage in der Wirkstofffreisetzung als Wirkstoff-Transport-Systeme. Aus diesem Grund konzentriert sich die Forschung besonders auf die Entwicklung von Transportmitteln für Katalysatoren, Enzyme oder Medikamente, aber auch für Aromastoffe und Pestizide,<sup>[83-89]</sup> die spezielle Eigenschaften besitzen, um das eingeschlossene Material an dem gewünschten Ziel kontrolliert und selektiv freizusetzen. Die Steuerung der Freisetzung ist notwendig und wichtig, um beispielsweise chemische oder biologische Reaktionen in bestimmten Bereichen zu katalysieren. Aus diesem Grund ist es erforderlich, entweder den Inhalt oder die Hülle zu aktivieren und somit eine Freisetzung des Kernmaterials durch unterschiedliche Bedingungen zu ermöglichen. Die Freisetzung der verkapselnden Substanzen kann auf unterschiedliche Ar-

ten erfolgen, die alle auf getriggerten Systemen basieren. Einige Beispiele für Freisetzungsmechanismen, die kontrolliert oder auch unkontrolliert verlaufen können, sind in Abbildung 2.12 dargestellt.

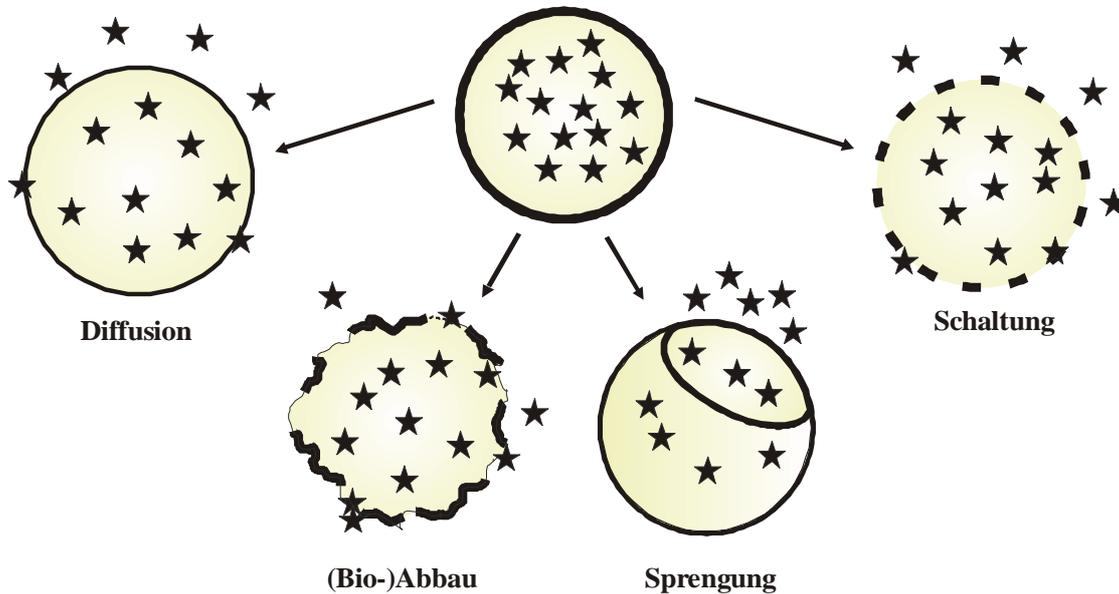


Abb. 2.12: Freisetzungsmechanismen verkapselter Substanzen aus den Partikeln.

Eine wichtige Art der Freisetzung verläuft über die **Diffusion** der Kernsubstanz durch die Polymerhülle in die umgebende flüssige Phase. Die Freisetzungsgeschwindigkeit ist dabei abhängig von der Durchlässigkeit, d.h. der Selektivität und der Porengröße der Polymerhülle, aber auch von der Löslichkeit des Kerns im umgebenden Medium.<sup>[90]</sup> Eine vollständige Freisetzung kann somit bereits innerhalb kurzer Zeit, d.h. in wenigen Minuten oder Stunden, stattfinden, dies kann jedoch auch mehrere Tage bzw. Wochen andauern.<sup>[91, 92]</sup> In den folgenden zwei Beispielen wird die Freisetzung von eingekapseltem Material durch **Diffusion** (gekoppelt mit pH-Schaltung) deutlich gemacht. *Dejungnat et al.* erforschte hierzu die pH-Sensitivität von hohlen Polyelektrolytmultischichten aus Poly(allylaminhydrochlorid) und Natriumpolystyrolsulfonat. Die Multischichten reagieren selektiv auf pH-Wert-Änderung; unter basischen Bedingungen quellen die Kapseln und die Kapselhülle wird durch dieses Quellen erweitert, während sie bei saurem pH-Wert einschrumpft. Somit kann eine Freisetzung über die Anzahl der angebrachten Polyelektrolytlagen gesteuert werden.<sup>[93]</sup>

*Ha et al.* synthetisierten ebenfalls pH-sensitive Poly(acrylamid-co-2-acrylamido-2-methyl-1-propansulfonsäure-co-acrylamidoglykol)-Hydrogele mit unterschiedlichem Verhältnis von Monomer (Acrylamid, Acrylamidoglykolsäure oder 2-Acrylamido-2-methyl-1-propansulfonsäure) zu Vernetzer (N,N'-Methylenbisacrylamid) über eine freie radikalische

Copolymerisation. Die Hydrogele zeigten bei einer pH-Änderung des umgebenden Mediums eine starke Änderung in ihrer Wasseraufnahme und in ihrem Molekulargewicht. Da alle resultierenden Gele ionisierbare funktionelle Gruppen hatten, führte dies zu einem typischen pH-sensitiven Quellverhalten. Bei einem niedrigen pH-Wert liegt somit eine niedrige Quellrate vor und bei einem hohen pH-Wert eine hohe Quellrate. Die pH-Abhängigkeit der Gele ermöglicht deshalb einen biologischen reversiblen "An/Aus-Schalter", der sehr nützlich für die kontrollierte Freisetzung eingekapselter Stoffe sein kann.<sup>[94]</sup>

Eine neue Methode für die Einkapselung von chemischen und biologischen Substanzen basiert auf der „Klick-Chemie“. Die Synthese der Kapselnetzwerkstruktur wurde von *de Geest et al.* beschrieben, und stützt sich auf die „Layer-by-Layer“-Technik. Hierbei werden Dextranmultischichten verwendet, die zusätzlich durch die Cu<sup>I</sup>-katalysierte Ausbildung von Triazolen aus Aziden und Alkylen gemäß der von *Huisgen* beschriebenen 1,3-dipolaren Cycloaddition vernetzt werden.<sup>[95-101]</sup> *De Geest* modifizierte die Dextranschichten der Kapseln mit hydrolysierbaren Carbonateestern, so dass die Kapseln einfach durch Hydrolyse **biologisch abgebaut** werden konnten.<sup>[102]</sup>

Die bisher vorgestellten Freisetzungsmechanismen verlaufen hauptsächlich über chemische und biologische Gleichgewichte und sind nicht sehr selektiv kontrollierbar. Die Freisetzung durch Sprengung oder durch Einbau von Schaltern, wie sie im Folgenden vorgestellt wird, kann jedoch gezielt ausgelöst und kontrolliert werden.

Durch die Behandlung mit Ultraschallwellen kann beispielsweise eine **Sprengung** der Kapseln gestartet und das verkapselte Material somit kontrolliert und schnell aus dem Transportmedium freigesetzt werden. *Goldenstedt et al.*<sup>[103]</sup> verkapselten durch ein bestimmtes Phasentrennverfahren, die so genannte Komplex-Koazervierung, Ethylbenzoat als aktives Agens in polymeren Mikrokapselformen, bestehend aus gelatineartigem Gummiarabikum. Diese Synthesetechnik wurde schon vorher umfassend von *Jegat* und *Taverde* beschrieben.<sup>[104]</sup> Unter Verwendung eines piezogemischten Schockwellengenerators erfolgte anschließend die Freisetzung des eingekapselten Materials. Die Freisetzung von eingekapseltem Material durch eine Funktionalisierung der Polymerhülle mit selektiven **Schaltern** ist jedoch eine der wichtigsten Methoden. Die Öffnung der Polymerhülle kann durch einen Stimulus, wie etwa durch **thermische Einflüsse** oder auch durch **Bestrahlung** (Laser; UV-Licht), erfolgen. Polymere mit thermischen Eigenschaften sind beispielsweise Poly(N-isopropylamid (Poly-NIPAM) oder dessen Derivate wie Poly(10-undecensäure-*b*-N-isopropylamid).<sup>[105]</sup>

*Sukorukov et al.* nutzten beispielsweise die Laserstrahlung, um eingekapselte fluoreszierende Polymere kontrolliert aus einer mit Goldsulfidkern/Goldschale-Partikeln technisierten Poly-

elektrolytschicht herauszulösen.<sup>[106]</sup> In weiteren Studien setzten sie durch das Laserlicht farbstoffmarkiertes Dextran, das sie zuvor in Poly(styrolsulfonat)PSS/Poly(diallyldimethylammoniumchlorid) (PDADMAC) verkapselt hatten, selektiv in lebenden Zellen frei.<sup>[107]</sup>

Die bisher vorgestellten Methoden zur Freisetzung bezogen sich bisher hauptsächlich auf Kapseln und polyelektrolyte Multischichten im Mikrometerbereich (Größenmaßstab von über 500 nm). Bisher gibt es kaum Forschungsgruppen, die die Freisetzung aus Nanokapseln untersuchen, obwohl diese aufgrund ihrer variierbaren Materialeigenschaften ein vielseitiges Anwendungsgebiet erschließen. Eine der Hauptinspirationen, die zu der Entstehung der vorliegenden Arbeit führte, war deshalb, Kapseln mit definierten Schaltern und vielseitigen Materialeigenschaften im Nanometerbereich herzustellen. Die Freisetzung des eingekapselten Materials sollte aufgrund verschiedenartiger Stimuli definiert werden und unterschiedlich schnell verlaufen. Aufgrund seiner hervorragenden Materialeigenschaften wurden somit Polyurethannanokapseln mit einem wässrigen Kern über die Technik der inversen Miniemulsion synthetisiert.<sup>[2, 82]</sup> Als hydrophiles Monomer wurde eine Azokomponente gewählt, die aufgrund seiner beiden endständigen Hydroxygruppen polymerisierbar ist. Zusätzlich beinhaltet dieses Monomer eine Stickstoffdoppelbindung. Diese kann als Schalter angesehen werden und ermöglicht durch Freisetzung von Stickstoff und des damit verbundenen Abbaus der Polymerhülle eine gesteuerte kontrollierte Freisetzung von eingekapselten aktiven Molekülen. Die Freisetzung des aktiven Moleküls wurde hinsichtlich verschiedener Aspekte wie pH-Wert-Änderung, UV-Strahlung und Temperatureinfluss untersucht. Die Freisetzungsgeschwindigkeiten wurden bestimmt und die entstandenen Abbauprodukte der Hülle analysiert.



### 3. Messmethoden

Im folgenden Kapitel werden die im Rahmen der Arbeit verwendeten Charakterisierungs- und Analysemethoden kurz und schematisch dargestellt. Dabei werden jeweils der Aufbau und die Funktionsweise der verwendeten Apparaturen kurz erklärt und schematisch dargestellt.

#### 3.1. Dynamische Lichtstreuung (DLS)

Mit Hilfe der dynamischen Lichtstreuung (DLS, engl.: dynamic light scattering), auch Photonenkorrelationspektroskopie (PCS) genannt, kann die Teilchengröße von dispergierten Partikeln und ihre Verteilung ermittelt werden. Diese Technik basiert auf der Brown'schen Molekularbewegung, durch die die Teilchenbewegung in kolloiden Dispersionen bestimmt ist. Die Häufigkeit und die Amplitude dieser Teilchenbewegung hängen von der Größe der Partikel und der Viskosität des Lösungsmittels ab.

Bei der dynamischen Lichtstreuung wird so die Intensität des Streulichtes eines Lasers, d.h. einer monochromatischen, kohärenten Lichtquelle, bei unterschiedlichen Winkeln zu seiner Ausbreitungsrichtung gemessen. Gelöste Makromoleküle, Emulsionströpfchen oder dispergierte Partikel dienen dabei als Streuzentren. Die Positionen dieser Streuzentren ändern sich aufgrund der Bewegung im Lösungsmittel permanent und somit auch das aus der Streuung resultierende Interferenzmuster. Nach der Messung werden diese schnellen Fluktuationen auf eine zeitliche Beziehung zwischen der Intensität zur Zeit  $t$  und der Intensität zur Zeit  $(t+1)$  hin untersucht. Daher werden bei der DLS im Gegensatz zu statischen Methoden außerordentlich kleine Beobachtungszeiten im Bereich von Mikrosekunden gewählt. Somit berechnet sich aus der Autokorrelationsfunktion der Translationsdiffusionskoeffizient  $D_T$  der Partikel in Lösung, welcher nach der Stokes-Einstein-Gleichung (3.1) proportional zum hydrodynamischen Radius  $R_H$  der Partikel ist:<sup>[108]</sup>

$$R_H = \frac{k_B \cdot T}{6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot D_T} \quad (\text{Gl. 3.1})$$

mit	$R_H$	hydrodynamischer Radius [m]
	$k_B$	Boltzmann-Konstante [ $1.38066 \cdot 10^{-23} \text{J} \cdot \text{K}^{-1}$ ]
	$T$	Temperatur [K]
	$\eta$	dynamische Viskosität [ $\text{m} \cdot \text{Pa} \cdot \text{s}$ ]
	$D_T$	Translationsdiffusionskoeffizient [-]

In der vorliegenden Arbeit wurden durch die dynamische Lichtstreuung die hydrodynamischen Durchmesser der hergestellten Kapseln in Abhängigkeit der Zeit bei unterschiedlichen Bedingungen bestimmt.

### **3.2. Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)**

Die Transmissionselektronenmikroskopie (engl.: transmission electron microscopy) ist eine wichtige Charakterisierungsmethode für kolloidale Partikel, bei der sich Strukturen vom Mikrometermaßstab bis hin zu wenigen Nanometern abbilden lassen. Analog des Lichtmikroskopes ist die TEM ein direktes Abbildungsverfahren, wobei jedoch hierbei anstatt der Wellenlänge des Lichtes, der Wellencharakter von Elektronen genutzt wird.

Ein Elektronenstrahl wird durch thermische Emission einer Glühkathode erzeugt und durch eine an einer Anode angelegten Hochspannung zwischen 50 und 200 kV beschleunigt.

Ein Hochvakuum in der Apparatur (siehe Abbildung 3.1) verhindert, dass der Strahl nicht durch Stöße mit Gasteilchen abgelenkt wird und die freie Weglänge der Elektronen ausreichend groß ist. Anschließend tritt der beschleunigte Elektronenstrahl durch eine Bohrung am Boden der Anode aus und kann durch leistungsstarke Elektromagnete fokussiert werden. Diese wirken dabei wie optische Linsen auf Lichtstrahlen in einem Lichtmikroskop, deshalb bezeichnet man sie auch als elektromagnetische Linsen. Nachdem die Elektronen die Probe durchdrungen haben, werden diese gebündelt und erzeugen ein Abbild auf einen speziellen Leuchtschirm. Da das von den Elektronen projizierte Bild nicht direkt wahrgenommen werden kann, besitzt der Leuchtschirm eine fluoreszierende Beschichtung, der beim Aufprall von Elektronen sichtbares Licht emittiert. Das so entstandene Bild kann photographisch dokumentiert werden. Allgemein sollten die Präparate nicht viel dicker als 100 nm sein, damit die Elektronen die Probe durchstrahlen können. Der Schwärzungsgrad spiegelt die Elektronendichte des Präparates wieder.<sup>[109, 110]</sup>

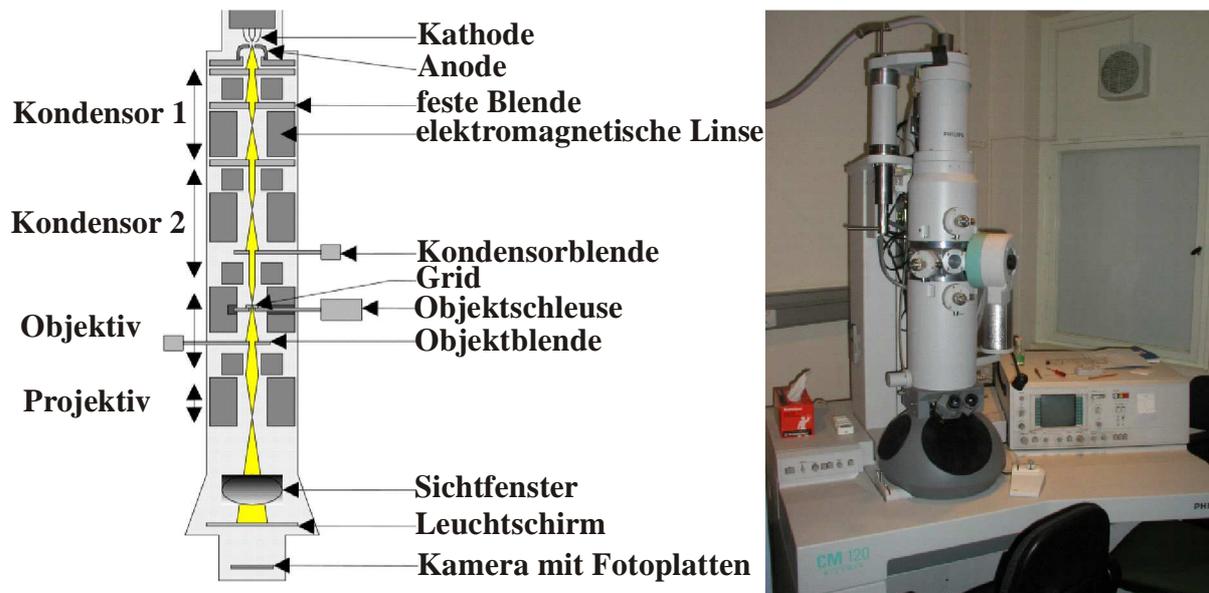


Abb. 3.1: Schematischer Aufbau (links) und Foto (rechts) eines Transmissionselektronenmikroskops. <sup>[110]</sup>

Mit Hilfe des TEM wurde ermittelt, inwieweit durch die verschiedenen Synthesen Kapselstrukturen gebildet wurden. Bei den gebildeten Kapseln wurden dann die mittleren Durchmesser und deren Schalendicke bestimmt. Weiterhin wurde durch diese optische Analysemethode die fortlaufende Degradation der Kapseln durch die Änderung der Morphologie in Abhängigkeit der Zeit bei unterschiedlichen Bedingungen untersucht.

### 3.3. Kernresonanzspektroskopie<sup>[111-113]</sup>

Die Kernresonanzspektroskopie (engl.: Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, NMR) ist eine der wichtigsten Methoden, die zur Strukturaufklärung von Molekülen und Polymeren, sowie zur Sequenzanalyse und Bestimmung der Zusammensetzung von Makromolekülen in Lösung dient. Die Kernresonanzspektroskopie kann des Weiteren auch zur Analyse des Umsatzes bei kinetischen Untersuchungen eingesetzt werden.

Im Folgenden werden zuerst kurz die Grundlagen der <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie erläutert. Des Weiteren wird noch kurz auf die bei der vorliegenden Arbeit verwendeten Methoden der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie eingegangen, die besonders zur Strukturanalyse unbekannter Moleküle und Substanzen verwendet wird.

**Grundlagen Eindimensionale NMR-Spektroskopie:**

Die meisten Atomkerne haben einen gequantelten Kern- oder Eigendrehimpuls (Drehimpuls), der durch Rotation ein magnetisches Moment erzeugt. Durch dieses magnetische Moment kann man sich die Kerne vereinfacht als kleine Stabmagneten vorstellen, ihre Spin- oder Magnetausrichtungen sind völlig willkürlich angeordnet, und sie können so in jede beliebige Richtung zeigen. Indem zusätzlich ein äußeres Magnetfeld angelegt wird, können die Kerne im einfachsten Fall ( $J = 1/2$ ) nur noch zwei Orientierungen einnehmen, sie können sich entweder mit dem Magnetfeld oder entgegengesetzt orientieren. Aus diesen beiden Orientierungen resultieren zwei energetisch unterschiedliche Zustände ( $E_1$  und  $E_2 =$  Kern-Zeeman Energieniveaus). Um vom energieärmeren in den energiereicheren Zustand überzugehen, muss dem Kern exakt die Energiedifferenz zwischen den Energiezuständen zugeführt werden, d.h. der Kern muss mit Strahlung einer ganz bestimmten Frequenz bestrahlt werden. Diese Frequenz wird Präzessionsfrequenz genannt und kann mit Hilfe der **Lamor-Gleichung** (Gl. 3.2) berechnet werden:

$$\nu = \gamma \cdot B_0 / 2\pi \quad (\text{Gl. 3.2})$$

```
graph TD; A["ν = γ · B₀ / 2π"] --> B["Frequenz der Präzessionsbewegung"]; A --> C["Kerncharakteristisch"]; A --> D["Gerätcharakteristisch"];
```

Bei der Einstrahlung einer entsprechenden Frequenz kommt es so zur Resonanz (Spinumkehr). Der entsprechende Energiebetrag wird absorbiert, und die Abgabe der Energie in Form von Radiofrequenzen detektiert. Nach der Anregung relaxieren die Kerne wieder in den energieärmeren Zustand.

Die Größe der zur Kernresonanz benötigten Energie ist abhängig von der elektronischen Umgebung der Kerne und spiegelt sich in der chemischen Verschiebung wieder.

Nicht alle Kerne besitzen somit die gleiche Resonanzfrequenz, die Lage des Signals ist abhängig von der Art der chemischen Bindung und der chemischen Umgebung des betrachteten Kerns. Je nach Art des Kernes kommt es bei den betrachteten umliegenden Atomen zu einer chemischen Verschiebung. Diese ist abhängig von dem am Kernort effektiv wirkenden Magnetfeld  $B_{\text{eff}}$ , welches entweder abgeschwächt oder verstärkt gegenüber dem angelegten Feld  $B_0$  sein kann. Durch die Abschwächung des äußeren Feldes werden die Kerne abgeschirmt.

Dies wird vor allem durch benachbarte Atome oder Atomgruppen, deren bindende und nicht bindende Elektronen selbst Magnetfelder besitzen, hervorgerufen. Die Stärke der Abschirmung hängt dabei von der Elektronendichte in der Umgebung des betreffenden Kernes ab. Um somit Kernresonanz herbeizuführen, muss die Abschirmung durch Verstärkung des äußeren Feldes kompensiert werden. (**Abschwächung = Abschirmung → Hochfeld-Shift, niedrige Resonanzfrequenz**)

Bei Verstärkung des äußeren Feldes werden die Kerne entschirmt. Dies wird vor allem durch Effekte, Atome oder Atomgruppen erreicht, welche die Elektronendichte verringern. Aus diesem Grund muss die äußere Feldstärke verringert werden, um Kernresonanz herbeizuführen. (**Verstärkung = Entschirmung → Tieffeld-Shift, hohe Resonanzfrequenz**)

Jeder magnetische Kern erzeugt selbst ein Magnetfeld und kann so das lokale Magnetfeld und damit die Resonanzfrequenz nahe gelegener Kerne beeinflussen. Durch diese Wechselwirkung (Kopplung), die entweder direkt (durch den Raum) oder indirekt (über Bindungselektronen zwischen den Kernen) geschehen kann, kommt die Feinstruktur des Spektrums (Aufspaltungsmuster) zustande. Die Kopplung entsteht, weil sich die Spins der Bindungselektronen in Nachbarschaft zu einem Kernspin in charakteristischer Weise ausrichten. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen vier verschiedenen Kopplungstypen:

- direkt: über eine Bindung z.B. C-H ( $^1J$ )
- geminal: über 2 Bindungen ( $^2J$ )
- vicinal: über 3 Bindungen ( $^3J$ )
- long-range: über 3 Bindungen hinaus

In vorliegender Arbeit wurde die Impulsspektroskopie zur Aufnahme der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren verwendet. Diese Messtechnik hat das früher verwendete CW (Continuous-Wave)-Verfahren, welches entweder mit konstanter Feldstärke (Frequenz-sweep-Methode) oder bei konstanter Frequenz (Feld-sweep-Methode) arbeitet, völlig verdrängt. Bei der Impulsspektroskopie wird ein einzelner Radiofrequenzimpuls (RF-Puls) oder eine Sequenz von RF-Pulsen auf die Probe gesandt, die sich in einem starken Magnetfeld befindet. Das nach der Anregung mit einem RF-Puls erhaltene Signal (FID, engl.: free induction decay) wird als Funktion der Zeit registriert. Mit der Fourier-Transformation wird das Zeitsignal im Computer in das Frequenzspektrum transformiert. Es wurden Spektren von dem Monomer angefertigt und anschließend von den Zerfallsprodukten bei unterschiedlichen Behandlungen in Abhängigkeit der Zeit. Daraus wurden dann der Umsatz und die Zusammensetzung der Hauptzerfallsprodukte quantitativ bestimmt.

### ***Grundlagen Zweidimensionale NMR-Spektroskopie:***

Die zweidimensionale NMR-Spektroskopie dient zur räumlichen Strukturaufklärung von komplexen Molekülen. Voraussetzung für dieses Verfahren ist die Kopplung von Kerndipolen im Molekül. Bei den zweidimensionalen (verschiebungs)-korrelierten NMR-Spektren ist sowohl auf der x- bzw. auf der y-Achse die chemische Verschiebung der jeweiligen untersuchten Moleküle aufgetragen. Es können somit zweimal  $^1\text{H}$ - oder  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$  ( $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , etc.)- chemische Verschiebungen miteinander verknüpft werden. In vorliegender Arbeit werden die folgenden Typen der zweidimensionalen NMR-Spektroskopie zur Strukturanalyse verwendet:

#### **Homonukleare Korrelationsspektroskopie, COSY (engl.: correlation spectroscopy)**

Bei dieser Art der Korrelationsspektroskopie werden gleichartige Kerne ( $^1\text{H}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$ , etc) über ihre skalaren Kopplungen miteinander korreliert. COSY-Spektren sind symmetrisch bezüglich der Diagonalen. Sie dienen vor allem bei der Aufklärung von komplizierten Molekülen durch die genaue Zuordnung der einzelnen Protonensignale in den Spektren. Hierbei können entweder die Signale von direkt benachbarten Protonen und des Weiteren die Signale der Protonen, die bis zu fünf Bindungen miteinander wechselwirken, einander zugeordnet werden.

#### **Heteronukleare Korrelationsspektroskopie, COSY (engl.: correlation spectroscopy)**

Die heteronukleare Korrelationsspektroskopie ist eine zweidimensionale Methode, bei der chemische Verschiebungen unterschiedlicher miteinander skalar koppelnder Kerne korreliert werden, wie z.B.  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -Korrelationen. Es wird hier zwischen HSQC (engl.: heteronuclear single quantum coherence) und HMBC (engl.: heteronuclear multiple bond coherence) unterschieden. Bei der HSQC sind die Spektren prinzipiell recht übersichtlich, da gewöhnlich nur Signale von direkt aneinander gebundenen Atomen erscheinen ( $^nJ(\text{C}, \text{H})$ ,  $n = 1$ ), während bei der HMBC Korrelationen über mehrere Bindungen angezeigt werden ( $^nJ(\text{C}, \text{H})$ ,  $n > 1$ )

#### **NOESY (Nuclear Overhauser Effect) Korrelationsspektroskopie**

Bei der NOESY-Korrelationsspektroskopie handelt es sich um eine Detektion von Wechselwirkungen zwischen koppelnden Kerndipolen, die direkt über den Raum übertragen werden. Der Magnetisierungstransfer über den Raum erfolgt über den Kern-Overhauser-Effekt. Vor-

teilhaft ist die Aufnahme eines NOESY-Spektrums, wenn Beziehungen zwischen Protonen vermutet werden, die zwar über viele Bindungen voneinander getrennt (keine Signale im COSY-Spektrum), aber sich räumlich sehr nahe sind.

### **Diffusionskorrelationsspektroskopie DOSY (engl.: diffusion ordered spectroscopy)**

Die Diffusionskorrelationsspektroskopie ist ein Verfahren, bei dem durch das Anlegen von Feldgradienten die Diffusionskoeffizienten von Molekülen in Lösung bestimmt werden

### **3.4. Infrarotspektroskopie**

Die Infrarotspektroskopie ist ein Analyseverfahren, das zur qualitativen Bestimmung von bekannten Substanzen oder zur Strukturaufklärung unbekannter Substanzen genutzt wird. Diese Methode ist nur bei IR-aktiven Molekülen anwendbar, das heißt bei Molekülen, bei denen sich infolge der Schwingungsanregung das elektrische Dipolmoment der Molekülgruppe ändert. Durch Bestrahlung mit elektromagnetischen Wellen im Bereich von  $\nu = 4000 \text{ cm}^{-1} - 400 \text{ cm}^{-1}$  werden die Bindungen von Molekülen oder Molekülfragmenten zu Schwingungen (Valenzschwingungen und verschiedene Arten von Deformationsschwingungen) angeregt. Dies führt zu einer Energieabsorption, die bei bestimmten funktionellen Gruppen charakteristische Banden im Spektrum erscheinen lässt.<sup>[113]</sup>

Die Infrarotspektroskopie wurde in der Arbeit verwendet, um die Kinetik der Polyaddition bei der Synthese der Kapseln (Polymerbildung) durch Abnahme charakteristischer Banden zu analysieren.

### **3.5. Fluoreszenzspektroskopie**

In vorliegender Arbeit wurde mit zwei verschiedenen Methoden die Fluoreszenz unterschiedlicher Farbstoffe bestimmt. Die beiden Methoden werden im folgendem kurz vorgestellt.

Allgemein wird unter Fluoreszenz die spontane Emission von Licht verstanden, die solange andauert, wie die jeweiligen fluoreszierenden Moleküle durch Lichtadsorption angeregt werden. Bei der Fluoreszenz erfolgt die elektronische Anregung eines Moleküls aus dem Grundzustand in einen angeregten Zustand unter Ausnutzung des Franck-Condon-Prinzips.<sup>[114]</sup> Dieses besagt, dass sich der Kernabstand bei Änderung des elektronischen Zustandes nicht sofort ändert und die Anregung deutlich schneller erfolgt als die Änderung des Kernabstandes. Die elektronische Anregung erfolgt in der Regel aus dem Maximum der Aufenthaltswahrschein-

lichkeit im Grundzustand in den entsprechenden angeregten Zustand. In welchen angeregten Zustand das Elektron übergeht, hängt von der relativen Lage der Potentialkurven im Grundzustand ab.<sup>[115]</sup> Somit kann der Gleichgewichtsabstand der beiden Kerne im angeregten Zustand entweder gleich, größer, oder in seltenen Fällen kleiner als der Gleichgewichtszustand im Grundzustand sein. Das Elektron wird jedoch immer in den angeregten Zustand gelangen, in welchem es die größte Aufenthaltswahrscheinlichkeit besitzt. Am wahrscheinlichsten sind die Übergänge mit ähnlicher Aufenthaltswahrscheinlichkeit im Grund- und angeregten Zustand.<sup>[116]</sup> Durch die Wechselwirkung mit anderen Molekülen (Stöße) kann das Molekül Schwingungsenergie verlieren und geht strahlungslos in den Schwingungsgrundzustand über. Dieser Prozess ermöglicht aber keine Änderung des elektronischen Zustandes, hierzu ist Emission von Strahlung notwendig. Bei dem Übergang in den elektronischen Grundzustand unter Emission von Strahlung (Fluoreszenz) muss wiederum das Franck-Condon-Prinzip beachtet werden, die Übergänge enden in der Regel in höheren Vibrationsniveaus im elektronischen Grundzustand. Das Fluoreszenzspektrum ist somit gegenüber dem Absorptionsspektrum zu kleineren Frequenzen, bzw. zu größeren Wellenlängen hin verschoben.

### ***Aufbau und Messmethode des Fluoromax-3 Fluoreszenzspektrophotometers***

Das Fluoreszenzspektrometer, dessen zugänglicher Messbereich zwischen 200 nm - 900 nm liegt, besteht im Wesentlichen aus einer Lichtquelle, zwei Monochromatoren und zwei Photomultipliern. Als Lichtquelle dient eine Xenonlampe, deren Lichtstrahl erst durch den Monochromator 1 läuft und nach dem Durchgang einen Strahlteiler passiert, der zum einen den Strahl zum Photomultiplier 1 reflektiert und zum anderen den Strahl zur Probe durchlässt. Der Photomultiplier 1 ist der so genannte Referenzmultiplier, der die Intensität des Lichtstrahls misst. Der durchgelassene Strahl trifft auf die Probe. Die Probe befindet sich in einer Quarzküvette, da eine normale Glasküvette das UV-Licht stark absorbieren würde. Die Probe wird nun angeregt und fluoresziert. Diese Emission wird im 90°-Winkel zur Anregung gemessen, wobei das Streulicht vernachlässigt werden kann, da es minimal ist. Das emittierte Licht passiert dann den Monochromator 2, auch Emissionsmonochromator genannt, und wird dann vom Photomultiplier gemessen. Dieses gemessene Fluoreszenzsignal wird dann durch das Referenzsignal (gemessen am Referenzphotomultiplier) geteilt und ist somit unabhängig von den Intensitätsschwankungen des Anregungslichtes. Als Ergebnis solcher Messungen erhält man Anregungs- und Emissionsspektren. In Abbildung 3.2 ist schematisch die optische Anordnung zur Fluoreszenzmessung dargestellt.

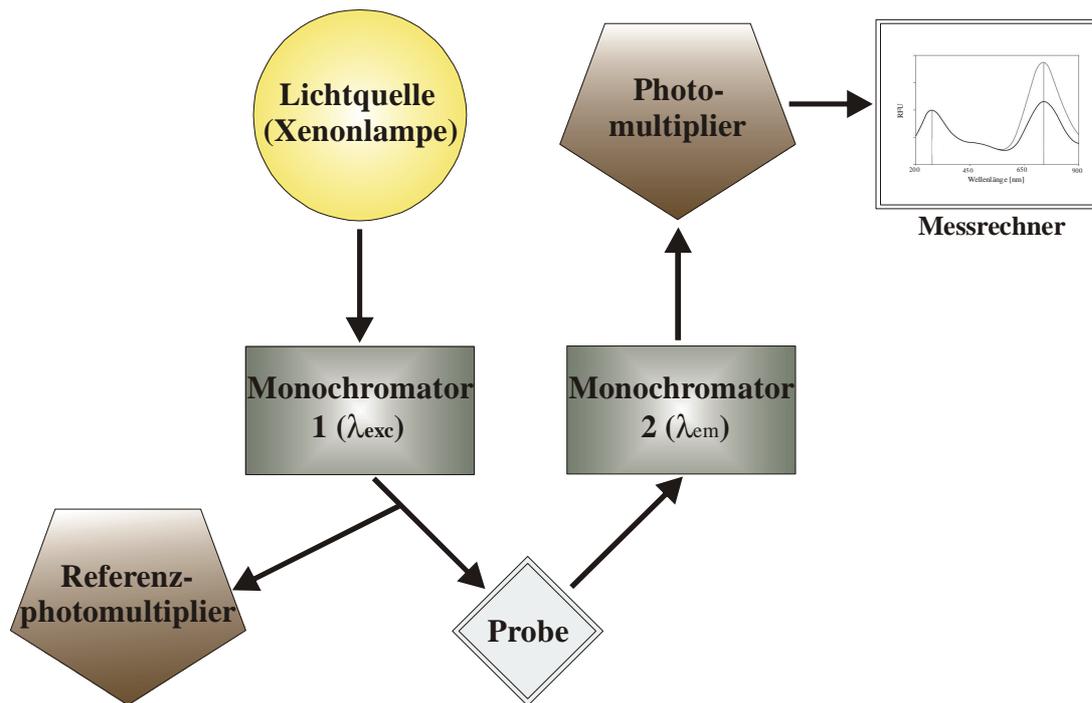


Abb. 3.2: Schematischer Aufbau einer optischen Anordnung zur Fluoreszenzmessung.

Der Unterschied zwischen Anregungs- und Emissionsspektren liegt in der Einstellung der Monochromatoren. Bei der vorliegenden Arbeit wurde die Fluoreszenz mittels Fluoromax-3 Fluorospektrometer (Jobin Yvon HORIBA) bestimmt, indem bei einer festen Wellenlänge ( $\lambda_{ex} = 490 \text{ nm}$ ) angeregt wurde und die Intensität der Fluoreszenz bei einer festen Wellenlänge ( $\lambda_{em} = 520 \text{ nm}$ ) gemessen wurde. Dabei wurde durch die Bestimmung der Fluoreszenzkonzentration im Überstand der zuvor abzentrifugierten redispergierten Kapseln die Einkapselungseffizienz und die Stabilität der Kapseln erörtert.

### *Aufbau und Messmethode des NanoDrop Fluoreszenzspektrometers*

Eine spezielle Art zur Detektion von Emissionsspektren bekannter angeregter Fluorophore (Farbstoffe), welche in vorliegender Arbeit ebenfalls verwendet wurde, liegt dem Prinzip der Mikrovolumenspektroskopie (Mikrofluorometrie) zugrunde.

Die Aufnahmen der Emissionsspektren verlaufen über einen höheren Empfindlichkeitsmodus als bei direkten Absorptionmessungen. Die Apparatur, schematisch in Abbildung 3.3 dargestellt, besteht aus mehreren LED-Anregungsquellen, einem Retentionssystem und einer feststehenden Detektionsanordnung.

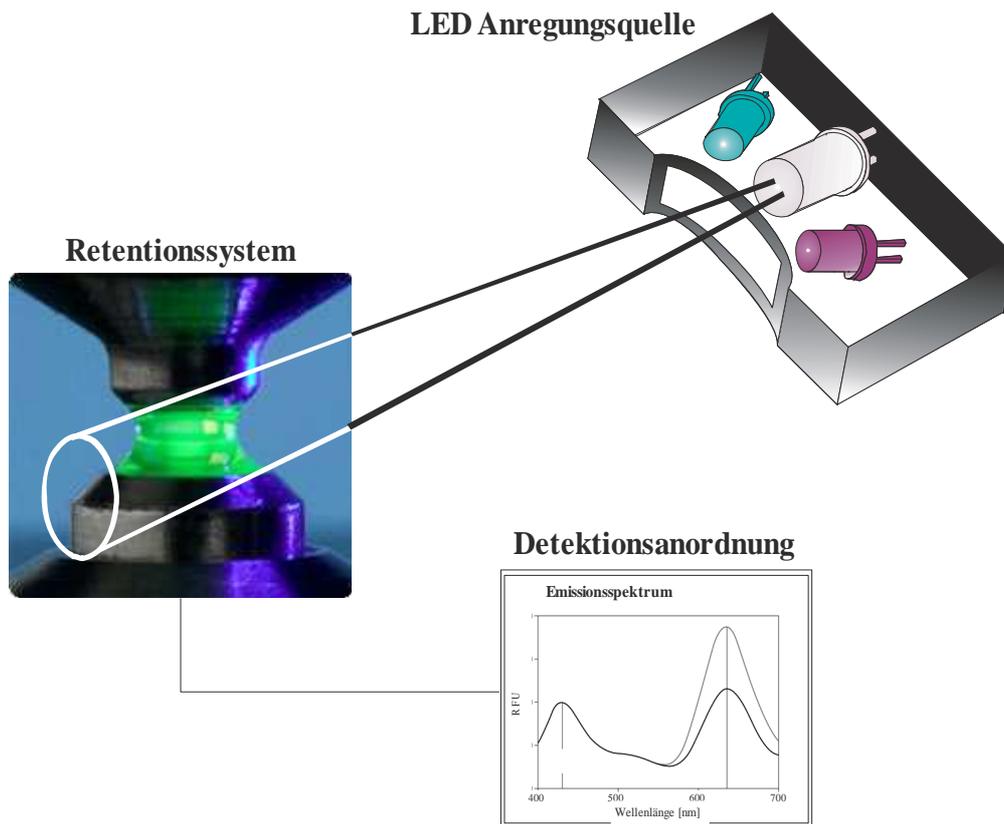


Abb. 3.3: Prinzip von dem Messablauf bei einem Fluoreszenzspektrometers.<sup>[117]</sup>

Das Probenretentionssystem ermöglicht eine Durchführung von Absorptions- und Fluoreszenzmessungen ohne Verwendung von traditionellen Quarzküvetten oder Kapillaren. Das System nutzt die inhärente Oberflächenspannung, um ein Probenvolumen von etwa 1  $\mu\text{L}$  zwischen zwei optischen Oberflächen zu halten und bei diesem dann die Fluoreszenzmessung durchzuführen. Zuerst wird die Probe auf die untere Seite der optischen Oberfläche der Messapparatur aufgebracht, anschließend wird der Hebelarm geschlossen. Es bildet sich dann eine Oberflächenspannung zwischen dem Tropfen, der unteren und oberen optischen Oberfläche der Messapparatur aus. Daraus resultiert aus dem Tropfen eine Flüssigkeitsäule, die während der Messung fixiert in der Apparatur vorliegt. Die Anregung der unterschiedlichen Fluorophore in dem Säulentropfen erfolgt durch eine der drei unterschiedlichen LED-Lichtquellen (engl.: solid-state emitting diode): durch eine LED mit gefiltertem Licht der Wellenlänge 365 nm (rot), eine LED mit gefiltertem Licht der Wellenlänge 470 nm (blau) und einer LED mit ungefiltertem Licht im Bereich von  $\sim 460 \text{ nm} - 650 \text{ nm}$  (weiß). Die jeweilige Lichtquelle durchtritt die Tropfensäule im  $90^\circ$ -Winkel. Die Fluoreszenzemission der Probe wird an der Unterseite der Apparatur detektiert und das Emissionsspektrum von 400 nm - 800 nm wird erstellt. Die Kombination aus einer LED mit ungefiltertem Licht, mit einer Software die ein-

zelne Signale durch unterschiedliche LEDs filtert, eröffnet einen breiten Anregungsbereich. Somit können mehrere Fluorophore gleichzeitig angeregt und detektiert werden.

In der vorliegenden Arbeit wurde der NanoDrop (ND-3300, peqlab, Biotechnologie GmbH) für die Detektion des freigesetzten Farbstoffes aus unterschiedlich behandelten Kapseln eingesetzt. Die Kapseln wurden hierzu redispersiert, nach den jeweiligen Behandlungen in Abhängigkeit der Zeit abzentrifugiert und die Intensität an dem Farbstoff Sulphorhodamin SR101 im wässrigen Überstand bestimmt. Es wurde die LED mit ungefiltertem weißem Licht der Wellenlänge von  $\sim 460 \text{ nm} - 650 \text{ nm}$  angeregt und die Fluoreszenz bei einer festen Wellenlänge ( $\lambda_{\text{em}} = 605 \text{ nm}$ ) detektiert.

Das NanoDrop Fluoreszenzspektrometer bietet viele Vorteile im Vergleich zu dem herkömmlicheren Fluoreszenzspektrometer:

- schnelle Messungen, die nicht länger als 10 s andauern;
- geringes Probenvolumen bei den Messungen;
- breites Anregungsspektrum, ohne das ein Wechseln von Filtern oder der Einsatz eines Monochromators notwendig sind;
- leichte Handhabung<sup>[117, 118]</sup>

### 3.6. UV-VIS-Spektroskopie

Bei der UV/Vis-Spektroskopie handelt es sich um eine Messmethode zur Identifikation von Probensubstanzen, deren Konzentration oder Farbe. Sie arbeitet mit dem Lichtspektrum des UV- Bereichs (100 nm - 400 nm) und des sichtbaren Bereichs (400 nm - 800 nm). In der vorliegenden Arbeit wurde ein Zweistrahlenspektrometer verwendet, das schematisch in Abbildung 3.4 dargestellt ist.

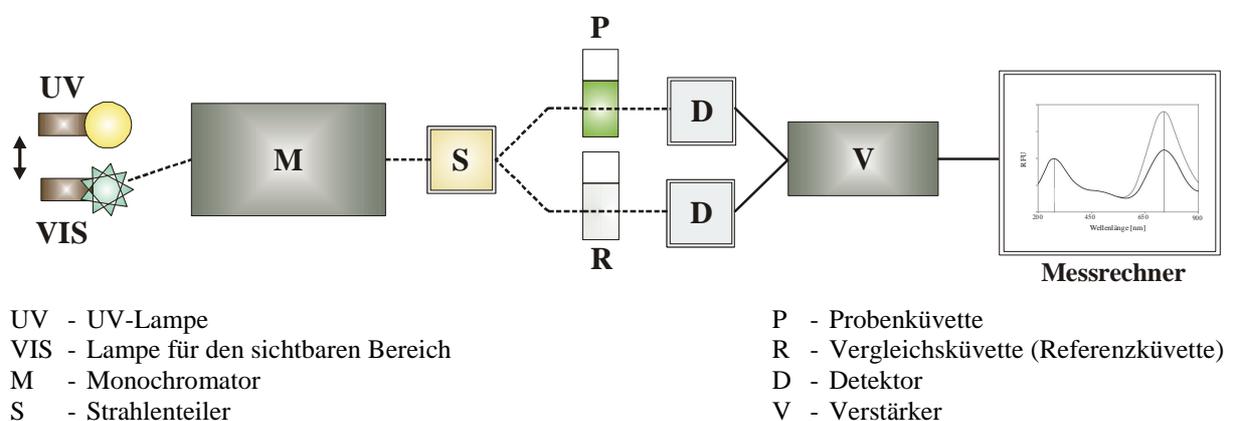


Abb. 3.4: Schematischer Aufbau eines Zweistrahl-UV-Spektrometers.

Bei Zweistrahlenspektrometern werden beide Küvetten gleichzeitig gemessen. Im Monochromator wird zunächst die zur Messung ausgewählte Wellenlänge selektiert, worauf der Lichtstrahl auf den Sektorspiegel fällt. Der Sektorspiegel lässt das Licht abwechselnd durch die Messlösung und durch die Vergleichslösung fallen. Die zwei Lichtstrahlen werden im Detektor empfangen und die Intensitäten im Verstärker verglichen. Der Verstärker passt dann die Intensität des Lichtstrahls aus der Vergleichslösung durch Einfahren der Kammlende der Intensität des Lichtstrahls aus der Messlösung an. Diese Bewegung wird auf einen Schreiber übertragen oder die Messwerte an eine Datenverarbeitung weitergegeben. Die Messapparatur der UV/Vis-Spektroskopie hat einen relativ einfachen Aufbau, allerdings werden minimale Konzentrationsveränderungen registriert. In vorliegender Arbeit wurde die UV-VIS-Spektroskopie verwendet, um den Abbau eines neu synthetisierten Moleküls nach Bestrahlung dieser mit einer Quecksilberdampfampe zu detektieren.

## 4. Ergebnisse und Diskussion

Dieser Teil der Arbeit behandelt die Synthese von Nanokapseln in organischer Phase, deren Redispergierung in eine wässrige Phase und deren Charakterisierung. Als Monomere wurden verschiedene wasserlösliche Diamine bzw. Diole verwendet, die mit Toluol-2,4-diisocyanat (TDI) über eine Polyaddition in einem inversen Miniemulsionsprozess polymere Kapseln bildeten. Bei den hergestellten Kapseln wird die pH-bedingte Freisetzung des Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 analysiert, anschließend werden die resultierenden Ergebnisse erläutert und diskutiert. Neben den gängigen wasserlöslichen Monomeren, die üblicherweise für eine Polyaddition eingesetzt werden, wurde des Weiteren zum einen das temperatur- und UV-Licht-empfindliche Monomer V60, und zum anderen ein photolabiles eigens synthetisiertes Monomer verwendet. Der Zerstörungsmechanismus, die unterschiedlichen Freisetzungskinetiken und bestimmte entstandene Zerfallsprodukte werden hierbei sowohl an den Polymerkapseln, als auch an den Monomer V60 selbst untersucht.

### 4.1. Syntheseroute von Polymernanokapseln mit einem wässrigen Kern durch die inverse Miniemulsionstechnik

Die Herstellung der untersuchten Kapseln erfolgte über eine Polymerisation an der Grenzfläche von zwei nicht mischbaren Flüssigkeiten. Dabei wird die Polyaddition in inverser Miniemulsion verwendet. Der Herstellungsprozess, der von Crespy <sup>[2]</sup> entwickelt wurde, ist graphisch in Abbildung 4.1 dargestellt.

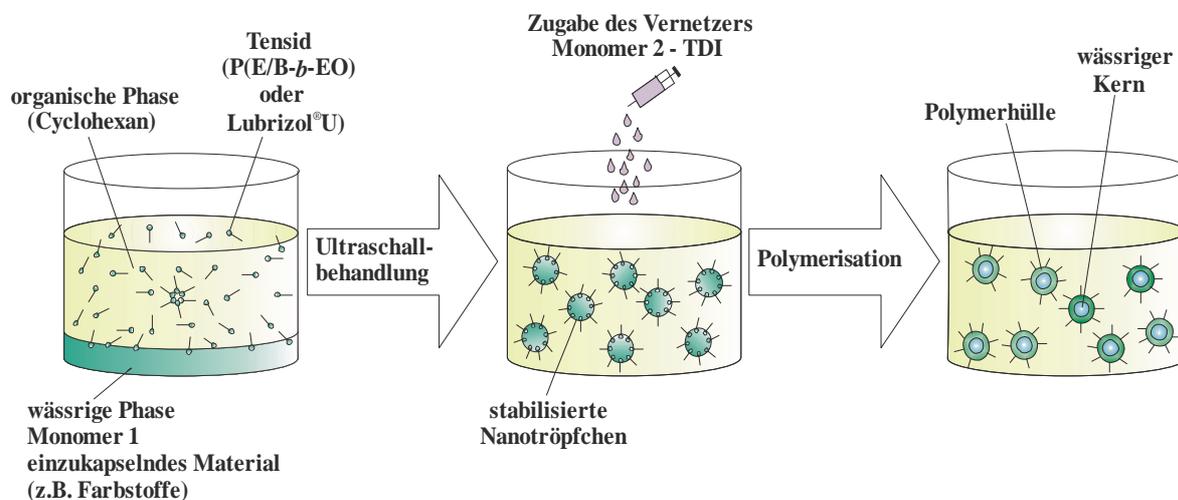


Abb. 4.1: Graphische Darstellung des Miniemulsionsprozess.

Zu Beginn des Prozesses wurden das jeweilige wasserlösliche Monomer (Diol oder Diamin), ein Ultrahydrophil (entweder schon in der Pufferlösung enthaltene Salze oder Natriumchlorid) und das einzukapselnde Material in destilliertem Wasser gelöst. Die disperse Phase wurde dann zu einer kontinuierlichen Phase, bestehend aus Cyclohexan und einem Tensid (Lubrizon<sup>®</sup>U oder P(E/B-b-EO) gegeben und für eine Stunde voremulgiert. Die daraus resultierende Makroemulsion wurde anschließend durch Ultraschallbehandlung miniemulgiert. In der kontinuierlichen Phase resultierten so wässrige Tröpfchen in einem Größenbereich zwischen 100 nm und 500 nm, abhängig von der eingesetzten Tensidmenge. Das verwendete Ultrahydrophil im Inneren der Tröpfchen als Costabilisator und wirkte der *Ostwald-Reifung* entgegen. Das Tensid stabilisierte zudem gegen die Koaleszenz der Tröpfchen, indem es sich mit dem hydrophilen Kopf an der wässrigen äußeren Tröpfchengrenzfläche anlagerte und mit dem hydrophoben Schwanz in die Cyclohexanphase hinein zeigte. Direkt nach der Ultraschallbehandlung wurde nun eine Lösung, bestehend aus TDI gelöst in Cyclohexan, zu der Miniemulsion gegeben, um die Polymerisation zu starten. Die für die Reaktionen ausgewählten und sich in der wässrigen Phase befindlichen Diole und Diamine beinhalteten neben ihren hydrophilen Gruppen auch Alkylgruppen, die den hydrophoben Charakter der Monomere erhöhten. Somit lagen diese meist an der Tröpfchengrenzfläche vor und die Polyaddition fand vor allem zwischen ihnen und dem TDI statt. Das durch die Polyaddition hergestellte Polymer ist sowohl in der wässrigen dispersen als auch in der organischen kontinuierlichen Phase unlöslich und bildet polymere Nanokapseln mit einem wässrigen Kern aus. TDI kann aufgrund seiner Reaktivität auch mit der wässrigen Phase im Kern der Tröpfchen oder dem Tensid kovalent reagieren. Die resultierende Hülle der Kapseln bestand so aufgrund der auftretenden Nebenreaktionen aus einem Polymer mit Urethan- und Harnstoffeinheiten unterschiedlicher Zusammensetzung. Nach der Synthese in Cyclohexan wurden die Nanokapseln in ein wässriges Medium überführt (siehe Abbildung 4.2).

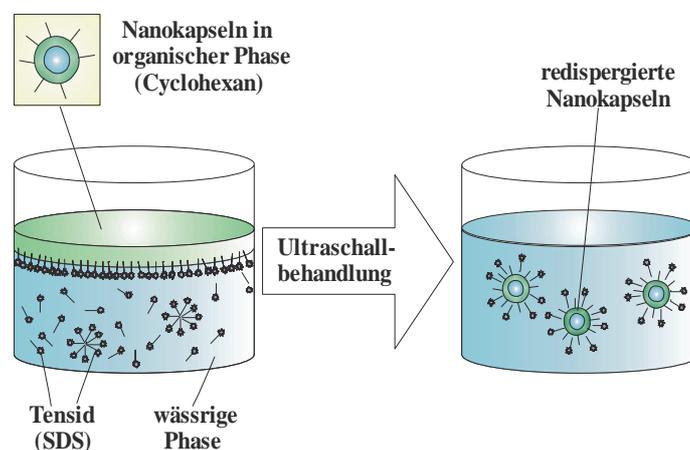


Abb. 4.2: Graphische Darstellung der Redispergierung der Kapseldispersionen in die wässrige Phase.

Das wässrige System, bestehend aus einem ionischen Tensid (SDS) und destilliertem Wasser stellte nun die kontinuierliche, die Miniemulsion (Nanokapseln in organischer Phase) die disperse Phase dar. Durch Voremulgierung, leichte Ultraschallbehandlung und anschließende Verdampfung des organischen Lösungsmittels, lagen die Nanokapseln nach Beendigung des Prozesses tensidstabilisiert in Wasser vor.

## 4.2. Darstellung und Charakterisierung von Polyharnstoffnanokapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat

In diesem Teil der Arbeit werden durch eine Poyaddition an der Grenzfläche in inverser Miniemulsion Nanokapseln hergestellt. Es wurden hierfür die Monomere Hexamethyldiamin (HMDA) und TDI verwendet. Als Tensid diente Lubrizol<sup>®</sup>U. Ziel war es, geeignete Zusammensetzungen der Monomerverhältnisse und der Tensidkonzentrationen zu finden, um eine Grundrezeptur für stabile Kapseln zu entwickeln, die auf verschiedene hydrophile Monomere übertragbar ist. Die Reaktionsbedingungen sind in Kapitel 5.2.1 beschrieben.

### 4.2.1. Variation der Monomere Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat

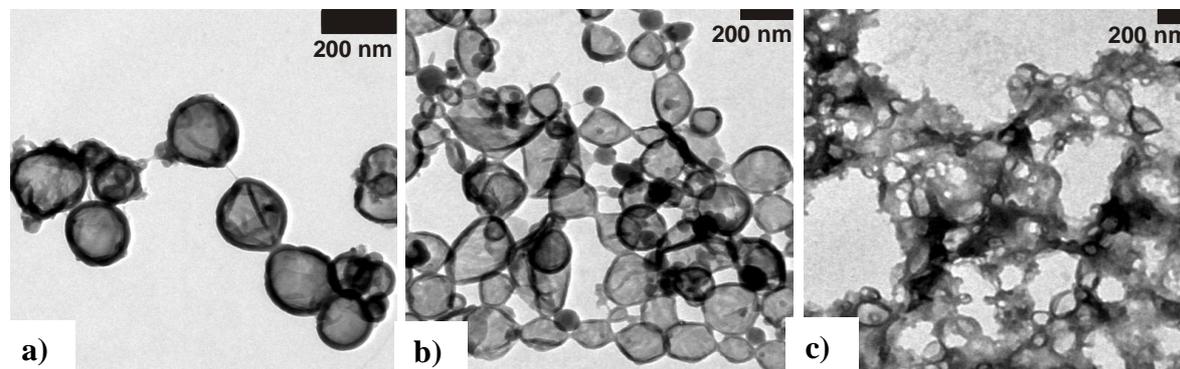
Zu Beginn wurden die Einwaagen der Monomere HMDA und TDI variiert, um die Einflüsse dieser auf die Größe, bzw. die Wanddicke der bei der Synthese resultierenden Kapseln zu untersuchen. Die unterschiedlichen Zusammensetzungen und die Charakterisierung der hergestellten Kapseln sind in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Jede der hergestellten Proben beinhaltet 0.75 g PBS-Puffer als wässrige disperse Phase und 10.0 g Cyclohexan mit 0.025 g gelöstem Lubrizol<sup>®</sup>U als kontinuierliche Phase.

Tabelle 4.1: Reaktionszusammensetzung und Charakterisierung der synthetisierten Polyharnstoffkapseln.

HMDA / TDI, molares Verhältnis	HMDA [mol] (mg)	TDI [mol] (mg)	mittlerer Durchmesser [nm]		
			DLS (in Cyclo- hexan)	DLS (in wässriger Phase)	TEM (in Cyclo- hexan)
<b>1 : 0.4</b>	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (75)	$2.6 \cdot 10^{-4}$ (28)	_a	_a	_a
<b>1 : 1</b>	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (75)	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (112)	255	246	235
<b>1 : 1.5</b>	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (75)	$9.8 \cdot 10^{-4}$ (170)	280	242	224
<b>1 : 2</b>	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (75)	$1.3 \cdot 10^{-3}$ (225)	440	350	268
<b>1.5 : 1</b>	$9.8 \cdot 10^{-4}$ (112)	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (112)	365	_a	_a
<b>2 : 1</b>	$1.3 \cdot 10^{-3}$ (150)	$6.5 \cdot 10^{-4}$ (112)	_a	_a	_a

<sup>a</sup> die Messwerte waren aufgrund starker Aggregation nicht plausibel.

Von den synthetisierten Polyharnstoffen wurden TEM-Aufnahmen erstellt. Die Bilder der verdünnten Proben zeigen sphärische Kapseln. Einige ausgewählte TEM-Aufnahmen sind in Abbildung 4.3 aufgeführt.



**Abb. 4.3:** TEM-Aufnahmen (aus der Cyclohexanphase) von Polyharnstoffkapseln synthetisiert mit unterschiedlichen molaren Monomerverhältnissen HMDA:TDI: a) 1:2, b) 1:1.5, c) 2:1.

Ein Vergleich zwischen den aus den DLS-Messungen erhaltenen Kapseldurchmessern mit den aus den TEM-Aufnahmen ermittelten Durchmessern lässt deutlich erkennen, dass bei gleichem und niedrigerem molarem Gehalt an HMDA in Bezug auf die TDI-Konzentration stabile und definierte polymere Nanokapseln mit Größen zwischen 255 nm und 440 nm erhalten werden. Bei einem molaren Überschuss an TDI (TDI:HMDA mindestens 1.5:1), und unter Berücksichtigung des Verbrauches aller vorhandenen Aminogruppen (die des HMDA und die des Tensides Lubrizol<sup>®</sup>U), konnten die Isocyanatgruppen auch mit dem Wasser im Inneren der Tröpfchen reagieren.<sup>[119]</sup> Die daraus resultierenden aminofunktionalisierten Endgruppen konnten zusätzlich mit überschüssigen Isocyanat weiterreagieren und ebenso in das Polymer eingebaut werden. Die Polydispersität (PDI) bei den hergestellten Nanokapseln liegt im Bereich von 0.1 - 0.2, was auf eine relativ enge Teilchengrößenverteilung hinweist.

Durch den Zusatz von TDI sollte gemäß dem Prinzip der Miniemulsionstechnik der Kapseldurchmesser nicht beeinflusst werden. Interessant ist, dass bei den durchgeführten Versuchen ein deutlicher Anstieg des mittleren Durchmessers bei steigendem molarem Verhältnis an TDI zu HMDA beobachtet werden konnte. Der wachsende mittlere Durchmesser könnte der Reaktion von TDI mit den Molekülen des Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U gelöst in der kontinuierlichen Phase zugeordnet werden. Diese Konkurrenzreaktion ist bei niedrigen Konzentrationen an TDI nicht signifikant. Bei einem molaren Verhältnis von TDI zu HMDA entspricht 2:1 sind die resultierenden Kapseln dagegen laut DLS- sowie TEM-Ergebnissen jedoch bedeutend größer als die anfänglichen Tröpfchen nach der Ultraschallbehandlung.

Aus den TEM-Bildern kann weiterhin gefolgert werden, dass die Polyharnstoffpartikel ein flüssiges Inneres, umgeben von einer polymeren Schale, besitzen. Die Hüllendicken der Kap-

seln variieren größtenteils im Bereich von 15 nm und 30 nm und zeigen einen tendenziellen Anstieg bei einem höheren molaren Anteil an TDI in der Reaktionsmischung. Unter Verwendung von einem hohem molaren Anteil an HMDA im Vergleich zu TDI (beispielsweise 1:0.4, 1.5:1 oder 2:1 molares Verhältnis), werden bei den DLS-Messungen unterschiedliche und nicht reproduzierbare Größenverteilungen mit breiten Polydispersitäten ( $PDI > 0.5$ ) erhalten. Erklärt werden kann dies durch die Tatsache, dass aufgrund des Überschusses an HMDA viele freie Aminogruppen keine Reaktionspartner (beispielsweise TDI) zur Verfügung haben. Daraus resultieren hauptsächlich polymere Ketten mit niedrigem Molekulargewicht. In diesem Fall entstehen keine intakten Kapseln und die Polymerketten aggregieren sehr leicht. Bestätigt wird diese Behauptung neben den DLS-Werten auch durch die TEM-Bilder (Abbildung 4.3 c).

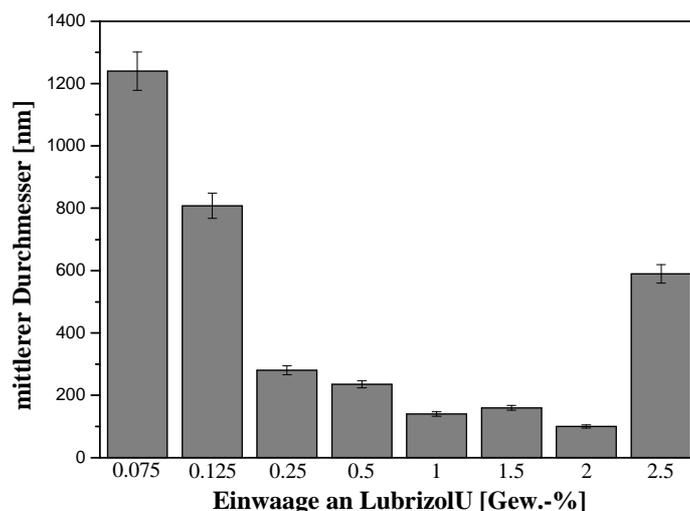
Die DLS-Werte von Tabelle 4.1 beziehen sich auf die mittleren Durchmesser von Kapseln in Lösung, während sich die TEM-Werte auf die mittleren Durchmesser der getrockneten Kapseln beziehen. Des Weiteren ist zu bemerken, dass die gemessenen DLS-Werte in der Cyclohexanphase leicht höher sind als die DLS-Werte der Kapseln gemessen in der wässrigen Phase nach dem Redispersierungsschritt. Der Grund für diese Beobachtungen könnten die mit ihren hydrophilen Anteil an der Tröpfchenoberfläche eingebauten Lubrizol<sup>®</sup>U-Moleküle sein. Ihr hydrophober Teil ragt in die kontinuierliche Phase und vergrößert aufgrund seiner hohen Mobilität und Bewegung die hydrodynamischen Radien. Diese Vermutung kann durch den Vergleich der TEM-Ergebnisse der Polyharnstoffkapseln in Cyclohexan mit denen, in der wässrigen Phase gemessenen DLS-Ergebnissen, bestätigt werden. Der mittlere Durchmesser der Kapseln in Cyclohexan ist durch die Trocknungseffekte geringfügig kleiner, aber vergleichbar mit den DLS-Werten, gemessen in der wässrigen Phase, in der die hydrophoben Ketten des Tensides stark an der Kapseloberfläche adsorbiert bzw. kollabiert sind.

Es wurden des Weiteren thermogravimetrische Analysen in Bezug auf die Polyharnstoffkapseln bei unterschiedlichen molaren Verhältnissen von 1:1, 1:1.5, und 1:2 durchgeführt, um die thermischen Eigenschaften der verschiedenen Polymerhüllen zu analysieren. Dabei wurde gezeigt, dass bei allen hergestellten Kapseln ein Gewichtsverlust erst bei annähernd 287 °C auftritt. Die Polyharnstoffkapseln weisen somit eine hohe Stabilität auf.

### 4.2.2. Variation des Tensides Lubrizol<sup>®</sup>U

Das Tensid ist sowohl für die Stabilität der Miniemulsionströpfchen als auch für die resultierenden Nanokapseln verantwortlich. Es setzt die Grenzflächenspannung der Tröpfchen herab und beugt gegenüber Koagulation vor. Die Kapselgröße kann variiert werden, indem die Syn-

these mit unterschiedlichen Mengen an Tensid durchgeführt wird. Der Einfluss der Lubrizol<sup>®</sup>U-Konzentration auf die endgültige Kapselgröße und die Schalendicke wurde untersucht, indem die Tensidkonzentration in Bezug auf die kontinuierliche Phase (Cyclohexan) variiert wurde. Die Menge an eingewogenem Monomer wurde mit einem molaren Verhältnis von 1:1.5 (HMDA:TDI) konstant gehalten, was dazu führte, dass eine bedeutende Menge der Isocyanatgruppen für eine Reaktion mit den freien Aminogruppen des Tensides zur Verfügung stehen konnten. Die mittleren Durchmesser der Polyharnstoffkapseln wurden über DLS-Messungen bestimmt, die graphisch in Abbildung 4.4 dargestellt sind.

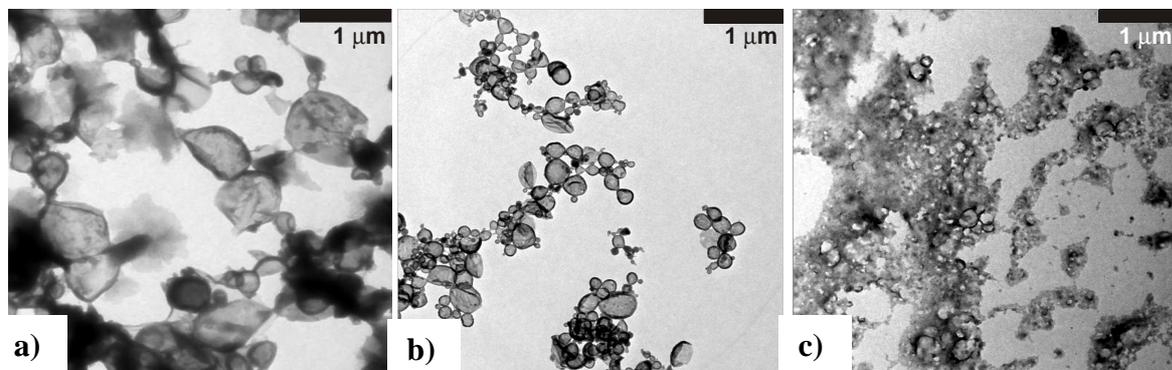


**Abb. 4.4:** Einfluss der Lubrizol<sup>®</sup>U-Konzentration auf die Kapselgröße. Die DLS-Werte der Polyharnstoffkapseln sind in der Cyclohexanphase gemessen.

Aus Abbildung 4.4 geht hervor, dass mit steigender Konzentration an Tensid von 0.075 Gew.-% hin zu 1.0 Gew.-% die Kapselgrößen sehr rasch von 1240 nm auf 190 nm sinken. Dieses Ergebnis ist mit der theoretischen Abschätzung zu vereinbaren. Eine Menge von etwa 15 mg Lubrizol<sup>®</sup>U (entspricht 0,15 Gew.-% in Bezug auf die kontinuierliche Phase) ist normalerweise für eine komplette Bedeckung der Tröpfchen und somit für die Bildung stabiler Emulsionen notwendig. Es wurden jedoch erst mit einer Menge von 25 mg (entspricht 0.25 Gew.-% im Bezug auf die kontinuierliche Phase) stabile Miniemulsionen (zumindest für 1.5 h) hergestellt. Um nähere Informationen über die Bedeckung der Miniemulsionströpfchen mit dem Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U zu erhalten, wurde die Grenzflächenspannung zwischen der Miniemulsion und Wasser durch die Spinning Drop-Methode bestimmt. Die Grenzflächenspannung von reinem Wasser zu Cyclohexan beträgt bei dieser Art der Bestimmung  $48 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  (Literaturangabe  $50 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ ),<sup>[120]</sup> bei einer gesättigten Lubrizol<sup>®</sup>U-Lösung zu Cyclohexan sinkt die Grenzflächenspannung auf  $5.6 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$ . Dieser Wert kann als Sättigungswert für ein

System angesehen werden, in dem inverse Mizellen vorliegen. Bei dem System Wasser gegen Miniemulsion wird ein Wert von  $35 \text{ mN}\cdot\text{m}^{-1}$  gemessen, was demzufolge eine unvollständige Bedeckung der Tröpfchen mit dem Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U und ein Nichtvorhandensein von Mizellen anzeigt.

Bei einer Tensidkonzentration zwischen 1.0 Gew.-% und 2.0 Gew.-% verändert sich die Größe der mittleren Durchmesser der Kapseln unwesentlich, lediglich die Polydispersität steigt an. Bei weiterer Erhöhung der Lubrizol<sup>®</sup>U-Menge weist die Dispersion aufgrund Aggregation eine Instabilität auf. Der Hauptgrund für dieses Verhalten ist vermutlich auf eine starke Wechselwirkung zwischen den hydrophoben Schwänzen der Tensidmoleküle zurückzuführen. Es ist somit festzuhalten, dass die Tensidkonzentrationen von 0.25 Gew.-% und 0.5 Gew.-% am geeignetsten sind, um stabile Polyharnstoffkapseln mit einer engen Verteilung ( $\text{PDI} \leq 0.15$ ) zu erhalten. Zwar sind die mittleren Durchmesser der Kapseln bei einer höheren Tensidkonzentration kleiner, die Polydispersität jedoch ist hierbei der limitierende und stark ansteigende Faktor. Bei den genannten Konzentrationen wurden Kapseldurchmesser von etwa 250 nm (nach dem Transfer der Miniemulsion in Wasser) und Schalendicken zwischen 15 nm und 20 nm erhalten. In Abbildung 4.5 sind Bilder der Polyharnstoffkapseln dargestellt, die mit unterschiedlicher Menge an Lubrizol<sup>®</sup>U hergestellt wurden. In Abhängigkeit der Tensidmengen zeigen die Kapseln unterschiedliche Morphologien.



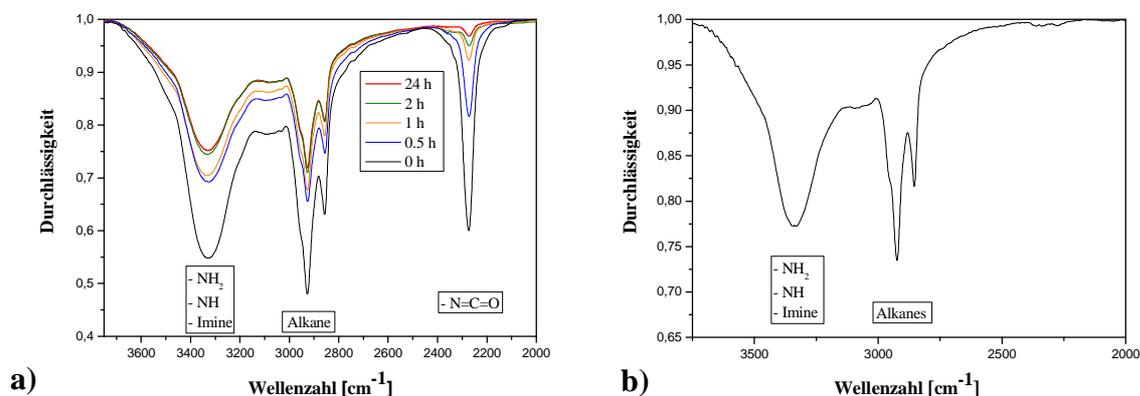
**Abb. 4.5:** TEM-Bilder von Polyharnstoffnanokapseln, hergestellt mit unterschiedlichen Mengen an Lubrizol<sup>®</sup>U (bezogen auf die kontinuierliche Phase): a) 0.075 Gew.-%, b) 0.5 Gew.-% und c) 2.5 Gew.-%. Das molare Verhältnis von HMDA zu TDI beträgt hierbei 1:1.5.

### 4.2.3. Charakterisierung der Polymerbildung über FT-IR-Spektroskopie

Es wurden FT-IR-Messungen von den gefriergetrockneten Proben der Nanokapseln durchgeführt, um annähernd die Menge an TDI zu ermitteln, die sich mit HMDA und oder durch Nebenreaktionen mit Lubrizol<sup>®</sup>U bzw. Wasser zu Harnstoffeinheiten umgesetzt hat. Die FT-IR-

Spektren, dargestellt in Abbildung 4.6, wurden bei verschiedenen Zeiten der Reaktion aufgenommen.

In den Spektren ist deutlich eine verbreiterte Bande im Bereich von  $3450\text{ cm}^{-1}$  bis  $3200\text{ cm}^{-1}$  erkennbar, die im Allgemeinen der Kombination der Streckschwingungen der N-H-Gruppen der Amine oder Imine des Polyharnstoffes, sowie denen des Tensides Lubrizol<sup>®</sup>U zuzuordnen sind. Die Adsorptionsbande zwischen  $2950\text{ cm}^{-1}$  und  $2750\text{ cm}^{-1}$  gehört zu den C-H-Streckschwingungen der CH-, CH<sub>2</sub>- und der CH<sub>3</sub>-Gruppen. Anhand der Änderung der N=C=O-Bande in Abhängigkeit von der Zeit, die bei einer Wellenzahl von  $2275\text{ cm}^{-1}$  auftritt, ist ersichtlich, dass sich das TDI nach einer Reaktionszeit von etwa zwei Stunden annähernd komplett umgesetzt hat. Das Vorhandensein einer kleinen Isocyanatbande nach der Reaktion kann den Isocyanatgruppen zugeordnet werden, die in der Kapselschale eingebaut sind oder nur mit einer funktionellen Gruppe mit dem HMDA reagiert haben. Nachdem die Kapseln von der Cyclohexanphase in eine wässrige SDS-Tensidlösung überführt wurden, verschwindet die Isocyanatbande vollständig (gezeigt in Abbildung 4.6 b), begründet durch die Reaktion zwischen den Isocyanatgruppen und dem Wasser. Es erfolgt hierbei die Reaktion der funktionellen Gruppe des Isocyanates mit Wasser zu einem Carbaminsäurederivat, welches aufgrund seiner Instabilität innerhalb kürzester Zeit zu einer Aminogruppe hydrolysiert wird,<sup>[119]</sup> gezeigt in Abbildung 4.7. Diese Reaktion findet ebenfalls schon während der Kapselbildung mit dem im Kern enthaltenen Wasser statt, allerdings in einem geringeren Ausmaß. Gründe hierfür sind zum einen die Gegenwart der Aminogruppen in den Monomeren, die viel reaktiver sind als die Hydroxylgruppen des Wassers, und zum anderen der vorrangige Aufenthalt des Monomers an der Phasengrenzfläche bedingt durch dessen hydrophoben Anteil.



**Abb. 4.6: FT-IR-Spektren aus der Cyclohexanphase von gefriergetrockneten Polyharnstoffkapseln: a) Umsatzkinetik von Toluol-2,4-diisocyanat während 24 Stunden (moleares Verhältnis von HMDA/TDI beträgt 1:1.5), b) nach dem Transfer der Nanokapseln in die wässrige Phase.**

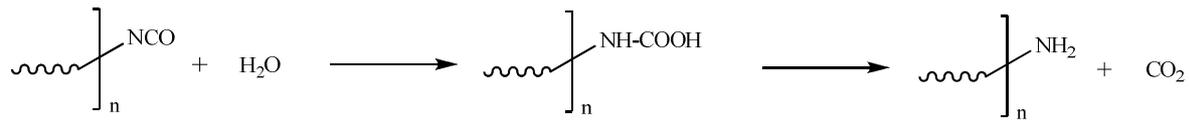


Abb. 4.7: Hydrolyse der Isocyanatgruppen mit Wasser und daraus resultierende Aminogruppen bei dem Transfer der Polyharnstoffkapseln in eine wässrige Tensidlösung.

#### 4.2.4. Bestimmung der bei der Polyaddition verbrauchten Menge an Tensid Lubrizol®U

Die Anwesenheit von Aminogruppen im Lubrizol®U-Molekül ermöglicht das Einpolymerisieren des Tensides (Surfmer) in die Polyharnstoffhülle durch eine Polyadditionsreaktion. Beispielsweise kann so eine funktionelle Gruppe des difunktionellen Isocyanatmoleküls mit einer Aminogruppe des Lubrizol®U-Moleküls reagieren, während die andere funktionelle Gruppe mit einer Aminogruppe des HMDA reagieren kann. In den daraus resultierenden Kapseln ist Lubrizol®U somit kovalent in die äußere polymere Hülle eingebaut worden und kann die Kapsel stabilisieren, indem es mit seinen hydrophoben Gruppen in die organische Phase ragt (siehe Abbildung 4.8).

Die Menge an Lubrizol®U, die mit dem TDI während der Polymerisation reagiert hat und die daraus verbleibende Monomerkonzentration an TDI nach der Polyaddition wurden durch GPC-Messungen bestimmt. Dabei wurden folgende molare Verhältnisse untersucht: Lubrizol®U:TDI - 1:3.4; 1:1.7; 1:1; 1:0.8; 1:0.4 (oder Lubrizol®U + HMDA: TDI - 1:1.42; 1:1.35; 1:1.27; 1:1.21; 1:1.01). Alle anderen Parameter wurden konstant gehalten.

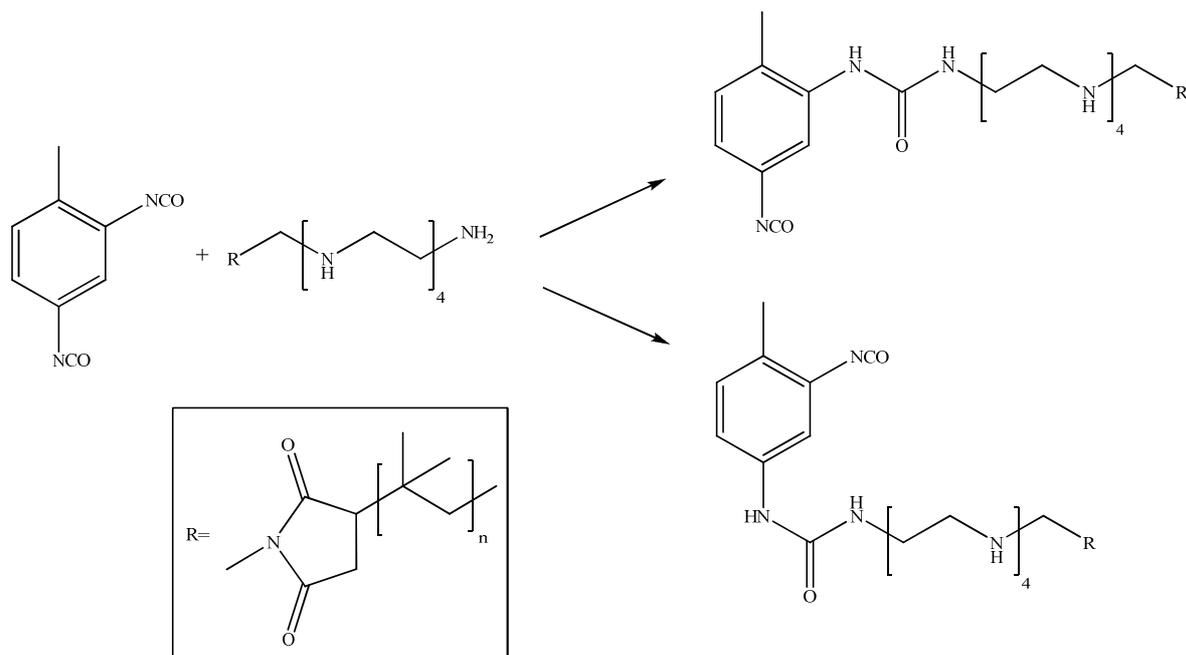


Abb. 4.8: Grenzflächenpolyaddition zwischen dem Toluol-2,4-diisocyanat und dem Surfmer Lubrizol®U. (n = 1-10)

Aus den erhaltenen Ergebnissen geht hervor, dass Lubrizol<sup>®</sup>U, unabhängig von seiner anfänglichen Konzentration, vollständig kovalent in die Polyharnstoffhülle eingebaut wird und demzufolge für eine Verbesserung der kolloidalen Stabilität sorgt. Die Resultate der GPC-Analyse geben weiterhin noch den Beweis, dass das TDI fast vollständig (mehr als 97 Gew.-%) während der Reaktion verbraucht worden ist. Folglich können diese so erhaltenen redispersierten Kapseln umgehend, ohne weitere Deaktivierungs- oder Reinigungsschritte für weiterführende Anwendungen genutzt werden. Mit einem molaren Überschuss an TDI (HMDA:TDI = 1:1.5 oder 1:2) können die difunktionellen Isocyanatgruppen genauso gut mit den primären Aminogruppen des Lubrizol<sup>®</sup>U kovalent reagieren wie mit einer oder zwei funktionellen HMDA-Gruppen. Beide Verhältnisse resultieren in der Bildung stabiler Nanokapseln, der einzige Unterschied ist der mittlere Kapseldurchmesser (gezeigt in Tabelle 4.1, Kapitel 4.2.1). Bei einem molaren Verhältnis von HMDA zu TDI (1: 2) werden größere Kapseln, mit mittleren Durchmessern von 440 nm, synthetisiert als bei einem niedrigeren molaren Verhältnis (1:1.5). Hierbei werden mittlere Durchmessern von 280 nm erhalten.

#### 4.2.5. Einkapselung von wasserlöslichen bzw. in wässriger Lösung dispergierten Material

##### *Einkapselung des Fluoreszenzfarbstoffes Fluoreszein*

Die Einkapselungseffizienz wurde unter Verwendung des hydrophilen Markers Fluoreszein (Fluoreszenzfarbstoff), dargestellt in Abbildung 4.9, untersucht.

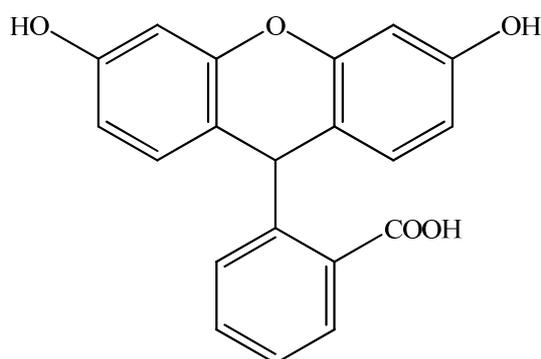


Abb. 4.9: Struktur des verwendeten Fluoreszenzfarbstoffes Fluoreszein ( $M_w$ : 334.32 g·mol<sup>-1</sup>).

Der Farbstoff besitzt eine pH-Abhängigkeit bezüglich der Intensität und Lage seiner Absorptions- und Emissionsmaxima im pH-Wert-Bereich von 5 bis 9. Bei pH 9 liegt sein Absorptionsmaximum bei 494 nm und sein Emissionsmaximum bei 521 nm. Der Farbstoff wurde zuerst in der wässrigen, dispersen Phase gelöst. Anschließend erfolgte eine

Grenzflächenpolyadditionreaktion zur Herstellung von fluoreszierenden Polyharnstoffkapseln (Herstellung siehe Kapitel **5.2.5**). Die Menge an nicht eingekapseltem Fluoreszein wurde sowohl bei den Polyharnstoffkapseln dispergiert in Cyclohexan (direkt nach der Polymerisation), als auch in der wässrigen Phase (nach dem Transfer der Kapseln in eine wässrige SDS-Tensid-Lösung) bestimmt. Die Fluoreszeinmoleküle sollten sich aufgrund ihrer hydrophilen Natur vor der Polymerisation bevorzugt in den Miniemulsionströpfchen aufhalten. Trotzdem bestand die Möglichkeit, dass sie durch Aggregate des Tensides für die hydrophobe organische Phase löslich gemacht werden konnten.

Durch die geringe Löslichkeit des Fluoreszenzfarbstoffes in Cyclohexan war es nicht möglich, die Menge an unverkapseltem Fluoreszein direkt aus dem Überstand nach der Zentrifugation der Kapseln zu bestimmen. Um das Cyclohexan von den Polyharnstoffkapseln zu entfernen, wurden diese gefriergetrocknet und anschließend durch eine definierte Menge an wässriger SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol L}^{-1}$  bei pH 7.0) ersetzt. Die Mischung wurde dann für einige Stunden gerührt, um die Menge an freiem, unverkapseltem Fluoreszein wieder in Lösung zu bringen. Die in wässriger Lösung resuspendierten Kapseln wurden anschließend zentrifugiert und der Überstand wurde mit Hilfe eines Fluoreszenzspektrometers auf die Gegenwart von Fluoreszein untersucht.

Weiterhin erfolgte ein regulärer Transfer (siehe Kapitel **5.2.2**) von Polyharnstoffkapseln in wässriges SDS-Medium. Analog wurden die Kapseln abzentrifugiert, und die Überstände auf freies Fluoreszein untersucht. Durch den Redispergierungsschritt, besonders durch die Ultraschallbehandlung, könnte hierbei aufgrund des Brechens einiger Kapseln die endgültige Konzentration an freiem Fluoreszein in der kontinuierlichen wässrigen Phase verfälscht worden sein.

Indem die Intensität an Fluoreszenzfarbstoff in dem Überstand bestimmt wurde, konnte auf die effektiv eingekapselte Menge an Fluoreszein zurückgerechnet werden. Die genaue Konzentration des Farbstoffes erhielt man hierbei aus einer Kalibrationskurve. Diese Kurve wurde ermittelt aus definierten Konzentrationen an Fluoreszenzfarbstoff in wässriger SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol L}^{-1}$  bei pH 7.0). Bei den durchgeführten Versuchen wurde der Einfluss von unterschiedlichen Monomerkonzentrationen bei konstantem Gewichtsanteil an Lubrizol<sup>®</sup>U (0.25 Gew.-%) auf die Einkapselungseffizienz erörtert.

Die Fluoreszenzmessungen mit den gefriergetrockneten Proben, die in wässriger SDS-Lösung durchgeführt wurden, zeigten sehr niedrige Fluoreszenzintensitäten und bestätigten so die Annahme, dass die Menge an nicht verkapseltem Fluoreszein in der Cyclohexanphase vernachlässigbar ist (geringer als 1%). Allerdings ist hierbei zu erwähnen, dass durch die starke

Trübung des Überstandes dieser Proben die Wahrscheinlichkeit von experimentellen Fehlern sehr hoch ist. Die Untersuchungen der in Wasser-SDS-Lösung redispergierten Kapseln konnten erfolgreich durchgeführt werden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Jede der hergestellten Proben enthielt 10.0 g Cyclohexan mit 0.25 Gew.-% gelöstem Lubrizol<sup>®</sup>U als kontinuierliche Phase. Die Menge an disperser wässriger Phase wurde konstant bei 0.75 g gehalten.

**Tabelle 4.2: Zusammensetzung und Einkapselungseffizienz von Polyharnstoffnanokapseln.**

HMDA/TDI molares Verhältnis	Fluoreszeinlösung <sup>a</sup> [mg]	PBS [mg]	Fluoreszein <sup>b</sup> [mol]	Einkapselungseffizienz (Anteil des eingekapselten Farbstoffes) [%]
<b>1 : 1</b>	375	375	$2.8 \cdot 10^{-8}$	95
	250	500	$1.9 \cdot 10^{-8}$	95
<b>1 : 1.5</b>	375	375	$2.8 \cdot 10^{-8}$	97
	500	250	$3.8 \cdot 10^{-8}$	98
	750	0	$5.6 \cdot 10^{-8}$	96
<b>1 : 2</b>	375	375	$2.8 \cdot 10^{-8}$	97

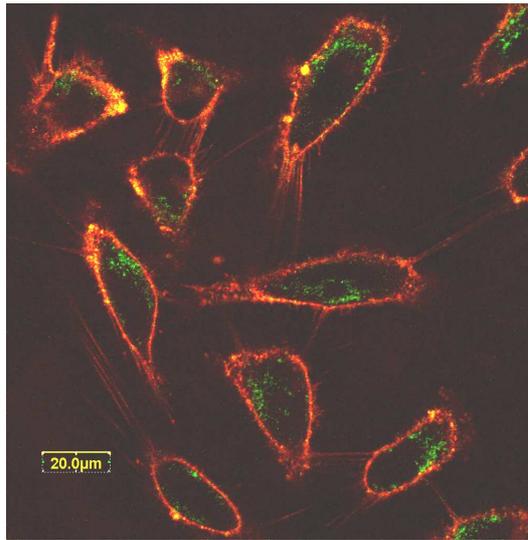
<sup>a</sup> Stammlösung mit einer Konzentration von  $7.5 \cdot 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ .

<sup>b</sup> Konzentration an Farbstoff in den Polyharnstoffkapseln nach Redispergierung in wässrige SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , pH 7.0).

Aus Tabelle 4.2 geht hervor, dass bei jedem molaren Verhältnis HMDA:TDI eine Einkapselungseffizienz von mehr als 95% erreicht wurde. Dies weist darauf hin, dass die hergestellten polymeren Nanokapseln eine annähernd für Fluoreszein undurchlässige polymere Schale besitzen.

### *Aufnahme von Polyharnstoffkapseln in HeLa-Zellen*

Um den Beweis für mögliche Anwendungen dieser Art von Nanokapseln im Bereich der Biomedizin zu geben, wurden die Polyharnstoffnanokapseln, in denen Fluoreszenzfarbstoff eingebettet war, als Marker für Zellaufnahmeexperimente verwendet. Die in wässriger SDS-Lösung redispergierten Nanokapseln wurden zu HeLa-Zellen gegeben. Nach 24 h Einwirkungsphase wurde die effektive Aufnahme durch ein konfokales Fluoreszenzmikroskop detektiert (siehe Abbildung 4.10). Die Kapseln wurden dabei in einer Konzentration von  $75 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$  zugegeben.



**Abb. 4.10: Konfokale fluoreszenzmikroskopische Aufnahme von HeLa-Zellen nach der Aufnahme von Polyharnstoffkapseln mit Fluoreszein (grün).**

Aus den Experimenten geht hervor, dass die Kapseln direkt von der Zelle aufgenommen wurden, und nicht nur an der Zellmembran adsorbiert waren. Weiterhin führte die Aufnahme der Kapseln von Zellen nicht zum Zelltod; mehr als 96% der Zellen überlebten. Durch geeignete Funktionalisierungen und weitere Untersuchungen würde somit die Möglichkeit bestehen, diese Kapseln selektiv als Transportsysteme im medizinischen Bereich einzusetzen.

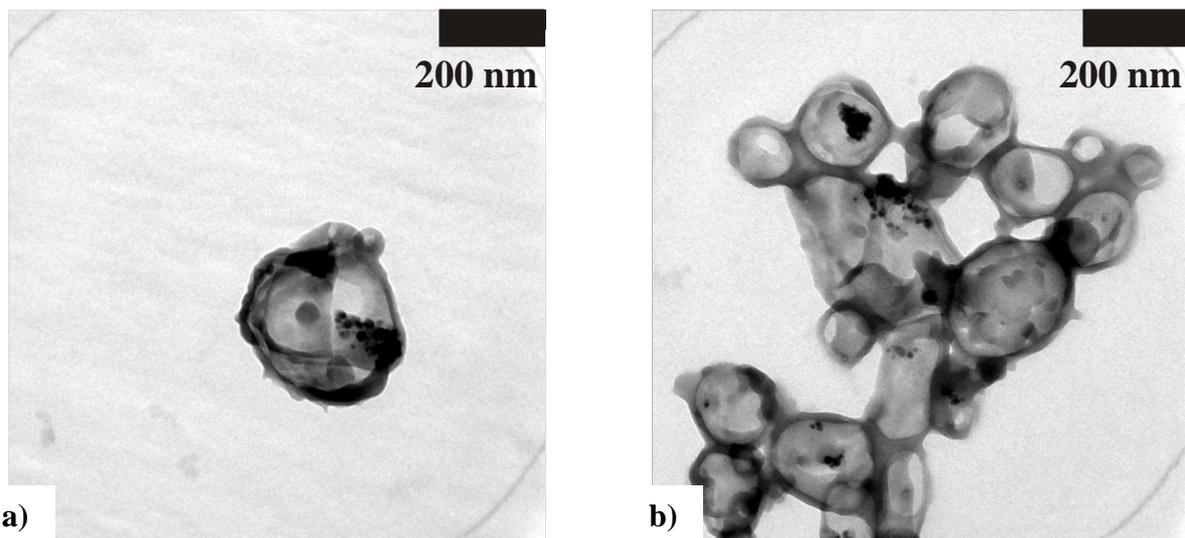
### ***Einkapselung von wässrigen Magnetitdispersionen***

Die Einkapselung von wasserlöslichen Molekülen in Nanokapseln eröffnet eine Möglichkeit der Anwendung dieser als Transportsysteme für Medikamente oder Chemotherapeutika. Aus diesem Grund und als ein Beispiel für eine potentielle spätere Verwendung wurde deshalb versucht, wässrige Magnetitdispersionen in den Kern dieser Kapseln einzubringen und anschließend zu detektieren.

Es wurden in Wasser dispergierte und mit SDS stabilisierte Magnetitnanopartikel mit einer Größe von etwa 10 nm als Kernmaterial für die Synthese von magnetischen Nanokapseln verwendet. Die Reaktion wurde analog dem Rezept aus Kapitel 5.2.5 durchgeführt, wobei das molare Verhältnis von HMDA zu TDI 1: 1.5 betrug und des Weiteren 0.05 g Lubrizol<sup>®</sup>U eingesetzt wurde.

Die mittleren Durchmesser und die erhaltene Polydispersität lagen im Größenbereich der vergleichbaren Polyharnstoffkapseln, die ohne Magnetit ( $D_z = 273$ , PDI = 0.14) synthetisiert

wurden. Somit hat der Zusatz von Magnetit keinen Einfluss auf den Grenzflächenpolymerisationsprozess. Die Menge an eingekapselten Magnetit wurde über eine TGA-Kurve von den gefriergetrockneten Kapseln erhalten. Daraus ergab sich eine Einkapselungseffizienz an Magnetit von etwa 85%; dies entspricht  $0.11 \text{ g}_{\text{Magnetit}} \text{ pro } \text{g}_{\text{Polymer}}$ . Die Morphologie der Nanokapseln wurde durch das TEM detektiert, dargestellt in Abbildung 4.11.



**Abb. 4.11:** TEM-Aufnahmen von magnetischen Polyharnstoffnanokapseln aufgenommen in der Cyclohexanphase.

Die Aufnahmen zeigen deutlich unregelmäßig gebildete aber stabile Kapseln und die Anwesenheit von Magnetitnanopartikeln innerhalb der Kapsel.

### 4.3. Darstellung und Charakterisierung von Polyurethan-/Polyharnstoffnanokapseln aus unterschiedlichen wasserlöslichen Monomeren

In diesem Teilbereich der Arbeit wurden Nanokapseln mit dem Reaktant TDI und verschiedener hydrophiler Monomere nach der in 4.1.1 beschriebenen Methode, synthetisiert. Als Tenside wurden dabei zum einem Lubrizol<sup>®</sup>U, und zum anderen das Blockcopolymer Poly[(ethylen-*co*-butylen)-*b*-(ethylenoxid)] (P(E/B-*b*-EO)) verwendet. Die Kapseln wurden in eine wässrige SDS-Lösung überführt. Anschließend wurden die Kapselmorphologie und die Zusammensetzung des Polymers analysiert. In die Kapseln wurde der Farbstoff Sulphorhodamin SR101 eingebettet. Die Kapseln wurden unterschiedlichen pH-Werten (pH2.5, 7 und 9) ausgesetzt und die Freisetzung des Farbstoffes in Abhängigkeit der Zeit durch fluoreszenzspektroskopische Messungen ermittelt. Es konnten somit Informationen über die Kapselstabilität bei unterschiedlichen pH-Werten erhalten werden. Der pH-Wert Einfluss auf den Kapselabbau ist entscheidend, da die hergestellten Kapseln beispielsweise ideale Transportsysteme für Medikamente im Körper darstellen könnten. An den gewünschten Stellen könnten die Kapseln so durch die im Körper unterschiedlich vorhandenen pH-Werte das eingekapselte hydrophile Material selektiv in definierter Zeit freisetzen.

#### 4.3.1. Darstellung und Reaktivität der eingesetzten Monomere

Die bei der Synthese verwendeten unterschiedlichen hydrophilen Monomere, die mit TDI als Reaktionspartner über eine Polyaddition in inverser Miniemulsion zur Polyurethan-Polyharnstoffhülle reagieren, sind in Abbildung 4.12. dargestellt.

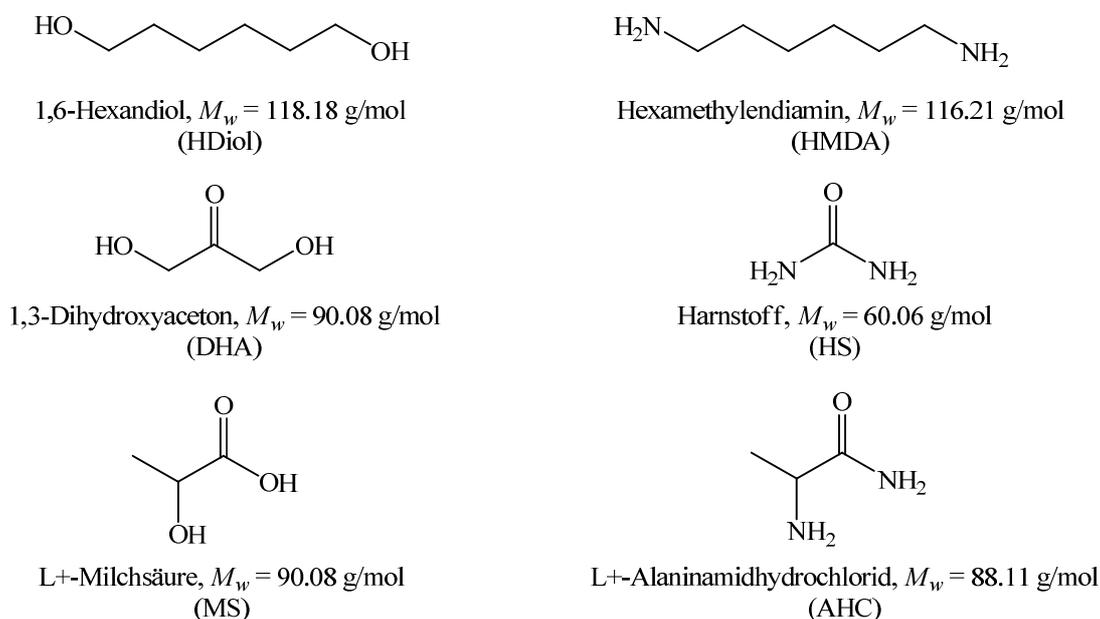


Abb. 4.12: Hydrophile Reaktionspartner bei der Polyadditionsreaktion mit TDI.

Wie aus Abbildung 4.12 ersichtlich können die eingesetzten Monomere grundsätzlich in zwei unterschiedliche Hauptgruppen, Diole und Diamine, eingeteilt werden. Die Grundkörper der verwendeten Moleküle haben dabei annähernd analoge Struktur, nur die reaktiven Endgruppen unterscheiden sich in ihrer Funktionalität und somit auch Reaktivität. Bei einer Umsetzung mit dem Reaktionspartner TDI nimmt die Reaktivität laut den relativen Reaktionskonstanten mit dem nukelophilen Reaktionspartner in folgender Reihe ab:



Die Monomere mit primären Amingruppen, wie Hexamethyldiamin, Harnstoff und L+-Alaninamidhydrochlorid sollten somit wesentlich schneller mit TDI reagieren als die Monomere mit primären Hydroxygruppen (1,6-Hexandiol und 1,3-Dihydroxyacetone).<sup>[39]</sup> Die L+-Milchsäure sollte aufgrund ihrer Funktionalität bedeutend langsamer mit TDI über eine nukleophile Addition reagieren. Diese unterschiedlichen Reaktivitäten der Monomere könnten einen Einfluss auf die Kapselmorphologie und die Hüllenstabilität der daraus synthetisierten Kapseln haben.

#### 4.3.2. Charakterisierung der synthetisierten Nanokapseln

Die unterschiedlichen Polymerkapseln wurden mittels Polyaddition in inverser Miniemulsion nach der in Kapitel 5.3.1. beschriebenen Synthesevorschrift hergestellt. Anschließend wurden die mittleren Kapseldurchmesser und die mittlere Größenverteilung mit Hilfe der DLS bestimmt. Die Ergebnisse in Bezug auf die einzelnen Monomere sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Die Einwaage an TDI betrug bei allen durchgeführten Versuchen 170 mg (0.96 mmol), das molare Verhältnis Monomer zu TDI 1:1.5.

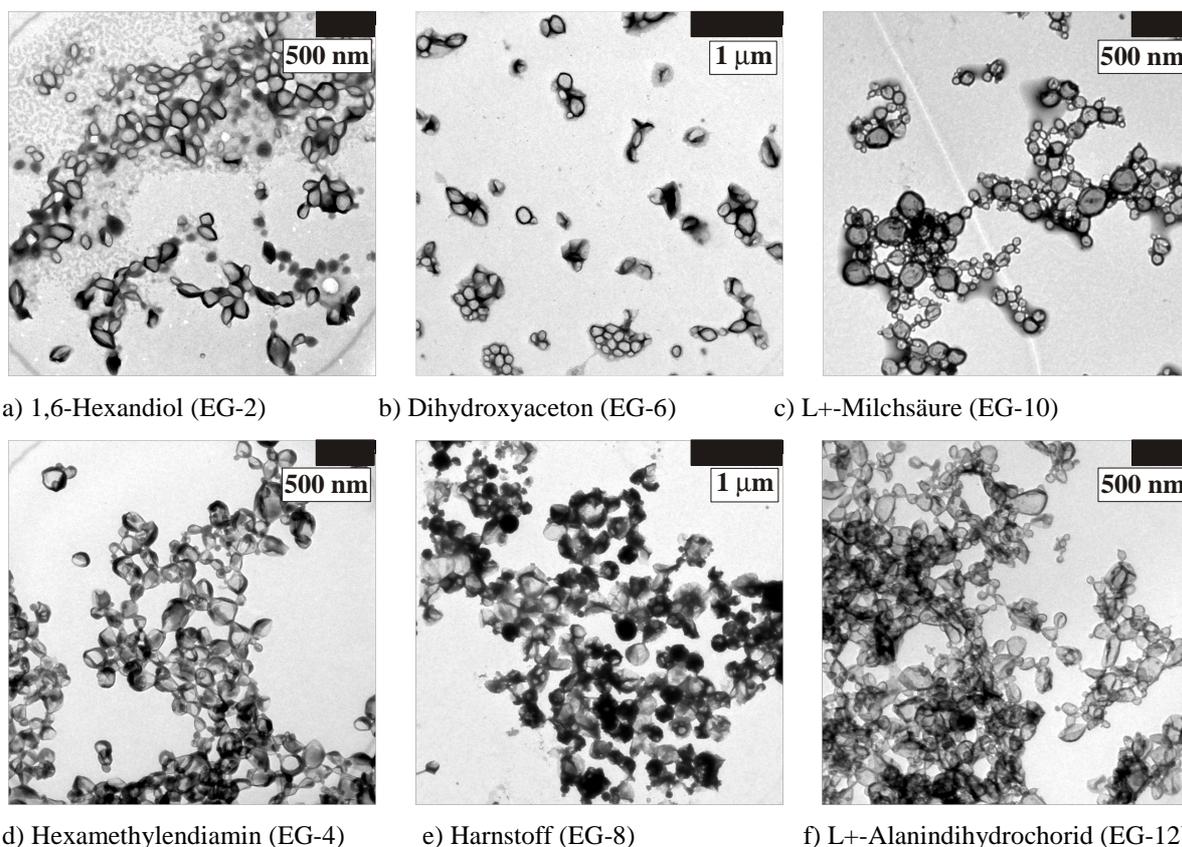
Tabelle 4.3: Einwaagen der Monomere und Tenside bei den verschiedenen hergestellten Kapseln.

Proben- nummer	Monomer [mg]	Tensid [mg]	mittlerer Dur- chmesser <sup>a</sup> [nm]	Poly- dispersität <sup>a</sup>
<b>EG-1</b>	1,6-Hexandiol 76.0	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	305	0.20
<b>EG-2</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	260	0.22
<b>EG-3</b>	Hexamethyldiamin 75.0	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	275	0.15
<b>EG-4</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	280	0.18
<b>EG-5</b>	1,3-Dihydroxyaceton 57.8	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	215	0.33
<b>EG-6</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	325	0.28
<b>EG-7</b>	Harnstoff 38.6	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	285	0.3
<b>EG-8</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	335	0.28
<b>EG-9</b>	L+-Milchsäure 68.0	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	265	0.47
<b>EG-10</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	280	0.49
<b>EG-11</b>	L+-Alanin- amidhydrochlorid 124.6	P(E/B- <i>b</i> -EO) 80	320	0.51
<b>EG-12</b>		Lubrizol <sup>®</sup> U 50	305	0.43

<sup>a</sup> gemessen in Cyclohexan.

Mit allen in Tabelle 4.3 aufgeführten Monomeren wurden mit TDI als Reaktionspartner erfolgreich Nanokapseln synthetisiert. Die Wahl des Tensides hatte dabei laut den Werten, erhalten durch die DLS-Messungen, keinen erheblichen Einfluss auf die mittleren Kapseldurchmesser. Die Kapseldurchmesser liegen bei allen hergestellten Kapseln im Bereich von 200 nm - 350 nm. Die synthetisierten Kapseln weisen jedoch starke Schwankungen bei den

ermittelten Polydispersitäten auf, was je nach eingesetztem Monomer auf unterschiedliche Größenverteilungen hindeutet. So zeigen beispielsweise die Kapseln, die mit den gängigen, schon literaturbekannten Monomeren 1,6-Hexandiol und 1,6-Diaminohexan<sup>[33]</sup> und TDI hergestellt sind, eine für inverse Miniemulsionen relativ enge Kapseldurchmesserverteilung ( $PDI < 0.25$ ) auf, während die Kapseln, die mit den Monomeren L+-Milchsäure bzw. L+-Alaninhydrochlorid und TDI hergestellt wurden, eine sehr breite Verteilung ( $PDI \leq 0.5$ ) aufweisen. Die TEM-Bilder der verschiedenen Kapseln, dargestellt in Abbildung 4.13 bestätigen diese Ergebnisse.



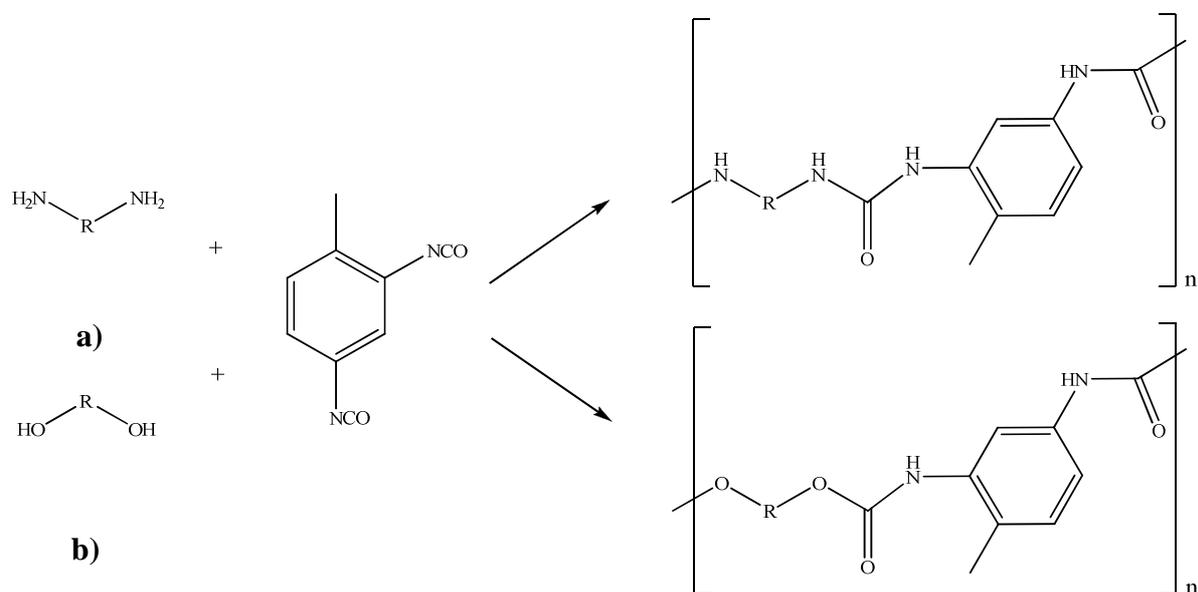
**Abb. 4.13:** TEM-Aufnahmen von Kapseln gebildet mit (oben) Diolen bzw. säurefunktionalisierten Monomeren und (unten) Diaminen und Toluol-2,4-diisocyanat.

Bei den Vergleich der TEM-Aufnahmen der verschiedenen Kapseln ist deutlich erkennbar, dass die Polydispersität sowohl bei TEM-Aufnahmen der Kapseln von 4.13.a) nach 4.13.c) als auch von 4.13.d) nach 4.13.f), synthetisiert mit den jeweils aufgelisteten hydrophilen Monomeren und TDI zunimmt. Grund hierfür wäre möglicherweise die unterschiedliche Reaktivität der Monomere mit dem TDI. Da in der Reaktionsmischung neben den Monomeren noch Wasser enthalten ist, könnte dies beispielsweise schneller mit TDI reagieren und so aus dem Diisocyanat ein Amin bzw. Diamin bilden. Dieses hätte dann eine höhere Reaktivität

als die beispielsweise in der Milchsäure vorliegende Säuregruppe. Im Endpolymer würde so eine Mischung aus Urethan- und Harnstoffeinheiten mit Tendenz zu einem überwiegenden Anteil an Polyharnstoff vorliegen. Die unterschiedlichen Reaktivitäten und somit auch die unterschiedliche Reaktionsdauer der Polymerbildung könnten ebenfalls eine Erklärung für die schwankenden Polydispersitäten der synthetisierten Kapseln sein.

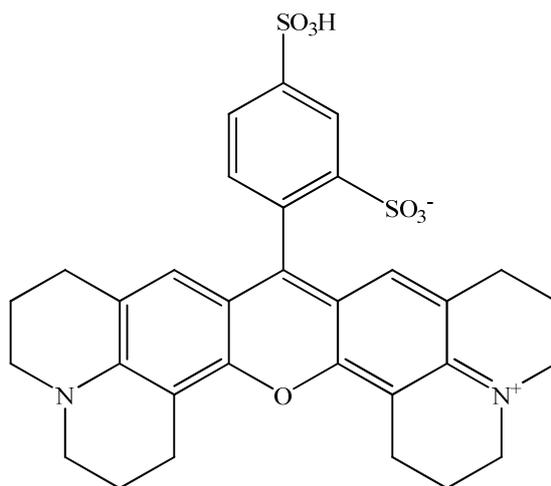
### 4.3.3. Untersuchung der pH-Wert induzierten Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

Nach der morphologischen Betrachtung wurden nun die Kapseln, die aus den unterschiedlichen hydrophilen Monomeren mit dem Reaktionspartner TDI hergestellt sind, unterschiedlichen pH-Werten ausgesetzt, um eine mögliche pH-Wert-Abhängigkeit der unterschiedlichen Polyurethan/Polyharnstoffkapseln zu erörtern. Hierzu wurde wiederum eine Reihe von Nanokapseln mit den unterschiedlichen, in Kapitel 4.3.1 vorgestellten Monomeren nach dem Mechanismus von Kapitel 4.1.1 synthetisiert. Die Kapseln wurden anschließend in eine wässrige SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) überführt. Die unterschiedlichen Parameter der Kapseln sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Die postulierten Hauptstrukturelemente, aus denen die jeweiligen Kapseln aufgebaut sind, sind in Abbildung 4.14 graphisch dargestellt.



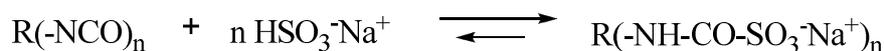
**Abb. 4.14:** Die in den Nanokapseln enthaltenen Hauptstrukturelemente hergestellt mit a) Diaminen, und b) Diolen und TDI.

Bei Herstellung wurde in den Kapselkern der wasserlösliche violette Fluoreszenzfarbstoff Sulphorhodamin SR101, dargestellt in Abbildung 4.15, eingebettet.



**Abb. 4.15:** Struktur des verwendeten Fluoreszenzfarbstoffes Sulphorhodamin SR101 ( $M_w$ : 606.71 g·mol<sup>-1</sup>).

Das Absorptionsmaximum von Sulphorhodamin SR101 liegt bei 550 nm und seine Emissionsmaxima sind bei 518 nm und bei 605 nm. Sulphorhodamin SR101 ist durch seine pH-Unabhängigkeit und weiterhin aufgrund seiner Reversibilität gegenüber Reaktionen mit TDI (dargestellt in Abbildung 4.16) sehr gut zur Einkapselung geeignet.<sup>[121]</sup>



**Abb. 4.16:** Reversibilität der Reaktion von Sulphorhodamin SR101 mit TDI.

Die hergestellten redispersierten Kapseln wurden drei unterschiedlichen pH-Werten (pH 2.5, 7 und 9) ausgesetzt. Anhand der Freisetzung des Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 aus den Kapseln konnte die pH-Abhängigkeit detektiert werden. Es wurde dazu eine Methode entwickelt, mit der die Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in Abhängigkeit der Zeit bestimmt werden konnte. Die Menge an freigesetztem Farbstoff wurde dabei über fluoreszenzspektroskopische Messungen detektiert. Die quantitative Berechnung der bis zu 100%-igen möglichen Freisetzung des Farbstoffes wurde nach folgendem Prinzip ermittelt:

Zuerst wurden von jedem Monomer vier verschiedene Kapseln synthetisiert, je mit Wasser (W) oder wässriger Farbstofflösung (2 mmol Sulphorhodamin SR101) (F) als Kernmaterial. Als Stabilisatoren dienten entweder das Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U oder P(E/B-*b*-EO). Die Kapseln, hergestellt mit Farbstofflösung als Kernmaterial (F), wurden in eine wässrige SDS-Lösung überführt, während die Kapseln, hergestellt mit Wasser (W) als Kernmaterial in wässriger SDS-Farbstofflösung (0.3 mmol Sulphorhodamin SR101) redispersiert wurden. In Tabelle 4.4 ist beispielhaft die Zusammensetzung für alle synthetisierten Kapseln mit den verschiedenen Monomeren dargestellt.

Tabelle 4.4: Zusammensetzung der hergestellten Kapseln.

	Kapsel-F	Kapsel-W
	<i>hydrophiles Monomer*(0.64 mmol)</i>	
<b>Disperse Phase</b>	SR101-Lösung (0.75 g, 2 mmol)	destilliertes Wasser (0.75 mg)
	Natriumchlorid (NaCl) (3.5 mg)	
<b>Kontinuierliche Phase</b>	Cyclohexan (10.0 g), Toluol-2,4-diisocyanat (TDI, 0.170 mg, 0.96 mmol), <i>Tensid*</i>	
<b>Für die Redispergierung</b>	destilliertes Wasser (5.0 g)	SR101-Lösung (5.0 g, 0.3 mmol)
	Natriumdodecylsulfat (SDS, 0.03 g)	

\* Beispiel für alle Monomere oder Tenside. Genaue Mengenangaben siehe Tabelle 4.3, Kapitel 4.3.2.

Um das aus den Kapseln freigesetzte Sulphorhodamin SR101 bei unterschiedlichen pH-Werten in Abhängigkeit der verschiedenen Polymere während einer bestimmten Zeit zu ermitteln, wurden zu bestimmten Zeiten Proben aus den Kapseldispersionen entnommen, zentrifugiert und der klare Überstand von dem Kapselrückstand abgetrennt. Bei dem Überstand wurden über Fluoreszenzspektroskopie die jeweiligen Fluoreszenzintensitäten bestimmt.

Dabei entsprachen die im Überstand gemessenen Intensitäten von den Kapseln, bestehend aus einem wässrigen Kern, redispergiert in eine wässrige Farbstofflösung (W), zu jedem Zeitpunkt der Messung immer einer 100%-igen Freisetzung des Farbstoffes Sulphorhodamin SR101. Diese Intensitäten der Referenzproben wurden mit den Fluoreszenzintensitäten des Überstandes der Kapseln, die den Farbstoff als Kernmaterial beinhalten und in ein wässriges Medium (F) transferiert wurden, bei den verschiedenen Zeitpunkten über Gleichung 4.1 ins Verhältnis gesetzt:

$$\% \text{ an freigesetztem Farbstoff} = \frac{I_F \cdot 100\%}{I_W} \quad (\text{Gl. 4.1})$$

$I_F$ : detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Proben, d.h. Kapseln mit Farbstoff als Kernmaterial (F)

$I_W$ : detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Referenz, d.h. Kapseln mit wässriger Lösung als Kernmaterial (W)

Es konnte somit der Prozentsatz an freigesetztem Farbstoff in Abhängigkeit der Zeit errechnet werden. Ein entscheidender Vorteil bei dem Einsatz dieses Systems ist, dass keine Kalibriergerade zur Bestimmung der Farbstofffreisetzung verwendet werden musste, somit konnten die daraus resultierenden Fehler vermieden werden.

Der verwendete Farbstoff ist, wie fast jeder Farbstoff, empfindlich gegenüber extremen Behandlungen (bspw. Bestrahlung, längere Temperaturbehandlung oder auch pH-Wert Einflüsse). Eine andauernde Exposition führt zu einem Photobleaching, welches die Fluoreszenzmessungen verfälschen würde. Durch das Photobleaching wird vor allem das konjugierte  $\pi$ -System zerstört und somit die chemische Struktur des Moleküls verändert.<sup>[121-123]</sup> Die Werte der Fluoreszenzintensitäten nehmen bei den durchgeführten Versuchen unter pH-Einfluss in Abhängigkeit von der Zeit, signifikant aber gleichmäßig bei den jeweiligen zusammengehörigen Kapselpaaren ab. Durch die eingeführte Methode kann aber das Photobleaching des Farbstoffes vernachlässigt werden.

In Abbildung 4.17 sind die jeweiligen, nach 30 Tagen aus den Kapseln freigesetzten Mengen an Farbstoff aufgeführt. Die jeweiligen hydrophilen Monomere, die mit TDI eine Kapselhülle gebildet haben, sind auf der X-Achse dargestellt.

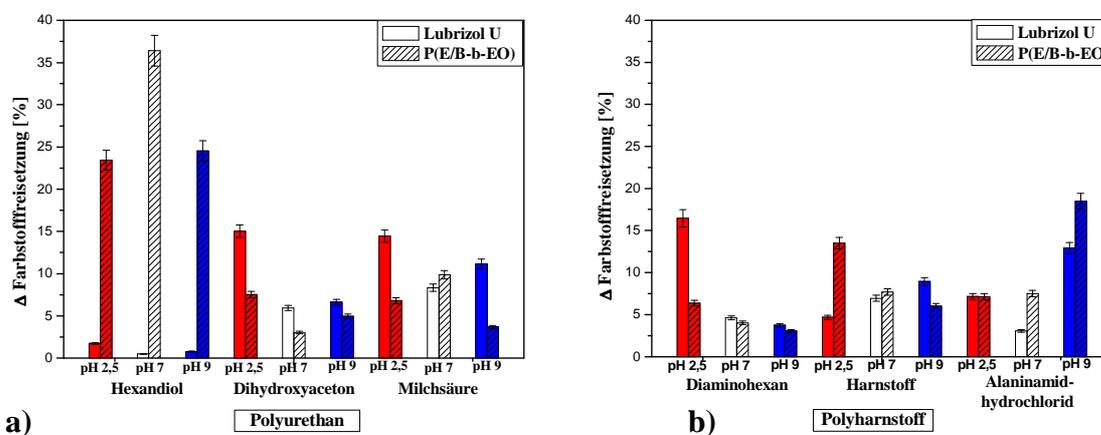


Abb. 4.17: Freigesetzte Menge an Farbstoff aus den Kapseln nach 30 Tagen von a) den gebildeten Polyurethanen/-harnstoffen und b) den gebildeten Polyharnstoffen.

Des Weiteren sind in der Tabelle 4.5 die durch fluoreszenzspektroskopische Messungen erhaltenen Werte des freigesetzten Farbstoffes in Abhängigkeit der Zeit aufgeführt.

Tabelle 4.5. Menge an freigesetzten Farbstoff aus den Kapseln mit TDI und den jeweiligen Monomeren hergestellt mit den Tensiden Lubrizol®U bzw. P(E/B-*b*-EO) bei unterschiedlichen pH-Werten in Abhängigkeit der Zeit.

<b>Lubrizol®U</b>																		
<b>Tag</b>	<b>Hexandiol</b>			<b>Hexamethylen-diamin</b>			<b>Dihydroxyaceton</b>			<b>Harnstoff</b>			<b>L+-Milchsäure</b>			<b>L+-Alaninamid-hydrochlorid</b>		
	<b>pH</b>																	
	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	0.1	0.0	0.0	6.7	0.4	0.5	6.3	0.3	1.4	1.3	1.3	4.8	4.5	0.3	2.0	2.0	0.3	5.4
<b>7</b>	0.2	0.0	0.1	13.0	2.5	1.9	10.9	2.6	2.3	3.5	2.5	5.5	7.7	5.1	5.9	3.0	0.8	8.2
<b>11</b>	0.2	0.0	0.4	13.8	2.7	2.3	11.7	3.4	4.4	3.6	4.1	6.7	9.9	5.8	7.2	4.6	2.0	10.1
<b>14</b>	0.3	0.1	0.5	15.8	3.1	2.8	12.6	3.6	5.2	4.0	5.6	7.1	10.8	6.1	7.5	4.8	2.2	10.1
<b>19</b>	0.7	0.1	0.6	16.0	3.4	2.8	14.7	5.8	5.9	4.5	5.9	8.2	11.6	6.7	8.2	5.5	2.5	10.7
<b>30</b>	<b>1.7</b>	<b>0.1</b>	<b>0.8</b>	<b>16.5</b>	<b>4.6</b>	<b>3.8</b>	<b>15.0</b>	<b>5.9</b>	<b>6.6</b>	<b>4.7</b>	<b>7.0</b>	<b>8.9</b>	<b>14.4</b>	<b>8.3</b>	<b>11.2</b>	<b>7.2</b>	<b>3.1</b>	<b>12.9</b>

<b>P(E/B-<i>b</i>-EO)</b>																		
<b>Tag</b>	<b>Hexandiol</b>			<b>Hexamethylen-diamin</b>			<b>Dihydroxyaceton</b>			<b>Harnstoff</b>			<b>L+-Milchsäure</b>			<b>L+-Alaninamid-hydrochlorid</b>		
	<b>pH</b>																	
	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>2.5</b>	<b>7</b>	<b>9</b>
<b>4</b>	4.1	25.3	13.7	3.8	1.5	0.4	2.0	0.5	2.1	4.9	1.2	0.9	0.4	2.9	1.5	1.8	1.8	4.6
<b>7</b>	9.6	29.9	18.3	4.8	2.6	1.5	4.4	0.9	2.9	7.6	4.0	2.6	4.5	3.7	2.5	4.1	2.3	7.9
<b>11</b>	13.8	32.1	20.2	5.0	2.6	2.1	4.9	1.1	3.0	9.4	4.7	3.4	4.8	4.3	2.6	4.5	3.4	9.1
<b>14</b>	21.4	32.6	21.3	5.3	2.7	2.3	5.5	1.5	3.1	9.8	5.5	3.9	5.0	5.0	2.8	4.6	4.5	12.4
<b>19</b>	21.6	36.3	23.3	5.6	3.0	2.6	7.4	2.4	4.8	10.7	6.5	5.3	6.6	7.8	2.8	5.1	5.6	14.2
<b>30</b>	<b>23.5</b>	<b>36.4</b>	<b>24.5</b>	<b>6.4</b>	<b>4.0</b>	<b>3.1</b>	<b>7.5</b>	<b>3.0</b>	<b>5.0</b>	<b>13.5</b>	<b>7.7</b>	<b>6.1</b>	<b>6.8</b>	<b>9.9</b>	<b>3.7</b>	<b>7.1</b>	<b>7.5</b>	<b>18.5</b>

Aus den ermittelten Werten geht hervor, dass die Freisetzung des Farbstoffes aus den Kapseln bei jedem der drei pH-Werte relativ langsam erfolgte. Bis auf die Freisetzung des Farbstoffes aus den Kapseln, hergestellt mit HDiol und TDI als Reaktionspartner und P(E/B-*b*-EO) als Tensid, ist die ermittelte Farbstofffreisetzung nach 30 Tagen unter 25%. Es konnte keine pH-Abhängigkeit sowohl zwischen den verschiedenen Monomeren, die zur Kapselherstellung mit TDI dienten, als auch zwischen der Wahl der beiden unterschiedlichen Tenside aufgezeigt werden. Die erhaltenen Ergebnisse sind reproduzierbar. Abschließend lässt sich sagen, dass sowohl die Polyharnstoffe als auch die Polurethan/Polyharnstoffgemische stabile Polymere sind, die annähernd pH-unabhängig reagieren und nur relativ langsam über Hydrolyse degradieren. Damit ergibt sich ein breites Anwendungsfeld für Freisetzungsstudien über einen längeren Zeitraum. Unter den erlangten Ergebnissen ist zum Beispiel die Verkapselung und langsame Freisetzung von Düngemitteln in Polyurethan/Polyharnstoffkapseln vorstellbar.

#### 4.4. Kontrollierte Zerstörung von polymeren Kapselhüllen aufgrund des Einbaus von spaltbaren hydrophilen Monomeren

Im folgenden Kapitel wird als hydrophiles Monomer für die Polyadditionsreaktion mit TDI an der Tröpfchengrenzfläche in inverser Miniemulsion das Azomolekül V60 eingesetzt. Durch die labile Azobindung des eingesetzten Monomers werden so selektiv Fehlstellen in die Kapselhülle eingebaut. Ziel ist es durch den Einbau dieser Monomerkomponente selektiv öffnende Kapseln herzustellen, die Transportsysteme für hydrophile Agenzien darstellen können. Die Morphologie der Kapseln sowie die Farbstofffreisetzung (als Hinweis auf die Kapseldegradation) wurden während unterschiedlicher Behandlungen mit den gängigen Methoden (DLS, TEM, fluoreszenzspektroskopische Messungen) untersucht.

##### 4.4.1. Eigenschaften und Darstellung des eingebauten Monomers 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid

Das handelsübliche symmetrische Molekül 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (**V60**) wird hauptsächlich als ein wasserlöslicher Azoinitiator zur Initiierung freier radikalischer Polymerisationen eingesetzt. Dargestellt ist seine Struktur in Abbildung 4.18.

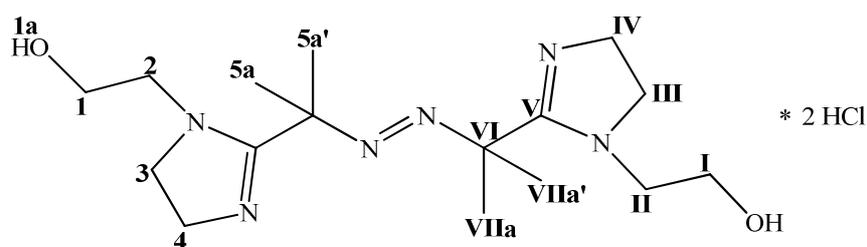


Abb. 4.18: Struktur von 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (**V60**).

V60 ist chemisch labil und dadurch sehr reaktiv, seine Halbwertszeit beträgt bei 60 °C etwa 10 h.<sup>[124-127]</sup> V60 beinhaltet zwei funktionelle Hydroxyendgruppen, und besitzt so die Möglichkeit, als Monomer bei Polyadditionen an elektronenarme Gruppen zu addieren. Seine chemische Struktur wird im Folgenden durch die <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektroskopie aufgezeigt. Bei den Messungen diente DMSO-d<sub>6</sub> als Lösungsmittel für das Molekül V60. In Abbildung 4.19 sind die <sup>1</sup>H-NMR- und <sup>13</sup>C-NMR-Spektren dargestellt, die dazugehörigen chemischen Verschiebungen sind in den Tabellen 4.6 und 4.7 aufgelistet.

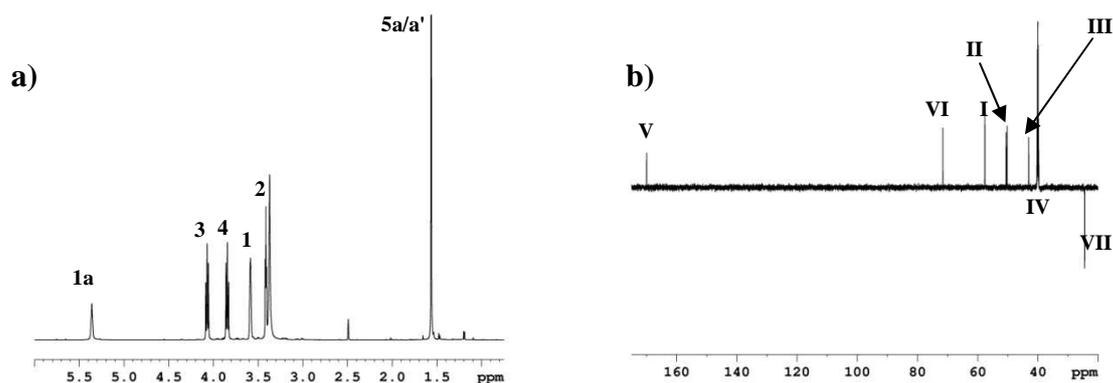


Abb. 4.19: a)  $^1\text{H}$ -NMR (700 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )-Spektrum von V60; b)  $^{13}\text{C}$ -NMR (176 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ) DEPT-Spektrum von V60.

Tabelle 4.6: Bestimmung der H-Atome des Monomer V60 über  $^1\text{H}$ -NMR (700 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K).

H-Atome	Anzahl der H- Atomen	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität
H-1a	1	5.27	t
H-1	2	3.6	t
H-2	2	3.43	t
H-3	2	4.07	t
H-4	2	3.86	t
H-5a/5a'	6	1.56	s

Tabelle 4.7: Bestimmung der C-Atome des Monomer V60 über  $^{13}\text{C}$ -NMR (DEPT, 176 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K).

C-Atome	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität (DEPT)	NMR-Methode
C-I	57.07	$\text{CH}_2$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC
C-II	50.02	$\text{CH}_2$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC
C-III	49.7	$\text{CH}_2$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC
C-IV	42.54	$\text{CH}_2$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC
C-V	169.45	C	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HMBC
C-VI	71.09	C	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HMBC
C-VIIa	33.93	$\text{CH}_3$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC
C-VIIa'	33.93	$\text{CH}_3$	$^{13}\text{C}$ / C,H-COSY / HSQC

Aufgrund der Symmetrie bezüglich der Stickstoffdoppelbindung erscheinen die Signale sowohl der H-Atome als auch der C-Atome rechts und links dieser Symmetrieachse bei den gleichen chemischen Verschiebungen und haben analoge Intensitäten. Weiterhin liegt das Molekül V60 in der cis- und trans-Konfiguration vor. Bestimmt wurde dies mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC), gezeigt in Abbildung 4.20.

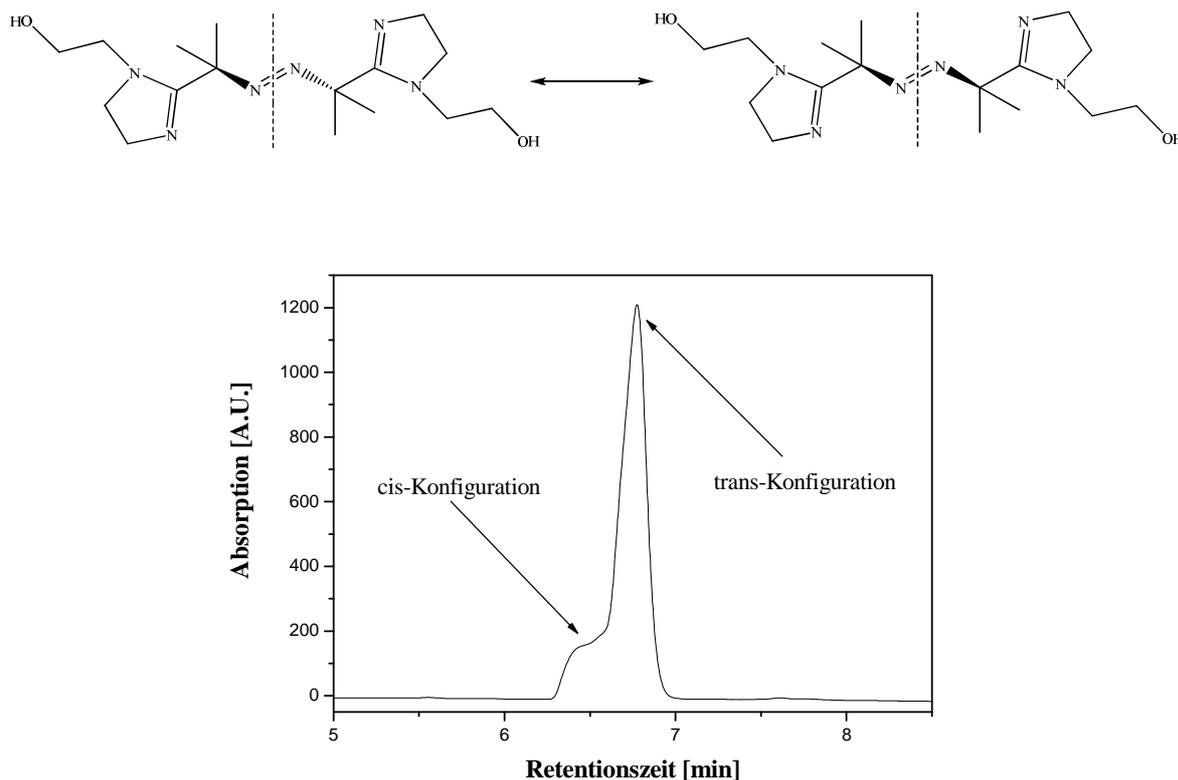
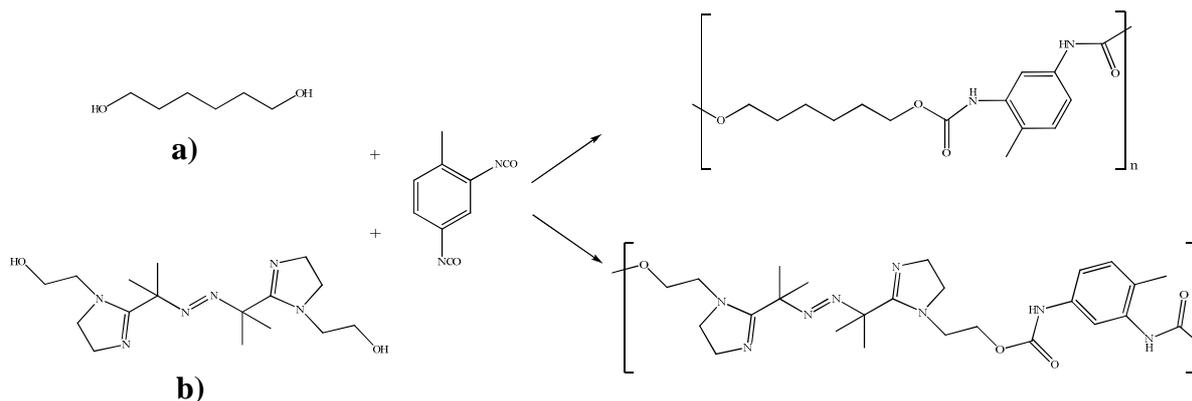


Abb. 4.20: Bestimmung der Konfiguration von V60 mittels HPLC.

#### 4.4.2. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

Es wurden zuerst Nanokapseln unterschiedlicher Zusammensetzung (siehe Tabelle 4.8), bestehend aus einem wässrigen Kern und umgeben von einer Polyurethan/Polyharnstoffhülle mittels einer Polyaddition in inverser Miniemulsion an der Wasser-in-Öl Tröpfchengrenzfläche hergestellt. Die Synthese und die Reaktionsbedingungen sind in Kapitel 5.4.1 beschrieben. Die Kapseln wurden anschließend in eine wässrige SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) überführt. Die postulierten Hauptstrukturelemente, aus denen die jeweiligen Kapseln aufgebaut sind, sind in Abbildung 4.21 graphisch dargestellt.



**Abb. 4.21:** Das in den Nanokapseln enthaltenen Hauptstrukturelement hergestellt mit a) 1,6-Hexandiol (HDIol) und b) V60 mit TDI.

Wie in Abbildung 4.21 ersichtlich, enthält das Polymer synthetisiert aus V60 und TDI spaltbare Azogruppen. Die damit hergestellten Kapseln besitzen somit labile Bindungen, die bei Behandlung unter bestimmten Bedingungen, wie beispielsweise Temperaturbehandlung, Bestrahlung oder aber auch pH-Einfluss unter Stickstoffabgabe, zerstört werden können. Die Kapseln hergestellt mit HDIol und TDI besitzen keine labile (Stickstoff-) Bindungen und sollten deshalb ihre Kapselhüllenstruktur beibehalten (siehe Tabelle 4.3, EG2). In den folgenden Versuchen dienten sie als Referenzproben.

Die Kapseln wurden nun bestimmten Einflüssen ausgesetzt und die Zerstörung der Hülle anhand der Freisetzung des Farbstoffes, der sich im Kapselkern befand, detektiert. Die Menge an freigesetztem Fluoreszenzfarbstoff, bei unterschiedlichen Behandlungen in Abhängigkeit der Zeit, wurde über die in Kapitel 4.3.3 eingeführte Methode ermittelt. Analog Kapitel 4.3.3 wurden diesmal vier verschiedene Kapseln synthetisiert, je mit Wasser (W) oder wässriger Farbstofflösung (2 mmol Sulphorhodamin SR101) (F) als Kernmaterial, diesmal unter Verwendung der Monomere V60 (Azo) und HDIol (Kontroll). Die Kapseln, hergestellt mit Farbstofflösung als Kernmaterial (Azo-F und Kontroll-F) wurden in eine wässrige SDS-Lösung überführt, während die Kapseln, hergestellt mit Wasser (Azo-W und Kontroll-W) als Kernmaterial in wässrige SDS-Farbstofflösung (2 mmol Sulphorhodamin SR101) redispersiert wurden, siehe Tabelle 4.8.

Tabelle 4.8: Zusammensetzung der hergestellten Kapseln.

	<b>Azo-F</b>	<b>Azo-W</b>	<b>Kontroll-F</b>	<b>Kontroll-W</b>
<b>Dz [nm]</b>	<b>320</b>	<b>305</b>	<b>265</b>	<b>245</b>
<b>Feststoff- gehalt [%]</b>	<b>3.1</b>		<b>2.0</b>	
	<b>V60</b> <i>(0.27 g, 0.64 mmol)</i>		<b>Hexandiol (Hdiol)</b> <i>(0.076 g, 0.64 mmol)</i>	
<b>Disperse Phase</b>	SR101-Lösung (0.75 g, 2 mmol)	destilliertes Wasser (0.75 g)	SR101-Lösung (0.75 g, 2 mmol)	destilliertes Wasser (0.75 g)
	Natriumchlorid (NaCl) (3.5 mg)			
<b>Kontinuier- liche Phase</b>	Cyclohexan (10 g), Toluol-2,4-diisocyanat (TDI, 0.17 g, 0.96 mmol), Lubrizol®U (0.05 g)			
<b>Für Redispergie rung</b>	dest. Wasser (5.0 g)	SR101-Lösung (5.0 g, 0.3 mmol)	dest. Wasser (5.0 g)	SR101-Lösung (5.0 g, 0.3 mmol)
	Natriumdodecylsulfat (SDS, 0.03 g)			

Die in wässrige Tensid-Lösung redispergierten Kapseln wurden nun drei unterschiedlichen Bedingungen ausgesetzt:

- **Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe**
- **Temperaturänderungen**
- **pH-Wert-Änderungen**

Das Prinzip der Kapselzerstörung durch Stickstoffabgabe ist graphisch in Abbildung 4.22 dargestellt.

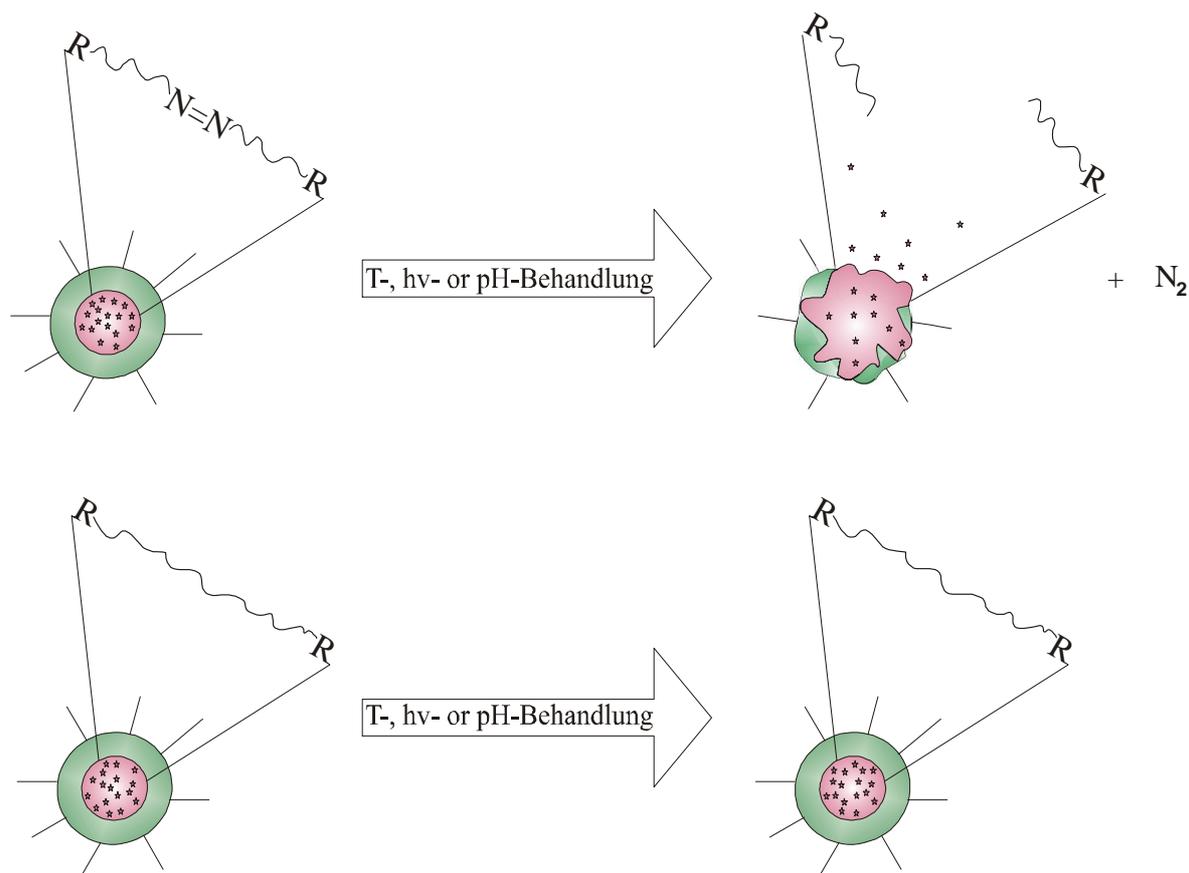


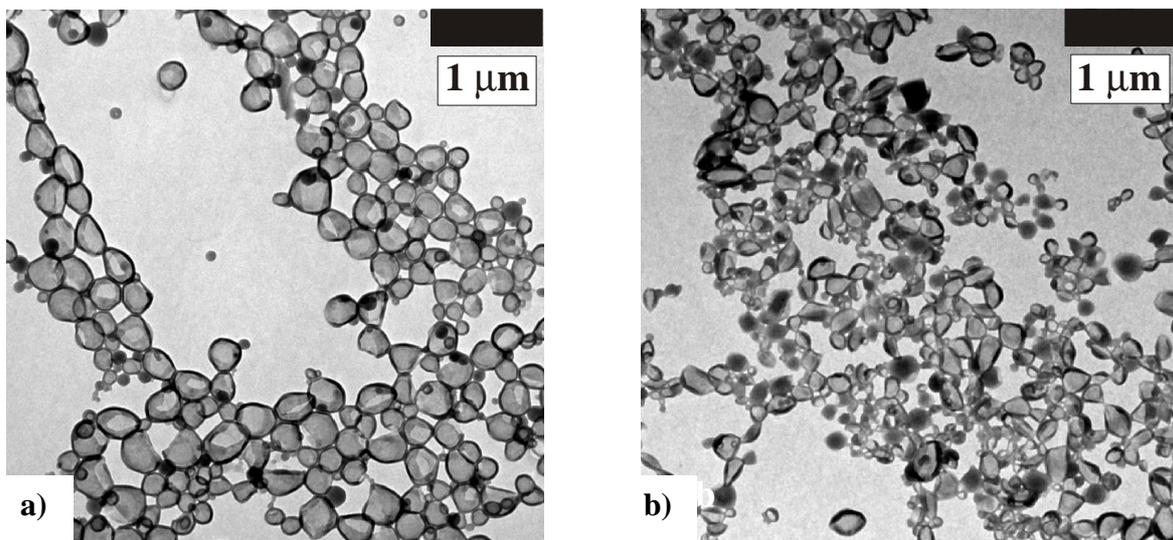
Abb. 4.22: Graphische Darstellung des Freisetzungsmechanismus.

Es wurden während der unterschiedlichen Behandlungen zu bestimmten Zeiten Proben aus den Kapseldispersionen entnommen, zentrifugiert, und der klare Überstand von dem Kapselrückstand abgetrennt. Bei dem Überstand wurden durch Fluoreszenzspektroskopie die jeweiligen Fluoreszenzintensitäten gemessen. Gemäß Gleichung 4.1, Kapitel 4.3.3 wurde anschließend die prozentuale Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes in Abhängigkeit der Zeit bestimmt. Hierbei stellte  $I_F$  die detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Proben (Kontroll-F/Azo-F) und  $I_W$  die detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Referenz (Kontroll-W/Azo-W) dar.

#### 4.4.2.1. Morphologie der synthetisierten Nanokapseln

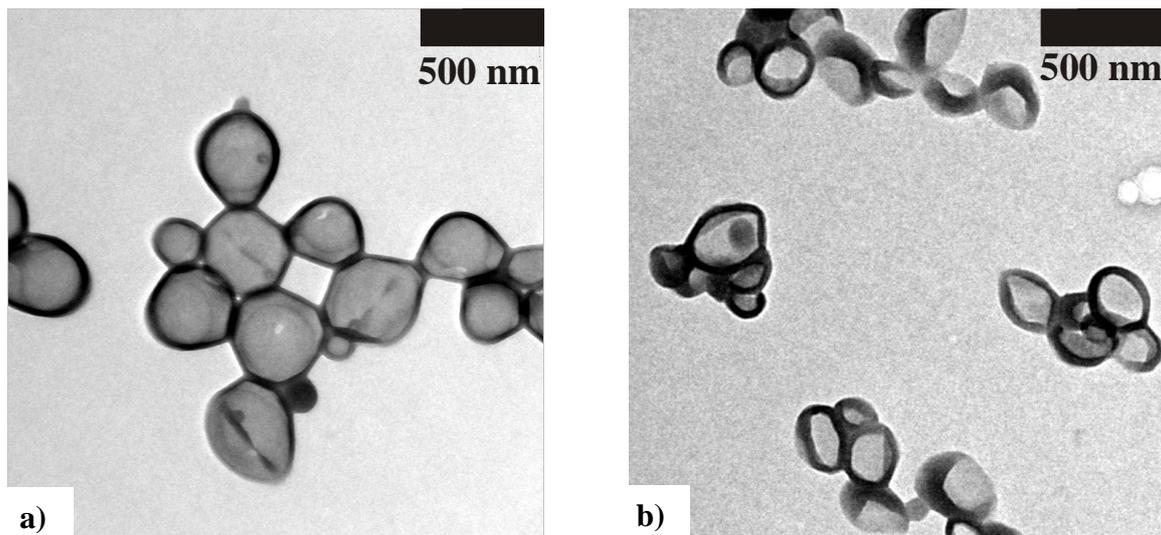
Nach der Synthese wurde die Morphologie der hergestellten Polyurethan/Polyharnstoffkapseln mittels TEM untersucht. Einige ausgewählte TEM-Aufnahmen von den hergestellten Kapseln in Cyclohexan sowie redispergiert in Wasser sind in Abbildung 4.23 und 4.24 dargestellt. Der mittlere Kapseldurchmesser betrug bei den Nanokapseln hergestellt aus HDiol und TDI (Kontroll-F/W) etwa 255 nm. Bei den aus V60 und TDI synthetisierten Kapseln (Azo-F/W) stieg der mittlere Durchmesser leicht auf etwa 315 nm an.

Die erhaltenen Werte sind vergleichbar mit den TEM-Ergebnissen. Somit ist ersichtlich, dass für alle Versuche, stabile und definiert reproduzierbare polymere Kapseln in dem Größenbereich von 200 nm bis 400 nm verwendet wurden. Alle Kapseln bestanden aus einem wässrigen inneren Kern, umgeben von einer Polymerschale aus Urethan- und Harnstoffeinheiten. Das eingesetzte Monomer TDI ist ein sehr reaktives Monomer und reagiert zu einem geringen Teil mit dem Wasser in der Reaktionsmischung. Aus diesem Grund wurde bei der Herstellung immer ein Überschuss an TDI eingesetzt (molares Verhältnis HDiol bzw. V60 zu TDI entsprach 1:1.5), um einen vollständigen Umsatz der wasserlöslichen Monomere zu gewährleisten. Die Verteilung der mittleren Kapseldurchmesser ist relativ einheitlich, der gemessene Polydispersitätsindex lag bei allen Proben zwischen 0.19 und 0.29. Der ermittelte mittlere Feststoffgehalt betrug für die Kontroll-F/W-Kapseln 2.0% (theoretischer Wert 2.05%), und für die Azo-F/W-Kapseln 3.1% (theoretischer Wert 3.2%).



**Abb. 4.23:** TEM-Aufnahmen (von der Miniemulsion in Cyclohexan). Nanokapseln hergestellt mit a) V60 und b) HDiol in der Reaktion mit TDI.

Die gemessenen DLS-Werte von den Kapseln in Cyclohexan sind leicht höher als die gemessenen Werte von den analogen Kapseln, die in das wässrige Medium redispersiert wurden. Eine Erklärung hierfür wäre, wie bei den in Kapitel 4.2.1 hergestellten Kapseln, die hohe Mobilität der hydrophoben Ketten der Lubrizol<sup>®</sup>U-Moleküle, die tendenziell in die Kapseloberfläche eingebunden sind. Diese Vermutung wird wiederum durch die TEM-Untersuchungen von den Polyurethan/Polyharnstoffkapseln in Cyclohexan bestätigt. Der mittlere Durchmesser der Kapseln ist vergleichbar mit gemessenen DLS-Werten der Kapseln im wässrigen Medium, bei dem die Ketten der Lubrizol<sup>®</sup>U-Moleküle aufgrund ihrer Hydrophobizität stark auf der Kapseloberfläche adsorbieren.



**Abb. 4.24:** TEM-Aufnahmen (von der Miniemulsion in wässriger Tensidlösung). Nanokapseln hergestellt mit a) V60 und b) HDiol in der Reaktion mit TDI.

#### 4.4.2.2. Ermittlung unterschiedlicher Farbstofffreisetzungskinetiken aus den Kapseln

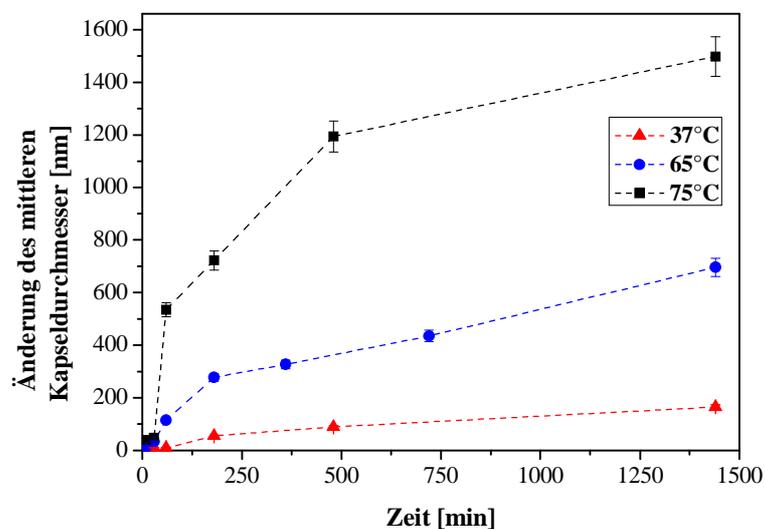
Die synthetisierten Polyurethan/Polyharnstoffkapseln wurden nun unterschiedlichen Bedingungen ausgesetzt. Die Änderung des Kapseldurchmessers als Hinweis auf die Zerstörung der Kapseln wurde über DLS-Messungen analysiert. Die Experimente wurden sowohl bei den selektiv öffnenden Kapseln, hergestellt mit V60 und TDI (Azo-F/W), als auch bei den Kontrollkapseln, hergestellt mit HDiol und TDI (Kontroll-F/W), durchgeführt. Die bei den durchgeführten Behandlungen freigesetzte Menge an Farbstoff Sulphorhodamin SR101 wurde durch fluoreszenzspektroskopische Messungen in Abhängigkeit der Zeit ermittelt.

#### 4.4.2.3. Untersuchung der temperaturabhängigen Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

##### *Einfluss der Temperatur auf den Kapseldurchmesser*

Die Kapseln wurden unterschiedlichen Temperaturen (37 °C, 65 °C und 75 °C) ausgesetzt. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden Proben entnommen und der mittlere Durchmesser mittels DLS-Messungen bestimmt. Um nähere Informationen über den Zerfall und das Öffnungsverhalten der Kapseln zu erhalten, wurden die DLS-Werte der Azo-Kapseln und der Kontrollkapseln in Abhängigkeit der Zeit, mit deren eingesetzten mittleren Durchmessern verglichen. Die Kapseldurchmesser der Referenz (Kontroll-Kapseln) änderten sich zu dem Kapseldurchmesser vor den Behandlungen nicht signifikant. Die mittleren Durchmesser betragen vor Be-

ginn der Temperaturbehandlung zwischen 200 nm und 300 nm und wichen während der gesamten Behandlungszeit nur um etwa 15 nm von dem eingesetzten mittleren Kapseldurchmesser ab. Die Verteilung der mittleren Kapseldurchmesser war während der gesamten Temperaturbehandlung relativ einheitlich, die Polydispersität lag im Bereich zwischen 0.2 und 0.33. Die eingesetzten mittleren Kapseldurchmesser der Azo-Kapseln lagen zu Beginn zwischen 300 nm und 400 nm, zeigten aber bei der Temperaturbehandlung, speziell bei höheren Temperaturen, eine erhebliche Veränderung in ihrer Größe. In Abbildung 4.25 ist die Änderung des mittleren Durchmessers zu dem Durchmesser der eingesetzten Azo-Kapseln bei unterschiedlichen Temperaturen in Abhängigkeit der Zeit dargestellt.



**Abb. 4.25:** Änderung der mittleren Durchmesser der Azo-Kapseln bei verschiedenen Temperaturen in Abhängigkeit der Zeit.

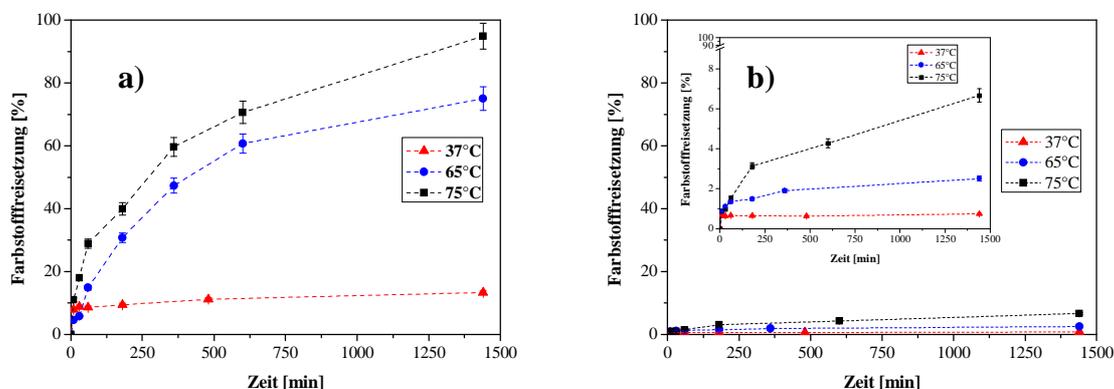
Wie aus dem Diagramm von Abbildung 4.25 hervorgeht, erhöhen sich die Kapseldurchmesser stark unter Temperatureinfluss in Abhängigkeit mit der Zeit. Weiterhin geht hervor, dass der Kapseldurchmesser bei höheren Temperaturen stärker und schneller zunimmt als bei niedrigeren. So vergrößert sich bei 37 °C der Kapseldurchmesser nach 24 h um etwa 180 nm, während er sich bei 65 °C um 600 nm, d.h. schon um mehr als das Dreifache zum eingesetzten Kapseldurchmesser vergrößert. Bei 75 °C betrug nach 24 h die Änderung des mittleren Kapseldurchmessers zu dem eingesetzten mittleren Kapseldurchmesser sogar über 1400 nm, es findet demzufolge eine "Vergrößerung der Kapseln" um das Vierfache statt. Wird hierbei zusätzlich die Polydispersität betrachtet, die während der Behandlung von 0.25 (eingesetzte Azo-Kapseln) auf 0.8-0.9 steigt, ist es sehr wahrscheinlich, dass sich in den Dispersionen kaum noch intakte Kapseln befinden. Daher liegt die Vermutung nahe, dass durch die DLS keine in-

takte Kapselhülle, sondern Fragmente dieser gemessen wurden. Dies kann als Hinweis auf den Zerfall der polymeren Hülle der Azo-Kapseln gewertet werden.

### *Einfluss der Temperatur auf die Sulphorhodaminfreisetzung*

Um die Freisetzung des Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 aus dem Kapselinneren zu ermitteln und damit eine Aussage über die den Kapselabbau zu erhalten, wurden die in Wasser redispergierten Kapseln (Azo-F/W und Kontroll-F/W) für eine bestimmte Zeit unterschiedlichen Temperaturen (37 °C, 65 °C und 75°C) ausgesetzt. Es wurden zu verschiedenen Zeiten Aliquote aus der Dispersion entnommen, zentrifugiert und die klare Überstandslösung von dem Kapselrückstand abgetrennt. Die Fluoreszenzintensität des Farbstoffes wurde mittels Fluoreszenzspektrometer im Überstand ermittelt. Der Prozentsatz an freigesetztem Farbstoff und somit indirekt der Zerfall der Kapselpolymerhülle wurde anschließend nach Gleichung 4.1, Kapitel 4.3.3 berechnet.

Die prozentualen Anteile an Farbstoff Sulphorhodamin SR101, die von den jeweiligen Kapseln (Azo-Kapseln und Kontroll-Kapseln) freigesetzt wurden, sind im Vergleich graphisch in Abbildung 4.26 dargestellt.



**Abb. 4.26: Freisetzung von Sulphorhodamin SR101, bestimmt durch ein Fluoreszenzspektrometer.**  
a) Farbstofffreisetzung aus Azo-Kapseln, b) Farbstofffreisetzung aus Kontroll-Kapseln.

Aus den Diagrammen ist ersichtlich, dass sowohl bei den Azo-Kapseln, als auch bei den Kontroll-Kapseln eine Farbstofffreisetzung erfolgt. Die Freisetzung an Farbstoff nimmt mit steigender Temperatur in Abhängigkeit der Zeit signifikant zu. Die Azo-Kapseln setzen bei niedriger Temperatur (37 °C) nach 24 h etwa 10% Farbstoff frei, zeigen aber bei höherer Temperatur einen deutlichen Anstieg in ihrem Farbstofffreisetzungsverhalten. Bei einer Temperaturbehandlung von 65 °C sind so nach 6 h etwa 50% des Farbstoffes aus den Azo-Kapseln freigesetzt worden, bei einer Temperatur von 75 °C der analoge Prozentsatz schon

nach 4 h. Nach 24 h ist die Farbstofffreisetzung aus den Azo-Kapseln bei einer Temperaturbehandlung mit 75 °C vollständig erfolgt. Die Graphen zeigen einen nahezu exponentiellen Anstieg, besonders bei höheren Temperaturen kann der Kurvenverlauf annähernd durch die Arrhenius-Gleichung bestimmt werden ( $R^2_{(65^\circ\text{C})} = 0.998$ ,  $R^2_{(75^\circ\text{C})} = 0.975$ ).<sup>[128]</sup> Der Verlauf der Farbstofffreisetzung weist auf eine definierte Zerstörung der Kapseln in Abhängigkeit der Zeit und der Temperatur hin. Durch den Stimulus Wärme entweicht vermutlich Stickstoff aus dem aus der Kapselhülle aufgebautem Polymer. Dadurch wird die polymere Kapselhülle in Polyurethan/-harnstoffsegmente degradiert.

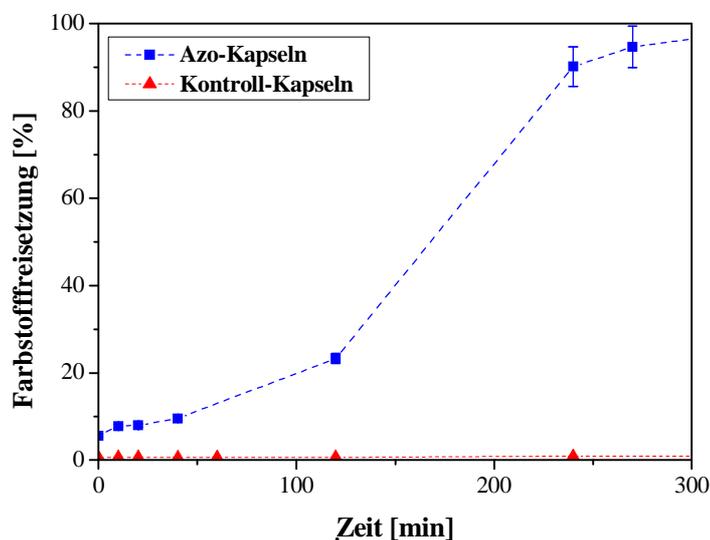
Der temperatur-stimulierte Abbau der Azo-Kapseln durch Stickstofffreisetzung wurde mit dem Farbstofffreisetzungsverhalten der Kontroll-Kapseln bei einer Exposition mit unterschiedlichen Temperaturen bestätigt. Die Farbstofffreisetzung aus den Kontroll-Kapseln erfolgt selbst bei hohen Temperaturen nur zu einem geringen Prozentsatz. So setzen die Kapseln bei einer Temperaturbehandlung von 37 °C innerhalb von 24 h nur unter 1% Farbstoff frei. Bei 65 °C ist die Freisetzung an Farbstoff ebenfalls nicht signifikant und liegt nach 24 h unter 2.5%. Sogar bei einer hohen Temperatur von 75 °C steigt die Freisetzung innerhalb von 24 h nur auf knapp 7%. Diese Werte deuten so auf stabile Kapseln hin. Die geringe detektierte Farbstofffreisetzung während 24 h ist durch die extreme Exposition der Kapseln bei relativ hohen Temperaturen erklärbar. Somit kann festgestellt werden, dass bei den Kontroll-Kapseln keine selektive Freisetzung des Farbstoffes stattfindet und auch kein definierter Kapselhüllenabbau durch einen Stimuli gegeben ist.

#### **4.4.2.4. Untersuchung der UV-induzierten Farbstofffreisetzung aus den Kapseln**

Die Kapseln (Azo-F/W, Kontroll-F/W) wurden für eine bestimmte Zeit dem Licht einer Quecksilberdampfampe ausgesetzt. Währenddessen wurden in definierten Abständen DLS-Messungen bei den Kapseldispersionen durchgeführt, um so möglicherweise Hinweise auf eine Zerstörung der Kapseln zu erhalten. Bei allen Kapseln konnten während der Bestrahlung keine markanten Änderungen der mittleren Kapseldurchmesser im Vergleich zu den eingesetzten mittleren Kapseldurchmessern erhalten werden. Die hergestellten Azo-Kapseln hatten zu Beginn mittlere Durchmesser zwischen 300 nm und 400 nm, welche während der Bestrahlung zwischen 250 nm und 380 nm variierten. Die Kontroll-Kapseln hatten vor der Behandlung mittlere Durchmesser zwischen 200 nm und 300 nm, die während der gesamten Behandlung im Bereich zwischen 150 nm und 350 nm differierten. Die Polydispersität der mittleren Durchmesser lag sowohl bei den Azo- als auch bei den Kontroll-Kapseln während der Be-

strahlung konstant zwischen 0.25 und 0.35. Es konnten so durch die DLS-Messungen keine klaren Aussagen bezüglich einer möglichen Zerstörung der Kapseln gemacht werden.

Es wurde nun analog zu Kapitel 4.3.3 die prozentuale Freisetzung an Sulphorhodamin SR101 aus den Azo-Kapseln bei Bestrahlung in Abhängigkeit der Zeit ermittelt. Die Ergebnisse wurden anschließend mit denen der Kontroll-Kapseln verglichen. Gemessen wurde hierbei wieder die Fluoreszenzintensität des Überstandes von dem zuvor durch Zentrifugation abgetrennten Kapselrückstand der Kapseldispersionen nach definierter Strahlungsexposition. In Abbildung 4.27 ist die prozentuale Farbstofffreisetzung des Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 aus den redispergierten Kapseln in Abhängigkeit der Zeit bei Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe dargestellt.



**Abb. 4.27: Freisetzung von Sulphorhodamin SR101 nach UV-Bestrahlung der Proben mit einer Quecksilberdampfampe gemessen mittels Fluoreszenzspektrometer.**

Deutlich erkennbar ist die, aus den Fluoreszenzmessungen ermittelte schnelle Farbstofffreisetzung aus den Kapseln, synthetisiert mit V60 und TDI. Schon nach etwa 5 h ist über 95% des Farbstoffes aus den Kapseln freigesetzt worden. Die Freisetzung des Farbstoffes und somit auch die Zerstörung der Kapselhülle erfolgt etwa 10-mal schneller, als die Freisetzung unter temperaturgesteuerten Bedingungen. Da sich die mittleren Durchmesser der Azo-Kapseln während der Bestrahlung nicht drastisch änderten, könnte vermutet werden, dass die polymere Hülle zu oligomeren Kapselsetzen abgebaut wurde und diese durch die sehr schnelle Zerstörung analog zu partikulären Strukturen agglomeriert sind. Demgegenüber ist bei den Kontroll-Kapseln annähernd keine Farbstofffreisetzung festzustellen. Nach 5 h liegt noch annähernd die gesamte Farbstoffmenge eingeschlossen in der Kapsel vor (über 99%). Somit kann manifestiert werden, dass die Kontroll-Kapseln, hergestellt aus HDiol und TDI sehr stabil gegen-

über Bestrahlung sind. Ihre Schale kann durch das Licht einer Quecksilberdampfampe nicht signifikant beschädigt werden.

#### 4.4.2.5. Untersuchung der pH-Wert induzierten Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

Um den Einfluss unterschiedlicher pH-Werte sowohl auf die Änderung des Kapseldurchmessers, als auch auf die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln zu untersuchen, wurde zuerst das Wasser, in dem die Kapseln redispersiert vorlagen, zum einen mit Salzsäure (0.1 M) auf einen pH-Wert von 2.5 eingestellt, und zum anderen mit Natriumhydroxid-Lösung (0.1 M) auf einen pH-Wert von 9. Alle Kapseldispersionen wurden nun für eine längere Zeit bei 37 °C inkubiert. Während dieser Zeit wurden zu bestimmten Zeiten die mittleren Durchmesser mittels DLS bestimmt. Weiterhin wurden analog zu Kapitel 4.3.3 Aliquote entnommen, diese abzentrifugiert, der Kapselrückstand vom klaren Überstand abgetrennt und anschließend Fluoreszenzmessungen durchgeführt. Aus den Ergebnissen wurden dadurch Informationen über den Kapselabbau sowie die Kinetik der Kapselöffnung erhalten.

Die Änderungen der mittleren Durchmesser zu den eingesetzten Kapseln, die bei unterschiedlichen pH-Werten (pH 2.5 und 9) aus den DLS-Messungen innerhalb einer Dauer von 20 Tagen erhalten wurden, sind in Abbildung 4.28 aufgeführt.

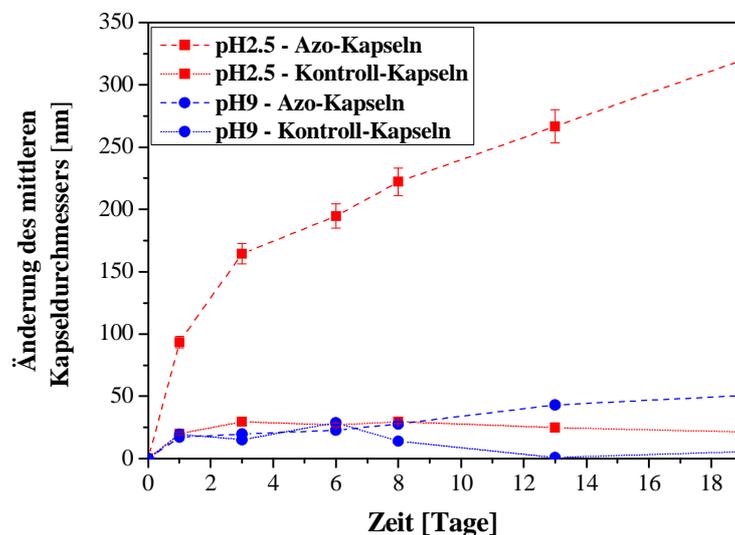


Abb. 4.28: Änderung der mittleren Durchmesser bei den Azo-F/W-Kapseln in Abhängigkeit der Zeit.

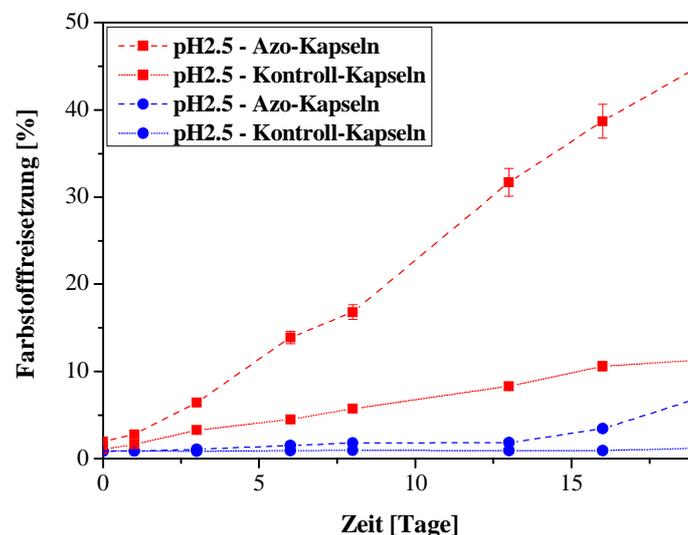
Die mittleren Durchmesser der Kontroll-Kapseln zeigten während der gesamten Behandlung innerhalb von 20 Tagen keine signifikanten Änderungen sowohl unter sauren als auch unter basischen Bedingungen. Die Kapseldurchmesser weichen nur um etwa 25 nm von den an-

fänglichen Durchmessern ab, die zwischen 200 nm und 300 nm liegen. Die Polydispersität der mittleren Durchmesser der Kontroll-Kapseln lag sowohl bei pH 2.5 als auch bei pH 9 während der Exposition konstant zwischen 0.22 und 0.34. Somit kann hier keine pH-Abhängigkeit der Kapseln und keine Zerstörung (oder Deformation) der Hülle festgestellt werden.

Die Azo-Kapseln, die basischem Medium (pH 9) ausgesetzt wurden, zeigen innerhalb 20 Tage ebenfalls kaum Änderungen in ihrer Größe. Die mittleren Kapseldurchmesser weichen nur etwa 15 nm von ihren anfänglichen mittleren Durchmesser ab, der zu Beginn zwischen 300 nm und 400 nm lag. Ebenso blieb die Polydispersität dieser Kapseln während der pH-Behandlung konstant zwischen 0.25 und 0.36. Demgegenüber vergrößerten sich die mittleren Radien der Azo-Kapseln bei saurer Behandlung (pH 2.5) stark, sie verdoppelten ihre mittleren Durchmesser annähernd nach 20 Tagen. Die Polydispersität dieser Kapseln stieg während der Behandlung von 0.25 auf 0.85 an.

Die Ergebnisse der DLS-Messungen deuten somit auf eine Stabilität der Azo-Kapseln im basischen Medium und eine Labilität der Kapseln im sauren Medium hin. Ein Hinweis für die Zerstörung der Azo-Kapseln im sauren Medium ist somit gegeben.

Der Prozentsatz an Farbstoff, der aus den Kapseln während dieser Zeit freigesetzt wurde, ist in Abbildung 4.29 dargestellt.



**Abb. 4.29:** Freisetzung von Sulphorhodamin SR101 aus den Azo- und Kontroll-Kapseln während 20 Tagen bei unterschiedlichen pH-Werten, bestimmt durch ein Fluoreszenzspektrometer.

Wie schon aus den DLS-Messungen hervorgegangen ist, kann über die Fluoreszenzmessungen die Vermutung bestätigt werden, dass die Kontroll-Kapseln annähernd stabil (über 20 Ta-

ge) bei sauren oder basischen Bedingungen sind. Die Freisetzung an Farbstoff aus den Kapseln liegt bei beiden pH-Werten unter 10% nach 20 Tagen. Die Azo-Kapseln sind ebenso resistent im basischen Medium, sie zeigen eine Farbstofffreisetzung von unter 15% nach 20 Tagen. Im sauren Medium (pH 2.5) weisen sie jedoch eine annähernd lineare Freisetzung des Farbstoffes auf. Nach 20 Tagen ist in etwa 50% des Farbstoffes freigesetzt. Folglich ist durch pH-Wert Änderung (pH 2.5) eine definierte Freisetzung und somit eine Kapseldegradation gewährleistet.

#### 4.5. Bestimmung des Mechanismus der Kapselöffnung bei unterschiedlichen Bedingungen mittels Kernresonanzspektroskopie auf der Basis des Monomers V60

Im Folgenden wurde die NMR-Spektroskopie verwendet, um die mechanistischen Details der kontrollierten Zerstörung von V60 aufzuklären, das als Monomer in die Polyurethanhülle eingebaut ist. Die selektiv öffnenden Kapseln bestehen neben dem Polyurethanpolymer, hauptsächlich synthetisiert aus V60 und TDI, aus den Tensiden, dem Farbstoff und Wasser. Ein Überschuss an TDI, der bei allen hergestellten Kapseln in den Reaktionsmischungen bei der Synthese enthalten ist, ermöglicht eine Reihe von Nebenreaktionen mit Wasser oder Tensid. Dadurch besitzt die polymere Hülle eine sehr komplexe Struktur bestehend aus einem Gemisch aus Harnstoff- und Urethaneinheiten. Diese Tatsache erschwert die NMR-spektroskopische Aufklärung der Zerfallsprodukte und die quantitative Analyse der Zusammensetzung. Aus diesem Grund beschränkte man sich bei den weiteren Untersuchungen auf das Monomer. V60 stellt einen Hauptbestandteil im Polymer dar und ist aufgrund seiner Spaltbarkeit unter den gegebenen experimentellen Bedingungen für die selektive Kapselöffnung verantwortlich. Die strukturellen Veränderungen von V60 nach der Stickstoffabgabe bei unterschiedlichen Bedingungen, wie beispielsweise pH-Wert-Änderung, Temperaturbehandlung oder Bestrahlung, müssen nicht gleich sein. Deshalb ist es notwendig, jedes System separat für sich zu analysieren, um es besser zu verstehen und somit bestimmte spezielle industrielle oder pharmazeutische Anwendungen zu ermöglichen. Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie kann neben den strukturellen Änderungen des Moleküls (V60) sowohl der Umsatz des Monomers in Abhängigkeit der Zeit, als auch eine quantitative Analyse der Zerfallsprodukte ermittelt werden.

Die Aktivierung des Moleküls V60 kann durch Temperaturbehandlung oder Bestrahlung erfolgen. Daraus resultieren dann unter Stickstoffabgabe zwei Radikale, dargestellt in Abbildung 4.30. Nach der Radikalbildung können verschiedene Folgereaktionen auftreten. Die bekanntesten Reaktionen sind hierbei die Disproportionierung und die Rekombination von zwei Radikalen, dargestellt in Abbildung 4.31.<sup>[129]</sup> Des Weiteren besteht auch die Möglichkeit, dass ein Anteil an Radikalen mit dem Disproportionierungsprodukt **B** (siehe Abbildung 4.31) zu Oligoradikalen weiter reagieren kann, bevor es zur Rekombination zweier Radikale oder zur Absättigung mit Protonen kommt.

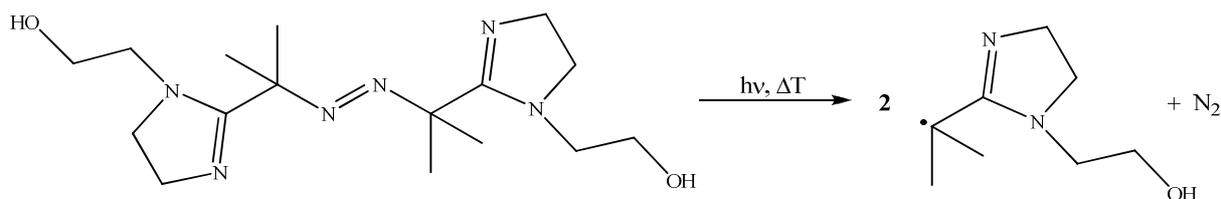


Abb. 4.30: Radikalischer Zerfall von V60.

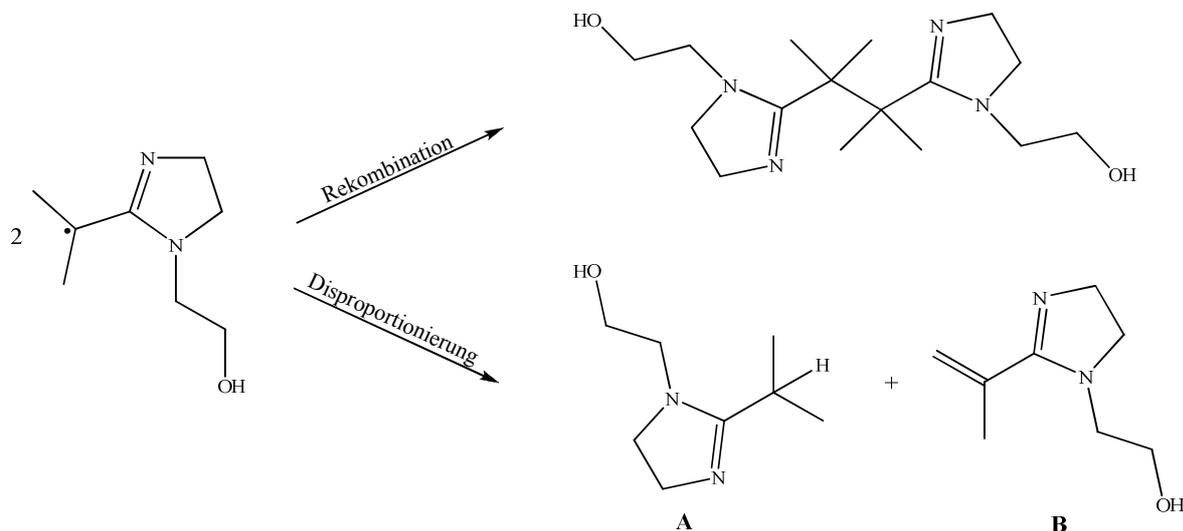


Abb. 4.31: Rekombination oder Disproportionierung von zwei 'V60'-Radikalen.

#### 4.5.1. NMR-spektroskopische Aufklärung der Hauptzerfallsprodukte des Monomers unter den durchgeführten Bedingungen

Das Molekül V60 zerfällt zuerst durch Stickstoffabgabe in zwei Radikale. Disproportionierung oder Rekombination der Radikale führt dann zu den drei Hauptprodukten, welche tendenziell unter den gegebenen Bedingungen ( $\Delta T$ ,  $h\nu$  und  $\Delta pH$ ) bei allen durchgeführten Experimenten entstanden sind. Die Aufklärung der Hauptzerfallsprodukte erfolgte neben der  $^1\text{H}$ -NMR und  $^{13}\text{C}$ -NMR -Spektroskopie, speziell mit der **H,H-COSY**, **H,C-HSQC**, **H,C-HMBC**, **H,H-NOESY**, **H,N-HMBC** und  $^1\text{H}$ -DOSY-PFG (**Pulse-Field-Gradient**) - Spektroskopie. Die Zerfallsprodukte, die im Folgenden noch speziell für die jeweilige Bedingung separat quantitativ im Verhältnis zueinander durch NMR-Spektroskopie aufgeklärt wurden, sind in Abbildung 4.32 graphisch dargestellt. Die Spektren für die qualitative Analyse wurden mittels eines DRX-700 MHz-NMR-Spektrometer (Bruker), (298.3 K) aufgenommen. Als Lösungsmittel für V60 diente DMSO- $d_6$ .

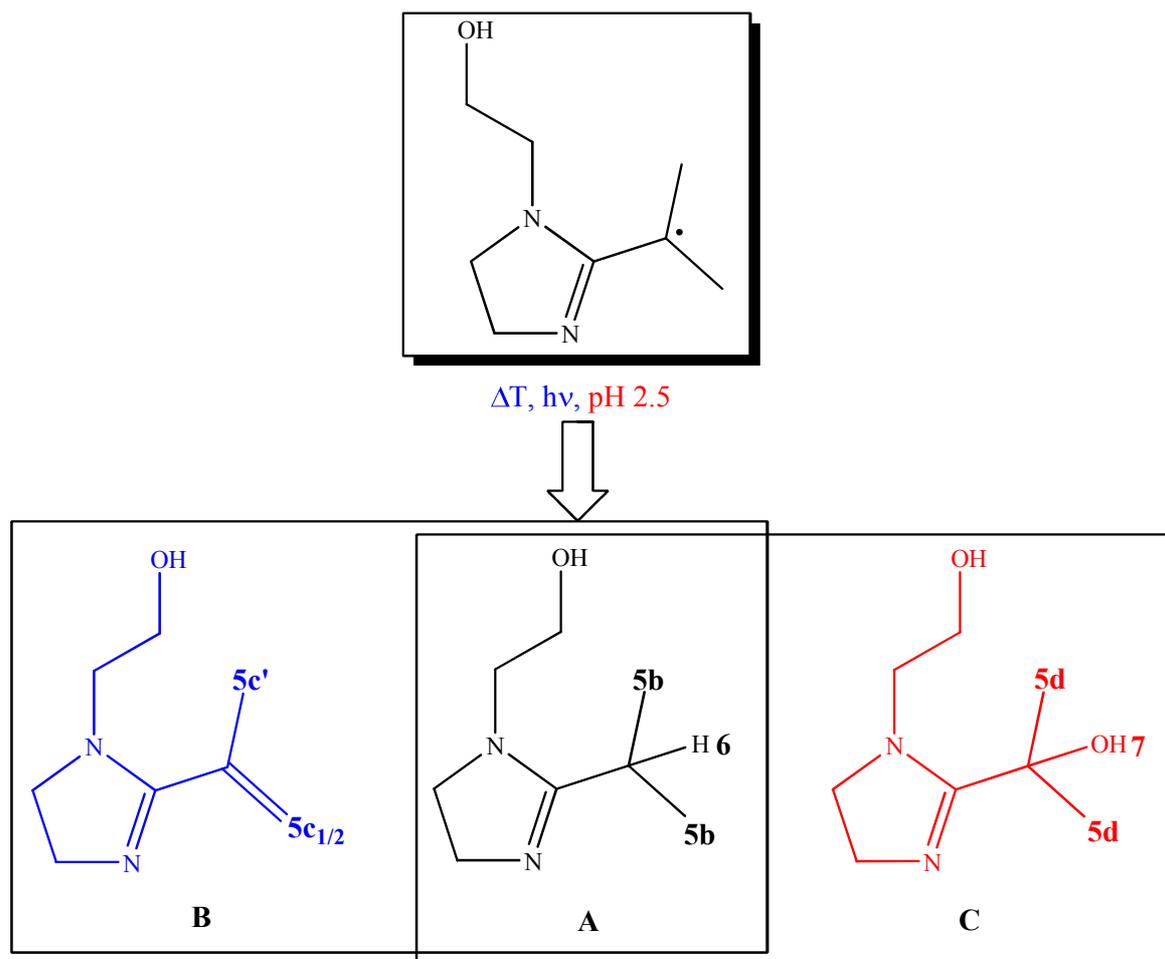


Abb. 4.32: Hauptzerfallsprodukte unter den gegebenen Bedingungen.

Abbildung 4.32 zeigt mit den Strukturen **A** und **B** die Disproportionierungsprodukte des Radikals nach der Eliminierung des Stickstoffes sowohl bei thermischer Behandlung als auch bei Bestrahlung des Moleküls. Die Molekülstruktur **C** stellt die entstandene Spezies dar, welche neben der Struktur **A** bei einer Behandlung des Monomers V60 im sauren Medium (pH 2.5) entstanden ist. Die dargestellten Strukturen treten nicht nur in der neutralen Form in den jeweiligen Reaktionsmischungen auf, sondern auch in der N-protonierten. Des Weiteren ist eine Reihe von Substrukturen der in Abbildung 4.32 auftretenden Hauptstrukturen in der Reaktionsmischung enthalten. Diskutiert und vollständig NMR-spektroskopisch aufgeklärt werden im Folgenden nur die Strukturen **A**, **B**, **C** und deren protonierte Spezies, da diese einen Hauptbestandteil der Zersetzungsprodukte ausmachen. Die mindestens 15 (detektiert durch HPLC-Messungen, siehe Abbildung 4.62) weiteren, sich in der Reaktionsmischung befindlichen vermuteten Strukturen, werden an zwei Beispielen in Kapitel 4.5.1.3 diskutiert. Sie werden nicht in die quantitative Auswertung der Hauptprodukte zueinander miteinbezogen, da sie nur zu einem geringen prozentualen Anteil in der Reaktionsmischung vorliegen.

#### 4.5.1.1. NMR-spektroskopische Aufklärung bestimmter Zerfallsprodukte sowohl unter thermischer Behandlung als auch bei Bestrahlung

Das Monomer V60 zerfiel sowohl bei der Behandlung mit unterschiedlichen Temperaturen als auch durch Bestrahlung in die gleichen Hauptzerfallsprodukte. Im Folgenden werden die beiden Hauptzerfallsprodukte, die unter diesen Bedingungen entstanden sind, durch die NMR-Spektroskopie aufgeklärt. Das Spektrum der in DMSO- $d_6$  gelösten Zerfallsprodukte nach 18 h Temperaturbehandlung ist beispielhaft, auch für die bei der Bestrahlung entstandenen Zerfallsprodukte, in Abbildung 4.33 dargestellt

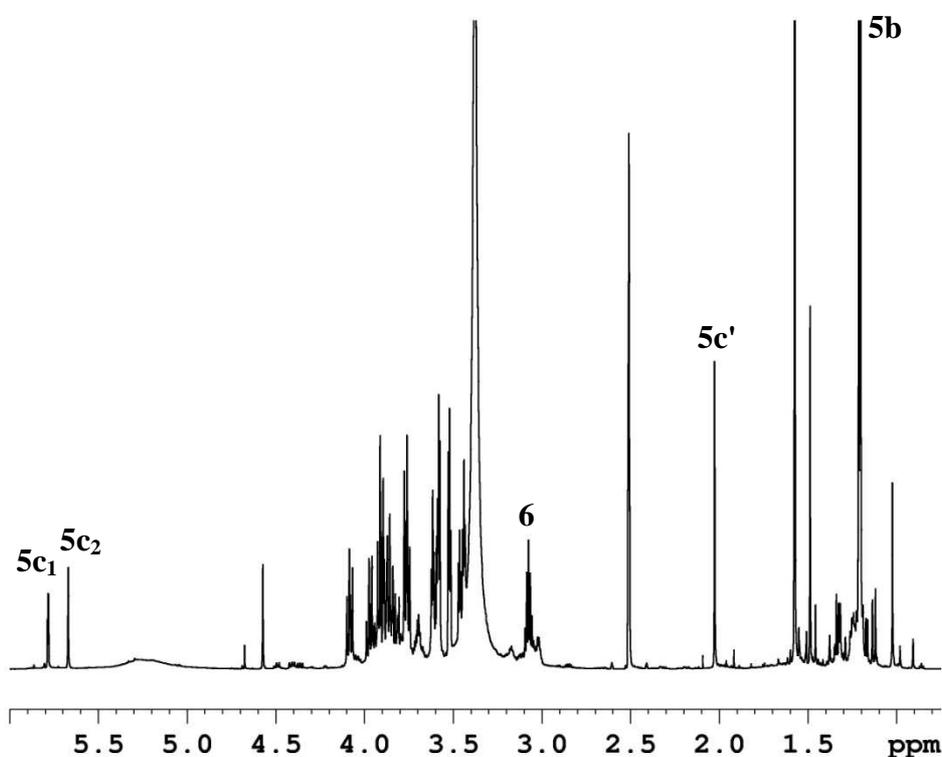


Abb. 4.33:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der Zerfallsprodukte von V60 nach 18 h Temperaturbehandlung.

Die chemischen Verschiebungen der entstandenen Hauptzerfallsprodukte sind in Tabelle 4.9 aufgeführt. Wie aus dem Spektrum in Abbildung 4.33 ersichtlich, enthielt die Reaktionsmischung nach 18 h Temperaturbehandlung (60 °C) noch Monomer V60, deutlich erkennbar durch das Signal bei  $\delta = 1.59$  ppm.

Tabelle 4.9: Bestimmung der Positionen der H-Atome der Zerfallsprodukte über  $^1\text{H-NMR}$ .

H-Atome	Anzahl der H-Atome	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität
<b>H-5b</b>	6	1.23-1.22	d
<b>H-5c<sub>1/2</sub></b>	2	5.77/5.66	s, br
<b>H-5c'</b>	3	2.03	s, br
<b>H-6*</b>	1	3.08	m

\*verdeckt durch Wasser in der Reaktionsmischung; deshalb nur ungefähre Angabe.

### Aufklärung von Zerfallsprodukt A:

Den ersten Hinweis auf die Struktur des Zerfallsproduktes **A** ergab ein Vergleich der durch die im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhaltenen Protonenintensitäten. Das Intensitätsverhältnis der Protonen mit den Signalen bei  $\delta=1.23$  ppm - 1.22 ppm (duplett = d) (**5b**) zu dem Signal bei  $\delta=3.08$  ppm (multiplet = m) (**6**) betrug 6:1. Durch das H,H-COSY-Spektrum, das nach der Temperaturbehandlung aufgenommen wurde, konnte der Beweis erbracht werden, dass die besagten Protonen miteinander wechselwirken, siehe Abbildung 4.34.

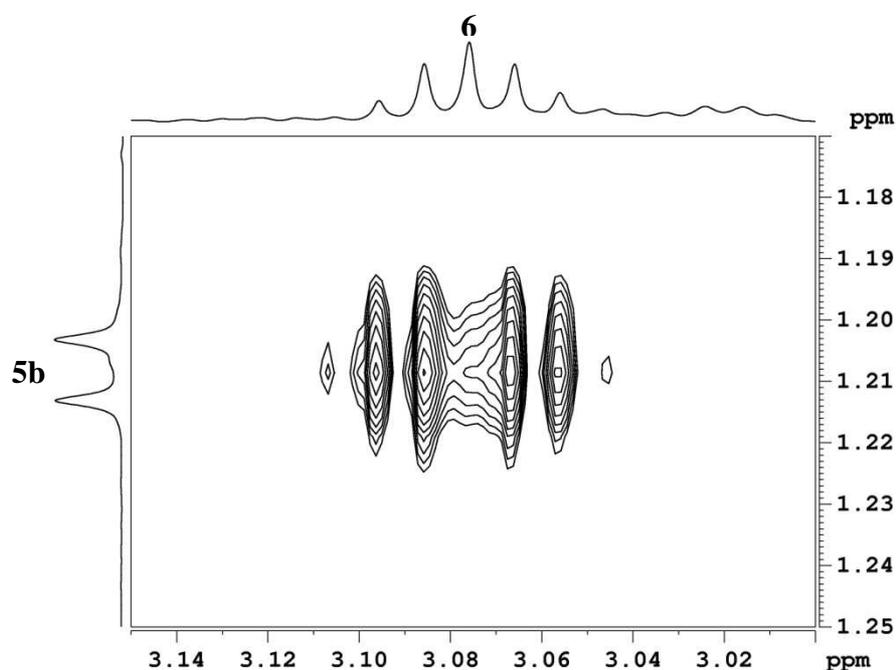


Abb. 4.34: Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Die Struktur des Zerfallsproduktes **A** konnte somit vollständig aufgeklärt werden.

**Aufklärung von Zerfallsprodukt B:**

Dem Zerfallsprodukt **B** konnten die Protonensignale bei  $\delta = 2.03$  ppm (singulett = s, breit = br) (**5c**) und bei  $\delta = 5.77$  ppm (s, br) bzw.  $\delta = 5.66$  ppm (s, br) (**5c<sub>1</sub>/5c<sub>2</sub>**) zugeordnet werden. Die Intensitäten ergaben ein Proton/Proton-Verhältnis von 3 zu 2. Da es sich bei den Protonen **5c<sub>1</sub>/5c<sub>2</sub>** um azide Protonen handeln könnte, wurde zu der in DMSO-d<sub>6</sub> gelösten Reaktionsmischung noch 5  $\mu$ L D<sub>2</sub>O gegeben, um einen eventuellen Austausch des Deuteriums gegen azide Protonen zu ermöglichen. Da die Intensität der relevanten Signale bei der Aufnahme eines weiteren <sup>1</sup>H-NMR-Spektrums erhalten blieb, konnte das Vorhandensein azider Protonen in diesem Bereich ausgeschlossen werden.

In dem H,H-COSY-Spektrum konnte des Weiteren eindeutig eine Korrelation zwischen den Protonen der Methylgruppen mit den Signal bei  $\delta = 2.03$  ppm (**5c'**) und denen in direkter Nachbarschaft liegenden Protonensignalen bei  $\delta = 5.77$  ppm und  $\delta = 5.66$  ppm (**5c<sub>1</sub>/5c<sub>2</sub>**) detektiert werden, siehe Abbildung 4.35.

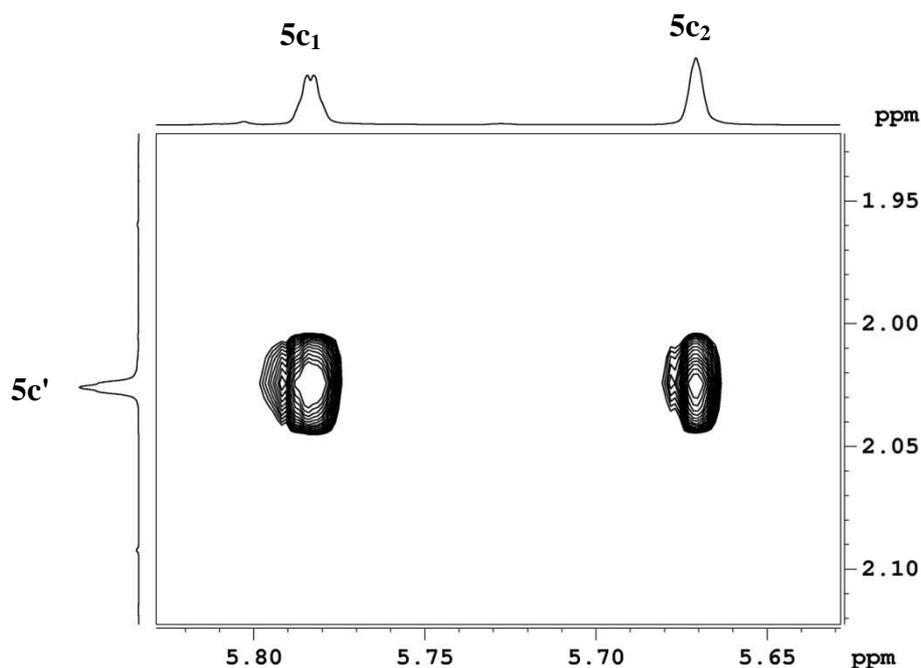
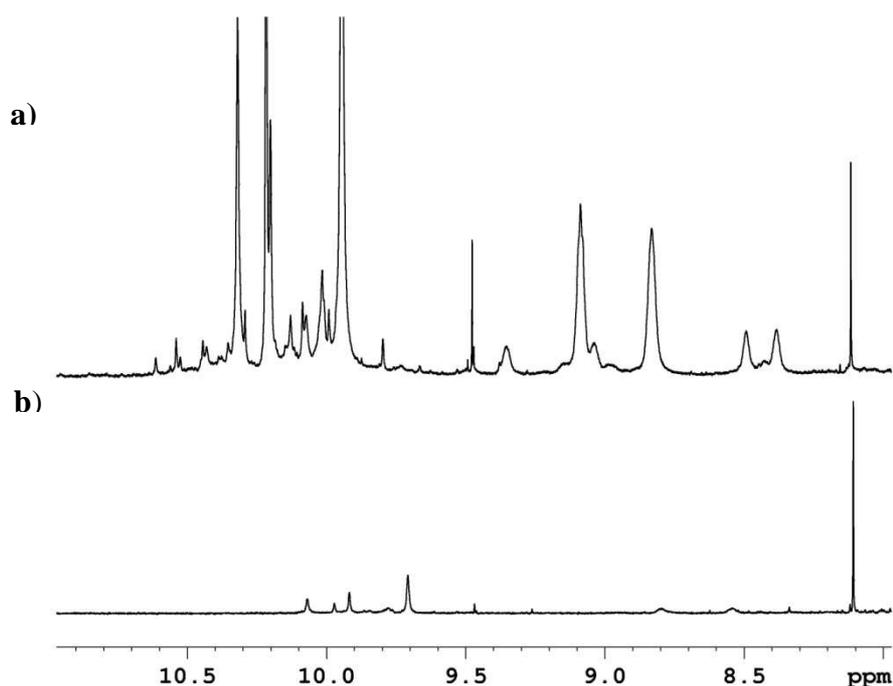


Abb. 4.35: Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Die Struktur des Zerfallsproduktes **B** konnte somit vollständig aufgeklärt werden.

**Aufklärung der protonierten Zerfallsprodukte A und B:**

Eine signifikante Anzahl an Protonensignalen im Bereich von  $\delta = 11 \text{ ppm} - 9 \text{ ppm}$  im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ergab den ersten Hinweis auf die Anwesenheit von aziden Aminen, die sich in der Reaktionsmischung des V60-Zerfallsproduktes befanden. Detektiert wurden diese durch die Zugabe von  $5 \mu\text{L D}_2\text{O}$  zu der 18 h temperaturbehandelten Probe des Monomers V60 gelöst in  $\text{DMSO-d}_6$ . Die Signale der aziden Protonen in diesem Bereich verschwanden durch Austausch mit  $\text{D}_2\text{O}$  fast vollständig, siehe Abbildung 4.36.



**Abb. 4.36:** Auszug  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung a) ohne  $\text{D}_2\text{O}$ -Zusatz; b) mit  $\text{D}_2\text{O}$ -Zusatz. (integriert auf Signal bei  $\delta = 8.1 \text{ ppm}$ )

Eine vollständige Klärung, dass es sich bei diesen aziden Protonen um protonierte Stickstoffatome, beispielsweise die des Imidazolringes verschiedener Zerfallsprodukte des Monomers V60 handelte, wurde durch das H,N-HMBC-Spektrum erhalten. In Abbildung 4.37 sind deutliche Korrelationen zum einen zwischen protonierten N-Atomen mit den Signalen bei  $\delta = 350 \text{ ppm}$  und den Protonen mit den Signalen im Bereich von  $\delta = 9.5 \text{ ppm} - 9 \text{ ppm}$ , und zum anderen zwischen den N-Atomen mit den Signalen bei  $\delta = 290 \text{ ppm} - 280 \text{ ppm}$  und den Protonen im Bereich von  $\delta = 10.6 \text{ ppm} - 10.0 \text{ ppm}$  erkennbar.

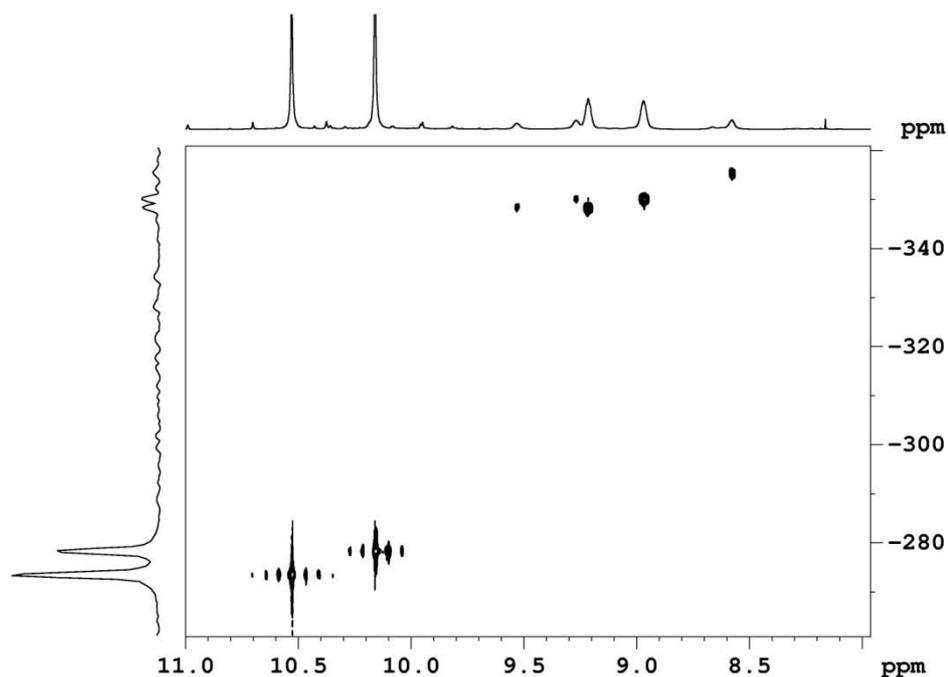


Abb. 4.37: Auszug  $H,N$ -HMBC-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Es wurden weitere Untersuchungen zur Zuordnung dieser aziden Amine getätigt. Zuerst wurde ein  $H,H$ -COSY-Spektrum aufgenommen. Ein Auszug dessen ist in Abbildung 4.38 dargestellt.

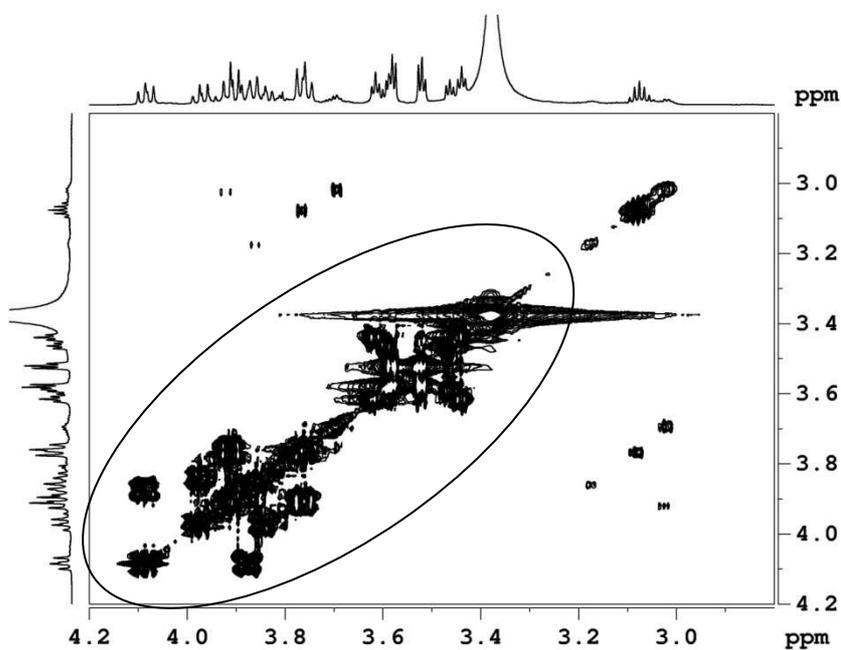


Abb. 4.38: Auszug  $H,H$ -COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Zu erkennen ist eine Vielzahl an Wechselwirkungen zwischen den Protonensignalen H1-H4 des Ausgangsmonomers V60 (siehe Kapitel 4.4.1, Tabelle 4.6), im Bereich von  $\delta = 4.1$  ppm - 3.5 ppm. Dies deutet auf analoge Substrukturen sowohl des Hauptzerfallsprodukt **A** als auch

des Hauptzerfallsprodukt **B** hin, dessen H1-H4 Protonen ähnliche chemische Verschiebungen aufweisen (siehe Abbildung 4.33). Bei einer weiteren Betrachtung des H,H-COSY-Spektrum, abgebildet in Abbildung 4.39 wurden im tiefen Feld ( $\delta = 10.5 \text{ ppm} - 9.5 \text{ ppm}$ ) ebenfalls signifikante Wechselwirkungen zu den Protonensignalen im Bereich von  $\delta = 4.1 \text{ ppm} - 3.7 \text{ ppm}$  erhalten.

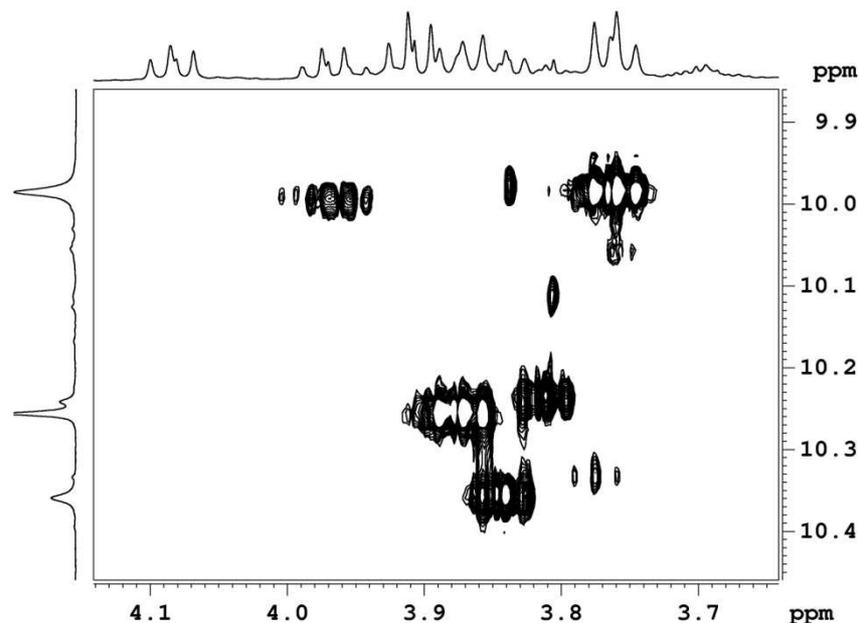


Abb. 4.39: Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Es wurde ein H,H-NOESY-Spektrum angefertigt, um festzustellen, ob die aziden Protonen mit den Signalen im Bereich von  $\delta = 10.5 \text{ ppm} - 9.5 \text{ ppm}$  mit den Protonensignalen der gebildeten Hauptprodukten **A** und **B** über den Raum miteinander wechselwirken. Ein Auszug aus diesem Spektrum ist dargestellt in Abbildung 4.40.

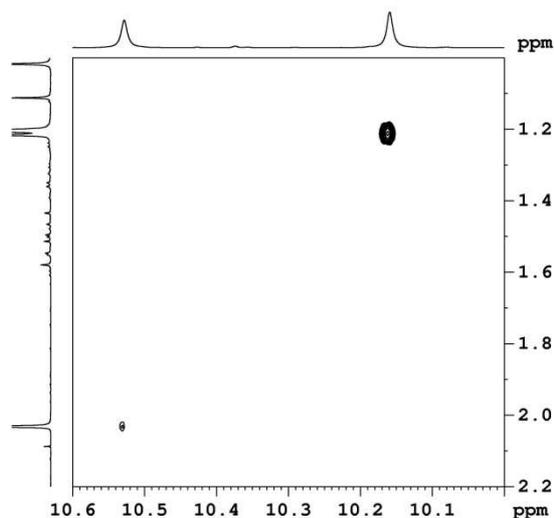


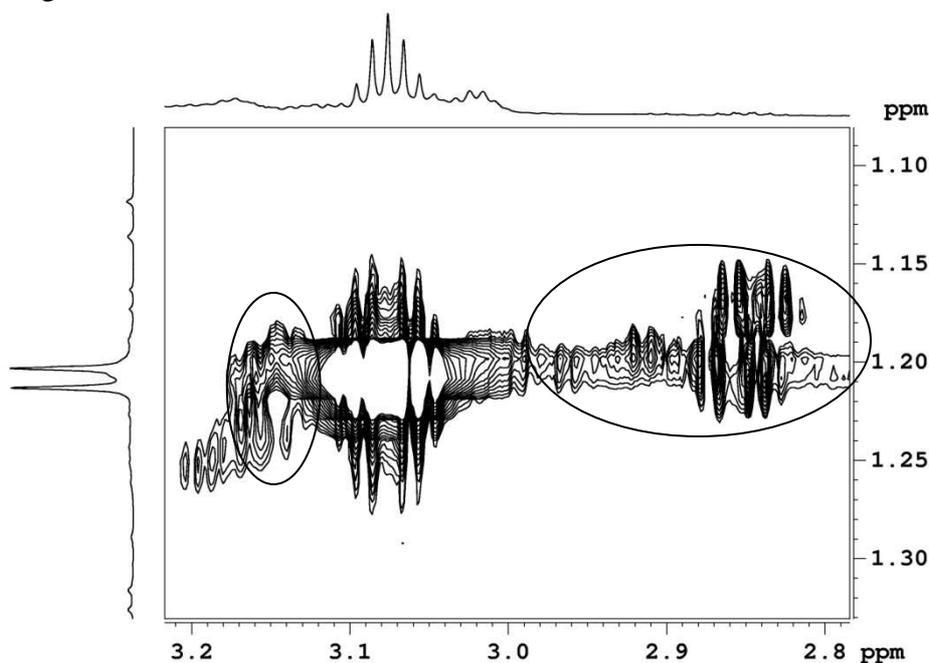
Abb. 4.40: Auszug H,H-NOESY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Deutlich zu erkennen sind die Korrelationen zum einen zwischen den Protonen der beiden Methylgruppen (**5b**) mit dem Signalen bei  $\delta = 1.23 \text{ ppm} - 1.21 \text{ ppm}$  (Hauptprodukt **A**) und den aziden Protonen mit dem Signal bei  $\delta \sim 10.15 \text{ ppm}$  und, zum anderen, zwischen den Protonen der Methylgruppen (**5c'**) mit dem Signal bei  $\delta = 2.03 \text{ ppm}$  (Hauptprodukt **B**) und den aziden Protonen mit dem Signal bei  $\delta \sim 10.53 \text{ ppm}$ .

Im Folgenden werden protonierten Spezies den Hauptprodukte A und B noch genauer diskutiert.

#### *Aufklärung der protonierten Zerfallsprodukte A:*

Die genauere Analyse der protonierten Spezies **A** erfolgte über H,H-COSY und H,H-NOESY-NMR-Spektroskopie. Ein wichtiger Auszug des H,H-COSY-Spektrum ist in Abbildung 4.41 dargestellt.



**Abb. 4.41:** Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Sehr gut zu erkennen sind die Korrelationen der Signale bei  $\delta = 3.2 \text{ ppm} - 2.8 \text{ ppm}$  der jeweiligen Methinprotonen (**6**) mit den Protonensignalen der beiden Methylgruppen, die im Bereich von  $\delta = 1.25 \text{ ppm} - 1.15 \text{ ppm}$  (**5b**) erscheinen. Des Weiteren wurden ebenfalls, bestimmt durch das H,H-NOESY-Spektrum, Korrelationen über den Raum dieser Methinprotonen (**6**) mit den aziden Protonensignalen im Bereich von  $\delta = 9.3 \text{ ppm} - 8.6 \text{ ppm}$  gefunden, dargestellt in Abbildung 4.42.

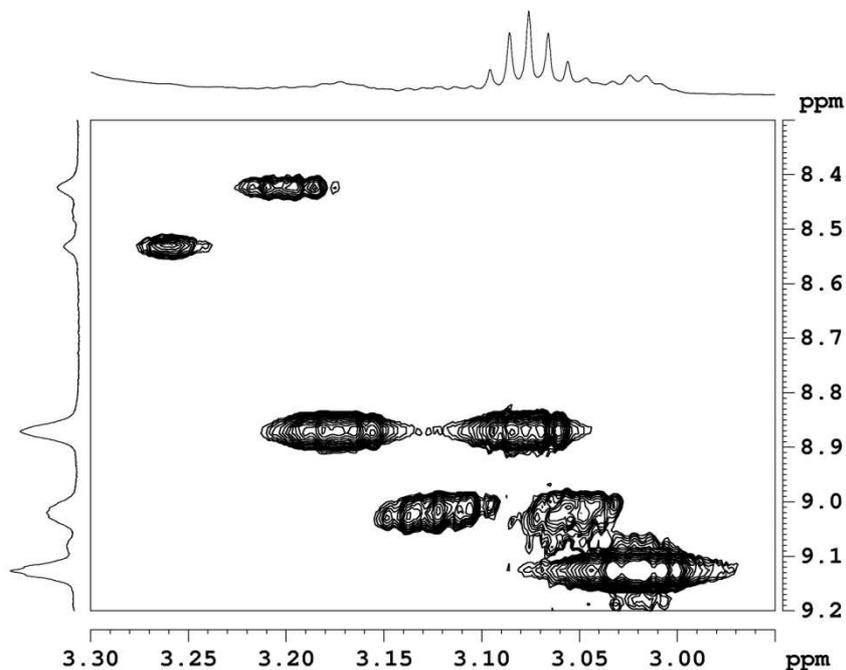


Abb. 4.42: Auszug H,H-NOESY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Zusammenfassend mit den erhaltenen Ergebnissen aus Abbildung 4.40 ergibt sich die Tatsache, dass eine Reihe protonierter Spezies des Hauptzerfallsprodukt A generiert wurden. Zwei mögliche Strukturen, die diese protonierte Spezies einnehmen könnten, sind in Abbildung 4.43 dargestellt.

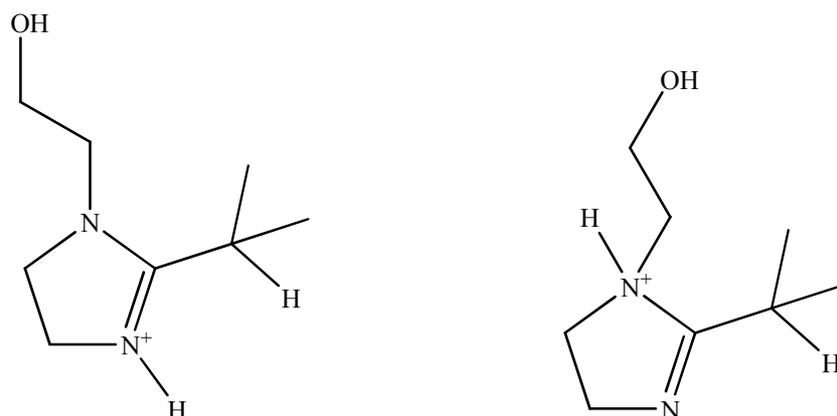
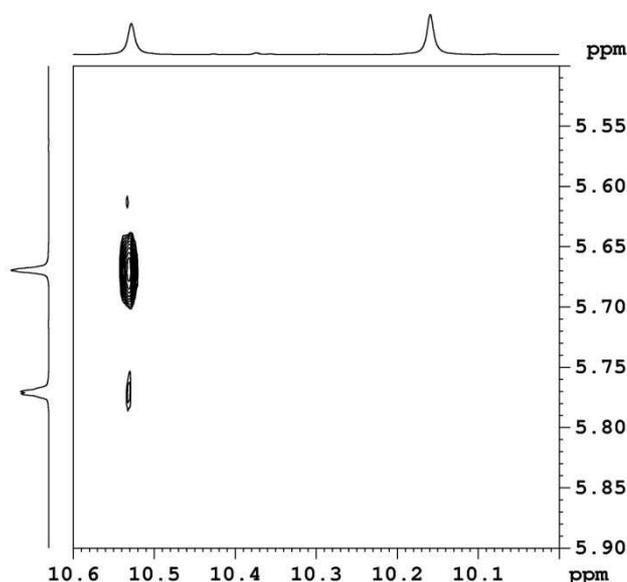


Abb. 4.43: Detektierte protonierte Substrukturen des Hauptzerfallsprodukt A sowohl bei thermischer Behandlung als auch bei Bestrahlung.

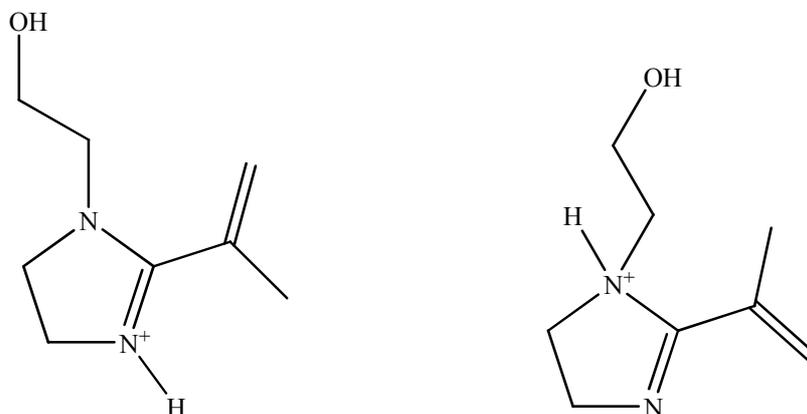
**Aufklärung der protonierten Zerfallsprodukte B:**

Die genauere Analyse der protonierten Spezies **B** erfolgte ebenfalls über NOESY-Spektren. Zum einen ist aus dem H,H-NOESY-Spektrum in Abbildung 4.40 klar eine Korrelation zwischen den Protonen der Methylgruppen mit dem Signal bei  $\delta = 2.03$  ppm (**5c'**) und den aziden Aminen mit dem Protonensignal bei  $\delta \sim 10.55$  ppm erkennbar. Zum anderen besteht eine weitere Wechselwirkung der Protonen der Methylengruppen mit den Signalen bei  $\delta = 5.77$  ppm und  $\delta = 5.66$  ppm (**5c<sub>1</sub>/5c<sub>2</sub>**) und den aziden Aminen mit den Signalen bei  $\delta \sim 10.55$  ppm, dargestellt in Abbildung 4.44. Somit konnten die protonierten Formen des Zerfallsproduktes **B** definitiv bestätigt werden.



**Abb. 4.44:** Auszug H,H-NOESY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

In Abbildung 4.45 sind zwei mögliche, am Stickstoff protonierte Zerfallsstrukturen von **B** dargestellt.



**Abb. 4.45:** Detektierte protonierte Substrukturen des Hauptzerfallsprodukt A sowohl bei thermischer Behandlung als auch bei Bestrahlung.

#### 4.5.1.2. NMR-spektroskopische Aufklärung bestimmter Zerfallsprodukte bei geändertem pH-Wert

Die Zerfallsprodukte des Azomoleküls wurden ebenfalls bei einem sauren pH-Wert-Medium in Abhängigkeit der Zeit analysiert. Es bestand durch die in Kapitel 4.4.2.5 durchgeführten Fluoreszenzmessungen die Vermutung, dass in diesem Medium ebenfalls eine Freisetzung erfolgen könnte. Hierzu wurde das Monomer V60 in destilliertem Wasser gelöst, anschließend wurde der pH-Wert dieses Mediums mit Salzsäure (0.1 M) auf den pH-Wert 2.5 eingestellt. Zu Beginn, nach 25 und nach 50 Tagen wurden jeweils Proben entnommen und getrocknet. Der feste Rückstand der Zerfallsprodukte wurde in DMSO-d<sub>6</sub> gelöst und NMR-spektroskopisch untersucht. Das <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum nach 50 Tagen ist in Abbildung 4.46 dargestellt.

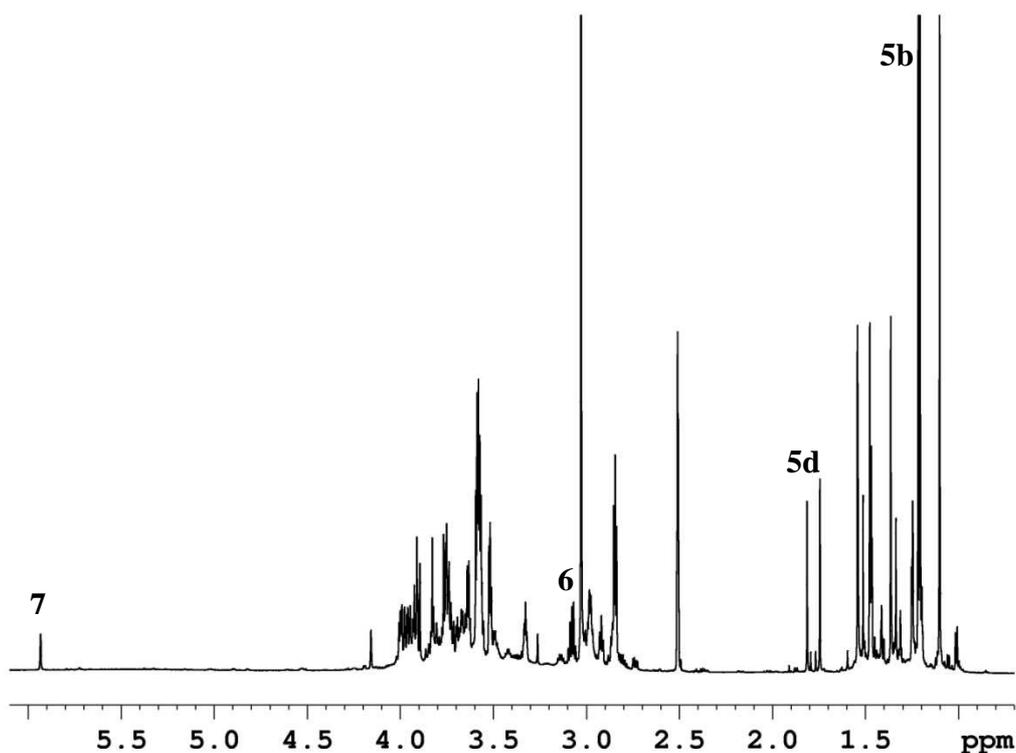


Abb. 4.46: <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum der Zerfallsprodukte von V60 nach einer 50-tägigen pH 2.5-Behandlung.

Die Aufklärung der Strukturen erfolgte analog Kapitel 4.5.1. In dem Spektrum in Abbildung 4.46 wird deutlich, dass neben dem schon bekannten Hauptzerfallsprodukt A, das bei Temperaturbehandlung und Bestrahlung entstanden war, noch diverse weitere Zerfallsprodukte generiert wurden. Begründet ist für die Bildung der vielen Substrukturen vor allem das saure Reaktionsmedium, in dem der Zerfall stattfand. Es konnten so vermutlich deutlich mehr Reaktionen mit dem Monomer und den gebildeten Radikalen stattfinden, die des Weiteren zu Umlagerungen oder Abspaltungen reaktiver Gruppen des eingesetzten Moleküls geführt haben.

Dies erschwerte die Bestimmung der Zerfallsprodukte und deren Verhältnisse zueinander erheblich.

Erstaunlich war jedoch bei der Analyse, dass sowohl Hauptzerfallsprodukt **B**, als auch die protonierten Substrukturen der Hauptzerfallsprodukte **A** und **B** definitiv nicht detektiert werden konnten.

Mit Hilfe der NMR-Spektroskopie konnten jedoch neben **A** noch eine weitere Struktur **C** (siehe Abbildung 4.32) eindeutig aufgeklärt werden. Die entstandenen Signale der Hauptzerfallsprodukte sind in Tabelle 4.10 aufgeführt.

Tabelle 4.10: Bestimmung der Positionen der H-Atome der Zerfallsprodukte über  $^1\text{H-NMR}$ .

H-Atome	Anzahl der H- Atome	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität
<b>H-5b</b>	6	1.21-1.20	d
<b>H-5d</b>	6	1.80/1.74	d
<b>H-6*</b>	1	3.07	m
<b>H-7</b>	1	5.92	s

\*verdeckt durch Wasser in der Reaktionsmischung; deshalb nur ungefähre Angabe.

#### *Aufklärung von Zerfallsprodukt C:*

Ein Hinweis auf die Struktur des Zerfallsproduktes **C** ergab ein Vergleich der durch die im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum erhaltenen Protonenintensitäten mit den Signalen bei  $\delta=1.8$  ppm - 1.74 ppm (d) (**5d**) und bei  $\delta=5.92$  ppm (s) (**7**), die ein Intensitätsverhältnis von 6:1 aufwiesen. Durch das H,H-COSY-Spektrum, das nach der Behandlung des Monomers V60 in saurem Medium aufgenommen wurde, konnte der Beweis erbracht werden, dass die besagten Protonen miteinander wechselwirken, siehe Abbildung 4.47.

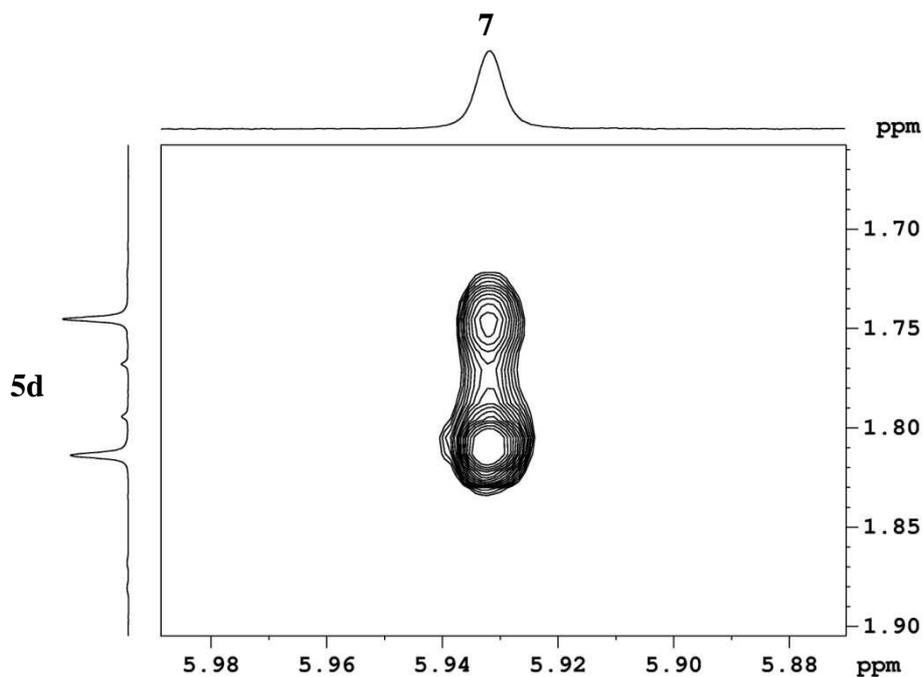


Abb. 4.47: Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten bei einer Behandlung mit pH 2.5 für 50 Tage.

Da die Signale der Protonen **5d** im relativ tiefen Feld erscheinen, sind diese vermutlich an ein Heteroatom (Sauerstoffatom) gebunden und folglich azide. Der Beweis wurde durch Zugabe von 5  $\mu\text{L}$   $\text{D}_2\text{O}$  zu der in  $\text{DMSO-d}_6$  gelösten Reaktionsmischung erbracht. Die aziden Protonen, in diesem Fall die aziden Protonen der Hydroxygruppe, konnten ausgetauscht werden, und verschwanden im Spektrum, siehe Abbildung 4.48.

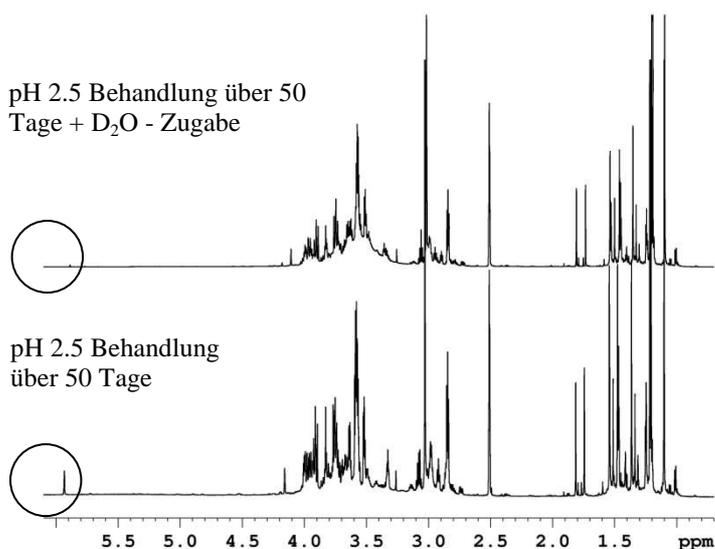


Abb. 4.48:  $^1\text{H}$ -NMR (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K) Spektrum von dem mit pH-2.5 behandeltem Azomolekül nach 50 Tagen.

Die Struktur **C** konnte somit vollständig aufgeklärt werden.

#### 4.5.1.3. NMR-spektroskopische Aufklärung vermuteter Zerfallsprodukte bei bestimmten Bedingungen

Bei allen drei Zerfallsbedingungen - Temperaturbehandlung, Bestrahlung und pH-Wert Behandlung - wurden zusätzlich zu den bereits erwähnten Produkten **A**, **B** und **C** bis zu 15 ähnliche Zerfallsprodukte erhalten. Aufgrund des jeweils geringen prozentualen Anteil in der Reaktionsmischung (~5%) erfolgte bei diesen keine vollständige Strukturaufklärung. Die vermuteten aufgeklärten Substrukturen wurden somit auch nicht in die quantitative Analyse der Hauptproduktverhältnisse zueinander mit einbezogen. An den folgenden Beispielen wird verdeutlicht, wie schwierig die vollständige Aufklärung der Produkte trotz der vielen NMR-spektroskopischen Möglichkeiten ist.

##### *Beispiel für die Aufklärung eines sowohl bei der Temperatur-Behandlung als auch Bestrahlung entstandenes vermutetes Produktes*

Die Signale von Methylgruppen im Bereich zwischen  $\delta = 1.50$  ppm - 1.40 ppm zeigen im H,H-COSY-Spektrum keine Wechselwirkung mit anderen Protonen (bspw. Methinprotonen, im Bereich der Signale 3.1 ppm - 2.8 ppm), siehe Abbildung 4.49. Somit ist Struktur **A** (siehe Kapitel 4.5.1, Abbildung 4.32) auszuschließen.

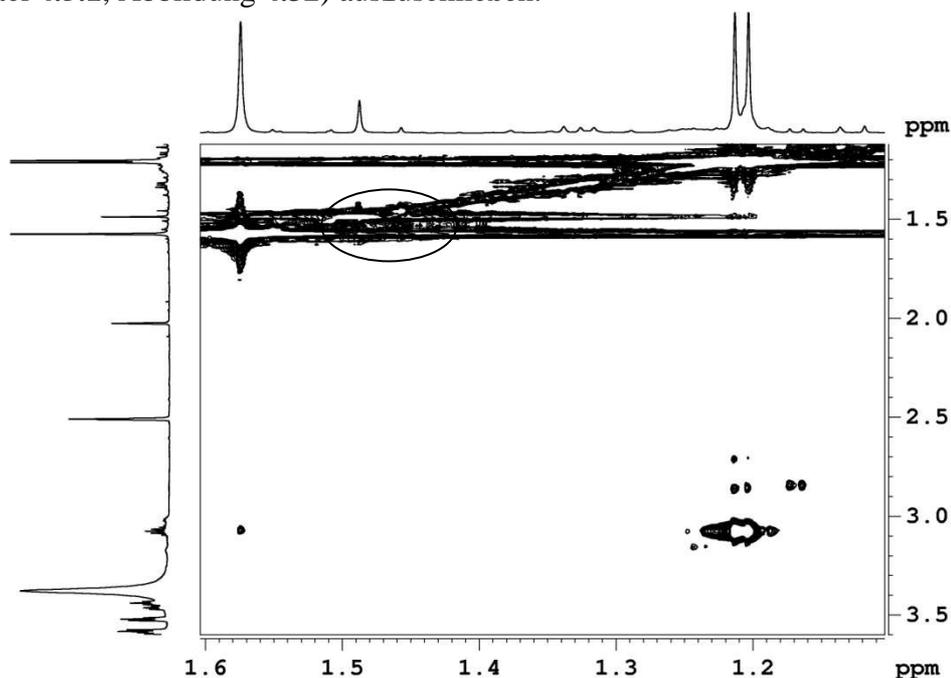


Abb. 4.49: Auszug H,H-COSY-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Mit Hilfe des H,C-HMBC-Spektrums konnte des Weiteren herausgefunden werden, dass die Protonensignale in diesem Bereich nur mit jeweils drei C-Atomen wechselwirken, dargestellt in den Abbildungen 4.50 und 4.51.

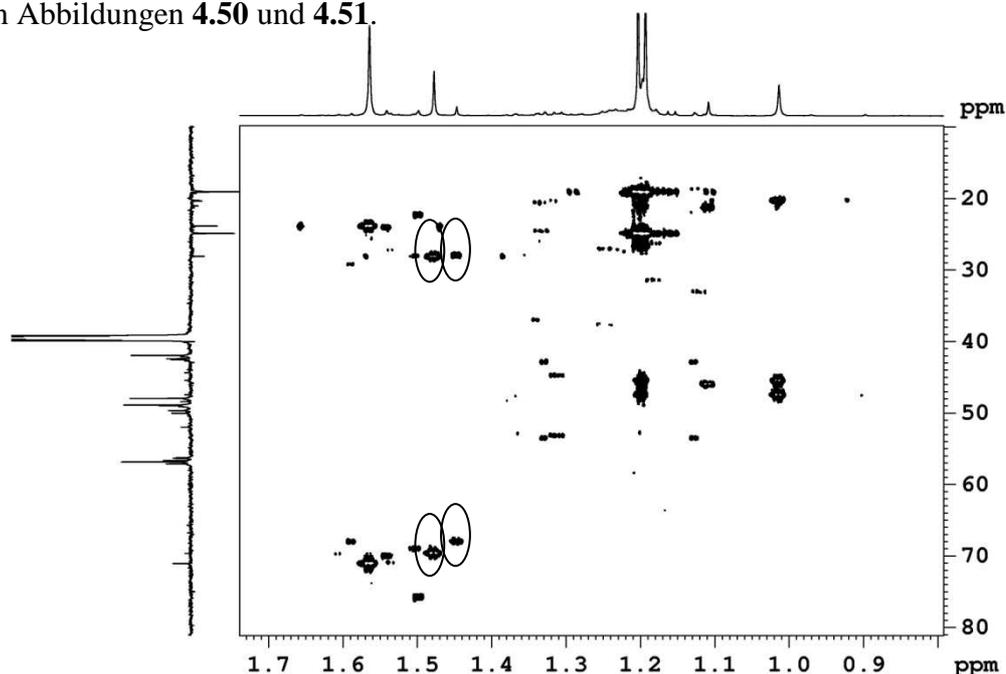


Abb. 4.50: Auszug H,C-HMBC-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Dies wären zum einen die Wechselwirkungen des Protonensignals  $\delta \sim 1.48$  ppm mit den C-Atomen bei den Signalen  $\delta \sim 27$  ppm,  $\delta \sim 70$  ppm und  $\delta \sim 170$  ppm und zum anderen die Wechselwirkungen des Protonensignals bei  $\delta \sim 1.45$  ppm mit den C-Atomen bei den Signalen  $\delta \sim 27$  ppm,  $\delta \sim 66$  ppm und  $\delta \sim 174$  ppm.

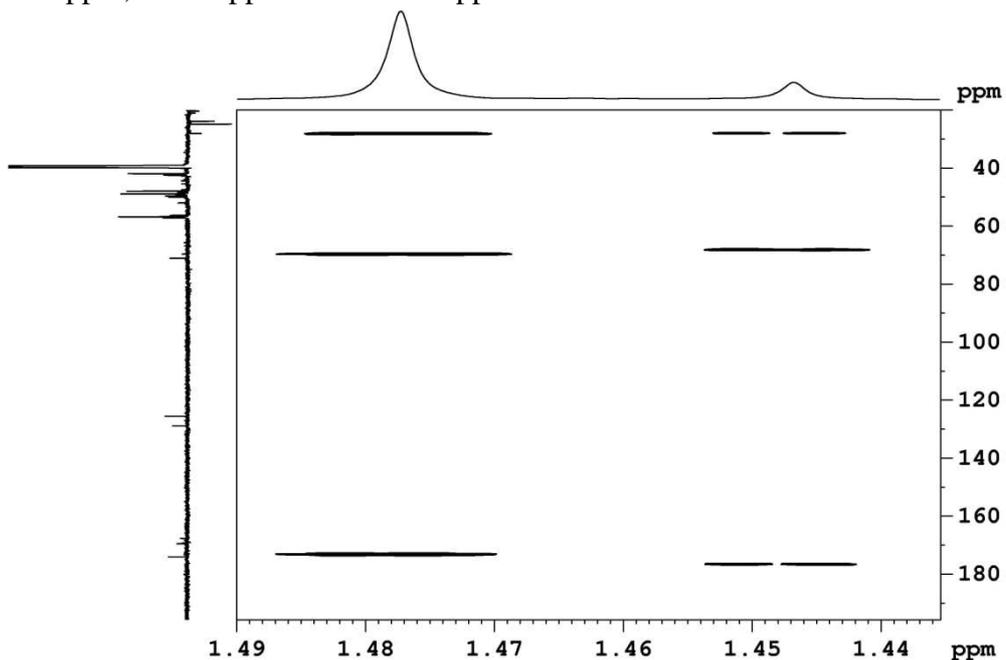


Abb. 4.51: Auszug H,C-HMBC-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten nach 18 h Temperaturbehandlung.

Die Spezies könnten somit ähnlich der in Abbildung 4.52 dargestellten Struktur sein.

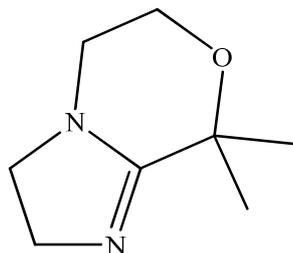


Abb. 4.52: Vermutete Struktur des Zerfallsproduktes bei Temperaturbehandlung oder Bestrahlung.

**Beispiel für die Aufklärung eines bei der pH-Wert -Behandlung entstandenem vermutetem Produkt:**

Das vermutete Zerfallsprodukt mit vier symmetrischen Methylgruppen, dargestellt in Abbildung 4.55, tritt hauptsächlich bei pH-induzierter Behandlung in der Reaktionsmischung auf. Das Protonensignal bei  $\delta \sim 1.1$  ppm zeigt im H,C-HSQC-Spektrum drei Korrelationen zu C-Atomen, dargestellt in den Abbildungen 4.53 und 4.54.

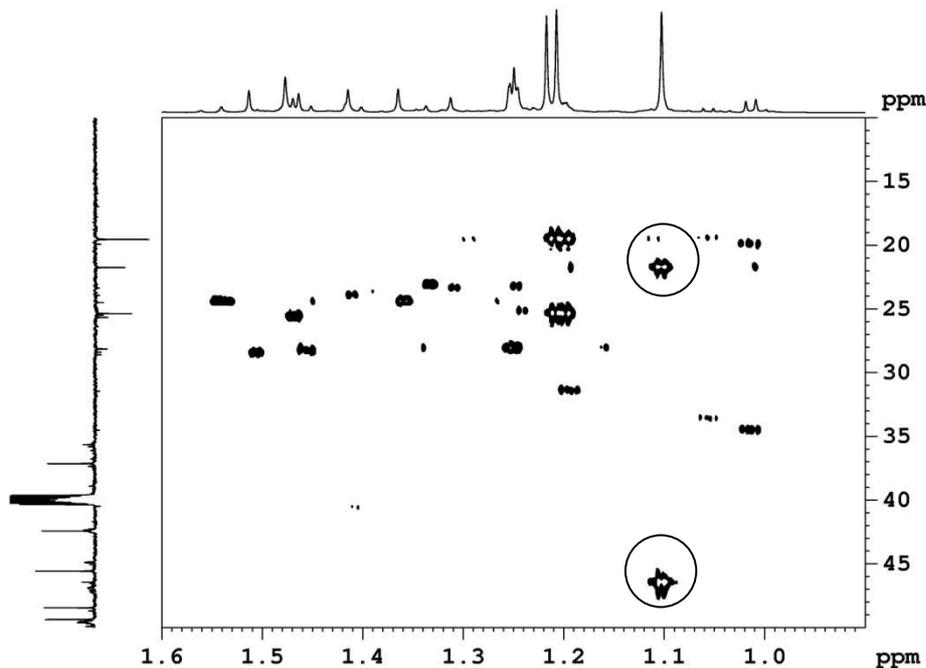


Abb. 4.53: Auszug H,C-HSQC-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten bei einer Behandlung mit pH 2.5 für 50 Tage.

Dies sind vermutlich Korrelationen mit den Signalen eines primären C-Atoms bei  $\delta \sim 22$  ppm, eines quartären C-Atoms bei  $\delta \sim 47$  ppm und eines quartären C-Atoms, das sich mit dem Signal im tiefen ppm Bereich bei  $\delta \sim 183$  ppm in direkter Nachbarschaft zu Stickstoffatomen be-

finden sollte. Das quartäre C-Atom des vermuteten Imidazolringes bei  $\delta \sim 183$  ppm zeigt des Weiteren nur eine Wechselwirkung zu dem Protonensignal im Ring bei  $\delta = 3.8$  ppm dargestellt in Abbildung 4.50.

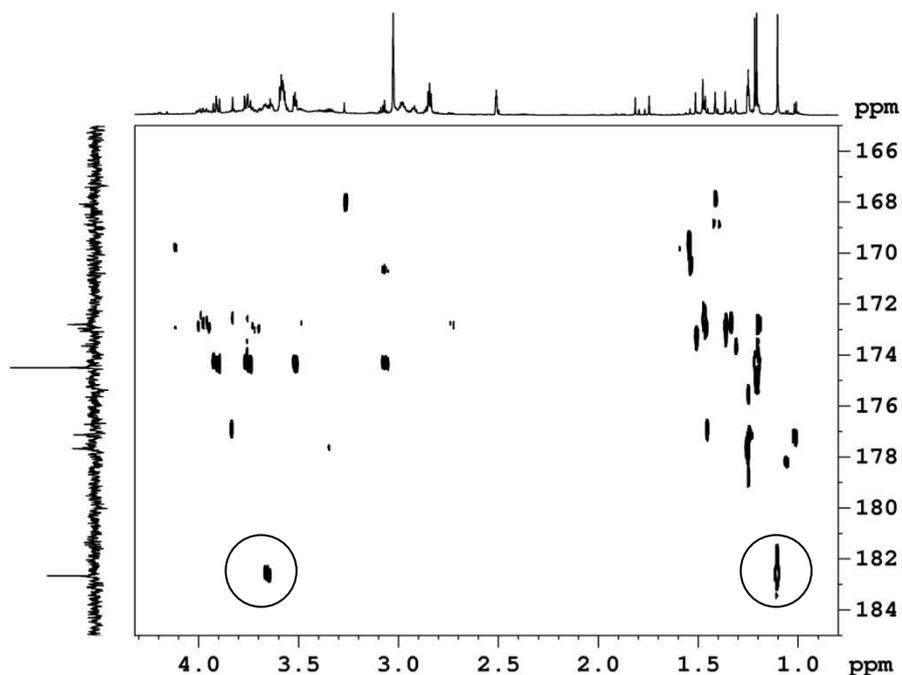


Abb. 4.54: Auszug H,C-HSQC-Spektrum von den V60-Zerfallsprodukten bei einer Behandlung mit pH 2.5 für 50 Tage.

Somit könnte es sich um eine ähnliche Substruktur des völlig symmetrischen Rekombinationsproduktes, siehe Abbildung 4.55, handeln, dessen Seitenketten während der Behandlung im sauren Medium abgespalten wurden.

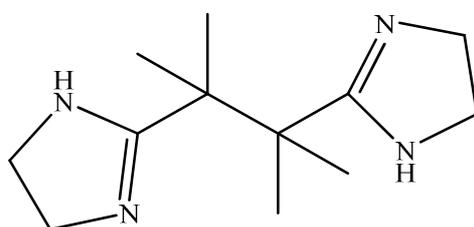


Abb. 4.55: Vermutete Struktur des völlig symmetrischen Rekombinationsprodukt bei pH 2.5 - Behandlung.

## 4.5.2. Quantitative NMR-spektroskopische Analyse der Hauptzerfallsprodukte

### 4.5.2.1. Bestimmung des sich vor der Reaktion umgesetzten Monomers V60

Das Monomer V60 ist, wie schon in Kapitel 4.4.1 beschrieben, aufgrund seiner relativ niedrigen Zerfallstemperatur ( $T_{1/2}(60\text{ °C}) = 10\text{ h}$ ), sehr reaktiv. Es wurden deshalb vor der strukturellen Aufklärung der Hauptzerfallsprodukte und deren quantitativen Bestimmung die Verunreinigungen und der schon zerfallene Anteil an Azomolekülen ermittelt. Gemäß den Integrationen im Spektrum (siehe 5.5.2) und der daraus ins Verhältnis gesetzten Intensitäten betragen die Verunreinigungen und der Anteil an schon zerfallenen Azomolekülen 3.6%. Weiterhin ergab sich aus den Berechnungen, dass die Hauptzerfallsprodukte **A** (siehe Kapitel 4.5.1, Abbildung 4.32) mit einem Anteil von 1.2% in der Reaktionsmischung vorlagen.

### 4.5.2.2. Temperaturinduzierte Zersetzung von V60

Kinetische Betrachtungen zum Verhalten des Monomers V60 unter thermischen Bedingungen erfolgten mithilfe eines DRX-500 MHz-NMR-Spektrometers (Bruker). V60 wurde in DMSO -  $d_6$  gelöst, anschließend wurden bei einer konstanten Temperatur (60 °C) über einen Zeitraum von 18 h alle 10 min  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren aufgenommen. Die Integrationsbereiche für die folgenden Berechnungen sind in Kapitel 5.5.2 aufgeführt.

#### *Umsatzberechnung bei der temperaturbedingten Zersetzung von V60*

Zur Bestimmung des Umsatzes des Monomers V60 in Abhängigkeit der Zeit wurden bei der Ausgangsreaktionsmischung die Signale bei  $\delta = 1.59$ , die den 5a/a' - Protonen (12 H) (siehe Kapitel 4.4.1, Abbildung 4.18) entsprachen, integriert und als 100% Edukt gesetzt. Da die Probenmenge an V60 während der Messung konstant blieb, konnte auf dem DMSO -  $\text{Hd}_6$  - Signal bei  $\delta = 2.51\text{ ppm}$  integriert werden. Der Umsatz bei Temperaturbehandlung (60 °C) in Abhängigkeit von der Zeit, dargestellt in Abbildung 4.56, ergab sich so aus dem Verhältnis der Abnahme der Signalintensitäten des Eduktes zur Intensität der Ausgangsverbindung.

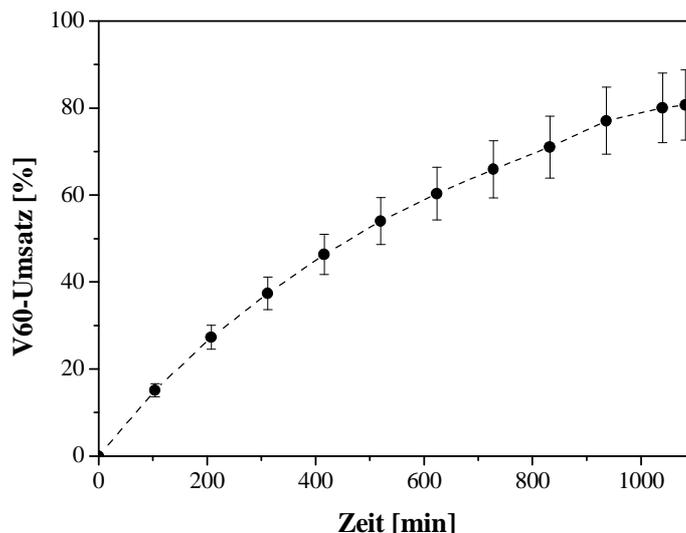


Abb. 4.56: Umsatz des Azomoleküls V60 bei 60 °C Temperaturbehandlung innerhalb 18 h.

Nach etwa 18 h hatte sich über 80% des Eduktes in die Zerfallsprodukte umgesetzt. Der Zerfall von V60 in die neu entstandenen Produkte hat einen annähernd exponentiellen Verlauf ( $R^2_{(Gau\beta)} = 0.9975$ ). Es konnte somit ermittelt werden, dass die Hälfte des Azomonomers bei einer 60 °C -Temperaturbehandlung nach neun Stunden in die Zerfallsprodukte umgesetzt wurde. Die literaturbekannte Halbwertszeit von V60 beträgt bei einer Temperatur von 60 °C 10 h. Wird hierbei einbezogen, dass ein geringer Teil des Monomers V60 schon vor Beginn der Messung zerfallen ist (Berücksichtigung des Fehlers von etwas 4%), stimmt das über quantitative Auswertung der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren erhaltene Ergebnis mit dem in der Literatur zu findenden Wert überein.<sup>[127]</sup> In der Gleichung 4.2 ist die Berechnung des theoretischen Umsatzes von V60 nach 18stündiger Temperaturbehandlung bei 60 °C nochmals aufgeführt:

$$U(18) = 100\% - \left[ 100\% * \left( \frac{1}{2} \right)^{\frac{18h}{10h}} \right] = 71,3\% (\pm 4\% \text{ Fehler}) \quad (\text{Gl. 4.2})$$

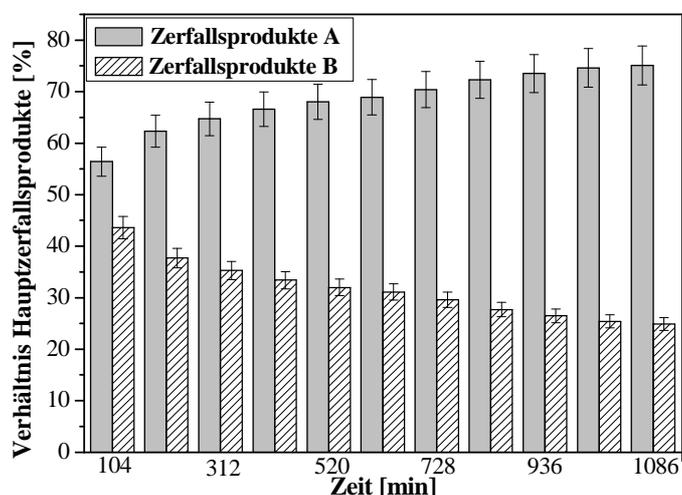
mit  $t = 18 \text{ h}$ ;  $T_{1/2} = 10 \text{ h}$

$U = \text{Umsatz}$

Der vollständige Umsatz des Monomers V60 würde somit nach 134 h erhalten werden (> 99.99%).

**Berechnung der Verhältnisse der Hauptprodukte zueinander**

Die quantitativen Anteile der Zerfallsprodukte in der Reaktionsmischung wurden analog der Umsatzberechnungen durch die Integration der zugehörigen Signale in den jeweiligen  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren ermittelt. Dabei wurde das schon in Produkt **A** und dessen protonierten Substrukturen zerfallene Edukt V60 prozentual (mit 1.2%) in die Berechnungen mit einbezogen. Die Hauptzerfallsprodukte **A** und **B** lagen zu jeder Zeit der Temperaturbehandlung bei 60 °C unabhängig des Umsatzes mit einem quantitativen Anteil von 57% in der Reaktionsmischung vor. Die prozentuale Verteilung der beiden Hauptzerfallsprodukte ist graphisch in Abbildung 4.57 dargestellt.



**Abb. 4.57: Prozentuales Verhältnis der Hauptzerfallsprodukte A und B während der Temperaturbehandlung (60 °C)**

Aus dem Diagramm in Abbildung 4.57 ist ersichtlich, dass Produkt **A** und dessen protonierte Substrukturen während der gesamten Reaktion am stärksten gebildet wurden. Ihr prozentualer Wert stieg während der Temperaturbehandlung (60 °C) innerhalb 18 h von 55% auf etwa 75%. Zerfallsprodukt **B** und dessen protonierten Analoga waren zu Beginn der Reaktion noch annähernd prozentual gleichwertig zu Produkt **A** und dessen protonierten Substrukturen in der Reaktionsmischung vertreten. Während des Zeitraums von 18 h sanken ihre prozentualen Anteile von anfangs etwa 45% auf unter 30%. In Abbildung 4.58 sind die unterschiedlichen Zunahmen der einzelnen Intensitäten der Signale der beiden Hauptprodukte (Angaben in ppm) in Abhängigkeit von der Zeit bei der 60 °C - Temperaturbehandlung dargestellt.

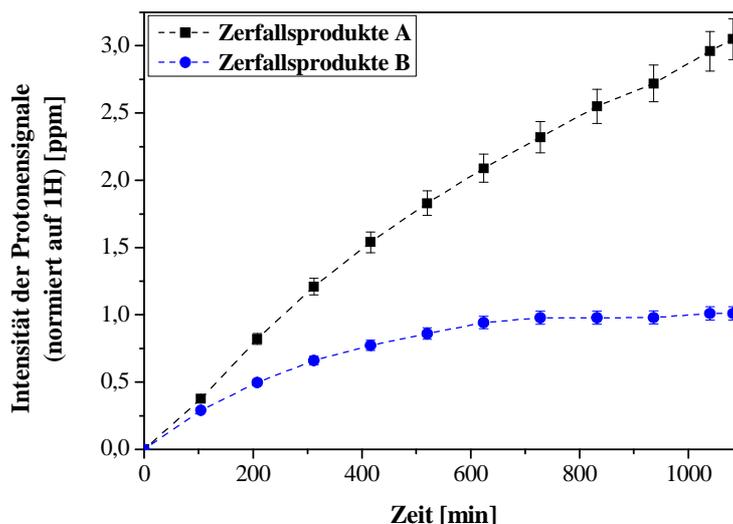


Abb. 4.58: Zunahme der einzelnen Intensitäten der drei Hauptprodukte in Abhängigkeit der Zeit bei der Temperaturbehandlung (60 °C), normiert auf 1 Proton.

Das Hauptzerfallsprodukt **A** und dessen protonierte Substrukturen hatten während der Temperaturbehandlung kontinuierlich eine annähernd lineare starke Zunahme. Dagegen stagnierte das Wachstum des Zerfallsproduktes **B** und dessen protonierte Substrukturen nach etwa 10 h. Zu Beginn der Temperaturbehandlung hatte sich noch relativ wenig Edukt umgesetzt (nach 1 h etwa 15%), die Radikalkonzentration in der Lösung war dadurch gering. Da neben dem Edukt gelöst in DMSO- $d_6$  noch Spuren von Wasser und ein Anteil an freien Protonen (bspw. HCl) in der Reaktionsmischung enthalten waren, konnten sowohl die Zerfallsstrukturen **A** als auch die Zerfallsstrukturen **B** schnell gebildet werden. Folglich war das prozentuale Verhältnis der Disproportionierungsprodukte zu Beginn der Reaktion annähernd gleich. Nach etwa 10 h stieg mit der Konzentration des Hauptzerfallsproduktes **B** und dessen protonierter Substrukturen die Möglichkeit einer Weiterreaktion mit frisch gebildeten Radikalen zu Oligomerradikalen, dargestellt in Abbildung 4.59. Diese haben dann die Möglichkeit, sich nach einem oder mehreren Wachstumsschritten wieder absättigen oder zu rekombinieren.

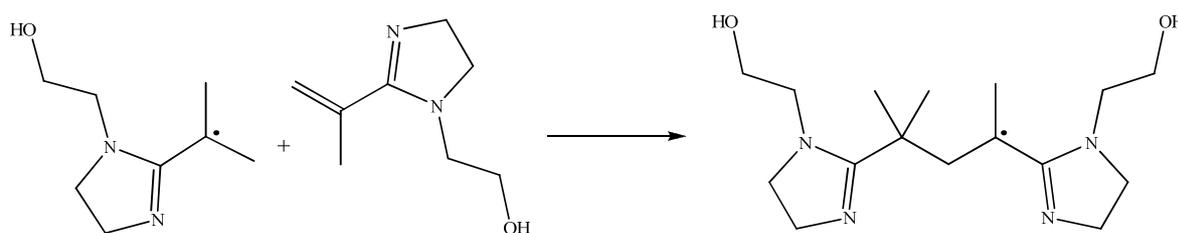


Abb. 4.59: Wachstumsmechanismus von Disproportionierungsprodukten.

Diese Konkurrenzreaktion wäre somit eine Erklärung für den sinkenden prozentualen Produktanteil **B** und eine Stagnation des Wachstums (Einstellung eines Gleichgewichtszustandes) der Integralintensitäten.

#### 4.5.2.3. UV-Induzierte Zersetzung von V60

Zur Bestimmung der Zerfallsprodukte während Bestrahlung wurde das Molekül in DMSO- $d_6$  gelöst und für 9 h mit einer Quecksilberdampflampe bestrahlt. Während dieser Zeit wurden Proben (0, 3.5 h, 9 h) entnommen und NMR-Spektren aufgenommen. Die Reaktionsbedingungen und die Integrationsbereiche sind in Kapitel 5.5.2 dargestellt. Die Spektren von Abbildung 4.60 zeigen den Zerfall des Eduktes V60 in seine Produkte in Abhängigkeit von der Zeit.

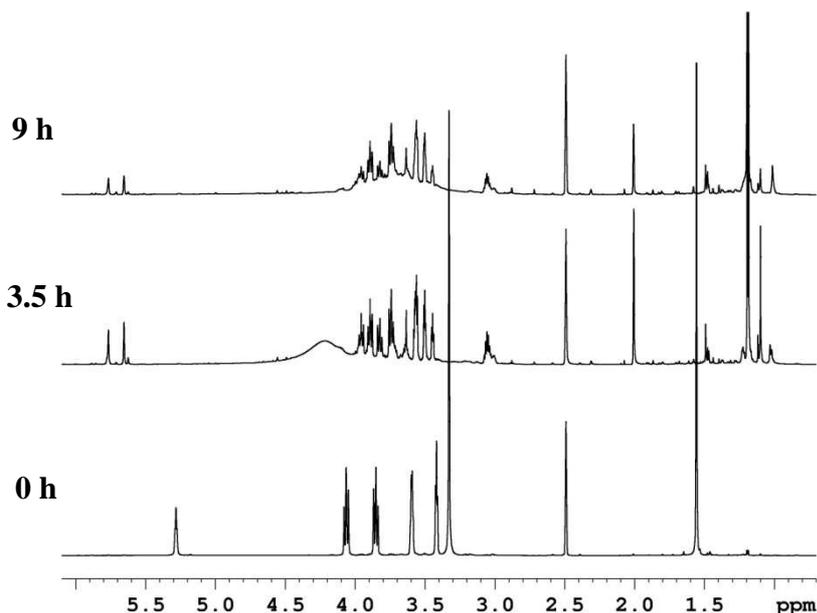
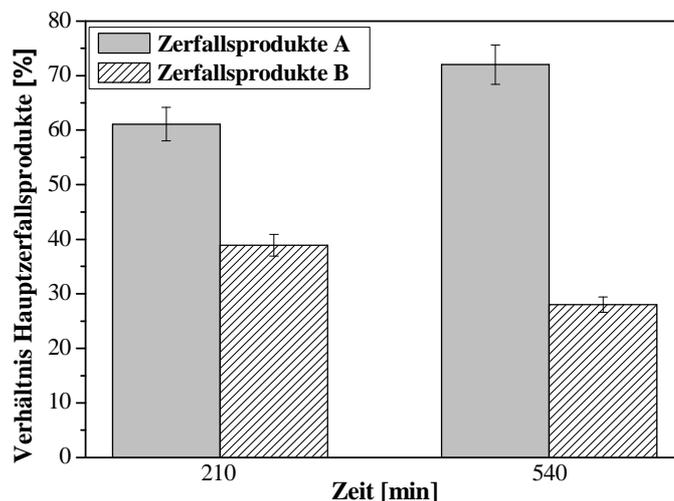


Abb. 4.60:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.3 K) des Zerfalles von V60 bei Bestrahlung während 9 h (integriert auf DMSO- $d_6\text{H}$ , ( $\delta = 2.51$  ppm)).

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum treten nach 9 h Signale bei denselben chemischen Verschiebungen auf, wie im Spektrum, welches 18 h mit einer Temperatur von 60 °C behandelt wurde. Folglich wurden bei der Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe zu einem Großteil die gleichen Zerfallsprodukte aus dem Monomer V60 gebildet wie bei der Temperaturbehandlung.

Es wurde der Umsatz von den erhaltenen NMR-Spektren in Abhängigkeit der Zeit (siehe Kapitel 4.5.2.2) ermittelt. Schon nach 3.5 h Bestrahlung erfolgte ein vollständiger Umsatz (100%) des Eduktes V60 in die Produkte. Die Bildung von Radikalen sowie deren Umsatz in die jeweiligen Produkte ist bei Bestrahlung in etwa 40-mal schneller als bei der Temperaturbehandlung.

Die quantitative Analyse ergab, dass die Hauptzerfallsprodukte **A** und **B** bei Bestrahlung während der gesamten Zeit (detektiert wurde bei 3.5 h und 9 h) mit einem prozentualen Anteil von 63% in der Reaktionsmischung enthalten sind. Innerhalb des Zeitraumes von 3.5 h bis 9 h änderte sich trotz eines 100%-igem Umsatzes das Verhältnis der beiden Hauptzerfallsprodukte, dargestellt in Abbildung 4.61.



**Abb. 4.61:** Verteilung der prozentualen Verhältnisse der Hauptzerfallsprodukte in der Reaktionsmischung bei einer Bestrahlungszeit von 9 h.

Hauptzerfallsprodukt **A** steigerte seinen prozentualen Anteil während dieser Zeit von 60% auf über 70%, während der prozentuale Anteil des Hauptzerfallsprodukt **B** von knapp 40% auf etwa 25% abfiel.

Eine mögliche Erklärung für die Veränderung der prozentualen Verhältnisse zwischen 3.5 h und 9 h wären Umlagerungen dieser Produkte, vom beispielsweise kinetisch stabilen Zerfallsprodukt zum thermodynamisch stabilsten Produkt. Ein weiterer Grund für die Abnahme des Zerfallsproduktes **B** wäre des Weiteren, gemäß der Temperaturbehandlung in Kapitel 4.5.2.2, eine Weiterreaktion mit einem neu entstehenden Radikal und daraus resultierende Oligomere. Zur Detektion möglicher oligomerer Strukturen wurde die bestrahlte (9 h) Reaktionsmischung mit dem umgesetzten Edukt V60 mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC) in die verschiedenen Zerfallsprodukte aufgetrennt, dargestellt in Abbildung 4.62.

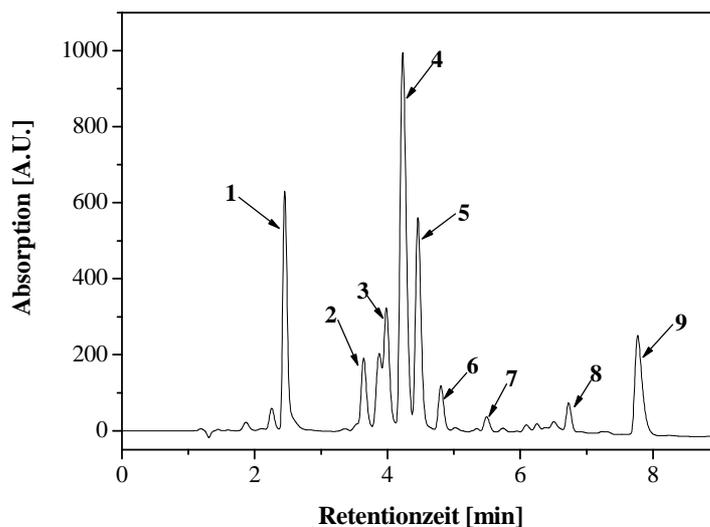


Abb. 4.62: Verschiedene Fraktionen des mittels HPLC aufgetrennten Zerfallsproduktes.

Von den Signalen wurden bei den jeweiligen Retentionszeiten Fraktionen genommen, getrocknet und anschließend durch die Felddesorptionsmassenspektrometrie (FD-MS) die molekulare Masse bestimmt. Jede der neun, durch die HPLC bestimmte Fraktion enthielt die in Abbildung 4.63 aufgeführten molekularen Massen in unterschiedlichen Anteilen.

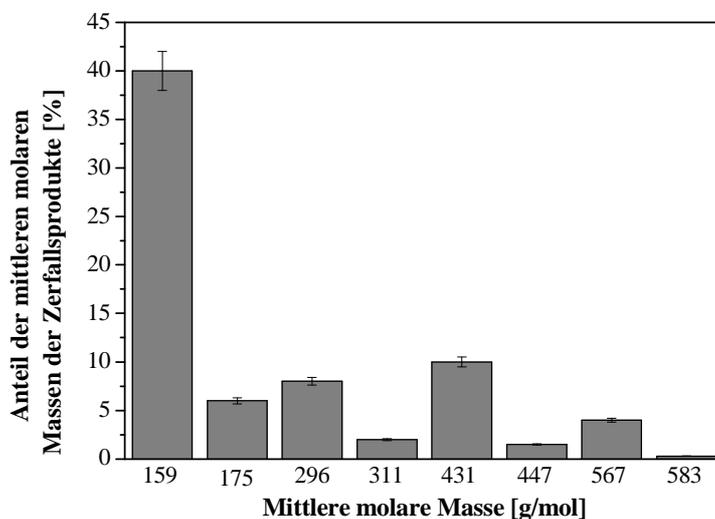
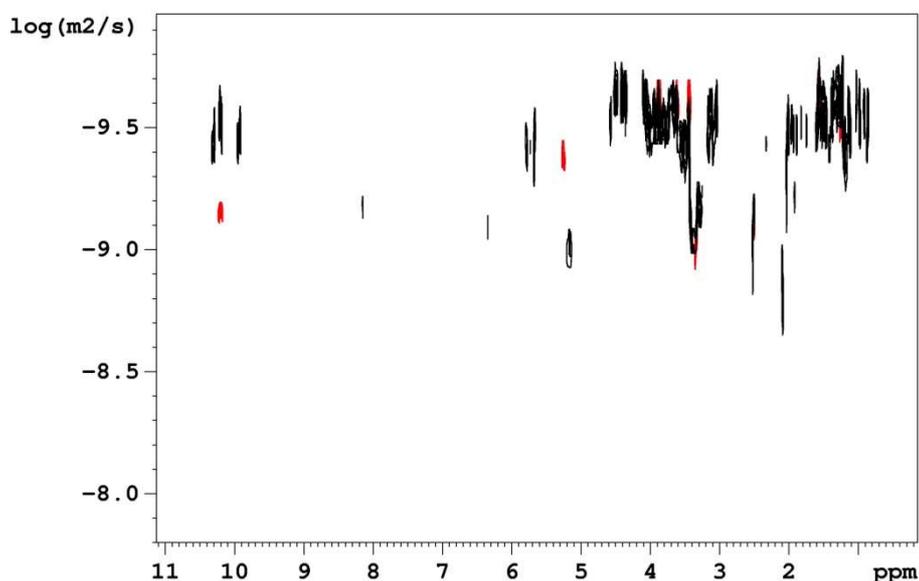


Abb. 4.63: Felddesorptionsmassenspektrometrische (FD-MS) Analyse der Zerfallsprodukte.

Die prozentualen Anteile der molekularen Massen aller neun von der HPLC erhaltenen Fraktionen wurden separat ausgewertet. In jeder der neun Fraktionen aus Abbildung 4.62 sind unterschiedliche Anteile der mittleren Massen enthalten, die in Abbildung 4.63 dargestellt sind. Die schlechte Trennung durch die Säule und somit die analoge Verteilung der mittleren Massen in allen Fraktionen könnte durch die vielen protonierten Verbindungen, die in der Reakti-

onsmischung vorliegen, hervorgerufen worden sein. Es wurden jeweils die Anteile gleicher molarer Massen aus allen Fraktionen addiert und auf 100% aller gesammelten Fraktionen berechnet. Aus Abbildung 4.63 ist zu erkennen, dass die molare Masse von  $159 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  und deren Additive, die in diese Masse, entweder durch Spaltung des Moleküls ( $311 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) oder durch Wasserabspaltung (von  $175 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  auf  $159 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  und von  $311 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$  auf  $296 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) zerfallen sein könnten, in einem sehr hohen Anteil, mit über 60% in der Reaktionsmischung vorlagen.

Durch Diffusionsmessungen, dargestellt in Abbildung 4.64, die an der bestrahlten Probe der Zerfallsprodukte durchgeführt wurde, konnten diese mittleren molekularen Massen bestätigt werden.



**Abb. 4.64:** DOSY-Spektrum (700 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.3 K). rot – Azomolekül V60, schwarz – Zerfallsprodukte nach 9stündiger Bestrahlung.

Die Diffusionsmessungen zeigen das eingesetzte Monomer V60 (rot) und die Zersetzungsprodukte nach 9 h Bestrahlung (schwarz). Aus den Diffusionskoeffizienten, dargestellt auf der y-Achse des Diagramms von Abbildung 4.64, die die Moleküle ähnlicher Größe in Lösung beschreibt, ist zu erkennen, dass der Hauptteil der Zerfallsprodukte im mittleren Massenbereich des Monomers V60 liegt oder niedermolekularer Natur (siehe Zerfallsprodukte A und B) ist. Somit konnten die aus der HPLC und FD-MS erhaltenen Werte der mittleren Molekülmassen bestätigt werden. Eine Auswahl der daraus erhaltenen, sowie der möglichen Strukturen (ohne protonierte Substrukturen) ist in Abbildung 4.65 graphisch dargestellt.

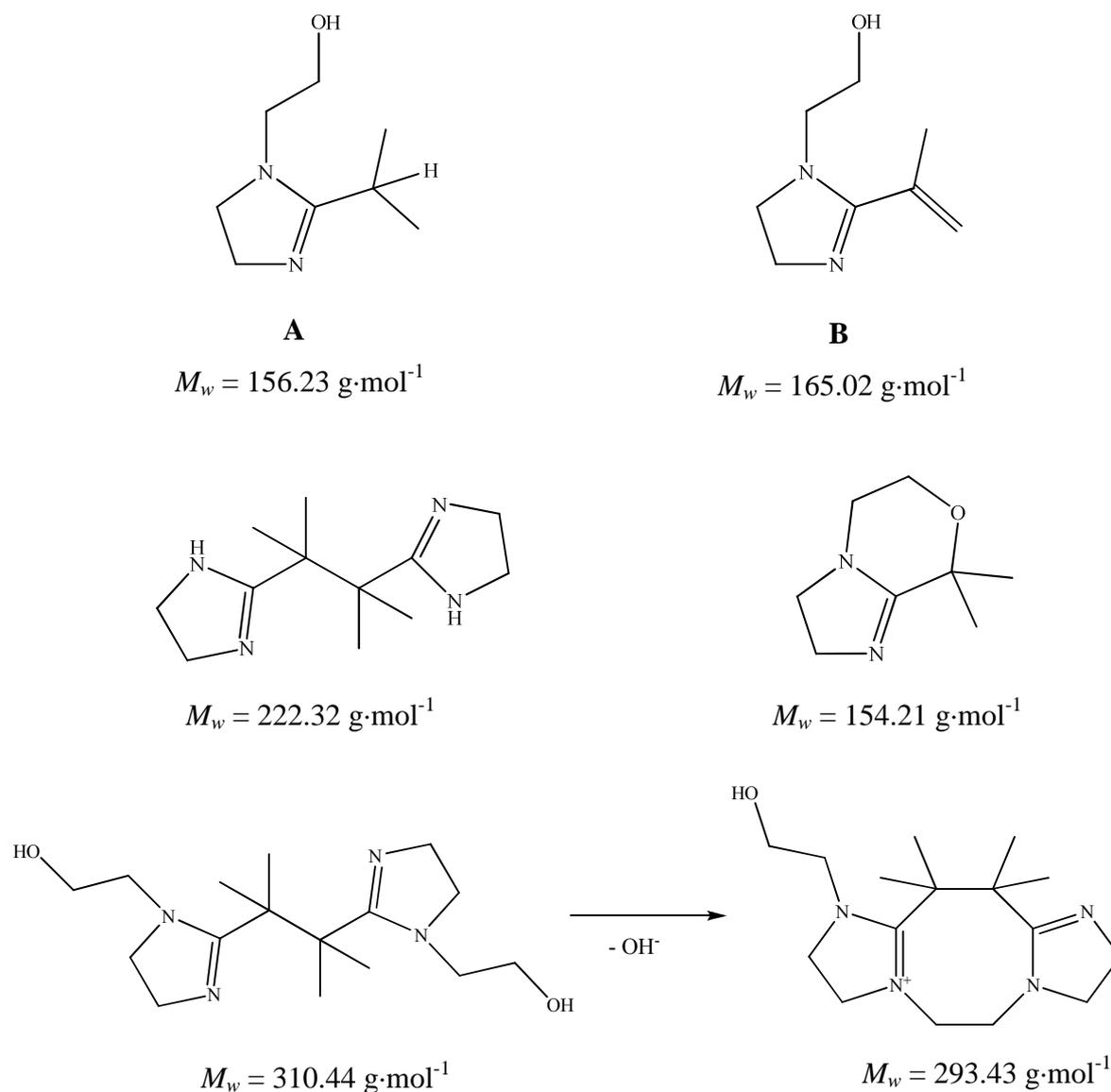


Abb. 4.65: Mögliche Strukturen der Zerfallsprodukte von V60 gemäß der HPLC-Auswertung.

Die fehlenden 40% mittleren Massen der Zerfallsprodukte, die nicht durch Diffusionsmessungen, möglicherweise aufgrund des jeweilig geringen prozentualen Anteils in der Reaktionsmischung, detektiert werden konnten, könnten zu einer Reihe weiterer Rekombinationsprodukten gehören. Mögliche oligomere Strukturen, die im Rahmen dieser Arbeit jedoch nicht weiter analysiert wurden, sind in Abbildung 4.66 dargestellt.

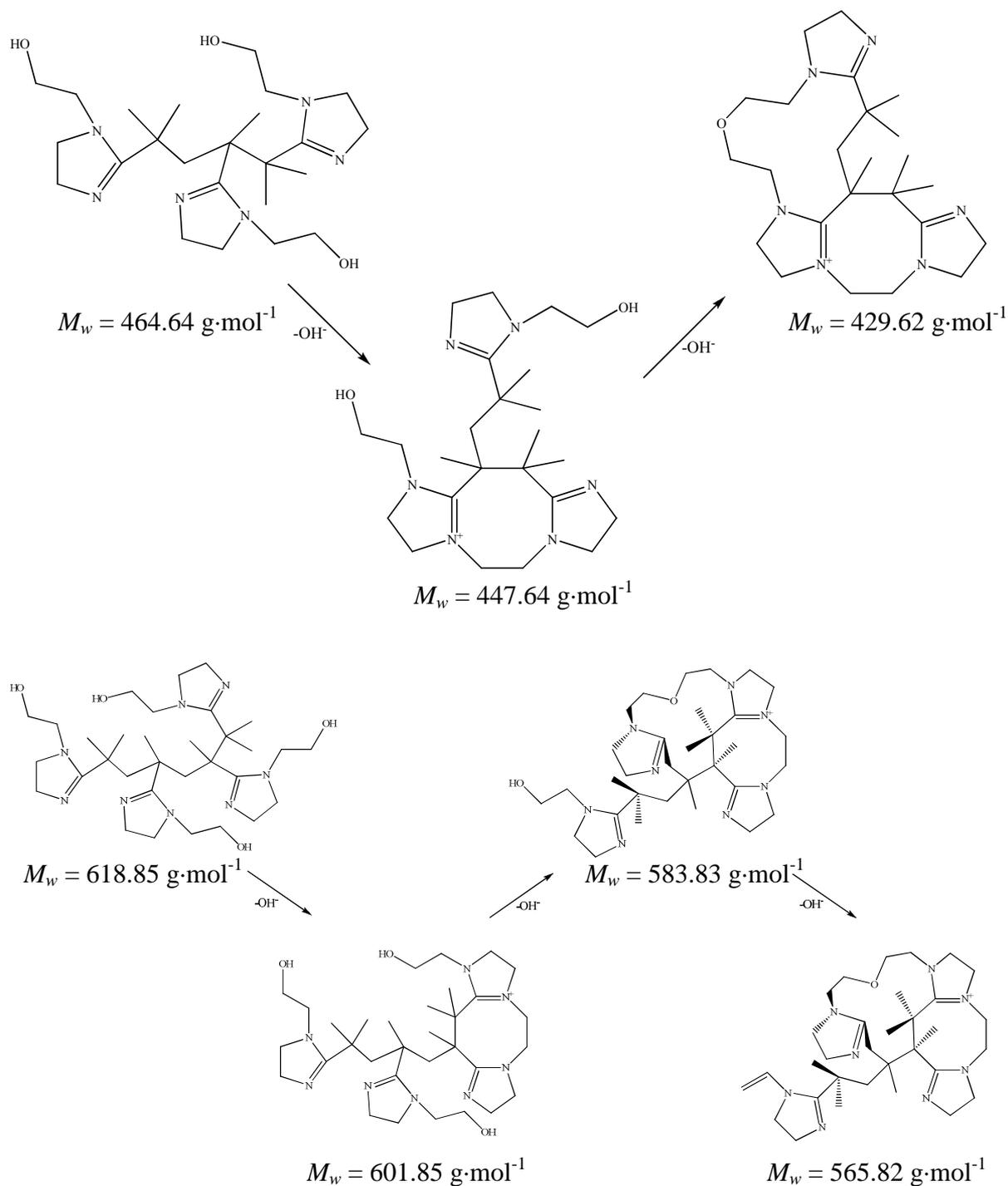


Abb. 4.66: Mögliche Strukturen der Zerfallsprodukte von V60 gemäß der HPLC-Auswertung.

Zusammenfassend kann angemerkt werden, dass die Bestrahlung des Eduktes V60 mit einer Quecksilberdampfampe nicht nur den Zerfall dessen in die verschiedenen Produkte beschleunigt, sondern auch die Zusammensetzung der Hauptprodukte nach vollständigem Umsatz verändert.

#### **4.5.2.4. pH-induzierte Zersetzung von V60**

Die Präparation der durch die pH-2.5-Einwirkung entstandenen Zerfallsprodukte des Monomers V60 erfolgte gemäß Kapitel 4.5.1.2 Durch die Auswertung der Intensitäten der Integrale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (Integrationsbereiche siehe Kapitel 5.5.2) konnte analog Kapitel 4.5.2.2 der absolute Umsatz des eingesetzten Monomers V60 bestimmt werden. Nach 25 Tagen hatte sich das gesamte V60 (100%) in die verschiedenen Zerfallsprodukte umgesetzt. Der Anteil, der an den aufgeklärten Hauptzerfallsprodukten **A** und **C** in der Reaktionsmischung vorlag, betrug sowohl nach 25 Tagen als auch nach 50 Tagen 28%. Das Verhältnis der Zusammensetzung der Hauptzerfallsprodukte **A** und **C** veränderte sich hierbei nach 50 Tagen nicht. Hauptzerfallsprodukt **A** entstand sowohl nach 25 als auch nach 50 Tagen mit einem prozentualen Anteil von 76%, Hauptzerfallsprodukt **C** mit einem Anteil von 24%.

Da sich das Edukt V60 schon nach 25 Tagen vollständig umgesetzt hatte, bestünde die Möglichkeit, dass sich während dieser Zeit das thermodynamisch günstigere Produkt gebildet hätte. Die Bildung der Oligomere wäre dann ebenfalls vollständig abgeschlossen.

Da bei den NMR-spektroskopischen Analysen nur zwei (mit einem Anteil von 30% in der Reaktionsmischung) von etwa 20 Zerfallsprodukten vollständig aufgeklärt wurden, ist es schwierig, konkrete Aussagen über mögliche stattgefundene Reaktion zu machen.

#### **4.5.3. Vergleich der Resultate, erhalten durch den über NMR erhaltenen Zersetzungsmechanismus mit den Ergebnissen der Fluoreszenzmessungen der Kapselöffnung**

Die hergestellten Kapselhüllen bestehen hauptsächlich aus dem Monomer V60, welches mit TDI zu einem Polyurethan reagiert. V60 stellt in diesem Polymer das Segment dar, welches selektiv durch einen gezielten Stimulus, wie beispielsweise Lichteinwirkung, Temperaturbehandlung oder pH-Wert Einfluss, unter Stickstoffabgabe in Radikale zerfällt. Diese Radikale sättigen sich dann durch Rekombination oder Disproportionierung wieder ab. Die Kapselhülle wird somit irreversibel zerstört. Bei den hergestellten redispergierten Miniemulsionen ist nach einem gezielten Stimulus sogleich die Zersetzung der Kapseln unter bestimmten Bedingungen mikroskopisch durch eine Farbänderung beobachtbar. Die Farbe der redispergierten Miniemulsion verändert sich von violett nach gelb-braun. In Abbildung 4.67 ist deutlich der detektierbare Unterschied zwischen einer frisch redispergierten und den bei unterschiedlichen Bedingungen behandelten Miniemulsionen dargestellt.

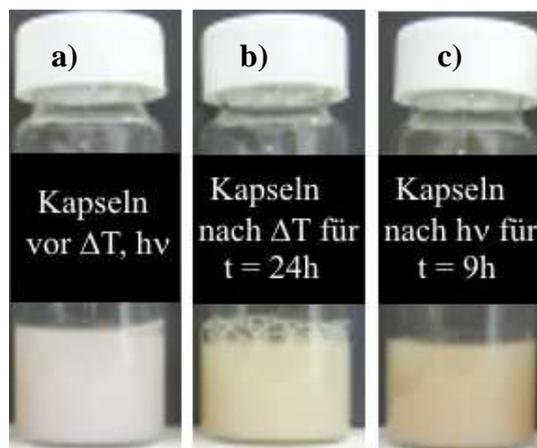


Abb. 4.67: Sichtbare Farbänderung der Miniemulsion nach unterschiedlichen Behandlungen (a) redispergierte unbehandelte, b) temperaturbehandelte (65 °C für 24 h) -, c) bestrahlte (9 h) - Miniemulsion.

Die Ergebnisse der C-H-N-Analyse von den gefriergetrockneten Miniemulsionen sind des Weiteren in Tabelle 4.11 aufgeführt.

Tabelle 4.11. C-N-H-Analyse der Polymerhülle bei unterschiedlichen Bedingungen.

Behandlung der redispergierten Miniemulsi- on	C [%]	H [%]	N [%]
keine	49.9	7.8	8.4
Temperatur (60°C - 24 Stunden)	50.5	7.8	7.5
Quecksilberdampf- lampe (9 Stunden)	51.2	7.8	7.4

Die Ergebnisse der C-N-H-Analyse zeigen Änderungen des Stickstoffanteils. Die Reduzierung des Stickstoffanteils (~1%) im Verhältnis zu den Kohlenstoff- bzw. Wasserstoffanteilen in den behandelten Miniemulsionen deutet auf die Stickstoffabgabe und somit auf eine selektive Kapselöffnung hin.

Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren des eingesetzten Polymers und der Polymere nach Temperaturbehandlung und Bestrahlung mit einer Quecksilberdampf- lampe, aufgenommen mit einem 300 MHz-NMR-Spektrometer, sind in der Abbildung 4.68 dargestellt.

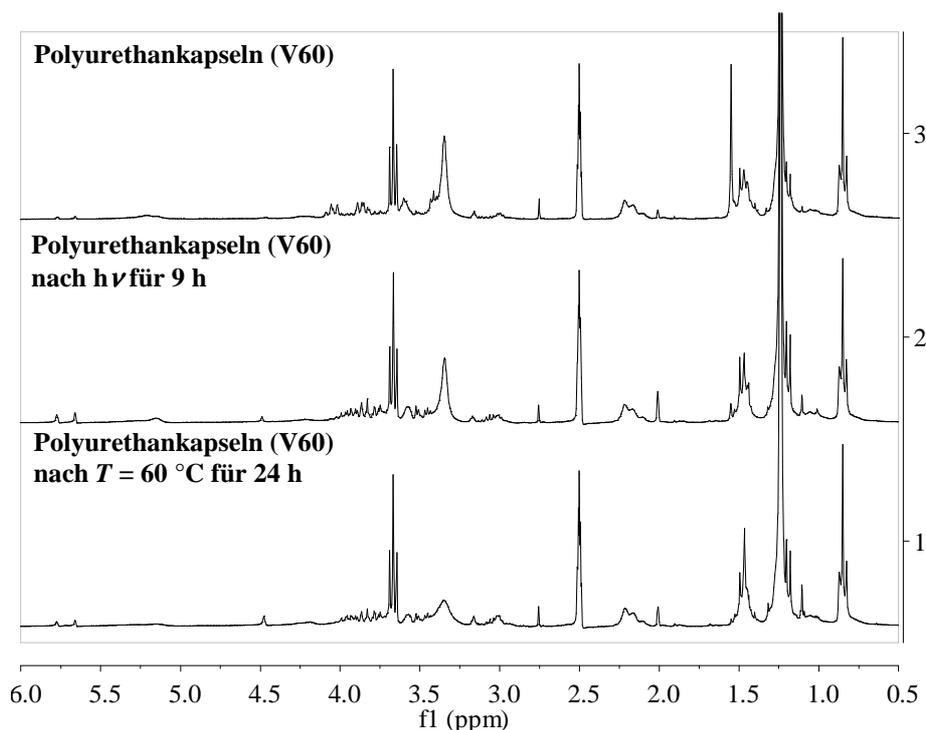
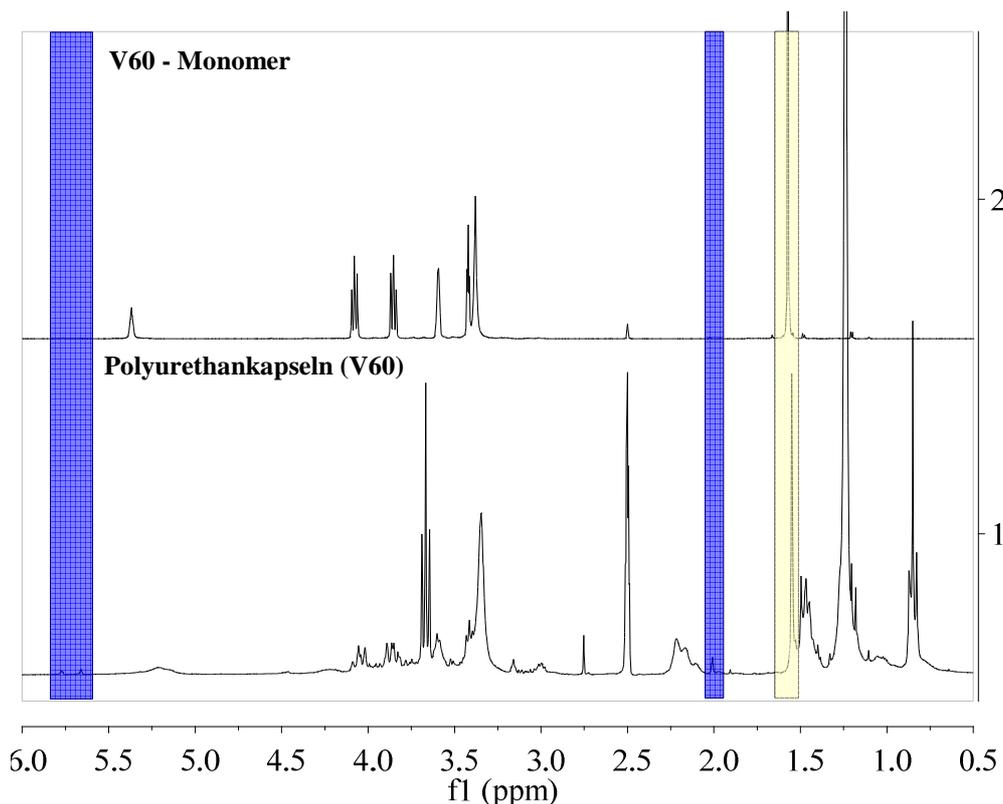


Abb. 4.68:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 289.3 K) der unterschiedlichen Polymerzerfallsprodukte nach der Temperaturbehandlung oder Bestrahlung im Vergleich mit dem eingesetzten Polymer (integriert auf  $\text{DMSO-d}_6\text{H}$ , ( $\delta = 2.51$  ppm)).

Die Charakterisierung der Polymerspektren ist sehr schwierig. Selbst das Spektrum der Polymerhüllen vor der Redispergierung, dargestellt in Abbildung 4.68, ist relativ schwer aufzuklären. Neben der komplizierten Polymerstruktur resultierend aus dem Monomer V60 und TDI (und weiteren Nebenreaktionen) ist das Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U noch zusätzlich kovalent in das Polymer eingebaut. Die wichtigen Teile des Spektrums, die für die Strukturaufklärung sowie die genauere quantitative Analysen der Zerfallsprodukte herangezogen werden sollten, sind somit verdeckt.

Werden die aufgenommenen Spektren des Polymers jedoch mit denen des Monomers V60 vor und beispielsweise nach Bestrahlung verglichen, können eindeutig die Signale sowohl der Edukte als auch der Zerfallsprodukte erkannt werden. Die Spektren des Monomers V60 und der Kapseln in Cyclohexan sind vor und nach Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe in den Abbildungen 4.69 und 4.70 dargestellt. Alle Proben wurden in  $\text{DMSO-d}_6$  gelöst.



**Abb. 4.69:** Vergleich der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren von eingesetzten Monomer V60 (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298.3 K) und dem eingesetzten Polyurethan der Kapselhülle (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 289.3 K).

In dem Spektrum in Abbildung 4.69 sind sowohl bei dem Monomer V60, als auch bei dem Polyurethan bei  $\delta = 1.59$  ppm die Signale der 12 Protonen (gelb), benachbart zu der Stickstoffdoppelbindung, klar zu erkennen. Weiterhin wurden in dem Spektrum des eingesetzten Polyurethanes schon Signale des Zerfallsproduktes bei den chemischen Verschiebungen von  $\delta = 5.77$  ppm,  $\delta = 5.66$  und  $\delta = 2.03$  (blau) gefunden. Der Grund dafür, dass das eingesetzte Polymer schon zu einem geringen Prozentsatz zerfallen ist, lag möglicherweise am Herstellungsprozess der Kapseln. Die Bildung der stabilen Tröpfchen, die vor allem aus Wasser und Monomer bestanden, wurde mittels Ultraschallbehandlung erreicht (siehe Kapitel 4.1.1). Durch die relativ hohe Intensität der Amplitude könnten so schon einige der eingesetzten Monomere irreversibel zerstört worden sein.

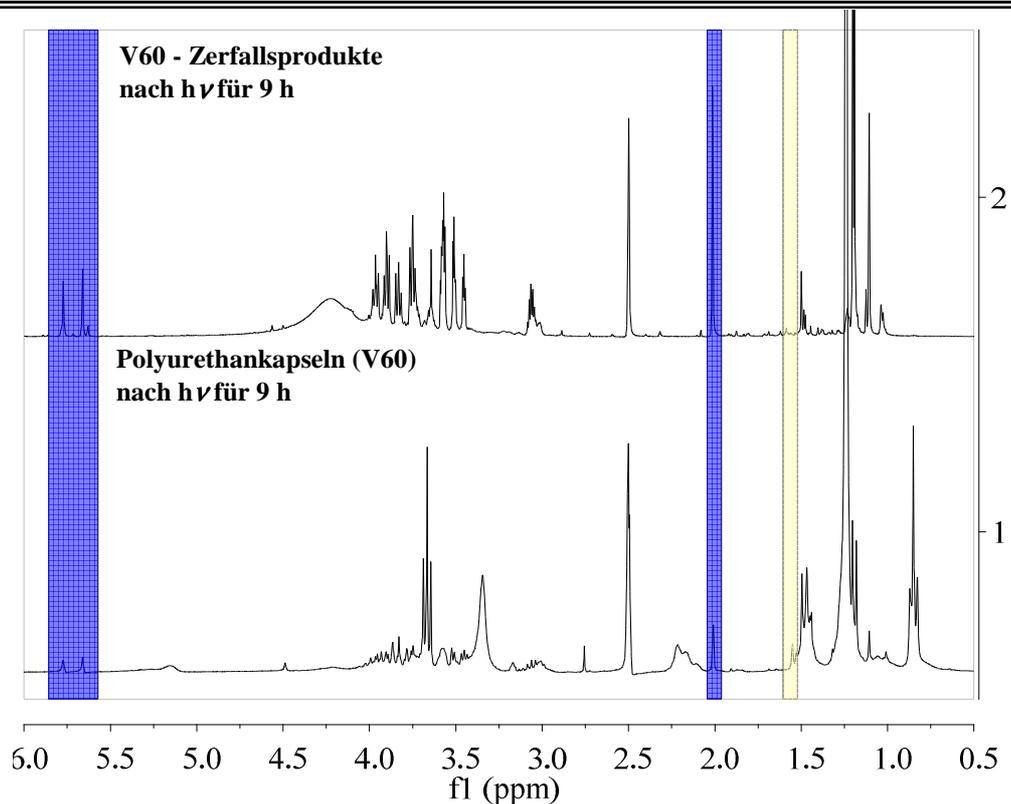


Abb. 4.70: Vergleich der aufgenommenen  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von den Zerfallsprodukten des Monomer V60 (500 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 289.3 K) und dem Polyurethan der Kapselhülle (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 289.3 K) nach 9 h Bestrahlung.

Nachdem beide Proben 9 h bestrahlt wurden, konnten die Zerfallsprodukte in den jeweiligen Spektren detektiert werden (siehe Abbildung 4.70). Die 12 Protonen des Eduktes V60 bei dem Signal  $\delta = 1.59$  ppm sind in beiden NMR-Spektren nicht mehr sichtbar, was auf einen Umsatz des V60 hinweist. Weiterhin ist in beiden Spektren klar das entstandene Zerfallsprodukt **B** erkennbar.

In Abbildung 4.71 ist abschließend noch durch TEM-Aufnahmen ein Vergleich der Kapseln vor und nach den unterschiedlichen Behandlungen gezeigt.

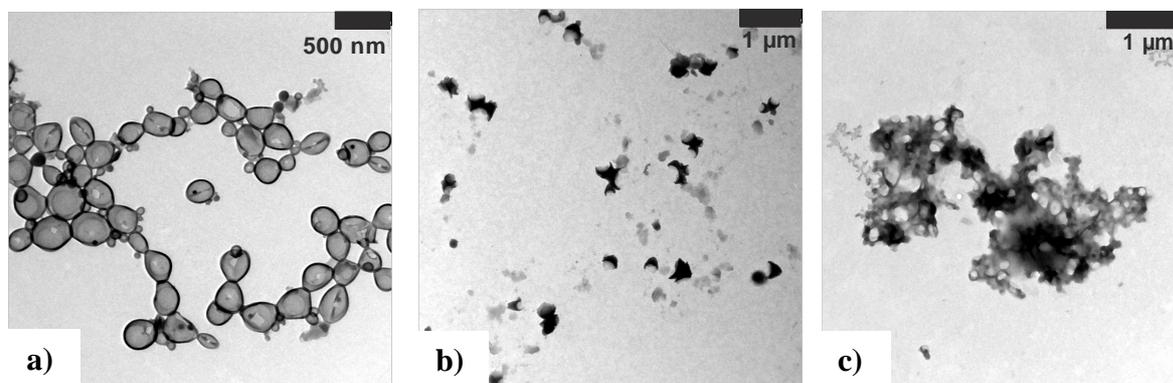


Abb. 4.71: TEM-Aufnahmen von Kapseln. a) eingesetzte redispergierte Kapseln, b) Kapseln nach Bestrahlung (9h) c) Kapseln nach Temperaturbehandlung (75 °C, 24 h).

Die für die Reaktionen eingesetzten redispergierten Kapseln liegen sehr einheitlich mit mittleren Durchmessern von 300 nm vor und besitzen eine definierte Kapselhüllenstruktur (**4.71a**). Die bestrahlten Kapseln zeigen demgegenüber eine eher partikelartige Struktur, ihre Hülle liegt zerstört deformiert vor. Die mittleren Durchmesser der zerstörten Kapseln sind laut der TEM-Auswertungen bei etwa 250 nm. Der sich kaum geänderte Kapseldurchmesser (detektiert durch das TEM) bestätigt die mittels DLS detektierten Werte (**4.71b**) (siehe Kapitel **4.4.2**). Bei der Behandlung der Kapseln mit einer Temperatur von 60 °C verläuft die Freisetzung des Farbstoffes aus den Kapseln (detektiert durch Fluoreszenzmessungen) und somit die Kapselzerstörung sehr viel langsamer. Detektiert wurden mittels TEM polymere Fetzen mit großen mittleren Durchmessern (**4.71c**).

Zusammenfassend können die Ergebnisse, die bei der Analyse der Kapseln bei den unterschiedlichen Behandlungen in Abhängigkeit der Zeit erhalten wurden, mit den Resultaten aus der NMR-spektroskopischen Analyse des Monomers V60 verglichen werden.

Die Kapselzerstörung, detektiert durch die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln, verläuft zwar langsamer als die Umsetzung des reinen Monomers V60. Dies ist jedoch nicht verwunderlich, wenn bedacht wird, dass es sich bei den Kapseln um eine polymere Struktur handelt und die NMR-spektroskopischen Studien am reinen Monomer durchgeführt wurden. Die fluoreszenzspektroskopischen Studien dienen somit für die Erörterung der realistischen Freisetzung eingebetteter hydrophiler Materialien aus dem komplexen System Kapsel unter bestimmten Bedingungen, während durch die NMR-spektroskopischen Analysen die strukturellen Änderungen am Monomer, und somit auch am Polymer aufgeklärt werden konnten.

In diesem Prototyp an Kapseln können somit diverse hydrophile Agenzien eingekapselt werden, die in definierter Zeit selektiv durch bestimmte Stimuli an dem gewünschten Zielort wieder freigesetzt werden können. Diese Tatsache eröffnet ein breites Anwendungsspektrum für gezielte Freisetzungen von hydrophilen Substanzen in sehr vielen Bereichen des alltäglichen Lebens.

#### 4.6. Darstellung Charakterisierung von Kapseln mit UV-aktiven Nitroverbindungen

Photolabile Verbindungen sind schon seit den frühen 60iger Jahren bekannt.<sup>[130-132]</sup> Die Reaktionen erfolgen hierbei unter bestimmten Mechanismen durch die Anregung verschiedenster Chromophoren (wie beispielsweise Carbonyl-, Nitro-, oder Arylgruppen).<sup>[133, 134]</sup>

Abhängig von der Wellenlänge, mit der die jeweiligen Moleküle angeregt werden, können so eine Vielfalt an individuellen Reaktionen selektiv gesteuert und kontrolliert werden.<sup>[135]</sup> Besonders fassettenreich in ihrer Anwendung sind 2-Nitrobenzolderivate, die schon seit 1970 durch Parchornik und Woodward literaturbekannt sind.<sup>[136]</sup> Durch Einstrahlung bestimmter Wellenlänge erfolgt am Molekül durch seine Labilität eine photolytische Abspaltung der Carboxylfunktion, dargestellt in Abbildung 4.72, in Abhängigkeit der Substituenten am Benzolring.

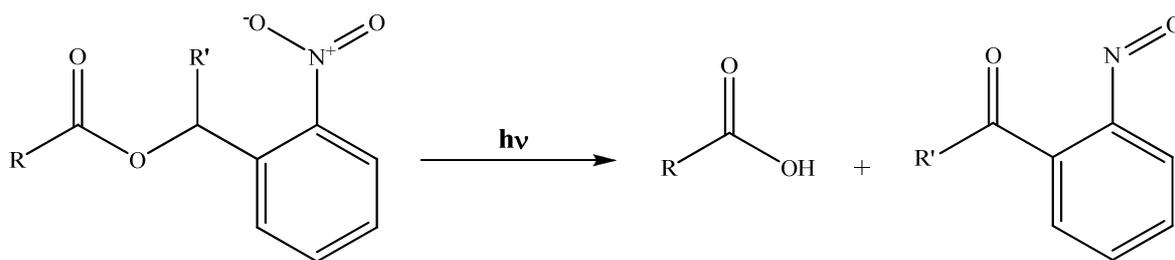


Abb. 4.72: Photolytische Abspaltung der Carboxylfunktion durch Anregung mit bestimmter Wellenlänge.

Aufgrund dieser Eigenschaften liegt es nahe, diese Art an Molekülen, welche eine selektive photolabile Stelle enthalten, als Monomere für Kapselhüllen zu verwenden. Die damit hergestellten Kapseln könnten so bei einer gezielten Bestrahlung mit der Quecksilberdampfampe durch die Photoreaktion irreversibel zerstört werden und das eingekapselte Material definiert freisetzen.

In diesem Teil der Arbeit wurde nun gezielt versucht ein solches, photolabiles Molekül zu synthetisieren. Das gebildete Molekül sollte dann anschließend als Monomer fungieren und mit dem TDI durch eine Polyaddition in inverser Miniemulsion Kapseln bilden. Die Kapseln, hergestellt nach dem Prinzip von Kapitel 4.1.1, sollten in Wasser redispergiert werden. Anschließend wurden diese Kapseln, in die zuvor der Farbstoff Sulphorhodamin SR101 eingebettet wurde, bestrahlt und die Zerstörung der Kapselhülle durch die Farbstofffreisetzung über fluoreszenzspektroskopische Messungen, analog Kapitel 4.4.2, detektiert.

#### 4.6.1. Synthese und Charakterisierung des photolabilen Monomers

Die Synthese der neuen photolabilen Nitroverbindung (4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester, 'Nitro') wurde ähnlich der Vorschrift von Bochet et al.<sup>[133]</sup> durchgeführt. Die Reaktionsgleichung ist in Abbildung 4.73 graphisch dargestellt.

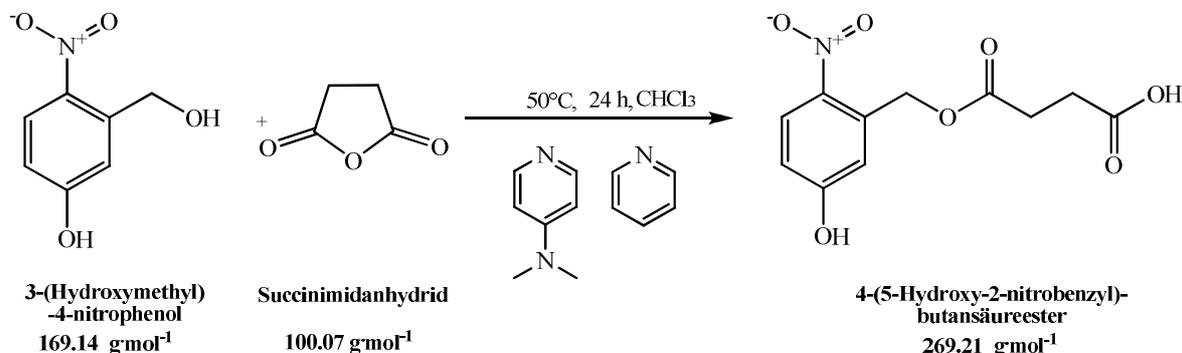


Abb.: 4.73: Reaktion zur Bildung von (4-(5-hydroxy-2-nitrobenzyl)-4-butansäureester, 'Nitro').

Es wurden zunächst die beiden Reaktionspartner 2-Nitrohydroxybenzol und Succinimidanhydrid im äquvimolaren Verhältnis, sowie N,N-(Dimethylamino)pyridin in einer Mischung aus Pyridin und Chloroform gelöst. Die Reaktionsmischung wurde dann bei 50 °C für 24 h gerührt. Anschließend wurde zu der Lösung Ethylacetat zugegeben, dann zweimal mit 10%-iger Salzsäure gewaschen und anschließend das Produkt mit Ethylacetat aus der Reaktionsmischung extrahiert. Die Ergebnisse der strukturellen Aufklärung durch die NMR-Spektroskopie sind in den Tabellen 4.12 und 4.13 aufgezeigt. Die Ausbeute bei der Synthese betrug 67%.

Tabelle 4.12: Bestimmung der H-Atome des 'Nitro'-Monomer über <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298.3 K)

H-Atome	Anzahl der H-Atomen	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität
H-1	1	8.11	d
H-2	1	6.88	m
H-3	1	5.69	s
H-4	1	7.0	m
H-5	2	5.43	s
H-6	2	2.54	dd
H-7	2	2.65	dd
H-8	1	11.67	s

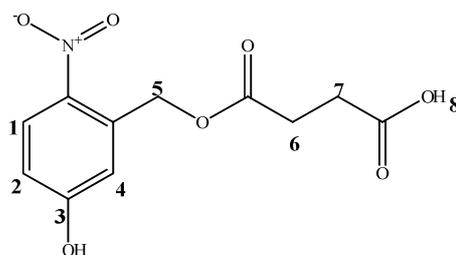
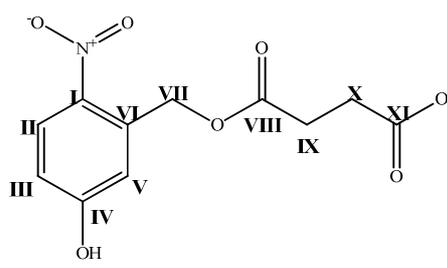


Tabelle 4.13: Bestimmung der C-Atome des 'Nitro'-Monomer über  $^{13}\text{C}$ -NMR (176 MHz, DMSO- $d_6$ , 298.3 K)

H-Atome	chemische Verschiebung $\delta$ [ppm]	Multiplizität (DEPT)
C-I	140.15	C
C-II	130.79	CH
C-III	115.25	CH
C-IV	163.54	C
C-V	114.96	CH
C-VI	137.10	C
C-VII	62.6	CH <sub>2</sub>
C-VIII	172.6	C
C-IX	29.21	CH <sub>2</sub>
C-X	29.11	CH <sub>2</sub>
C-XI	175.09	C



Von der synthetisierten photolabilen Verbindung wurden Lösungen mit destilliertem Wasser (pH 8, eingestellt mit 0.1 M Natronlauge) in einer molaren Konzentration von  $2.125 \cdot 10^{-4}$  mol hergestellt. Anschließend wurde ein Teil der Lösung mit einer Quecksilberdampflampe für einen bestimmten Zeitraum bestrahlt. Der andere Teil diente als Referenzprobe und wurde bei 25°C gerührt. Ziel war es, die vermutete Spaltung des Moleküls durch Bestrahlung mit einer Quecksilberdampflampe, dargestellt in Abbildung 4.74, zu detektieren.

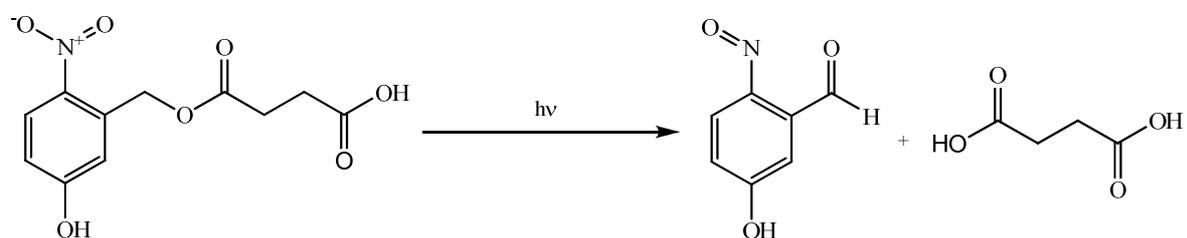
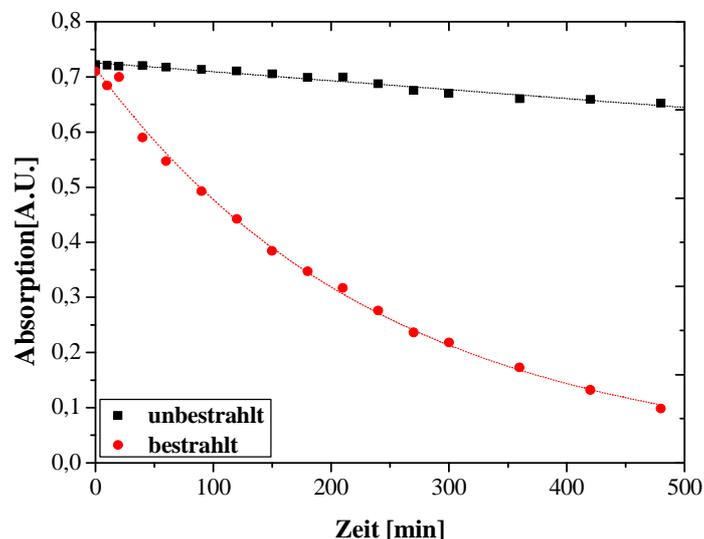


Abb. 4.74: Vermutete Spaltung des synthetisierten 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester.

Nach bestimmten Zeitabständen wurden Proben entnommen und UV-VIS-spektrometrische Messungen durchgeführt. Der Vergleich zwischen bestrahlter und nicht bestrahlter Probe bei einer Wellenlänge von 398.8 nm ist in Abbildung 4.75 graphisch dargestellt.



**Abb. 4.75:** Vergleich zwischen der Absorption des bestrahlten und des unbestrahlten 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester in Abhängigkeit der Zeit. Detektiert wurde bei einer Wellenlänge von 398.8 nm.

Abbildung 4.75 zeigt deutlich eine Abnahme der Absorption bei einer Wellenlänge von 398.8 nm bei Bestrahlung. Dies deutet auf eine zeitabhängige Spaltung des Moleküls hin. Eine komplette Spaltung des Moleküls ist somit nach etwa 480 min erfolgt. Bei der unbehandelten Probe wird diese Spaltung nur gering beobachtet, die Absorption der Wellenlänge ist nach 480 min noch im Bereich der Ausgangsabsorption (Abfall der Absorption nur um etwa 2%).

#### 4.6.2. Darstellung der Kapseln

Es wurden nach der Vorschrift aus Kapitel 5.2.6 Nanokapselpaare mit unterschiedlichem wässrigem Kern durch die Polyaddition in inverser Miniemulsion hergestellt. Die zuvor synthetisierte photolabile 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester ('Nitro') diente jetzt als Reaktionspartner des TDI. Das Monomer und Natriumchlorid, gelöst in destilliertem Wasser wurden in eine kontinuierliche Phase, bestehend aus Lubrizol®U gelöst in Cyclohexan, emulgiert, und anschließend durch Ultraschallbehandlung miniemulgiert. Das TDI, gelöst in Cyclohexan, wurde dann tropfenweise zur Miniemulsion gegeben, um die Reaktion durchzuführen und die Kapseln zu erzeugen. Der postulierte Herstellungsmechanismus und das in den jeweiligen Kapselhüllen enthaltene Hauptstrukturelement sind in Abbildung 4.76 dargestellt.

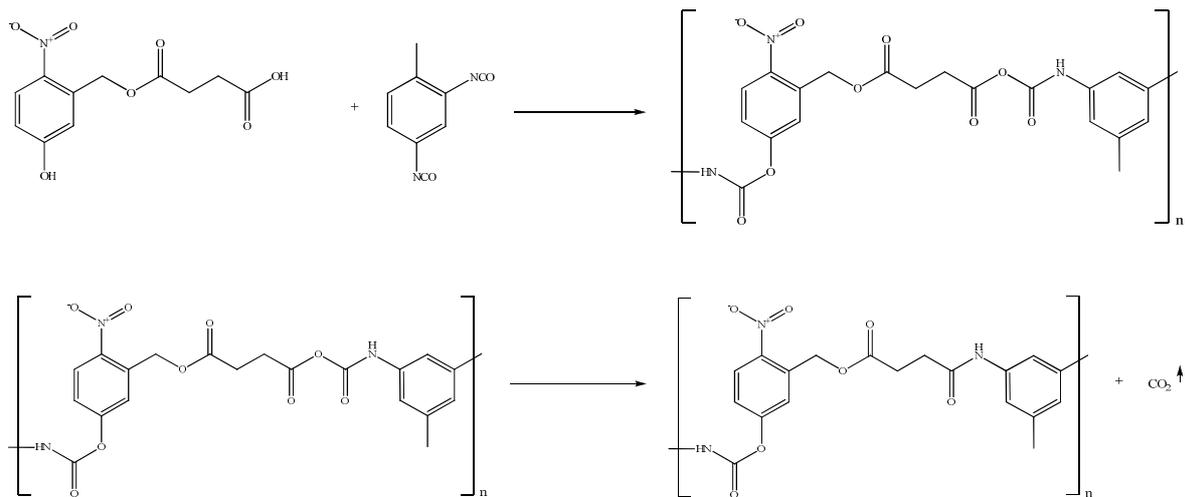


Abb. 4.76: Postulierter Mechanismus der Polyaddition.<sup>[137]</sup>

Wie aus Abbildung 4.76 deutlich hervorgeht, bildet sich bei der Polyaddition zwischen der 'Nitro'-Verbindung und dem TDI zuerst ein vermutlich instabiles Zwischenprodukt, welches dann unter Kohlenstoffdioxidabgabe zu einer sehr stabilen Amidbindung zerfällt.<sup>[137]</sup> Die gebildete Kapselhülle besteht somit aus einem Gemisch aus Urethan- (Hydroxygruppen des 'Nitro' mit TDI), Harnstoff- (durch die Reaktion sowohl des Lubrizol<sup>®</sup>U als auch von Wasser mit dem TDI) und Amideinheiten. Die hergestellten Kapseln wurden in einer wässrigen SDS-Lösung redispersiert. In Abbildung 4.77 sind sowohl die Kapseln, synthetisiert in Cyclohexan, als auch die in der wässrigen Tensid-Lösung redispersierten Kapseln dargestellt.

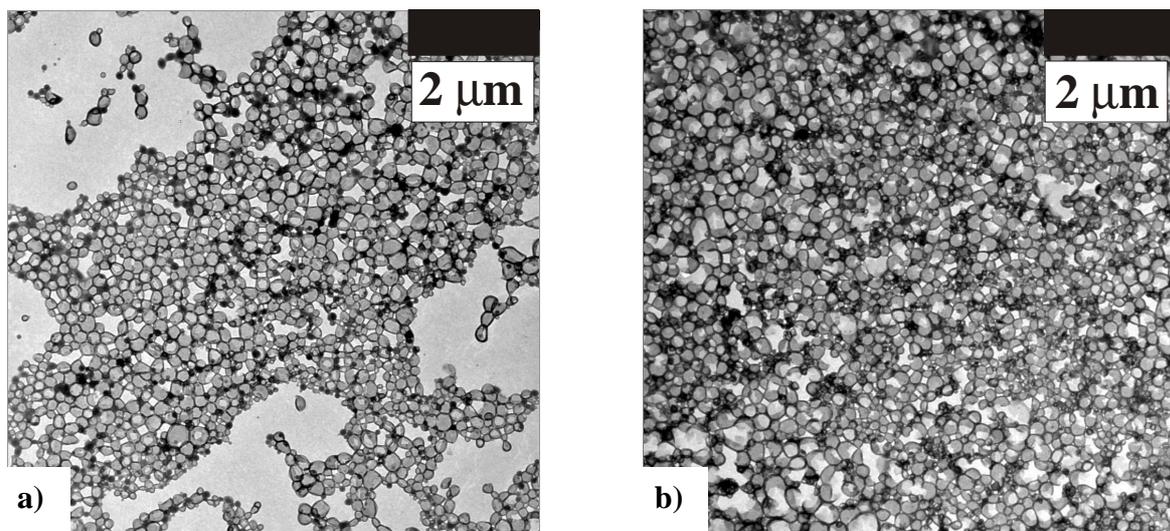


Abb. 4.77: TEM-Aufnahmen von den mit 'Nitro' und TDI hergestellten Kapseln a) in Cyclohexan und b) redispersiert in wässrige Tensid-Lösung.

Die mittleren Kapseldurchmesser betragen bei den hergestellten Kapseln in Cyclohexan etwa 270 nm und ihre Polydispersität lag bei 0.2, was bei inversen Miniemulsionen auf eine relativ enge Verteilung hinweist. Die Redispergierung der Kapseln in ein wässriges Medium konnte durch die geeignete Wahl der Parameter, siehe Kapitel 5.6.2, annähernd ohne Zerstörung der hergestellten Kapseln erfolgen (siehe Abbildung 4.77b).

#### 4.6.3. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

Um das selektive Öffnen der Kapseln zu detektieren, wurde analog des Prinzips aus Kapitel 4.4.2.4 die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln bei Bestrahlung dieser mit einer Quecksilberdampflampe ermittelt. Es wurden hierbei zwei unterschiedliche Kapseln mit den Monomeren 'Nitro' und TDI hergestellt. Zum einen enthielten die Kapseln als Kernmaterial eine wässrige Sulphorhodamin SR101-Lösung (2 mmol) (Nitro-F), und zum anderen Wasser (Nitro-W). Die Kapseln wurden dann je nach Kernmaterial in wässrige SDS-Lösung (Nitro-F) und in wässrige SDS-Sulphorhodamin SR101-Lösung (Nitro-W) redispergiert. Es erfolgten anschließend die Freisetzungsversuche durch Bestrahlung der Kapseln für 6 h. Als Kontrollexperiment diente dabei das Kapselpaar (Nitro-F/W), welches während dieser Zeit nicht bestrahlt wurde.

Die Einkapselungseffizienz, berechnet nach Gleichung 4.1 aus Kapitel 4.3.3 ( $I_F$  stellte hierbei die detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Proben (Nitro-F) dar und  $I_W$  die detektierte Fluoreszenzintensität des Überstandes der Referenz (Nitro-W)) lag bei den hergestellten Kapseln bei 85%. Bei der Berechnung der Farbstofffreisetzung wurde ermittelt, dass sich selbst nach 6 h kein Farbstoff aus den Kapseln freigesetzt hatte. Der Prozentanteil der freigesetzten Menge an Farbstoff blieb über die gesamte Reaktion unter 3% und war vergleichbar mit dem Kontrollexperiment (unbestrahlte Probe), bei dem nur etwa 1% Farbstofffreisetzung stattfand. Die Kapseln öffneten sich so gemäß den Fluoreszenzmessungen an den vermuteten Stellen nicht selektiv.

Es wurden nun TEM-Aufnahmen von den Kapseln nach der Bestrahlung aufgenommen (siehe Abbildung 4.78), um zu untersuchen, ob die Kapseln noch intakt waren.

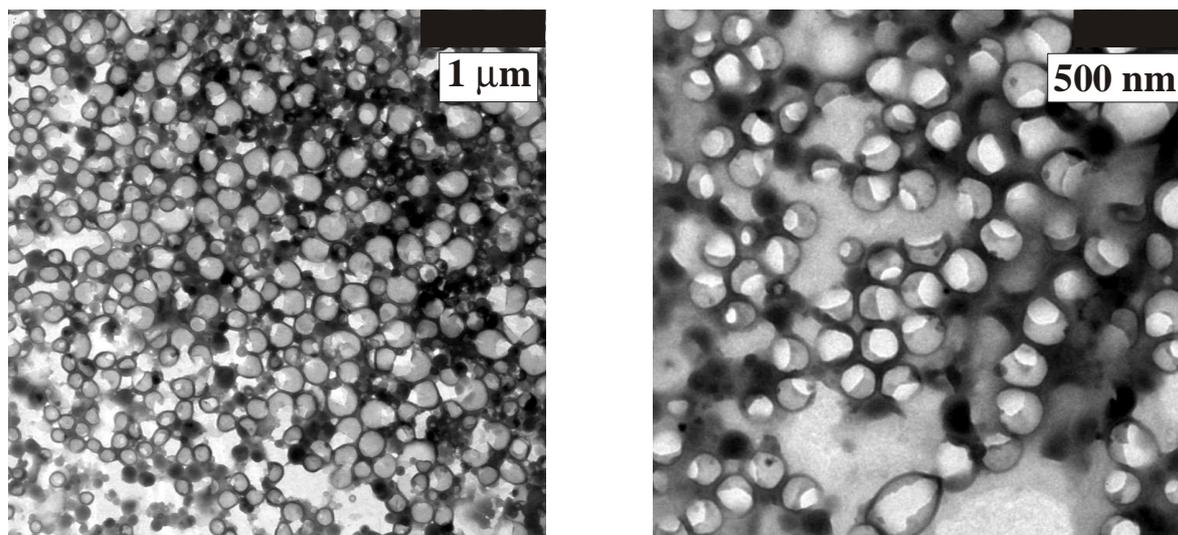


Abb. 4.78: TEM-Aufnahmen von Nanokapseln hergestellt aus 'Nitro' und TDI nach 6 h Bestrahlung mit einer Quecksilberdampfampe.

Die TEM-Aufnahmen aus Abbildung 4.78 weisen kaum zerstörte Kapseln auf. Die Kapseln sind teilweise leicht deformiert und der PDI hat bei den DLS-Messungen von 0.2 auf 0.3 zugenommen. Die Kapseln zeigen jedoch noch deutlich eine intakte Hülle, so dass die Fluoreszenzmessungen bestätigt werden konnten.

Um zu beweisen, dass die Kapselstruktur und somit auch das Polymer nach der Bestrahlung noch intakt vorliegen, wurden  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von den zuvor gefriergetrockneten Kapseln gelöst in  $\text{DMSO-d}_6$  aufgenommen. Die Spektren sind in Abbildung 4.79 dargestellt.

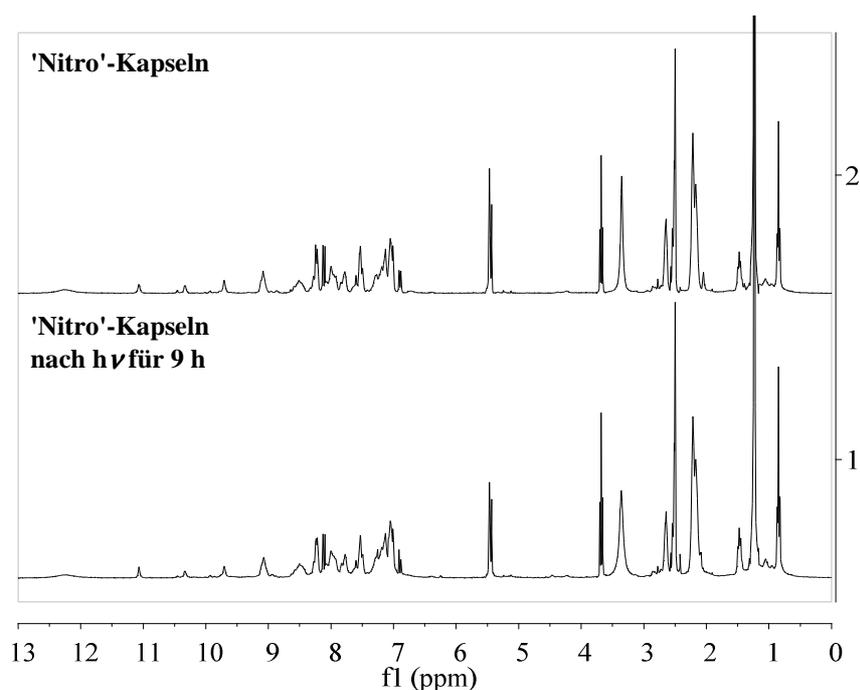


Abb. 4.79:  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K) vor und nach Bestrahlung von den Kapseln hergestellt mit Nitro und TDI in Cyclohexan (integriert auf  $\text{DMSO-d}_6\text{H}$ , ( $\delta = 2.51$  ppm)).

Die Spektren von Abbildung **4.79** deuten ebenfalls darauf hin, dass sich die Struktur des Polymers nicht verändert hat. Es wird vermutet, dass sich durch die Säuregruppe, die in dem synthetisierten Monomer enthalten ist, zuerst, wie schon in Abbildung **4.76** beschrieben, die instabile Zwischenstufe gebildet hat, die dann zu einer Amidbindung wird.

Die aus diesem Monomer hergestellten Kapseln bestehen so aus Amidteileinheiten und besitzen dadurch eine sehr stabile Hülle, die selbst unter Extrembedingungen nicht zerstört werden kann. Eingesetzt werden könnte diese Art von Kapseln beispielsweise als Schutzhülle für hydrophile lichtempfindliche Substanzen.



## 5. Experimenteller Teil

In diesem Kapitel werden die Synthese der untersuchten Nanopartikel und deren Analyseparameter beschrieben. Durch eine Polyaddition in inverser Miniemulsion wurden hierbei Polyharnstoff - sowie Polyurethan/-harnstoffnanokapseln aus unterschiedlich reaktiven hydrophilen Diolen/Diaminen, aus dem hydrophilen Monomer 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (V60) und aus einer zuvor synthetisierten Nitroverbindung (4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester) mit dem Quervernetzer Toluol-2,4-diisocyanat (TDI) hergestellt. Des Weiteren werden die angewendeten Parameter bei den entsprechenden Freisetzungskinetiken, selektiv gesteuert durch pH-Wert-Änderung, Bestrahlung oder durch Temperatureinfluss, erläutert.

### 5.1. Darstellung und Charakterisierung von Nanokapseln in inverser Miniemulsion

#### 5.1.1. Verwendete Chemikalien

##### Hydrophile Monomere:

- 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (V60, WAKO)
- L+-Alaninamidhydrochlorid (AHC, 95%, Aldrich)
- 1,3-Dihydroxyaceton (DHA, Acros),
- Harnstoff (HS, Riedel de-Häen)
- Hexamethyldiamin (HMDA, 98%, Aldrich)
- 1,6-Hexandiol (HDIol, 99%, Aldrich)
- 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester (Nitro)
- L+-Milchsäure (MS, 98%, Aldrich)

##### Hydrophobes Monomer:

- Toluol-2,4-diisocyanat (TDI, 98%, Aldrich)

##### Lösungsmittel:

- Cyclohexan (HPLC-Grad, Aldrich)
- destilliertes Wasser
- phosphat-gepufferte Salzlösung (PBS-Puffer bestehend aus 137 mM Natriumchlorid, 2.7 mM Kaliumchlorid, 12 mM Gesamtphosphat (in Form von  $\text{PO}_4^{3-}$  und  $\text{HPO}_4^{2-}$ ), 0.15 M, pH 7.4)

**Tenside:**

- Lubrizol<sup>®</sup>U (Polyisobutylen succinimidpentamin,  $M_W = 384 - 875 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ , bestimmt durch GPC, HLB-Wert  $< 7$ , welches 50:50 Gew./Gew.-% Mineralöl als Lösungsmittel beinhaltet, Lubrizol, Frankreich)
- Natriumdodecylsulfat (SDS, 99%, Merck)
- Poly-[(ethylen-*co*-butylen)-*b*-ethylenoxid] (P(E/B-*b*-EO)), hergestellt durch anionische Polymerisation und bestehend aus einem Poly(ethylen-*co*-butylen)-block ( $M_W = 3700 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) und einem Poly(ethylenoxid)-block ( $M_W = 5600 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ); bestimmt durch NMR

**Farbstoffe:**

- Fluoreszein (freie Säure, Riedel-de Häen)
- Sulphorhodamin SR101 (SR101, Farbstoffinhalt ~95%, Sigma)

**Sonstiges:**

- Natriumchlorid (NaCl, Fluka)

**5.1.2. Synthese der Kapseln in inverser Miniemulsion und deren anschließende Redispersierung in eine wässrige Phase**

Die Synthese aller Polymerkapseln erfolgte durch eine Polyaddition in inverser Miniemulsion, deren Vorschrift im Folgenden allgemein dargestellt wird. Die abweichenden Parameter sind in den jeweiligen zugehörigen Kapiteln beschrieben:

In einem 30 mL Schraubdeckelglas wurde die disperse Phase (DP), bestehend aus einem hydrophilen difunktionellen Monomer und eventuell Salz gelöst in 0.75 g Wasser oder Puffer, vorgelegt. Die kontinuierliche Phase (KP) wurde in einem zweiten Schraubdeckelglas vorbereitet, indem Tensid in 6.0 g Cyclohexan gelöst wurde. Die Lösungen wurden vereinigt, verschlossen und für 1 h bei Raumtemperatur (RT) mittels Magnetrührer voremulgiert. Anschließend wurde die entstandene Makroemulsion unter Eiskühlung (um der Cyclohexanverdampfung vorzubeugen) durch Ultraschallbehandlung bei einer Amplitude von 70% für 180 s (Branson Sonifier W450 digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm) miniemulgiert. Eine definierte Menge an dem Toluol-2,4-diisocyanat (TDI) gelöst in 4.0 g Cyclohexan wurde darauf folgend tropfenweise innerhalb von 10 min zu der Miniemulsion gegeben. Die Polymerisation zu Kapseln erfolgte bei 25 °C.

Die Polyharnstoffkapseln in Cyclohexan wurden in ein wässriges Medium überführt, indem 1.0 g der hergestellten Nanokapseln in Cyclohexan in 5.0 g einer wässrigen SDS-Lösung

(0.02 mol·L<sup>-1</sup>) durch Ultraschallbehandlung dispergiert wurden. Unter Rühren der Dispersion wurde das Cyclohexan aus der Reaktionsmischung verdampft.

### 5.1.3. Charakterisierung der Kapseln

#### *Bestimmung der Teilchengrößen- und der Teilchengrößenverteilung der Kapseldispersionen (DLS)*

Die mittlere Teilchengröße und die Teilchengrößenverteilung der resultierenden Polymerkapseln wurden über die dynamische Lichtstreuung (DLS) mit einem Zeta Nanosizer (Nano-ZS ZEN 360, Malvern Instruments) bestimmt. Dieser war mit einem Detektor ausgestattet, der die Intensität des gestreuten Lichtes bei einem Winkel von 173° zum einfallenden Strahl misst. Alle Messungen wurden bei 25 °C durchgeführt.

Zur Bestimmung der Teilchendurchmesser und der Größenverteilung von organischen Systemen wurden in eine Glasküvette 1.5 mL Cyclohexan und 5 µL der jeweiligen inversen Miniemulsion gegeben. Es wurden dann jeweils zwei Einzelmessungen zweier verschiedener Proben mit 12 Messdurchläufen getätigt.

Die Bestimmung der Teilchengröße bzw. der Verteilung der ins Wasser transferierten polymeren Kapseln erfolgte, indem zuerst eine Kunststoffküvette mit 1.5 mL destilliertem Wasser und 10 µL der jeweiligen redispergierten Kapseln befüllt wurde. Es wurden dann jeweils zwei Einzelmessungen zweier verschiedener Proben mit 15 Messdurchläufen durchgeführt.

#### *Bestimmung der Morphologie der hergestellten Kapseln (TEM)*

Die TEM-Aufnahmen wurden an einem EM 400 Elektronenmikroskop (Phillips) bei einer Beschleunigungsspannung von 80 kV durchgeführt. Dazu wurden etwa 5 µL der inversen Miniemulsion mit 2 mL Cyclohexan versetzt. 3 µL wurden entnommen, auf ein mit Kohle beschichtetes TEM-Netzchen aus Kupfer (400 mesh, Kupfergrid) gegeben, über Nacht an Luft getrocknet und anschließend untersucht. Bei der Herstellung der Proben für die ins Wasser überführten Miniemulsionen wurden zu etwa 5 µL der Probe 4 mL destilliertes Wasser gegeben. Es wurden dann 3 µL entnommen und auf ein Kupfergrid aufgetragen. Dieses wurde ebenfalls über Nacht getrocknet und anschließend untersucht.

Bestimmt wurden durch die Transmissionselektronenmikroskopie die Kapselmorphologie, der mittlere Kapseldurchmesser und die durchschnittliche Kapselhüllendicke. Aus jeder herge-

stellten Miniemulsion wurden dazu fünf TEM-Aufnahmen untersucht, die nicht weniger als 100 Nanokapseln enthielten. Aus den ausgezählten Durchmesser und Dicken ergab sich so der jeweilige Mittelwert.

### ***Bestimmung der thermischen Eigenschaften der Nanokapseln (DSC)***

Die Glasübergangstemperaturen der Kapseln wurden über die dynamische Differentialkalorimetrie bestimmt. Die gefriergetrockneten Kapseldispersionen wurden in einem DSC7 (Perkin-Elmer TGA) bei einer Heizrate von  $20\text{ °C}\cdot\text{min}^{-1}$  von  $-110\text{ °C}$  -  $0\text{ °C}$ , und einem konstanten Stickstofffluss von  $20.0\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  aufgeheizt und anschließend wieder abgekühlt. Die Auswertung der Proben erfolgte unter Berücksichtigung der 2. Heizrate.

### ***Bestimmung der Grenzflächenspannung bei den Kapseldispersionen***

Grenzflächenspannungsmessungen wurden an einem Spinning Drop-Tensiometer SVT 20N (DataPhysics, Germany) durchgeführt, dessen Prinzip auf der Theorie von Vonnegut basiert.<sup>[138]</sup>

Die Bestimmung der Grenzflächenspannungen erfolgte, indem die eine Glasskapillare mit den zwei zu untersuchenden Flüssigkeiten befüllt wurde. Hierbei betrug die Menge der jeweiligen kontinuierlichen Phase (z.B. Wasser) 1.2 g und die der dispersen Phase (z.B. Miniemulsion) 0.012 g. Die Kapillare wurde horizontal in die Messapparatur eingesetzt und innerhalb von 10 min bei einer Rotation von 6000-8000 rpm ins Gleichgewicht gebracht, so dass ein makroskopischer Tropfen der dispersen Phase in der Rotationsachse erschien. Alle Messungen wurden bei  $20\text{ °C}$  durchgeführt, fünfmal wiederholt und daraus ein Mittelwert errechnet.

## **5.2. Darstellung und Charakterisierung von Polyharnstoffnanokapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat**

### **5.2.1. Synthesevorschrift der Polyharnstoffkapseln aus Hexamethyldiamin und Toluol-2,4-diisocyanat**

Die Synthese der Kapseln erfolgte nach der Grundvorschrift von Kapitel 5.1.2. Neben 0.750 g PBS-Puffer (0.15 M, pH 7.4) bestand die disperse Phase aus HMDA in verschiedenen Einwaagen (siehe Kapitel 4.2.1, Tabelle 4.1). Die kontinuierliche Phase enthielt Cyclohexan und

unterschiedliche Einwaagen an Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U (siehe Kapitel 4.2.2, Abbildung 4.7). Anschließend wurde eine definierte Menge an TDI (siehe Kapitel 4.2.1, Tabelle 4.1), gelöst in 4.0 g Cyclohexan zu der Miniemulsion gegeben. Die Polymerisation zu Polyharnstoffkapseln fand bei 25 °C innerhalb 24 h statt.

### **5.2.2. Überführung der Polyharnstoffkapseln in ein wässriges Medium - Redispergierung**

Die Kapseln wurden analog Kapitel 5.1.2 in ein wässriges Tensidmedium überführt. Dies geschah unter Eiskühlung bei einer Ultraschallbehandlung für 60 s mit einer Amplitude von 70% (10 s Puls, 5 s Pause; Branson sonifier W450 digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm). Das Cyclohexan wurde aus der Reaktionsmischung verdampft, indem die Probe bei 70 °C für 30 min gerührt wurde, danach wurde die Probe mit destilliertem Wasser auf 5.0 g aufgefüllt.

### **5.2.3. Charakterisierung der Polymerbildung durch FT-IR-Spektroskopie**

FT-IR-Messungen wurden durchgeführt, um zum einen die Reaktionskinetik der Polyaddition und zum anderen die Polymerbildung zu erörtern. Dazu wurden die Proben der Kapseldispersionen in Cyclohexan als auch die Proben der in wässriger Tensidlösung redispergierten Kapseln für 48 h bei -60 °C unter reduziertem Druck gefriergetrocknet. Jeweils ca. 2-3 mg dieser Proben wurden mit KBr zu einem Pressling verarbeitet und ein Spektrum im Bereich von 4000  $\text{cm}^{-1}$  bis 400  $\text{cm}^{-1}$  mit einem IR-Spektrometer (FT-IR 113v Brucker Spektrophotometers) aufgenommen. Dieses Spektrometer ist ausgestattet mit einem DTGS Detektor, welcher 100 Signale zu einem Scan mittelt, und eine Auflösung von 2  $\text{cm}^{-1}$  besitzt.

### **5.2.4. Bestimmung der bei der Polyaddition verbrauchten Menge an Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U**

Die bei der Polyaddition verbrauchte Menge an Lubrizol<sup>®</sup>U (Tensid) und die sich umgesetzte Menge an TDI wurden aus den GPC-Messungen berechnet. Es wurden die in Kapitel 4.2.4 aufgeführten unterschiedlichen Zusammensetzungen an Kapseldispersionen untersucht.

Die Messungen wurden mit einem GPC-Gerät bestehend aus einer Spectra System P2000 Pumpe (Dionex), einem Agilent 1100 Autosampler, und zwei Detektoren (Shodex Differential Refractometer RI-71 und Knauer UV) durchgeführt. Die Trennung erfolgte in Chloroform

mit einer Flussrate von  $1 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  durch zwei SVD-Säulen (PSS, Mixed-Bed Linear M, PSS, Mainz, Deutschland) mit einer Porengröße von  $5 \mu\text{m}$ .

Die inversen Kapseldispersionen wurden zentrifugiert ( $14000 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ , 40 min,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ), der Kapselrückstand abgetrennt und der Rückstand an unverbrauchten Mengen an Lubrizol<sup>®</sup>U bzw. TDI im resultierenden Überstand ermittelt. Hierzu wurden Kalibriergeraden mit definierten Mengen an Lubrizol<sup>®</sup>U bzw. TDI gelöst in Cyclohexan als Referenz angefertigt. Von den Lösungen wurde je 1 mL in die Säule eingespritzt. Die Trennung in der GPC-Säule erfolgte bei den Kalibrierproben und bei den zu untersuchenden Proben in Chloroform. Durch die Integration der Fläche unter den jeweiligen GPC-Kurven der Proben, konnten so die nicht abreagierte Konzentration an Lubrizol<sup>®</sup>U bzw. TDI Konzentrationen der Proben ermittelt werden.

### **5.2.5. Einkapselung von wasserlöslichen bzw. in wässriger Lösung dispergierten Material**

#### *Einkapselung des Fluoreszenzfarbstoffes Fluoreszein*

Es wurden gemäß Kapitel 5.1.2 Polyharnstoffkapseln aus 1,6-Diaminohexan und Toluol-2,4-diisocyanat mit einem fluoreszierenden Kern synthetisiert und redispersiert. Das Fluoreszein ( $7.5\cdot 10^{-5} \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) wurde mit dem Monomer HMDA in dem PBS-Puffer (0.15 M, pH 7.4) gelöst, bevor die Lösung mit der organischen Phase vermischt und voremulgiert wurde. Durch die Anwesenheit von Ionen in dem PBS-Puffer wurde die freie Säure zum Teil in das Salz überführt und somit die Wasserlöslichkeit des Fluoreszeins entscheidend verbessert. Die unterschiedlichen Ansätze sind in Kapitel 4.2.5, Tabelle 4.2, aufgeführt.

Die Intensität des nicht in den Kapseln eingeschlossenen Fluoreszenzfarbstoffes wurde mittels eines Fluoreszenzspektrometers (FluoroMax-3 Spektrofluorometer, HORIBA Jobin Yvon, Inc.) bestimmt. Dafür wurden 3 mL der wässrigen Kapseldispersionen zentrifugiert ( $14000 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ , 30 min,  $25 \text{ }^\circ\text{C}$ ) und der Kapselrückstand vom wässrigen Überstand abgetrennt. Anschließend wurden Fluoreszenzspektren von den Überständen aufgenommen. Die Anregungswellenlänge betrug hierbei 490 nm, die Emission wurde bei einer Wellenlänge von 520 nm detektiert. Es wurde eine Kalibrierungskurve mit verschiedenen Fluoreszenzintensitäten von definierten Konzentrationen gelöst in wässriger SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , pH 7.0) aufgenommen. Die eingekapselte Fluoreszeinkonzentration konnte aus der Differenz der Flu-

oreszenzintensitäten zwischen der Kalibrationskurve und den gemessenen Proben berechnet werden.

### ***Aufnahme von Polyharnstoffkapseln in HeLa-Zellen***

Die Fähigkeit der Zellen Kapseln aufzunehmen, wurde nach einer Inkubationszeit von 24 h erörtert. Durchgeführt wurde dieses Experiment von Julia Schmitz-Winke. Für die Inkubation wurden am Tag 1 HeLa-Zellen mit einer Dichte von circa 50000 Zellen pro  $\text{cm}^2$  gesetzt. Am Tag 2 wurden die mit Fluoreszenzfarbstoff (Fluoreszein) hergestellten Kapseln mit einer Konzentration von  $75 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$  zu dem Zellmedium gegeben. Die interzelluläre Lokalisierung wurde mit einem konfokalen Lasermikroskop (CLSM, Fluoview IX71, ausgestattet mit zwei Lasern, bei 488 und 543 nm, und einer Öllinse mit 60facher Vergrößerung, Olympus) detektiert. Der Fluoreszenzfarbstoff in den Zellen wurde bei einer Wellenlänge von 488 nm angeregt und anschließend bei etwa 520 nm beobachtet. Die genaue Präparation der Proben und der detaillierte Ablauf wurden durch *Landfester et al.*<sup>[139]</sup> beschrieben.

### ***Einkapselung von einer wässrigen Magnetitdispersion***

Die Einkapselung von einer wässrigen Magnetitdispersion wurde wie folgt durchgeführt: 75.0 g HMDA wurden mit 0.75 g einer wässrigen 4 Gew.-%-igen Magnetitdispersion (10 nm, SDS-stabilisiert)<sup>[140]</sup> vereinigt. Zu der homogenisierten Lösung wurde dann unter mechanischem Rühren (KPG-Rührer) die organische Phase, bestehend aus einer Lösung von 6.0 g Cyclohexan und 0.05 g Lubrizol<sup>®</sup>U, zugegeben. Die Mischung wurde durch mechanisches Rühren (KPG-Rührer) 1 h voremulgiert, und dann durch Ultraschallbehandlung unter Eiskühlung für 180 s bei einer Amplitude von 70% (Branson sonifier W450 Digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm) miniemulgiert. Direkt danach wurde eine Lösung, bestehend aus 0.17 g und 4.0 g Cyclohexan, unter mechanischem Rühren (KPG-Rührer) tropfenweise innerhalb von 15 min zu der Reaktionsmischung gegeben. Die Polyharnstoffkapseln mit einem wässrigen Kern bestehend aus einer Magnetitdispersion wurden innerhalb von 24 h bei 25 °C gebildet. Bei den Proben wurde nach der Synthese das nicht verkapselte Magnetit über Zentrifugation ( $14000 \text{ U}\cdot\text{min}^{-1}$ , 60 min, 25 °C) von dem restlichen Kapselniederschlag abgetrennt. Die Proben wurden für 48 h bei -60 °C unter reduziertem Druck gefriergetrocknet. Die thermischen Eigenschaften der Proben wurden anschließend durch Messungen mit einem TGA/SDTA851e (Mettler-Toledo) analysiert, wobei mit einer Heizrate von 25 °C auf 1100 °C in einer Stickstoffatmosphäre (Gasfluss:  $50 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$ ) aufgeheizt wurde.

### **5.3. Darstellung und Stabilität von Polyurethan/-harnstoffnanokapseln aus unterschiedlichen wasserlöslichen Monomeren und TDI**

#### **5.3.1. Synthesevorschrift der unterschiedlichen Polyurethan/-harnstoffnanokapseln**

Die Herstellung der unterschiedlichen Polyurethan/-harnstoffnanokapseln erfolgte gemäß Kapitel 5.1.2. Die genauen Einwaagen und Zusammensetzungen der einzelnen Miniemulsionen sind in Kapitel 4.3, in den Tabellen 4.3, und 4.4 aufgeführt. Zusätzlich wurde den dispersen Phasen der Miniemulsionen noch das Ultrahydrophil Natriumchlorid als Stabilisator zugegeben.

Die Überführung der Nanokapseln in die wässrige Phase ist in Kapitel 5.1.2 beschrieben. Die Amplitude bei der Ultraschallbehandlung für betrug hierbei 17% (60 s, 10 s Puls, 5 s Pause; Branson sonifier W450 digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm). Die Proben wurden dann über nacht bei 25°C gerührt, um das überschüssige Cyclohexan aus der Reaktionsmischung zu entfernen. Anschließend wurden die wässrigen Dispersionen jeweils mit destilliertem Wasser auf 5.0 g aufgefüllt.

#### **5.3.2. Einfluss unterschiedlicher pH-Werte auf die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln**

Der Einfluss unterschiedlicher pH-Werte auf die Farbstofffreisetzung aus den Kapseln wurde wie folgt untersucht:

Die hergestellten redispergierten Kapseldispersionen (siehe Kapitel 4.3.2, Tabelle 4.3) wurden gedrittelt und je mit Salzsäure (0.1 M) auf einen pH-Wert von 2.5, mit Natriumhydroxid (0.1 M) auf einen pH-Wert von 9 und mit je nach Art des eingesetzten hydrophilen Monomers, das zur Herstellung der Kapseldispersionen diente, entweder mit Salzsäure (0.1 M) oder Natriumhydroxid (0.1 M) auf einen pH-Wert von 7 eingestellt. Anschließend wurden die unterschiedlichen Dispersionen bei 37 °C in einen Thermoshaker (MKR 23, HCL BioTech) gebracht. Es wurden nun zu bestimmten Zeiten in einem Zeitraum von 20 Tagen je 3 mL der Kapseldispersionen entnommen, abzentrifugiert (14000 U·min<sup>-1</sup>, 30 min, 25 °C) und der Kapselrückstand von dem wässrigen Überstand abgetrennt. Anschließend wurden mittels eines Fluoreszenzspektrometers (NanoDrop, ND-3300, peqlab, Biotechnologie GmbH) Fluoreszenzspektren des Überstandes aufgenommen. Die jeweiligen Proben (je 2.5 µL) wurden hierzu mit ungefiltertem Licht in einem Bereich von 460 nm - 650 nm angeregt. Die Emission wurde dann bei einer Wellenlänge von 605 nm detektiert. Die Messung wurde bei jeder Probe fünfmal durchgeführt und der Mittelwert aus den Emissionsintensitäten gebildet. Die prozent-

uale Menge an freigesetztem Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 in Abhängigkeit der Zeit wurde anschließend nach Gleichung 4.1, Kapitel 4.3.3 berechnet.

#### **5.4. Darstellung und Charakterisierung von Polyurethan/-harnstoffnanokapseln in Gegenwart eines hydrophilen spaltbaren Monomers und kontrollierte Zerstörung der polymeren Kapselhülle**

##### **5.4.1. Synthesevorschrift der Polyurethankapseln aus 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (bzw. 1,6-Hexandiol) und Toluol-2,4-diisocyanat**

Die Synthese der unterschiedlichen Polyurethan/-harnstoffnanokapseln erfolgte analog Kapitel 5.1.2. Die genauen Einwaagen und Zusammensetzungen der einzelnen Miniemulsionen sind in Kapitel 4.4.2, Tabelle 4.8 erfasst. Zusätzlich wurde den dispersen Phasen der Miniemulsionen noch das Ultrahydrophil Natriumchlorid als Stabilisator (osmotisches Reagenz) zugegeben. Der Transfer der Nanokapseln ins wässrige Tensidmedium erfolgte anschließend analog Kapitel 5.3.1.

##### **5.4.2. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln**

Die kinetischen Experimente zur Farbstofffreisetzung aus den Kapseln aufgrund unterschiedlicher Behandlungen wurden wie folgt durchgeführt:

###### ***Temperaturbehandlung:***

Die Proben der redispersierten Kapseldispersionen wurden in einem Thermoshaker (MKR 23, HCL BioTech) eingebracht und für definierte Zeit (0 - 1500 min) bei unterschiedlichen konstanten Temperaturen (37 °C, 65 °C, 75 °C) behandelt.

###### ***Bestrahlung:***

Die redispersierten Proben der Kapseln wurden mit einer Quecksilberdampflampe (TQ150 Hg-Mitteldruckstrahler, Heraeus noblelight) für bestimmte Dauer bestrahlt (0 - 300 min)

###### ***pH-Behandlung:***

Die pH-Behandlung erfolgte analog Kapitel 5.3.2.

Ebenso wurde analog Kapitel 5.3.2 der Prozentsatz an freigesetztem Farbstoff in Abhängigkeit der Zeit bestimmt.

## **5.5. Bestimmung des Mechanismus der Kapselöffnung bei unterschiedlichen Bedingungen mittels Kernresonanzspektroskopie auf der Basis des Monomers V60**

### **5.5.1. Bestimmung der Hauptzersetzungsprodukte des Monomers V60 bei unterschiedlichen Bedingungen**

Die Aufklärung der Struktur des eingesetzten Monomers V60 und dessen Zerfallsprodukten erfolgte bis auf wenige Ausnahmen, die in den Abbildungen und im Text in den jeweiligen Kapiteln aufgezeigt sind, mittels einem DRX-700 MHz-NMR-Spektrometer (Bruker). Hierzu wurden jeweils die zu untersuchende Probe vor und nach den unterschiedlichen Behandlungen in 0.7 mL DMSO-d<sub>6</sub> gelöst und anschließend NMR-Spektren aufgenommen. <sup>1</sup>H-NMR/ <sup>13</sup>C-NMR/ H,H-COSY/ H,C-HSQC/ H,C-HMBC/ H,H-NOESY/ H,N-HMBC und <sup>1</sup>H-DOSY-PFG-Spektren dienten zur Strukturaufklärung der Zersetzungsprodukte.

### **5.5.2. Quantitative NMR-spektroskopische Analyse der Hauptzerfallsprodukte**

Die resultierenden <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Proben nach den Behandlungen wurden bei den zugehörigen chemischen Verschiebungen integriert. Dadurch konnten zum einen der Umsatz des Monomers V60, und zum anderen der prozentuale Verteilung der Hauptzerfallsprodukte in der Reaktionsmischung bestimmt werden.

#### ***Bestimmung des sich vor der Reaktion umgesetzten Produktes***

Zur Berechnung des sich vor der Reaktion schon umgesetzten Monomers wurden bei dem <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (700 MHz-NMR, DMSO-d<sub>6</sub>, 298.3 K) des Monomers die Signale im Bereich von  $\delta = 1.61 \text{ ppm} - 1.57 \text{ ppm}$  (Monomer 60), sowie die Signale im Bereich von  $\delta = 1.53 \text{ ppm} - 0.75 \text{ ppm}$  (Verunreinigungen, umgesetztes Produkt) integriert und zueinander ins relative Verhältnis gesetzt.

#### ***Temperaturinduzierte Zersetzung von V60***

Zur Ermittlung der temperaturinduzierten Zersetzung wurden in 0.7 mL DMSO-d<sub>6</sub> 10 mg V60 Monomer gelöst und die Reaktionsmischung in einem DRX-500 MHz-NMR-Spektrometer über 18 h konstant bei einer Temperatur von 60 °C gehalten. Es wurden automatisch alle 10 min <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Probe aufgenommen. Die Spektren der Proben wurden dabei

auf DMSO-Hd<sub>5</sub> (2.51 ppm) integriert, da dies zu jedem Zeitpunkt der Reaktion in einem konstanten Anteil vorhanden war. Der zeitabhängige Umsatz von V60 wurde ermittelt, indem die Signale Bereich von  $\delta = 1.61$  ppm - 1.57 ppm des V60-<sup>1</sup>H-NMR-Ausgangsspektrum integriert wurden (entsprach 100% Edukt) und je zu den Intensitäten der Signale im Bereich  $\delta = 1.53$  - 0.75 ppm, bei jedem, während der Reaktion aufgenommenen <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum, ins Verhältnis gesetzt wurden.

Die aufgeklärten Zerfallsprodukte (siehe Kapitel 4.5.1, Abbildung 4.32) wurden zur quantitativen Ermittlung der Verhältnisse zueinander bei den in Tabelle 5.1 aufgeführten chemischen Verschiebungen integriert.

**Tabelle 5.1: Integrationsgrenzen der H-Atome der Zerfallsprodukte bestimmt über <sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 333.3 K) nach Temperaturbehandlung.**

H-Atome	Anzahl der H-Atome	Bereich der Integration $\delta$ [ppm]	Multiplizität
H-5a/a'	6	1.61-1.57	d
H-5b	6	1.24-1.20	d
H-5c <sub>1/2</sub>	2	5.78-5.76/5.67-5.64	m/m
H-5c'	3	2.05-2.01	s
H-6*	1	3.10-3.04	m
DMSO-d <sub>6</sub>	6	2.53-2.47	m

\*verdeckt durch Wasser in der Reaktionsmischung; deshalb nur ungefähre Angabe.

### *UV-induzierte Zersetzung von V60*

Zur Bestimmung der UV-induzierten Zersetzung wurde das Molekül V60 (10 mg) in 0.7 mL DMSO-d<sub>6</sub> gelöst und für 9 h mit einer Quecksilberdampflampe (TQ150 Hg-Mitteldruckstrahler, Heraeus noblelight) bestrahlt. Von der Probe wurden zu Beginn, nach 3.5 h und nach 9 h <sup>1</sup>H-NMR-Spektren gemessen, um den Umsatz des Monomers V60 und die Verhältnisse der gebildeten Produkte zueinander zu ermitteln. Sowohl die Berechnung des Umsatzes als auch die Verhältnisse der Zerfallsprodukte zueinander erfolgten analog der *temperaturinduzierten Zersetzung von V60*.

Die Integrationsbereiche der aufgeklärten Hauptzerfallsprodukte gemäß Kapitel 4.5.1, Abbildung 4.33 sind in folgender Tabelle dargestellt:

Tabelle 5.2: Integrationsgrenzen der H-Atome der Zerfallsprodukte bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K) nach Bestrahlung.

H-Atome	Anzahl der H-Atome	Bereich der Integration $\delta$ [ppm]	Multiplizität
H-5a/a'	6	1.60-1.54	d
H-5b	6	1.22-1.14	d
H-5c <sub>1/2</sub>	2	5.80-5.70/5.68-5.61	m/m
H-5c'	3	2.05-1.98	s
H-6*	1	3.10-3.05	m
DMSO-d <sub>6</sub>	6	2.53-2.47	m

\*verdeckt durch Wasser in der Reaktionsmischung; deshalb nur ungefähre Angabe.

### *pH-induzierte Zersetzung von V60*

Für pH-Wert abhängige Untersuchungen wurden 30 mg des Monomers V60 zuerst in 600 mg destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung wurde mit 0.1 M Salzsäure auf einen pH von 2.5 eingestellt. Es wurden nun nach 0, 25 und 50 Tagen je 200 mg Reaktionslösung entnommen und getrocknet, so dass kein Spuren von Wasser mehr enthalten war. Der Rückstand wurde dann in 0.7 mL  $\text{DMSO-d}_6$  gelöst und die jeweiligen Spektren angefertigt. Sowohl die Berechnungen des Umsatzes als auch die Verhältnisse der Zerfallsprodukte zueinander erfolgten gemäß der *temperaturinduzierten* und der *UV-induzierten Zersetzung von V60*.

Die Integrationsgrenzen der aufgeklärten Zersetzungsprodukte gemäß Kapitel 4.5.1, Abbildung 4.46 sind in Tabelle 5.3 wiedergegeben.

Tabelle 5.3: Integrationsgrenzen der H-Atome der Zerfallsprodukte bestimmt über  $^1\text{H-NMR}$  (700 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ , 298.3 K) nach pH-Wert Behandlung.

H-Atome	Anzahl der H-Atome	Bereich der Integration $\delta$ [ppm]	Multiplizität
H-5b	6	1.22-1.19	d
H-5d	6	1.82-1.77/1.77-1.72	s
H-6*	1	3.10-3.05	m
H-7	1	5.95-5.90	s

\*verdeckt durch Wasser in der Reaktionsmischung; deshalb nur ungefähre Angabe.

## 5.6. Darstellung Charakterisierung von Kapseln mit UV-aktiven Nitroverbindungen

### 5.6.1. Synthese und Charakterisierung des photolabilen Monomers

Die Synthese der neuen photolabilen Nitroverbindung 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester, 'Nitro') wurde durch Variation der Vorschrift von Bochet et al.<sup>[133]</sup> durchgeführt. Die Reaktionsgleichung ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

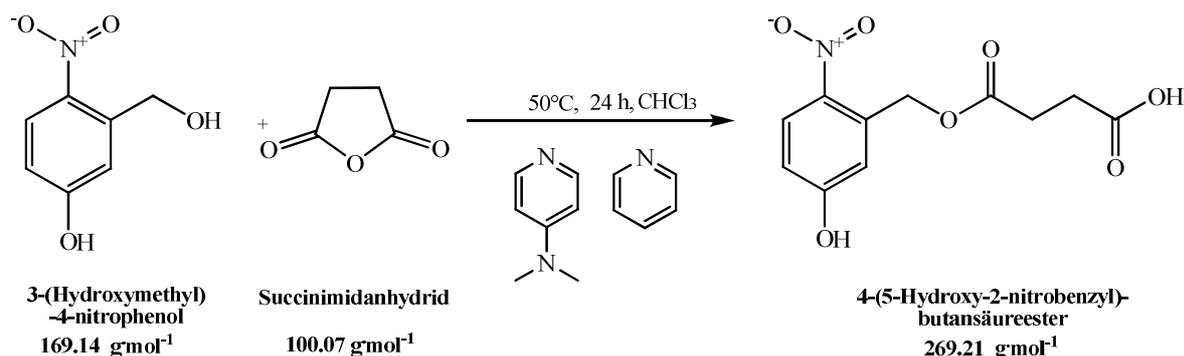


Abb. 5.1: Reaktion zur Bildung von 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester ('Nitro').

#### Verwendete Chemikalien:

- 3-(Hydroxymethyl)-4-nitrophenol (168.14 g·mol<sup>-1</sup>, 97%, Aldrich)
- Succinimidanhydrid (100.07 g·mol<sup>-1</sup>, 97%, Aldrich)
- 4-(Dimethylamino)-pyridin (122.17 g·mol<sup>-1</sup>, 98%, Aldrich)
- Pyridin (79.10 g·mol<sup>-1</sup>, Fluka)
- Chloroform (Fluka, ≥ 99%, ethanolfrei, stabilisiert mit Amylose)
- Ethylacetat (Fluka)
- Diethylether (Fluka)
- 10%-ige Salzsäure
- gesättigte Natriumhydrogencarbonat-Lösung

Es wurden zunächst 0.68 g 3-(Hydroxymethyl)-4-nitrophenol (4 mmol), 0.80 g Succinimidanhydrid (8 mmol) und 0.10 g 4-N,N-(Dimethylamino)-pyridin (0.8 mmol) in einer Mischung bestehend aus 5 mL Pyridin und 4 mL Chloroform gelöst. Die Reaktionsmischung wurde bei 50 °C für 24 h gerührt. Dann erfolgte Zugabe von 15 mL Ethylacetat. Die Mischung wurde dann zweimal mit je 15 mL 10%-iger Salzsäure gewaschen. Durch wiederholte Zugabe von gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung (insgesamt 100 mL) wurde das Produkt mittels Scheidetrichter aus der Reaktionsmischung extrahiert. Die wässrigen Pha-

sen wurden vereinigt, mit 2.25 mL Diethylether gewaschen, und abschließend nochmals mit 75 mL 10%-iger Salzsäure angesäuert. Das Produkt wurde mit Ethylacetat (3.75 mL) dann extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit gesättigter Natriumchloridlösung (3.75 mL) gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Ethylacetat wurde dann unter verminderten Druck von dem resultierenden gelblichen Produkt entfernt.

**Ausbeute:** 67% (0.59 g)

### **Analytik:**

- <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298.3 K): 11.67 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.0 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 5.43 (s, 2H), 2.65 (dd, 2H), 2.54 (dd, 2H).

- <sup>13</sup>C NMR (176 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 298.3 K): 175.09, 172.60, 163.54, 140.15, 137.10, 130.79, 115.25, 114.96, 62.60, 29.21, 29.11.

- **Elementaranalyse** - C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>7</sub> (269.21 g/mol): berechnet: C 49.10%, H 4.09%, N 5.20%, gefunden: C 48.93% (49.11%), H 4.15% (4.20%), N 5.15% (5.21%)

### **Analyse der Photolabilität der hergestellten 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester - UV-VIS-Messungen**

Von der synthetisierten photolabilen Verbindung wurden nun Lösungen mit destilliertem Wasser (pH 8, eingestellt mit 0.1 Mol Natronlauge) in einer molaren Konzentration von  $2.125 \cdot 10^{-4}$  mol hergestellt. Es wurden nun 10 g dieser Lösung über 8 h mit einer Quecksilberdampflampe (TQ150 Hg-Mitteldruckstrahler, Heraeus noblelight) bestrahlt, weitere 10 g der Lösung (Referenz) wurden während dieser Zeit unter Lichtabschluss bei RT gerührt. Es wurden zu definierten Zeiten je 0.5 g Proben entnommen und die UV/Vis-Absorptionen mittels eines UV/Vis-Spektrometers 16 (Perkin-Elmer) bei 20 °C untersucht. Die Dicke der Küvette betrug hierbei 2 mm.

---

---

### 5.6.2. Synthesevorschrift der Polyurethankapseln aus 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester und Toluol-2,4-diisocyanat

Es wurden zu Beginn Lösungen aus 0.17 g (0.64 mmol) Nitro zum einen mit 0.750 g destilliertem Wasser (pH 6.5), und zum anderen mit 0.750 g Sulphorhodamin SR101-Lösung (2.0 mmol, pH 7.0) und 3.5 mg Natriumchlorid, die den hydrophilen Kern bilden sollten, bei 25°C hergestellt. Die unterschiedlichen Lösungen wurden jeweils zu einer Mischung bestehend aus 0.05 g Lubrizol®U gelöst in 6.0 g Cyclohexan zugegeben. Nach Voremulgierung für 1 h wurde die Makroemulsion durch Ultraschallbehandlung für 180 s bei 45% Amplitude (Branson sonifier W450 Digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm) unter Eiskühlung (um der Cyclohexanverdampfung zu minimieren) miniemulgiert. Dann wurde 0.17 g (0.96 mmol) TDI gelöst in 4.0 g Cyclohexan tropfenweise zur Miniemulsion gegeben und die Polymerisation bei 25 °C für 12 h durchgeführt.

Anschließend erfolgte der Transfer der Nanokapseln in die wässrige Phase. Zum einen wurde 1.0 g der synthetisierten Nanokapsel-Cyclohexan-Dispersion, die Farbstofflösung im Kern beinhalten, mit 5.0 g wässriger SDS - Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ) versetzt, zum anderen wurde 1.0 g der synthetisierten Nanokapsel-Cyclohexan-Dispersion, die einen rein wässrigen Kern beinhalten, mit 5.0 g wässriger Sulphorhodamin-SDS-Lösung ( $0.02 \text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ , 0.3 mmol) versetzt. Die daraus resultierenden Mischungen wurden des Weiteren unter Eiskühlung für 60 s bei einer Amplitude von 10% (10 s Puls, 5 s Pause) mit dem Ultraschall behandelt (Branson sonifier W450 Digital, Spitzendurchmesser 6.5 mm). Zuletzt wurde das überschüssige Cyclohexan durch Rühren über Nacht aus der Reaktionsmischung entfernt. Die wässrigen Dispersionen wurden jeweils mit destilliertem Wasser auf 5.0 g aufgefüllt.

### 5.6.3. Kinetische Betrachtungen der Kapselzerstörung durch selektive Farbstofffreisetzung aus den Kapseln

Die Bestimmung der Konzentration an freigesetztem Sulphorhodamin SR101 aus dem Kapselkern wurde analog Kapitel 5.3.2 durchgeführt.



## 6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden verschiedenste Polyurethan- und Polyharnstoffkapseln nach dem Prinzip der inversen Miniemulsionstechnik hergestellt. Verwendet wurden hierzu unterschiedliche hydrophile Diole und Diamine, die mit dem hydrophoben Toluol-2,4-diisocyanat (TDI) über eine Grenzflächenpolyaddition reagierten. Die Kapseln, die alle einen wässrigen Kern besitzen, konnten nach der Herstellung in der organischen Phase erfolgreich in eine wässrige Tensidlösung überführt werden und stehen somit für weitere Anwendungen zur Verfügung.

Zu Beginn wurde die Morphologie und die Stabilität von Polyharnstoffkapseln hergestellt aus Hexamethyldiamin (HMDA) und TDI untersucht. Als Tensid wurde bei der Herstellung der Kapseln das aminfunktionalisierte Lubrizol<sup>®</sup>U verwendet, welches sich als „Surfmer“ durch kovalente Bindungen in die polymere Kapselhülle einbaute, und diese zusätzlich stabilisierte.

Die Kapselbildung wurde in Abhängigkeit der molaren Monomerverhältnisse und Tensidkonzentrationen analysiert. Die Morphologie wurde durch Transmissionselektronenmikroskopie (TEM), die mittleren Kapseldurchmesser und deren Verteilung durch die dynamische Lichtstreuung (DLS) erörtert. Es konnten stabile Kapseln mit Durchmessern zwischen ca. 250 nm und 450 nm bei einem gleichen und niedrigeren molaren Monomerverhältnis von HMDA (mit Tensid Lubrizol<sup>®</sup>U) zu TDI erhalten werden. Die Schalendicke nahm mit steigender TDI-Konzentration von 15 nm auf 30 nm zu. Gezeigt werden konnte des Weiteren die Verkapselung von hydrophilen Agenzien. Neben wässrigen Magnetitdispersionen, die in der Medizin Anwendung finden, konnte der Farbstoff Fluoreszein erfolgreich in die Kapseln eingebettet werden. Die Einkapselungseffizienz an wasserlöslichen Fluoreszenzfarbstoff lag bei 95% und an wässriger Magnetitdispersionen bei 85%. Potentielle Anwendung finden diese fluoreszeinhaltigen Kapseln in Zellaufnahmestudien, die Magnetit-beladenen Nanokapseln sind für die magnetische Resonanztomographie von hohem Interesse. In anschließenden Untersuchungen zeigte sich, dass die Kapseln nicht toxisch sind und sehr effektiv von Zellen aufgenommen wurden.

In einem weiteren Teilprojekt wurden Polyharnstoff- und Polyurethankapseln, in denen der pH unabhängige hydrophile Farbstoff Sulphorhodamin SR101 eingebettet war, aus unterschiedlich funktionellen Diolen und Diaminen und TDI synthetisiert. Als Tenside wurden zum einen

wurde das kommerziell erhältliche Lubrizol<sup>®</sup>U und zum anderen das Blockcopolymer Poly-[(ethylen-*co*-butylen)-*b*-(ethylenoxid)] (P(E/B-*b*-EO)) verwendet. Die Morphologie und die mittlere Größenverteilung der Kapseln wurden durch TEM und DLS untersucht. Die mittleren Kapseldurchmesser der hergestellten Kapseln lagen je nach Wahl des Diols/Diamines und des Tensides im Bereich von 250 nm bis 350 nm. Die ins Wasser überführten Kapseln wurden unterschiedlichen pH-Werten (pH 2.5, 7, 9) ausgesetzt, um in Langzeitstudien ihr Degradationsverhalten zu erörtern. Der eingekapselte Farbstoff reagiert nur reversibel mit TDI, und stellt somit ein geeignetes Modell für hydrophile Agenzien dar. Mit einer neu entwickelten Methode konnte die freigesetzte Menge an Farbstoff durch fluoreszenzspektroskopische Messungen zu beliebigen Zeiten der pH-Exposition ermittelt werden, ohne dass eine Kalibriergerade verwendet werden musste.

Aus den Untersuchungen ging hervor, dass sowohl die Polyharnstoff- als auch die Polyurethankapseln relativ resistent gegenüber pH-Wert-Änderungen sind. Die Freisetzung von Farbstoff aus den Kapseln verlief langsam, innerhalb von Wochen. Alle durchgeführten Studien waren reproduzierbar. Anhand der erhaltenen Ergebnisse ist eine Anwendung dieser Nanokapseln in der Landwirtschaft, beispielsweise zur Einkapselung und Freisetzung von Herbiziden möglich.

Ein weiterer Schwerpunkt in dieser Arbeit lag in der Synthese von Nanokapseln mit einer aus labilen Azo-Gruppen aufgebauten Polyurethanschale. Ziel war es, durch diese eingebauten Azokomponenten einen gezielten Abbau der Kapselhüllen zu realisieren.

Zuerst wurden Polyurethankapseln mit Durchmessern zwischen 300 nm und 400 nm aus dem azo-basierten hydrophilen Diol 2,2'-Azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propan]dihydrochlorid (V60) und dem Vernetzer TDI über eine Polyaddition an der Tröpfchengrenzfläche in inverser Miniemulsion hergestellt. Nach der Synthese in einem organischen Medium wurden die Kapseln in ein wässriges Tensidmedium überführt. Die Zerstörung der Kapseln konnte anschließend selektiv durch gezielte Stimuli ( $\Delta T$ ,  $h\nu$  oder  $\Delta pH$ ) gesteuert werden. Analysiert wurden diese zeitabhängigen Zerstörungen durch die Vergrößerung der mittleren Kapseldurchmesser (DLS), durch die morphologischen Änderungen der Kapselstrukturen (TEM), und durch die Freisetzung des in die Kapseln eingebetteten Farbstoffes Sulphorhodamin SR101 (fluoreszenzspektroskopische Messungen). Je nach Reiz erfolgte die Freisetzung des Farbstoffes aus den Kapseln innerhalb von Minuten (durch Bestrah-

lung), von Stunden (unter Temperatureinwirkung) und von Tagen (durch pH-Wert Änderung).

Die NMR-spektroskopische Aufklärung der Zersetzungsprodukte erfolgte am Monomer V60, da es ein Hauptbestandteil der Kapselhüllen ist und für das Öffnen dieser verantwortlich ist. Zusätzlich wurden der Umsatz des Monomers V60 und die prozentualen Verhältnisse der Hauptzerfallsprodukte zueinander bei verschiedenen Einflüssen bestimmt.

Die Ergebnisse aus den Analysen der Kapselzerstörung, erhalten durch TEM, DLS und fluoreszenzspektroskopischen Messungen sind vergleichbar mit den Resultaten aus den erhaltenen NMR-spektroskopischen Studien am Monomer V60.

Es wurde somit ein Prototyp an Polyurethannanokapseln erfolgreich entwickelt, aus welchem hydrophile Materialien oder Wirkstoffe gesteuert freigesetzt werden können. Durch diese gezielte Freisetzung besitzt das System ein breites Anwendungsspektrum. Neben dem potentiellen Einsatz zur gezielten Freisetzung von Aromen und Duftstoffen (Lebensmittel- bzw. kosmetischen Industrie), oder hydrophilen Medikamenten (Medizin), könnten diese Kapseln auch als Transportsysteme für Substanzen dienen, die chemische Katalysen steuern könnten.

Es konnte abschließend im letzten Teilbereich der Arbeit erfolgreich das hydrophile, UV-aktive Monomer 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butansäureester synthetisiert werden, welches in einer Grenzflächenpolyaddition mit TDI in inverser Miniemulsion Kapseln generieren konnte. Nach Bestrahlung der Kapseln konnten sowohl durch TEM und DLS als auch durch fluoreszenzspektroskopische Messungen keine Kapselzerstörung beobachtet werden. Folglich besitzen die Kapseln eine sehr stabile Hülle, die selbst unter Extrembedingungen nicht zerstört werden kann. Somit wurde eine weitere Generation an Kapseln geschaffen, die empfindliche hydrophile Agenzien über einen langen Zeitraum in sich einschließen können und diese so vor äußeren Einflüssen schützen. Potentielle Anwendung könnten diese Kapseln in der Langzeitfreisetzung oder Lagerung von lichtempfindlichen Substanzen finden.

Insgesamt konnte gezeigt werden, dass Polyharnstoff-bzw Polyurethankapseln sehr vielseitig verwendbar sind. Je nach Wahl der Monomere und der Tenside können unterschiedlich stabile Kapseln hergestellt werden. In die Kapseln konnten mit sehr hoher Effizienz hydrophile Materialien eingebettet werden. Die Freisetzung des eingelagerten Material aus den Kapseln kann selektiv durch gesteuert in definierter Zeit stattfinden. Die hergestellten Kapseln mit einem wässrigen Kern finden ein sehr breites Anwendungsspektrum in vielen Bereichen des alltäglichen Lebens.



## 7. Summary

This work demonstrated the synthesis of various polymeric nanocapsules by inverse miniemulsion technique. Different kinds of hydrophilic diols and diamines were selectively chosen as monomers in the aqueous nanodroplets for performing a polyaddition reaction at the water-oil interfacial layer with the hydrophobic crosslinker, toluene-2,4-diisocyanate (TDI), in the organic continuous phase. The nanocapsules consisting of an aqueous core surrounded by a polymeric shell were obtained in organic media prior to be successfully transferred into an aqueous phase for further use in variety of applications.

At the first part of the work, the morphology and the stability of polyurea nanocapsules made from hexamethylene diamine (HMDA) and TDI were studied. For the synthesis, the commercial amino-functionalized surfactant, Lubrizol<sup>®</sup>U was used as oil-soluble surfactant. It was found that the surfactant turned out to be predestinated as it significantly improves the stability and impermeability of the capsule shells through the formation of covalent bonds between surfactant and polymeric shell.

The capsule formation and the loading efficiency of active core material were analyzed as a function of monomer ratios and surfactant concentrations. Main characterizations of the nanocapsules obtained were carried out as follow; average size and shell thickness by dynamic light scattering (DLS), morphology by transmission electron microscopy (TEM) and loading efficiency by fluorescence measurement. It was found that stable and well-defined polymeric capsules within a size range between 255 nm and 440 nm were obtained when the amount of amine groups from HMDA (including surfactant Lubrizol<sup>®</sup>U) were equal to or less than that of isocyanate groups from TDI. The increase in capsule shell thickness from 15 nm to 30 nm was observed with increasing amount of TDI introduced into the system. The encapsulation efficiency of about 95 and 85 % were very well achieved with water-soluble fluorescent dye and magnetite aqueous dispersion, as a core material, respectively. This can strongly indicate the effectiveness and flexibility of the proposed miniemulsion approach regardless to core materials in the encapsulation purposes. In addition, the nanocapsules containing any active material can be practically exploited for a potential application. For instance, the fluorescein-containing polyurea capsules redispersed in the SDS aqueous solution could be very well used as markers in the cellular uptake studies. The results confirmed that the capsules are not cytotoxic and were effectively internalized into the cells.

In the next studies, polyurea and polyurethane nanocapsules containing a hydrophilic model drug, sulphorhodamine SR 101 pH-independent dye, were prepared from different hydrophilic diols and diamines with the crosslinker TDI. The surfactants used in the reaction were, on the one hand, the amino-functionalized surfactant Lubrizol<sup>®</sup>U and, on the other hand, the block copolymer poly[(ethylene-co-butylene)-b-(ethylene oxide)] (P(E/B-*b*-EO)). The morphology and the size distribution of the capsules were investigated via DLS and TEM. The average diameter of the capsules varied in the range between 250 and 350 nm depending on the choice of the diol/diamine and the surfactant. The redispersed nanocapsules in aqueous phase were exposed to different pH values (pH 2.5, 7 and 9) in order to study their long-time degradation behaviour. Since the dye has reversibly reaction with the isocyanate, it is possible to obtain its slow release kinetics. The simple and facile detection method has been invented. The release of dye through the capsules shell was evaluated at defined time periods using fluorescence spectroscopy without the need of a calibration curve.

From the results, it can be reported that polyurea and polyurethane capsules are relatively stable in different exposure media. The release of the encapsulated dye took place slowly over few weeks, and all the studies were reproducible. This kind of capsules can be possibly used in agriculture, i.e., for the encapsulation and the release of herbicides.

Much emphasis was put on the synthesis of nanocapsules with a labile azo component integrated into the polymeric capsule shell. Consequently, the triggered degradation of the capsules shell can be controllably carried out upon induced stimuli.

In the experiment, polyurethane nanocapsules were prepared from the hydrophilic diol azo compound, 2,2'-azobis[2-[1-(2-hydroxyethyl)-2-imidazolin-2-yl]propane]dihydrochloride (V60) and the TDI through polyaddition reaction in inverse miniemulsion in size ranging between 300 and 400 nm. After the synthesis in an organic phase, capsules were successfully transferred into the aqueous phase. The polymeric shell decomposition then can be triggered through selective stimulus (e.g.  $\Delta T$ ,  $h\nu$ , or pH). The capsule degradation products were indicated by the enhancement of the average diameter (DLS), morphological changes (TEM), and the release of the sulphorhodamine SR101 dye into the media (fluorescent measurements). Depending on the type of stimulus, the release of the dye occurred in minutes (mercury arc lamp), in hours (temperature treatment) or in days (pH-induced treatment).

The analysis of the decomposition products from V60, which is a main component of the polymeric shell, was examined using NMR spectroscopy. Additionally, the conversion of V60

and the percentage ratio of the main decomposition products could be figured out. The results from the analysis of the capsule decomposition agree well with that obtained from the NMR analysis.

The proof of the principle for different controlled releases of hydrophilic material from polyurethane-based nanocapsules was successfully established. This new generation of triggered respond nanocapsules opens broad potential use of such nanocapsules for selective release applications. Beside the triggered release of hydrophilic drugs for biomedical needs or of fragrance in the cosmetics industry, a new possible application could be the usage of nanocapsules as catalytic carrier for selective accelerating chemical reactions.

The last part of this work focused on the synthesis of the hydrophilic monomer 4-(5-Hydroxy-2-nitrobenzyl)-butylacrylate containing functional photolabile groups, which was further used for preparing functionalized polyurethane nanocapsules. It was found that no capsule degradation or intact capsules could be clearly observed using TEM, DLS or fluorescence measurement after being treated with light irradiation. Presumably these nanocapsules are very stable and durable against any stimuli. The new class of highly stable nanocapsules could be generated and can be used for protecting sensible hydrophilic agents from environment. Such nanocapsules can serve as potential candidate for long time release application or can be used as highly effective nanoconfinement in storing light sensitive materials.

The aim of this work was to highlight the broad possibility in preparing polyurea and polyurethane nanocapsules for use in various applications. Depending on the choice of the monomer and surfactants, finely tuned shell stability of nanocapsules can be achieved. High encapsulation efficiency of any hydrophilic materials in the aqueous core nanocapsules can be obtained. The selective triggered release of encapsulated materials can be manipulated in a define time interval at desired target. The capsules with an aqueous core can, therefore, broaden potential applications in our days' life.



---

---

## 8. Anhang

### Allgemeine Abkürzungen

cmc	kritische Mizellenbildungskonzentration (engl.: critical micell formation concentration)
COSY	engl.: correlation spectroscopy
DLS	Dynamische Lichtstreuung (engl.: dynamic light scattering)
DMSO-d <sub>6</sub>	Deuteriertes Dimethylsulfoxid
D <sub>2</sub> O	Deuteriertes Wasser
DOSY	engl.: diffusion ordered spectroscopy
FDMS	Felddesorptionsmassenspektrometrie
FID	engl.: free induction decay
FTIR	Fourier-Transformations-IR-Spektroskopie
GPC	Gel-Permeations-Chromatographie
HLB	Hydrophile Lipophilie Balance
HMBC	engl.: heteronuclear multiple bond coherence
HPLC	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (engl.: high pressure liquid chromatography)
HSQC	engl.: heteronuclear single quantum coherence
IR	Infrarot
NMR	Kernmagnetresonanz(spektroskopie) (engl. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy)
NOESY	(Nuclear Overhauser Effect) Korrelationsspektroskopie
PCS	Photonenkorrelationsspektroskopie
PFG	engl.: pulse field gradient
PDI	Polydispersitätsindex
TEM	Transmissionselektronenmikroskop (engl.: transmission electron microscope)
UV	Ultraviolett

**Symbole**

$B$	Magnetfeld [T]
$c$	Konzentration [ $\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ ]
$D$	hydrodynamischer Radius [nm]
$D_T$	Translationsdiffusionskoeffizient [-]
$\delta$	chemische Verschiebung [ppm]
$E$	Energie [J]
$\gamma$	Grenzflächenspannung [mN/m]
$h$	Plancksches Wirkungsquantum [ $\text{J}\cdot\text{s}$ ]
$k_B$	Boltzmann-Konstante [ $1.38066\cdot 10^{-23}\text{JK}^{-1}$ ]
$m$	Masse [ $\mu\text{g}$ , mg, g, kg]
$M$	Molare Masse [ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
$M_w$	Gewichtsmittel der Molekulargewichtsverteilung [ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
$M_n$	Zahlenmittel der Molekulargewichtsverteilung [ $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$ ]
$\lambda$	Wellenlänge [nm]
$N$	Anzahl an Molekülen [-]
$\eta$	dynamische Viskosität [ $\text{Ns}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$p$	Umsatz [%]
$P_L$	Laplace-Druck [ $\text{mN}\cdot\text{m}^{-2}$ ]
$P_n$	Polymerisationsgrad [-]
$\Pi_{osm}$	osmotischer Druck [ $\text{Pa}\cdot\text{L}^{-1}$ ]
$r$	Abstand / Radius [nm, m]
$r_H$	hydrodynamischer Radius [nm]
$R$	ideale Gaskonstante [ $8.314\text{ Pa}\cdot(\text{K}\cdot\text{mol})^{-1}$ ]
$R_H$	hydrodynamischer Radius [m]
$t$	Zeit [s, min, h]
$T$	Temperatur [K, °C]
$\nu$	Frequenz [ $\text{cm}^{-1}$ ]
$V$	Gesamtpotential [C]
$V$	Volumen [ $\mu\text{L}$ , mL, L]
$\omega_r$	Häufigkeit der Koaleszenz der Tröpfchen [-]

## 9. Literatur

- [1] M. Fresta, G. Cavallaro, G. Giammona, E. Wehrli, G. Puglisi, *Biomaterials* **1996**, *17*, 751.
- [2] D. Crespy, M. Stark, C. Hoffmann-Richter, U. Ziener, K. Landfester, *Macromolecules* **2007**, *40*, 3122.
- [3] G. Lagaly, O. Schulz, R. Ziemehl, *Disperionen und Emulsionen*, **1997**.
- [4] E. Ruckenstein, R. Krishnan, *J. Colloid Interface Sci.* **1980**, *76*, 201.
- [5] D. Attwood, A. T. Florence, *Surfactant Systems - Their chemistry, pharmacy and biology*, Chapman and Hall, London, **1980**.
- [6] H. D. Doerfler, *Grenzflächen und kolloid - disperse Systeme*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [7] P. A. Lovell, M. S. El-Aasser, *Emulsion Polymerisation and Emulsion Polymers*, **1997**.
- [8] K. Landfester, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 765.
- [9] M. L. Soto-Portas, J. F. Argillier, F. Mechin, N. Zydowicz, *Polym. Int.* **2003**, *52*, 522.
- [10] W. C. Griffin, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1954**, *1*, 311.
- [11] P. Becher, M. J. Schick, *Nonionic Surfactants, Vol. 1*, Marcel Dekker, New York, **1987**.
- [12] L. Marzall, *Nonionic Surfactants, Vol. 23*, Marcel Dekker, New York, **1987**.
- [13] L. Mollet, A. Grubenmann, *Formulation technology - Emulsion, Suspension, Solid Foams*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [14] J. T. Davies, E. K. Rideal, *Interfacial phenomena*, Academic Press, New York, **1961**.
- [15] K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks, M. Antonietti, *Macromolecules* **1999**, *32*, 2679.
- [16] H. K. Christenson, *J. Chem. Soc., Faraday Trans. I* **1984**, *80*, 1933.
- [17] B. Derjaguin, L. Landau, *Zhurnal Eksperimentalnoi Teor. Fiz.* **1945**, *15*, 663.
- [18] K. Holmberg, B. Jönsson, B. Kronberg, B. Lindman, *Surfactants and polymers in aqueous solutions*, Wiley-VCH, Weinheim, **2002**.
- [19] J. R. Milton, *Surfactants and interfacial phenomena*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [20] P. Li, Z. M. Zhu, M. Peng, *J. Mater. Sci.* **2008**, *43*, 5651.
- [21] I. Capek, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2004**, *107*, 125.
- [22] J. Ugelstad, H. Flogstad, F. K. Hansen, Ellingse.T, *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Symp.* **1973**, 473.
- [23] J. Ugelstad, M. S. Elaasser, Vanderho.Jw, *J. Polym. Sci., Part C: Polym. Lett.* **1973**, *11*, 503.
- [24] J. Ugelstad, F. K. Hansen, S. Lange, *Makromolekulare Chemie-Macromolecular Chemistry and Physics* **1974**, *175*, 507.
- [25] N. Bechthold, F. Tiarks, M. Willert, K. Landfester, M. Antonietti, *Macromol. Symp.* **2000**, *151*, 549.
- [26] K. Landfester, *Macromol. Symp.* **2000**, *150*, 171.
- [27] L. Torini, J. F. Argillier, N. Zydowicz, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3225.
- [28] M. Takasu, H. Kawaguchi, *Colloid Polym. Sci.* **2005**, 283, 805.
- [29] G. Sukhorukov, A. Fery, H. Mohwald, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 885.
- [30] S. G. Yang, Y. J. Zhang, G. C. Yuan, X. L. Zhang, J. A. Xu, *Macromolecules* **2004**, *37*, 10059.
- [31] L. Y. Chu, T. Yamaguchi, S. Nakao, *Adv. Mater.* **2002**, *14*, 386.
- [32] S. Taira, Y. Z. Du, M. Kodaka, *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, *93*, 396.
- [33] N. Jagielski, S. Sharma, V. Hombach, V. Mailander, V. Rasche, K. Landfester, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 2229.

- [34] J. M. G. Cowie, *Chemie und Physik der synthetischen Polymeren*, **1997**.
- [35] B. Thieke, *Makromolekulare Chemie - Eine Einführung*, Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [36] D. Braun, H. Cherdrón, H. Ritter, *Polymer Synthesis: Theory and Practice*, Springer, New York, **2001**.
- [37] N. M. K. Lamba, K. A. Woodhouse, S. L. Cooper, *Polyurethanes in Biomedical Applications*, CRC Press LLC, New York, **1998**.
- [38] R. Leppkes, *Polyurethane - Werkstoff mit vielen Gesichtern*, Verlag Moderne Industrie, **2003**.
- [39] <http://www.prochem.ch/html/forum/purchem.pdf>.
- [40] A. S. Sawhney, C. P. Pathak, J. A. Hubbell, *Macromolecules* **1993**, *26*, 581.
- [41] L. Pinchuk, *J. Biomater. Sci., Polym. Ed.* **1994**, *6*, 225.
- [42] M. D. Lelah, T. G. Grasel, J. A. Pierce, S. L. Cooper, *J. Biomed. Mater. Res.* **1986**, *20*, 433.
- [43] E. T. Ossefort, W. N. Veroeven, *Rubber Age* **1966**, *98*, 71.
- [44] M. Pavlova, M. Draganova, *Biomaterials* **1994**, *15*, 59.
- [45] K. Stokes, R. McVenes, J. M. Anderson, *J. Biomater. Appl.* **1995**, *10*, 188.
- [46] K. Stokes, R. McVenes, J. M. Anderson, *J. Biomater. Appl.* **1995**, *9*, 321.
- [47] E. Bourgeat-Lami, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2002**, *2*, 1.
- [48] P. Viala, E. Bourgeat-Lamy, A. Guyot, P. Legrand, D. Lefebvre, *Macromol. Symp.* **2002**, *187*, 651.
- [49] J. L. Luna-Xavier, A. Guyot, E. Bourgeat-Lami, *J. Colloid Interface Sci.* **2002**, *250*, 82.
- [50] H. Gao, W. Yang, K. Min, L. Zha, C. Wang, S. Fu, *Polymer* **2005**, *46*, 1087.
- [51] F. Caruso, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 11.
- [52] F. Caruso, M. Spasova, V. Salgueirino-Maceira, L. M. Liz-Marzan, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1090.
- [53] F. Caruso, R. A. Caruso, H. Möhwald, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3309.
- [54] F. Caruso, R. A. Caruso, H. Möhwald, *Science* **1998**, *282*, 1111.
- [55] M. K. Park, C. Xia, R. C. Advincula, P. Schütz, F. Caruso, *Langmuir* **2001**, *17*, 7670.
- [56] X. Xu, S. A. Asher, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7940.
- [57] E. Bourgeat-Lami, J. Lang, *J. Colloid Interface Sci.* **1999**, *210*, 281.
- [58] E. Bourgeat-Lami, J. Lang, *J. Colloid Interface Sci.* **1998**, *197*, 293.
- [59] M. M. Ali, H. D. H. Stöver, *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2006**, *44*, 156.
- [60] M. M. Ali, H. D. H. Stöver, *Macromolecules* **2003**, *36*, 1793.
- [61] C. Perruchot, M. A. Khan, A. Kamitsi, S. P. Armes, T. Von Werne, T. E. Patten, *Langmuir* **2001**, *17*, 4479.
- [62] T. Von Werne, T. E. Patten, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7497.
- [63] M. S. Fleming, T. K. Mandal, D. R. Walt, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 2210.
- [64] H. Mori, D. C. Seng, M. Zhang, A. H. E. Müller, *Langmuir* **2002**, *18*, 3682.
- [65] K. Kamata, Y. Lu, Y. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2384.
- [66] T. K. Mandal, M. S. Fleming, D. R. Walt, *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 3481.
- [67] Q. Zhou, S. Wang, X. Fan, R. Advincula, J. Mays, *Langmuir* **2002**, *18*, 3324.
- [68] F. Ganachaud, J. L. Katz, *ChemPhysChem* **2005**, *6*, 209.
- [69] S. A. Vitale, J. L. Katz, *Langmuir* **2003**, *19*, 4105.
- [70] P. J. Dowding, R. Atkin, B. Vincent, P. Bouillot, *Langmuir* **2004**, *20*, 11374.
- [71] F. Tiarks, K. Landfester, M. Antonietti, *Langmuir* **2001**, *17*, 908.
- [72] M. S. Wong, J. N. Cha, K. S. Choi, T. J. Deming, G. D. Stucky, *Nano Letters* **2002**, *2*, 583.
- [73] D. J. Lestage, M. W. Urban, *Langmuir* **2005**, *21*, 4266.

- [74] H. Fessi, F. Puisieux, J. P. Devissaguet, N. Ammoury, S. Benita, *Int. J. Pharm.* **1989**, 55 R1-R4, 1590.
- [75] R. Alvarez-Román, G. Barre, R. H. Guy, H. Fessi, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2001**, 52, 191.
- [76] H. Johnsen, R. B. Schmid, *J. Microencapsulation* **2007**, 24, 731.
- [77] G. Lambert, E. Fattal, H. Pinto-Alphandary, A. Gulik, P. Couvreur, *Pharm. Res.* **2000**, 17, 707.
- [78] Q. Sun, Y. Deng, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8274.
- [79] U. Paiphansiri, P. Tangboriboonrat, K. Landfester, *Macromol. Biosci.* **2006**, 6, 33.
- [80] A. J. P. Van Zyl, R. F. P. Bosch, J. B. McLeary, R. D. Sanderson, B. Klumperman, *Polymer* **2005**, 46, 3607.
- [81] A. Musyanovych, K. Landfester, in *43rd Biennial Meeting of the German-Colloid-Society*, Springer-Verlag Berlin, Mainz, Germany, **2007**, pp. 120.
- [82] K. Landfester, F. Tiarks, H. P. Hentze, M. Antonietti, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, 201, 1.
- [83] C. Tasset, N. Barette, S. Thysman, J. M. Ketelslegers, D. Lemoine, V. Preat, *J. Control. Release* **1995**, 33, 23.
- [84] K. Bouchemal, S. Briancon, E. Perrier, H. Fessi, I. Bonnet, N. Zydowicz, *Int. J. Pharm.* **2004**, 269, 89.
- [85] K. Bouchemal, S. Briancon, F. Couenne, H. Fessi, M. Tayakout, *J. Nanosci. Nanotechnol.* **2006**, 6, 3187.
- [86] C. Mayer, *Int. J. Artif. Organs* **2005**, 28, 1163.
- [87] H. Zhenqing, Z. Zhenxi, Z. Chuanxin, H. Mei, *J Control Release* **2004**, 97, 467.
- [88] J. L. Taverdet, Z. E. Bahri, *Powder Technol.* **2007**, 172, 30.
- [89] G. Dardelle, V. Normand, M. Steenhoudt, P. E. Bouquerand, M. Chevalier, P. Baumgartner, *Food Hydrocolloids* **2007**, 21, 953.
- [90] S. Sant, W. Nadeau, P. Hildgen, *J. Controlled Release* **2005**, 107, 203.
- [91] C. P. Reis, A. J. Ribeiro, S. Houg, F. Veiga, R. J. Neufeld, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2007**, 30, 392.
- [92] A. G. A. Coombes, M. K. Yeh, E. C. Lavelle, S. S. Davis, *J. Controlled Release* **1998**, 52, 311.
- [93] C. Dejugnat, G. B. Sukhorukov, *Langmuir* **2004**, 20, 7265.
- [94] K. Rao, C. S. Ha, *Polym. Bull.* **2009**, 62, 167.
- [95] J. F. Lutz, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2007**, 46, 1018.
- [96] W. H. Binder, R. Sachsenhofer, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 15.
- [97] D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1369.
- [98] C. J. Hawker, K. L. Wooley, *Science* **2005**, 309, 1200.
- [99] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2001**, 40, 2004.
- [100] T. Liebert, C. Hansch, T. Heinze, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 208.
- [101] J. F. Lutz, H. G. Borner, K. Weichenhan, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, 26, 514.
- [102] B. G. De Geest, W. Van Camp, F. E. Du Prez, S. C. De Smedt, J. Demeester, W. E. Hennink, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, 1111.
- [103] C. Goldenstedt, A. Birer, D. Cathignol, S. Chesnais, Z. E. Bahri, C. Massard, J. L. Taverdet, C. Lafon, *Ultrason. Sonochem.* **2008**, 15, 808.
- [104] C. Jegat, J. L. Taverdet, *Polym. Bull.* **2000**, 44, 345.
- [105] H. Wei, X. Z. Zhang, H. Cheng, W. Q. Chen, S. X. Cheng, R. X. Zhuo, *J. Controlled Release* **2006**, 116, 266.
- [106] A. G. Skirtach, C. Dejugnat, D. Braun, A. S. Sussha, A. L. Rogach, W. J. Parak, H. Mohwald, G. B. Sukhorukov, *Nano Lett.* **2005**, 5, 1371.
- [107] A. G. Skirtach, A. M. Javier, O. Kreft, K. Kohler, A. P. Alberola, H. Mohwald, W. J. Parak, G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem.-Int. Edit.* **2006**, 45, 4612.

- [108] H. G. Elias, *Makromoleküle - Grundlagen, Vol. 1*, Hüthig & Wepf, Weinheim, **1990**.
- [109] <http://www.biologie.uni-hamburg.de/b-online/d03/03e.html>.
- [110] <http://www.zoosyst-berlin.de/methods/TEM.html>.
- [111] M. Arndt-Rosenau, I. Beulich, *Macromolecules* **1999**, *32*, 7335.
- [112] H. Friebolin, *Ein- und zweidimensionale NMR-Spektroskopie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
- [113] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2002**.
- [114] F. Lottspeich, J. J. W. Engels, Spektrum Akademischer Verlag, München, **2006**.
- [115] G. Wedler, *Lehrbuch der physikalischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [116] V. Schünemann, *Biophysik*, Springer Verlag, Berlin, **2004**.
- [117] <http://www.nanodrop.com/Science.aspx?Type=Fluorescence&2Cat=Publications>.
- [118] [http://www.labnews.co.uk/laboratory\\_article.php/3096/5/its-a-question-of-conservation](http://www.labnews.co.uk/laboratory_article.php/3096/5/its-a-question-of-conservation).
- [119] J. M. Borsus, R. Jerome, P. Teyssie, *J. Appl. Polym. Sci.* **1981**, *26*, 3027.
- [120] J. D'Ans, E. Lax, *Taschenbuch für Chemiker und Physiker, Vol. I*, Springer-Verlag, Berlin, **1992**.
- [121] K.-D. Vorlop, A. Muscat, J. Beyersdorf, *Biotechnol. Tech.* **1992**, *6*, 483.
- [122] P. Wardman, *Methods to measure the reactivity of peroxyxynitrite-derived oxidants toward reduced fluoresceins and rhodamines, Vol. 441*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2008**.
- [123] R. Zondervan, F. Kulzer, M. A. Kol'chenko, M. Orrit, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 1657.
- [124] A. Koenig, U. Ziener, A. Schaz, K. Landfester, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, *208*, 155.
- [125] Y. Yagci, M. Muller, W. Schnabel, *J. Macromol. Sci., Chem.* **1991**, *A28*, 37.
- [126] U. Yildiz, K. Landfester, *Polymer* **2008**, *49*, 4930.
- [127] <http://www.wako-chem.co.jp/specialty/waterazo/index.htm>.
- [128] G. Wedler, *Lehrbuch der physikalischen Chemie*, Wiley-VCH, Weinheim, **1997**.
- [129] T. Linker, M. Schmittel, *Radikale und Radikationen in der Organischen Synthese*, Wiley-VCH Weinheim, **1998**.
- [130] J. C. Anderson, C. B. Reese, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1.
- [131] J. A. Barltrop, P. Schofield, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 697.
- [132] D. H. R. Barton, Y. L. Chow, A. Cox, G. W. Kirby, *Tetrahedron Lett.* **1962**, 1055.
- [133] A. Blanc, C. G. Bochet, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5567.
- [134] C. G. Bochet, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 125.
- [135] G. Han, C. C. You, B. J. Kim, R. S. Turingan, N. S. Forbes, C. T. Martin, V. M. Rotello, *Angew. Chem. Int. Ed* **2006**, *45*, 3165.
- [136] Patchorn, A. B. Amit, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 6333.
- [137] E. M. Fettes, *Chemical Reactions of Polymers*, Wiley-VCH, **1964**.
- [138] B. Vonnegut, *Rev. Sci. Instrum.* **1942**, *13*, 6.
- [139] A. Musyanovych, J. Schmitz-Wienke, V. Mailänder, P. Walther, K. Landfester, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 127.
- [140] L. P. Ramírez, M. Antonietti, K. Landfester, *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 160.

## Danksagung

Mein herzlichster Dank geht an alle, die auf vielfältige Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vor allem möchte ich Frau Prof. Dr. Katharina Landfester danken, die mir dieses anspruchsvolle und interessante Thema zur Verfügung gestellt hat und stets für Anregungen und Gespräche zur Verfügung stand.

Außerdem danke ich

- PD Dr. Ulrich Ziener für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens dieser Arbeit.
- Dr. Anna Musyanovych, meiner Gruppenleiterin, für die vielen konstruktiven Diskussionen, sowie die sehr gute fachliche Betreuung während der letzten drei Jahre.
- Dr. Manfred Wagner für die Durchführung der NMR-spektroskopischen Messungen, für seine große Hilfsbereitschaft bei fachlichen Fragen, und die interessanten Diskussionen.
- den vielen Korrekturlesern, die wirklich sehr tapfer waren.
- sowohl den Ulmern, den Ulmermainzern, als auch den Mainzern für die tolle Zeit und den vielen Spaß, den ich mit euch haben durfte - es ist echt schön, euch kennen gelernt zu haben.
- Den Ulmer Technikern, die da wären, Mike, Günther, Magdalene und Elvira, für die Messungen, und natürlich auch für das Zwischenmenschliche.
- Meinen Bürokollegen Henne und Daniela, für die wunderschönen Stunden zu dritt.  
(P.S.: Henne-Du warst der beste WG-Kollege ever :-))
- Grit. - Für die wunderbare Freundschaft, und für die ach so vielen fachlichen als auch anderen Dinge, die wir erleben durften, und die natürlich mein Leben bereichert haben:-)
- meinen besten Freunden, weil es sie gibt.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, die mich bei allem unterstützt haben und ohne die ich nicht soweit gekommen wäre.

Zum Schluss möchte ich noch Bommi danken, dass er immer für mich da ist - Danke das es Disch gibt.



## Veröffentlichungen

### **1. Surface-Active Monomer as a Stabilizer for Polyurea Nanocapsules Synthesized via Interfacial Polyaddition in Inverse Miniemulsion**

*Eva-Maria Rosenbauer, Katharina Landfester, and Anna Musyanovych\**

*Langmuir*, **2009**, 25 (20), pp 12084-12091

### **2. Controlled release from polyurethane nanocapsules via pH, UV-light or temperature induced stimuli**

*Eva-Maria Rosenbauer, Manfred Wagner, Anna Musyanovych\*, and Katharina Landfester\**

to be submitted

### **3. Characteristics and Drug delivery behaviour of Polyurethanes-/urea nanocapsules under pH-exposure**

*Eva-Maria Rosenbauer, Grit Baier, Katharina Landfester, Anna Musyanovych\**

in preparation

## Vorträge

### **1. Functionalized polyurea nanocapsules for biomedical applications**

*Eva-Maria Rosenbauer, Katharina Landfester*

43rd Meeting of the Colloid Society, 10.2007, Mainz, Germany

## Poster

### **1. Polymeric nanocarriers by miniemulsion technique: preparation, characterization and application in biological systems**

*M. Dass, N. Jagielski, M.-V. Kohnle, M. R. Lorenz, A. Musyanovych, U. Paiphansiri, E.-M. Rosenbauer, J. Schmitz-Wienke, M. Urban, C. K. Weiss, U. Ziener, K. Landfester*

GdCh-Jahrestagung, 09.2007, Ulm, Germany

**2. Preparation of nanocapsules in miniemulsions via polyaddition and radical polymerization in a non-aqueous media**

*E.-M. Rosenbauer, K. Landfester, A. Musyanovych*

MPI-P Seminar, 04.2008, Naurod, Germany

**3. Synthesis of polyurea nanocapsules via polyaddition reaction**

*E.-M. Rosenbauer, K. Landfester, A. Musyanovych,*

Particles 2008, 05.2008, Orlando, USA

**4. Sudden release from nanocapsules by smart switches**

*H. Frank, A. Hamberger, D. Klinger, E.-M. Rosenbauer, R. Sauer, M. Siebert, K. Landfester*

Frontiers in Polymer Science, International Symposium Celebrating the 50<sup>th</sup> Anniversary of the journal polymer, 06.2009, Mainz, Germany

**5. Functionalized nanoparticles and nanocapsules as markers and nanocarriers in biomedical applications**

*G. Baier, J. Dausend, A. Höcherl, S. Lerch, U. Paiphansiri, E.- M. Rosenbauer, K. Landfester, A. Musyanovych*

Frontiers in Polymer Science, International Symposium Celebrating the 50<sup>th</sup> Anniversary of the journal polymer 06.2009, Mainz, Germany

**6. Bio-oriented Nanocapsules with Aqueous Core Prepared via Inverse Miniemulsion**

*G. Baier, U. Paipansiri, E.-M. Rosenbauer, M. Wagner, A. Musyanovych, K. Landfester*

25 years Max-Planck institute for polymers, 06.2009, Mainz, Germany

### **Eidesstattliche Erklärung**

Diese Dissertation wurde in der Zeit von Januar 2007 bis Dezember 2009 im Institut für Organische Chemie III - Makromolekulare Chemie und Organische Materialien - der Universität Ulm und im Max-Planck Institut für Polymerforschung in Mainz erstellt.

Hiermit erkläre ich, dass ich diese Arbeit selbstständig und nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

---

Eva-Maria Rosenbauer

Mainz, den 15.10.2009