

Dipl.-Ing. Klaus P. Luef

Poly(2-oxazolin)e als neue Wirkstoffdepots

PhD Thesis

Dissertation

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der technischen Wissenschaften

eingereicht an der

Technischen Universität Graz

Betreuer:

Priv.-Doz. Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat. Frank Wiesbrock

Em.Univ.-Prof. Dipl.-Ing. Dr.techn. Franz Stelzer

Institut für Chemische Technologie von Materialien (ICTM)

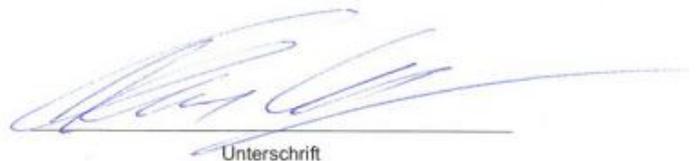
Graz, Oktober 2016

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Ich erkläre an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig verfasst, andere als die angegebenen Quellen/Hilfsmittel nicht benutzt, und die den benutzten Quellen wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Das in TUGRAZonline hochgeladene Textdokument ist mit der vorliegenden Dissertation identisch.

28-10-2016

Datum

A handwritten signature in blue ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the end, positioned above a horizontal line.

Unterschrift

'Cause sometimes you just feel tired, feel weak
And when you feel weak, you feel like you wanna just give up
But you got to search within you, and try to find that inner strength
And just pull that shit out of you
And get that motivation to not give up, and not be a quitter
No matter how bad you wanna just fall flat on your face, and collapse.

Marshall B. Mathers III – "Till I collapse"

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde an der Polymer Competence Center Leoben GmbH im Rahmen des Kompetenzzentren-Programms COMET des Bundesministeriums für Verkehr, Innovation und Technologie und des Bundesministeriums für Wirtschaft, Familie und Jugend unter Beteiligung des Instituts für Chemische Technologie von Materialien der Technischen Universität Graz durchgeführt und mit Mitteln des Bundes und der Länder Steiermark, Niederösterreich und Oberösterreich gefördert. Dem österreichischen Wissenschaftsfonds FWF sowie der französischen Forschungsagentur ANR wird im Besonderen für die Unterstützung im Projekt MiMiFlow I1123-N19 (FWF) sowie AA-12-IS08-0004-01 (ANR) gedankt.

An erster Stelle möchte ich den Betreuern meiner Arbeit, Herrn Priv.-Doz. Dipl.-Chem.Univ. Dr.rer.nat. Frank Wiesbrock und Herrn Em.Univ.-Professor Dipl.-Ing. Dr.tech. Franz Stelzer für die interessante Themenstellung dieser Arbeit, die wohlwollende Unterstützung bei sämtlichen Herausforderungen der letzten Jahre und die hingebungsvolle Betreuung meiner Arbeit in einer Umgebung der größtmöglichen wissenschaftlichen Freiheit danken, die ich in den letzten Jahren erfahren durfte.

Mein weiterer Dank gilt speziell Dr. Stéphanie Reynaud, Professor Bruno Grassl und Charlotte Petit für die Zusammenarbeit im Mimiflow-Projekt und den projektbezogenen Aufenthalten in Frankreich. Für die herzliche Aufnahme im IPREM und die wertvollen Erfahrungen, die ich während meiner Zeit dort innerhalb und außerhalb des Labors sammeln durfte, bin ich besonders dankbar.

Des Weiteren bedanke ich mich bei allen lieb gewonnenen Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe – ehemalige sowie auch aktuelle – die mich auf den Weg begleitet haben und dabei stets für eine produktive und entspannte Atmosphäre gesorgt haben. In chronologischer Auflistung sind dies insbesondere: Martin Fimberger, Zucong Zhang, Inge Mühlbacher, Sarah Schiller, Martin Rausch, Robin Hofmann, Florian Mostegel, Alexander Eibel und Elisabeth Rossegger. Die Arbeiten im Bereich der π -Elektronen-Delokalisation von 2-Oxazolinen sind in der Zusammenarbeit mit Dr. Martin Fimberger entstanden und wurden auch im Rahmen einer Veröffentlichung publiziert. Mein Dank geht aber auch an die Kolleginnen und Kollegen des ICTM und PCCL, von denen ich einige namentlich erwähnen möchte. In alphabetischer

Reihung sind dies: Birgit Ehmann, Sandra Grumm, Petra Kaschnitz, Manuel Kaschowitz, Simon Leimgruber, Nika Mahne sowie Lukas und Bettina Schafzahl.

Besonderer Dank geht an Professor Mihály Kállay für die quantenmechanischen Berechnungen der 2-Oxazolin Monomere, Professor Roland Fischer für die Röntgenstrukturanalysen, Bettina Ottersböck und Gernot Oreski für die DSC Messungen, Josefine Hobisch für die GPC Untersuchungen, Dr. Matthias Edler und Professor Thomas Griesser für die lichtmikroskopischen Untersuchungen der Fotolacke, Jennifer M. Kreamer und Dr. Alexander Stadler für die Zusammenarbeit im Rahmen des Scale-Up der mikrowellenunterstützten Polymerisation und Renate Trebizan für die freundliche Abwicklung sämtlicher organisatorischer Angelegenheiten.

Mein persönlicher Dank geht auch an all die Personen jenseits meines Arbeitsplatzes, die mich in den letzten Jahren begleitet und unterstützt haben. Ich möchte an dieser Stelle ein herzliches Dankeschön aussprechen an (in alphabetischer Reihung): Alexander Albrecher, Christian Buzzi, Carola Duschl, Claus und Stefanie Flaig, Karo Kreuzthaler, Michael Malderle, Andreas Marn, Annemarie Marold, Cornelia Moser, Christian Schäfer, Bernhard Sihler, Christoph Stangl, Eva-Maria Tahedl und Eva Trotscha.

Auch möchte ich an dieser Stelle allen Mitgliedern des Styrian Bears – American Football Clubs danken, die mir immer wieder helfen konnten, meine eigenen Grenzen, ob jetzt physischer oder psychischer Natur, zu erkennen und zu durchbrechen.

Mein innigster Dank geht vor allen an meine Familie, die mir all die Jahre stets den Rückhalt gegeben hat, auch die schwierigen Zeiten zu meistern, die mir mit Rat und Tat zur Seite gestanden ist, und auf die ich mich stets verlassen konnte. Danke an Mama und Ernst, Papa und Huberta und an meine Großeltern! Danke auch an Anni und Peter, Gabi, Erich, Patrizia und Magdalena sowie Claudia und Thomas, die mich herzlich in ihrer Mitte aufgenommen haben.

Allen voran möchte ich Christine danken, die es irgendwie geschafft hat, dass ich mich in den letzten Jahren nicht in mir selbst verloren habe und weiter den Bezug zu den Dingen behalten konnte, die wirklich von Bedeutung sind. Worte können dem nicht gerecht werden, aber um es dennoch zu versuchen: Christine... du rockst!

Meiner Familie

Publikationen

Nachfolgend sind die Publikationen aufgelistet, die im Zeitraum der hier vorliegenden Dissertation verfasst wurden.

Publikationen in Fachzeitschriften

1. K.P. Luef, C. Petit, B. Ottersböck, G. Oreski, F. Ehrenfeld, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: UV-mediated thiol-ene click reactions for the synthesis of drug-loadable and degradable gels based on copoly(2-oxazoline)s. *European Polymer Journal* **2016**, *in press*, DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2016.08.012.
2. K.P. Luef, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, F. Wiesbrock: Microwave-assisted cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines. *Advances in polymer science* **2016**, *274*, 183-208.
3. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, F. Stelzer, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Photoresists based on coconut and castor oil. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, *252*, POLY-76.
4. K.P. Luef, F. Wiesbrock: Parameters determining the hydrolysis rates of poly(2-oxazoline)s. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, *252*, POLY-307.
5. K.P. Luef, A.M. Kelly, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Long-lasting antimicrobial equipment of surfaces: Partially hydrolyzed poly(2-oxazoline)s and poly(2-oxazine)s as biocidal additives in commodity materials. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, *252*, POLY-458.
6. K.P. Luef, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Partially hydrolyzed poly(2-oxazoline)s and poly(2-oxazine)s as additives for the preparation of self-disinfectant surfaces. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, *251*, POLY-503.
7. K.P. Luef, C. Payerl, F. Wiesbrock: Copolymers of poly(2-oxazoline) and PEG or polyesters as drug depots. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, *251*, POLY-590.

8. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, F. Stelzer, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Click chemistry-mediated synthesis of polyester-stat-poly(2-oxazoline) drug reservoirs. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, 251, POLY-591.
9. K.P. Luef, M. Fimberger, R. Fischer, F. Stelzer, M. Kallay, F. Wiesbrock: Comparison of the π -electron delocalization in 2-oxazolines and esters. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2016**, 251, POLY-353.
10. C. Petit, K.P. Luef, M. Edler, T. Griesser, J.M. Kremsner, A. Stadler, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Microwave-Assisted Syntheses in Recyclable Ionic Liquids: Photoresists Based on Renewable Resources. *ChemSusChem*, **2015**, 8, 3401-3404.
11. K.P. Luef, F. Stelzer, F. Wiesbrock: Poly(hydroxy alkanate)s in Medical Applications. *Chemical and biochemical engineering quarterly* **2015**, 29(2), 287-297.
12. M. Fimberger, K.P. Luef, C. Payerl, R. Fischer, F. Stelzer, M. Kallay, F. Wiesbrock: The π -Electron Delocalization in 2-Oxazolines Revisited: Quantification and Comparison with Its Analogue in Esters. *Materials* **2015**, 8, 5385-5397.
13. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Copoly(2-oxazoline)-based Photoresists from renewable resources. *Abstracts of papers / American Chemical Society* **2014**, 248, POLY-215.
14. K.P. Luef, V. Schenk, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Models, light, and click: Functionalization of 2-oxazoline monomers and poly(2-oxazoline)s by thiol-ene click reactions. *Abstracts of Papers / American Chemical Society* **2014**, 248, 548.
15. K. Schroer, K.P. Luef, F.S. Hartner, A. Glieder, B. Pscheidt: Engineering the *Pichia pastoris* methanol oxidation pathway for improved NADH regeneration during whole-cell biotransformation. *Metabolic engineering* **2010**, 12, 8-17.

Beiträge in einem Buch

1. K.P. Luef, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Pseudo-Polyamide zur antimikrobiellen Ausrüstung von Polyolefin-Oberflächen. *Schriftenreihe Kunststofftechnik Leoben Band 06: 25. Leobener Kunststoffkolloquium 2016*, 6, 197-198.
2. K.P. Luef, M. Fimberger, R. Fischer, F. Stelzer, F. Wiesbrock: Selectivity of the initiation of the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines. *European Polymer Congress - Book of Abstracts 2015*, 63.
3. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Click Chemistry-Mediated Synthesis of Novel Drug Depots Based on Copoly(ester-2-oxazoline)s and Their Characterization. *European Polymer Congress - Book of Abstracts 2015*, 182.
4. F. Wiesbrock, C. Petit, K.P. Luef, B. Grassl, S. Reynaud: Poly(2-oxazoline)-Based Photoresists from Renewable Resources. *European Polymer Congress - Book of Abstracts 2015*, 271.
5. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Copoly(ester-2-oxazoline)s as Novel Drug Depots. *Danube Vltava Sava Polymer Meeting - DVSPM 2015 2015*, 23.
6. F. Wiesbrock, K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud: Photoresists from Renewable Resources. *Danube Vltava Sava Polymer Meeting - DVSPM 2015 2015*, 58.

Poster im Rahmen einer wissenschaftlichen Veranstaltung

- K.P. Luef, F. Wiesbrock: Parameters Determining the Hydrolysis Rates of Poly(2-oxazoline)s. 252nd ACS National Meeting, Philadelphia (PA), 22.08.2016.
- K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Im Rampenlicht: Copoly(2-oxazolin)-basierte Fotolacke aus erneuerbaren Ressourcen. 3. Mitteldeutsches Forum: 3D-Druck in der Anwendung, Merseburg (DE), 18.05.2016.

- K.P. Luef, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Pseudo-Polyamide zur antimikrobiellen Ausrüstung von Polyolefin-Oberflächen. 25. Leobener Kunststoffkolloquium, Leoben (AT), 14.04.2016.
- K.P. Luef, M. Fimberger, R. Fischer, F. Stelzer, M. Kallay, F. Wiesbrock: π -Electron Delocalization along the N-C-O Segment in 2-Oxazolines. Doc Days Chemistry 2016, Graz (AT), 05.04.2016.
- K.P. Luef, M. Fimberger, R. Fischer, F. Stelzer, M. Kallay, F. Wiesbrock: Comparison of the π -Electron Delocalization in 2-oxazolines and esters. 251st ACS National Meeting, San Diego (CA), 14.03.2016.
- K.P. Luef, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Funktionalisierung von 2-Oxazolin-Monomeren und Poly(2-oxazolin)en durch Thiol-en ‚Klick‘-Reaktionen. IK 2015 Biozide - Materialien, Anwendungen und Trends, Weißandt-Gölzau (DE), 01.10.2015.
- K.P. Luef, M. Fimberger, R. Fischer, F. Stelzer, F. Wiesbrock: Selectivity of the initiation of the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines. EPF-Congress 2015, Dresden (DE), 21.06.2015.
- K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Under the Spotlight: Copoly(2-oxazoline)-Based Photoresists from Renewable Resources. Doc Days Chemistry 2015, Graz (AT), 22.04.2015.
- K.P. Luef, V. Schenk, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Models, light, and click: Functionalization of 2-oxazoline monomers and poly(2-oxazoline)s by thiol-ene click reactions. 248th ACS National Meeting, San Francisco (CA), 10.08.2014.
- K. Schroer, B. Petschacher, K.P. Luef, A. Glieder, B. Pscheidt: Engineering the *Pichia pastoris* methanol oxidation pathway for improved NADH regeneration during whole-cell biotransformations. Biotrans 2009, Bern (CH), 07.07.2009.
- B. Pscheidt, K. Schroer, K.P. Luef, F.S. Hartner, A. Glieder: Engineered *Pichia pastoris* as platform for whole cell biotransformations. Advanced Course Applied Genomics of Industrial Fermentation 2008, Wageningen (NL), 13.10.2008.
- B. Pscheidt, K. Schroer, K.P. Luef, F.S. Hartner, A. Glieder: Engineered *Pichia pastoris* as platform for whole cell biotransformations. BASF Day 2008, Graz (AT), 26.06.2008.

Vorträge auf Konferenzen

1. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Photoresists Based on Coconut and Castor Oil. 252nd ACS National Meeting, Philadelphia (PA), 21.08.2016.
2. K.P. Luef, A.M. Kelly, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Long-Lasting Antimicrobial Equipment of Surfaces: Partially hydrolyzed Poly(2-oxazoline)s and Poly(2-Oxazine)s as Biocidal Additives in Commodity Materials. 252nd ACS National Meeting, Philadelphia (PA), 21.08.2016.
3. F. Wiesbrock, K.P. Luef, M. Fimberger, A.M. Kelly: Contact Biocides Based on Poly(2-oxazoline)s and Poly(2-oxazine)s. 46th IUPAC World Congress - Macro 2016, Istanbul (TR), 18.07.2016.
4. C. Petit, K.P. Luef, E. Mignard, B. Grassl, F. Wiesbrock, S. Reynaud: Eco-friendly strategy: from bioresourced polymers obtained via microwave-assisted process to their application in Photoresists or drug depots. Energy Materials Nanotechnology: EMN - Croatia Meeting, Dubrovnik (HR), 04.05.2016.
5. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Copoly(2-oxazoline)-based Photoresists from renewable resources. 251st ACS National Meeting, San Diego (CA), 13.03.2016.
6. K.P. Luef, M. Fimberger, F. Wiesbrock: Partially hydrolyzed poly(2-oxazoline)s and poly(2-oxazine)s as additives for the preparation of self-disinfectant surfaces. 251st ACS National Meeting, San Diego (CA), 13.03.2016.
7. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, F. Stelzer, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Click chemistry-mediated synthesis of polyester-stat-poly(2-oxazoline) drug reservoirs. 251st ACS National Meeting, San Diego (CA), 13.03.2016.
8. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Photoresists of 2-Oxazoline Copolymers from Renewable Resources. Polymer Processing Society Conference 2015, Graz (AT), 21.09.2015.
9. C. Petit, K.P. Luef, B. Grassl, F. Wiesbrock, S. Reynaud: Microwave-Assisted CROP in Ionic Liquids: Photoresists Based on Polyoxazoline. International Symposium on Ionic Polymerization 2015, Bordeaux (FR), 05.07.2015.
10. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Click Chemistry-Mediated Synthesis of Novel Drug Depots Based on Copoly(ester 2-oxazoline)s and Their Characterization. EPF-Congress 2015, Dresden (DE), 21.06.2015.

11. F. Wiesbrock, C. Petit, K.P. Luef, B. Grassl, S. Reynaud: Poly(2-oxazoline)-Based Photoresists from Renewable Resources. EPF-Congress 2015, Dresden (DE), 21.06.2015.
12. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Stelzer, F. Wiesbrock: Copoly(ester 2-oxazolin)e als neue Wirkstoffdepots. Chemistry and Technology of Materials, Graz (AT), 08.06.2015.
13. K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock: Copoly(ester-2-oxazoline)s as Novel Drug Depots. Danube Vltava Sava Polymer Meeting 2015, Gmunden (AT), 11.05.2015
14. F. Wiesbrock, K.P. Luef, C. Petit, B. Grassl, S. Reynaud: Photoresists from renewable resources. Danube Vltava Sava Polymer Meeting 2015, Gmunden (AT), 11.05.2015
15. K.P. Luef, C. Payerl, F. Wiesbrock: Copolymers of poly(2-oxazoline) and PEG or polyesters as drug depots. 248th ACS National Meeting, San Francisco (CA), 10.08.2016.
16. K.P. Luef, C. Petit, F. Wiesbrock: Novel Drug Depots: Copolymers of Poly(2-oxazoline)s with PEG / Polyesters. DocDays Chemistry 2014, Graz (AT), 01.07.2014.

Weitere Veröffentlichungen

1. K.P. Luef, F. Wiesbrock: Microwave-Assisted Large-scale Synthesis of Copoly(2-oxazoline)-based Photoresists. Commissioned report by Anton Paar GmbH 2015.

Inhalt

Danksagung	IV
Publikationen	VII
Publikationen in Fachzeitschriften	VII
Beiträge in einem Buch	IX
Poster im Rahmen einer wissenschaftlichen Veranstaltung	IX
Vorträge auf Konferenzen	XI
Weitere Veröffentlichungen.....	XII
Inhalt	XIII
Abkürzungsverzeichnis	1
1 Einleitung	3
2 Aufgabenstellung.....	7
3 Bisheriger Kenntnisstand.....	9
3.1 2-Oxazoline	9
3.2 Synthesen von 2-Oxazolin-Monomeren	9
3.2.1 Synthese der 2-Oxazoline nach Witte und Seeliger	10
3.2.2 Synthese der 2-Oxazoline nach dem Patent von Henkel	10
3.2.3 Weitere Synthesen von olefinischen 2-Oxazolinen	11
3.3 Mikrowellenunterstützte Polymerisation von 2-Oxazolinen	12
3.3.1 Homopolymerisation von 2-Oxazolinen.....	12
3.3.2 Block-Copolymerisationen von 2-Oxazolinen.....	14
3.3.3 Statistische Copolymerisation von 2-Oxazolinen	15
3.3.4 Gradienten-Copolymerisation von 2-Oxazolinen.....	16
3.4 Materialien basierend auf modifizierten Poly(2-oxazolin)en.....	16
3.4.1 Thiol-En Klick Chemie.....	17

3.4.2	Vernetzte Poly(2-oxazolin)e	18
3.4.3	Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en	20
3.5	Biozide auf Poly(2-oxazolin)-Basis	20
3.5.1	Endgruppenmodifizierte poly(2-oxazolin)-basierende Biozide	23
3.5.2	Partiell hydrolysierte poly(2-oxazolin)-basierende Biozide	23
3.6	Wirkstoffdepots	24
3.6.1	Hydrogele als Wirkstoffdepots	25
3.6.2	Poly(2-oxazolin)e als Wirkstoffdepots	25
3.7	Vernetzte Poly(2-oxazolin)e als negative Fotolacke	26
3.7.1	Grundlagen der Fotolithographie	26
3.7.2	Poly(2-oxazolin)e als Fotolacke und Antireflexionsbeschichtungen	27
4	Ergebnisse & Diskussion	28
4.1	π-Elektronen-Delokalisation in 2-Oxazolinen	28
4.1.1	Synthese	29
4.1.2	Röntgenkristallstrukturanalyse	30
4.1.2.1	<i>Röntgenstrukturanalyse des EstOx</i>	30
4.1.2.2	<i>Röntgenstrukturanalyse des EstAA</i>	32
4.1.3	Quantenchemische Berechnungen des EstOx	34
4.2	Herstellung einer Bibliothek von Poly(2-oxazolin) Netzwerken zur Verwendung als Wirkstoffdepots	35
4.2.1	Wahl der Monomere und Vernetzer für die Bibliothek	36
4.2.2	Synthese der Bibliothek mittels in-situ Polymerisation	39
4.2.3	Polymeranaloge Synthese	40
4.2.4	Gravimetrische Quellgradanalyse	43
4.2.4.1	<i>Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Dichlormethan</i>	43
4.2.4.2	<i>Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Ethanol</i>	44
4.2.4.3	<i>Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Wasser</i>	45
4.2.5	Optometrische Quellgradanalyse	47
4.2.6	Thermische Analyse	51
4.2.7	Beladung der Gele mit Modellschubstanzen	53
4.2.7.1	<i>Beladung mit Kristallviolett</i>	55
4.2.7.2	<i>Beladung mit Eosin B</i>	57

4.2.8	Enzymatische Degradation	58
4.2.8.1	<i>Vorversuche zur enzymatischen Degradation</i>	59
4.2.8.2	<i>14-tägige Degradationsstudie</i>	60
4.3	Partielle Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en und Poly(2-oxazin)en zur Herstellung eines Materials mit biozider Wirkung.....	63
4.3.1	Wahl der verwendeten Monomere und (Co-)Polymere	63
4.3.2	Partielle Hydrolyse	66
4.3.3	Verwendung als Additiv in Polypropylen Platten	66
4.3.4	Studie über die antimikrobielle Aktivität bei unterschiedlichen Pathogenen	67
4.4	Einsatz von Poly(2-oxazolin)en als negative Fotolacke	71
4.4.1	Wahl der verwendeten Monomere	71
4.4.2	Mikrowellenunterstützte Polymerisation in ionischen Flüssigkeiten (Scale-Up)	72
4.4.3	Aufreinigung und Wiederverwendung der ionischen Flüssigkeit	73
4.4.4	Formulierung als Fotolack und Quervernetzung	75
4.4.5	Charakterisierung des erstellten Negativlacks	75
4.4.5.1	<i>Gelpermeationschromatographie (GPC)</i>	75
4.4.5.2	<i>Gitterschnitt-Tests</i>	76
4.4.5.3	<i>Profilometrische Analyse</i>	77
4.4.5.4	<i>Lichtmikroskopische Bestimmung der Auflösung</i>	77
5	Zusammenfassung	79
6	Kurzfassung	86
7	Abstract	88
8	Ausblick.....	90
9	Experimentalteil	91
9.1	Verwendete Chemikalien	91
9.2	Verwendete Analyse-und Synthesemethoden	91
9.3	Monomersynthesen / Synthese der Bis-Oxazoline	96
9.3.1	Synthese des 2-Nonyl-2-oxazolin.....	96

9.3.2	Synthese des 2-Dec-9'-enyl-2-oxazolin	97
9.3.3	Synthese des 2-But-3'-enyl-2-oxazolin	98
9.3.4	Synthese der bisfunktionellen Oxazoline	100
9.3.5	Synthese des EstOx.....	102
9.3.6	Synthese des EstAA	102
9.3.7	Synthese des 2-Nonyl-2-oxazin	103
9.3.8	Synthese des 2-Phenyl-2-oxazin.....	103
9.4	Polymer- und Netzwerksynthesen.....	104
9.4.1	In-situ Synthese der Gelbibliothek.....	104
9.4.2	Synthese des p(NonOx) ₈₀ -stat-p(Dc=Ox) ₂₀ im Scale-Up.....	104
9.4.3	Polymeranaloge Synthese eines mit Eosin B beladenen pEtOx ₁₀₀ -stat-pNonOx ₅₀ -stat-pBu=Ox ₃₀ + GDMA Gels.....	105
9.5	Partielle säurekatalysierte Hydrolyse der Poly(2-oxazolin)e	106
9.6	Biozidtests	106
10	Referenzen	107
11	Appendix	119
11.1	Tabellarische Ergebnisse der Quellgradbestimmungen	119
11.1.1	Quellgradbestimmung in DCM	119
11.1.2	Quellgradbestimmung in EtOH.....	120
11.1.3	Quellgradbestimmung in H ₂ O.....	121
11.2	Tabellarische Ergebnisse der thermischen Analyse.....	122
11.3	Zusammenstellung der Gelbibliothek.....	123
12	Abbildungsverzeichnis.....	125
13	Tabellenverzeichnis.....	128

Abkürzungsverzeichnis

4SH	Pentaerythritoltetrakis(3-mercaptopropionat), Tetrathiol
BDO	Quervernetzer mit dem Aufbau Bu=Ox/DEG/Bu=Ox
BGO	Quervernetzer mit dem Aufbau Bu=Ox/GDMA/Bu=Ox
BisOx	bisfunktionelles 2-Oxazolin
Bu=Ox	2-But-3'-enyl-2-oxazolin
CHCl ₃	Chloroform
CL	Crosslinker, Quervernetzer
CROP	cationic ring-opening polymerization
Dc=Ox	2-Dec-9'-enyl-2-oxazolin
DCM	Dichlormethan
DDO	Quervernetzer mit dem Aufbau Dc=Ox/DEG/Dc=Ox
DEG	2,2'-(Ethylendioxy)diethanthiol
DGO	Quervernetzer mit dem Aufbau Dc=Ox/GDMA/Dc=Ox
EDX	energiedispersive Röntgenanalyse
Et ₃ N	Triethylamin
EtOx	2-Ethyl-2-oxazolin
FDRRT	'Find Disc Radius in Real Time'
GDMA	Glykoldimercaptoacetat
HEPES	2-(4-(2-Hydroxyethyl)-1-piperazinyl)-ethansulfonsäure
isoPrOH	Isopropylalkohol
KV	Kristallviolett
MeOTs	Methyltosylat

MonOx	monofunktionelles 2-Oxazolin
MRE	multiresistente Erreger
MW	Mikrowelle
NonOx	2-Nonyl-2-oxazolin
PBS	Phosphatpufferlösung
pBu=Ox	Poly(2-but-3'-enyl-2-oxazolin)
pDc=Ox	Poly(2-dec-9'-enyl-2-oxazolin)
PEG	Poly(ethylenglykol)
PEI	Poly(ethylenimin)
pEtOx	Poly(2-ethyl-2-oxazolin)
PHA	Poly(hydroxyalkanoat)
PhOx	2-Phenyl-2-oxazolin
PLA	Poly(lactid)
PLGA	Poly(lactid-co-Glycolid)
pNonOx	Poly(2-nonyl-2-oxazolin)
pNonOx	Poly(2-nonyl-2-oxazolin)
pOx	Poly(2-oxazolin)
pOxa	Poly(2-oxazin)
pPI	Poly(propylenimin)
SEM	Rasterelektronenmikroskopie
T _g	Glasübergangstemperatur
THF	Tetrahydrofuran

1 Einleitung

Mit der demographischen Entwicklung des letzten Jahrhunderts geht eine signifikante Erhöhung der durchschnittlichen Lebenserwartung in der westlichen Welt einher, die stetig im Steigen ist (Tabelle 1-1). Somit tritt auch die Motivation, eine gleichbleibende Lebensqualität über die gesamte Lebensdauer zu ermöglichen, immer deutlicher in den Vordergrund. Speziell im fortgeschrittenen Alter wird dies zu einer zunehmend größeren Herausforderung, da ältere Personen oft mit Multipräparat-Mixturen (präventiv und/oder kurativ) medizinisch behandelt werden. Der individuellen maßgeschneiderten Medikamentendosierung ist dabei das Potential für Fehleinnahmen inhärent: Schwer zu öffnende Verpackungen, das genaue Einhalten spezifischer Zeiten für die orale Einnahme und die Multipräparat-Therapien seien beispielhaft an dieser Stelle erwähnt.

Tabelle 1-1: Vorausberechnete Bevölkerungsentwicklung für Österreich im Zeitraum 2014-2075. In grün (blau) hervorgehoben ist der prozentuale Anteil der über 65-Jährigen im Jahr 2016 (2075). Quelle: STATISTIK AUSTRIA - Bevölkerungsprognose 2015, erstellt am 18.11.2015.

Jahr	Bevölkerungsstruktur						
	Insgesamt	Unter 20 Jahre	20 bis 65 Jahre	65 Jahre und älter	Unter 20 Jahre	20 bis 65 Jahre	65 Jahre und älter
	absolut				in %		
2014	8.543.932	1.686.089	5.285.847	1.571.996	19,7	61,9	18,4
2015	8.620.822	1.688.121	5.336.066	1.596.635	19,6	61,9	18,5
2016	8.691.369	1.690.276	5.380.767	1.620.326	19,4	61,9	18,6
2017	8.758.681	1.693.851	5.420.954	1.643.876	19,3	61,9	18,8
2018	8.822.537	1.700.268	5.453.087	1.669.182	19,3	61,8	18,9
2019	8.882.863	1.709.068	5.478.163	1.695.632	19,2	61,7	19,1
2020	8.939.242	1.718.848	5.495.215	1.725.179	19,2	61,5	19,3
2021	8.991.116	1.729.503	5.501.743	1.759.870	19,2	61,2	19,6
2022	9.038.410	1.739.751	5.500.626	1.798.033	19,2	60,9	19,9
2023	9.080.997	1.748.961	5.494.950	1.837.086	19,3	60,5	20,2
2024	9.119.732	1.757.648	5.483.490	1.878.594	19,3	60,1	20,6
2025	9.155.847	1.765.468	5.466.877	1.923.502	19,3	59,7	21,0
2030	9.313.617	1.801.356	5.333.303	2.178.958	19,3	57,3	23,4
2035	9.432.401	1.814.795	5.212.916	2.404.690	19,2	55,3	25,5
2040	9.521.975	1.805.601	5.182.162	2.534.212	19,0	54,4	26,6
2045	9.588.125	1.789.164	5.188.564	2.610.397	18,7	54,1	27,2
2050	9.634.293	1.781.642	5.160.954	2.691.697	18,5	53,6	27,9
2055	9.666.516	1.787.911	5.131.221	2.747.384	18,5	53,1	28,4
2060	9.701.990	1.803.311	5.103.496	2.795.183	18,6	52,6	28,8
2075	9.804.213	1.834.446	5.157.177	2.812.590	18,7	52,6	28,7

Als Alternative zur oralen Einnahme von Wirkstoffen werden seit längerem implantierbare Wirkstoffdepots diskutiert: Diese ermöglichen nicht nur die gleichmäßige Abgabe pharmazeutischer Erzeugnisse über einen längeren Zeitraum, sondern eliminieren auch die Fehlerquelle „Anwender“ (unsachgemäße oder unregelmäßige Dosierung). Zudem können so streng kontrollierte Wirkstoffe wie Barbiturate oder Morphin-Derivate ohne möglichen Missbrauch dieser verschreibungspflichtigen Medikamente verabreicht werden.

Im Zusammenhang mit Wirkstoffdepots muss man mehrere Strategien voneinander unterscheiden, wobei an dieser Stelle zwei zentrale Anwendungen herausgenommen werden: Die intravenöse Verabreichung (Abbildung 1-1) eines Depots im oberen Nano- bis unteren Mikrometer Maßstab [1] oder das Implantieren eines medizinischen Implantats, welches Dimensionen im Zentimeterbereich annehmen kann.[2] Trotz unterschiedlicher Anwendung müssen beide Varianten die gleichen Basisvoraussetzungen an die verwendeten Materialien erfüllen: Eine hohe Biokompatibilität sowie Bioabbaubarkeit sind Grundvoraussetzungen für einen Einsatz im lebenden Organismus. Die Depots müssen in der Lage sein, eine Kombination unterschiedlicher Wirkstoffe – die möglicherweise nur bedingt in Wasser löslich sind – aufzunehmen und diese in exakt definierten und gleichmäßigen Dosierungen an den Organismus abgeben. Zudem dürfen die vorherrschenden Milieubedingungen wie beispielsweise Temperatur, pH Wert, Anwesenheit von Redoxfaktoren oder unterschiedlichsten Enzymen die gleichbleibende Leistung im vorgegebenen zeitlichen Anwendungsfenster nicht negativ beeinflussen.

Moderne Polymere haben sich in den letzten Dekaden als Materialien der Wahl für die Entwicklung effizienter Wirkstoffdepots herausgestellt. Insbesondere Vertreter der Polymerklassen Poly(ethylenglykol)e (PEGs), Polylactide (PLAs) und Poly(hydroxyalkanoat)e (PHAs) wurden in der Vergangenheit für diese Anwendungen intensiv erforscht.[3] Allerdings zeichneten sich in den letzten Jahren auch Einschränkungen innerhalb der bereits etablierten Systeme ab. So steigen jährlich die Anzahl der PEG-Unverträglichkeiten und Komplikationen in Zusammenhang mit PEG-Applikationen.[4–7] Auf Seiten der PHA-Klasse spielen noch immer die mechanischen und thermischen Herausforderungen in der Verarbeitung der Polymere eine wichtige Rolle.[8]

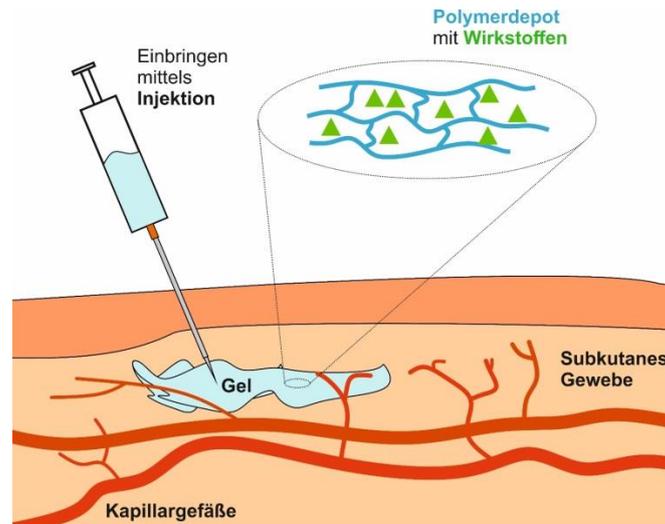


Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der Injektion eines Wirkstoffdepots.

Oftmals werden für biomedizinische Anwendungen nicht lineare Polymere, sondern sogenannte dreidimensionale Polymernetzwerke eingesetzt. Hierbei handelt es sich um funktionalisierte Polymerketten, die durch Vernetzer kovalent miteinander verbunden worden sind, um somit Geflechte aus einzelnen Polymerketten zu erstellen (Abbildung 1-2). Diese dreidimensionalen Netzwerke sind unlösliche Verbindungen, die aber in geeigneten Lösemitteln quellen können und dabei Gelkonsistenz erreichen. Je nach Affinität zu wässrigen oder organischen (unpolaren) Lösemitteln spricht man von Hydro-, Lipo-, oder Amphigelen.

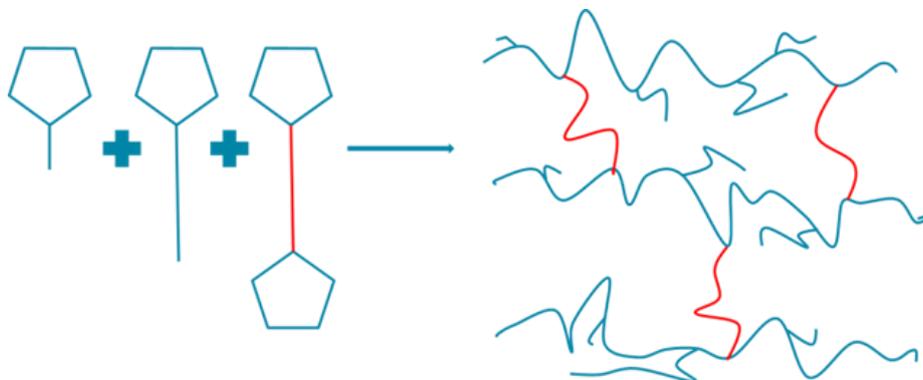


Abbildung 1-2: Schematische Darstellung eines quervernetzten Netzwerks (Gels). In blau(rot) sind die Hauptketten des Polymers(die quervernetzenden Einheiten) eingezeichnet.

Ähnlich wie bei den linearen Polymeren auf Basis von PEG oder PLA (siehe oben) ist für den Einsatz der polymeren Netzwerke im biomedizinischen Bereich neben der physiologischen Verträglichkeit (Biokompatibilität) auch die Möglichkeit des vollständigen Abbaus im Körper zu gewährleisten. Während der Biodegradation dürfen keine (zyto-)toxischen Abbauprodukte gebildet werden, da diese zellschädigende Wirkung die therapeutische Wirkung eines Medikamentendepots konterkariert. Zudem muss das Material im Inneren des Körpers (bei 37 °C) glatte, weiche Oberflächen aufweisen, die ein Maximum an Flexibilität und elastischer Verformung ermöglichen, was Grundvoraussetzungen für deren Einsatz als Implantate oder Injizierbarkeit sind.

Die Polymerklasse der Poly(2-oxazolin)e ist in den vergangenen Jahren intensiv für den Einsatz in medizinischen Anwendungen untersucht worden.[9] Die zahlreichen Möglichkeiten zur Modifizierung der 2-Oxazolin-Monomere sowohl an ihren Seitenketten als auch am Oxazolinring selber bieten die Möglichkeit, Polymere mit exakt eingestellten mechanischen und thermischen Eigenschaften herzustellen.

Bei geeigneter Wahl der funktionellen Gruppen können diese Poly(2-oxazolin)e und Copoly(2-oxazolin)e zudem noch über eben diese funktionellen Gruppen quervernetzt werden und somit auch als Ausgangsmaterialien für dreidimensionale Netzwerke (Hydro-, Lipo-, oder Amphigele) dienen. Für diese Quervernetzungen sind als Paradebeispiele vor allem die hocheffizienten Vertreter der Click-Chemie, wie beispielsweise die Thiol-En Reaktionen, zu erwähnen. Diese führen bereits bei Raumtemperatur zu einer nahezu quantitativen Reaktion von Thiolen mit den Doppelbindungen von Olefinen.

2 Aufgabenstellung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuartigen Wirkstoffdepots auf Basis von **dreidimensionalen 2-oxazolin-basierenden Polymernetzwerken** mit der Eigenschaft, **pharmazeutische Wirkstoffe aufzunehmen und auf kontrolliertem Weg, insbesondere während der Degradation der Netzwerke, wieder abzugeben**. Vor dem Hintergrund der **Biodegradierbarkeit** (vgl. Kapitel 1 Einleitung), sollten die herzustellenden polymeren Netzwerke neben den Amidbindungen der Poly(2-oxazolin)e auch **Esterbindungen enthalten, die stimuli-induziert durch Enzyme (Esterasen) oder Änderungen des pH-Wertes hydrolysiert werden** können. Poly(2-oxazolin)e (pOx) sollten daher im Rahmen dieser Arbeit den molekularen *Werkzeugkoffer* darstellen. Bereits etablierte Strategien zur **Darstellung dreidimensionaler Netzwerke über eine Quervernetzung mittels der UV-induzierten Thiol-En Click Reaktion** sollten optimiert und **auf die Einbringung von Esterfunktionalitäten erweitert** werden. Die Eigenschaften dieser **pOx-stat-Polyester-basierenden Netzwerke** sollten auf die geforderten biomedizinischen Anwendung hin ausgelegt und mögliche weitere Einsatzgebiete im medizinischen Bereich erschlossen werden.

Um Polymere im medizinischen Bereich einsetzen zu können, ist die exakte Kenntnis der dreidimensionalen Struktur dieser Materialien unabdingbare Voraussetzung. Die Forschungsarbeiten dieser Dissertation widmeten sich daher auch zum einen der **Regioselektivität der Initiierung der kationisch ringöffnenden Polymerisation von 2-Oxazolinen**. Speziell im Bereich der Materialoberfläche ist die Kenntnis über Strukturauflösung und eventuelle Störungen, verursacht im Rahmen der Fotovernetzung, essentiell. Daher sollte in dieser Arbeit auch die **Fotovernetzung von pOx mittels Thiol-En-Reaktion detailliert untersucht** werden.

Für die Anwendungen von Polymeren im menschlichen Körper sind **die mechanischen und thermischen Eigenschaften** äußerst wichtig, um die geforderte Stabilität während der Anwendung zu gewährleisten. Die angedachte Verwendung im lebenden Organismus als Implantate oder Injektionen/Infusionen bedingt einen Glasübergangspunkt im Bereich zwischen 20 und 30 °C, was bedeuten würde, dass das Material im Organismus bei 37 °C amorph und damit flexibel vorliegt, während es bei der Implantation als *handhabbares* Material vorliegt. Weiters waren auch die **Quellgrade und die damit verbundene Eigenschaft der Netzwerke, in unter-**

schiedlichen Lösemitteln unterschiedlich stark zu quellen, Kernpunkt der Untersuchungen dieser Arbeit.

Auf Grund der mechanischen und thermischen Eigenschaften sowie der Quellbarkeit sollten für medizinische Anwendungen **bestgeeignete pOx-stat-Polyester-Netzwerke** ausgewählt werden, die im weiteren Verlauf der Untersuchungen für die Beladung mit Wirkstoffen getestet wurden. Als organische Modellwirkstoffe wurden in dieser Arbeit Farbstoffe, wie etwa Kristallviolett, ausgewählt, da sie leicht im ultravioletten-visuellen Bereich detektiert werden können. Die **Beladung mit Wirkstoffen sollte simultan während der Vernetzung (quasi-polymeranalog) und diffusionskontrolliert (in bereits bestehende Netzwerke)** erfolgen.

Die **Freisetzung der Wirkstoffe aus den Polymernetzwerken** definierte einen abschließenden Eckpfeiler der F&E-Arbeiten an dem Wirkstoffdepot. Die kontrollierte, gleichmäßige Abgabe der Modellsubstanz sollte nach **Induktion mit einem bestimmten Stimulus** hin untersucht werden. Hierbei sollten insbesondere **Änderungen des pH-Werts oder die Zugabe von Esterasen** die Degradation der pOx-stat-Polyester-Netzwerke starten.

Während der Degradation der Netzwerke im stark sauren Bereich werden nicht nur die Esterbindungen hydrolysiert, sondern in sehr geringem Umfang auch die Amidgruppen der Seitenketten der Poly(2-oxazolin)-Wiederholungseinheiten. Da diese **als Additive in Polyolefinen ausgezeichnete antimikrobielle Wirksamkeit aufweisen**, sollte in diesem Zusammenhang auch die **Studien zur antimikrobiellen Wirksamkeit partiell hydrolysierter Poly(2-oxazolin)e** fortgesetzt werden und um **funktionalisierte und quervernetzte pOx-Derivate und die Polymerklasse der Poly(2-oxazin)e (pOxa)** erweitert werden.

3 Bisheriger Kenntnisstand

3.1 2-Oxazoline

Die Stoffklasse der 2-Oxazoline gewann in den letzten Jahrzehnten durch ihr sehr breites Anwendungsgebiet stetig wachsendes Interesse im Bereich der Polymerchemie. In ihrer allgemeinen Struktur bestehen 2-Oxazoline aus einem heterozyklischen Fünfring, mit den Heteroatomen Sauerstoff an Position 1 und Stickstoff an Position 3. Der Kohlenstoff an Position 2 trägt im allgemeinen einen Substituenten R, der das breite Spektrum für unterschiedlichen Seitenketten öffnet, die das einzigartige Merkmal der 2-Oxazoline darstellen (Abbildung 3-1).

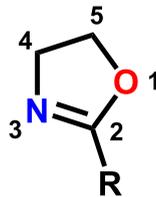


Abbildung 3-1: Strukturformel der 2-Oxazolin-Monomere.

In der Möglichkeit, diese Seitenketten der 2-Oxazoline praktisch nach Wunsch zu designen, liegt das große Potential dieser Klasse.[10] Gemäß aktuellem Kenntnisstand ist eine Vielzahl von 2-Oxazolinen mit einer großen Varianz in der Seitenkette bekannt, angefangen von Alkyl-Resten,[11,12] über Seitenketten mit unterschiedlichsten Funktionalisierungen[13–15] bis hin zu komplexen, aromatischen Verbindungen.[16]

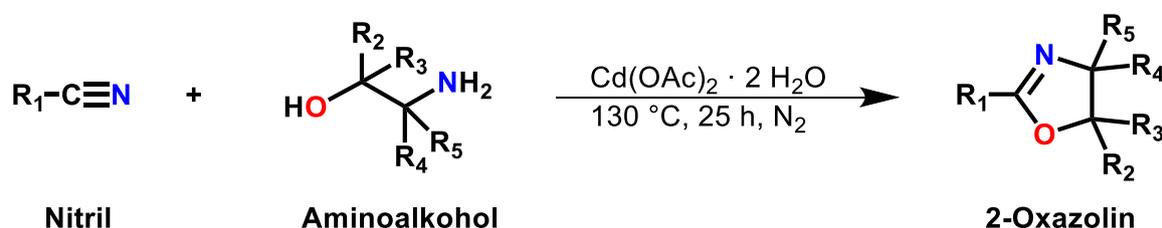
3.2 Synthesen von 2-Oxazolin-Monomeren

Die erstmalige Synthese von 2-Oxazolinen wurde bereits 1889 von Gabriel publiziert.[17] Die von ihm genannte Synthese des „Äthylenpseudoharnstoff“ benötigte ein Platinsalz als Katalysator und ist daher kaum als kosteneffizient zu bezeichnen. Heutzutage wird ein großer Teil der 2-Oxazolin-Monomere nach zwei Synthesewegen hergestellt: Der Synthese nach Witte-Seeliger[18] aus dem Jahr 1974 und dem Patent nach Henkel[19] aus dem Jahre 1995. Beide Varianten der

kommerziellen Herstellung beschreiben wesentlich effizientere „One-Pot“-Synthesen, in denen Nitrile oder Carbonsäuren mit Aminoalkoholen umgesetzt werden. Die Synthese von kurzkettigen 2-Alkenyl-2-oxazolinen gelingt allerdings nicht nach diesen Protokollen, sondern erfordert eine komplexere mehrstufige Synthese.[14,20]

3.2.1 Synthese der 2-Oxazoline nach Witte und Seeliger

Die Synthese nach Witte und Seeliger ist eine einstufige Umsetzung (in Schutzgasatmosphäre) von Nitrilen mit Aminoethanol unter Verwendung eines Katalysators zu 2-Oxazolinen (Schema 3-1). Die Reaktion findet ohne Lösemittel statt, da die Reaktanden unter den gegebenen Bedingungen (Temperatur > 130 °C) im flüssigen bzw. geschmolzenen Zustand vorliegen. Gängige Katalysatoren dieser Reaktion sind Metallsalze wie Cadmiumacetat Dihydrat oder Zinkchlorid. Als Nebenprodukt wird Ammoniakgas frei; dessen fachgerechte Entsorgung bedingt wiederum einen aufwändigeren Reaktionsaufbau. Nach Ende der Reaktion können noch verbleibende Verunreinigungen sowie Reste der Edukte durch fraktionierte Destillation entfernt werden.

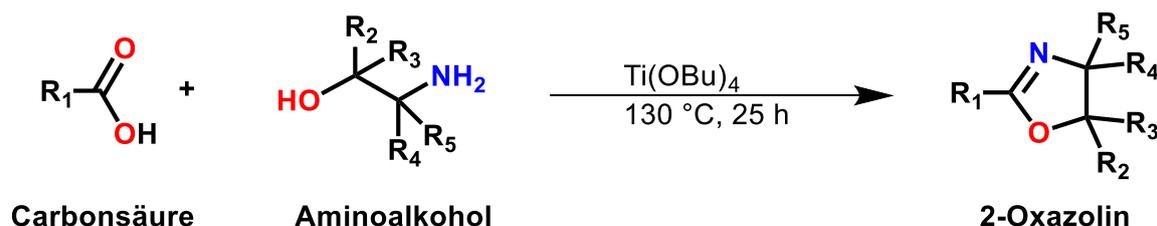


Schema 3-1: Allgemeines Reaktionsschema der Synthese von 2-Oxazolinen nach Witte und Seeliger.

3.2.2 Synthese der 2-Oxazoline nach dem Patent von Henkel

Das Henkel-Patent kann als logische Weiterentwicklung der Synthese nach Witte und Seeliger betrachtet werden. Anstelle von Nitrilen werden Carbonsäuren als Ausgangsverbindungen verwendet, die ihresgleichen eine wesentlich unbedenklichere Stoffklasse darstellen. Durch die Reaktion mit Aminoethanol wird als Nebenprodukt Wasser gebildet. Schutzgasatmosphäre ist nicht notwendig, ebenso wenig wie weitere Vorsichtsmaßnahmen, die bei freierwerdender starker Base (Ammoniak) notwendig sind. Zudem wird in der Synthese nach dem Henkel-Patent

als Standardkatalysator nicht das in der Entsorgung sehr bedenkliche Cadmiumacetat Dihydrat verwendet, sondern Titan(IV)butoxid, welches in der Anwesenheit von Wasser in unbedenkliche Produkte zerfällt. Auch im Falle der Synthese nach dem Henkel-Patent werden überschüssige Edukte und Verunreinigungen durch eine fraktionelle Destillation entfernt.



Schema 3-2: Allgemeines Reaktionsschema zur Synthese von 2-Oxazolinen nach dem Henkel-Patent.

3.2.3 Weitere Synthesen von olefinischen 2-Oxazolinen

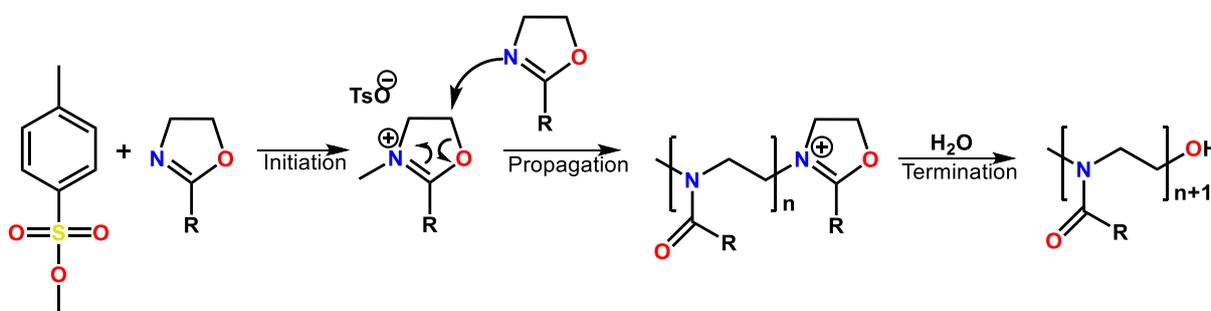
Obwohl die Synthesen nach Witte und Seeliger und Henkel sehr universell einsetzbar sind, liefern sie bei kurzgekettigen 2-Alkenyl-2-oxazolinen nicht die gewünschten Reaktionsprodukte. Aus diesem Grund muss bei der Synthese von beispielsweise 2-But-3'-enyl-2-oxazolin auf eine Alternative zurückgegriffen werden. In der dreistufigen Synthese nach Schlaad[14] wird von 4-Pentensäure ausgegangen, die im ersten Schritt zu einem Aktivester und im zweiten Schritt mit Chlorethylamin Hydrochlorid zu offenkettigem N-(2-Chlorethyl)-4-pentenamid umgesetzt wird. Im dritten Schritt folgt der Ringschluss zu 2-But-3'-enyl-2-oxazolin unter basischen Bedingungen; Kaliumchlorid wird als Nebenprodukt gebildet. Der Nachteil dieser Synthese ist, neben dem größeren Zeitaufwand, der deutlich höhere Ressourceneinsatz, insbesondere halogenierte Lösemittel, in Kombination mit niedrigen Ausbeuten.

Eine weitere Variante zur Synthese von 2-But-3'-enyl-2-oxazolin stellt die Synthese nach Hoogenboom dar.[20] Bei diesem Syntheseprotokoll wird MeOx bei einer Temperatur von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ zu einer Lösung von frischem Lithiumdiisopropylamid (LDA) zugegeben und dann Allylbromid zugegeben. Nach dem Erwärmen auf

Raumtemperatur wird das Reaktionsgemisch über Nacht gerührt und die Reaktion schließlich durch Zugabe von Methanol gestoppt. Nach einem Waschprozess mit Wasser und Salzlösung wird das entstandene 2-But-3'-enyl-2-oxazolin per Destillation gereinigt. Der Vorteil dieser Synthese liegt in dem viel geringeren Verbrauch von organischen Lösemitteln, speziell halogenierten organischen Lösemitteln und der generell kürzeren Reaktionszeit.

3.3 Mikrowellenunterstützte Polymerisation von 2-Oxazolinen

Die Klasse der Poly(2-oxazolin)e (Schema 3-3) fristete nach ihrer nahezu gleichzeitigen Entdeckung in den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts durch vier Gruppen[21–24] ein Schattendasein. Gründe hierfür waren die ursprünglich sehr langen Polymerisationszeiten und geringen Polymerisationsgrade, die mittels konventionellen Rückflußbedingungen erreicht werden konnten.



Schema 3-3: Allgemeines Schema und Mechanismus der kationisch ringöffnenden Polymerisation von 2-Oxazolinen. (Cationic Ring-Opening Polymerization, CROP).

3.3.1 Homopolymerisation von 2-Oxazolinen

Erst neue Synthesemöglichkeiten, die mit Etablierung der mikrowellenunterstützten Polymerisation einhergingen, erweckten die Klasse der Poly(2-oxazolin)e aus ihrem Winterschlaf.[25] Die Synthese des Poly(2-ethyl-2-oxazolin)s mit einem

Polymerisationsgrad von 60, die unter konventionellen Rückflußbedingungen bei 81 °C mit Acetonitril als Lösemittel 6 h beansprucht, konnte nunmehr unter Autoklavbedingungen im Mikrowellenreaktor bei 190 °C innerhalb von 1 min durchgeführt werden. Dies entspricht einer Verkürzung der Reaktionszeit um den Faktor 350. Diese dramatische Änderung der Reaktionsgeschwindigkeiten lässt sich auf das Arrhenius-Gesetz zurückführen: Die Siedetemperatur des verwendeten Lösemittels ist kein limitierender Faktor mehr, und so bedeutet eine Erhöhung der Temperatur um 10 K eine Verdopplung der Reaktionsgeschwindigkeit.[25] Obwohl anfänglich noch die Frage in den Raum stand, ob eventuell nicht-thermische Mikrowelleneffekte ebenso einen Beitrag zu den verkürzten Reaktionszeiten leisten könnten,[26] wurden diese Behauptungen schon früh widerlegt.[27]

Schon bald folgten die ersten detaillierten Studien, die sich mit den mechanischen und thermischen Eigenschaften von Poly(2-oxazolin)en beschäftigten und diese mit der Art ihrer Seitenketten korrelierten.[28] Dadurch wurde es erstmals möglich, Vorhersagen über die Eigenschaften der zukünftigen Polymere und Copolymere zu treffen. Auch erste Arbeiten für den Einsatz in der Hochdurchsatzproduktion kamen bereits sehr früh in der Poly(2-oxazolin)-Forschung auf.[29]

Kürzlich veröffentlichte Arbeiten im Bereich der mikrowellenunterstützten Polymerisation beschäftigten sich vornehmlich mit der Initiierung des Kettenwachstums und der Evaluierung von Initiatoren als Alternative zu dem standardmäßig verwendeten Methyltosylat. Während andere Alkyltosylate nur mit einer langsamen Initiation aufwarten konnten, stachen in dieser Studie besonders Alkylnosylate und -triflate als schnell initiierende Varianten hervor.[30] Auch der Einsatz von Triflaten seltener Erdmetalle wie $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ bei der Verwendung derselben Standardprotokolle konnte als effizientere Alternative identifiziert werden.[31] Des Weiteren konnte in einer jüngsten Studie näher auf die Regioselektivität des Initiationsmechanismus eingegangen werden.[32] Das N-C-O Segment des Oxazolinrings wurde bei den aliphatischen und aromatischen 2-Oxazolinen NonOx, PhOx und TMBO mittels Röntgenstrukturanalyse untersucht. Hierbei wurde eine π -Elektronen-Delokalisation entlang des N-C-O Segments festgestellt, die die Regioselektivität der Initiierung am Stickstoffatom des 2-Oxazolinrings analog dem in Schema 3-3 dargestellten Mechanismus unterstützt.

Die kationisch ringöffnende Polymerisation von 2-Oxazolin-Monomeren weist für einen großen Anteil der beschriebenen Monomere (quasi-)lebenden Charakter auf. Die pseudo-lebende Polymerisation hat den großen Vorteil, dass unter geeigneten Reaktionsbedingungen neben der Synthese von statistischen Copolymeren (gegebenenfalls als Gradienten-Copolymer) auch die etwas komplexere Synthese von Block- Copolymeren möglich ist. Im Falle von beispielsweise Diblock-Copolymeren kann bei Ausschluss von Wasser (welches als Terminator für die Polymerisation fungiert) nach Verbrauch des ersten Monomers ein zweites Monomer zugegeben werden, das über die noch reaktiven Kettenenden polymerisiert wird.

3.3.2 Block-Copolymerisationen von 2-Oxazolinen

Die Gruppe von Schubert begann bereits 2005 mit der Synthese einer Bibliothek von Diblock-Copolymeren aus den Monomeren von MeOx, EtOx, PhOx und NonOx.[33] In thermogravimetrischen Analysen wurde gezeigt, dass alle Copolymere bis zu einer Temperatur von 300 °C stabil bleiben und die Glasübergangstemperaturen (T_g) im Bereich zwischen 57 und 107 °C liegen; lediglich, die Copolymere, die mindestens einen pNonOx Block enthielten, zeigten kein T_g . In weiteren Studien mit Focus auf den mechanischen Eigenschaften wurden die E-Module dieser Block-Copolymere gemessen.[34] Eine Bibliothek von 30 Triblock-Copolymeren aus den Monomeren MeOx, EtOx, PhOx und NonOx wurde ebenfalls synthetisiert und charakterisiert.[35] Diese Studie widmete sich unter anderem der Korrelation zwischen der Anordnung der Blöcke in den Copolymeren und der Mizellbildung der Copolymere. Dabei konnte beobachtet werden, dass Mizellen von Copolymeren mit einem hydrophoben Block in der Mitte kleiner waren als vergleichbare Mizellen mit einem hydrophilen Block in der Mitte. Diese Arbeit wurde detaillierter fortgesetzt mit einer Folgestudie über das Verhalten von Tetrablock-Copoly(2-oxazolin)en.[36] Hierbei konnte die zuvor gefundene Korrelation von Zusammensetzung und Mizellbildungsverhalten der Copolymere bestätigt werden.

3.3.3 Statistische Copolymerisation von 2-Oxazolinen

Statistische Copoly(2-oxazolin)e sind 2-oxazolin-basierende Copolymere mit zufälliger Verteilung der Wiederholungseinheiten. In ihrer Herstellung sind sie vergleichsweise einfach darstellbare Copolymere: Das Reaktionsgemisch beinhaltet neben Initiator und Lösemittel ein homogenes Gemisch der verwendeten Monomere, die sich im Fall einer ähnlichen oder wenigstens vergleichbaren Polymerisationskinetik nach statistischen Verteilungsmuster zu Polymerketten zusammenschließen.

Die Gruppe um Schubert begann mit der genaueren Betrachtung von statistischen Copolymeren aus den 2-Oxazolin-Monomeren EtOx und NonOx.[37] In diesen Studien wurden Block-Copolymere und statistische Copolymere der gleichen Zusammensetzung miteinander verglichen, mit besonderem Augenmerk auf Molmassenverteilung, Kinetik und Oberflächenenergie. Kontaktwinkelmessungen zeigten, dass eine Anreicherung von Alkylseitenketten der NonOx-Wiederholungseinheiten an der Oberfläche des Polymerfilms die Oberflächenenergie signifikant reduziert. Dieser Effekt wurde für Diblock-Copolymere noch einmal genauer betrachtet:[38,39] Hierbei konnte beobachtet werden, dass dieser Effekt weniger deutlich für die statistischen Copolymere ausgeprägt ist. Diese neuen Informationen schaffen ein umfangreicheres und detaillierteres Wissen über die Korrelationen von Struktur und Oberflächenenergie bei der Klasse der Poly(2-oxazolin)e, welches für das Design von maßgeschneiderten Polymeren berücksichtigt werden kann. Statistische Copolymere verfügen überdies über einen niedrigeren Kristallisationsgrad und einen niedrigeren T_g , was sich in niedrigeren E-Modulen, höheren Kriechmodulen und einer leichter adaptierbaren Viskoelastizität widerspiegelt.

In weiteren Studien konnten auch statistische Copolymere aus EtOx und 2-(3-Ethylheptyl)-2-oxazolin hergestellt werden.[40] In dieser Studie wurde der Anteil des EtOx zwischen 0-100% variiert; es konnte beobachtet werden, dass der T_g der Copoly(2-oxazolin)e linear vom Gewichtsprozent des 2-(3-Ethylheptyl)-2-oxazolins abhängt. Der Einfluss verzweigter Seitenketten auf die Kettenmobilität und damit auch auf mechanische Eigenschaften und den Glasübergangspunkt war Thema einer Folgestudie.[41] Ebenfalls im Fokus der Forschung über statistische Copolymere waren Monomere mit ungesättigten Seitenketten, wie im Copolymer aus EtOx und „SoyOx“, einem 2-Oxazolin-Monomer basierend auf Fettsäuren der

Sojapflanze.[42] Weitere Forschung beschäftigte sich auch mit der Etablierung eines Systems von Copolymeren bestehend aus 2-Oxazolinen und 2-Oxazinen.[43] Hierbei konnte beobachtet werden, dass eine zunehmende sterische Hinderung in niedrigeren Polymerisationsraten resultiert.

3.3.4 Gradienten-Copolymerisation von 2-Oxazolinen

Im Falle der Copolymerisationen mit einer Gradientenverteilung spielen die unterschiedliche Kinetik der einzelnen Monomere und die damit verbundenen schnelleren oder langsameren Polymerisationsraten die ausschlaggebende Rolle. In Arbeiten von Hoogenboom, Schubert und Kollegen wurden repräsentative Kombinationen von MeOx, EtOx, NonOx und PhOx copolymerisiert und die entstandenen Terpolymere kinetischen Studien unterzogen.[44] Durch die langsamen Polymerisationszeiten des PhOx ist die einstufige Synthese von Terpolymeren möglich, die als „Gradient-statistisch“, „Gradient-Block“ und „statistisch-Block“ zu bezeichnen sind.[45] Gradienten-Copolymere, bestehend aus NonOx und PhOx, waren das Thema einer weiterführenden Arbeit,[46] in der die Verhältnisse der unterschiedlichen Reaktivitäten festgestellt wurden.

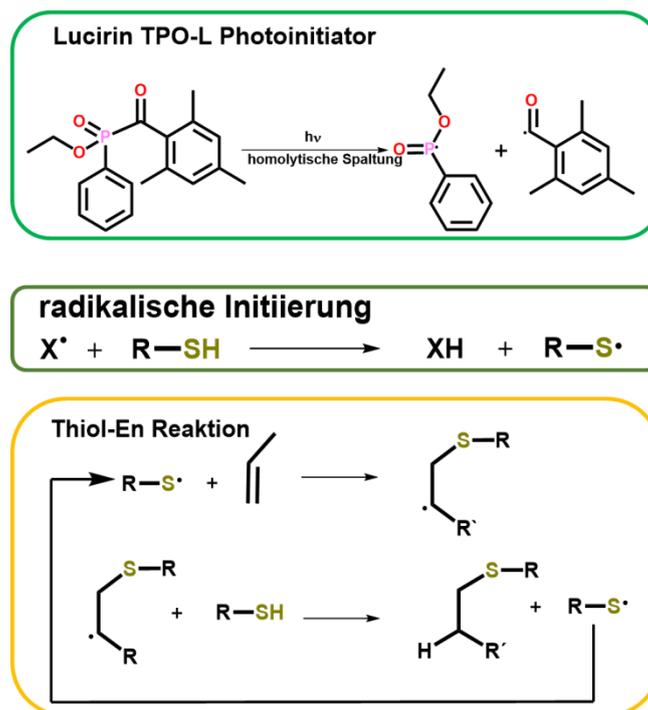
3.4 Materialien basierend auf modifizierten Poly(2-oxazolin)en

Durch die funktionellen Gruppen in den Seitenketten zahlreicher 2-Oxazolin-Monomere bzw. der entsprechenden Wiederholungseinheiten ist eine Funktionalisierung bzw. Modifikation der (Co-)Poly(2-oxazolin)e im Anschluss an die Polymerisation möglich. Vor allem die Möglichkeiten der Click-Chemie seien in diesem Zusammenhang herausgehoben.[47] Der Begriff „Click-Chemie“ bezeichnet eine Gruppe von chemischen Reaktionen, die im Wesentlichen folgende Eigenschaften haben: modularer Aufbau, große Bandbreite, hohe Umsätze, lediglich (toxikologisch) unbedenkliche Nebenprodukte, Aufreinigung der Produkte ohne Einsatz chromatographischer Trennmethoden. Weitere Kriterien sind einfache Reaktionsbedingungen und hohe Stereospezifität. Die Ausgangsmaterialien oder Reagenzien müssen einfach zu erhalten sein und die Reaktionsbedingungen sollten möglichst keine Lösemittel beinhalten, oder zumindest nur Lösemittel, die

unbedenklich bzw. leicht zu entfernen sind. Speziell die Thiol-En Reaktionen kommen in diesen Zusammenhang schnell ins Rampenlicht.

3.4.1 Thiol-En Klick Chemie

Die UV-induzierte Thiol-En Reaktion ist im Falle der Post-Polymerisationsmodifikation der Poly(2-oxazolin)e oft die Methode der Wahl auf Grund der sehr hohen Ausbeuten, dem Ablaufen der Reaktion bei Raumtemperatur und der Abwesenheit jeglicher Nebenprodukte (siehe Schema 3-4). In einem ersten Reaktionsschritt der UV-induzierten Thiol-En Reaktion wird ein Fotoinitiator von ultravioletter Strahlung in zwei Radikale gespalten, welche wiederum mit einem Thiol unter Bildung eines Thiyl-Radikals reagieren können – dieses wiederum reagiert sehr spezifisch mit einer olefinischen Doppelbindung zu einem Thio-Ether. Das charakteristische Merkmal der Thiol-En-Reaktion ist der Thiyl-Thiol-Kreislauf, der wenige Nebenreaktionen (wie beispielsweise die Thiyl-Thiyl-Dimerisierung) aufweist.



Schema 3-4: Schematische Darstellung der UV-induzierten Thiol-En Click Reaktion.

Durch diese einfache und universell einsetzbare Reaktion sind viele neue Anwendungen für entsprechend modifizierte Poly(2-oxazolin)e möglich. So wurden statistische Copolymere mit EtOx- und Dc=Ox-Wiederholungseinheiten am Kettenende mit Fluoreszein modifiziert, und an durch Präzipierungstechniken

hergestellten Nanopartikeln die Zellaufnahme von Copoly(2-oxazolin)en untersucht.[48] Dabei soll die Doppelbindung der Dc=Ox-Wiederholungseinheiten für Modifikationen zugänglich sein. Sphärische Nanopartikel von 200-800 nm Durchmesser wurden erhalten, und Untersuchungen mittels konfokaler Laser-Scanning-Mikroskopie zeigten die Aufnahme der Nanopartikel in die Zellen und eine monogene Verteilung innerhalb des Cytosols. Glycopoly(2-oxazolin)e konnten ebenfalls aus Copolymeren mit EtOx und Dc=Ox-Wiederholungseinheiten gewonnen werden.[49] Das olefinische Ende des Dc=Ox dient als „En“-Teil der UV-induzierten Click-Reaktion, während 2,3,4,6-tetra-O-acetyl-1-thio-β-D-glycopyranose als Thiol zum Einsatz kommt. Nach Entfernen der Schutzgruppen durch Abspaltung in basischem Medium wurde das gewünschte Glycopoly(2-oxazolin) erhalten, welches über einen einstellbaren Cloudpoint verfügt. Dieser sinkt bei steigender Anzahl von zuckermodifizierten Einheiten auf Grund der gebildeten Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxy-Enden der Zucker und der Hauptkette des Polymers.

3.4.2 Vernetzte Poly(2-oxazolin)e

Wenn die Thiol-En Reaktion an (Co-)Poly(2-oxazolin)en mit olefinischen Seitenketten mit multifunktionellen Thiolen durchgeführt wird, resultiert dies in einer Quervernetzung der Polymerketten und damit der Herstellung eines dreidimensionalen Netzwerkes. Wird dabei das UV-Licht während der Belichtung durch eine Maske auf das Substrat (Polymerfilm) projiziert, tritt die Vernetzung nur an den transparenten Stellen dieser Maske auf, wodurch eine Anwendung als negativer Fotolack möglich ist (siehe auch Kapitel 3.7).

Weitere Arbeiten auf dem Gebiet der vernetzten Poly(2-oxazolin)e beschäftigten sich unter anderem mit morphologischen Übergängen in Mizellen bestehend aus Block-Copolymeren von EtOx und 2-„Soy-Alkyl“-2-oxazolininen.[50] Die Kerne dieser Mizellen wurden durch UV-Belichtung quervernetzt, sodass sphärische Mizellen gebildet wurden, die in Aceton quellen.

Arbeiten über vernetzte poly(2-oxazolin)-basierende Hydrogele aus MeOx und Dc=Ox wurden von Dargaville und Hoogenboom durchgeführt.[51] Die Basispolymere wurden mit dem Peptid CRGDSG funktionalisiert und anschließend mit einem Dithiol vernetzt. Schließlich wurde die Interaktion zwischen dem Hydrogel und menschlichen

Fibroblasten untersucht. Die Korrelation zwischen der Zusammensetzung von unterschiedlichen Hydro-, Lipo- und Amphigelen und deren Quellbarkeit in Lösemitteln wurde im Rahmen einer Studie über eine Gelbibliothek mit 32 Einträgen betrachtet.[52] Die Gelbibliothek bestand aus vernetzten Copolymeren der Monomere EtOx, PhOx und PBO, wobei letzteres einem bisfunktionellen 2-Oxazolin-Monomer entspricht, welches als *in-situ* Vernetzer während der Copolymerisation fungiert. Bei Quellungen in Wasser, Ethanol und Dichlormethan wurde ebenfalls die Beladung der Gele mit kleinen, organischen Molekülen getestet, welche in einem diffusionsgesteuerten Mechanismus in die gequollenen Gele eindringen konnten. Untersuchungen zum Schwerpunkt Gelquellung wurden auch von Li et al. durchgeführt, der Hydrogele auf Poly(2-isopropyl-2-oxazolin) in den Fokus seiner Studien stellte.[53] In dieser Studie wurden die Copolymere ebenfalls *in-situ* durch Verwendung von 1,4-Phenylen-bis-2-oxazolin vernetzt. Dabei wurden durch die Kombination aus FTIR- und zweidimensionaler Korrelationsspektroskopie detaillierte Daten zur Quellung gewonnen und es konnten unterschiedliche dynamische Übergangsmechanismen beim Erwärmen und Abkühlen festgestellt werden.

Die Quervernetzung von Copolymeren aus Dc=Ox und entweder MeOx oder EtOx in Ethanol mit einem Dithiol führte zu dreidimensionalen Netzwerken, die in PBS und HEPES Puffer bei pH 8 gequollen wurden.[54] Dabei konnte eine Degradierung der Hydrogele beobachtet werden, was diese für den möglichen Einsatz in medizinischen Anwendungen qualifiziert. Das große Potential dieses Arbeitsfeldes wurde von Hoogenboom et al. ausführlich besprochen.[55] Im Bereich der Hydrogele für medizinische Anwendungen sind auch die Arbeiten zur Adhäsion von poly(2-oxazolin)-basierenden Hydrogelen an Krebszellen zu erwähnen.[56] Hierbei wurden Netzwerke aus den Monomeren EtOx, NonOx, Dc=Ox und dem bisfunktionellen 2,2'-Tetramethylen-bis-2-oxazolin über ihre Eigenschaft der Quellung in Wasser, Ethanol und Dichlormethan charakterisiert. Die Polymere wurden *in-situ* während der Polymerisation zur späteren Detektion über die Fluoreszenzmikroskopie mit Fluorescein-Isothiocyanat terminiert. Anschließend wurden sie über die Thiol-En Reaktion mit dem RGD-Proteinmotiv versehen. Mittels Fluoreszenzmikroskopie konnte deren erhöhte Adhäsion an humane Pankreaskrebszellen BON (im Vergleich zu gesunden Humanzellen) bestätigt werden.

3.4.3 Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en

Die mikrowellenunterstützte Reaktion von pEtOx mit 6 M HCl bei 140 °C resultiert in der Hydrolyse der Seitenketten und damit in der Herstellung von Poly(ethylenimin) PEI.[57] Durch Lösen des PEI in Methanol und anschließendem Ausfällen in Diethylether konnten diverse Verunreinigungen effizient entfernt und ein reines Produkt erhalten werden, wie durch NMR und MALDI-TOF bestätigt wurde. Weitere Arbeiten auf diesem Gebiet beschäftigten sich mit der partiellen Hydrolyse von pEtOx und dem Einfluss der Temperatur auf die Reaktion.[58] Hierbei konnte eine maximale Beschleunigung der Hydrolyse durch eine Temperaturerhöhung auf 180 °C unter Verwendung von verdünnter HCl gefunden werden. Ein zusätzlicher Fokus dieser Arbeiten lag auf der Wirkung von partiell hydrolysierten pEtOx in Form von pEtOx-pEI Copolymeren auf lebende Systeme.[59] Bei Copolymeren mit einem Hydrolysegrad von bis zu 25% konnten in *in-vivo* Untersuchungen keine Gewebeschäden beobachtet werden. Zudem wurde die enzymatisch katalysierte Hydrolyse von pEtOx durch Verdauungsenzyme betrachtet. Da weniger als 0,2% Hydrolyse nach 6 h bei 37 °C beobachtet wurden, kann dieser Effekt als vernachlässigbar eingestuft werden. Auch wurde neben der sauer katalysierten Hydrolyse die alkalisch katalysierte Hydrolyse von Gradient- und Diblock-Copolymeren untersucht.[60] In dieser Studie ging man von Copolymeren aus MeOx und PhOx aus; es konnte beobachtet werden, dass unter sauren Bedingungen beide Seitenketten von der Hauptkette abgespalten werden konnten. Durch die alkalisch katalysierte Hydrolyse hingegen ist eine spezifische Hydrolyse von MeOx möglich. Dieser Effekt ließ sich in einem Gemisch von Ethanol und Wasser als Reaktionsmedium noch weiter verbessern, wodurch es zu einer 95%-igen Hydrolyse der Methylgruppen kam. Einen besonderen Stellenwert im Rahmen der partiellen Hydrolyse der Poly(2-oxazolin)e nehmen die darauf basierenden Biozide ein, die im folgenden Kapitel 3.5 genauer beschrieben werden.

3.5 Biozide auf Poly(2-oxazolin)-Basis

Der Begriff „Biozid“ selbst ist eine sehr allgemeine Umschreibung eines Stoffes, der die Eigenschaft besitzt, Schadorganismen zu bekämpfen. In der offiziellen Definition in der Biozid-Verordnung Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments[61] heißt es:

[...] „jeglichen Stoff oder jegliches Gemisch in der Form, in der er/es zum Verwender gelangt, und der/das aus einem oder mehreren Wirkstoffen besteht, diese enthält oder erzeugt, der/das dazu bestimmt ist, auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung Schadorganismen zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, ihre Wirkung zu verhindern oder sie in anderer Weise zu bekämpfen“ [...]

sowie

[...] „jeglichen Stoff oder jegliches Gemisch, der/das aus Stoffen oder Gemischen erzeugt wird, die selbst nicht unter den ersten Gedankenstrich fallen und der/das dazu bestimmt ist, auf andere Art als durch bloße physikalische oder mechanische Einwirkung Schadorganismen zu zerstören, abzuschrecken, unschädlich zu machen, ihre Wirkung zu verhindern oder sie in anderer Weise zu bekämpfen.“ [...]

Die Motivation für den Einsatz von Kontaktbioziden, die ihre antimikrobielle Wirksamkeit durch „bloßen Kontakt“ mit den Mikroben entfalten, ergibt sich aus dem potentiellen Einsatz im medizinischen bzw. medizintechnischen Bereich, in dem der Umgang mit diversen „Krankenhauskeimen“ wie *Staphylococcus aureus* immer mehr an Bedeutung gewinnt. *S. aureus* ist ein kugelförmiges, grampositives Bakterium, welches im menschlichen Organismus meist keine Krankheitssymptome auslöst, es sei denn, der Organismus ist durch unterschiedliche Faktoren geschwächt. Bei *S. aureus* entwickelten sich schnell antibiotika-resistente Stämme, die schon früh die Aufmerksamkeit der Mediziner erweckten.[62] Heutzutage ist *S. aureus* ein bekannter Vertreter der multiresistenten Erreger (MRE) und daher ein idealer Kandidat zur Untersuchung neuer Materialien mit biozider Wirkung.[63]

Die Wirkungsweise polymerbasierender Kontaktbiozide ist bis heute Gegenstand der Diskussionen. Als gesichert gilt die Voraussetzung, dass das Polymer permanent kationische Ladungen aufweisen muss (Polykation), um mit der äußeren Membran der Mikroben wechselwirken zu können; ein Synergismus der kationischen Ladungen mit hydrophoben Alkylketten ist nicht für alle Polymer-Mikroben-Interaktionen nachgewiesen worden (Abbildung 3-2). In genormten Studien zur Quantifizierung der antimikrobiellen Aktivität von Polymeroberflächen wird auf eben die geforderte „Wirkung durch bloßen Kontakt“ geprüft (Abbildung 3-3).

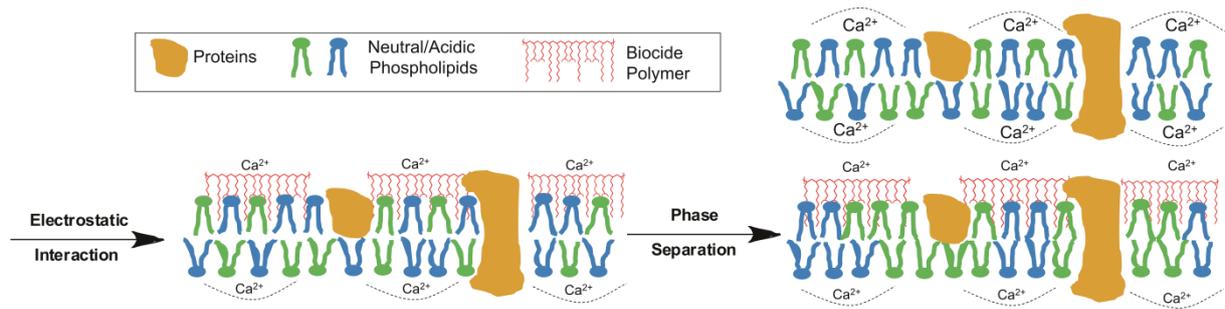


Abbildung 3-2: Postulierter Mechanismus der antimikrobiellen Wirksamkeit von polymeren Kontaktbioziden.

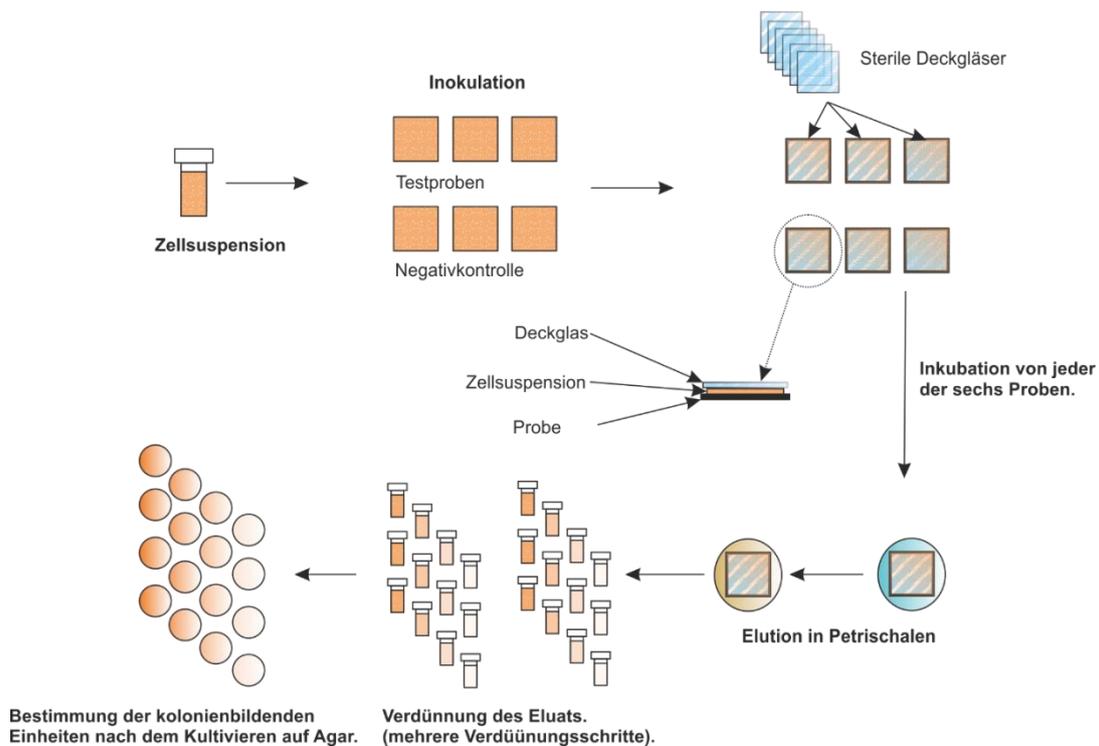


Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des Ablaufs der Aktivitätsstudie nach ISO 22196:2007. Aus einer Zellsuspension werden die Testproben sowie die Negativkontrolle der Untersuchung inokuliert. Sterile Deckgläser bedecken die Proben, ehe sie für 24 h inkubiert werden. Im Anschluss werden die Proben in Petrischalen eluiert und die Eluate weiter verdünnt. Diese Verdünnungsserie wird auf Agarplatten kultiviert und schließlich werden die kolonienbildenden Einheiten ausgezählt.

Die aktuelle Forschung im Bereich der Poly(2-oxazolin)e hat in jüngster Zeit evaluiert, wie entsprechend modifizierte (Co-)Polymere dieser Klasse entsprechend dieser Definition als biozide Stoffe eingesetzt werden können. Insbesondere im Bereich der Kontaktbiozide wurden hierbei effiziente Ansätze verfolgt.

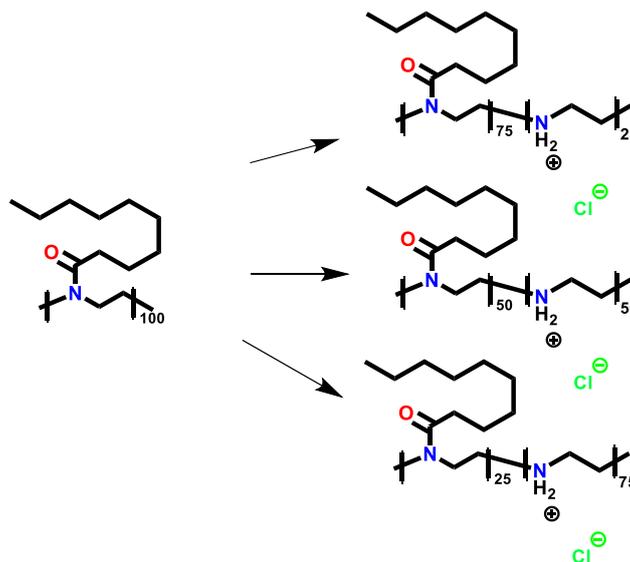
3.5.1 Endgruppenmodifizierte poly(2-oxazolin)-basierende Biozide

Schon sehr früh wurde die Strategie der Terminierung der CROP bei Poly(2-oxazolin)en mit Aminen unterschiedlicher Länge (unter Ausbildung terminaler quartärer Ammoniumgruppen) zur Herstellung von Materialien mit biozider Wirkung verfolgt.[64] Durch NMR und ESI-MS wurde die quantitative Terminierung der CROP von EtOx mit *N,N*-Dimethylalkyl(butyl-bis-hexadecyl)amin bestätigt und die antimikrobielle Aktivität der Poly(2-oxazolin)e gegenüber *S. aureus* getestet. Dabei konnte beobachtet werden, dass die Länge der Endgruppen eine große Auswirkung auf die antimikrobielle Aktivität hat: Nur Vertreter mit Endgruppen mit mehr als 12 Kohlenstoffatomen weisen antibakterielle Eigenschaften auf. Des Weiteren konnte ein synergistischer Effekt mit der Initiatorgruppe am Kettenende nachgewiesen werden. Der unterstützende Effekt von Start- und Endgruppe der Polymerhauptkette wurde im Weiteren näher betrachtet.[65] Durch Variationen in der Länge beider Gruppen konnte eine Korrelation der biologischen Aktivität mit der Interaktion zwischen Polymer und Phosphorlipidmembranen hergestellt werden. Während die Startgruppen mit einer Länge kleiner der Decyl-Gruppe dienlich sein können, um die Adhäsion des Polymers an der Zellmembran zu unterstützen, verhindern sie in größeren Längen die notwendige Penetration der antimikrobiellen Endgruppe.

3.5.2 Partiiell hydrolysierte poly(2-oxazolin)-basierende Biozide

Um kationische Ladungen beispielsweise in pNonOx einzubringen, müssen (Co-)Poly(2-oxazolin)e im allgemeinen partiell hydrolysiert werden, beispielsweise zur Herstellung eines pNonOx-*stat*-PEI Copolymers (Schema 3-5). In einer ausgedehnten Studie wurden pEtOx und pNonOx partiell hydrolysiert, um repräsentative Copolymere mit PEI darzustellen.[66] Da die Hydrolyse jeweils einer Kinetik erster Ordnung folgt, kann der Hydrolysegrad über die Reaktionsdauer vorgegeben werden. Diese Copolymere wurden als Additive mit 5 wt.-% Massenanteil in Polypropylenplatten eingesetzt, die wiederum auf ihre antimikrobiellen Aktivitäten gegen vier typische Vertreter von „Krankenhauskeimen“ getestet wurden: *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *S. aureus* und *Pseudomonas aeruginosa*. Im Rahmen dieser Studie konnte bewiesen werden, dass bloßer Kontakt der PP-Platten mit den Biozid-Additiven auf Substrate mit lebende Kulturen eine

signifikante Reduktion der mikrobiellen Aktivität in diesen verursacht. Während die Ergebnisse von hydrolysierten pEtOx und pNonOx größtenteils zu vergleichbaren Resultaten führten, konnte bereits an dieser Stelle beobachtet werden, dass Copolymere basierend auf pNonOx effizienter gegen *S. aureus* wirkten.



Schema 3-5: Schematische Darstellung der partiellen Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en am Beispiel von pNonOx. Durch die Wahl der Reaktionszeit kann der Hydrolysegrad festgelegt werden.

3.6 Wirkstoffdepots

Im Hintergrund der Forschung über die Anwendung von Polymeren als Wirkstoffdepots steht die Motivation, neue und effektivere/selektivere Systeme der Wirkstoffverabreichung zu finden, die signifikante Vorteile gegenüber bekannten Methoden (wie z.B. Injektion) besitzen. Depots sollen die Fähigkeit besitzen, aktive pharmazeutische Wirkstoffe zu binden und im Inneren des Organismus diese über eine definierte Zeit wieder abzugeben. Erste Arbeiten auf diesem Gebiet fanden bereits in den 60iger Jahren des 20. Jahrhunderts statt,[67] die ersten Patente für Anwendungen folgten in den 70iger Jahren.[68] Der erste Durchbruch erfolgte mit der Verwendung von biodegradierbaren Polymeren wie Polylactide (PLA), Polylactid-co-glycolide (PLGA) und Polyethylenglycol (PEG).[69] Jüngste Entwicklungen in diesem Gebiet fokussieren sich stark auf die Verwendung von Hydrogelen.

3.6.1 Hydrogele als Wirkstoffdepots

Hydrogele haben ein sehr breit gefächertes Anwendungsgebiet in der Medizin[70–73] und können unterschiedlichste Aufgaben erledigen. Ihr Einsatz als Hilfsmittel in der Optik,[74] in der Wiederherstellung von Gewebe,[75] in der Anwendung als Gewebeversiegelung[76] oder im Wirkstofftransport[77] zeigt eindeutig die Bandbreite ihrer Einsatzmöglichkeiten. Mikrometergroße Hydrogele als intrazelluläre Wirkstoffdepots waren bereits Themengebiet aktiver Forschung.[78] Hierbei konnte die Hydrogelstruktur stimuli-induziert durch pH-Wert-Änderungen nach Aufnahme in die Zelle erreicht werden. In der Chemotherapie von Ovarialkarzinomen wurden Hydrogele als Depots für Paclitaxel-Nanokristalle untersucht.[79]

3.6.2 Poly(2-oxazolin)e als Wirkstoffdepots

Die Verwendung von Poly(2-oxazolin)en als Wirkstoffdepots kann auf unterschiedliche Strategien gründen.[80] In einer Zweischriffsynthese konnten pOx-BSA-Konjugate sowie pOx-BSA-Antigen-Konjugate synthetisiert und zur Impfung gegen *vibrio cholerae* eingesetzt werden.[81] Ein Copolymer aus MeOx- sowie ungeschützten anilin-funktionalisierten 2-Oxazolin-Wiederholungseinheiten diente als Grundgerüst, auf das das Protein gebunden werden konnte. Die Kombination von hydrophilem pOx mit (biokompatiblen) hydrophoben Polymeren führt zu Amphiphilen, die durch Separierung in Polymersome als Wirkstoff- und Genträger fungieren können.[82] Hierzu existieren bereits Arbeiten im Bereich von (Riesen-)Polymersomen aus PEG-PDMS-pMeOx[83,84] oder pMeOx-PDMS-pMeOx[85–88] für die Einkapselung von Trypsin[89] oder Pravastin.[90]

Wiesbrock und Kollegen beschäftigten sich neben der Synthese von poly(2-oxazolin)-basierenden Hydrogelen[91] bereits mit der Weiterentwicklung zu Hydrogelen mit stimulus-gesteuerter Freisetzung okkludierter Verbindungen.[52] In diesen Arbeiten wurden Hydrogele aus Copolymeren der Zusammensetzung pEtOx-stat-pPhOx-stat-pPBO produziert. Die Beladung der Gele mit dem Modellwirkstoff Eosin Y fand durch einen diffusionsgesteuerten Prozess während der Quellung der Gele statt. Die Wirkstofffreisetzung wurde durch ein Wechseln des Mediums oder durch eine Änderung des pH Werts in den sauren Bereich gestartet.

3.7 Vernetzte Poly(2-oxazolin)e als negative Fotolacke

3.7.1 Grundlagen der Fotolithographie

Fotolithographie ist eine grundlegende Strategie zur Herstellung von Hochtechnologiekomponenten wie integrierten Schaltkreisen in der Halbleiter- und Mikrosystemtechnik und ermöglicht die Produktion von 2,5-dimensionalen Polymerstrukturen.[92–94] Das Prinzip lässt sich in einer Prozessfolge zusammenfassen: Beschichtung eines Substrats mit einem Polymerfilm, Belichtung durch eine geometrisch strukturierte Maske und Entwicklung (Auflösung der noch löslichen Areale des Polymerfilms). Gegebenenfalls erfolgt eine anschließende Bearbeitung des Substrats wie im Falle einer Dotierung.[95] In der Fotolithographie wird die Strukturierung des beschichteten Substrats durch den Transfer eines geometrischen Musters mittels optischer Projektionsverfahren ermöglicht. Ein Fotolack wird hierbei durch eine Fotomaske belichtet, wobei die belichteten Teile des Films eine Fotochemische Reaktion eingehen, die Einfluss auf ihre Löslichkeit hat (Abbildung 3-4).

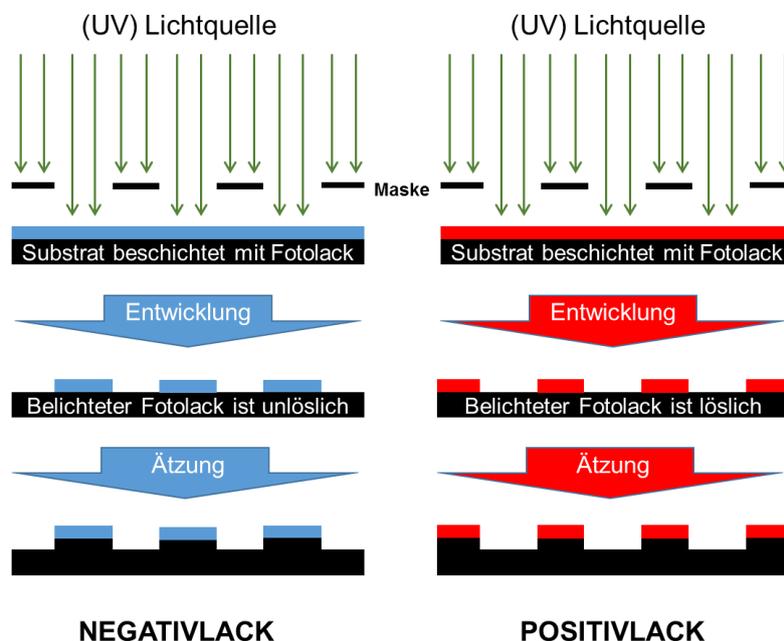


Abbildung 3-4: Schematische Darstellung eines Negativlacks (*links*) und eines Positivlacks (*rechts*). Im Falle eines Negativlacks wird der belichtete Teil des Lacks unlöslich, indem z.B. eine Quervernetzung des Lacks stattfindet. Bei einem Positivlack hingegen wird der belichtete Bereich löslich, indem z.B. eine intramolekulare Umlagerung stattfindet, die Auswirkungen auf die Löslichkeit hat.

Die Einstufung und damit auch Benennung eines Lacks erfolgt nach demselben Prinzip wie in der Fotografie. Wie in Abbildung 3-4 beschrieben, können genau zwei Fälle eintreten: Entweder erhöht sich im Falle eines Positivlacks die Löslichkeit des belichteten Areals und man erhält damit nach einem Waschschrift ein positives Abbild der Struktur, oder man produziert unlösliche Netzwerke im belichteten Areal, wie im Falle eines Negativlacks, die dem Negativ der Maske entsprechen.

3.7.2 Poly(2-oxazolin)e als Fotolacke und Antireflexionsbeschichtungen

Havard und Kollegen haben von der Entwicklung eines wasserlöslichen Fotolacks auf Basis von Poly(2-isopropenyl-2-oxazolin) berichtet.[96] In dieser Arbeit wurden pOx-Monomere (insbesondere styrolfunktionalisierte Monomere) zur Quervernetzung gebracht durch zwei voneinander unabhängige Polymerisationsarten. SEM Aufnahmen konnten hierbei aufgelöste Strukturen im Bereich von 1,5 μm aufzeigen. Vernetzte Copolymere von EtOx und Bu=Ox haben durch ihre kurzen Seitenketten ebenso einen hydrophilen Charakter und konnten somit in Wasser formuliert und entwickelt werden.[97] In diesem Fall konnte die Thiol-En Click Reaktion zwischen den olefinischen Seitenketten des Bu=Ox und einem Tetrathiol genutzt werden, um zu den vernetzten Strukturen zu gelangen. Bei Schichthöhen von 6 μm wurden hierbei Auflösungen von 2 μm erreicht.

Weitere Arbeiten an der Etablierung von Poly(2-oxazolin)en im Feld der Fotolithographie beschäftigten sich mit der Anwendung als Antireflexionsbeschichtungen.[98] Ein statistisches Copolymer der Zusammensetzung $\text{pEtOx}_{45}\text{-stat-pDc=Ox}_{20}\text{-stat-poly}(2\text{-}(3'\text{-}(1''\text{-}(\text{anthracen-9-ylmethyl})\text{-}1'',2'',3''\text{-triazol-4-yl})\text{-propyl})\text{-}2\text{-oxazolin})_{35}$ konnte durch eine Huisgen Cycloaddition eines $\text{pEtOx}_{45}\text{-stat-pDc=Ox}_{20}\text{-stat-poly}(2\text{-pent-4'-inyl-}2\text{-oxazolin})_{35}$ mit einem azid-funktionalisierten Anthracen hergestellt werden. Dieses Copolymer kann durch die Doppelbindungen der pDc=Ox-Wiederholungseinheiten mit einem Tetrathiol durch die Thiol-En Click Reaktion quervernetzt werden, um somit eine geeignete, unlösliche Beschichtung auf einem Siliziumwafer zu schaffen. Die fertiggestellte Antireflexionsbeschichtung konnte die Auflösung eines kommerziell erhältlichen Fotolacks signifikant erhöhen.

4 Ergebnisse & Diskussion

4.1 π -Elektronen-Delokalisation in 2-Oxazolinen

Insbesondere bei Anwendungen im Bereich der Medizin und der medizinischen Technik ist die genaue Kenntnis der Materialstrukturen von zentraler Bedeutung. Diese Tatsache macht lebende und pseudo-lebende Polymerisationen und deren Eigenschaft, Polymere mit sehr engen Molmassenverteilungen zu produzieren, zu den beliebtesten Synthesestrategien. Im Falle der CROP von 2-Oxazolinen konnte in der Vergangenheit bereits gezeigt werden, dass der hochreaktive Initiator Methyltosylat (MeOTs) die pseudo-lebende ringöffnende Polymerisation starten kann.[99–101] Wegen seiner hohen Reaktivität wurde die Frage gestellt, ob die Initiierung durch die Methylkationen tatsächlich regioselektiv am Stickstoffatom des Oxazolinrings stattfindet. In einer vorangegangenen Studie[32] konnte bereits gezeigt werden, dass durch die π -Elektronen-Delokalisation entlang des N-C-O Segments des Oxazolinrings die partiell negative Ladung am Sauerstoffatom des 2-Oxazolinrings verringert ist (**Abbildung 4-1**). Die negative Ladung des Stickstoffatoms auf der anderen Seite ist wiederum erhöht, und daher fungiert der Stickstoff als idealer Reaktionspartner für das MeOTs. Um das Verständnis der π -Elektronen-Delokalisation in 2-Oxazolinen zu vertiefen, wurde ein Vergleich zu bzw. die Korrelation mit dem Gegenstück in Estern angestrebt. In Estern nimmt die C-O „Einzel“-Bindung eine Bindungslänge ein, die zwischen einer C-O Doppel- und Einzelbindung liegt und damit ein klares Indiz für einen Delokalisationseffekt darstellt.

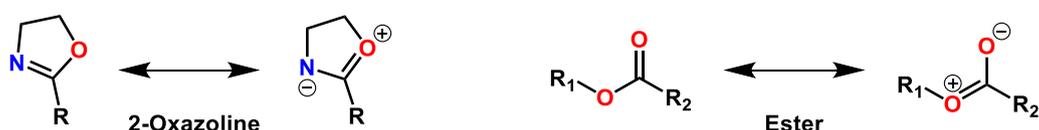


Abbildung 4-1: Darstellung der π -Elektronen-Delokalisation bei 2-Oxazolinen (*links*) und Estern (*rechts*).

Um diesen Effekt auch in 2-Oxazolinen zu untersuchen, wurde ein esterfunktionalisiertes 2-Oxazolin und dessen offenkettiges Gegenstück, eine ester-

funktionalisierte Aminosäure synthetisiert (Abbildung 4-2). Mittels Röntgenstrukturanalyse konnten Vergleiche der beiden Verbindungen in Bezug auf Bindungslängen und mögliche Delokalisationseffekte der π -Elektronen getroffen werden.

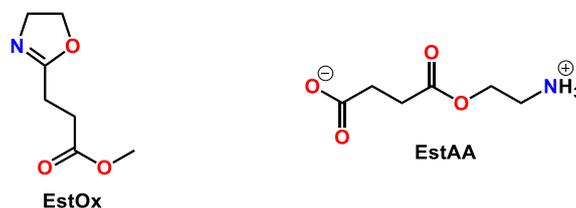
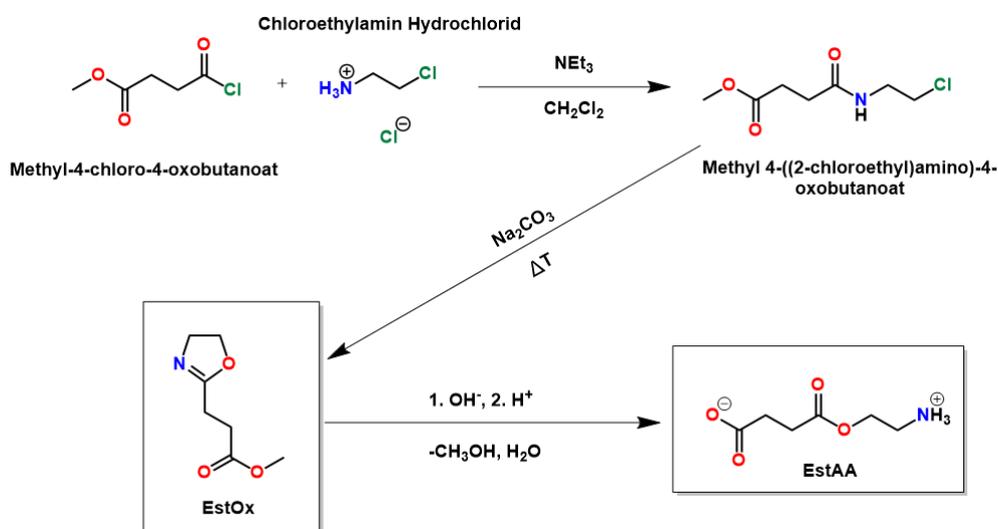


Abbildung 4-2: Strukturen des esterfunktionalisierten 2-Oxazolins (EstOx, links) und der korrespondierenden offenkettigen Aminosäure (EstAA, rechts).

4.1.1 Synthese

Die Synthese des esterfunktionalisierten 2-Oxazolins wurde nach einem bereits veröffentlichten Protokoll[16] durchgeführt und beinhaltete die Reaktion des Methyl-4-chlor-4-oxobutanoat mit Chlorethylaminhydrochlorid, gefolgt von anschließendem Ringschluss unter alkalischen Bedingungen zum Produkt Methyl-3-(4,5-dihydro-oxazol-2-yl)propanoat (EstOx) (Schema 4-1). Durch alkalische und säurekatalysierte Hydrolyse des EstOx konnte die offenkettige Aminosäure 4-(2-Aminoethoxy)-4-oxobutansäure (EstAA) synthetisiert werden. Die zur Röntgenstrukturanalyse notwendigen Einzelkristalle beider Verbindungen konnten bei 6 °C gezüchtet werden.



Schema 4-1: Synthese des esterfunktionalisierten 2-Oxazolins EstOx und anschließende kombinierte Hydrolyse des Produkts unter alkalischen und sauren Bedingungen zur Synthese von EstAA.

4.1.2 Röntgenkristallstrukturanalyse

Die kristallinen Proben beider Verbindungen wurden jeweils in inertem Öl platziert und mittels einer Glasnadel in dem Kaltgasstrom des Diffraktometers transferiert. Die Strukturen wurden mittels Direktmethoden durch SHELXS-97[102] aufgelöst, mittels SHELXL-97[103] weiter verfeinert und mittels PLATON[104] validiert.

4.1.2.1 Röntgenstrukturanalyse des EstOx

Das esterfunktionalisierte 2-Oxazolin-Monomer EstOx kristallisiert in der monoklinen Raumgruppe $P2_1$ mit $Z = 2$ Formaleinheiten in der Elementarzelle. Die asymmetrische Einheit beinhaltet 1 Formaleinheit (Abbildung 4-3). Durch detaillierte Analyse der Diederwinkel konnte festgestellt werden, dass der 2-Oxazolin-Fünfring $C_3N_1O_1$ nahezu planar ist [$O1-C2-C3-N1: -4,2(3)^\circ$ $N1-C1-O1-C2: -1,8(4)^\circ$, $C3-C2-O1-C1: 3,6(3)^\circ$, $O1-C1-N1-C3: -1,1(4)^\circ$, $C2-C3-N1-C1: 3,3(3)^\circ$] und dass die Kohlenstoffatome der Seitenkette in *trans*-Konfiguration vorliegen [$C1-C4-C5-C6: -174,0(2)^\circ$]. Lediglich um die Estergruppe können geringe Abweichungen der allgemeinen *trans*-Ausrichtung erkannt werden [$C4-C5-C6-O2: 12,7(4)^\circ$, $C4-C5-C6-O3: -168,4(2)^\circ$, $C7-O3-C6-C5: -178,4(2)^\circ$].

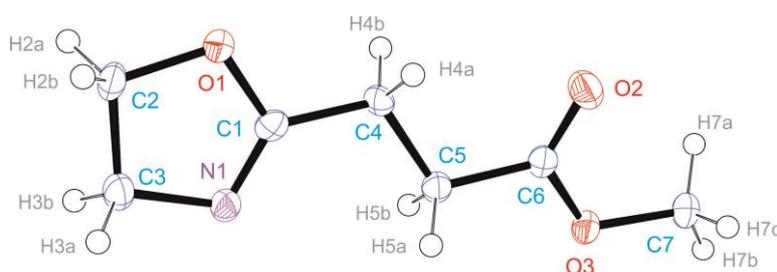


Abbildung 4-3: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von EstOx. (ORTEP[105]-Diagramm, die Schwingungsellipsoide beschreiben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-N1: 1,263(4), C1-O1: 1,376(3), C2-O1: 1,458(3) C3-N1: 1,483(4), C2-C3: 1,529(4), C1-C4: 1,497(3), C4-C5: 1,515(4), C5-C6: 1,507(3), C6-O2: 1,211(3), C6-O3: 1,338(3), C7-O3: 1,448(3). Ausgewählte Bindungswinkel ($^\circ$): N1-C1-O1: 118,6(2), N1-C1-C4: 128,9(2), O1-C1-C4: 112,5(2), O1-C2-C3: 104,0(2), N1-C3-C2: 105,1(2).

Auffallend ist, dass sich die Längen der beiden C-O „Einfach-“Bindungen im 2-Oxazolin-Fünfring signifikant voneinander unterscheiden; dies wurde bereits in den Kristallstrukturen von PhOx, NonOx und TMBO beobachtet.[32] Während die C2-O1 Bindung mit einer Länge von 1,458(3) Å der erwarteten Bindungslänge einer C-O Einzelbindung entspricht,[106,107] ist die C1-O1 Bindung mit einer Länge von 1,376(3) Å signifikant kürzer und liegt damit zwischen den erwarteten Bindungslängen einer Einzel- und Doppelbindung. Dieses Phänomen lässt sich durch die Delokalisation der π -Elektronen im C₃N₁O₁-Fünfring erklären. Entlang des O-C-O Segments der Estergruppe der Seitenkette kann eine vergleichbare Delokalisation beobachtet werden: Die O2-C6 Bindung mit einer Länge von 1,211(3) Å zeigt die typische Bindungslänge für eine C=O Doppelbindung, wohingegen die O3-C6 Bindung mit einer Länge von 1,338(3) Å einen Wert annimmt, der zwischen der erwarteten Einzel- und Doppelbindung liegt und dem Wert der C1-O1-Bindungslänge sehr ähnlich ist.

Die Bindungslängen der C1-O1 und C3-C6 Bindungen sind untereinander also sehr ähnlich. Eine potentielle Keto-Enol Tautomerie der Esterbindung ist über die Längen der C-C-Bindungen [C4-C5: 1,515(4) Å, C5-C6: 1,507(3) Å] nicht erklärbar, allerdings kann festgestellt werden, dass sich die π -Elektronen-Delokalisation entlang des N-C-O Segmentes im 2-Oxazolin Heterozyklus mit dem Pendant im O-C-O Segmentes der Ester-Funktion vergleichen lässt. Hierbei sei angemerkt, dass die π -Elektronen-Delokalisation von Estern, wenngleich weniger stark ausgeprägt ist als jene in Amiden, einen signifikanten Einfluss besitzt. In 2-Oxazolinen führt die π -Elektronen-Delokalisation zu partiell geringer negativ geladenen Sauerstoffatomen und partiell höher negativ geladenen Stickstoffatomen.

Die Packung der EstOx Moleküle in der kristallinen Phase scheint nur durch sterische Faktoren kontrolliert zu sein (Abbildung 4-4). Die EstOx Moleküle sind parallel mit Molekülabständen von 5,547 Å zueinander angeordnet. Damit sind sie vergleichbar zu den Molekülabständen der kristallinen Phase des TMBO, die mit 5,084 Å bestimmt wurden und eine ähnliche Packung aufweisen.[32]

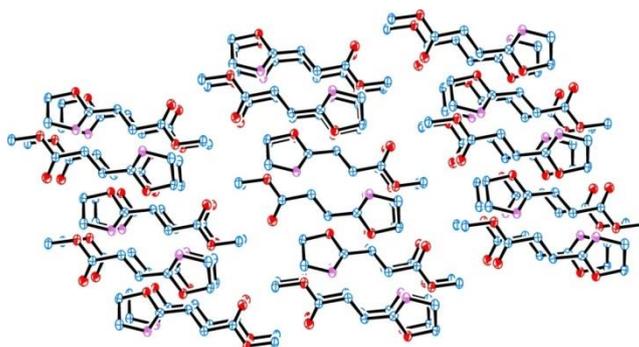


Abbildung 4-4: Anordnung der EstOx Moleküle in der kristallinen Phase.

4.1.2.2 Röntgenstrukturanalyse des EstAA

Die offenkettige Aminosäure **EstAA** kristallisiert in Form eines Zwitterions in der monoklinen Raumgruppe $P2_1/c$ mit $Z = 4$ Formaleinheiten in der Elementarzelle. Die asymmetrische Einheit beinhaltet 1 Formaleinheit (Abbildung 4-5). Die detaillierte Analyse der Diederwinkel zeigt, dass das C6-C5-O4-C4(O3)-C3 Segment in *trans*-Konfiguration vorliegt [C4-O4-C5-C6: $179,6(2)^\circ$, C5-O4-C4-C3: $176,2(2)^\circ$, C5-O4-C4-O3: $0,2(4)^\circ$]. Im Vergleich dazu weichen die Ammoniumgruppe und das C2-C1(O1O2) Segment von dieser Konfiguration ab [C1-C2-C3-C4: $68,7(3)^\circ$, O4-C5-C6-N1: $57,6(3)^\circ$]. Die C-O Bindungslängen der Ester-Funktionen mit $1,211(3) \text{ \AA}$ und $1,338(3) \text{ \AA}$ decken sich mit den vergleichbaren Werten des EstOx. EstAA verfügt über eine zusätzliche Carboxylat-Funktion, die mit Bindungslängen von $1,251(3) \text{ \AA}$ und $1,268(3) \text{ \AA}$ gut mit den Werten von C-O Doppelbindungen korrelieren.[106,107]

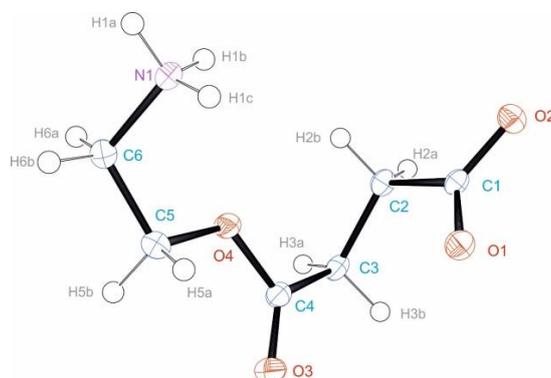


Abbildung 4-5: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von EstAA. ORTEP[105]-basierendes Diagramm, die nummerierten Schwingungsellipsoide beschreiben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Bindungslängen (\AA): C1-O1: $1,251(3)$, C1-O2: $1,268(3)$, C4-O3: $1,205(4)$, C4-O4: $1,354(3)$, C5-O4: $1,447(3)$, C6-N1: $1,489(3)$. Ausgewählte Bindungswinkel ($^\circ$): O1-C1-C2 $118,1(2)$, O3-C4-O4: $122,8(3)$, C1-C2-C3: $113,2(2)$.

Die geringfügigen Unterschiede zwischen den beiden C-O Bindungslängen der Carboxylat-Funktionen rührt aller Voraussicht nach von einer unterschiedlichen Beteiligung der Sauerstoffatome O1 und O2 an der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen her (Tabelle 4-1). Die Protonen der Ammoniumgruppe sind in Wasserstoffbrückenbindungen mit den Sauerstoffatomen der Carboxylatgruppe involviert und somit verantwortlich für die Abweichungen der Ammonium- und Carboxylatgruppe von der allgemeinen *trans*-Konfiguration der Kohlenstoffkette des EstAA. Die Sauerstoffatome der Estergruppe nehmen nicht an der Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen teil. Die Packung des EstAA in der kristallinen Phase (Abbildung 4-6) ist kontrolliert durch Wasserstoffbrückenbindungen und weiten Molekülabständen von 8,001 Å.

Tabelle 4-1: Wasserstoffbrückenbindungen in der kristallinen Phase des EstAA. (A,B,C: Symmetrieoperationen zur Erstellung äquivalenter Atome. A: $-x+2, y-0.5, -z+1.5$; B: $x, -y+1.5, z-0.5$; C: $-x+2, -y+1, -z+2$).

Atome	N-H [Å]	H...O [Å]	N...O [Å]	NHO [°]
N1-H1A...O2 ^A	0,91	1,84	2,739(3)	171,1
N1-H1B...O2 ^B	0,91	1,86	2,741(3)	162,7
N1-H1C...O1 ^C	0,91	1,84	2,747(3)	172,2

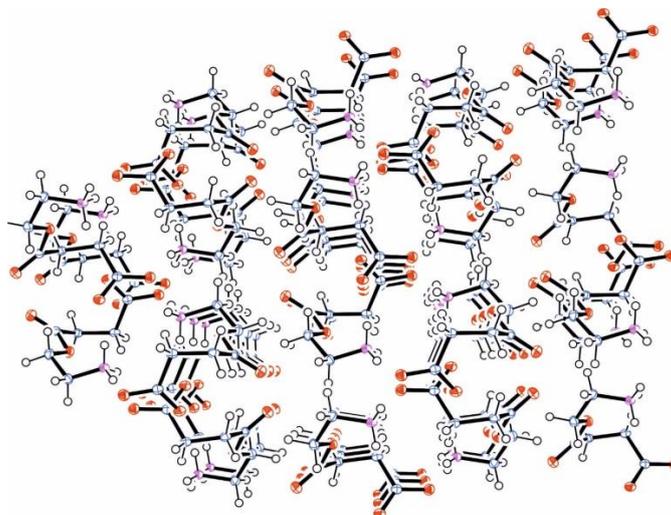


Abbildung 4-6: Anordnung der EstAA Moleküle in der kristallinen Phase.

4.1.3 Quantenchemische Berechnungen des EstOx

Zur Ergänzung der Experimentaldaten wurden quantenchemische Berechnungen für das EstOx System mittels dem MRCC Programm durchgeführt.[108,109] Mulliken Partialladungen[110] und Mayer Bindungsordnungen[111] wurden über die Hartree-Fock Methode bestimmt, unter Berücksichtigung des korrelationskonstanten Valenz-Quadrupel-Zeta (cc-pVQZ) Basissets[112] und des korrespondierenden Hilfsbasissets.[113] Die Kalkulationen wurden an der experimentell bestimmten Geometrie des Moleküls ausgeführt.

Die theoretischen Resultate unterstützen die Vermutung, dass das N-C-O Segment über eine delokalisierte Elektronenstruktur ähnlich der in Estergruppen verfügt. Die berechneten Bindungsordnungen sind 1,97 für die N=C Bindung, was einem niedrigeren Wert als für eine Doppelbindung erwartet entspricht, und 1,10 für die C-O Bindung, was wiederum einen höheren Wert als für eine Einzelbindung erwartet entspricht. Die berechneten Partialladungen für das Stickstoff- sowie Sauerstoffatom sind mit $-0,43$ und $-0,44$ vergleichbar, was angesichts der höheren Elektronegativität des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Stickstoffatom besonders erwähnenswert ist. Die Ladungen der Heteroatome sind durch die Delokalisationseffekte ausgeglichen, was wiederum bedeutet, dass ein kationischer Angriff am Stickstoffatom möglich ist. Eine interessante Tatsache stellt der Vergleich der errechneten Werte zu den korrespondierenden Ergebnissen der Estergruppe dar. Die Bindungsordnungen entsprechen 1,94 für die O=C Bindung und 1,18 für die C-O Bindung und die Partialladungen des Carbonyl- sowie des entsprechenden Sauerstoffatoms betragen $-0,49$ sowie $-0,41$. Dies demonstriert ebenso die Ähnlichkeiten in der Elektronenstruktur des N-C-O (2-Oxazolin) und O-C-O (Ester) Segments.[114]

4.2 Herstellung einer Bibliothek von Poly(2-oxazolin) Netzwerken zur Verwendung als Wirkstoffdepots

Die Möglichkeit Poly(2-oxazolin)e quervernetzen (Kapitel 3.4.2) und die damit verbundene Herstellung von dreidimensionalen Matrizen, die als Hydro-, Lipo-, oder Amphigele fungieren können, macht diese zu idealen Kandidaten für die Synthese von Wirkstoffdepots (Kapitel 3.6). Hierbei können im Prinzip zwei Strategien verfolgt werden (Abbildung 4-7):

1. die *in-situ* Synthese dreidimensionaler Netzwerke
2. die polymeranaloge Synthese dreidimensionaler Netzwerke

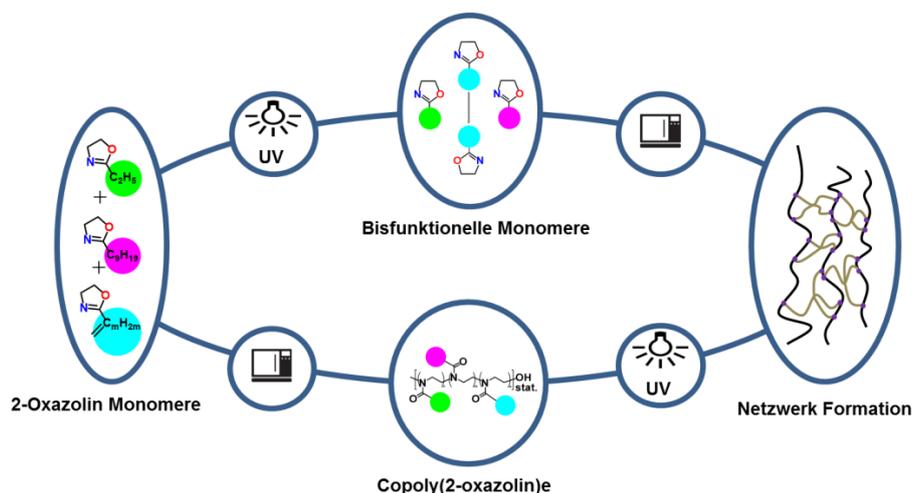


Abbildung 4-7: Herstellung dreidimensionaler poly(2-oxazolin)-basierender Netzwerke. *Oben:* Die *in-situ*-Route sieht (i) eine UV-induzierte Thiol-En Click Reaktion der olefinischen 2-Oxazolin-Monomere mit Dithiolen zu bisfunktionellen Monomeren vor, ehe (ii) dreidimensionale Netzwerke durch Copolymerisation produziert werden. *Unten:* Bei der polymeranalogen Route findet (i) zuerst die Copolymerisation monofunktioneller Monomere statt, ehe (ii) die polymeranaloge UV-Vernetzung mit einem multifunktionellen Thiol folgt.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Synthesen und Charakterisierungen stellen die Herstellung einer Gelbibliothek aus statistischen 2-Oxazolin Copolymeren dar, anhand derer die Korrelation zwischen Zusammensetzung der Netzwerke und den Materialeigenschaften, im speziellen Quelleigenschaften und Glasübergangstemperaturen, gezeigt werden soll.

4.2.1 Wahl der Monomere und Vernetzer für die Bibliothek

Um eine breite Varianz der Materialeigenschaften abzubilden, sah es die Synthesestrategie vor, zwei monofunktionelle 2-Oxazolin-Monomere mit möglichst unterschiedlich hydrophilem Verhalten und verschiedenen Glasübergangstemperaturen zu wählen. Dabei fiel die Wahl auf das hydrophile 2-Ethyl-2-oxazolin (EtOx) und das hydrophobe 2-Nonyl-2-Oxazolin (NonOx) (Abbildung 4-8). Beide Monomere besitzen Alkylreste als Seitenketten, deren Länge direkten Einfluss auf ihre Löslichkeit in unterschiedlichen Medien und ihr Verhalten in Anwesenheit von Wasser nimmt. EtOx mit kurzer Seitenkette ist sowohl in halogenierten Lösemitteln wie Dichlormethan oder Chloroform als auch in Wasser löslich, wohingegen NonOx mit langer Seitenkette einen hydrophoben Charakter aufweist. Diese Eigenschaften bringen sie nach Polymerisation auch in die entstehenden Polymere ein.

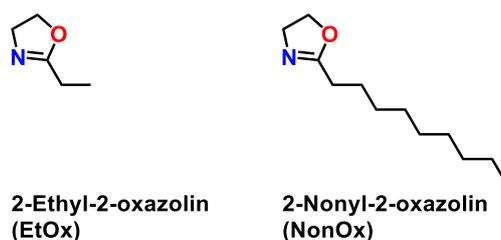


Abbildung 4-8: Strukturen der verwendeten 2-Oxazolin Monomere EtOx (links) und NonOx (rechts).

Da es sich bei EtOx und NonOx um nicht-funktionalisierte Monomere handelt, muss noch zusätzlich ein Vernetzer bzw. ein entsprechend funktionalisiertes Monomer in das System eingebracht werden. Um weiterhin möglichst vergleichbare Bedingungen beizubehalten, wurden dazu olefinisches 2-But-3'-enyl-2-Oxazolin (Bu=Ox) als hydrophiles Pendant zum EtOx und olefinisches 2-Dec-9'-enyl-2-oxazolin (Dc=Ox) als hydrophobes Pendant zum NonOx gewählt. Weiters wurden zwei Dithiole bestimmt für die Reaktion mit den Doppelbindungen des Bu=Ox und des Dc=Ox in Thiol-En Click Reaktionen (Abbildung 4-9). Die beiden Dithiole 2,2'-(Ethylenedioxy)diethanthiol (DEG) und Glykoldimercaptoacetat (GDMA) wurden gewählt, da sie sich als ideale Kandidaten für die Zwecke der Gelbibliothek herausstellten. Die Strukturen beider Verbindungen sind einander sehr ähnlich, wobei GDMA über zwei Esterfunktionen verfügt, DEG hingegen über zwei

Etherfunktionen. In Hinblick auf die Aufgabenstellung erfüllt GDMA also die Voraussetzung, über intramolekulare, potentiell spaltbare Bindungen zu verfügen, die im Rahmen der Wirkstofffreisetzung aufgebrochen werden sollen. DEG sollte hierbei als Negativkontrolle fungieren, da die Etherbindungen chemisch stabiler sind.

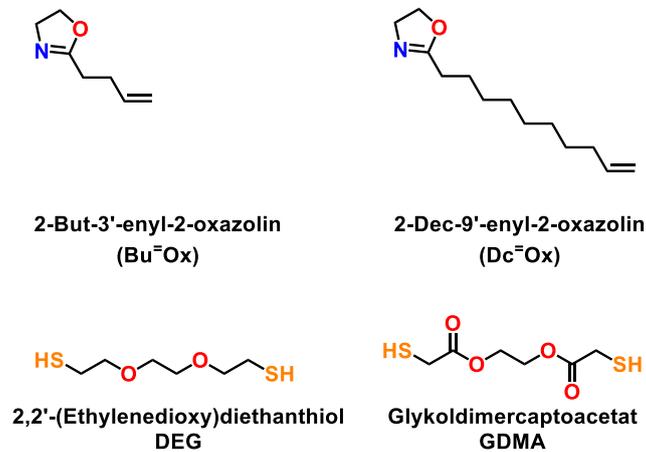
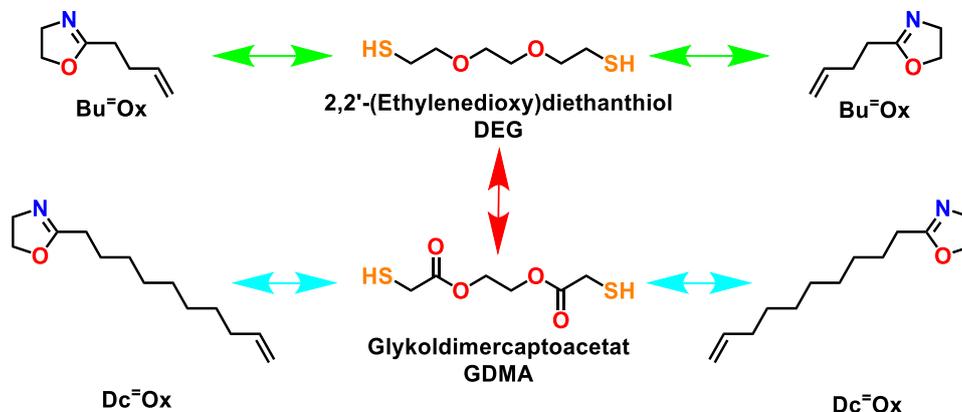


Abbildung 4-9: Strukturen des Bu=Ox und Dc=Ox (oben) sowie des DEG und GDMA (unten).

Für eine *polymeranaloge* Vernetzungsstrategie, in der zuerst ein entsprechendes Copolymer mit olefinischen Funktionen synthetisiert wird, welches dann durch die UV-induzierte Thiol-En Click Reaktion mit einem Dithiol vernetzt wird, sind damit alle Edukte definiert. Für die *in-situ* Strategie, bei der die Gele bereits im Rahmen der mikrowellenunterstützten Polymerisation synthetisiert werden sollten, muss die Herstellung von bisfunktionellen 2-Oxazolinen durch die Thiol-En Reaktion vorangestellt werden. Dabei wurden vier bisfunktionelle 2-Oxazolone produziert (Schema 4-2).



Schema 4-2: Schema zur Herstellung von bisfunktionellen 2-Oxazolinen unter Verwendung der Thiol-En Click Reaktion. Zwei Äquivalente von entweder Bu=Ox oder Dc=Ox wurden mit jeweils einem Äquivalent des Dithiols DEG bzw. GDMA verknüpft. Daraus resultieren vier unterschiedliche bisfunktionelle 2-Oxazoline.

Den vier Kombinationen wurden zur vereinfachten Handhabung die Akronyme BDO (Bu=Ox + DEG), BGO (Bu=Ox + GDMA), DDO (Dc=Ox + DEG) und DGO (Dc=Ox + GDMA) gegeben. Syntheserfolg und Reinheit konnten mittels $^1\text{H-NMR}$ Analysen bestätigt werden (Abbildung 4-10).

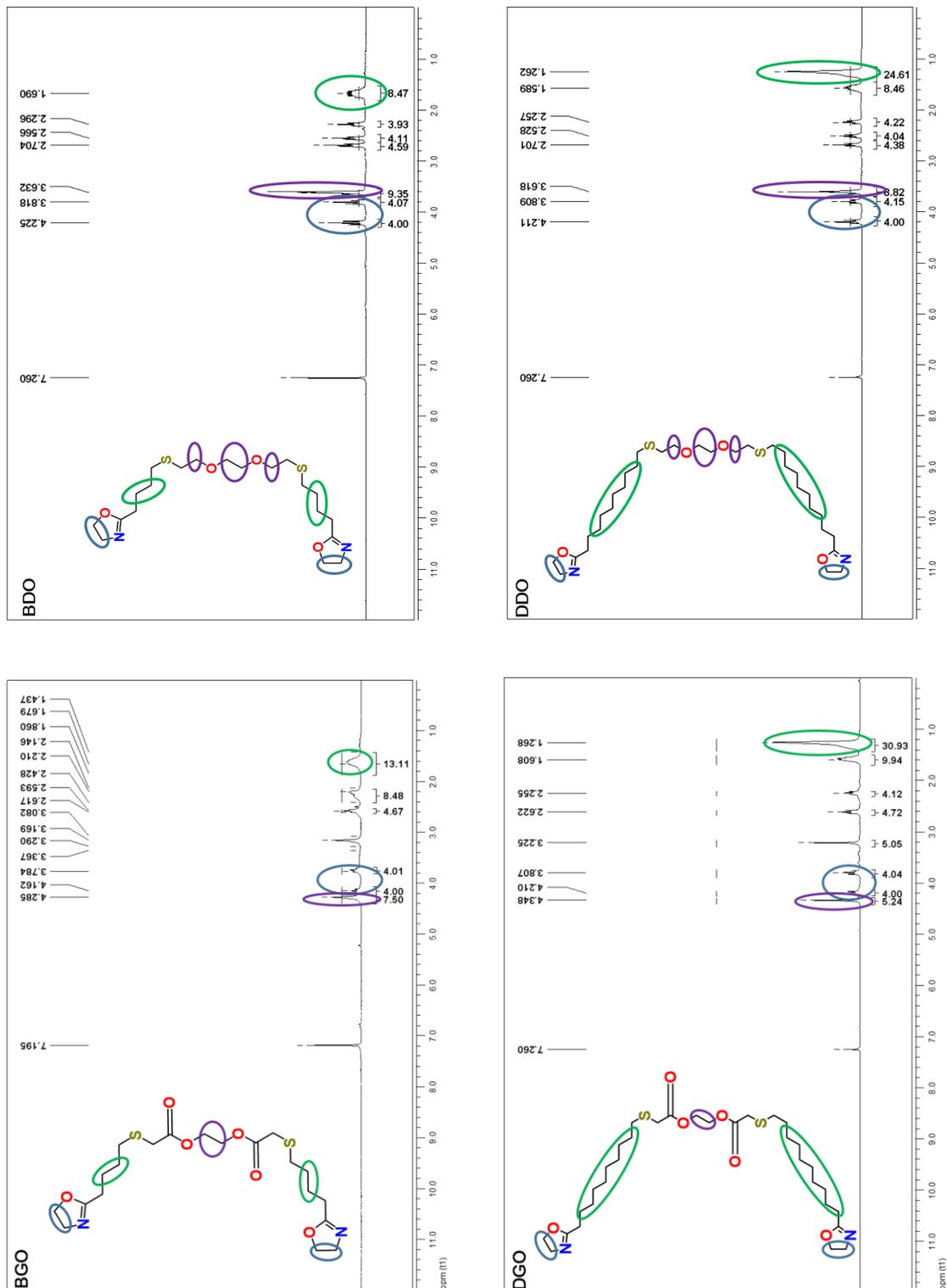


Abbildung 4-10: $^1\text{H-NMR}$ Spektre und Strukturen des BDO und DDO (oben) sowie des BGO und DGO (unten).

4.2.2 Synthese der Bibliothek mittels in-situ Polymerisation

In der Polymerbibliothek konnten drei variable Komponenten berücksichtigt werden. Als erste Variable wurde die Hydrophobie des Systems gewählt, die durch das Verhältnis der Monomere EtOx und Bu=Ox bzw. NonOx und Dc=Ox eingestellt wurde: Mit steigendem Gehalt von NonOx und Dc=Ox wurde das Polymernetzwerk zunehmend hydrophober. Monofunktionelles EtOx und NonOx wurden in Summe in 150 Äquivalenten eingesetzt mit den Abstufungen pEtOx₁₅₀, pEtOx_{100-stat}-pNonOx₅₀, pEtOx_{50-stat}-pNonOx₁₀₀ und pNonOx₁₅₀. Die zweite Variable betraf den Vernetzungsgrad. Mit steigendem Gehalt an bisfunktionellen 2-Oxazolinen (BisOx; Bu=Ox und Dc=Ox) stieg die Vernetzungsdichte der Gele. Ihr Verhältnis wurde zu der Summe der 150 Äquivalente der monofunktionellen Monomere (MonOx) berechnet und beinhaltete die Abstufungen pMonOx_{150-stat}-pBisOx₆, pMonOx_{150-stat}-pBisOx_{7,5}, pMonOx_{150-stat}-pBisOx₁₀, pMonOx_{150-stat}-pBisOx₁₅ und pMonOx_{150-stat}-pBisOx₃₀. Die dritte und letzte Variable schließlich ist die Wahl des BisOx selbst: Hierbei handelt es sich um die vier erstmalig synthetisierten bisfunktionellen 2-Oxazoline BDO, BGO, DBO und DGO (Abbildung 4-11). In Summe wurde also eine Gelbibliothek mit 80 Mitgliedern entworfen, die durch die mikrowellenunterstützte Synthese produziert werden konnte.

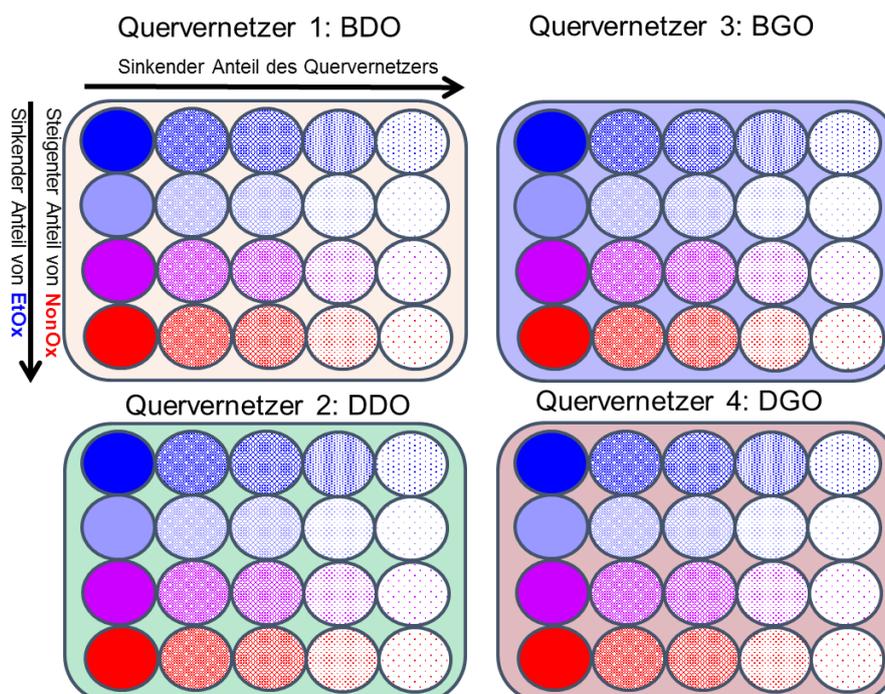


Abbildung 4-11: Schematische Darstellung der Zusammenstellung der Gelbibliothek bzw. der vier Teilbibliotheken, die sich im Quervernetzer unterscheiden.

Die Polymernetzwerke wurden im 1,8 g-Maßstab synthetisiert, sodass beispielsweise das Netzwerk pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBGO₃₀ aus einem Reaktionsgemisch bestehend aus 0,531 g EtOx, 0,529 g NonOx und 0,740 g BGO sowie 9,98 mg des Initiators MeOTs und 2 mL Chloroform erhalten wurde. Die Mischung wurde in einem 5 mL Biotage Reaktionsgefäß vorgelegt, und das Vial wurde mit Stickstoff befüllt, mit einem Septum verschlossen und unter den standardisierten Reaktionsbedingungen (45 min, 140 °C) im Reaktor unter ständiger Rührung (600 rpm) erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgefäßes wurde das bereits gequollene Gel in gelblich bis leicht bräunlicher Färbung erhalten. Das Gel wurde quantitativ in eine Fritte überführt, mit DCM nachgewaschen und schließlich zum Trocknen für 24 h in einen evakuierten Trockenschrank bei 60 °C gegeben. Anschließend wurden die getrockneten Gele erneut in Dichlormethan für 24 h gequollen, erneut über eine Fritte nachgewaschen und bei 60 °C und Vakuum erneut getrocknet. Insgesamt wurde dieser Zyklus von Quellen-Waschen-Trocknen dreimal durchgeführt, ehe die Gele im letzten Trockenschritt für 48 h im Trockenschrank verblieben. Die getrockneten, gewaschenen Gele waren von der Konsistenz her spröde bis leicht elastisch und besaßen eine transparente bis leicht gelbliche Eigenfarbe. Fertig getrocknete Gele wurden in einem geschlossenen 20 mL Szintillationsgefäß bis zur Verwendung aufbewahrt.

4.2.3 Polymeranaloge Synthese

Im Vergleich zur *in-situ* Strategie wurde bei der polymeranalogen Synthese gleich mit der Darstellung der mit olefinischen Funktionen ausgestatteten Copoly(2-Oxazolin)e begonnen. In einem typischen Experiment zur Darstellung von 5 g des Copolymers pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu⁼Ox₃₀ wurden 2,106 g EtOx, 2,096 g NonOx und 0,798 g Bu⁼Ox sowie 39,57 mg des Initiators MeOTs in 5 mL ACN gelöst und in einem Biotage 20 mL Mikrowellenreaktionsgefäß vorgelegt. Die Synthese fand bei 140 °C und 2,5 h Reaktionszeit statt. Nach Ende der Reaktion wurde das Lösemittel abgezogen und am Hochdruckvakuum für 2 h getrocknet. Anschließend wurden Syntheserfolg und Reinheit mittels ¹H-NMR verifiziert (Abbildung 4-12).

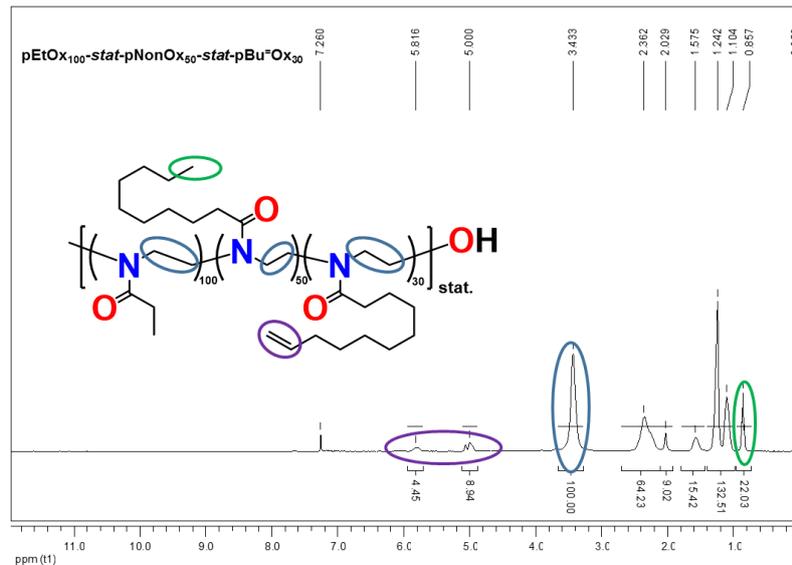


Abbildung 4-12: $^1\text{H-NMR}$ NMR Spektrum des Copolymers $\text{pEtOx}_{100}\text{-stat-pNonOx}_{50}\text{-stat-pBu=Ox}_{30}$.

Nach positiver Kontrolle der Reinheit des Copolymers wurde dieses in einem zweiten Schritt erneut in Chloroform gelöst und mit dem quervernetzenden Dithiol, entweder DEG oder GMDA, gemischt. Im Falle des $\text{pEtOx}_{100}\text{-stat-pNonOx}_{50}\text{-stat-pBu=Ox}_{30}$ würde das beispielsweise bei einer Vorlage von 2 g Polymer eine Zugabe von 0,268 g Quervernetzer GDMA bedeuten, um das Verhältnis Doppelbindungen:Thiol-Funktionen bei 1:1 zu halten. Im Anschluss wurde ein Tropfen des Fotoinitiators TPO-L zugegeben und das Gemisch bei Lichtausschluss für etwa 2 min gerührt. Die fertige Formulierung wurde in eine Stahlschablone mit vordefinierten Form gegossen und die Thiol-En Click Reaktion durch UV-Belichtung ($5 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-1}$ für 10 min) gestartet. Anschließend wurden die Gele im Trockenschrank bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ und Vakuum getrocknet (Abbildung 4-13).

Der anschaulichste Vorteil der polymeranalogen Synthese ist die Möglichkeit der Formgebung der fertigen Netzwerke. Die Gussform der Stahlschablone bedingt im weiteren Verlauf die Form des produzierten Netzwerks. Im vorliegenden Beispiel wurden Gelscheiben mit 50 mm Durchmesser produziert. Die Höhe der Scheiben ist abhängig von der eingesetzten Menge an Copolymer und entspricht im Fall von eingesetzten 2 g Copolymer ca. 1,5 mm.

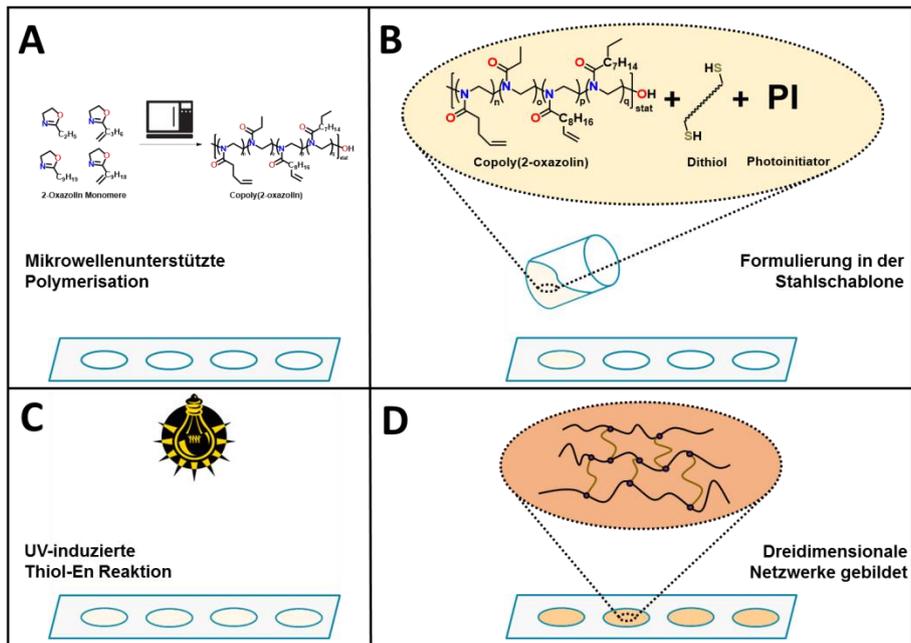


Abbildung 4-13: Schematische Darstellung der polymeranalogen Synthese von dreidimensionalen Copoly(2-Oxazolin) Netzwerken. **A:** Polymerisation der gewünschten Copolymere mit olefinischen Seitenketten. **B:** Formulierung der Netzwerkkomponenten in Lösung und Ausgießen in die Stahlschablone. **C:** UV-induziertes Starten der Vernetzung. **D:** Endprodukt entspricht einem (gequollenen) Gel der gewünschten Zusammensetzung und der Form.

Im Falle einer gewünschten Beladung mit einem Modellsubstrat kann dieses bereits im Schritt der Quervernetzung hinzugefügt werden. Im Falle des **Eosin B** wurde im Vorfeld eine Lösung von 0,5 wt.-% Masseanteil Eosin B in Ethanol hergestellt. 2 mL dieser Lösung wurden während der Durchmischung des Reaktionsgemisches vor Zugabe des Fotoinitiators hinzugefügt.

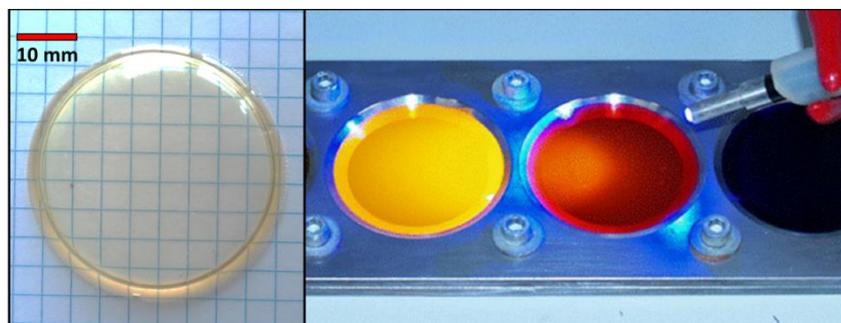


Abbildung 4-14: Polymerscheiben, hergestellt nach der polymeranalogen Methode. Links: Getrocknete Scheibe mit 50 mm Durchmesser der Zusammensetzung pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu=Ox₃₀. Rechts: UV-induzierte Vernetzung. In den Stahlschablonen sind Copolymere derselben Zusammensetzung, eingefärbt mit (von links nach rechts) Eosin Y, Eosin B und Kristallviolett.

4.2.4 Gravimetrische Quellgradanalyse

Die Analyse der Quellgrade *der in-situ hergestellten Gele* nach der gravimetrischen Methode wurde als Gewichts­differenz der gequollenen Gele versus der getrockneten angelegt (Formel 1). Die Auswaage der gequollenen Gele fand nach 24 bzw. 48 h Quellung im Lösemittel statt.

$$SD_G = \frac{m_{\text{gequollen}} - m_{\text{trocken}}}{m_{\text{trocken}}} \quad (1)$$

Nach dieser Berechnung ist der gravimetrische Quellgrad (SD_G) eine dimensionslose Größe, die das Massenverhältnis von gequollenen zu getrockneten Gelstücken angibt. In der Interpretation bedeutet das also, dass ein Gramm eines Gels mit Quellgrad X vom eingesetzten Lösemittel X g aufnehmen kann. Hohe Quellgrade sind also mit einer höheren Aufnahme des verwendeten Lösemittels inklusive all der darin gelösten Wirkstoffe gleichzusetzen, was einer wünschenswerten Eigenschaft im Rahmen einer diffusionsgesteuerten Wirkstoffbeladung entsprechen würde. Die Gele sollen idealerweise in organischen Lösemitteln gut zu quellen und in Wasser (im Inneren eines lebenden Organismus) wenig bis gar nicht. Um das geforderte Verhalten in unterschiedlichen Medien bestmöglich zu simulieren, wurden Dichlormethan, Ethanol und destilliertes Wasser als Lösemittel verwendet.

4.2.4.1 Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Dichlormethan

Dichlormethan war ein ausgezeichnetes Lösemittel für alle Monomere und Copolymere während der Synthese der Gelbibliothek. Diese gute Löslichkeit spiegelt sich ebenfalls in den Ergebnissen der Quellgradanalyse wider (Abbildung 4-15): Bei Quellung in Dichlormethan erreichen die Gele mit geringstem Vernetzungsgrad (MonOx:BisOx = 150:6) maximale Quellgrade zwischen 15 und 20. Das hydrophobe/-phile Verhalten der einzelnen Zusammensetzungen hat hierbei keinen signifikanten Einfluss. Mit steigendem Gehalt an quervernetzenden Einheiten sinken die Quellgrade. Höher vernetzten Gelen fehlt diesbezüglich also die Flexibilität zur stärkeren Quellung. Dieser Effekt ist auch bei den folgenden Messungen in anderen Lösemitteln beobachtbar.

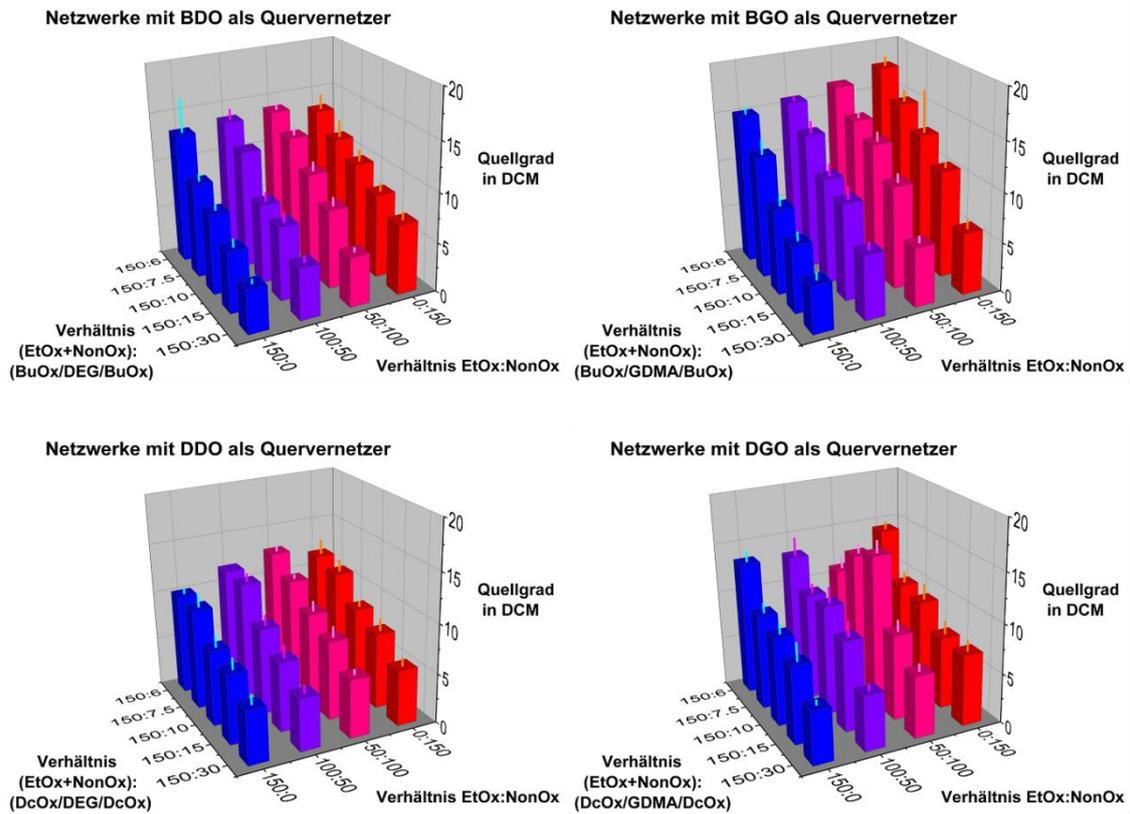


Abbildung 4-15: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel DCM.

4.2.4.2 Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Ethanol

Aufgrund der negativen Auswirkungen eines halogenierten Lösemittels auf den lebenden Organismus[115–117] ist Ethanol im Hinblick auf human-medizinische Anwendungen dem Dichlormethan vorzuziehen. Bei Quellung der Gele in Ethanol (Abbildung 4-16) ist zu erkennen, dass die höher vernetzten Vertreter niedrige Quellgrade erreichen, während die niedriger vernetzten Gele deutlich höhere Quellgrade aufweisen. Das Maximum der Quellgrade liegt im Fall von Ethanol als Lösemittel bereits zwischen 5 und 6.

Ein deutlicher Unterschied spiegelt sich bei Betrachtung des Verhaltens in immer hydrophober werdenden Zusammensetzungen wider. So findet man kaum mehr eine Quellung vor in den Gelen, die lediglich NonOx (und kein EtOx) als nicht-funktionalisiertes Monomer enthalten. In diesen Fällen sind die Zusammensetzungen also bereits so hydrophob, dass das Lösemittel kaum mit dem Gel interagieren kann und es nur sehr bedingt zu einer Quellung kommt. In der Reihe der NonOx-

basierenden Gele kommt es auch zu einer Art Trendumkehr, derart dass die Gele mit höheren Vernetzungsgraden tendenziell höhere Quellgrade erzielen. Hier kann argumentiert werden, dass mit steigendem Gehalt an BisOx-Wiederholungseinheiten auch der Gehalt von Ether- bzw. Esterverbindungen in dem produzierten Netzwerk steigt, welche einen Einfluss auf die intermolekulare Wechselwirkung zwischen Netzwerk und Lösemittel haben. Ansonsten ist bei identem Vernetzungsgrad der Quellgrad umso höher, je höher der Anteil an EtOx-Wiederholungseinheiten ist.

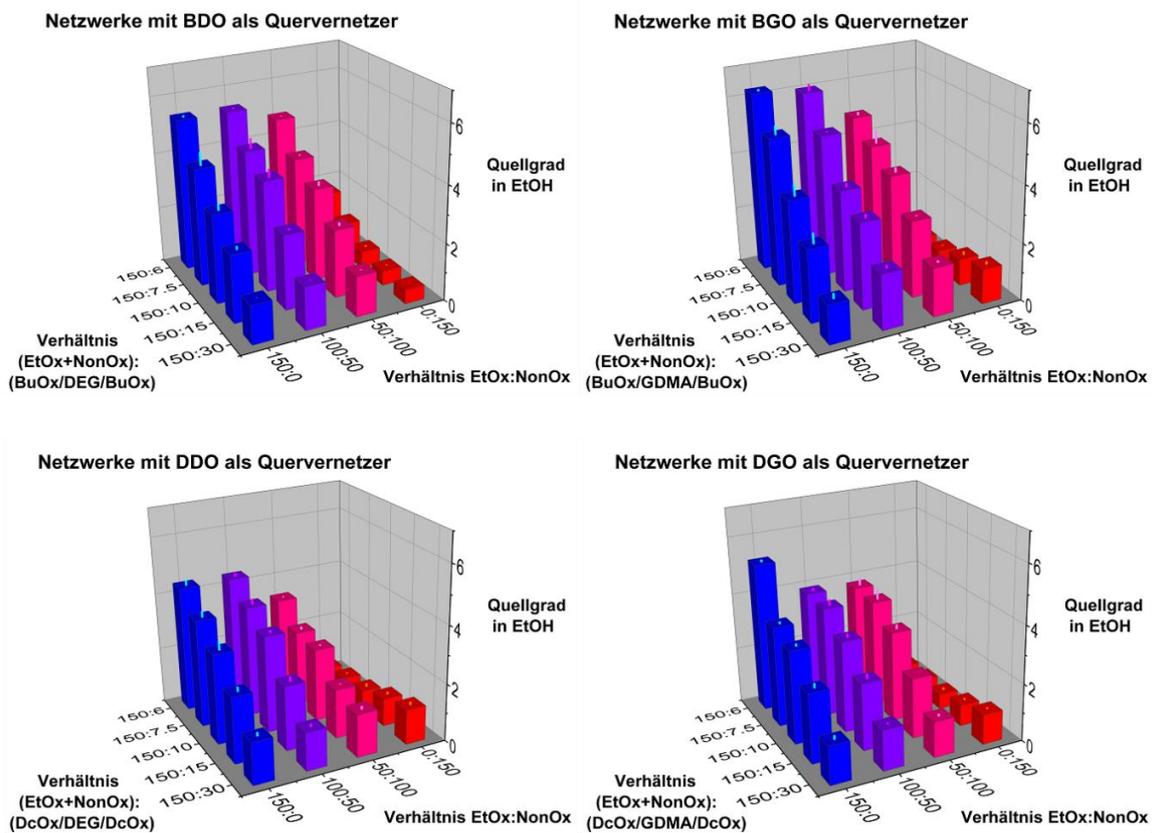


Abbildung 4-16: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel EtOH.

4.2.4.3 Quellgradanalyse der Gelbibliothek in Wasser

Die Quellung der Gelproben in destilliertem Wasser (Abbildung 4-17) soll dem Zweck dienen, das Verhalten in einem lebenden Organismus zu simulieren. Daher sind möglichst geringe Quellgrade das Ziel. Schon auf den ersten Blick wird deutlich, dass die Einflüsse der hydrophoben/hydrophilen Wechselwirkungen der Gele mit dem

Medium signifikant höher sind als bei den organischen Lösemitteln. Eine relativ gute Quellung in Wasser mit Quellgraden zwischen 3 und 6 liegt nur bei den Gelen mit 150 Äquivalenten EtOx vor. Sobald die lange Seitenkette des pNonOx in die Zusammensetzung einwirkt, sinken die Quellgrade signifikant. Auch hat das Design des bifunktionellen Oxazoline einen Einfluss auf die Quellgrade. DDO und DGO zeigen durch die längeren Alkylketten des Dc=Ox niedrigere Quellgrade als BDO und BGO, die mit Bu=Ox Monomeren gebildet wurden.

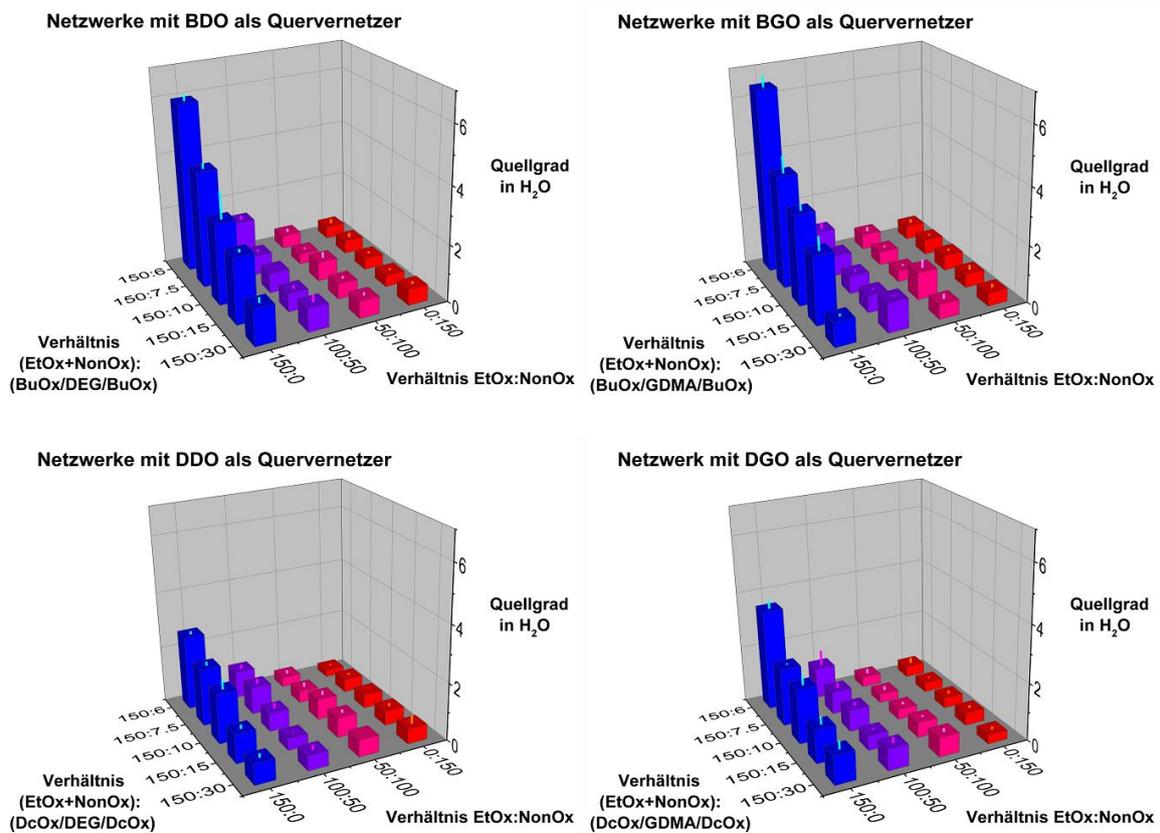
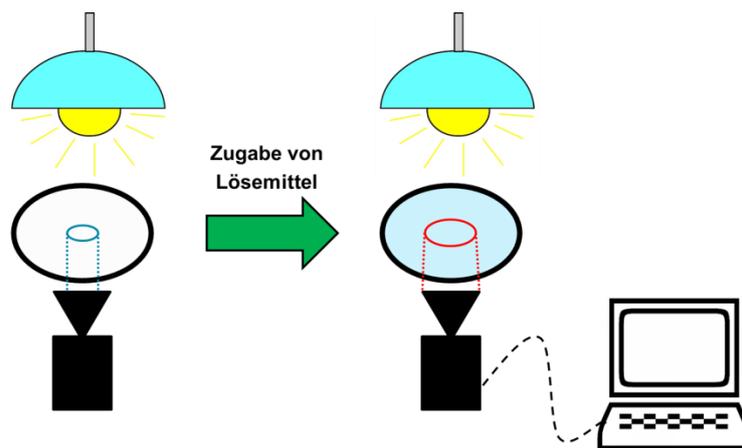


Abbildung 4-17: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel H₂O.

Nach Doppelbestimmung der 240 Quellversuche könnte durch Analyse der auftretenden Trends bereits eine gewisse Vorauswahl für potentielle Kandidaten für weitere Verwendung in den Belade- und Degradationsexperimenten getroffen werden. Um diese möglichen Favoriten allerdings noch detaillierter zu charakterisieren und ein besseres Verständnis der Systeme zu erhalten, wurden weitere Versuche durchgeführt, speziell auch in Hinblick auf eine Echtzeitbestimmung der Gelquellung in unterschiedlichen Lösemitteln.

4.2.5 Optometrische Quellgradanalyse

Im Zentrum der optometrischen Echtzeitbestimmung des Quellverhaltens stand die Weiterentwicklung der SKM Methode[118] zur Echtzeitmessung der Quellung sphärischer Proben (Schema 4-3). Im Folgenden wird diese Messmethode als FDRRT-Methode bezeichnet (Find Disc Radius in Real Time). Eine Videokamera ist auf den Proben Tisch mit Glasboden gerichtet, auf dem die Polymerprobe mit 3 mm Durchmesser platziert wird. Zwei leistungsstarke LED-Lampen beleuchten das Probengefäß und sorgen für den nötigen Kontrast für die optische Detektion durch die Kamera. Diese liefert das Videosignal an einen PC, an dem mittels einer abgeänderten Version der Labview Software die Videodaten ausgewertet und der Radius der Scheibe berechnet werden. Im Laufe einer Messung über 6-8 h wird alle 10 sec die Gelprobe fotografiert (Abbildung 4-18).



Schema 4-3: Prinzip der Quellgradanalyse in Echtzeitmessung. Eine getrocknete Gelscheibe mit 3 mm Durchmesser wird in einem transparenten Gefäß unter einer Videokamera positioniert. Die Videodaten werden automatisiert zur Analyse von Umriss und Durchmesser der Scheibe während der Quellung genutzt.

Da es bei der FDRRT-Methode zu sehr langen Einzelmessungen kommt, wurde die Anzahl der zu messenden Gele der Bibliothek reduziert. Zwei repräsentative Gelzusammensetzungen ($pEtOx_{150}-stat-Bu=Ox_{30}$ und $pNonOx_{150}-stat-pDc=Ox_{30}$, jeweils vernetzt mit GDMA) wurden eingesetzt, die wiederum jeweils mit 5 wt.-% **Ibuprofen** als Modellwirkstoff beladen wurden. Die Quellung der vier Gele wurde jeweils in Wasser und Dichlormethan vermessen.

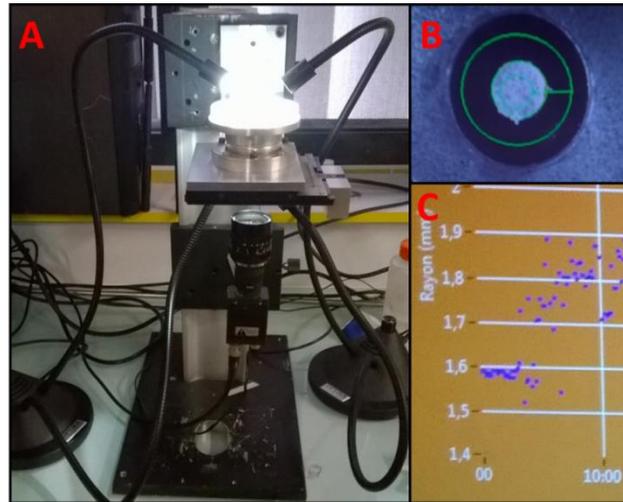


Abbildung 4-18: Aufbau der optometrischen Echtzeit-Quellgradanalyse. A: Versuchsaufbau. B: Screenshot des Videosignals der Kamera. Die Kreise entsprechen der Berechnung der Software. C: Screenshot der graphischen Darstellung der Messpunkte.

Die Auswertung der Daten basiert auf dem Modell von Li und Tanaka,[119] bei dem theoretisch und experimentell etabliert wurde, dass die Quellung in einem scheibenförmigen (zylindrischen) Gel als isotrope Quellung in alle Richtungen zu beschreiben ist. Die Quellung des Gels startet, nachdem die Probe in das Lösemittel getaucht wurde. Die Daten wurden mit dem Tanaka Modell gefittet (Formel 2):

$$R(t) = R_{\infty} - (R_{\infty} - R_0)e^{\left(\ln B_1 - \frac{t}{\tau_1}\right)} \quad (2)$$

Hierbei sind R_{∞} und R_0 die Radien der Scheibe im Gleichgewichtszustand und vor dem Quellen ($R_0 \approx 1,5 \text{ mm}$), τ_1 die Relaxationszeit, B_1 eine Konstante und t die Zeit.

Von den bereits erwähnten FDRRT Daten konnte der experimentell bestimmte volumetrische Quellgrad (SD_V) berechnet werden (Formel 3)

$$SD_V = \frac{V_{\infty} - V_0}{V_0} = \frac{V_{\infty}}{V_0} - 1 = \frac{R_{\infty}^2 \cdot h_{\infty}}{R_0^2 \cdot h_0} - 1 \quad (3)$$

Hierbei sind V_{∞} und V_0 die Scheibenvolumina im Gleichgewichtszustand und vor dem Quellen, die aus den Radien R_{∞} und R_0 sowie den Scheibenhöhen h_{∞} und h_0 berechnet werden können.

Wegen des isotropen Quellens gilt, dass $R_{\infty}/R_0 = h_{\infty}/h_0$ ist, und der volumetrische Quellgrad einfach über die Radien berechnet werden (Formel 4).

$$SD_V = \frac{R_\infty^3}{R_0^3} - 1 \quad (4)$$

Unter Zuhilfenahme der Origin® Software wurden die Messpunkte graphisch dargestellt und analysiert. Hierbei lag der Fokus auf dem Finden einer mathematischen Funktion, die den Verlauf der Quellung optimal beschrieb. Die erhaltenen Quellgrade über die FDRRT Methode wurden mathematisch gefittet um diverse Fluktuationen der Messung auszugleichen. Diese Technik erlaubt die Erstellung von Plots aus Datensätzen um deren Qualität zu erhöhen durch die Reduktion des Rauschens oder der Entfernung von Ausreißern (Abbildung 4-19). Die Maximalradien sind zudem tabellarisch zusammengefasst (Tabelle 4-2).

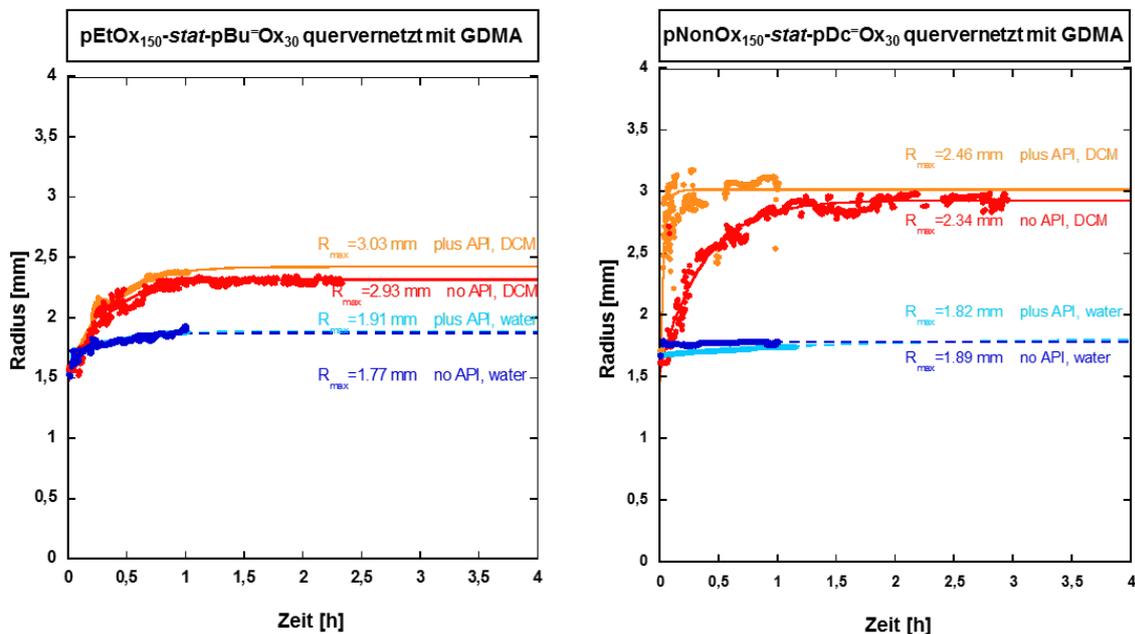


Abbildung 4-19: Grafischer Präsentation der Echtzeitmessung von Quellexperimenten an den Netzwerken pEtOx₁₅₀-stat-Bu=Ox₃₀ und pNonOx₁₅₀-stat-pDc=Ox₃₀, jeweils vernetzt mit GDMA. In der Zeichnung angegeben sind die extrapolierten Maximalwerte der Scheibenradien angegeben.

Tabelle 4-2: Ergebnisse der optometrischen Quellstudie.

Gelbezeichnung	Ibuprofen	Lösemittel	Maximalradius [mm]
pEtOx ₁₅₀ -stat-pBu ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Ja	DCM	3,03
pEtOx ₁₅₀ -stat-pBu ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Nein	DCM	2,93
pEtOx ₁₅₀ -stat-pBu ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Ja	Wasser	1,91
pEtOx ₁₅₀ -stat-pBu ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Nein	Wasser	1,77
pNonOx ₁₅₀ -stat-pDc ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Ja	DCM	2,46
pNonOx ₁₅₀ -stat-pDc ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Nein	DCM	2,34
pNonOx ₁₅₀ -stat-pDc ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Ja	Wasser	1,82
pNonOx ₁₅₀ -stat-pDc ⁼ Ox ₃₀ GDMA	Nein	Wasser	1,89

Zusammenfassend lassen sich bei den optometrischen Quellstudien die Trends ablesen, dass eine Beladung mit Modelwirkstoff Ibuprofen zu keinen signifikanten Änderungen im Quellverhalten führt. Von speziellem Interesse ist auch die Gegenüberstellung von gravimetrischen und volumetrischen Quellgradbestimmungen (Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3: Vergleich der Quellgrade, die durch die gravimetrischen und volumetrischen Methoden erhalten wurden. Hierbei stehen die SD_G (Pulver) für die Quellgrade aus der in-situ produzierten Bibliothek, SD_G (Scheibe) aus den Werten der Gelscheiben und SD_v steht für die volumetrischen Quellgrade aus den 8 Gel/API/Lösemittel Kombinationen der Echtzeitbestimmung

		pNonOx ₁₅₀ - pDc ⁼ Ox ₃₀ in H ₂ O	pNonOx ₁₅₀ - pDc ⁼ Ox ₃₀ in DCM	pNonOx ₁₅₀ - pDc ⁼ Ox ₃₀ in H ₂ O	pNonOx ₁₅₀ - pDc ⁼ Ox ₃₀ in DCM
Ohne API	R _∞ [mm]	1,89	2,34	1,77	2,93
	SD _G (Pulver)	1,0	4,8	0,3	7,1
	SD _G (Scheibe)	1,1	5,4	0,3	8,2
	SD _v	1,0	2,8	0,6	6,45
Mit API	R _∞ [mm]	1,82	2,46	1,91	3,03
	SD _G (Scheibe)	1,2	6,0	0,4	8,4
	SD _v	0,8	3,4	1,1	7,2

Vier Trends der Quellstudie lassen sich sehr leicht erkennen:

- Das Verhältnis Volumen:Oberfläche (Pulver vs. Scheibe) hat keinen signifikanten Einfluss auf den maximalen Quellgrad. Beide gravimetrischen Quellmethoden liefern vergleichbare Ergebnisse, die beiden SD_G -Werte stimmen gut überein.
- Die Präsenz bzw. Absenz von API Ibuprofen verändert die Quelleigenschaften in keinem signifikanten Maßstab.
- Hydrogele in Wasser sowie Lipogele in DCM zeigen sehr vergleichbare gravimetrische und volumetrische Quellgrade.
- Lipogele in Wasser und Hydrogele in DCM zeigen hingegen sehr eindeutig unterschiedliche maximale Quellgrade bei den gravimetrischen und volumetrischen Bestimmungen. Zu bemerken ist, dass im Fall der Lipogele in Wasser die volumetrische Expansion signifikant niedriger als die gravimetrische Aufnahme, was möglicherweise auf platzsparendes Eindrehen der langen, flexiblen, hydrophoben Alkylketten schließen lässt. Auf der anderen Seite, im Falle der Hydrogele in DCM, gibt es eine signifikant höhere gravimetrische Quellung als eine volumetrische, was wiederum auf die limitierte „Dehnung“ der kurzen Alkylketten schließen lässt.

4.2.6 Thermische Analyse

Die thermische Analyse der Gelbibliothek bringt aufschlussreiche Daten in Bezug auf die Glasübergangstemperaturen der einzelnen Gele. Diese sollen im angezielten Bereich zwischen 20 und 30 °C liegen, um einerseits eine bestmögliche Verarbeitung bei niedrigen Temperaturen, sowie eine bestmögliche Flexibilität im Inneren des Körpers zu gewährleisten. Frühere Veröffentlichungen zu diesem Themengebiet konnten keine Glasübergangstemperaturen von pNonOx im gemessenen Bereich bis -150 °C feststellen, die Glasübergangstemperaturen von pEtOx lagen zwischen 59,3±1,6,[33], 61,[120] und 70 °C.[23] Die 80 Gele der Netzwerkbibliothek wurden im getrockneten Zustand vermessen. Im gemessenen Bereich zwischen -50 und 100 °C konnten keine Schmelztemperaturen festgestellt werden. Die Ergebnisse der (vorhandenen) Glasübergangstemperaturen wurden graphisch zusammengefasst (Abbildung 4-20).

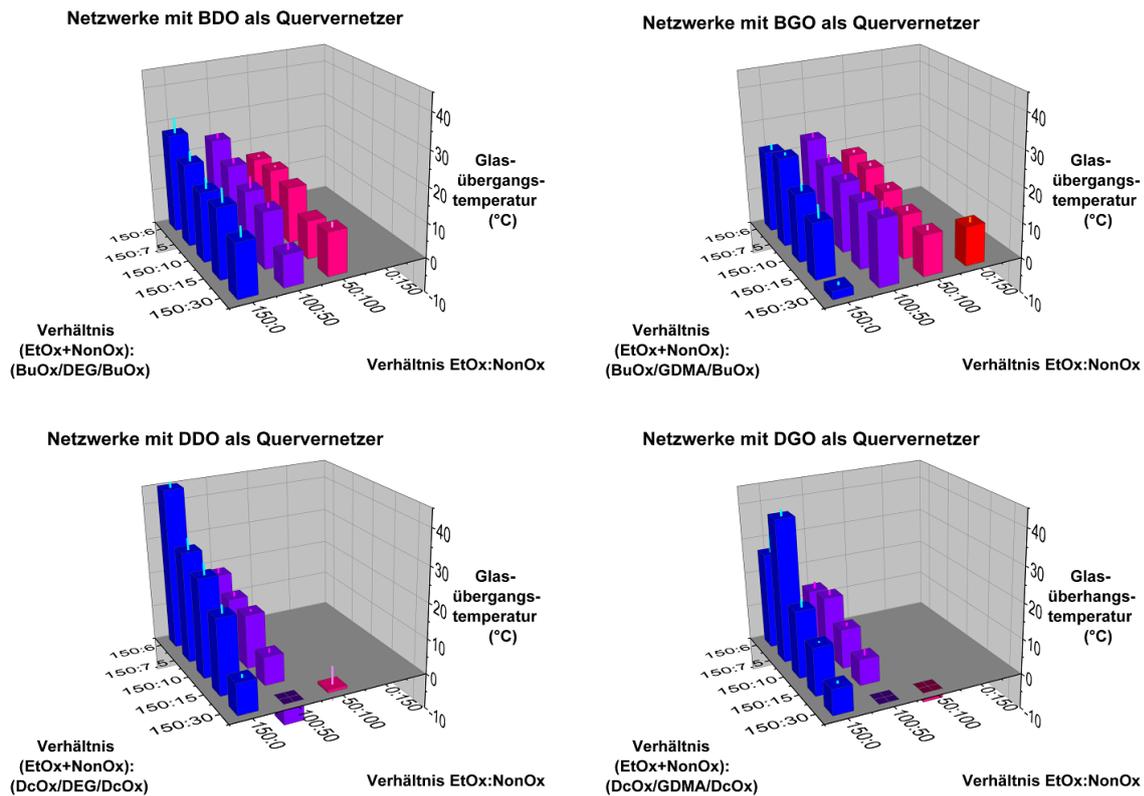


Abbildung 4-20: Glasübergangstemperaturen der poly(2-oxazolin)-basierenden Netzwerke. Das Fehlen eines Wertes bedeutet, dass kein Glasübergangspunkt festgestellt wurde.

Im Generellen lassen sich vier Trends von den Ergebnissen ableiten:

1. Alle 40 Gele aus den pEtOx₁₅₀- und pEtOx₁₀₀-Serien verfügen über einen Glasübergangspunkt.
2. Bei den pEtOx₁₅₀- und pEtOx₁₀₀-Serien führt eine Erhöhung des Vernetzungsgrades zu einer Verminderung der Glasübergangstemperaturen.
3. Für die Serie der pEtOx₅₀-stat-pNonOx₁₀₀-Gele hingegen konnte ein Zusammenhang zwischen der Länge des quervernetzenden BisOx und den Glasübergangspunkten festgestellt werden: Je länger die Seitenketten, desto niedriger war der T_g .
4. Von den quervernetzten Gelen, die kein pEtOx in ihrer Zusammensetzung enthalten, zeigte nur ein einziges eine Glasübergangstemperatur (pNonOx₁₅₀-stat-pBGO₃₀ bei $11,1 \pm 1,2$ °C).

Zusammenfassend ließ sich sagen, dass 53 der 80 untersuchten Gele einen Glasübergangspunkt im gemessenen Bereich besitzen. Die Glasübergangstemperaturen umspannten einen Bereich zwischen $-5,9$ und $45,3$ °C. 13 Vertreter der Gelbibliothek – mindestens ein Exemplar in jeder der vier Sub-Bibliotheken – zeigten Glasübergangstemperaturen im gewünschten Bereich zwischen 20 und 30 °C und können als mögliche Kandidaten für eine Anwendung herangezogen werden. Zusammen mit den erhaltenen Daten der Quellgradanalyse war es nun möglich, einen potentiellen Kandidaten für weiterführende Studien auszuwählen. Die Wahl fiel dabei auf das Gel mit der Zusammensetzung pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu⁼Ox₃₀, vernetzt mit jeweils GDMA und DEG (Tabelle 4-4).

Tabelle 4-4: Zusammenfassung der thermischen und Quellgradanalysen der Gele der Zusammenstellungen pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu⁼Ox₃₀.

Gel pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu⁼Ox₃₀		
Vernetzer	GDMA	DEG
Glasübergangstemperatur T_g [°C]	18.6 ± 3.3	9.1 ± 1.7
Quellgrad DCM (GDMA)	6.5 ± 0.7	5.2 ± 0.6
Quellgrad EtOH (GDMA)	1.9 ± 0.1	1.5 ± 0.0
Quellgrad H₂O (GDMA)	1.0 ± 0.0	0.8 ± 0.2

4.2.7 Beladung der Gele mit Modellschubstanzen

Der Einsatz der Gele als Wirkstoffdepots inkludiert einen effizienten Mechanismus zur Beladung der Netzwerke mit einer oder mehreren pharmazeutischen Substanz(en). Im Falle der poly(2-oxazolin)-basierenden Netzwerke wurden zwei unterschiedliche Strategien und drei unterschiedliche Modelwirkstoffe gewählt, um ein möglichst breites Spektrum der vorhandenen Optionen abzudecken.

Die allgemeinste Strategie zur Beladung eines Gels sieht die Methode nach dem diffusionsgesteuerten Quellen vor. Nach dieser Strategie wurde(n) ein oder mehrere Wirkstoff(e) in einem entsprechenden organischen Lösemittel gelöst. Aufgrund der hervorragenden Quellgrade, die die Gele in diesem Lösemittel zeigen, wurde

Dichlormethan gewählt. Die Gele wurden in einer Lösung der APIs in DCM gequollen, worauf sämtliche Inhaltsstoffe zusammen mit dem Lösemittel ins Innere der Gelmatrix diffundieren können. Nach Trocknen und Waschen der Gele bleiben die Wirkstoffe im Inneren der Matrix und können durch Degradation wieder freigesetzt werden (Abbildung 4-21).

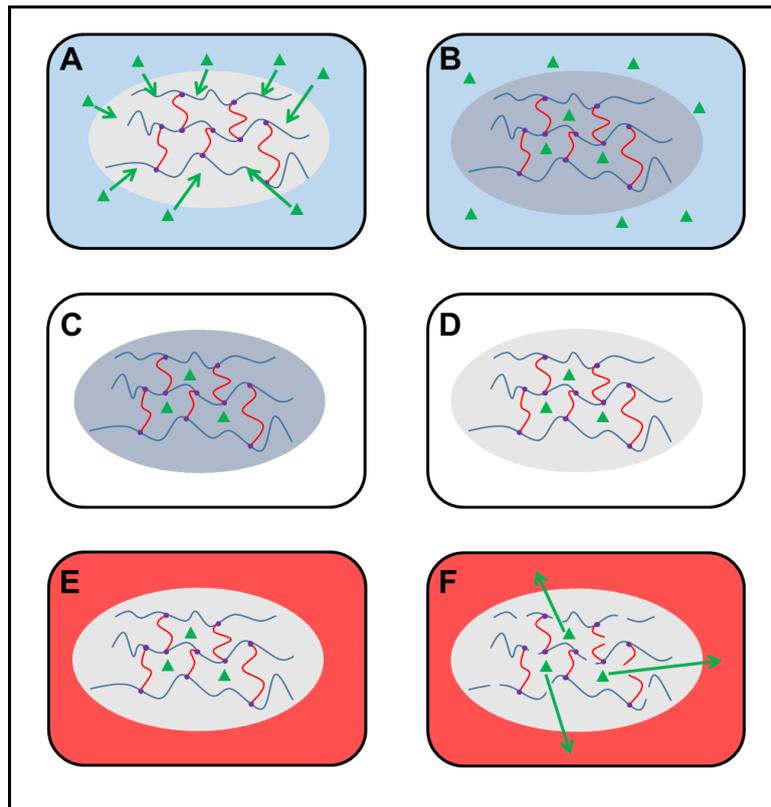


Abbildung 4-21: Wirkstoffbeladung und -freisetzung nach der diffusionsgesteuerten Methode. A/B: Diffusionsgesteuerte Wirkstoffbeladung. C: Entfernen des Lösemittels und Waschen der Oberfläche. D: Trocknung des Gels. E/F: Wirkstofffreisetzung durch Degradation des Netzwerks.

Als Alternative zum Diffusionsverfahren können die Gele auch während der polymeranalogen Quervernetzung beladen werden, indem die Wirkstoffe dem Reaktionsgemisch von Copolymer, Quervernetzer und Fotoinitiator beigelegt werden. In diesem Fall folgt eine weitere Aufarbeitung des erhaltenen Gels nach dem Standardprotokoll, das aufwändigere Waschen der Geloberfläche nimmt bei dieser Strategie keinen signifikanten zeitlichen Faktor mehr ein. Im Folgenden wird die Beladung der Gele mit unterschiedlichen Modellschubstanzen besprochen.

4.2.7.1 Beladung mit Kristallviolett

Kristallviolett zählt zu einem häufig verwendeten Farbstoff in der Mikrobiologie und Medizin (Abbildung 4-22).[121] Die Eigenschaft zur sehr starken Färbung in Wasser sowie organischen Lösemitteln, sowie die spezifische Absorption im UV-Vis Bereich bei 590 nm macht es zu einem einfach detektierbaren Modells substrat für weitere Untersuchungen der Gelbeladung und Netzwerkdegradation.

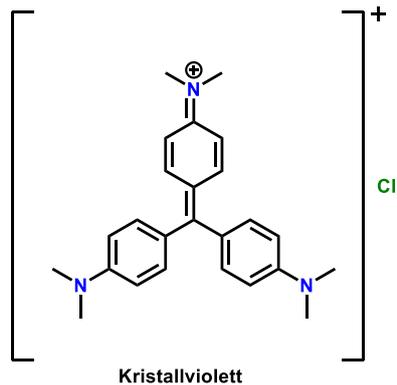


Abbildung 4-22: Strukturformel des Kristallviolett.

In der Beladung nach der diffusionsgesteuerten Strategie wurden Gelstücke mit 0,1 g Trockengewicht in 10 mL einer Lösung mit $5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ Kristallviolett in DCM gegeben und über 24 h gequollen. Anschließend wurden die Gele über eine Fritte abfiltriert, mit destilliertem Wasser gewaschen und zur Oberflächenreinigung in destilliertem Wasser gelagert. Zweimal täglich wurde das Waschmedium Wasser erneuert, bis die Gele schließlich nach 100 d keine optisch zu erkennende Färbung des Wassers mehr verursachten. Aufgrund des enormen Zeitaufwands der Oberflächenreinigung bei dieser Route wurde der Farbstoff nach der zweiten Strategie während der polymeranalogen Vernetzung in das Gelnetzwerk eingebracht.

Hierzu wurden dem Reaktionsgemisch von 2 g Polymer und der entsprechenden Menge Quervernetzer noch 100 mg Farbstoff beigegeben und bei 250 rpm gerührt, bis die Lösung vollständig homogen erschien. Danach wurde ein Tropfen des Fotoinitiators beigegeben, formgegossen und nach Standardbedingungen belichtet. Nach Trocknung wurde ein Gel mit 5 wt.-% KV erhalten. Die Proben wurden einer Rasierklinge geschnitten, um die Querschnittsflächen offen zu legen. Die dabei produzierten Gelstücke wurden am SEM-EDX vermessen (Abbildung 4-23).

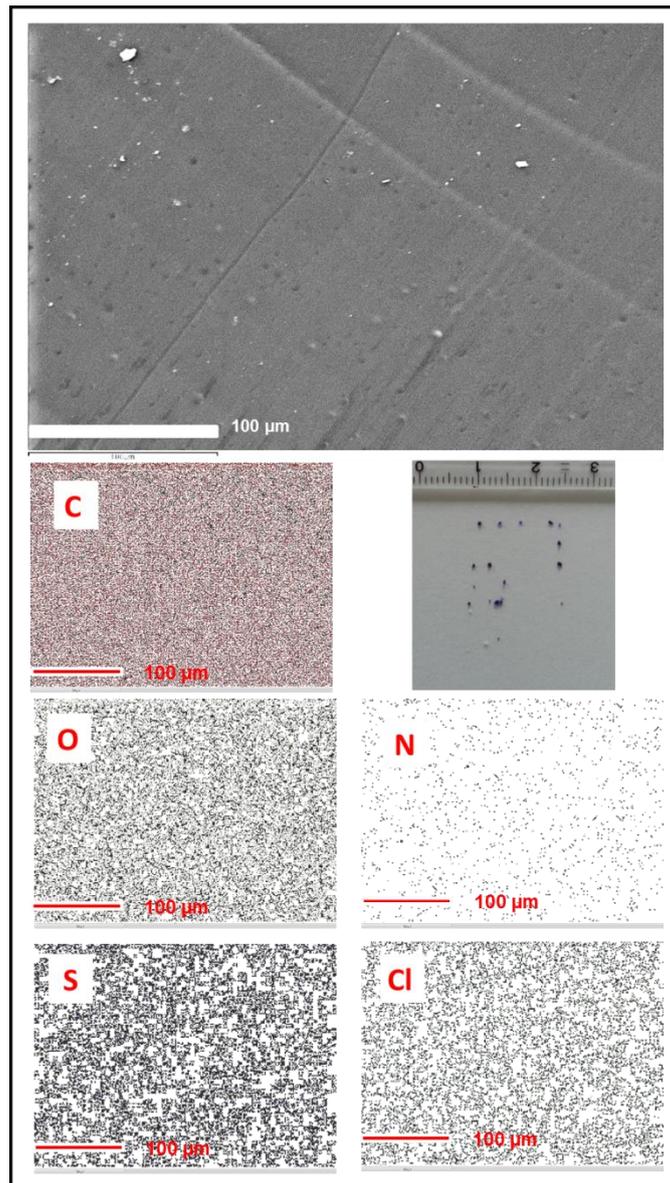


Abbildung 4-23: Ergebnisse der SEM-EDX Untersuchung der mit Kristallviolett beladenen Gele. *Erste Reihe von oben:* SEM-Aufnahme des Querschnitts eines beladenen Gels. *Zweite Reihe, rechts:* Fotoaufnahme von Beispielen beladener Gelstücke zur Analyse im SEM-EDX. *Zweite Reihe, links* sowie *Reihen drei und vier:* EDX Analysen des Bildes aus der 1. Reihe.

Während der Farbstoff Kristallviolett bei den Versuchen der Gelbeladung sehr gute Resultate erzielte, konnten im Verlaufe der weiteren Arbeiten Limitierungen dieses Systems in Bezug auf die Säurestabilität festgestellt werden, was dessen Einsatz in Degradationsstudien bei variablen pH-Werten limitiert. Aus diesem Grund wurde ein Wechsel zu einem stabileren System für notwendig erachtet, wobei die Wahl nach einer detaillierten Recherche auf Eosin B fiel.

4.2.7.2 Beladung mit Eosin B

Eosin B ist ebenfalls ein Standardfarbstoff im Bereich der Mikrobiologie,[122–124] der allerdings durch seine potentielle Anwendung als pharmazeutischer Wirkstoff ebenso Fokus der aktiven Forschung ist (Abbildung 4-24).[125] Eosin B hat ein spezifisches Absorptionsmaximum bei 515 nm und kann daher einfach über UV-Vis Spektroskopie detektiert werden.

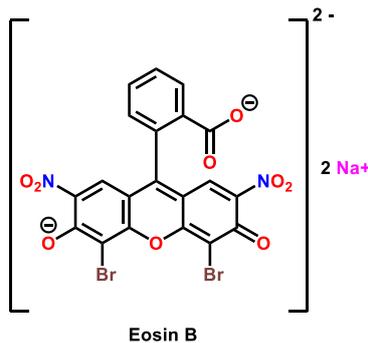


Abbildung 4-24: Strukturformel des Eosin B.

Die Beladung von Eosin B nach der diffusionsgesteuerten Methode folgte analog dem Schema der Beladung von Kristallviolett, allerdings wurde als Lösemittel Ethanol anstelle des Dichlormethan verwendet. 75 mg Eosin B wurden in 15 g Ethanol gelöst, und Gelscheiben von 2 mm Durchmesser wurden in je 2 mL der Eosinlösung für 48 h gequollen. Im Anschluss wurden die Scheiben über eine Fritte abfiltriert, mit Wasser nachgewaschen und die Scheiben in frischem destillierten Wasser gelagert. Im Rahmen der Reinigung wurde das Wasser zweimal täglich erneuert, bis keine optisch zu erkennende Rotfärbung desselben mehr zu erkennen war. Die Oberflächenreinigung der Eosin B beladenen Gelscheiben erwies sich als schneller als die vom Kristallviolett; allerdings mussten die Scheiben noch immer 20 d gereinigt werden. Also wurde die zweite Strategie ebenso am neuen Farbstoff angewandt.

In dem optimierten Protokoll wurden zwei Lösungen hergestellt: 3 mL von Copolymer und Quervernetzer in Chloroform und 2 mL einer Eosin B/Ethanol Lösung, die kurz vor der Zugabe des Fotoinitiators vereint und so lange gerührt wurden, bis eine homogene Lösung entstand. Die entstandenen Gele wurden analog der Aufarbeitung nach dem bekannten Protokoll getrocknet, ehe Gelscheiben mit 2 mm Durchmesser ausgestanzt wurden, die weitere Verwendung in der Degradationsstudie fanden.

4.2.8 Enzymatische Degradation

Nach erfolgreicher Beladung der Gele mit unterschiedlichen Modellschubstanzen war der quantitative Nachweis der Wirkstofffreisetzung ein wichtiger Schritt in der Charakterisierung der copoly(2-oxazolin)-basierenden Netzwerke, insbesondere mit Fokus auf die möglichen Stimuli, die einen Abbau des Netzwerkes und damit eine Freisetzung der Wirkstoffe verursachen. Hierbei wurde vor allem auf Unterschiede im pH Wert und Enzyme fokussiert. Während sich der Abbau durch Änderungen im pH-Wert über die Hydrolysereaktionen der Netzwerke erklären und darstellen lässt, ist die enzymatisch-katalysierte Degradation ein wesentlich komplexerer Mechanismus, bei dem Faktoren wie pH-Wert, biochemische Cofaktoren, dreidimensionale Struktur und Größe der Enzyme einen Einfluss haben (Abbildung 4-25).

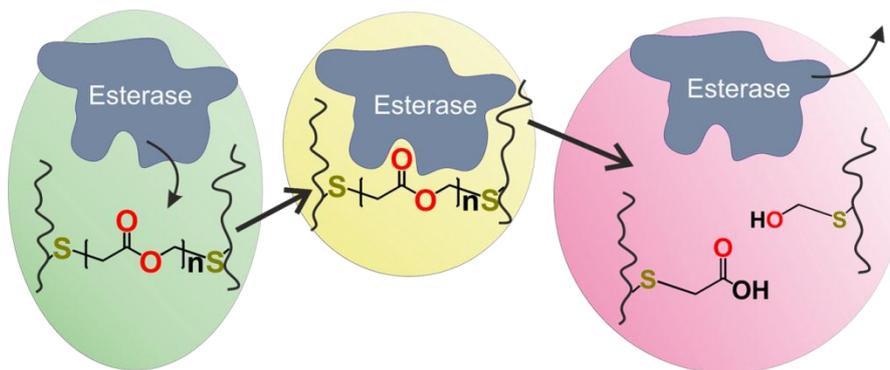


Abbildung 4-25: Schematische Darstellung der enzymatischen Netzwerkdegradation.

Esterasen haben die Möglichkeit, die Esterbindungen der GDMA-Quervernetzer zu hydrolysieren. Dabei wird die Bindung gespalten und das Netzwerk systematisch degradiert. Die Wahl der Esterasen fiel im Vorfeld auf zwei kommerziell erhältliche Varianten, die Schweineleberesterase (Porcine Liver Esterase, PLE) und die Hasenleberesterase (Rabbit Liver Esterase, RLE). Die PLE stellt ein Standardenzym in der molekularen Biotechnologie dar;[126–130] auch die RLE wird in der Forschung eingesetzt.[131–133] RLE ist das vergleichsweise kleinere Enzym, welches laut Herstellerangaben die Katalyse von Feststoffen besser handhaben sollte. Beide Enzyme wurden in ausreichender Quantität und Aktivität bestellt, um die herausfordernde Aufgabe der Degradation eines Feststoffes gerecht werden zu können.

4.2.8.1 Vorversuche zur enzymatischen Degradation

Um die Aktivität der Esterasen und den Effekt von pH-Wert-Änderungen in ausreichender Genauigkeit bestimmen zu können, wurde zu Beginn der Studie die Detektion der freigesetzten Wirkstoffe konzeptioniert. Eine Möglichkeit zur Detektion des freigesetzten Eosin B ist die Analyse per NMR. Es stellte sich aber heraus, dass diese Detektionsmethode im vorliegenden Fall leider an ihre Limits stieß. Bei der ^1H -NMR-Analyse einer vollständig hydrolysierten, beladenen Gelscheibe (Abbildung 4-26) sind im Bereich von 6,5-7,8 ppm die Signale des Eosin B zwar erkennbar, aber nur schwer von der Basislinie zu differenzieren. Hinzu kommt, dass bei unvollständiger Degradation während der Langzeitstudie geringe Mengen Eosin B freigesetzt werden, die noch dazu in einem Medium mit Pufferlösung und gelösten Enzymen vorzufinden sind, was die Ergebnisse weiter verzerren würde. Aus diesem Grund wurde von der Detektion per NMR in diesem Fall abgesehen.

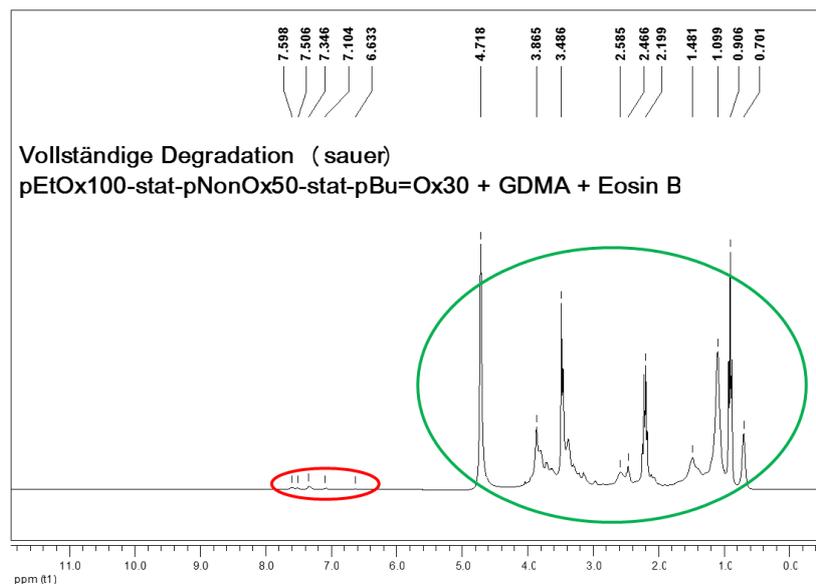


Abbildung 4-26: NMR Spektrum eines pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu=Ox₃₀ Gels, das mit GDMA vernetzt und mit Eosin B beladen wurde. In Grün wurden die Signale der der Polymerketten sowie deren Abbauprodukte herausgehoben, in Rot hingegen die Signale des Eosin B.

Da es sich bei Eosin B um einen intensiven Farbstoff handelt, ist die Analyse per UV-Vis Spektroskopie naheliegend. Erste Vorversuche betrafen die Vermessung von wässrigen Eosin B Lösungen mit Konzentrationen von 2 und 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, welches den angestrebten Konzentrationsbereich während der Langzeitstudie umreißen sollte (Abbildung 4-27). Die Absorption lag im Bereich zwischen 0,14 und 0,776.

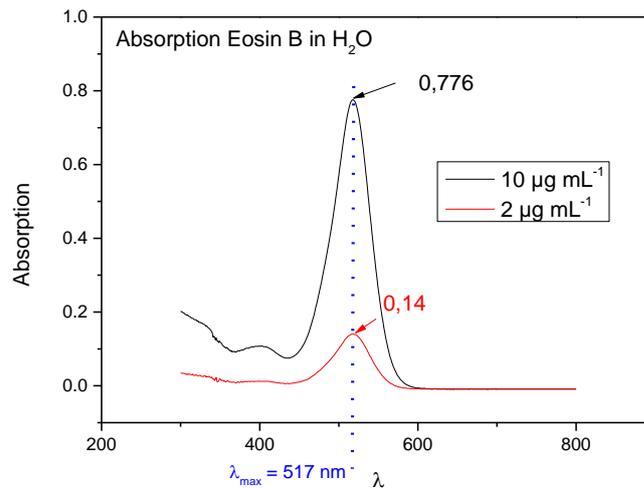


Abbildung 4-27: Absorptionsspektrum von Eosin B in Wasser mit vorangegangener Baseline-Korrektur auf Wasser.

Damit konnten ersten Vorversuche konzipiert werden. 2 beladene Gelscheiben von 2 mm Durchmesser wurden in eine wässrige 0,05 M Tris® Pufferlösung bei pH 8 und 100 U der entsprechenden Enzyme gegeben und bei 100 rpm bei Raumtemperatur geschüttelt. Nach 22 h Reaktionszeit konnte bereits ein UV-Vis-Signal detektiert werden. Nach Auswertung der Daten wurde die erste Degradationsstudie dementsprechend der gewonnenen Erkenntnisse konzipiert und gestartet.

4.2.8.2 14-tägige Degradationsstudie

Um ein möglichst breit angelegtes Gesamtbild der Netzwerkdegradation zu erhalten wurde die Degradationsstudie so konzipiert, dass möglichst viele Faktoren abgedeckt werden konnten. Um den Einfluss unterschiedlicher pH-Werte auf die chemisch-induzierte Hydrolyse der Esterbindungen zu untersuchen, wurden die Degradationsversuche bei pH 4, 6, 8 und 10 durchgeführt. Da die Aktivität der Esterasen in einem gewissen pH-Bereich optimal ist, wurden die Degradationen mit PLE und RLE lediglich bei pH 8 durchgeführt. Vier Scheiben des beladenen Gels mit 2 mm Durchmesser wurden in 20 mL Glasvials mit 2,5 mL Pufferlösung gegeben und auf einen Laborschüttler gestellt, der die Proben mit 100 rpm kontinuierlich bei

Raumtemperatur schüttelte. Im Falle der Degradationsproben mit den Enzymen wurden den pH 8 Pufferlösungen zusätzlich 200 U des jeweiligen Enzyms zugegeben. In regelmäßigen Abständen wurde 2 mL der Reaktionslösung entnommen und am UV-Vis Spektrometer vermessen (Abbildung 4-28).

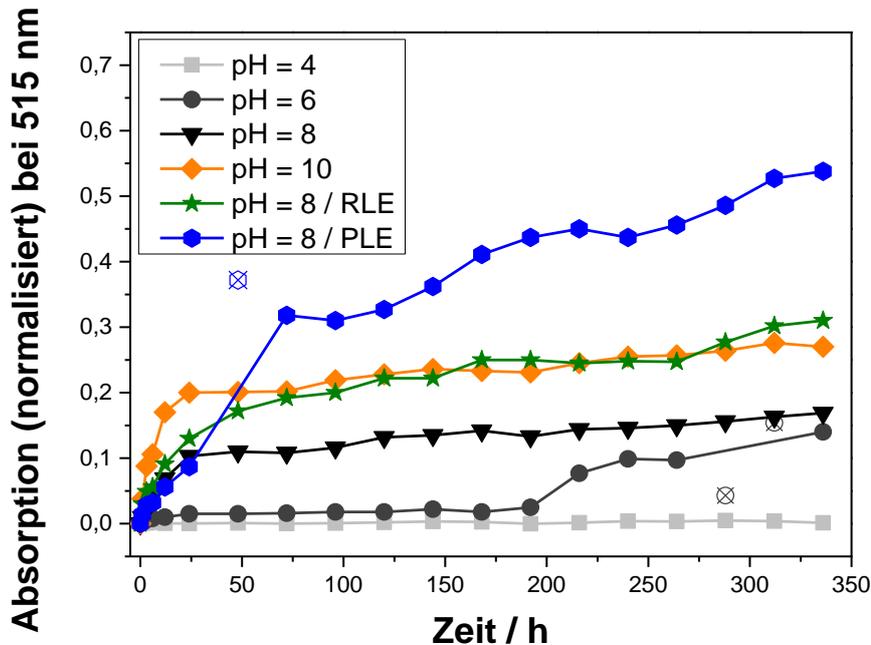


Abbildung 4-28: Grafische Repräsentation der zeitabhängigen Absorptionen bei 515 nm der Degradationslösungen.

Bei einem Gehalt von 12,8 μg Eosin B pro Gelscheibe ergibt sich eine Konzentration von 20,5 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ bei vollständiger Freisetzung des Farbstoffs (Formel 5).

$$\frac{4[\text{discs}] \times 12,8[\mu\text{g}]}{2,5[\text{mL}]} = 20,5 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1} \quad (5)$$

Die Daten (Abbildung 4-28) lassen folgende Schlussfolgerungen zu:

- Bei pH = 4 konnte über den gemessenen Zeitraum von 14 d keine Freisetzung von Eosin B beobachtet werden.
- Bei pH = 6 war die Degradation verhältnismäßig langsam, und erst nach 200 h konnte beginnende Freisetzung detektiert werden. Am Ende der 2 Wochen

wurde eine Absorption von 0,14 detektiert, was einer Freisetzung von $2 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ entsprechen würde, oder ca. 10% der maximal möglichen Menge.

- Bei pH = 8 und PH = 10 war die Freisetzung gleichbleibend steigend. Bei pH = 10 ergab die Freisetzung nach 14 d einen Absorptionswert von 0,27, was in etwa dem Doppelten des Wertes bei pH = 6 entsprach.
- Die Degradationen bei pH = 8 mit beiden Enzymen lag höher als die vergleichbaren Werte ohne Zugabe von Enzymen.
- RLE konnte nach 14 d eine Freisetzung von ca. 20% erzielen.
- PLE konnte nach 14 d die maximale verzeichnete Freisetzung von 40% verzeichnen, die einer Absorption von 0,54 entsprach.

Damit konnte eindeutig bewiesen werden, dass die Gele mit beinhaltenden Esterbindungen durch die Änderungen im pH Wert und der Anwesenheit von Ester-spaltenden Enzymen zur Degradation angeregt werden. Dies entspricht dem gewünschten Verhalten nach Induktion durch beide Stimuli.[134]

4.3 Partielle Hydrolyse von Poly(2-oxazolin)en und Poly(2-oxazin)en zur Herstellung eines Materials mit biozider Wirkung

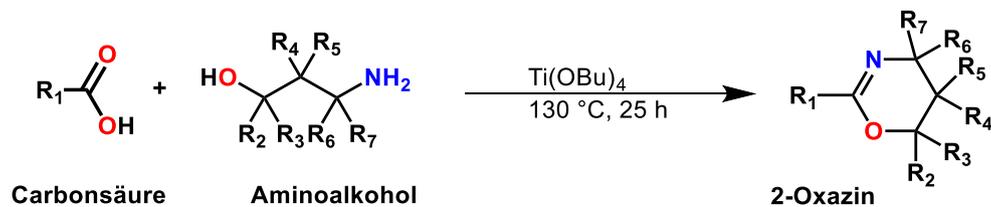
Im Rahmen der Arbeiten an der Gelbibliothek und deren Anwendung im medizinischen Bereich wurde die Hydrolyse der poly(2-oxazolin)-basierenden Copolymere bereits diskutiert (Kapitel 4.2.8.1).[66] Die Hydrolyse verläuft erster Ordnung und ermöglicht somit die Einstellung eines bestimmten Hydrolysegrads und der exakten Zusammensetzung des entstehenden Copolymers pOx-*stat*-PEI. Die biozide Wirkung solcher Copolymere beim Einsatz als Additiv in PP-Platten wurde bereits publiziert. Um diese Zusammenhänge besser verstehen zu können, insbesondere auch im Kontext der säurekatalysierten Degradation von poly(2-oxazolin)-basierenden Wirkstoffdepots (Kapitel 4.2.8), wurde ein Set an Experimenten geplant, die einen detaillierteren Einblick gewährleisten sollten. Hierbei wurden einige Parameter im Vergleich zur bereits veröffentlichten Studie variiert:

- Die partiell hydrolysierten Copolymere wurden nicht mit 5 wt.-% Massenanteil in PP-Platten eingesetzt, sondern mit 2,5 wt.-%. Dies begründet sich auf ein potentiell Senken der Kosten im entstehenden Material.
- Neben partiell hydrolysierten Poly(2-oxazolin)en wurde auch die Klasse der Poly(2-oxazin)e als biozide Additive evaluiert. Während das Reaktionsverhalten der 2-Oxazine dem der 2-Oxazoline sehr ähnelt, war die Frage zu klären, welchen Einfluss die längere Hauptkette auf die antimikrobiellen Eigenschaften hat. Vorteilhaft ist die geringe Hydrophilie der Poly(2-oxazin)e im Vergleich zu den Poly(2-oxazolin)en.
- Weiters wurden poly(2-oxazolin)-basierende Netzwerke als biozide Additive evaluiert. Dabei wurde von der Strategie der partiellen Hydrolyse abgesehen um einer neuen Syntheseroute zu folgen, namentlich zwei aufeinander folgenden Thiol-En Reaktionen.

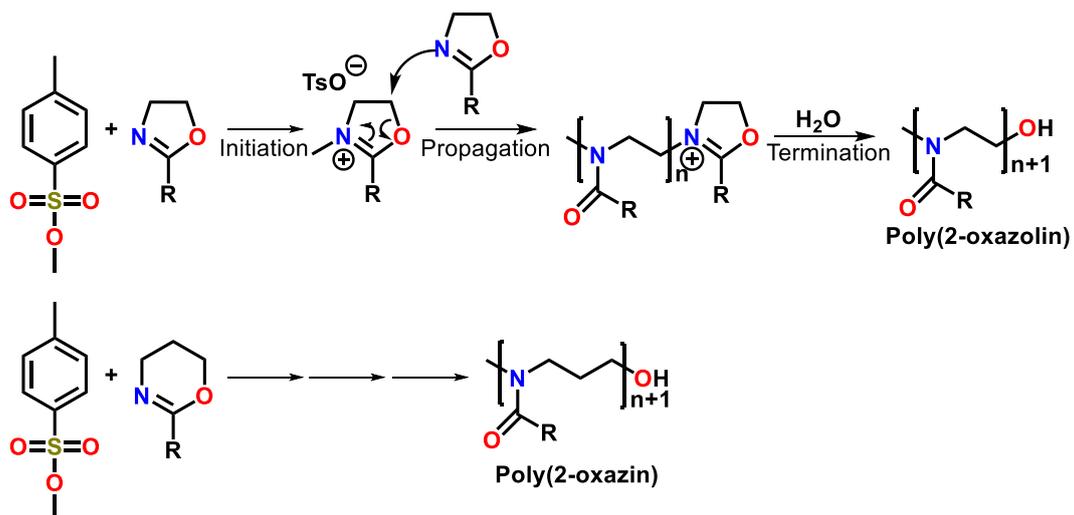
4.3.1 Wahl der verwendeten Monomere und (Co-)Polymere

Einer der Kernpunkte dieser Studie ist der Vergleich der bioziden Aktivität von partiell hydrolysierten Poly(2-oxazolin)en und Poly(2-oxazin)en. Aus diesem Grund wurden zwei leicht erhältliche 2-Oxazoline (NonOx und PhOx) mit deren 2-Oxazin-Analoga

(NonOxa und PhOxa) verglichen. Die Synthese der 2-Oxazine erfolgte analog zu der der 2-Oxazoline (Schema 4-4); auch ist der Mechanismus der (mikrowellenunterstützten) Polymerisation von 2-Oxazinen dem der 2-Oxazoline weitestgehend vergleichbar (Schema 4-5).



Schema 4-4: Synthese von 2-Oxazinen in Analogie zum Henkel-Patent.



Schema 4-5: Gegenüberstellung der kationisch ring-öffnenden Polymerisationen von pOx und pOxa.

Für die Synthese von quervernetzten Poly(2-oxazolin) Netzwerken wurde pDc=Ox als Basispolymer herangezogen, welches im weiteren Verlauf in einer Thiol-En Click-Reaktion mit Cysteinamin funktionalisiert wurde, um eine potentiell biozide Wirkung zu erhalten. Hierbei wurden 50% der Doppelbindungen des pDc=Ox umgesetzt. Die verbliebenen Doppelbindungen wurden entweder zur Hälfte (25%) oder vollständig (50%) zur Vernetzung mit 4SH in UV-induzierten Thiol-En Click Reaktionen genutzt. Man erhält somit folgende Zusammenstellung an unterschiedlichen Polymeren (

Abbildung 4-29):

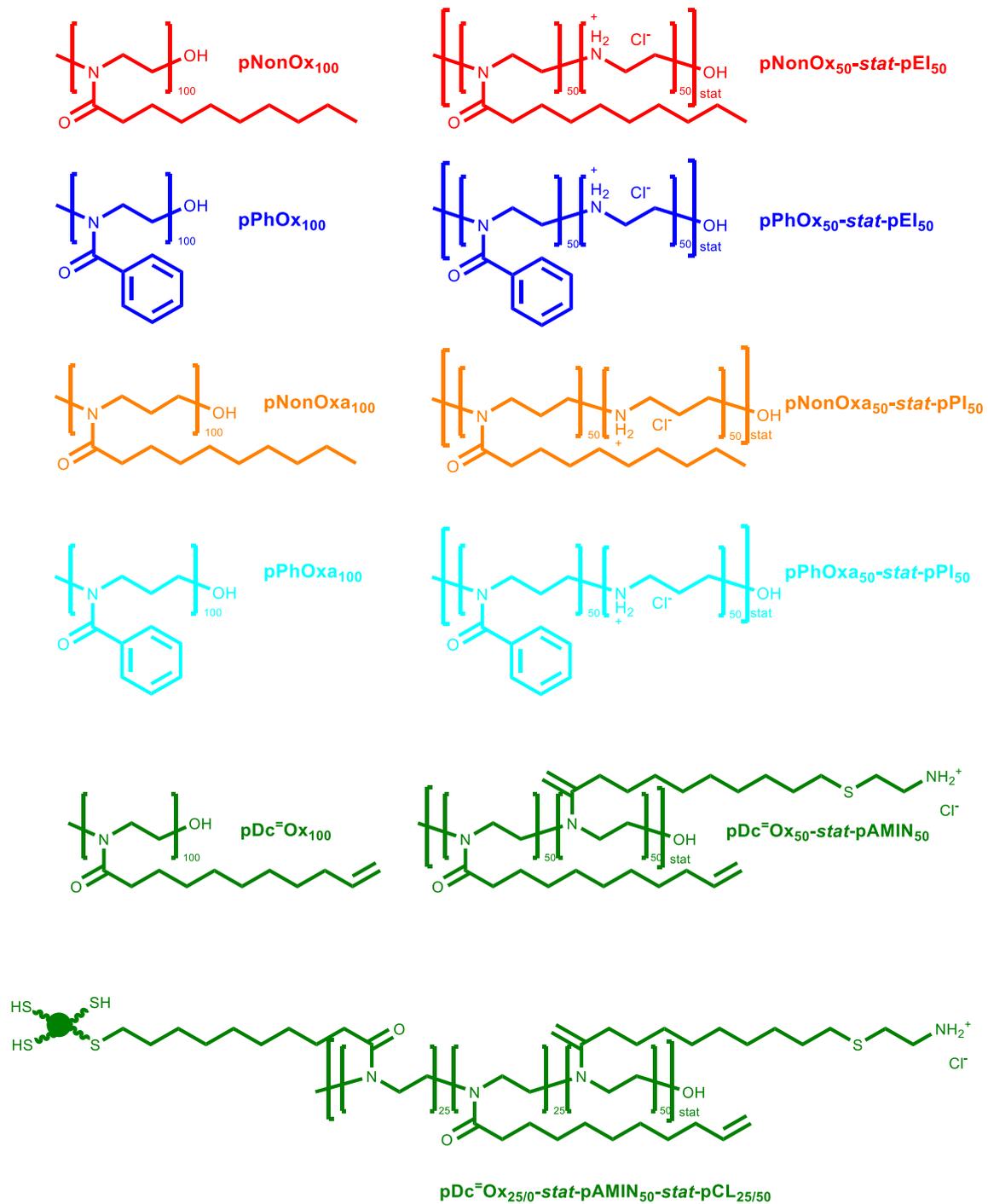


Abbildung 4-29: Übersicht der synthetisierten (Co-)Polymere zur Untersuchung auf biozide Eigenschaften. Die Farbkodierung entspricht der späteren Farbkodierung in der grafischen Darstellung der Ergebnisse.

4.3.2 Partielle Hydrolyse

Die partiellen Hydrolysen der Poly(2-oxazolin)e und Poly(2-oxazin)e wurden säurekatalysiert durchgeführt. In Vorversuchen wurden mehrere Reaktionszeiten im Mikrowellenreaktor bei einer Temperatur von 125 °C gewählt und die dabei erhaltenen Hydrolysegrade bestimmt. Durch Interpolation der Ergebnisse konnten die jeweiligen Reaktionszeiten der einzelnen Polymere für einen Hydrolysegrad von 50% bestimmt werden. Für die 50%-ige Hydrolyse des pNonOx wurden beispielsweise 2,5 g des Poly(2-oxazolin)s in 10 mL 6 M HCl auf 125 °C für 80 min erhitzt. Zur Reinigung der hydrolysierten Polymere wurde die überschüssige HCl abgezogen und das zurückbleibende Copolymer an der Schlenkline getrocknet. Anschließend wurde es mechanisch zerkleinert und in einen Kolben mit vorgelegten 100 mL Aceton überführt. Die Suspension wurde danach für 30 min auf dem Ultraschallbad bei maximaler Pulsrate weiter behandelt, ehe das Produkt über eine Fritte abfiltriert und mit Aceton nachgewaschen wurde. Nach erneuter Trocknung wurde das Produkt am NMR vermessen, um Hydrolysegrad und Reinheit zu bestätigen. Die Copolymere wurden direkt als Additive in eine Polypropylen-Matrix eingearbeitet.

4.3.3 Verwendung als Additiv in Polypropylen Platten

Getrocknete poly(2-oxazolin)- und poly(2-oxazin)-basierenden Biozide wurden mit 2,5 Massenprozent in eine Polymermatrix eingearbeitet. In der Verarbeitung wurden die hydrolysierten Poly(2-oxazolin)e und Poly(2-oxazine) im getrockneten Zustand zu einem feinen Pulver zermahlen, welches in einen Kolben mit PP-Pulver gemischt wurde, um ein Gesamtgewicht von 32 g zu erhalten. Das Pulver wurde für 60 min gemischt, ehe sie in eine 160x110x2 mm große Öffnung einer Stahlschablone gefüllt wurden. Im Anschluss wurden sie in der Plattenpresse bei 200 °C, Vakuum, und 25 bar Druck für 15 min gepresst. Nach Ende der Presszeit wurde die Kühlung aktiviert und die Presskammer wieder belüftet. Bei ca. 60 °C wurden die Platten wieder in den Ausgangszustand hinabgefahren und die Form aus der Presse genommen. Es konnten feste Polymerplatten mit leicht gelblicher Färbung erhalten werden, die nach vollständigem Abkühlen auf Raumtemperatur auf eine Größe von 50x50x2mm zugeschnitten wurden.

4.3.4 Studie über die antimikrobielle Aktivität bei unterschiedlichen Pathogenen

Die Studie zur Feststellung der antimikrobiellen Aktivität der PP-Platten mit Bioziden aus Poly(2-oxazolin)en und Poly(2-oxazin)en wurde bei der Firma HBICON, Deutschland in Auftrag gegeben. Die Tests wurden nach ISO 22196:2007 ausgeführt. Die Ergebnisse der Aktivitätsstudien sind im Folgenden in graphischer Form präsentiert (Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-33). Hierbei ist anzumerken, dass in den Grafiken die logarithmischen Reduktionsfaktoren der ausgezählten koloniebildenden Einheiten abgebildet sind. Werte im negativen Bereich bedeuten hierbei eine Förderung des pathogenen Wachstums, im Bereich von 0 bis 2 klassifiziert man das Material als bakteriostatisch und ab einer logarithmischen Reduktion von > 2 kann man von biozider Wirkung sprechen.

Das Wachstum des Pathogens *E. coli* (Abbildung 4-30) wird durch die PP-Referenzplatte sowie die Komposite mit nicht-hydrolysierten Polymeren und allen pDc=Ox-basierenden Copolymeren nicht gefördert, es ist allerdings auch weder eine bakteriostatische noch eine biozide Wirkung feststellbar ($\log \approx 0$). Bei den Kompositen mit hydrolysierten Proben kam es zu überraschenden Ergebnissen: Nur die Vertreter mit aromatischen Substituenten, pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀, zeigen Reduktionsfaktoren > 100 ($\log > 2$) und können dementsprechend als Biozide eingestuft werden. Deren Analoga mit aliphatischen Substituenten, namentlich pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pNonOxa₅₀-stat-pPI₅₀, zeigen weder Förderung noch Hemmung des Bakterienwachstums ($\log \approx 0$). Vorangegangene Studien zu diesem Themengebiet zeigten sehr gute Resultate für Komposite mit pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀, allerdings wurden hierbei Massenanteile von 5 wt.-% verwendet. Offensichtlich ist für die biozide Wirksamkeit von pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀-basierenden Additiven deren Zudosierung in ausreichender Mindestmenge notwendig.

Beim gram-negativen Bakterium *P. aeruginosa* (Abbildung 4-31) zeigen sich diese Trends in ähnlicher Form. Mit Ausnahme der Komposite mit pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ zeigen alle anderen Platten negative logarithmische Reduktionsfaktoren, fördern also das Bakterienwachstum. Während das Komposit mit pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ das Bakterienwachstum weder fördert noch hemmt ($\log \approx 0$), zeigt das Komposit mit pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ eindeutig biozide Wirkung gegenüber *P. aeruginosa* ($\log \approx 0$). Diese biozide Wirkung ist offensichtlich auf die Kombination

dreier Parameter zurückzuführen: (i) kationische Ladungen (pPhOxa₅₀ zeigt keine biozide Wirkung), (ii) geeignete Seitenketten (pNonOxa₅₀ zeigt keine biozide Wirkung) und (iii) ausreichende Flexibilität in der Hauptkette (pPhOx₅₀ zeigt keine biozide Wirkung).

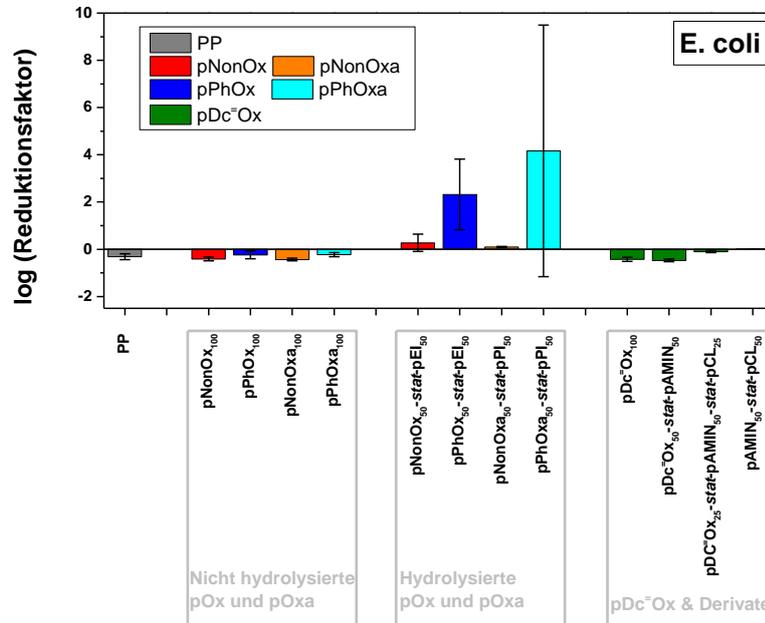


Abbildung 4-30: Ergebnisse der Aktivitätstests am Pathogen *E. coli*. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.

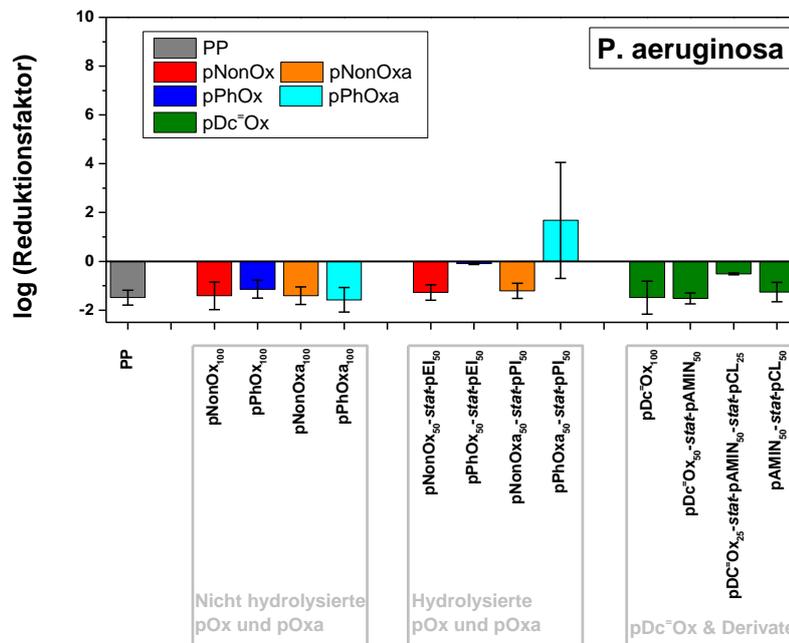


Abbildung 4-31: Ergebnisse der Aktivitätstests am Pathogen *P. aeruginosa*. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.

Auch die Reduktionsfaktoren der Serie mit der Hefe *C. albicans* (Abbildung 4-32) zeigen ähnliche Trends wie *E. coli* und *P. aeruginosa*: Die PP-Referenz sowie die Komposite mit nicht-hydrolysierten Polymeren oder Derivaten des pDc=Ox fördern das Mikrowachstum ($\log < 0$). Bei den Kompositen mit hydrolysierten Proben zeigen nur die Vertreter mit aromatischen Substituenten, pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pPhOxa₅₀-stat-pEI₅₀, Reduktionsfaktoren > 100 ($\log > 2$) und können daher als Biozide eingestuft werden. Damit lässt sich an dieser Stelle bereits feststellen, dass Komposite mit hydrolysiertem pPhOxa biozide Wirkung gegen ausgewählte gram-positive, gram-negative Bakterien und Hefepilze entfalten. Dies legt den Schluss nahe, dass sie sehr universell gegen Mikroorganismen einsetzbar sind.

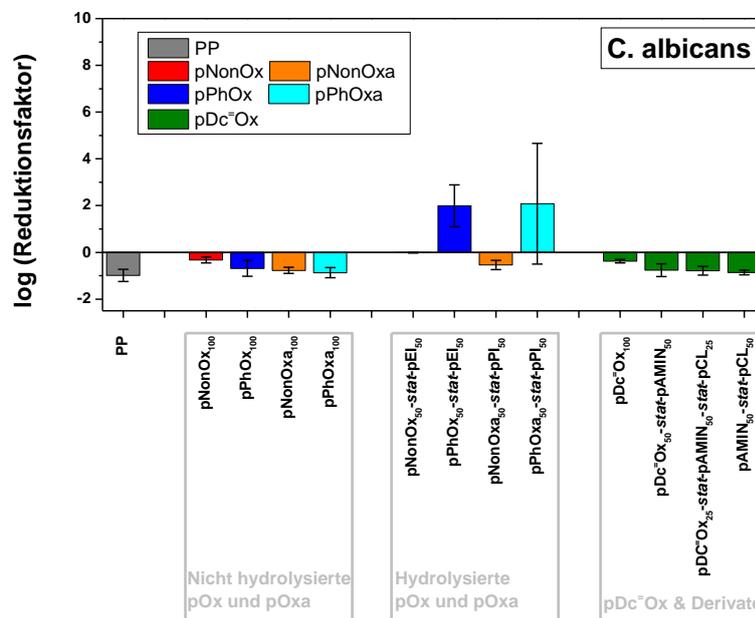


Abbildung 4-32: Ergebnisse der Aktivitätstest am Pathogen *C. albicans*. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.

Auch gegen das Bakterium *S. aureus* (Abbildung 4-33) zeigen nur Komposite mit hydrolysierten Polymeren biozide Wirkung. Neben pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ zeigen erstmals auch pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pNonOxa₅₀-stat-pEI₅₀ biozide Wirksamkeit. Die stärkste Aktivität zeigt (erneut) das Komposit mit pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀, auf dem sämtliche Bakterien abgetötet werden konnten ($\log \approx 6$).

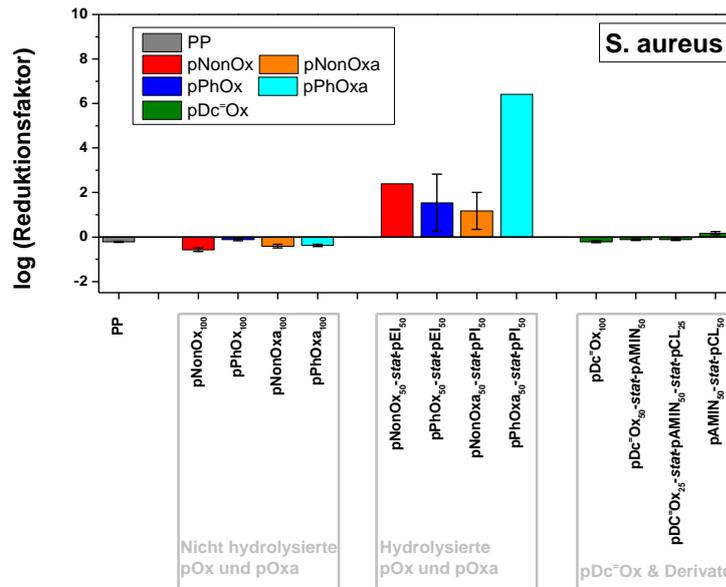


Abbildung 4-33: Ergebnisse der Aktivitätstest am Pathogen *S. aureus*. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.

Zusammenfassend lassen sich also folgende Erkenntnisse aus den Studien zur antimikrobiellen Wirksamkeit von PP-Kompositen mit 2,5 wt.-% Poly(2-oxazolin)en und Poly(2-oxazin)en formulieren:

- Nicht hydrolysierte Polymere haben keine biozide Eigenschaften.
- Bei den hydrolysierten Polymeren stechen pPhOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ positiv heraus. Insbesondere ist pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ das einzige Additiv, das biozide Wirkung gegen alle vier getesteten Keime zeigt.
- pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pNonOxa₅₀-stat-pPI₅₀ zeigen nur gegenüber dem gram-positiven Bakterium *S. aureus* biozide Wirkung. Dieser Synergismus von hydrophoben Alkylketten und kationischen Ladungen in der Wirkung gegen *S. aureus* ist bereits in vorherigen Studien beobachtet worden.
- Die unvernetzten sowie vernetzten Derivate des pDc=Ox zeigen keine bioziden Eigenschaften.

4.4 Einsatz von Poly(2-oxazolin)en als negative Fotolacke

Die Anwendung von Poly(2-oxazolin)en als negative Fotolacke knüpft an bereits veröffentlichte Arbeiten in diesem Bereich an.[97] Das Ziel dieser Arbeit war die Weiterarbeit an der polymeranalogen UV-induzierten Vernetzung von Poly(2-oxazolin)en (Kapitel 4.2) und der Weiterentwicklung bereits bestehender Fotolacke mit dem Ziel, einen möglichst „grünen“ Fotolack herzustellen. Dazu wurden einige Eckpunkte der bisherigen Protokolle redigiert:

- *Verwendung von „grüneren“ Monomeren in der Polymerisation.* Speziell das Monomer Bu=Ox ist mit Synthesewegen verbunden, die stark von der Verwendung halogener organischer Lösemittel abhängig ist. Neben der optimierten Monomersynthese sollten auch die Reaktanden aus nachwachsenden Ressourcen stammen.
- *Optimierung der Polymerisation.* Standardprotokolle sehen noch immer die Verwendung von halogenierten Lösemitteln wie Chloroform oder anderen flüchtigen organischen Lösemitteln wie Acetonitril in der mikrowellenunterstützten Synthese vor. Auch hier sollten umweltschonende Alternativen evaluiert werden.
- *Einfache, direkte Aufreinigung der Polymere und Copolymere.* Auch hierbei soll auf den Einsatz halogener organischer Lösemittel verzichtet werden.
- *Formulierung und Entwicklung des Fotolacks.* Auch in diesem Schritt wird standardmäßig auf den Einsatz halogener organischer Lösemittel gesetzt.
- *Optimale Performance des neuentwickelten und neuformulierten Fotolacks.* Ergebnisse der bisherigen Arbeiten haben gezeigt, dass Negativlacke mit einer Auflösung von $< 2 \mu\text{m}$ reproduzierbar hergestellt werden konnten. Es darf bei der Inkorporierung der neuen Syntheseansätze also nicht zu einer Verschlechterung dieser Werte kommen.

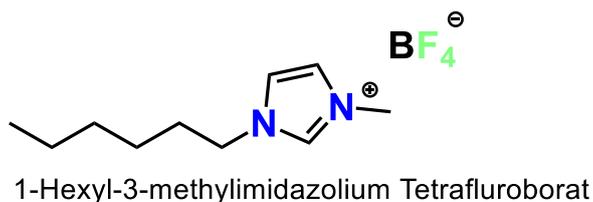
4.4.1 Wahl der verwendeten Monomere

Um den ersten Punkt der neuen Strategie zu erfüllen, wurde auf die Verwendung von NonOx und Dc=Ox gesetzt. Die bereits beschriebene Synthese nach dem Henkel-Patent (Schema 3-2) stellt als „One-Pot“ Synthese in Abwesenheit jeglicher

Lösemittel die idealen Voraussetzungen für eine umweltverträgliche Synthese dar. Zusätzlich positiv zu werten sind die verwendeten Reagenzien. Decansäure und 10-Undecensäure stammen aus nachwachsenden Rohstoffen, im Fall der Decansäure aus dem Fett der Kokosnuss (Frucht der Kokosnusspalme *Cocos nucifera*) und im Falle der 10-Undecensäure aus dem Wunderbaum (*Ricinus communis*). Ethanolamin wiederum kommt in Zellmembranen vor[135–137] und kann im Sinne der Definition ebenso als nachwachsender Rohstoff bezeichnet werden. Die Monomersynthese erfolgt analog zu der beschriebenen Synthese (Kapitel 4.2.1).

4.4.2 Mikrowellenunterstützte Polymerisation in ionischen Flüssigkeiten (Scale-Up)

Die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten in der Polymersynthese von Poly(2-oxazolin)en wurde in den letzten Jahren bereits dokumentiert,[138] wenngleich nicht im Rahmen einer größeren Synthese. Ionische Flüssigkeiten haben gegenüber organischen Lösemitteln den Vorteil, dass sie durch ihren ionischen Aufbau sehr gute Absorber von Mikrowellenstrahlung sind. In Kombination mit den weiteren bekannten Vorzügen dieser Substanzklasse (niedriger Dampfdruck, schwere Entzündbarkeit, thermische Stabilität) sprechen viele Argumente für eine Verwendung im Mikrowellenreaktor. In einer Serie von Vorexperimenten wurden unterschiedliche ionische Flüssigkeiten auf ihren Einsatz in der mikrowellenunterstützten Synthese von (Co-)Poly(2-oxazolin)en sowie ihre Rezyklierbarkeit getestet. Als Favorit in der Synthese der NonOx/Dc=Ox-basierenden Copolymere stellte sich die ionische Flüssigkeit 1-Hexyl-3-methylimidazolium Tetrafluorborat HMIM BF₄ heraus (Schema 4-6).



Schema 4-6: Struktur von ionischer Flüssigkeit 1-Hexyl-3-methylimidazolium Tetrafluorborat HMIM BF₄.

Die Polymerisation selbst wurde konzipiert auf ein Gemisch aus 216 g NonOx, 57,6 g Dc=Ox und 4,536 g Initiator MeOTs, gelöst in 475,2 g HMIM BF₄. In Kooperation mit der Anton Paar GmbH konnte die Polymerisation in einem Masterwave Reaktor mit 1000 mL maximalen Fassungsvermögen durchgeführt werden. Die Temperaturkurve wurde so gewählt, dass das Reaktionsgemisch innerhalb von 5,5 min auf die gewünschte Temperatur von 140 °C erhitzt wurde und auf dieser Temperatur für 1,5 h gehalten wurde; während der Reaktion wurde bei 600 rpm gerührt. Dabei konnte beobachtet werden, dass nach der ersten Aufheizphase nur 170 W notwendig waren, um die Reaktion auf der gewünschten Temperatur zu halten.

Nach Ende der Reaktion wurde das Gemisch auf 50 °C abgekühlt. Das entstandene Copolymer fiel bei Abkühlen in der ionischen Flüssigkeit aus, was im ersten Schritt zu einer einfachen, groben Teilung von Produkt und Lösemittel führte. Durch einfache Filtration und Nachwaschen mit destilliertem Wasser konnte bereits ein großer Teil der ionischen Flüssigkeit aus dem Copolymer entfernt werden. Nachfolgende ¹H-NMR Analysen (Abbildung 4-34) bestätigten aber, dass immer noch ein signifikanter Teil des Lösemittels im festen Copolymer eingeschlossen wurde.

4.4.3 Aufreinigung und Wiederverwendung der ionischen Flüssigkeit

Zur Aufreinigung des Copolymers wurden daher Varianten ohne Verwendung von organischen Lösemitteln evaluiert, begonnen mit einer Ultraschallbehandlung einer Suspension von 100 g Polymer in 300 g destilliertem Wasser. Nach 6 h bei einer Pulsrate von 99% konnten noch immer Spuren der ionischen Flüssigkeit nachgewiesen werden, woraufhin die wässrige Suspension für 2 h auf Rückfluss erhitzt wurde, ehe sie erneut vermessen wurde. Die Kombination von mechanischem Zerstoßen per Ultraschall und Erhitzen auf 100 °C mit Rückfluss war ausreichend, um die nachweisbaren Reste der ionischen Flüssigkeit aus dem Polymer zu entfernen (Abbildung 4-34). Nach Ende der Aufreinigung wurden sowohl das Copoly(2-oxazolin) als auch die ionische Flüssigkeit mit Ausbeuten von 95% wiedergewonnen; die ionische Flüssigkeit konnte erfolgreich als Reaktionsmedium für weitere Synthesen rezykliert werden.

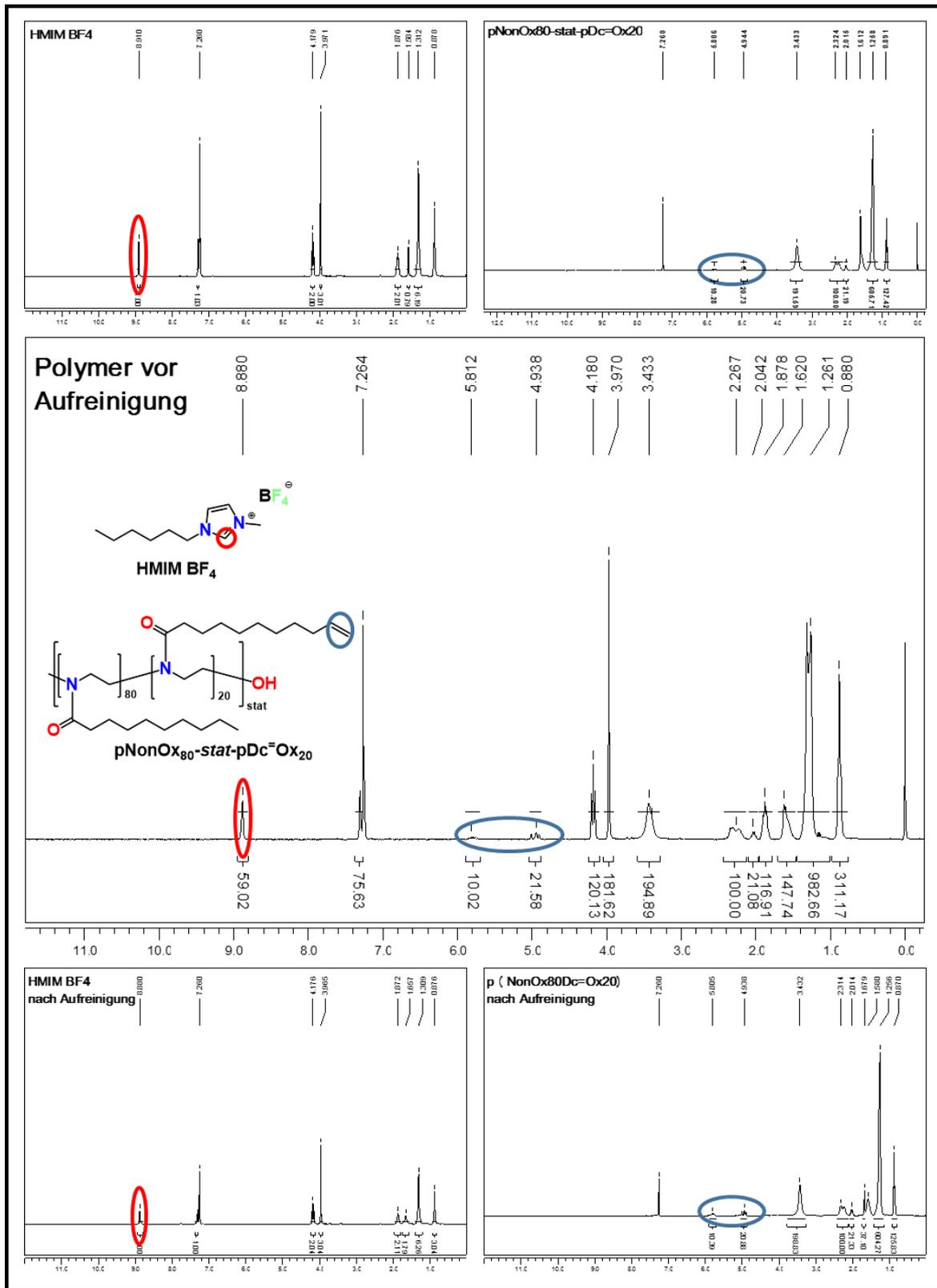


Abbildung 4-34: ¹H-NMR-Analysen der Scale-Up Polymerisation von NonOx und Dc=Ox in HMIM BF₄. In der ersten Reihe sind die Referenzspektren des HMIM BF₄ und des pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀ abgebildet. Die zweite Reihe zeigt ein ¹H-NMR Spektrum des noch nicht gereinigten Polymers aus dem Scale-Up. Die dritte Reihe zeigt das gereinigte Polymer sowie die gereinigte IL.

4.4.4 Formulierung als Fotolack und Quervernetzung

In der Formulierung des Fotolacks wurde ebenso darauf geachtet, halogenierte Lösemittel durch „grüne“ Alternativen zu ersetzen. Im Falle des Copolymers aus NonOx und Dc=Ox konnte dies mit der Verwendung von Ethyllactat erreicht werden. Unter Raumtemperatur stellte sich das Copolymer als nur schwer löslich in Ethyllactat heraus, das Lösen bei erhöhten Temperaturen stellte aber kein Problem dar. Die Copolymerlösung wurde mit dem Quervernetzer 4SH versetzt, sodass das Verhältnis von Doppelbindung:Thiofunktion bei 1:1 lag. Zusätzlich wurden katalytische Mengen des Fotoinitiators TPO-L zugegeben und für 5 min bei 250 rpm und unter Ausschluss von Licht gerührt. In der weiteren Verwendung wurden 250 mL des Fotolacks mittels Spin-Coating bei 2500 rpm auf ein goldbeschichtetes FR4-Substrat aufgebracht.

Anschließend wurde das beschichtete Substrat mit einer Fotomaske belichtet. Hierbei wurden verkürzte Bedingungen des Standard-Protokolls gewählt. Es wurde bei $5 \text{ W}\cdot\text{cm}^{-2}$ für 60 sec belichtet. Im Anschluss wurde die Substratplatte in heißem Ethyllactat entwickelt, um unvernetztes Polymer zu entfernen. Nach 60 sec im Lösemittelbad wurde die Platte getrocknet und der Fotolack mit einer Serie von Analysen näher charakterisiert.

4.4.5 Charakterisierung des erstellten Negativlacks

Bei der Charakterisierung des Negativlacks wurde primär dessen Verwendung in Kombination mit dem goldbeschichteten FR4 Substrat getestet.

4.4.5.1 Gelpermeationschromatographie (GPC)

Die Molekulargewichtsverteilung des im Scale-Up synthetisierten Copolymers pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀ wurde mittels GPC festgestellt. Als Eluent wurde ein Gemisch von CHCl₃/Et₃N/iso-PrOH (94/4/2) verwendet; die Kalibration fand gegen einen Polystyrol-Standard statt. Bei einem Zahlenmittel der molaren Masse von 8,1 kDa wurde ein PDI von 1,34 berechnet (Abbildung 4-35).

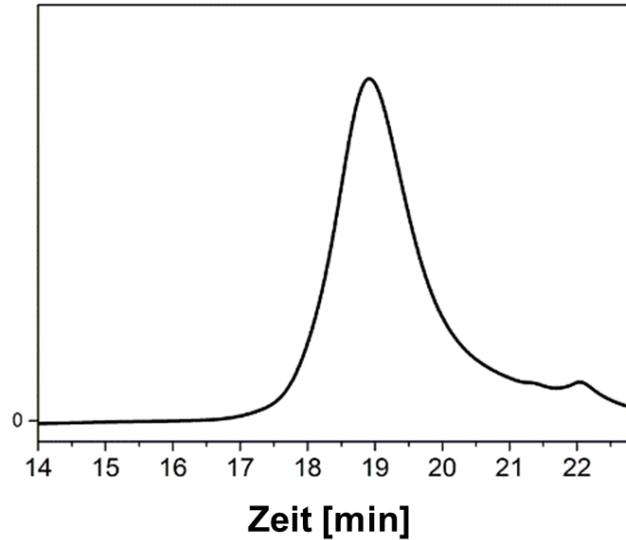


Abbildung 4-35: Grafische Darstellung der Größenausschlußchromatographie des pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀.

4.4.5.2 Gitterschnitt-Tests

Die Haftfestigkeit des Fotolacks auf dem goldbeschichteten FR4 Substrat wurde mittels Gitterschnitt-Test ermittelt (Abbildung 4-36). Es wurden zwei Schnitte im 90° Winkel durchgeführt, um so zu 5·5 = 25 Quadraten zu gelangen, auf denen ein Klebestreifen aufgebracht wurde, der im Anschluss wieder abgezogen wurde. Da sich der pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀-basierende Lack bei keinem Kästchen ablöste, kann dessen Haftung auf dem getesteten Substrat als sehr gut beschrieben werden.



Abbildung 4-36: Foto eines mit Gold beschichteten FR4 Substrats, das wiederum per Spincoating mit einem Negativlack der Zusammenstellung pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀ + 4SH beschichtet wurde.

4.4.5.3 Profilometrische Analyse

Die profilometrische Analyse wurde mittels DekTak durchgeführt an einem Bereich des Lacks durchgeführt, der sich genau an der Grenze der Belichtungsmaske befand. Durch das Abtasten dieser Grenze konnten nicht nur Informationen über die Rauigkeit des Polymerfilms gewonnen werden, sondern auch zu dessen Höhe. Die Höhe des Polymerfilms wurde mit ca. 100 nm gemessen (Abbildung 4-37). Der Lack verfügt über glatte Oberflächen, wie die Höhenunterschiede von ± 5 nm belegen.

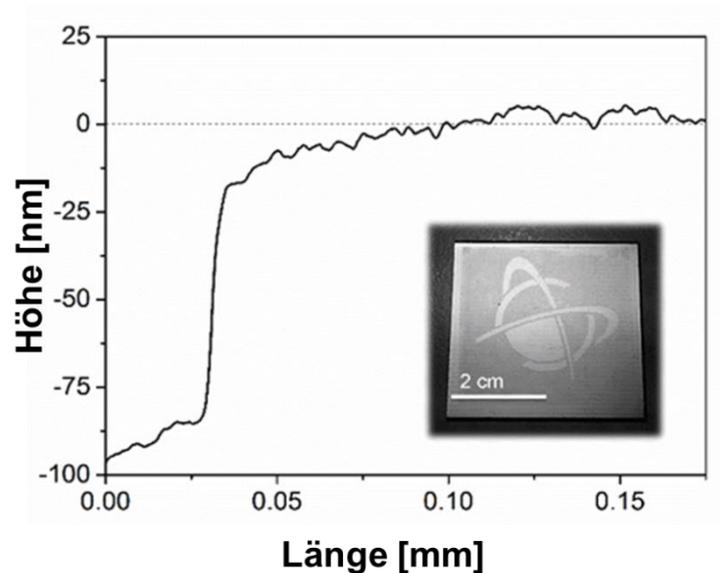


Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der profilometrischen Analyse sowie Bild der goldbeschichteten Substratplatte mit aufgetragenem Negativlack, der mittels einer Fotomaske belichtet und im Anschluss entwickelt wurde.

4.4.5.4 Lichtmikroskopische Bestimmung der Auflösung

Um Aussagen zur Auflösung des entwickelten Fotolacks zu treffen wurden neue Proben in einem Mask Alignment System unter Verwendung einer hochauflösenden Fotomaske belichtet und lichtmikroskopisch analysiert. Neben den goldbeschichteten FR4 Substratplatten wurden im Rahmen dieses Experimentes auch andere Substrate getestet (Tabelle 4-5; Abbildung 4-38). Es lässt sich feststellen, dass bei den CaF_2 -Scheiben (anders als bei den weiteren Substraten) Auflösungen von $< 1 \mu\text{m}$ erkannt werden konnten, was der geforderten Auflösung entspricht und zudem der Auflösungsgrenze der verwendeten Methode entspricht.[139]

Tabelle 4-5: Auflösung eines pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀-basierenden Negativlacks auf unterschiedlichen Substraten.

Substrat	Ergebnisse
Goldbeschichtetes FR4	Auflösung > 5 µm
Kupferbeschichtetes FR4	Auflösung > 5 µm
Silizium Wafer	Auflösung > 5 µm
Flintglas	Auflösung > 5 µm
CaF ₂ Scheibe	Auflösung < 1 µm

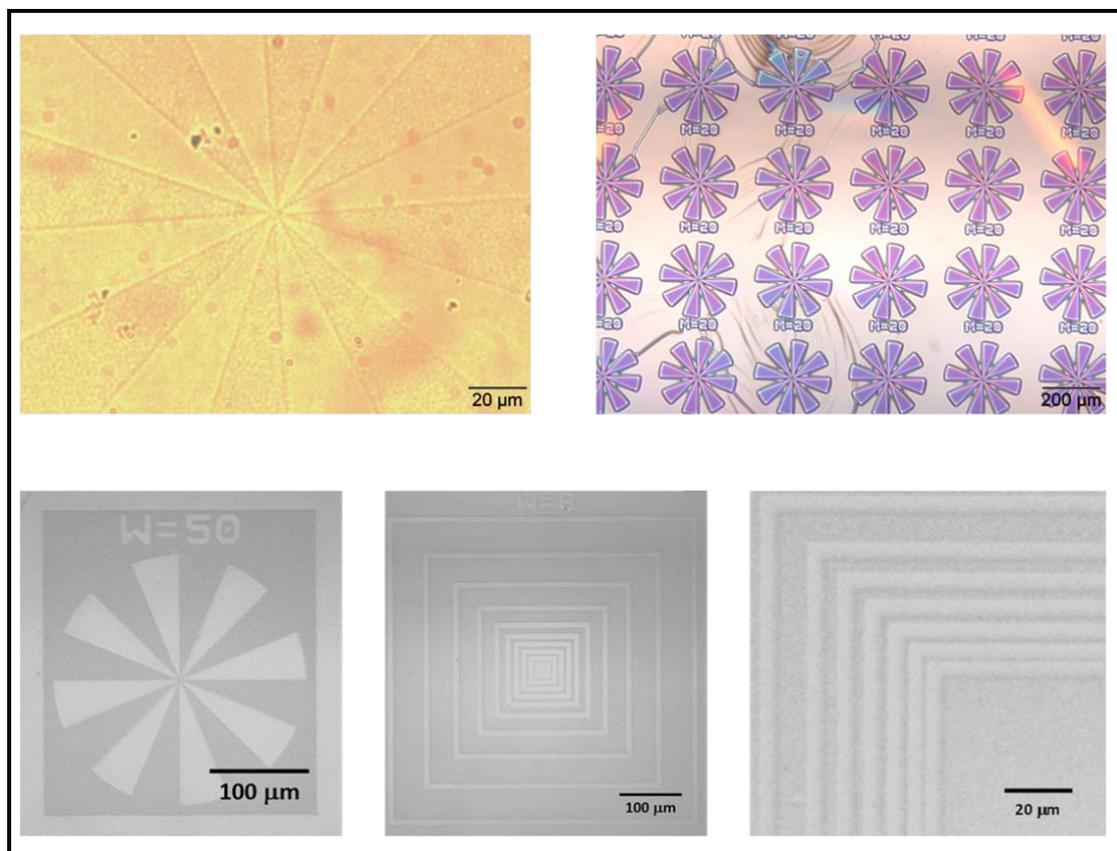


Abbildung 4-38: Aufnahmen aus der lichtmikroskopischen Betrachtung der beschichteten Substrate. Erste Reihe, links: Goldbeschichtetes FR4- Substrat. Erste Reihe, rechts: Siliziumwafer. Zweite Reihe: CaF₂-Substrate.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuartigen Wirkstoffdepots auf Basis von **dreidimensionalen 2-oxazolin-basierenden Polymernetzwerken** mit der Eigenschaft, **pharmazeutische Wirkstoffe aufzunehmen und auf kontrolliertem Weg, insbesondere während der Degradation der Netzwerke, wieder abzugeben**. Vor dem Hintergrund der **Biodegradierbarkeit** (vgl. Kapitel 1 Einleitung), sollten die herzustellenden polymeren Netzwerke neben den Amidbindungen der Poly(2-oxazolin)e auch **Esterbindungen enthalten, die stimuli-induziert durch Enzyme (Esterasen) oder Änderungen des pH-Wertes hydrolysiert werden** können. Poly(2-oxazolin)e (pOx) sollten daher im Rahmen dieser Arbeit den molekularen *Werkzeugkoffer* darstellen. Bereits etablierte Strategien zur **Darstellung dreidimensionaler Netzwerke über eine Quervernetzung mittels der UV-induzierten Thiol-En Click Reaktion** sollten optimiert und **auf die Einbringung von Esterfunktionalitäten erweitert** werden. Die Eigenschaften dieser **pOx-stat-Polyester-basierenden Netzwerke** sollten auf die geforderten biomedizinischen Anwendung hin ausgelegt und mögliche weitere Einsatzgebiete im medizinischen Bereich erschlossen werden.

Um Polymere im medizinischen Bereich einsetzen zu können, ist die exakte Kenntnis der dreidimensionalen Struktur dieser Materialien unabdingbare Voraussetzung. Um ein besseres Verständnis über den durch Methyltosylat initiierten Start der kationisch ringöffnenden Polymerisation der 2-Oxazoline zu erhalten, wurde eine Röntgenstrukturanalyse eines 2-Oxazolins (EstOx) durchgeführt. Durch Analyse der kristallographischen Daten und Vergleich mit der esterfunktionalisierten Aminosäure EstAA, die als ringgeöffnetes und hydrolysiertes Pendant des EstOx zu betrachten ist, konnte anhand der C-O Bindungslängen die Delokalisation der π -Elektronen im Heterozyklus des 2-Oxazolins und entlang der Esterbindung bestätigt werden. Die Experimentaldaten wurden durch quantenchemische Berechnungen für EstOx ergänzt; die theoretischen Resultate belegen, dass das Ausmaß der π -Elektronen-Delokalisation in beiden Gruppen vergleichbar ist (Abbildung 5-1). Die berechneten Bindungsordnungen sind 1,97 für die N=C Bindung, was einem niedrigeren Wert als für eine Doppelbindung erwartet entspricht, und 1,10 für die C-O Bindung, was wiederum einen höheren Wert als für eine Einzelbindung erwartet entspricht. Die

berechneten Partialladungen für das Stickstoff- sowie Sauerstoffatom sind mit -0,43 und -0,44 vergleichbar, was angesichts der höheren Elektronegativität des Sauerstoffatoms im Vergleich zum Stickstoffatom besonders erwähnenswert ist. Die Ladungen der Heteroatome sind durch die Delokalisationseffekte ausgeglichen, was wiederum bedeutet, dass ein kationischer Angriff am Stickstoffatom möglich ist, sodass der akzeptierte Mechanismus der kationisch ringöffnenden Polymerisation bestätigt werden konnte.

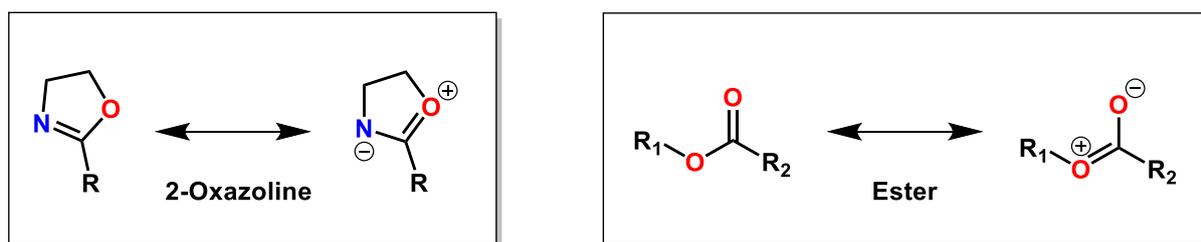


Abbildung 5-1: π -Elektronen Delokalisation in 2-Oxazolinen (links) und Estern (rechts).

Das Hauptziel der vorliegenden Dissertation war die Herstellung einer poly(2-oxazolin)-basierenden Netzwerkbibliothek und deren Charakterisierung in Hinblick auf weitere Verwendung der Polymernetzwerke als Wirkstoffdepots. Zu diesem Zwecke wurde aus den 2-Oxazolin-Monomeren EtOx, NonOx, Bu⁼Ox und Dc⁼Ox (in unterschiedlichen Kombinationen) und den quervernetzenden Dithiolen GDMA und DEG eine Bibliothek mit 80 Mitgliedern dargestellt. Die Herstellung der Gele kann nach zwei unterschiedlichen Strategien erfolgen, beispielsweise nach einer *in-situ* Route, bei der im ersten Schritt bisfunktionelle 2-Oxazolin-Monomere hergestellt werden, die im zweiten Schritt zusammen mit den monofunktionalen Monomeren in das Reaktionsgemisch des Mikrowellenreaktors gegeben werden um die Netzwerke herzustellen. Zur Darstellung der bisfunktionellen 2-Oxazolin-Monomere wurde die UV-induzierte Thiol-En Reaktion eingesetzt (Abbildung 5-2); das molare Verhältnis der 2-Oxazolin-Monomere (Bu⁼Ox oder Dc⁼Ox) und des Dithiols (GDMA oder DEG) wurde dabei auf 2:1 fixiert.

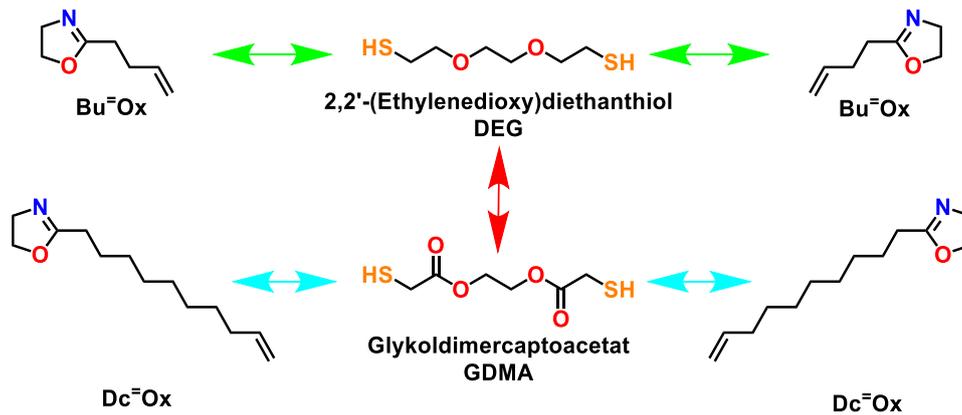


Abbildung 5-2: Schema zur Herstellung von bisfunktionellen 2-Oxazolinen unter Verwendung der Thiol-En Click Reaktion.

Die alternative Darstellung der Polymernetzwerke erfolgte nach der polymeranalogen Route, in der zuerst Copoly(2-oxazolin)e mit olefinischen Funktionen hergestellt werden, die im zweiten Schritt durch die UV-induzierte Thiol-En Click Reaktion unter Zuhilfenahme eines Dithiols (GDMA oder DEG) quervernetzt werden. Route 1 lieferte Netzwerke undefinierter Form, die nach Trocknung zu einem groben Pulver zerrieben werden konnten, während Route 2 die Herstellung von Netzwerken mit vordefinierten Formen unter Verwendung geeigneter Stahlschablonen ermöglichte.

Die *pOx-stat*-polyester- und *pOx-stat*-PEG-basierenden Netzwerke wurden auf ihre Quelleigenschaften und ihr thermisches Verhalten analysiert. Das (gravimetrisch bestimmte) Quellverhalten in den Lösemitteln Dichlormethan, Ethanol und Wasser sollte unter anderem Aufschluss darüber bringen, wie sehr eine diffusionsgesteuerte Beladung der Netzwerke mit Wirkstoffen möglich ist. Der unterschiedliche Grad an Hydrophobie und -philie der Wiederholungseinheiten wurde durch das Quellverhalten in den unterschiedlich polaren Lösemitteln eindrucksvoll widerspiegelt (Abbildung 5-3). Vor allem die dicht vernetzten Gele (mit 30 Äquivalenten der quervernetzenden Monomere) zeigten vergleichsweise geringe maximale Quellgrade. Das isotrope Quellen von Polymerscheiben ausgewählter Vertreter der Gelbibliothek wurde zudem in Echtzeit photometrisch erfasst und mit den Ergebnissen der gravimetrisch quantifizierten Quellgrade korreliert; hierbei zeigte sich unter anderem, dass das Verhältnis Volumen:Oberfläche (Pulver vs. Scheibe) keinen signifikanten Einfluss auf den maximalen Quellgrad hat. Weiters verändert die Präsenz bzw. Absenz des API Ibuprofen die Quelleigenschaften in keinem signifikanten Maßstab.

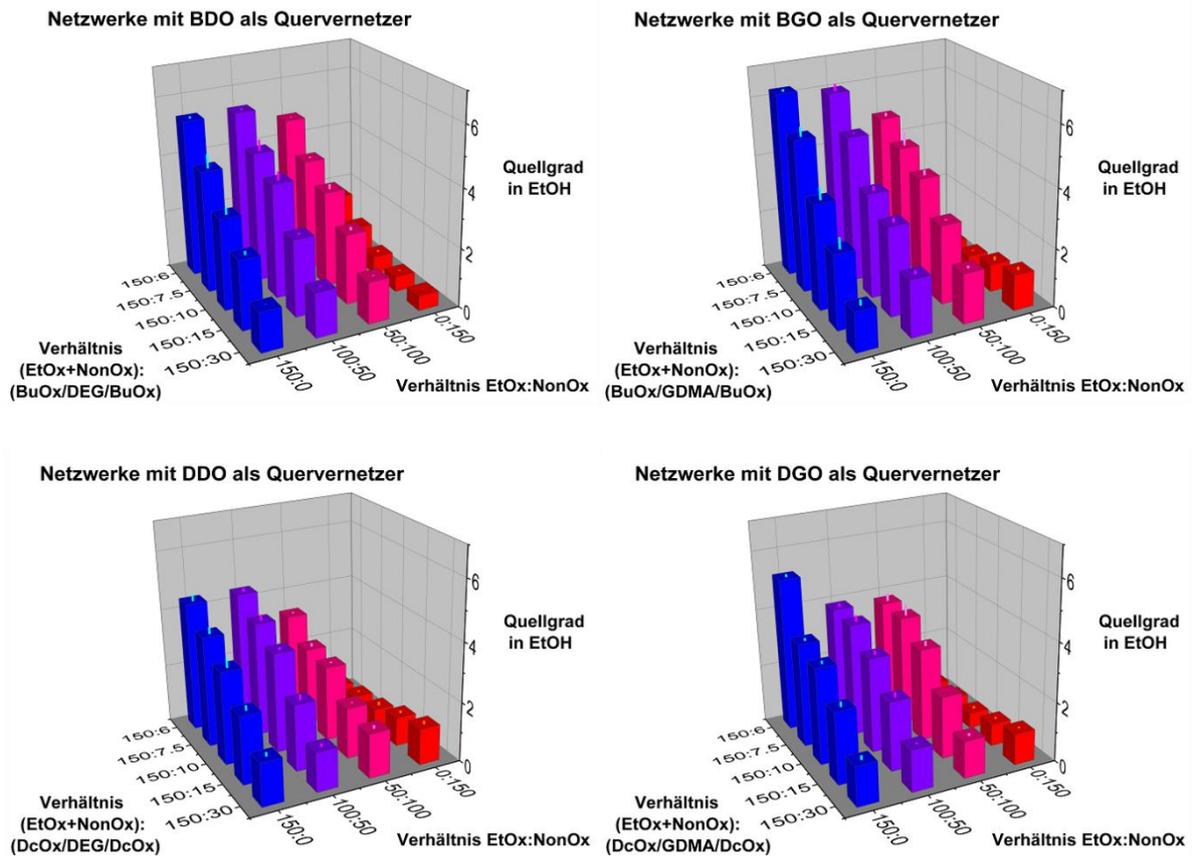


Abbildung 5-3: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel EtOH.

Die thermischen Analysen (DSC Messungen) sollten Erkenntnisse über das Verhalten der Netzwerke bei Einbringen in einen lebenden Organismus und damit bei Umgebungstemperaturen von 37 °C bringen. Es konnte hierbei festgestellt werden, dass 13 der 80 getesteten Gele eine Glasübergangstemperatur zwischen 20 und 30 °C besitzen und damit bei (niedrigeren) Raumtemperaturen im (teil)kristallinen Zustand vorliegen, im lebenden Organismus jedoch im amorphen Zustand vorliegen, was die gewünschte Flexibilität des Systems mitbringt.

Auf Grundlage dieser Charakterisierungen wurde $pEtOx_{100}\text{-stat-pNonOx}_{50}\text{-stat-pBu=Ox}_{30}$ (quervernetzt mit GDMA) für die Degradationsstudien ausgewählt. Dieses Netzwerk wurde mit dem Farbstoff Eosin B beladen. Für die Beladung stellte sich das „one-pot“ Verfahren, bei dem der Wirkstoff im Rahmen der polymeranalogen Vernetzung eingebracht wird, als deutlich zu favorisieren heraus, da ein langwieriges Reinigen der Oberfläche bei ihr in der weiteren Aufreinigung wegfiel.

Das Degradationsverhalten des Netzwerks wurde zwischen pH = 4 und pH = 10 mit und ohne Zusatz von Esterasen evaluiert, indem Gelscheibchen von 2 mm Durchmesser und 1,5 mm Höhe für 14 d unter andauerndem Schütteln bei Raumtemperatur in den Degradationslösungen gelagert wurden. Die Degradation wurde über freigesetztes Eosin B quantifiziert. Hierbei zeigten sich deutlich höhere Freisetzungsraten bei höheren pH Werten sowie der Anwesenheit von Degradationsenzymen. Die besten Ergebnisse erzielte die Kombination von pH = 8 mit der Schweineleberesterase PLE (Abbildung 5-4).

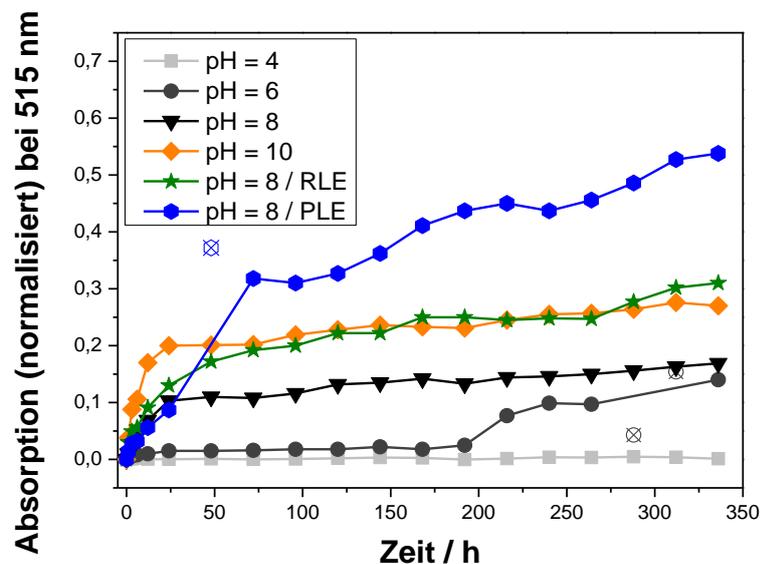


Abbildung 5-4: Grafische Repräsentation der Degradationslösungen des pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu⁼Ox₃₀ (quervernetzt mit GDMA).

Um die Eigenschaften des Materials in der Anwendung im medizinischen Bereich weiter zu analysieren, wurden sauer hydrolysierte Poly(2-oxazolin)e und Poly(2-oxazin)e zudem auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit untersucht. Hierbei wurden die 2-Oxazoline NonOx und PhOx bzw. die 2-Oxazine NonOxa und PhOxa in einer mikrowellenunterstützten Synthese homopolymerisiert, und anschließend säurekatalysiert mit 6 M HCl partiell hydrolysiert. Dabei entstanden Copolymere der Zusammensetzung pOx₅₀-stat-PEI₅₀ bzw. pOxa₅₀-stat-PPI₅₀, die wie ihre nicht-hydrolysierten Analoga sowie unterschiedliche Derivate des pDc⁼Ox als Additive in PP-Platten gepresst wurden und in einer Aktivitätsstudie auf ihre bakteriostatischen bzw. bioziden Eigenschaften bei direktem Kontakt mit unterschiedlichen Pathogenen untersucht wurden (Abbildung 5-5).

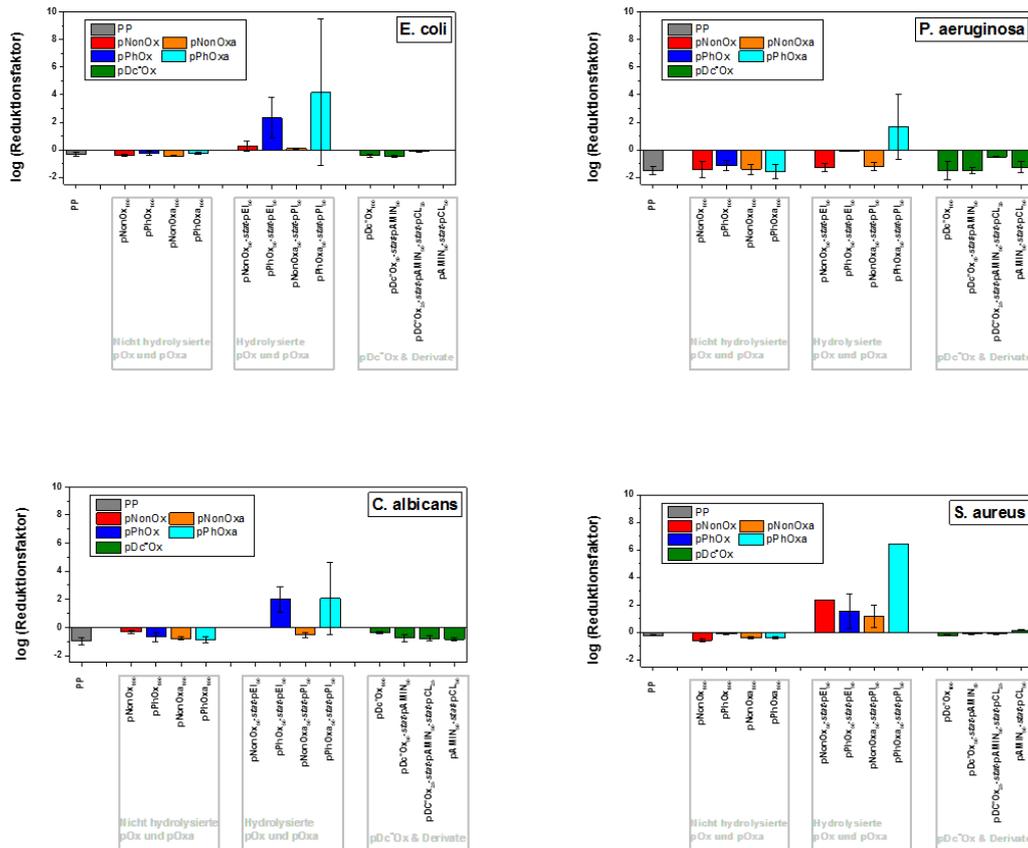


Abbildung 5-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der Biozidtests gegen vier Pathogene.

Die Ergebnisse zeigen auf, dass Vertreter der pPhOx- und pPhOxa-basierenden Copolymere unter den gegebenen Rahmenbedingungen als Biozide einzustufen sind. Insbesondere ist pPhOxa₅₀-stat-pPI₅₀ das einzige Additiv, das biozide Wirkung gegen alle vier getesteten Keime zeigt. pNonOx₅₀-stat-pEI₅₀ und pNonOxa₅₀-stat-pPI₅₀ zeigen nur gegenüber dem gram-positiven Bakterium *S. aureus* biozide Wirkung. Dieser Synergismus von hydrophoben Alkylketten und kationischen Ladungen in der Wirkung gegen *S. aureus* ist bereits in vorherigen Studien beobachtet worden.

Da eine medizinische Anwendung auch mit der Herstellung von exakt definierten Strukturen einhergeht, wurde das System der vernetzten Poly(2-oxazolin)e auch auf ihre Eigenschaften zur Auflösung im Mikro- bis Nanometer-Bereich getestet. Hierzu wurde ein Fotolack aus einem Copolymer der Zusammensetzung pNonOx₈₀-stat-pDc=Ox₂₀ hergestellt. Die Formulierung dieses Fotolacks sah die Erstellung des „grünsten“ Negativlacks nach aktuellem Stand der Technik im Hintergrund vor.

Für die Synthese des Copolymers wurden beispielsweise Monomere gewählt, die aus nachwachsenden Rohstoffen in lösemittelfreien Reaktionen synthetisiert werden können. Die Monomere wurden im Mikrowellenreaktor unter Verwendung der ionischen Flüssigkeit HMIM BF₄ polymerisiert, was bereits einem äußerst energieeffizienten Prozess darstellt. Da das Copolymer beim Abkühlen aus dem Reaktionsmedium ausfällt, können sowohl das Copolymer als auch die ionische Flüssigkeit relativ einfach (wieder-)gewonnen werden. In der weiteren Formulierung des Fotolacks wurde auf halogenierte organische Lösemittel verzichtet; die Formulierung sowie auch Entwicklung fand in heißem Ethyllactat statt. Den fertig entwickelten Strukturen des poly(2-oxazolin)-basierenden Fotolacks konnten bei lichtmikroskopischen Untersuchungen Auflösungen < 1 µm nachgewiesen werden, was ausgezeichnete Resultate für einen Negativlack darstellt (Abbildung 5-6).

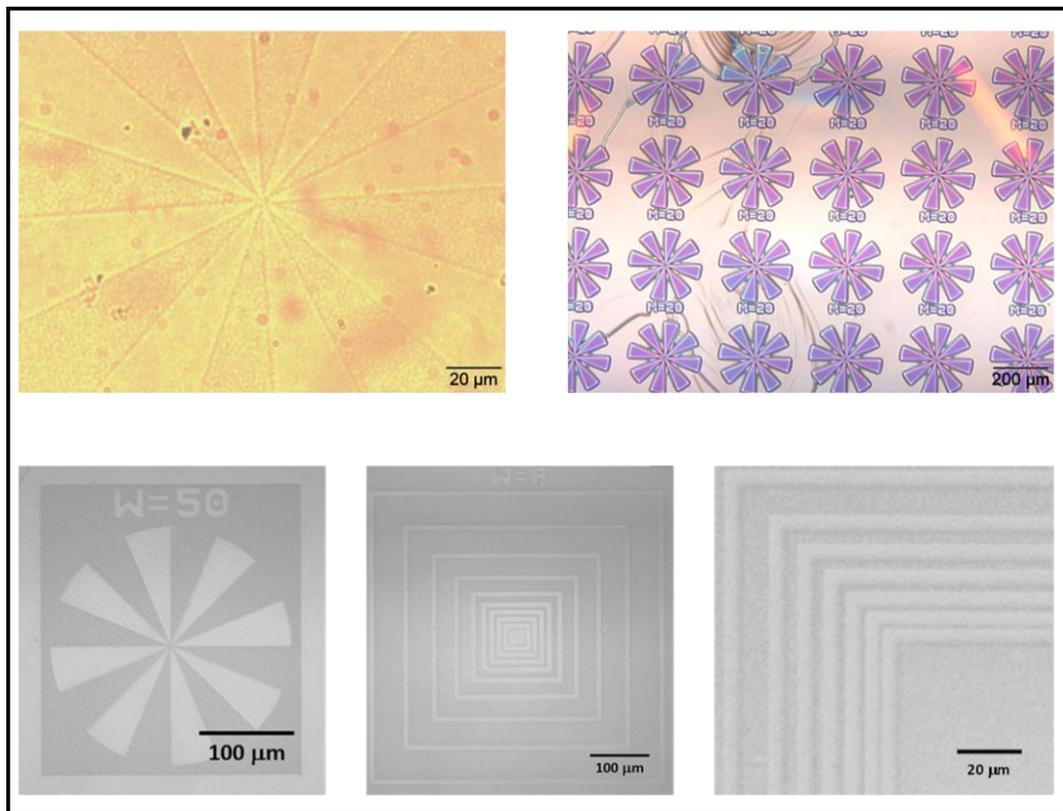


Abbildung 5-6: Aufnahmen aus der lichtmikroskopischen Betrachtung der beschichteten Substrate. Erste Reihe, links: Goldbeschichtetes FR4- Substrat. Erste Reihe, rechts: Siliziumwafer. Zweite Reihe: CaF₂-Substrate.

6 Kurzfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuartigen Wirkstoffdepots auf Basis von 2-oxazolin-basierenden Polymernetzwerken mit der Eigenschaft, pharmazeutische Wirkstoffe aufzunehmen und auf kontrolliertem Weg, insbesondere während der Degradation der Netzwerke, wieder abzugeben. Vor dem Hintergrund der Biodegradierbarkeit sollten die Netzwerke neben den Amidbindungen der Poly(2-oxazolin)e auch Esterbindungen enthalten, die stimuli-induziert durch Esterasen oder Änderungen des pH-Wertes hydrolysiert werden können.

Um ein besseres Verständnis über den durch Methyltosylat initiierten Start der kationisch ringöffnenden Polymerisation der 2-Oxazoline zu erhalten, wurde eine Röntgenstrukturanalyse eines esterfunktionalisierten 2-Oxazolins durchgeführt. Anhand der C-O Bindungslängen konnte die Delokalisation der π -Elektronen im Heterozyklus des 2-Oxazolins und entlang der Esterbindung bestätigt werden. Quantenchemische Berechnungen zeigten, dass die Partialladungen für das Stickstoff- sowie Sauerstoffatom mit $-0,43$ und $-0,44$ vergleichbar sind.

Aus den 2-Oxazolinen EtOx, NonOx, Bu⁼Ox und Dc⁼Ox und den quervernetzenden Dithiolen GDMA und DEG wurde eine Bibliothek mit 80 Mitgliedern dargestellt. Die Herstellung der Gele erfolgte nach zwei unterschiedlichen Strategien, beispielsweise nach einer *in-situ* Route, in der bisfunktionelle 2-Oxazoline mit monofunktionalen Monomeren copolymerisiert wurden. Die alternative Darstellung erfolgte nach der polymeranalogen Route, in der zuerst Copoly(2-oxazolin)e mit olefinischen Funktionen hergestellt werden, die im zweiten Schritt durch die UV-induzierte Thiol-En Click Reaktion unter Zuhilfenahme eines Dithiols quervernetzt wurden.

Der unterschiedliche Grad an Hydrophobie und -philie der Wiederholungseinheiten wurde durch das Quellverhalten in unterschiedlich polaren Lösemitteln eindrucksvoll widerspiegelt. 13 der 80 getesteten Gele besitzen eine für biomedizinische Anwendungen ideale Glasübergangstemperatur zwischen 20 und 30 °C.

pEtOx₁₀₀-*stat*-pNonOx₅₀-*stat*-pBu⁼Ox₃₀ (quervernetzt mit GDMA) wurde für Degradationsstudien zwischen pH = 4 und pH = 10 mit und ohne Zusatz von Esterasen ausgewählt. Die Degradation wurde über freigesetztes Eosin B quantifiziert. Hierbei zeigten sich deutlich höhere Freisetzungsraten bei höheren pH Werten sowie der Anwesenheit von Degradationsenzymen.

Sauer hydrolysierte Poly(2-oxazolin)e und Poly(2-oxazin)e wurden auch auf ihre antimikrobielle Wirksamkeit untersucht. Neben weiteren Kandidaten wurden Copolymere der Zusammensetzung pOx₅₀-stat-PEI₅₀ bzw. pOxa₅₀-stat-PPI₅₀ als Additive in PP-Platten eingearbeitet und auf ihre bakteriostatischen bzw. bioziden untersucht. Nur die Vertreter der pPhOx- und pPhOxa-basierenden Copolymere waren unter den gegebenen Rahmenbedingungen als Biozide gegen alle Testkeime einzustufen.

Da eine medizinische Anwendung auch mit der Herstellung von exakt definierten Strukturen einhergeht, wurde das System der vernetzten Poly(2-oxazolin)e auch auf Auflösung im Mikro- bis Nanometer-Bereich getestet. Hierzu wurde der „grünste“ poly(2-oxazolin)-basierende Negativlack nach aktuellem Stand der Technik formuliert. Das Copolymer wurde aus Monomeren aus nachwachsenden Rohstoffen synthetisiert. Die Monomere wurden im Mikrowellenreaktor in der ionischen Flüssigkeit HMIM BF₄ polymerisiert. Da das Copolymer beim Abkühlen aus dem Reaktionsmedium ausfällt, können sowohl das Copolymer als auch die ionische Flüssigkeit einfach (wieder-)gewonnen werden. In der weiteren Formulierung des Fotolacks wurde auf halogenierte organische Lösemittel verzichtet. Den Strukturen des poly(2-oxazolin)-basierenden Fotolacks konnten Auflösungen < 1 µm nachgewiesen werden.

7 Abstract

The aim of this work was the development of a novel drug depot based on 2-oxazoline-derived polymer networks with the ability to absorb pharmaceutical active ingredients and dispense them again in a controlled manner, especially during the degradation of the networks. Against the background of biodegradability, the networks should, in addition to the amide bonds of the poly(2-oxazoline)s, also contain ester bonds, which can be hydrolyzed upon stimuli induction by esterases or changes of the pH value.

In order to obtain a better understanding of the initiation of the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines initiated by methyl tosylate, an X-ray structure analysis of an ester-functionalized 2-oxazoline was carried out. The delocalization of the π -electrons in the heterocycle of the 2-oxazoline and along the ester bond could be confirmed by means of the C-O bond lengths. Quantum chemical calculations showed that the partial charges for the nitrogen and oxygen atoms are comparable with -0.43 and -0.44 .

A library with 80 members was prepared from the 2-oxazolines EtOx, NonOx, Bu=Ox and Dc=Ox and the crosslinking dithiols GDMA and DEG. The gels were prepared by two different strategies, for example by an *in-situ* route, in which bisfunctional 2-oxazolines were copolymerized with monofunctional monomers. The alternative preparation was carried out according to the polymeranalogous route, in which copoly(2-oxazoline)s with olefinic functions were crosslinked in the second step by the UV-induced thiol-ene click reaction with the aid of dithiols.

The different degrees of hydrophobicity and -philicity of the repeating units were impressively reflected by the swelling behavior in solvents of different polarity. 13 of the 80 tested gels have a glass-transition temperature between 20 and 30 ° C, which renders them ideal for biomedical applications.

pEtOx₁₀₀-*stat*-pNonOx₅₀-*stat*-pBu=Ox₃₀ (cross-linked with GDMA) was selected for degradation studies between pH = 4 and pH = 10, with and without the addition of esterases. The degradation was quantified by the release of Eosin B. Significantly higher release rates were observed at higher pH values and the presence of degradation enzymes.

Acid-hydrolyzed poly(2-oxazoline)s and poly(2-oxazine)s were also tested for their antimicrobial efficacy. In addition to further candidates, copolymers of the composition pOx₅₀-*stat*-PEI₅₀ or pOxa₅₀-*stat*-PPI₅₀ were incorporated as additives in PP plates and tested for their bacteriostatic and / or biocidal activity. Only the representatives of the pPhOx and pPhOxa-based copolymers were classified as biocides against all tested microbes under the given conditions.

Since a medical application is also associated with the production of precisely defined structures, the system of crosslinked poly(2-oxazoline)s has also been tested for resolution in the micro- to nanometer range. For this purpose, the "greenest" poly(2-oxazoline)-based negative photoresist was formulated according to the current state of the art. The copolymer was synthesized from monomers from renewable resources. The monomers were polymerized in the microwave reactor in the ionic liquid HMIM BF₄. Since the copolymer precipitates from the reaction medium upon cooling, both the copolymer and the ionic liquid can be easily recovered. In the further formulation of the photoresist, halogenated organic solvents were dispensed. The structures of the poly (2-oxazoline)-based photoresist showed resolutions < 1 μm .

8 Ausblick

In der hier vorliegenden Dissertation konnte die erfolgreiche Synthese einer dreidimensionalen Netzwerkbibliothek auf Poly(2-oxazolin) Basis mit 80 Einträgen und deren weitere Anwendungen als potentielle Wirkstoffdepots gezeigt werden. Das Gel mit der favorisierten Zusammensetzung konnte im Verlauf dieser Arbeit erfolgreich charakterisiert, mit unterschiedlichen Modellsubstanzen beladen und die Freisetzung der beladenen Wirkstoffe in ein wässriges Medium demonstriert werden.

Als weiterhin noch verbleibende Herausforderungen im Rahmen dieses Themengebiets sind umfassende mechanische Charakterisierungen sowie Zytotoxizitätsstudien der verwendeten Poly(2-oxazolin)e noch ausständig.

Die erstgenannten mechanischen Tests und Charakterisierungen sollten sich vor allem auf Belastungstests der getrockneten und gequollenen Netzwerke fokussieren, da entsprechende Daten die weitere Anwendungen der Wirkstoffdepots im lebenden Organismus in der Form von medizinischen Implantaten signifikant mitbestimmen. Nur durch exakte Messungen der Materialparameter wie Zugfestigkeit oder E-Modul können Aussagen über die Limitierungen des Systems getroffen werden.

Die Zytotoxizitätsstudien sind weitere, logische Fortführung der Degradationsstudien. Die dreidimensionale Netzwerke können – wie auch im Rahmen dieser Arbeit hier aufgezeigt – entweder durch säurekatalysierte Hydrolyse oder (bei dementsprechender Zusammensetzung) durch alkalische Hydrolyse aufgebrochen und abgebaut werden. Nun wird davon ausgegangen, dass die alkalische Hydrolyse weitestgehend nicht-toxische Abbauprodukte hinterlässt, wohingegen die säurekatalysierte Hydrolyse während der Degradation Copolymere der Zusammensetzung pOx-*stat*-PEI produziert, deren biozide Eigenschaften auch im Rahmen dieser hier vorliegenden Arbeit bewiesen werden konnten. Es ist daher unabdingbar, im Rahmen einer Zytotoxizitätsstudie diese Annahmen auf Daten zu stützen, um die Verwendung der Netzwerke als potentielle Wirkstoffdepots nicht im Vorhinein auszuschließen.

9 Experimentalteil

9.1 Verwendete Chemikalien

Tabelle 9-1: Verwendete Chemikalien.

Chemikalie	Bezugsquelle	Reinheit	Anmerkung
10-Undecensäure	Sigma-Aldrich, Austria	97%	
2,2'-(Ethylendioxy)diethanthiol	Sigma-Aldrich, Austria	95%	
2-Aminoethanol	Sigma-Aldrich, Austria	98%	
2-Ethyl-2-oxazolin	ABCR	99%	Destilliert
Acetonitril	Carl Roth	99,50%	
Chlorethylamin Hydrochlorid	Fluka	>98%	
Chloroform	AnalaR Normapur		
Decansäure	SFC		
Dichlormethan	Fischer Chemicals		
Eosin B	Sigma-Aldrich, Austria	90%	
Glykoldimercaptoacetat	Bruno Bock, Deutschland		
Ibuprofen Natriumsalz	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 98%	
Kristallviolett	Sigma-Aldrich, Austria	≥ 90%	
Methanol	Chem Lab	HPLC	
Methyltosylat	Sigma-Aldrich, Austria	98%	Destilliert
Natriumcarbonat	Sigma-Aldrich, Austria	99,50%	
Natriumhydroxid	Carl Roth		
Natriumsulfat	Sigma-Aldrich, Austria	99,90%	
Salzsäure 6 M	Fluka		
Titan(IV)butoxid	Sigma-Aldrich, Austria	99%	

9.2 Verwendete Analyse-und Synthesemethoden

NMR Analyse. Für die Messung der NMR-Spektren wurde ein Bruker Avance III 300 MHz Spektrometer mit Autosampler herangezogen. Die dabei verwendeten Lösemittel waren deuteriertes Chloroform, Dichlormethan, Deuteriumoxid und Methanol. Bei der Referenzierung der Spektren wurde das Lösemittelsignal bei 7,26 ppm (^1H) bzw. 77 ppm (^{13}C) für CDCl_3 , 5,3 ppm (^1H) für CD_2Cl_2 und 4,8 ppm (^1H) für D_2O herangezogen.

Infrarot Spektroskopie. Die Infrarot Spektren wurden auf einem Bruker Alpha Fourier-Transform-Infrarot Spektrometer mit ATR Aufsatz aufgenommen. Dabei wurde ein Wellenbereich von $375\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ bei 32 Scans pro Messung abgedeckt. Vor der Messung fand jeweils ein Hintergrundabgleich statt.

UV-Vis Spektroskopie. Die UV-Vis Spektren wurden auf einem Shimadzu UV-Vis SpectroFotometer 1800 bei einem abgetasteten Wellenbereich von 250 bis 800 nm gemessen. Zur Analyse der Absorption des Eosin B wurde die Absorption bei 515 nm herangezogen.

Thermische Analyse. Zur thermischen Analyse wurde ein Perkin Elmer DSC 4000 mit Autosampler herangezogen, wobei die Thermogramme unter Stickstoffatmosphäre in einem Bereich zwischen -50 und 100 °C und einer Heizrate von $20\text{ K}\cdot\text{min}^{-1}$ aufgenommen wurden. Von drei Scans pro Messung wurden lediglich Scan 2 und 3 für die Berechnungen der Glasübergangstemperaturen herangezogen.

Messaufbau zur optometrischen Bestimmung der Quellgrade. Zur Echtzeitbestimmung des Quellverhaltens ausgesuchter Polymernetzwerke wurde ein selbstentwickeltes Verfahren mit der Bezeichnung FDRRT (Find Disc Radius in Real Time) gewählt, welches eine Weiterentwicklung des SKM Systems darstellt. Während der Messung wurden die Gele mit einer LED Lampe beleuchtet, die einen bestmöglichen Kontrast ohne Wärmeeintrag ermöglicht. Die Quellung selbst wurde durch zwei CCD Kameras beobachtet, eine Sony XC-75, 1024×768 mit 15 fps für die horizontale und eine SVS-VISTEK GigE 1280×960 mit 30 fps für die vertikale Detektion. Beide Kameras waren mit einem PC verbunden, die Auswertung erfolgte mit Labview Software.

Mikrowellenunterstützte Synthese. Sämtliche Polymersynthesen zur Erstellung der Gelbibliothek sowie die partiellen Hydrolysen wurden auf einem Biotage Initiator 8 Mikrowellenreaktor mit Autosampler durchgeführt. Die entsprechenden Reaktions-

parameter sind hierbei an die jeweiligen Synthesen angepasst und den entsprechenden Beschreibungen zu entnehmen. Es wurden ausschließlich die dem Gerät entsprechenden Reaktionsgefäße für maximale Volumina von 2, 5 und 20 mL verwendet, die vor Verwendung für mindestens 60 min bei 80 °C getrocknet wurden. Die Einwaage des Reaktionsgemischs erfolgte gravimetrisch und unter inerten Bedingungen. Die standardisierte Durchmischung der Reaktionslösung erfolgte über Rührfische bei 600 rpm. Die Temperaturkontrolle findet über einen internen Infrarotsensor statt, der im 90° Winkel zum aufgegebenen Reaktionsgefäß angebracht ist. Für den Scale-Up kam ein Masterwave BTR (Bench Top Reactor) der Anton Paar GmbH zum Einsatz. Dieser verfügt über ein maximales Reaktionsvolumen von 1000 mL in einem Reaktionsgefäß aus Teflon und eine maximale Leistung von 1700 W. Beim Masterwave BTR ist die Durchmischung durch ein elektromechanisches Rührwerk gewährleistet, welches ebenfalls mit 600 rpm rührt. Die Temperaturkontrolle erfolgt über ein PT100 Thermoelement im Boden des Reaktionsbehälters.

Belichtung und UV-induzierte Quervernetzung. Der Hauptteil der Belichtungsexperimente erfolgte mit einer EFOS Novacure UV Hg/Xe Lampe von EXFO. Dabei wurden die Belichtungszeiten sowie die eingesetzte Intensität der Strahlung dem jeweiligen Experiment angepasst. Der Abstand zwischen Lichtleiter und Probe betrug 10 cm.

Spincoating. Die Fotolack-Beschichtungen wurden mittels Spincoating aufgetragen. Hierbei wurde ein POLOS Spin159i in Verbindung mit einer Öldruck-Vakuumpumpe verwendet. Beschichtet wurde bei maximaler Beschleunigung und 2500 rpm für 60 sec.

DekTak Profilometer. Bei der Bestimmung der Schichthöhen sowie der Oberflächenrauigkeit der beschichteten Substratplättchen wurde ein Veeco Dektak 150 Profilometer herangezogen. Bei einem typischen Experiment betrug die Abtastlänge 1 mm und die Abtastzeit 10 sec. Die Abtastnadel hatte einen Radius von 12,5 µm und einen Anpressdruck von 3 mg auf.

Gitterschnitt-Tests. Zur Bestimmung der Lackhaftung wurde ein Mehrschneidegerät 295/IX von Erichsen genutzt. Es wurden zwei Schnitte im 90° Winkel zueinander durchgeführt (5x5 Gitter); die Haftung wurde mittels Ablösetests quantifiziert.

Belichtung durch ein Mask-Alignment System / Lichtmikroskopische Aufnahmen. Die Belichtung durch eine spezielle Fotomaske erfolgte an einem SUSS Mask Aligner MJB4 System im Kontaktmodus bei 500 W und 60 sec Belichtungszeit. Die lichtmikroskopischen Untersuchungen wurden an der Montanuniversität Leoben im Labor von Professor Thomas Griesser durchgeführt.

Gelpermeationschromatographie. Für die Messungen wurde eine Merck Hitachi L-6000A Pumpe, Trennsäulen von Polymer Standards Service, 8\300 mm STV linear XL 5 µm-grade size, und ein Differentialrefraktometer Waters 410 Detektor herangezogen. Zur Kalibrierung wurde Polystyrol von Polymer Standard Service verwendet und als Eluent ein CHCl₃/Et₃N/isoPrOH (94/4/2) Gemisch.

Röntgenstrukturanalyse. Die kristallinen Proben wurden in einem inertem Öl platziert, ehe sie mit einer Glasnadel in den Kaltgasstrom des Diffraktometers transferiert wurden. Sämtliche kristallographischen Daten wurden aufgenommen und integriert mit einem Bruker APEX-II CCD System von Bruker AXS GmbH (Karlsruhe, Deutschland) mit monochromer Mo-K_α Strahlung ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) bei 100(2) K. Die Strukturen wurden durch Direktmethoden mittels SHELXS-97 gelöst und durch die Vollmatrix-Methode der kleinsten Quadrate an F² durch SHELXL-97 verfeinert. Die Raumgruppenverteilungen und Strukturlösungen wurden validiert mittels PLATON. Die Verfeinerung der Nicht-H-Atome wurde mit anisotropen thermischen Parametern durchgeführt. Alle Protonen auf Kohlenstoffatomen wurden berechnet und deren Bewegung unter fixen isotropen Beteiligungen freigegeben. Die Protonen auf den Stickstoffatomen wurden lokalisiert und mit isotropen Beteiligungen verfeinert. Extinktionskorrekturen wurden auf alle Verbindungen mittels SADABS angewandt. Eine Zusammenfassung der Daten befindet sich in Tabelle 9-2. Die Daten sind auf Anfrage abrufbar unter Nennung der CCDS Nummer 1418758 bzw. 1418759.

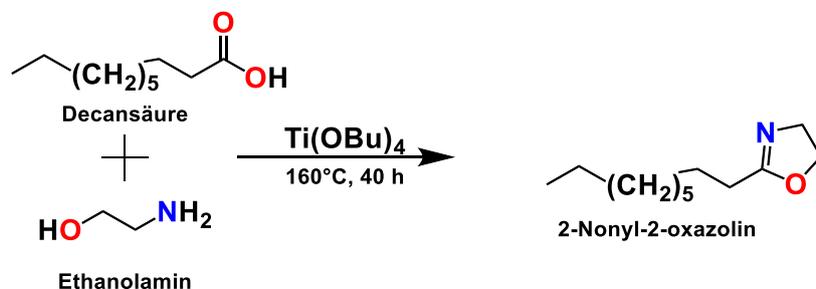
Tabelle 9-2: Röntgenographische Daten des EstOx und EstAA.

	EstOx	EstAA
Kristallform	Block	Block
Kristallfarbe	farblos	farblos
Summenformel	C ₇ H ₁₁ NO ₃	C ₆ H ₁₁ NO ₄
Molmasse [g/mol]	157,17	161,16
Kristallsystem	monoklin	monoklin
Raumgruppe	<i>P</i> 2 ₁	<i>P</i> 2 ₁ / <i>c</i>
a (Å)	5,547(2)	10,3132(8)
b (Å)	6,765(3)	9,0304(7)
c (Å)	9,993(4)	8,0012(7)
α (°)	90	90
β (°)	91,583(13)	96,688(5)
γ (°)	90	90
V (Å³)	374,9(3)	740,10(10)
ρ_{calc} (g·cm⁻³)	1,268	1,446
Z	2	4
F(0 0 0)	152	344
μ (Mo-K_α) (cm⁻¹)	0,102	0,122
Gemessene Reflexe	4559	1786
Unabh. Reflexe	1278	1786
R_{int}	0,0659	0,000
T_{min} / T_{max}	0,9690 / 0,9808	0,9574 / 0,9855
Verfeinerte Parameter	101	101
R₁^{a;b}, wR₂^{a;c}	0,0530; 0,1352	0,0630; 0,1432
a, b	0,0887; 0,0457	0,000; 2,2816
ρ (e·Å⁻³)	0,306; -0,219	0,362; -0,325

^a $I > 2\sigma(I)$; ^b $R_1 = \Sigma(|F_o| - |F_c|) / \Sigma|F_o|$; ^c $wR_2 = \{[\Sigma w(F_o^2 - F_c^2)^2] / \Sigma[w(F_o^2)^2]\}^{0.5}$; $w = 1/[\sigma^2(F_o^2) + (ap)^2 + bp]$; $p = (F_o^2 + 2F_c^2)/3$; a und b: freie Variablen.

9.3 Monomersynthesen / Synthese der Bis-Oxazoline

9.3.1 Synthese des 2-Nonyl-2-oxazolins

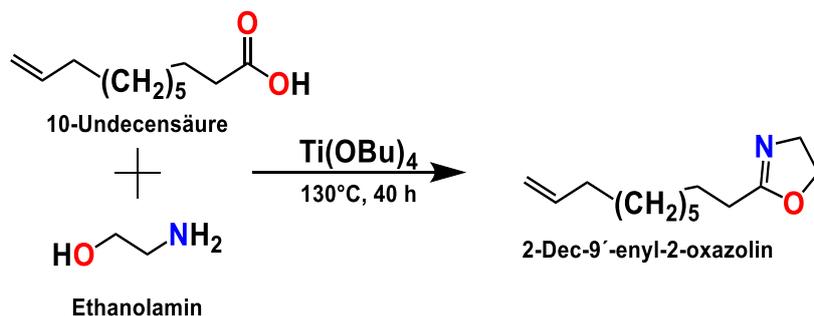


Schema 9-1. Synthese des 2-Nonyl-2-oxazolins.

Die Decansäure (100 g; 0,58 mol) wurde durch Erwärmen auf 40 °C aufgeschmolzen, ehe Ethanolamin (53,1 g; 0,87 mol) und Titan(IV)butoxid (2,00 g; 5,80 mmol) zugegeben wurden. Der Ansatz wurde unter Rückfluss auf 160 °C erhitzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde der Rückflusskühler entfernt und das Reaktionsgemisch weitere 24 h bei 160 °C gerührt, um das entstandene Wasser zu entfernen. Weitere Zugaben von Titan(IV)butoxid (2,00 g; 5,80 mmol) erfolgten nach 16 und 24 h. Nach Ende der Reaktion wurde das Gemisch fraktionell bei einem Druck < 2 mbar und einer Temperatur von 175 °C destilliert; das überschüssige Ethanolamin kondensierte bei einer Kopftemperatur von ca. 40 °C, das Produkt hingegen bei ca. 80-100 °C. Abschließend wurde das Produkt säulenchromatographisch mit Chloroform von letzten Verunreinigungen befreit (70 g; 61% Ausbeute).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,87 (3 H, t, ³J_{H,H} = 9,6 Hz, -CH₃), 1,25 (12 H, s, -CH₂-), 1,58–1,66 (2 H, m, -CH₂-CH₃), 2,25 (2 H, t, ³J_{H,H} = 7,9 Hz, -C(=)-CH₂-CH₂-), 3,81 (2 H, t, ³J_{H,H} = 9,4 Hz, -O-CH₂-CH₂-N=), 4,21 (2 H, t, ³J_{H,H} = 9,4 Hz, -O-CH₂-CH₂-N=).

9.3.2 Synthese des 2-Dec-9'-enyl-2-oxazolin

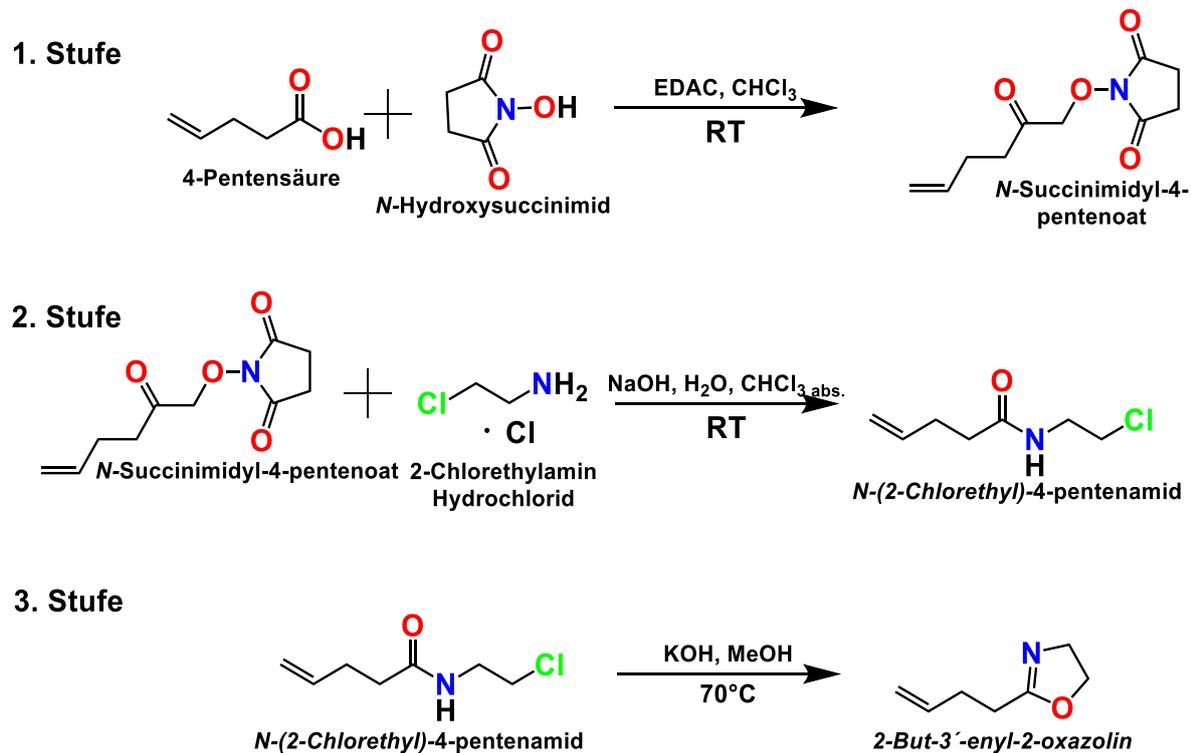


Schema 9-2: Synthese des 2-Dec-9'-enyl-2-oxazolin.

Die Synthese des Dc=Ox erfolgte analog zur Synthese des NonOx. 10-Undecensäure (100 mL; 92,1 g; 0,50 mol) wurde bei 40 °C aufgeschmolzen und mit Ethanolamin (45,3 g; 0,74 mol) und Titan(IV)butoxid (0,84 g; 2,5 mmol) unter Rückfluss bei 130 °C über Nacht gerührt. Danach wurde der Rückflusskühler entfernt und für weitere 24 h bei 130 °C gerührt, wodurch das gebildete Wasser aus dem Reaktionsgemisch entweichen konnte. Erneute Zugabe des Katalysators Titan(IV)butoxid (0,84 g; 2,5 mmol) erfolgte nach 16 und 20 h. Anschließend erfolgte die fraktionierte Destillation bei 175 °C und einem Druck < 2 mbar und eine säulenchromatographische Aufreinigung mit Chloroform als Laufmittel.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,40-1,20 (10 H, m, -CH₂-), 1,68-1,52 (2,02, 2 H, m, -CH₂-CH₂-CH₂-C(=)), 2,06-1,96 (2 H, m, -CH₂-CH₂-CH=), 2,24 (2 H, t, ³J_{H,H} = 7,5 Hz, -C(=)-CH₂-CH₂-), 3,79 (2 H, t, ³J_{H,H} = 9,3 Hz, -O-CH₂-CH₂-N=), 4,19 (2 H, t, ³J_{H,H} = 9,3 Hz, -O-CH₂-CH₂-N=), 5,00-4,86 (2 H, m, -CH=CH₂), 5,90-5,70 (1 H, m, -CH=CH₂).

9.3.3 Synthese des 2-But-3'-enyl-2-oxazolins



Schema 9-3: Dreischritt Synthese von 2-But-3'-enyl-2-oxazolin.

Die Darstellung des 2-But-3'-enyl-2-oxazolins erfolgt mittels dreistufiger Synthese. Im ersten Schritt, der Herstellung eines aktivierten Pentensäureesters, wurde 4-Pentensäure (32 g; 319,36 mmol) in trockenem CHCl_3 (800 mL) gelöst. Folgend wurden *N*-Hydroxysuccinimid (58,78 g; 509,88 mmol) und 1-(3-Dimethylpropyl)-3-ethylcarbodiimid Hydrochlorid (EDAC; 73,36 g; 383,24 mmol) zugegeben und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Anschließend wurde das organische Lösemittel am Rotationsverdampfer abgezogen und der Rückstand mit Diethylether und destilliertem Wasser mehrfach ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden vereint, über Na_2SO_4 getrocknet und schließlich das Lösemittel am Vakuum abgezogen. Nach Abkühlen verblieb ein weißer Feststoff (55,71 g; 88% Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,51-2,42 (2 H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 2,73-2,65 (2 H, t, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$), 2,81 (4 H, s, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-$), 5,16-5,02 (2 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,91-5,75 (1 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$).

In der zweiten Stufe, der Synthese des offenkettigen Pentenamids, wurde das gesamte Produkt aus Stufe 1 (55,71 g; 0,28 mol) in 700 mL trockenem CHCl_3 gelöst. Zeitgleich wurde eine wässrige Lösung aus 2-Chloroethylamin Hydrochlorid (65,55 g; 0,56 mol) und NaOH (22,66 g; 0,56 mol) in 600 mL H_2O bereitet, in welche die organische Phase langsam und unter ständigem Rühren innerhalb von 2 h eingetropft wurde. Das zweiphasige System wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, wobei die organische Phase dreimal mit destilliertem Wasser und die wässrige Phase dreimal mit CHCl_3 ausgeschüttelt wurde, ehe die organischen Phasen erneut vereint und über Na_2SO_4 getrocknet wurden. Das Lösemittel wurde im Vakuum erst am Rotationsverdampfer und dann an der Schlenkline abgezogen, wobei das Produkt als gelbliches Öl zurückblieb. (36,64 g; 75% Ausbeute)

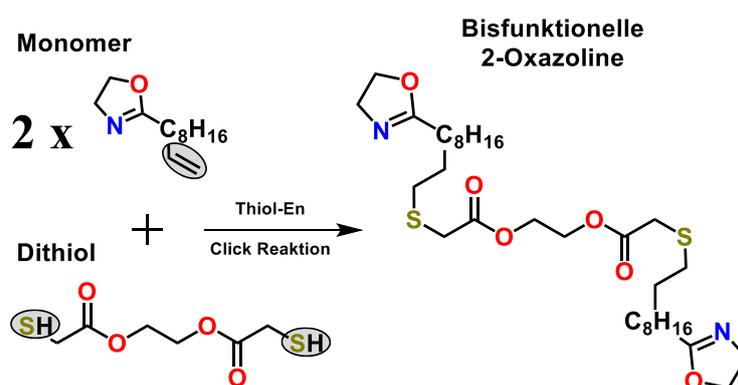
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,38-2,20 (4 H, m, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 3,58-3,42 (4 H, m, $\text{Cl}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$), 5,04-4,88 (2 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,82-5,66 (1 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 6,63 (0,78, 1 H, $-\text{NH}-$).

Stufe drei, der Ringschluss und damit die Herstellung des 2-But-3'-enyl-2-oxazolins, findet unter Stickstoffatmosphäre statt. Das gesamte Produkt aus Stufe 2 (36,64 g) wurde in Methanol (150 mL) gelöst und in einen ausgeheizten Dreihalskolben überführt. Zeitgleich wurde KOH (16 g; 0,28 mol) in Methanol (150 mL) gelöst und für 20 min mit N_2 entgast. Die KOH Lösung wurde schließlich langsam innerhalb 1 h zugetropft und das Reaktionsgemisch über Nacht unter Rückfluss bei 70 °C gerührt. Die Reaktion wurde durch Abkühlen auf RT gestoppt, ehe das gebildete KCl über eine Fritte abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde am Rotationsverdampfer eingedickt, bis weiteres KCl ausfiel, welches über Zellstoff und Watte abfiltriert wurde. Das Lösemittel wurde am Rotationsverdampfer vollständig abgezogen, ehe der Rückstand im Vakuum destilliert wurde. Das finale Produkt lag schließlich als farbloses Öl vor (12,28 g; 31 % Ausbeute).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,30-2,16 (4 H, s, $-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{}$), 3,67 (2,00, 2 H, t, $^3J_{\text{H,H}} = 9,3$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$), 4,07 (2 H, t, $^3J_{\text{H,H}} = 9,3$ Hz, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{}$), 5,00-4,80 (2 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$), 5,78-5,60 (1 H, m, $-\text{CH}=\text{CH}_2$).

9.3.4 Synthese der bisfunktionellen Oxazoline

Zur Synthese bisfunktioneller Oxazoline wurden jeweils zwei Äquivalente eines olefinischen Oxazolins (Bu=Ox bzw. Dc=Ox) mit jeweils einem Äquivalent eines Dithiols (GDMA bzw. DEG) in einer Thiol-En Klick Reaktion umgesetzt (**Schema 9-4**). Anhand des Beispiels der Reaktion von Dc=Ox mit GDMA werden die Reaktionsdetails beschrieben: Die Edukte wurden in Chloroform gelöst in einem 50 mL Kolben vorgelegt und bei 240 rpm gerührt. Ein Tropfen des Fotoinitiators TPO-L wurde hinzugefügt und nach weiterem Rühren von etwa 30 sec die Belichtung durch die UV-Lampe gestartet. Hierbei wurde eine Intensität von 5 W/cm² Intensität für 30 min gewählt. Nach Ende der Reaktion wurden die Lösemittelreste am Rotationsverdampfer abgezogen und das BisOx an der Schlenkline für 1 h getrocknet. Die Kontrolle des Umsatzes und der Reinheit geschah mittels ¹H-NMR Analyse.



Schema 9-4: Schema der Synthese eines bisfunktionellen 2-Oxazolins bestehend aus zwei Decenyl-Monomeren und einem GDMA Dithiol.

BDO (BisOx aus zwei Äquivalenten Bu=Ox und einem Äquivalent DEG):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,53-1,82 (8 H, m, 4 -CH₂-), 2,19-2,44 (4 H, m, 2 =C(-)-CH₂-CH₂-), 2,56 (4 H, t, ³J_{H-H} = 6,1 Hz, 2 -CH₂-CH₂-S-), 2,70 (4 H, t, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 2 -S-CH₂-CH₂-), 3,48-3,73 (8 H, m, 4 -O-CH₂-CH₂-), 3,81 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,22 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25,1, 27,5, 29,2, 31,4, 32,1, 54,3, 67,2, 70,3, 71,0.

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 550, 750, 912, 952, 985, 1042, 1103, 1170, 1218, 1291, 1352, 1436, 1664, 1732, 2911.

DDO (BisOx aus zwei Äquivalenten Dc=Ox und einem Äquivalent DEG):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,17-1,44 (24 H, m, 12 -CH₂-), 1,48-1,70 (8 H, m, 4 -CH₂-), 2,26 (4 H, t, ³J_{H-H} = 6,7 Hz, 2 =C(-)-CH₂-CH₂-), 2,53 (4 H, t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2 -CH₂-CH₂-S-), 2,70 (4 H, t, ³J_{H-H} = 7,0 Hz, 2 -S-CH₂-CH₂-), 3,54-3,70 (8 H, m, 4 -O-CH₂-CH₂-), 3,81 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,22 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25,9, 27,9, 28,8, 29,2, 29,4, 29,4, 29,8, 31,4, 32,6, 54,2, 67,2, 70,3, 71,0.

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 501, 550, 663, 750, 852, 914, 985, 1042, 1128, 1216, 1464, 1664, 1734, 2849, 2917.

BGO (BisOx aus zwei Äquivalenten Bu=Ox und einem Äquivalent GDMA):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,50-1,88 (8 H, m, 4 -CH₂-), 2,19-2,49 (4 H, m, 2 =C(-)-CH₂-CH₂-), 2,66 (4 H, t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2 -CH₂-CH₂-S-), 3,24 (4 H, s, 2 -S-CH₂-C(=O)-), 3,82 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,23 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,30-4,45 (4 H, m, 2 -O-CH₂-CH₂-).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25,0, 27,4, 28,4, 32,2, 33,4, 54,3, 62,7, 67,2.

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 418, 522, 550, 665, 748, 852, 952, 1044, 1122, 1263, 1438, 1662, 1732, 2940, 3291.

DGO (BisOx aus zwei Äquivalenten Dc=Ox und einem Äquivalent GDMA):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 1,19-1,44 (24 H, m, 12 -CH₂-), 1,50-1,69 (8 H, m, 4 -CH₂-), 2,25 (4 H, t, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, 2 =C(-)-CH₂-CH₂-), 2,62 (4 H, t, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, 2 -CH₂-CH₂-S-), 3,22 (4 H, s, 2 -S-CH₂-C(=O)-), 3,81 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,21 (4 H, t, ³J_{H-H} = 9,3 Hz, 2 -C=O-CH₂-CH₂-N=), 4,35 (4 H, s, 2 -O-CH₂-CH₂-).

¹³C-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 25,9, 28,0, 28,7, 28,9, 29,2, 29,2, 29,4, 29,4, 32,7, 33,4, 54,3, 62,7, 67,1.

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 424, 554, 699, 750, 954, 1042, 1171, 1211, 1293, 1379, 1554, 1664, 1734, 2850, 2919.

9.3.5 Synthese des EstOx

10 mL (0,13 Mol) 4-Chloro-4-oxobutanoat und 15,41 g (0,13 mol) Chlorethylamin Hydrochlorid wurden unter inerten Bedingungen in 130 mL DCM gelöst und auf 0 °C gekühlt. 41 mL Net_3 , gelöst in 20 mL DCM, wurden über 1 h tropfenweise zugegeben und die erhaltene Lösung wurde über Nacht gerührt. Danach wurde die organische Phase zweimal mit entionisiertem Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung extrahiert, bevor sie mit Na_2SO_4 getrocknet wurde. Dann wurde das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Hierbei konnten 17,40 g Zwischenprodukt gewonnen werden (69%, 0,09 mol). Zu diesem Intermediat wurden 9,537 g (1 eq) Na_2CO_3 zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht unter reduziertem Druck gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert und das Produkt durch Destillation isoliert (7,11 g, 48%, 0,063 mol). Das Produkt kristallisierte bei 6 °C.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2,55 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$), 2,64 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz), 3,67 (3 H, s), 3,78 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 9,3$ Hz), 4,21 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 9,3$ Hz).

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu = 2985, 2948, 2906, 2884, 1734, 1669, 1438, 1364, 1350, 1204, 1161, 657, 583$.

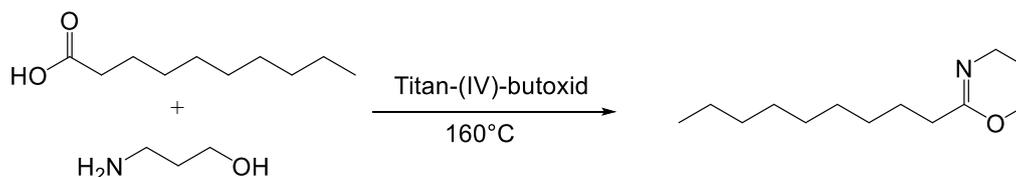
9.3.6 Synthese des EstAA

Eine Lösung von 0,5 g (0,0032 mol, 1 eq.) EstOx in 50 mL Methanol und 32 mL einer wässrigen NaOH-Lösung (0,1 M) wurden gemischt und für 1 h gerührt. Im Anschluss wurde das Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt. Das Rohprodukt wurde in Methanol gelöst und 0,0032 mol HCl (0,1 M) zugegeben. Nach 10 min Rühren unter Rückflussbedingungen wurde das Gemisch bei 6 °C über Nacht gelagert. Dann wurden die Lösemittel unter reduziertem Druck entfernt und 0,467 g des Produktes konnte durch Umkristallisation aus Ethanol erhalten (Ausbeute: 91%, 0,0029 mol).

$^1\text{H-NMR}$ (20 °C, CDCl_3 , 300 MHz): δ (ppm) = 2,50 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz), 2,66 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 6,5$ Hz), 3,34 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz), 4,38 (2 H, t, $^3J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz).

IR (ATR, cm^{-1}): $\nu = 3438, 2986, 2961, 2925, 2848, 2524, 1729, 1611, 1571, 1312, 1248, 1155, 1013, 957$.

9.3.7 Synthese des 2-Nonyl-2-oxazins



Schema 9-5. Synthese des 2-Nonyl-2-oxazins.

Decansäure (50 g / 250 mmol / 1eq), 2-Aminopropanol (33,2 g / 440mmol / 2eq) und Titan-(IV)-butoxid (2,0 g / 0,01 eq) werden gemischt und bei 160 °C auf Rückfluss gebracht. Nach 2 h wird noch einmal Titan-(IV)-butoxid (1,0 g) zugegeben und über Nacht (20 h) gerührt. Anschließend wird ein weiteres Mal Titan-(IV)-butoxid (1,0 g) zugegeben und weitere 2 h gerührt. Nach dem Abkühlen auf RT wird das Reaktionsgemisch mit 150 g vorgetrocknetem Molekularsieb 3 Å versetzt und das Monomer durch fraktionierte Destillation isoliert. Als Destillat wird eine klare, farblose Flüssigkeit erhalten. Ausbeute: 15,25 g (72 mmol), 29%.

¹H-NMR (20 °C, CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 (CHCl₃), 4,12 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N, ³J_{H-H} = 5,7 Hz), 3,34 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N, ³J_{H-H} = 5,7Hz), 1,83 (2H, p, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 2,09 (2H, t, -C₄H₆NO-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1,53 (2H, t, -C₄H₆NO-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 2,09 (2H, t, -C₄H₆NO-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃), 1,25 (12H, s, -C₄H₆NO-CH₂-CH₂-(CH₂)₆-CH₃).

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 2924, 2849, 1677, 1240, 1082.

9.3.8 Synthese des 2-Phenyl-2-oxazins

Die Synthese und Aufreinigung des 2-Phenyl-2-oxazins kann analog zu der des 2-Nonyl-2-oxazins durchgeführt werden.

¹H-NMR (20 °C, CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,26 (CHCl₃), 4,35 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N, ³J_{H-H} = 5,7 Hz), 3,61 (2H, t, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N, ³J_{H-H} = 5,7Hz), 1,97 (2H, p, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N), 7,88 (2H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N-C₆H₅), 7,38 (3H, m, -O-CH₂-CH₂-CH₂-N-C₆H₅).

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 2936, 1652, 1344, 1256, 1124, 750, 691.

9.4 Polymer- und Netzwerksynthesen

9.4.1 In-situ Synthese der Gelbibliothek

Die Zusammenstellung der Reaktionsgemischs erfolgte nach den Angaben in der Appendix (Tabelle 11-17 bis Tabelle 11-20) und wurde auf 1,8 g Gesamtmasse berechnet. Das molare Verhältnis Monomere:Initiator wurde auf 150:1 gesetzt, um so zu einer Kettenlänge von 150 Wiederholungseinheiten zu kommen. Das Gemisch aus Monomeren und Initiator wurde in 2 mL Chloroform gelöst, was (abhängig von der Zusammenstellung) einer Konzentration von etwa 4 M entspricht. Für alle Polymerisationen wurden die Randbedingungen von 140 °C und 45 min Polymerisationsdauer festgelegt. Im Anschluss wurden die Gele quantitativ aus den Mikrowellengefäßen auf eine Fritte überführt und mit Chloroform nachgewaschen. Die gewaschenen Gele wurden danach in 20 mL Szintillationsgefäße überführt, die mit Aluminiumfolie verschlossen wurde. Anschließend wurde das Lösemittel im Vakuumtrockenschrank bei 60 °C und angelegtem Vakuum entfernt. Nach 24 h wurden die Gele wurden erneut in ca. 15 mL Dichlormethan für weitere 24 h gequollen, ehe sie erneut abfiltriert, gewaschen und getrocknet wurden. Dieser Zyklus wurde insgesamt dreimal durchgeführt, ehe sie für die weiteren Quellstudien herangezogen wurden.

9.4.2 Synthese des $p(\text{NonOx})_{80}\text{-stat-}p(\text{Dc}^=\text{Ox})_{20}$ im Scale-Up

Für die Scale-Up-Synthese im Masterwave BTR wurden im Vorfeld ausreichende Mengen der Monomere hergestellt. Die ionische Flüssigkeit wurde von IoLiTec GmbH (Heilbronn, Deutschland) geliefert und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt. Für die Polymerisation im 1 Liter Reaktor wurde folgende Ansatzgröße herangezogen: 216 g NonOx, 57,6 g Dc⁼Ox, 4,54 g MeOTs und 475, 2 g HMIM BF₄. Nach Ende der Polymerisation bei 140 °C für 1,5 h wurde das ausgefallene Polymer quantitativ aus dem Reaktionsgefäß in einen Kolben überführt, über eine Glasfritte abfiltriert und mit Wasser nachgewaschen. Zur weiteren Aufreinigung des Polymers wurde dieses in 100 g Aliquote portioniert und mit 300 mL destilliertem Wasser versetzt. Dieses Gemisch wurde für 4 h am Ultraschallbad bei maximaler Pulsrate

mechanisch zerstoßen, im Anschluss für 2 h unter Rückfluss auf 120 °C erhitzt und wiederum 4 h im Ultraschallbad bei maximaler Pulsrate zerstoßen. Sämtliche wässrigen Phasen wurden gesammelt, mit der gewaschen ionischen Flüssigkeit vereint und am Rotationsverdampfer eingengt. Wasserreste wurden durch mehrstündige Trocknung an der Schlenkline entfernt.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 0,89 (240 H, m, -CH₃), 1,26 (1200 H, m, -CH₂-), 1,61 (160 H, m, -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,02 (40 H, m -C(=O)-CH₂-CH₂-CH₂-), 2,23 (200 H, m, -C(=O)-CH₂-CH₂-), 3,43 (400 H, m, -N-CH₂-CH₂-), 4,94 (40 H, m -CH₂-CH=CH₂), 5,81 (20 H, m, -CH₂-CH=CH₂).

IR (ATR, cm⁻¹): ν = 2921, 2852, 1641, 1463, 1430, 1182, 1160, 909, 772, 721.

9.4.3 Polymeranaloge Synthese eines mit Eosin B beladenen pEtOx₁₀₀-stat-pNonOx₅₀-stat-pBu^oOx₃₀ + GDMA Gels

Zur Synthese eines mit Eosin B beladenen Gels wurde im Vorfeld eine Stammlösung von Eosin B in Ethanol hergestellt. Hierzu wurden 75 mg Eosin B in 15 g Ethanol gelöst. Zur Synthese von 5 g Copolymer wurde folgende Ansatzgröße herangezogen: 2,11 g EtOx, 0,798 g NonOx, 2,10 g Bu^oOx und 0,040 g MeOTs. In der polymeranalogen Synthese wurden 2 g des getrockneten Copolymers zusammen mit 0,268 g Quervernetzer GDMA in 3 mL Chloroform gelöst. Sobald die gerührte Lösung homogen war, wurden 2 mL der Eosin B/EtOH Stammlösung zugesetzt, und erneut für 5 min gerührt. Schließlich erfolgte die Zugabe von einem Tropfen TPO-L und weiteres Rühren für 60 sec, ehe das Reaktionsgemisch in Stahlschablonen gegossen und die UV-Belichtung gestartet wurde.

9.5 Partielle säurekatalysierte Hydrolyse der Poly(2-oxazolin)e

2,5 g des zu hydrolysierenden Polymers wurden mit 10 mL einer 6 M HCl versetzt, in ein 20 mL Biotage-Reaktionsgefäß überführt und ohne die Verwendung eines Rührfisches bei 125 °C erhitzt. Die Reaktionszeiten waren in Vorversuchen ermittelt worden. Nach Ende der Reaktion wurde die überschüssige HCl am Rotationsverdampfer entfernt, das Polymer in Aceton suspendiert und für 15 min am Ultraschallbad mit maximaler Pulsrate beschallt. Das Produkt wurde über eine Glasfritte filtriert, mit Aceton gewaschen und an der Schlenkline getrocknet. Die Kontrolle des Hydrolysegrades und der Reinheit wurde per NMR Analyse durchgeführt.

9.6 Biozidtests

Die Tests zur Quantifizierung biozider Eigenschaften der PP Platten und der Komposite mit hydrolysiertem pOx, pOxa, und pDc=Ox- basierenden Copolymeren wurde von der HBICON GmbH (Bielefeld, Deutschland) durchgeführt. Die durchgeführten Experimente wurden in Übereinstimmung mit ISO 22196:2007 durchgeführt und beinhalteten Keimzahlbestimmungen der Mikroorganismen *C. albicans* ATCC 14053, *E. coli* ATCC 25922, *P. aeruginosa* ATCC 27853 und *S. aureus* ATCC 29213. Für jede Serie wurden drei Proben vermessen. Jede Probe wurde für 24 h bei einer Temperatur von 35 °C inkubiert, ehe die Proben mit steriler Kochsalzlösung gewaschen und die Anzahl der koloniebildenden Einheiten gezählt wurde. Der Durchschnittswert dieser Auszählung wurde für die Berechnung der logarithmischen Reduktionsfaktoren herangezogen (Formel 6). Die Ergebnisse wurden im Prüfbericht A1516252 zusammengefasst.

$$\text{Reduction} = -\log \left(\frac{\text{durchschnittliche KBE nach 24 h}}{\text{durchschnittliche KBE zu Anfang}} \right) \quad (6)$$

10 Referenzen

- [1] A.A. Moshfeghi, G.A. Peyman, Micro- and nanoparticulates, *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2005**, *57*, 2047–2052. doi:10.1016/j.addr.2005.09.006.
- [2] T. Hickey, D. Kreutzer, D.J. Burgess, F. Moussy, Dexamethasone/PLGA microspheres for continuous delivery of an anti-inflammatory drug for implantable medical devices, *Biomaterials.* **2002**, *23*, 1649–1656. doi:10.1016/S0142-9612(01)00291-5.
- [3] K.P. Luef, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Poly (hydroxy alkanooate) s in Medical Applications, *Chem. Biochem. Eng. Q.* **2015**, *29*, 25–36. doi:10.15255/CABEQ.2014.Original.
- [4] R.P. Garay, J.P. Labaune, Immunogenicity of Polyethylene Glycol (PEG), *Open Conf. Proc. J.* **2011**, *2*, 104–107. doi:10.2174/2210289201102010104.
- [5] E. Bergeron, D. Ouellette, S. Dubé, G. Beauchamp, Bowel preparation with polyethylene glycol electrolyte lavage solution is potentially hazardous in patients with carcinoma of the cardia: A case report, *Can. J. Surg.* **1997**, *40*, 456–458.
- [6] H.U. Marschall, F. Bartels, Life-threatening complications of nasogastric administration of polyethylene glycol-electrolyte solutions (Golytely) for bowel cleansing, *Gastrointest. Endosc.* **1998**, *47*, 408–410. doi:10.1016/S0016-5107(98)70229-9.
- [7] N.J. Ganson, S.J. Kelly, E. Scarlett, J.S. Sundy, M.S. Hershfield, Control of hyperuricemia in subjects with refractory gout, and induction of antibody against poly(ethylene glycol) (PEG), in a phase I trial of subcutaneous PEGylated urate oxidase., *Arthritis Res. Ther.* **2006**, *8*, R12. doi:10.1186/ar1861.
- [8] S. Chanprateep, Current trends in biodegradable polyhydroxyalkanoates., *J. Biosci. Bioeng.* **2010**, *110*, 621–32. doi:10.1016/j.jbiosc.2010.07.014.
- [9] V.R. De La Rosa, Poly(2-oxazoline)s as materials for biomedical applications, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2014**, *25*, 1211–1225. doi:10.1007/s10856-013-5034-y.
- [10] E. Rossegger, V. Schenk, F. Wiesbrock, Design Strategies for Functionalized Poly(2-oxazoline)s and Derived Materials, *Polymers (Basel).* **2013**, *5*, 956–1011. doi:10.3390/polym5030956.
- [11] J.C. Mol, Application of olefin metathesis in oleochemistry: an example of green chemistry, *Green Chem.* **2002**, *4*, 5–13. doi:10.1039/b109896a.
- [12] M. Van der Steen, C. V Stevens, Undecylenic acid: a valuable and physiologically active renewable building block from castor oil., *ChemSusChem.* **2009**, *2*, 692–713. doi:10.1002/cssc.200900075.

- [13] S. Cesana, J. Auernheimer, R. Jordan, H. Kessler, O. Nuyken, First Poly(2-oxazoline)s with Pendant Amino Groups, *Macromol. Chem. Phys.* **2006**, *207*, 183–192. doi:10.1002/macp.200500495.
- [14] A. Gress, A. Vo, H. Schlaad, R. V June, V. Re, M. Recci, V. August, Thio-Click Modification of Poly [2- (3-butenyl) -2-oxazoline], *Macromolecules*. **2007**, *40*, 7928–7933.
- [15] R. Luxenhofer, R. Jordan, Click Chemistry with Poly(2-oxazoline)s, *Macromolecules*. **2006**, *39*, 3509–3516. doi:10.1021/ma052515m.
- [16] M.T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, Amphiphilic polymer supports for the asymmetric hydrogenation of amino acid precursors in water, *Chem. - A Eur. J.* **2003**, *9*, 3228–3234. doi:10.1002/chem.200304729.
- [17] S. Gabriel, Zur Kenntniss des Bromäthylamins, *Berichte Der Dtsch. Chem. Gesellschaft.* **1889**, *22*, 1139–1154.
- [18] H. Witte, W. Seeliger, Cyclische Imidsaureester aus Nitrilen und Aminoalkoholen, *Liebigs Ann. Chem.* **1974**, *1974*, 996–1009.
- [19] H.-J. Krause, P. Neumann, Verfahren zur Herstellung von 2-Alkyl- bzw. 2-Alkenyl- oxazolinen, 0315856B1, **1995**,.
- [20] T.R. Dargaville, K. Lava, B. Verbraeken, R. Hoogenboom, Unexpected Switching of the Fotogelation Chemistry When Cross- Linking Poly (2-oxazoline) Copolymers, *Macromolecules*. **2016**, *49*, 2–11. doi:10.1021/acs.macromol.6b00167.
- [21] T. Kagiya, S. Narisawa, M. Taneo, K. Fukui, Ring-Opening Polymerization of 2-Substituted 2-Oxazolines, *Polym. Lett.* **1966**, *4*, 441–445.
- [22] D.A. Tomalia, P. Sheetz, Homopolymerization of 2-Alkyl- and 2-Aryl-2-Oxazolines, *J. Polym. Sci. Part A-1.* **1966**, *4*, 2253–2265.
- [23] T.G. Bassiri, A. Levy, M. Litt, Polymerization of Cyclic Imino Ethers. I. Oxazolines, *Polym. Lett.* **1967**, *5*, 871–879.
- [24] W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, H. Hellmann, Recent Syntheses and Reactions of Cyclic Imidic Esters, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 875–888.
- [25] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, C.H. Abeln, U.S. Schubert, Single-Mode Microwave Ovens as New Reaction Devices: Accelerating the Living Polymerization of 2-Ethyl-2-Oxazoline, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 1895–1899. doi:10.1002/marc.200400369.
- [26] S. Sinnwell, H. Ritter, Microwave Accelerated Polymerization of 2-Phenyl-2-oxazoline, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 160–163. doi:10.1002/marc.200400477.

- [27] R. Hoogenboom, M. a. M. Leenen, F. Wiesbrock, U.S. Schubert, Microwave Accelerated Polymerization of 2-Phenyl-2-oxazoline: Microwave or Temperature Effects?, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, 26, 1773–1778. doi:10.1002/marc.200500370.
- [28] R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, H.M.L. Thijs, B.M. van Lankvelt, U.S. Schubert, Microwave-assisted synthesis and properties of a series of poly(2-alkyl-2-oxazoline)s, *Des. Monomers Polym.* **2005**, 8, 659–671. doi:10.1163/156855505774597704.
- [29] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M. a M. Leenen, M. a R. Meier, U.S. Schubert, Accelerating the living polymerization of 2-nonyl-2-oxazoline by implementing a microwave synthesizer into a high-throughput experimentation workflow., *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 10–3. doi:10.1021/cc049846f.
- [30] M. Glassner, D.R. D'hooge, J. Young Park, P.H.M. Van Steenberge, B.D. Monnery, M.-F. Reyniers, R. Hoogenboom, Systematic investigation of alkyl sulfonate initiators for the cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines revealing optimal combinations of monomers and initiators, *Eur. Polym. J.* **2015**, 65, 298–304. doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.01.019.
- [31] F. Hu, S. Xie, L. Jiang, Z. Shen, Living cationic ring-opening polymerization of 2-oxazolines initiated by rare-earth metal triflates, *RSC Adv.* **2014**, 4, 59917–59926. doi:10.1039/C4RA11404C.
- [32] T. Bodner, L. Ellmaier, V. Schenk, J. Albering, F. Wiesbrock, Delocalized π -electrons in 2-oxazoline rings resulting in negatively charged nitrogen atoms: revealing the selectivity during the initiation of cationic ring-opening polymerizations, *Polym. Int.* **2011**, 60, 1173–1179. doi:10.1002/pi.3126.
- [33] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. Leenen, S.F.G.M. Van Nispen, M. Van Der Loop, C.H. Abeln, A.M.J. Van Den Berg, U.S. Schubert, Microwave-Assisted Synthesis of a 4 2 - Membered Library of Diblock Copoly (2-oxazoline) s and Chain-Extended Homo Poly (2-oxazoline) s and Their Thermal Characterization, *Macromolecules.* **2005**, 38, 7957–7966.
- [34] J.M. Kranenburg, C.A. Tweedie, R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, H.M.L. Thijs, C.E. Hendriks, K.J. Van Vliet, U.S. Schubert, Elastic moduli for a diblock copoly(2-oxazoline) library obtained by high-throughput screening, *J. Mater. Chem.* **2007**, 17, 2713–2721. doi:10.1039/B701945A.
- [35] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, H. Huang, M. a. M. Leenen, H.M.L. Thijs, S.F.G.M. van Nispen, M. van der Loop, C.-A. Fustin, A.M. Jonas, J.-F. Gohy, U.S. Schubert, Microwave-Assisted Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Oxazolines: A Powerful Method for the Synthesis of Amphiphilic Triblock Copolymers, *Macromolecules.* **2006**, 39, 4719–4725. doi:10.1021/ma060952a.
- [36] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M.A.M. Leenen, H.M.L. Thijs, H. Huang, C.-A. Fustin, P. Guillet, J.-F. Gohy, U.S. Schubert, Synthesis and Aqueous Micellization of Amphiphilic Tetrablock Ter- and Quarterpoly(2-oxazoline)s, *Macromolecules.* **2007**, 40, 2837–2843.

- doi:10.1021/ma062725e.
- [37] M.W.M. Fijten, J.M. Kranenburg, H.M.L. Thijs, R.M. Paulus, B.M. Van Lankvelt, J. De Hullu, M. Springintveld, D.J.G. Thielen, C.A. Tweedie, R. Hoogenboom, K.J. Van Vliet, U.S. Schubert, F. V Jena, R. V March, V. Re, M. Recei, V. June, Synthesis and Structure - Property Relationships of Random and Block Copolymers: A Direct Comparison for Copoly (2-oxazoline) s, **2007**, 5879–5886.
- [38] S. Wijnans, B.-J. de Gans, F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Characterization of a Poly(2-oxazoline) Library by High-Throughput, Automated Contact-Angle Measurements and Surface-Energy Calculations, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, 25, 1958–1962. doi:10.1002/marc.200400408.
- [39] S. Hoeppener, F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, H.M.L. Thijs, U.S. Schubert, MorFologies of Spin-Coated Films of a Library of Diblock Copoly(2-oxazoline)s and Their Correlation to the Corresponding Surface Energies, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 405–411. doi:10.1002/marc.200500863.
- [40] K. Kempe, S. Jacobs, H.M.L. Lambermont-Thijs, M.M.W.M. Fijten, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Rational Design of an Amorfous Poly(2-oxazoline) with a Low Glass-Transition Temperature: Monomer Synthesis, Copolymerization, and Properties, *Macromolecules.* **2010**, 43, 4098–4104. doi:10.1021/ma9028536.
- [41] K. Kempe, E.F.-J. Rettler, R.M. Paulus, A. Kuse, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, A systematic investigation of the effect of side chain branching on the glass transition temperature and mechanical properties of aliphatic (co-)poly(2-oxazoline)s, *Polymer (Guildf).* **2013**, 54, 2036–2042. doi:10.1016/j.polymer.2013.01.016.
- [42] R. Hoogenboom, H.M.L. Thijs, M.W.M. Fijten, U.S. Schubert, Synthesis, characterization, and cross-linking of a library of statistical copolymers based on 2-“soy alkyl”-2-oxazoline and 2-ethyl-2-oxazoline, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.* **2007**, 45, 5371–5379. doi:10.1002/pola.22340.
- [43] H.M.L. Lambermont-Thijs, M.W.M. Fijten, A.J. Van Der Linden, B.M. Van Lankvelt, M.M. Bloksma, U.S. Schubert, R. Hoogenboom, Efficient cationic ring-opening polymerization of diverse cyclic imino ethers: Unexpected copolymerization behavior, *Macromolecules.* **2011**, 44, 4320–4325. doi:10.1021/ma200426y.
- [44] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M. a. M. Leenen, M. van der Loop, S.F.G.M. van Nispen, U.S. Schubert, Kinetic Investigations on Microwave-Assisted Statistical Terpolymerizations of 2-Oxazoline Monomers, *Aust. J. Chem.* **2007**, 60, 656. doi:10.1071/CH07150.
- [45] R. Hoogenboom, H.M.L. Thijs, M.W.M. Fijten, B.M.V.A.N. Lankvelt, U.S. Schubert, One-Pot Synthesis of 2-Phenyl-2-oxazoline-Containing Quasi-Diblock Copoly (2-oxazoline) s under Microwave Irradiation, **2006**, 416–422. doi:10.1002/pola.

- [46] H.M.L. Lambermont-thijs, M.J.H.C. Jochems, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Synthesis and Properties of Gradient Copolymers Based on 2-Phenyl-2-oxazoline and 2-Nonyl-2-oxazoline, **2009**, 6433–6440. doi:10.1002/pola.
- [47] H.C. Kolb, M.G. Finn, K.B. Sharpless, Click Chemistry: Diverse Chemical Function from a Few Good Reactions, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021. doi:10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
- [48] K. Kempe, A. Vollrath, H.W. Schaefer, T.G. Poehlmann, C. Biskup, R. Hoogenboom, S. Hornig, U.S. Schubert, Multifunctional Poly(2-oxazoline) Nanoparticles for Biological Applications., *Macromol. Rapid Commun.* **2010**, *31*, 1869–73. doi:10.1002/marc.201000283.
- [49] K. Kempe, T. Neuwirth, J. Czaplewska, M. Gottschaldt, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Poly(2-oxazoline) glycopolymers with tunable LCST behavior, *Polym. Chem.* **2011**, *2*, 1737. doi:10.1039/c1py00099c.
- [50] H. Huang, R. Hoogenboom, M.A.M. Leenen, P. Guillet, A.M. Jonas, U.S. Schubert, J.F. Gohy, Solvent-induced morphological transition in core-cross-linked block copolymer micelles, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3784–3788. doi:10.1021/ja057762k.
- [51] B.L. Farrugia, K. Kempe, U.S. Schubert, R. Hoogenboom, T.R. Dargaville, Poly(2-oxazoline) hydrogels for controlled fibroblast attachment, *Biomacromolecules.* **2013**,. doi:10.1021/bm400518h.
- [52] A.M. Kelly, A. Hecke, B. Wirnsberger, F. Wiesbrock, Synthesis of poly(2-oxazoline)-based hydrogels with tailor-made swelling degrees capable of stimuli-triggered compound release., *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 1815–9. doi:10.1002/marc.201100409.
- [53] T. Li, H. Tang, P. Wu, Structural investigation of thermo-responsive poly(2-isopropyl-2-oxazoline) hydrogel across the volume phase transition., *Soft Matter.* **2015**, *11*, 1911–8. doi:10.1039/c4sm02812k.
- [54] T.R. Dargaville, R. Forster, B.L. Farrugia, K. Kempe, L. Voorhaar, U.S. Schubert, R. Hoogenboom, Poly(2-oxazoline) hydrogel monoliths via thiol-ene coupling., *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1695–700. doi:10.1002/marc.201200249.
- [55] T.R. Dargaville, B.G. Hollier, A. Shokoohmand, R. Hoogenboom, Poly(2-oxazoline) hydrogels as next generation three-dimensional cell supports, *Cell Adhes. Migr.* **2014**, *8*, 88–93. doi:10.4161/cam.28205.
- [56] V. Schenk, E. Rossegger, C. Ebner, F. Bangerl, K. Reichmann, B. Hoffmann, M. Höpfner, F. Wiesbrock, RGD-Functionalization of Poly(2-oxazoline)-Based Networks for Enhanced Adhesion to Cancer Cells, *Polymers (Basel).* **2014**, *6*, 264–279. doi:10.3390/polym6020264.
- [57] L. Tauhardt, K. Kempe, K. Knop, E. Altuntaş, M. Jäger, S. Schubert, D. Fischer, U.S. Schubert, Linear Polyethyleneimine: Optimized Synthesis and Characterization - On the Way to

- “Pharmagrade” Batches, *Macromol. Chem. Phys.* **2011**, n/a–n/a. doi:10.1002/macp.201100190.
- [58] V.R. de la Rosa, E. Bauwens, B.D. Monnery, B.G. De Geest, R. Hoogenboom, Fast and accurate partial hydrolysis of poly(2-ethyl-2-oxazoline) into tailored linear polyethylenimine copolymers, *Polym. Chem.* **2014**, 5, 4957. doi:10.1039/C4PY00355A.
- [59] H.P.C. Van Kuringen, J. Lenoir, E. Adriaens, J. Bender, B.G. De Geest, R. Hoogenboom, Partial hydrolysis of poly(2-ethyl-2-oxazoline) and potential implications for biomedical applications?, *Macromol. Biosci.* **2012**, 12, 1114–23. doi:10.1002/mabi.201200080.
- [60] H.M.L. Lambermont-Thijs, J.P.A. Heuts, S. Hoepfener, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Selective partial hydrolysis of amphiphilic copoly(2-oxazoline)s as basis for temperature and pH responsive micelles, *Polym. Chem.* **2011**, 2, 313–322. doi:10.1039/C0PY00052C.
- [61] Das Europäische Parlament und der Rat der europäischen Union, Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten, *Amtsblatt Der Eur. Union.* **2012**, L 167,.
- [62] M.P. Jevons, “Celbenin”- Resistant Staphylococci., *Br. Med. J.* **1961**, 1, 124–125. doi:10.1136/bmj.1.5219.124-a.
- [63] S. Cosgrove, G. Sakoulas, E. Perencevich, M. Schwaber, A. Karchmer, Y. Carmeli, Comparison of Mortality Associated with Methicillin Resistant and Methicillin Susceptible Staphylococcus aureus Bacteremia: A Meta-analysis, *Clin. Infect. Dis.* **2003**, 36, 53–59. doi:doi:10.1086/345476.
- [64] C.J. Waschinski, J.C. Tiller, Poly(oxazoline)s with telechelic antimicrobial functions, *Biomacromolecules.* **2005**, 6, 235–243. doi:10.1021/bm049553i.
- [65] C.J. Waschinski, S. Barnert, A. Theobald, R. Schubert, F. Kleinschmidt, A. Hoffmann, K. Saalwächter, J.C. Tiller, Insights in the antibacterial action of poly(methyloxazoline)s with a biocidal end group and varying satellite groups, *Biomacromolecules.* **2008**, 9, 1764–1771. doi:10.1021/bm7013944.
- [66] A.M. Kelly, V. Kaltenhauser, I. Mühlbacher, K. Rametsteiner, H. Kren, C. Slugovc, F. Stelzer, F. Wiesbrock, Poly(2-oxazoline)-derived contact biocides: contributions to the understanding of antimicrobial activity., *Macromol. Biosci.* **2013**, 13, 116–25. doi:10.1002/mabi.201200240.
- [67] J. Folkman, D.M. Long, R. Rosenbaum, Silicone Rubber: A New Diffusion Property Useful for General Anesthesia, *Rubber Chem. Technol.* **1967**, 40, 928–931. doi:10.5254/1.3539107.
- [68] A. Zaffaroni, Bandage for the administration of drug by controlled metering through microporous materials, **1974**,. <https://www.google.com/patents/US3797494>.

- [69] A.S. Hoffman, The origins and evolution of “controlled” drug delivery systems, *J. Control. Release*. **2008**, *132*, 153–163. doi:10.1016/j.jconrel.2008.08.012.
- [70] J. Kopeček, J. Yang, Hydrogels as smart biomaterials, *Polym. Int.* **2007**, *56*, 1078–1098. doi:10.1002/pi.2253.
- [71] N. Annabi, A. Tamayol, J.A. Uquillas, M. Akbari, L.E. Bertassoni, C. Cha, G. Camci-Unal, M.R. Dokmeci, N.A. Peppas, A. Khademhosseini, 25th anniversary article: Rational design and applications of hydrogels in regenerative medicine, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 85–124. doi:10.1002/adma.201303233.
- [72] J.M. Saul, D.F. Williams, Hydrogels in Regenerative Medicine, *Handb. Polym. Appl. Med. Med. Devices*. **2013**, 279–302. doi:10.1016/B978-0-323-22805-3.00012-8.
- [73] C.C. Lin, K.S. Anseth, PEG hydrogels for the controlled release of biomolecules in regenerative medicine, *Pharm. Res.* **2009**, *26*, 631–643. doi:10.1007/s11095-008-9801-2.
- [74] C.H. Evans, Hydrogel contact lens, **1980**,. <https://www.google.com/patents/US4199231>.
- [75] J.L. Drury, D.J. Mooney, Hydrogels for tissue engineering: Scaffold design variables and applications, *Biomaterials*. **2003**, *24*, 4337–4351. doi:10.1016/S0142-9612(03)00340-5.
- [76] A.J. Coury, A.S. Sawhney, J.A. Hubbell, C.M. Philbrook, Hemostatic tissue sealants, **2000**,. <https://www.google.com/patents/US6162241>.
- [77] N.J. Einerson, K.R. Stevens, W.J. Kao, Synthesis and physicochemical analysis of gelatin-based hydrogels for drug carrier matrices, *Biomaterials*. **2003**, *24*, 509–523. doi:10.1016/S0142-9612(02)00369-1.
- [78] K.A. V Zubris, Y.L. Colson, M.W. Grinstaff, Hydrogels as intracellular depots for drug delivery, *Mol. Pharm.* **2012**, *9*, 196–200. doi:10.1021/mp200367s.
- [79] B. Sun, M.S. Taha, B. Ramsey, S. Torregrosa-Allen, B.D. Elzey, Y. Yeo, Intraperitoneal chemotherapy of ovarian cancer by hydrogel depot of paclitaxel nanocrystals, *J. Control. Release*. **2016**, *235*, 91–98. doi:10.1016/j.jconrel.2016.05.056.
- [80] R. Luxenhofer, Y. Han, A. Schulz, J. Tong, Z. He, A. V Kabanov, R. Jordan, Poly(2-oxazoline)s as polymer therapeutics., *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1613–31. doi:10.1002/marc.201200354.
- [81] P. Farkaš, J. Korcová, J. Kronek, S. Bystrický, Preparation of synthetic polyoxazoline based carrier and *Vibrio cholerae* O-specific polysaccharide conjugate vaccine, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 795–799. doi:10.1016/j.ejmech.2009.11.002.
- [82] O. Onaca, R. Enea, D.W. Hughes, W. Meier, Stimuli-responsive polymersomes as nanocarriers for drug and gene delivery, *Macromol. Biosci.* **2009**, *9*, 129–139. doi:10.1002/mabi.200800248.

- [83] R. Stoenescu, W. Meier, Asymmetric Membranes from Amphiphilic ABC Triblock Copolymers, *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2004**, *417*, 185–191. doi:10.1080/15421400490478812.
- [84] R. Stoenescu, A. Graff, W. Meier, Asymmetric ABC-triblock copolymer membranes induce a directed insertion of membrane proteins, *Macromol. Biosci.* **2004**, *4*, 930–935. doi:10.1002/mabi.200400065.
- [85] M. Kumar, M. Grzelakowski, J. Zilles, M. Clark, W. Meier, Highly permeable polymeric membranes based on the incorporation of the functional water channel protein Aquaporin Z, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2007**, *104*, 20719–20724. doi:10.1073/pnas.0708762104.
- [86] A. Taubert, A. Napoli, W. Meier, Self-assembly of reactive amphiphilic block copolymers as mimetics for biological membranes, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 598–603. doi:10.1016/j.cbpa.2004.09.008.
- [87] W. Meier, C. Nardin, M. Winterhalter, Reconstitution of channel proteins in (Polymerized) ABA triblock copolymer membranes, *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2000**, *39*, 4599–4602. doi:10.1002/1521-3773(20001215)39:24<4599::AID-ANIE4599>3.0.CO;2-Y.
- [88] C. Nardin, T. Hirt, J. Leukel, W. Meier, Polymerized ABA triblock copolymer vesicles, *Langmuir.* **2000**, *16*, 1035–1041.
- [89] N. Ben-Haim, P. Broz, S. Marsch, W. Meier, P. Hunziker, Cell-specific integration of artificial organelles based on functionalized polymer vesicles, *Nano Lett.* **2008**, *8*, 1368–1373. doi:10.1021/nl080105g.
- [90] P. Broz, N. Ben-Haim, M. Grzelakowski, S. Marsch, W. Meier, P. Hunziker, Inhibition of macrophage phagocytotic activity by a receptor-targeted polymer vesicle-based drug delivery formulation of pravastatin., *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2008**, *51*, 246–52. doi:10.1097/FJC.0b013e3181624aed.
- [91] A.M. Kelly, F. Wiesbrock, Strategies for the synthesis of poly(2-oxazoline)-based hydrogels., *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 1632–47. doi:10.1002/marc.201200333.
- [92] S. Moon, J. Kim, Chemistry of Photolithographic imaging materials based on the chemical amplification concept, *J. Fotochem. Fotobiol. C Fotochem. Rev.* **2008**, *8*, 157–173. doi:10.1016/j.jFotochemrev.2007.12.001.
- [93] J. Marqués-Hueso, R. Abargues, J.L. Valdés, J.P. Martínez-Pastor, Ag and Au/DNQ-novolac nanocomposites patternable by ultraviolet lithography: a fast route to plasmonic sensor microfabrication, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 7436. doi:10.1039/c0jm01226b.
- [94] N.H. Ultrathick, M. Staab, F. Greiner, M. Schlosser, H.F. Schlaak, JMEMS Letters Photoresist for Microelectroplating, **2011**, *20*, 794–796.
- [95] C.A. Mack, Field Guide to Optical Lithography, SPIE Press, **2006**,.

- [96] J.M. Havard, S.-Y. Shim, J.M.J. Fréchet, Q. Lin, D.R. Medeiros, C.G. Willson, J.D. Byers, Design of Fotoresists with Reduced Environmental Impact. 1. Water-Soluble Resists Based on Foto-Cross-Linking of Poly(vinyl alcohol), *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 719–725. doi:10.1021/cm980603y.
- [97] V. Schenk, L. Ellmaier, E. Rossegger, M. Edler, T. Griesser, G. Weidinger, F. Wiesbrock, Water-developable poly(2-oxazoline)-based negative Fotoresists., *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 396–400. doi:10.1002/marc.201100717.
- [98] M. Fimberger, A. Behrendt, G. Jakopic, F. Stelzer, V. Kumbaraci, F. Wiesbrock, Modification Pathways for Copoly(2-oxazoline)s Enabling Their Application as Antireflective Coatings in Fotolithography, *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, *37*, 233–238. doi:10.1002/marc.201500589.
- [99] F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, M. a. M. Leenen, M. a. R. Meier, U.S. Schubert, Investigation of the Living Cationic Ring-Opening Polymerization of 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Nonyl-, and 2-Phenyl-2-oxazoline in a Single-Mode Microwave Reactor †, *Macromolecules.* **2005**, *38*, 5025–5034. doi:10.1021/ma0474170.
- [100] R. Luxenhofer, M. Bezen, R. Jordan, Kinetic Investigations on the Polymerization of 2-Oxazolines Using Pluritriflate Initiators, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 1509–1513. doi:10.1002/marc.200800293.
- [101] R. Hoogenboom, M.W.M. Fijten, G. Kickelbick, U.S. Schubert, Synthesis and crystal structures of multifunctional tosylates as basis for star-shaped poly(2-ethyl-2-oxazoline)s, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 773–783. doi:10.3762/bjoc.6.96.
- [102] SHELXS-97, Programm for structure solution; University of Göttingen: Göttingen, Deutschland, **1997**,.
- [103] SHELXL-97, Program for crystal structure analysis, University of Göttingen: Göttingen, Deutschland, **1997**,.
- [104] A.L. Spek, Single-crystal structure validation with the program PLATON, *J. Appl. Crystallogr.* **2003**, *36*, 7–13. doi:10.1107/S0021889802022112.
- [105] C.K. Johnson, ORTEP 11, Report ORNL-5138, *Oak Ridge Natl. Lab. Oak Ridge, Tennessee.* **1976**,.
- [106] T.L. Cottrell, *The Strength of Chemical Bonds*, 2nd edit, **1958**,.
- [107] S.W. Benson, III - Bond energies, *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502. doi:10.1021/ed042p502.
- [108] M. Kállay, Z. Rolik, I. Ladjánszki, L. Szegedy, B. Ladóczki, J. Csontos, B. Kornis, MRCC, a quantum chemical program suite, *See Also Z. Rolik M. Kállay, J. Chem. Phys.* **2011**, *135*, 104111.
- [109] Z. Rolik, L. Szegedy, I. Ladjánszki, B. Ladóczki, M. Kállay, An efficient linear-scaling CCSD(T)

- method based on local natural orbitals, *J. Chem. Phys.* **2013**, *139*, 0–17. doi:10.1063/1.4819401.
- [110] R.S. Mulliken, Electronic Population Analysis on LCAO-MO Molecular Wave Functions. IV. Bonding and Antibonding in LCAO and Valence-Bond Theories, *J. Chem. Phys.* **1955**, *23*, 1833. doi:10.1063/1.1740588.
- [111] I. Mayer, Charge, bond order and valence in the AB initio SCF theory, *Chem. Phys. Lett.* **1983**, *97*, 270–274. doi:10.1016/0009-2614(83)80005-0.
- [112] T.H. Dunning Jr, Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen, *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 1007. doi:10.1063/1.456153.
- [113] F. Weigend, Hartree–Fock exchange fitting basis sets for H to Rn, *J. Comput. Chem.* **2008**, *29*, 167–175. doi:10.1002/jcc.20702.
- [114] M. Fimberger, K. Luef, C. Payerl, R. Fischer, F. Stelzer, M. Kállay, F. Wiesbrock, The π -Electron Delocalization in 2-Oxazolines Revisited: Quantification and Comparison with Its Analogue in Esters, *Materials (Basel)*. **2015**, *8*, 5385–5397. doi:10.3390/ma8085249.
- [115] R.D. Stewart, T.N. Fisher, M.J. Hosko, J.E. Peterson, E.D. Baretta, H.C. Dodd, Experimental Human Exposure to Methylene Chloride, *Arch. Environ. Heal. An Int. J.* **1972**, *25*, 342–348. doi:10.1080/00039896.1972.10666184.
- [116] D.F. Callen, C.R. Wolf, R.M. Philpot, Cytochrome P-450 mediated genetic activity and cytotoxicity of seven halogenated aliphatic hydrocarbons in *Saccharomyces cerevisiae*, *Mutat. Res. Toxicol.* **1980**, *77*, 55–63. doi:10.1016/0165-1218(80)90120-2.
- [117] T. Green, Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment., *Hum. Exp. Toxicol.* **1997**, *16*, 3–13.
- [118] M. Bouhadid, C. Thevenot, F. Ehrenfeld, N. Redon, J. Desbrieres, B. Grassl, S. Reynaud, Polyaniline Composites for Chemical Sensors and Release Devices, *Sens. Lett.* **2008**, *6*, 548–557. doi:10.1166/Sl.2008.428.
- [119] Y. Li, T. Tanaka, Kinetics of swelling and shrinking of gels, *J. Chem. Phys.* **1990**, *92*, 1365. doi:10.1063/1.458148.
- [120] J.Y. Kim, S.U. Hong, J. Won, Y.S. Kang, Molecular Model and Analysis of Glass Transition Temperatures for Polymer - Diluent - Salt Systems, **2000**, 3161–3165. doi:10.1021/ma991792o.
- [121] M. Ishiyama, H. Tominaga, M. Shiga, K. Sasamoto, Y. Ohkura, K. Ueno, A combined assay of cell viability and in vitro cytotoxicity with a highly water-soluble tetrazolium salt, neutral red and crystal violet., *Biol. Pharm. Bull.* **1996**, *19*, 1518–1520. doi:10.1248/bpb.19.1518.
- [122] P. He, R. Antoine, P.F. Brevet, H.H. Girault, Optical Surface Second Harmonic Generation

- Study of the Two Acid / Base Equilibria of Eosin B at the Air / Water Interface, **1997**, *1*, 4428–4434.
- [123] A.A. Waheed, P.D. Gupta, Estimation of protein using eosin B dye., *Anal. Biochem.* **1996**, *233*, 249–52. doi:10.1006/abio.1996.0037.
- [124] a a Waheed, K.S. Rao, P.D. Gupta, Mechanism of dye binding in the protein assay using eosin dyes., *Anal. Biochem.* **2000**, *287*, 73–79. doi:10.1006/abio.2000.4793.
- [125] K.M. Massimine, M.T. McIntosh, L.T. Doan, C.E. Atreya, S. Gromer, W. Sirawaraporn, D.A. Elliott, K.A. Joiner, R.H. Schirmer, K.S. Anderson, Eosin B as a novel antimalarial agent for drug-resistant Plasmodium falciparum, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2006**, *50*, 3132–3141. doi:10.1128/AAC.00621-06.
- [126] M. Kietzmann, H. Schwab, H. Pichler, M. Ivancic, O. May, R.G.M. Luiten, Preparation of an esterase, **2016**,. <https://www.google.com/patents/US9309503>.
- [127] M. Hermann, M.U. Kietzmann, M. Ivančić, C. Zenzmaier, R.G.M. Luiten, W. Skranc, M. Wubbolts, M. Winkler, R. Birner-Gruenberger, H. Pichler, H. Schwab, Alternative pig liver esterase (APLE) - Cloning, identification and functional expression in Pichia pastoris of a versatile new biocatalyst, *J. Biotechnol.* **2008**, *133*, 301–310. doi:10.1016/j.jbiotec.2007.10.010.
- [128] K. Laumen, E.H. Reimerdes, M. Schneider, H. G??risch, Immobilized porcine liver esterase: a convenient reagent for the preparation of chiral building blocks., *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 407–410. doi:10.1016/S0040-4039(00)61896-8.
- [129] S.Y. Lee, B.H. Min, S.H. Hwang, Y.M. Koo, C.K. Lee, S.W. Song, S.Y. Oh, S.M. Lim, S.L. Kim, D.I. Kim, Enantioselective production of levofloxacin by immobilized porcine liver esterase, *Biotechnol. Lett.* **2001**, *23*, 1033–1037. doi:10.1023/A:1010554118301.
- [130] A. Basak, S. Mandal, S. Bandyopadhyay, Regioselective hydrolysis of pentaacetyl catechin and epicatechin by porcine liver esterase, *Bioorganic Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 1083–1085. doi:10.1016/S0960-894X(03)00024-6.
- [131] C.I. Senanayake, T.J. Bill, R.D. Larsen, J. Leazer, P.J. Reider, Rabbit Liver Esterase-Mediated Enantioselective of Z-Arylpropanoic Acids Synthesis, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5901–5904.
- [132] H.A. Van Lith, M. Den Bieman, B.F.M. Van Zutphen, Purification and molecular properties of rabbit liver esterase ES-1A, **1989**, *551*, 545–551.
- [133] C.D. Reeve, D.H.G. Crout, K. Cooper, M.J. Fray, An optically pure 1,4-dihydropyridine from a resolution catalysed by rabbit liver esterase, *Tetrahedron: Asymmetry.* **1992**, *3*, 785–794. doi:10.1016/S0957-4166(00)80520-0.
- [134] K.P. Luef, C. Petit, B. Ottersböck, G. Oreski, F. Ehrenfeld, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock, UV-Mediated Thiol-Ene Click Reactions for the Synthesis of Drug-Loadable and

- Degradable Gels Based on Copoly(2-oxazoline)s, *Eur. Polym. J.* **2016**, in press. doi:10.1016/j.eurpolymj.2016.08.012.
- [135] C.M. Blackwell, F.A. Scarlett, J.M. Turner, Ethanolamine catabolism by bacteria, including *Escherichia coli.*, *Biochem. Soc. Trans.* **1976**, *4*, 495–7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/793895>.
- [136] J.E. Gander, F. Fang, The occurrence of ethanolamine and galactofuranosyl residues attached to *Penicilliumcharlesii* cell wall saccharides, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1976**, *71*, 719–725. doi:[http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X\(76\)90890-1](http://dx.doi.org/10.1016/0006-291X(76)90890-1).
- [137] D.A. Garsin, Ethanolamine utilization in bacterial pathogens: roles and regulation, *Nat Rev Micro.* **2010**, *8*, 290–295. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro2334>.
- [138] C. Guerrero-Sanchez, R. Hoogenboom, U.S. Schubert, Fast and “green” living cationic ring opening polymerization of 2-ethyl-2-oxazoline in ionic liquids under microwave irradiation., *Chem. Commun. (Camb)*. **2006**, 3797–9. doi:10.1039/b608364a.
- [139] C. Petit, K.P. Luef, M. Edler, T. Griesser, J.M. Kremsner, A. Stadler, B. Grassl, S. Reynaud, F. Wiesbrock, Microwave-Assisted Syntheses in Recyclable Ionic Liquids: Fotorésists Based on Renewable Resources, *ChemSusChem*. **2015**, *8*, 3401–3404. doi:10.1002/cssc.201500847.

11 Appendix

11.1 Tabellarische Ergebnisse der Quellgradbestimmungen

11.1.1 Quellgradbestimmung in DCM

Tabelle 11-1: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der BDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BDO)				
		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
→ Verhältnis EtOx:NonOx	150:0	13,2 ± 3,4	9,6 ± 0,6	8,2 ± 0,5	6,2 ± 0,7	4,4 ± 0,4
	100:50	13,7 ± 1,1	11,9 ± 0,0	8,0 ± 0,8	7,5 ± 0,9	5,2 ± 0,6
	50:100	14,0 ± 0,6	12,5 ± 0,7	10,1 ± 0,9	8,0 ± 0,8	5,0 ± 0,4
	0:150	13,2 ± 1,4	11,4 ± 1,6	10,2 ± 1,1	8,5 ± 0,8	7,1 ± 0,8

Tabelle 11-2: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der BGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BGO)				
		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
→ Verhältnis EtOx:NonOx	150:0	15,2 ± 0,6	12,3 ± 1,4	8,6 ± 1,0	6,8 ± 0,8	4,8 ± 0,6
	100:50	15,7 ± 0,2	13,6 ± 1,1	10,6 ± 1,2	9,7 ± 1,2	6,5 ± 0,7
	50:100	16,6 ± 0,0	14,3 ± 0,5	13,1 ± 0,9	10,4 ± 0,8	6,0 ± 0,6
	0:150	17,8 ± 0,9	15,1 ± 1,1	13,1 ± 4,2	10,9 ± 0,5	6,2 ± 0,8

Tabelle 11-3: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der DDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DDO)				
		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
→ Verhältnis EtOx:NonOx	150:0	10,1 ± 0,6	10,2 ± 1,3	7,6 ± 1,1	7,1 ± 1,1	5,4 ± 1,0
	100:50	11,8 ± 0,0	11,8 ± 0,8	8,7 ± 1,0	7,0 ± 1,2	5,3 ± 0,8
	50:100	12,8 ± 0,4	11,2 ± 0,3	9,2 ± 1,0	8,0 ± 1,0	5,9 ± 0,5
	0:150	11,7 ± 1,4	11,1 ± 1,1	8,7 ± 0,5	7,6 ± 1,1	5,6 ± 0,8

Tabelle 11-4: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der DGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DcOx/GDMA/DcOx)				
		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
→ Verhältnis EtOx:NonOx	150:0	13,5 ± 1,0	9,6 ± 0,9	8,9 ± 0,9	7,8 ± 1,8	5,4 ± 0,5
	100:50	13,3 ± 1,7	10,7 ± 0,8	11,0 ± 1,5	9,1 ± 1,5	5,5 ± 0,6
	50:100	11,0 ± 1,2	13,8 ± 0,9	15,1 ± 1,2	8,6 ± 1,1	6,3 ± 0,7
	0:150	14,4 ± 0,6	9,9 ± 0,9	9,4 ± 1,5	7,3 ± 1,2	7,1 ± 1,0

11.1.2 Quellgradbestimmung in EtOH

Tabelle 11-5: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der BDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	5,4 ± 0,0	4,1 ± 0,4	3,1 ± 0,2	2,4 ± 0,1	1,3 ± 0,0
	100:50	5,4 ± 0,0	4,4 ± 0,3	3,9 ± 0,3	2,6 ± 0,0	1,5 ± 0,0
	50:100	4,8 ± 0,0	3,8 ± 0,0	3,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	1,4 ± 0,0
	0:150	1,7 ± 0,0	1,1 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0

Tabelle 11-6: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der BGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	6,3 ± 0,0	5,2 ± 0,3	3,6 ± 0,4	2,5 ± 0,3	1,4 ± 0,2
	100:50	6,0 ± 0,2	5,0 ± 0,0	3,6 ± 0,1	3,0 ± 0,1	1,9 ± 0,1
	50:100	4,9 ± 0,1	4,3 ± 0,4	3,7 ± 0,1	2,7 ± 0,0	1,7 ± 0,0
	0:150	0,6 ± 0,2	0,5 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,9 ± 0,1	1,2 ± 0,1

Tabelle 11-7: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der DDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	4,4 ± 0,2	3,8 ± 0,2	3,2 ± 0,3	2,3 ± 0,1	1,5 ± 0,1
	100:50	4,4 ± 0,1	3,9 ± 0,2	3,4 ± 0,0	2,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1
	50:100	3,3 ± 0,0	2,6 ± 0,1	2,5 ± 0,0	1,7 ± 0,0	1,5 ± 0,1
	0:150	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,7 ± 0,1	1,0 ± 0,0	1,2 ± 0,1

Tabelle 11-8: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der DGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	5,3 ± 0,1	3,5 ± 0,0	3,3 ± 0,1	2,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	100:50	3,9 ± 0,1	3,8 ± 0,2	3,2 ± 0,1	2,3 ± 0,1	1,4 ± 0,0
	50:100	3,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3	3,2 ± 0,1	2,1 ± 0,0	1,2 ± 0,0
	0:150	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,8 ± 0,0	1,1 ± 0,0

11.1.3 Quellgradbestimmung in H₂O**Tabelle 11-9:** Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der BDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	6,0 ± 0,2	4,1 ± 0,2	2,9 ± 0,9	2,3 ± 0,1	1,3 ± 0,1
	100:50	1,3 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,1	0,8 ± 0,2
	50:100	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,0	0,7 ± 0,2	0,5 ± 0,0	0,6 ± 0,1
	0:150	0,4 ± 0,1	0,5 ± 0,1	0,4 ± 0,0	0,4 ± 0,0	0,6 ± 0,1

Tabelle 11-10: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der BGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	6,5 ± 0,4	3,9 ± 0,6	3,2 ± 0,2	2,4 ± 0,5	0,8 ± 0,0
	100:50	1,0 ± 0,2	0,7 ± 0,0	0,6 ± 0,0	0,6 ± 0,0	1,0 ± 0,0
	50:100	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,0	0,4 ± 0,0	1,0 ± 0,2	0,5 ± 0,1
	0:150	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,1

Tabelle 11-11: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der DDO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	2,6 ± 0,1	2,0 ± 0,1	1,8 ± 0,3	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,1
	100:50	0,9 ± 0,1	1,0 ± 0,1	0,7 ± 0,2	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,1
	50:100	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,7 ± 0,1	0,6 ± 0,0
	0:150	0,3 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,5 ± 0,1	0,5 ± 0,3

Tabelle 11-12: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der DGO Sub-Bibliothek.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	3,5 ± 0,3	2,0 ± 0,0	1,9 ± 0,3	1,2 ± 0,2	1,0 ± 0,2
	100:50	1,1 ± 0,5	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,0	0,8 ± 0,2
	50:100	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,4 ± 0,0	0,5 ± 0,0	0,7 ± 0,1
	0:150	0,4 ± 0,1	0,3 ± 0,0	0,4 ± 0,1	0,4 ± 0,0	0,3 ± 0,1

11.2 Tabellarische Ergebnisse der thermischen Analyse

Tabelle 11-13: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der BDO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	28,0 ± 4,2	23,5 ± 2,6	19,7 ± 2,8	20,0 ± 3,8	15,3 ± 2,8
	100:50	24,4 ± 1,2	20,6 ± 1,3	17,3 ± 3,1	16,0 ± 1,2	9,1 ± 1,7
	50:100	16,5 ± 0,2	17,0 ± 0,2	16,0 ± 0,0	10,9 ± 0,0	12,4 ± 1,2
	0:150	---	---	---	---	---

Tabelle 11-14: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der BGO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(BGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	23,2 ± 1,4	25,2 ± 0,5	19,1 ± 1,7	15,8 ± 3,5	2,3 ± 0,7
	100:50	24,6 ± 0,9	20,8 ± 2,1	19,9 ± 1,0	18,6 ± 1,4	18,6 ± 3,3
	50:100	17,9 ± 0,5	17,6 ± 0,5	14,9 ± 0,5	12,6 ± 0,9	11,6 ± 1,1
	0:150	---	---	---	---	11,1 ± 1,2

Tabelle 11-15: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der DDO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DDO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	45,3 ± 1,4	31,2 ± 3,1	27,8 ± 3,1	21,4 ± 2,1	8,8 ± 0,7
	100:50	18,7 ± 1,2	15,7 ± 1,0	15,2 ± 0,5	8,0 ± 0,9	-5,9 ± 0,2
	50:100	---	---	---	---	0,8 ± 4,9
	0:150	---	---	---	---	---

Tabelle 11-16: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der DGO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C.

		↓ Verhältnis (EtOx+NonOx):(DGO)				
↓ Verhältnis EtOx:NonOx		150:6	150:7.5	150:10	150:15	150:30
	150:0	27,1 ± 5,0	40,3 ± 1,7	18,9 ± 1,9	13,4 ± 0,2	7,2 ± 0,5
	100:50	14,1 ± 1,7	16,0 ± 1,2	11,1 ± 0,7	7,2 ± 1,4	-1,0 ± 0,5
	50:100	---	---	---	---	-2,6 ± 0,2
	0:150	---	---	---	---	---

11.3 Zusammenstellung der Gelbibliothek

Tabelle 11-17: Zusammenstellung der DDO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur *in-situ* Polymerisation.

Quervernetzer: **DDO**

Eq EtOx	Eq NonOx	Eq CL	EtOx [g]	NonOx [g]	CL [g]	MeOTs [mg]
150,00	0,00	6,00	1,449	0,000	0,351	18,14
150,00	0,00	7,50	1,381	0,000	0,419	17,30
150,00	0,00	10,00	1,282	0,000	0,518	16,06
150,00	0,00	15,00	1,121	0,000	0,679	14,04
150,00	0,00	30,00	0,814	0,000	0,986	10,19
100,00	50,00	6,00	0,763	0,759	0,278	14,33
100,00	50,00	7,50	0,735	0,731	0,334	13,80
100,00	50,00	10,00	0,692	0,689	0,419	13,00
100,00	50,00	15,00	0,620	0,617	0,564	11,64
100,00	50,00	30,00	0,472	0,470	0,858	8,87
50,00	100,00	6,00	0,315	1,255	0,229	11,85
50,00	100,00	7,50	0,306	1,217	0,278	11,48
50,00	100,00	10,00	0,291	1,157	0,352	10,92
50,00	100,00	15,00	0,265	1,054	0,481	9,95
50,00	100,00	30,00	0,209	0,831	0,760	7,85
0,00	150,00	6,00	0,000	1,605	0,195	10,10
0,00	150,00	7,50	0,000	1,562	0,238	9,83
0,00	150,00	10,00	0,000	1,496	0,304	9,41
0,00	150,00	15,00	0,000	1,380	0,420	8,68
0,00	150,00	30,00	0,000	1,119	0,681	7,04

Tabelle 11-18: Zusammenstellung der BDO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur *in-situ* Polymerisation.

Quervernetzer: **BDO**

Eq EtOx	Eq NonOx	Eq CL	EtOx [g]	NonOx [g]	CL [g]	MeOTs [mg]
150,00	0,00	6,00	1,532	0,000	0,268	19,19
150,00	0,00	7,50	1,478	0,000	0,322	18,51
150,00	0,00	10,00	1,394	0,000	0,406	17,46
150,00	0,00	15,00	1,253	0,000	0,547	15,69
150,00	0,00	30,00	0,961	0,000	0,839	12,04
100,00	50,00	6,00	0,797	0,794	0,209	14,98
100,00	50,00	7,50	0,775	0,771	0,254	14,56
100,00	50,00	10,00	0,740	0,737	0,323	13,91
100,00	50,00	15,00	0,679	0,676	0,445	12,76
100,00	50,00	30,00	0,545	0,542	0,713	10,23
50,00	100,00	6,00	0,327	1,302	0,171	12,29
50,00	100,00	7,50	0,319	1,272	0,209	12,00
50,00	100,00	10,00	0,307	1,224	0,268	11,55
50,00	100,00	15,00	0,286	1,139	0,375	10,75
50,00	100,00	30,00	0,237	0,943	0,620	8,90
0,00	150,00	6,00	0,000	1,655	0,145	10,41
0,00	150,00	7,50	0,000	1,622	0,178	10,21
0,00	150,00	10,00	0,000	1,570	0,230	9,88
0,00	150,00	15,00	0,000	1,476	0,324	9,29
0,00	150,00	30,00	0,000	1,251	0,549	7,87

Tabelle 11-19: Zusammenstellung der DGO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation.

Quervernetzer: **DGO**

Eq EtOx	Eq NonOx	Eq CL	EtOx [g]	NonOx [g]	CL [g]	MeOTs [mg]
150,00	0,00	6,00	1,436	0,000	0,364	17,98
150,00	0,00	7,50	1,367	0,000	0,433	17,11
150,00	0,00	10,00	1,265	0,000	0,535	15,84
150,00	0,00	15,00	1,101	0,000	0,699	13,79
150,00	0,00	30,00	0,793	0,000	1,007	9,94
100,00	50,00	6,00	0,758	0,754	0,288	14,23
100,00	50,00	7,50	0,728	0,725	0,347	13,68
100,00	50,00	10,00	0,684	0,681	0,434	12,86
100,00	50,00	15,00	0,611	0,608	0,581	11,47
100,00	50,00	30,00	0,462	0,460	0,879	8,67
50,00	100,00	6,00	0,313	1,248	0,239	11,78
50,00	100,00	7,50	0,303	1,208	0,289	11,40
50,00	100,00	10,00	0,288	1,147	0,365	10,82
50,00	100,00	15,00	0,261	1,041	0,498	9,82
50,00	100,00	30,00	0,205	0,815	0,780	7,70
0,00	150,00	6,00	0,000	1,596	0,204	10,04
0,00	150,00	7,50	0,000	1,553	0,247	9,77
0,00	150,00	10,00	0,000	1,485	0,315	9,34
0,00	150,00	15,00	0,000	1,365	0,435	8,59
0,00	150,00	30,00	0,000	1,099	0,701	6,92

Tabelle 11-20: Zusammenstellung der BGO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation.

Quervernetzer: **BGO**

Eq EtOx	Eq NonOx	Eq CL	EtOx [g]	NonOx [g]	CL [g]	MeOTs [mg]
150,00	0,00	6,00	1,518	0,000	0,282	19,01
150,00	0,00	7,50	1,461	0,000	0,339	18,29
150,00	0,00	10,00	1,374	0,000	0,426	17,21
150,00	0,00	15,00	1,229	0,000	0,571	15,39
150,00	0,00	30,00	0,933	0,000	0,867	11,69
100,00	50,00	6,00	0,792	0,788	0,221	14,87
100,00	50,00	7,50	0,768	0,764	0,268	14,43
100,00	50,00	10,00	0,732	0,728	0,340	13,75
100,00	50,00	15,00	0,669	0,665	0,466	12,56
100,00	50,00	30,00	0,531	0,529	0,740	9,98
50,00	100,00	6,00	0,325	1,294	0,181	12,21
50,00	100,00	7,50	0,317	1,262	0,221	11,91
50,00	100,00	10,00	0,305	1,212	0,283	11,44
50,00	100,00	15,00	0,282	1,124	0,394	10,61
50,00	100,00	30,00	0,232	0,922	0,646	8,71
0,00	150,00	6,00	0,000	1,646	0,154	10,36
0,00	150,00	7,50	0,000	1,612	0,188	10,14
0,00	150,00	10,00	0,000	1,558	0,242	9,80
0,00	150,00	15,00	0,000	1,459	0,341	9,18
0,00	150,00	30,00	0,000	1,227	0,573	7,72

12 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Schematische Darstellung der Injektion eines Wirkstoffdepots.	5
Abbildung 1-2: Schematische Darstellung eines quervernetzten Netzwerks (Gels). In blau(rot) sind die Hauptketten des Polymers(die quervernetzenden Einheiten) eingezeichnet.	5
Abbildung 3-1: Strukturformel der 2-Oxazolin-Monomere.	9
Abbildung 3-2: Postulierter Mechanismus der antimikrobiellen Wirksamkeit von polymeren Kontaktbioziden.	22
Abbildung 3-3: Schematische Darstellung des Ablaufs der Aktivitätsstudie nach ISO 22196:2007. Aus einer Zellsuspension werden die Testproben sowie die Negativkontrolle der Untersuchung inokuliert. Sterile Deckgläser bedecken die Proben, ehe sie für 24 h inkubiert werden. Im Anschluss werden die Proben in Petrischalen eluiert und die Eluate weiter verdünnt. Diese Verdünnungsserie wird auf Agarplatten kultiviert und schließlich werden die kolonienbildenden Einheiten ausgezählt.	22
Abbildung 3-4: Schematische Darstellung eines Negativlacks (links) und eines Positivlacks (rechts). Im Falle eines Negativlacks wird der belichtete Teil des Lacks unlöslich, indem z.B. eine Quervernetzung des Lacks stattfindet. Bei einem Positivlack hingegen wird der belichtete Bereich löslich, indem z.B. eine intramolekulare Umlagerung stattfindet, die Auswirkungen auf die Löslichkeit hat.	26
Abbildung 4-1: Darstellung der π -Elektronen-Delokalisation bei 2-Oxazolin (links) und Estern (rechts).	28
Abbildung 4-2: Strukturen des esterfunktionalisierten 2-Oxazolins (EstOx, links) und der korrespondierenden offenkettigen Aminosäure (EstAA, rechts).	29
Abbildung 4-3: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von EstOx. (ORTEP[105]-Diagramm, die Schwingungsellipsoide beschreiben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-N1: 1,263(4), C1-O1: 1,376(3), C2-O1: 1,458(3) C3-N1: 1,483(4), C2-C3: 1,529(4), C1-C4: 1,497(3), C4-C5: 1,515(4), C5-C6: 1,507(3), C6-O2: 1,211(3), C6-O3: 1,338(3), C7-O3: 1,448(3). Ausgewählte Bindungswinkel (°): N1-C1-O1: 118,6(2), N1-C1-C4: 128,9(2), O1-C1-C4: 112,5(2), O1-C2-C3: 104,0(2), N1-C3-C2: 105,1(2).	30
Abbildung 4-4: Anordnung der EstOx Moleküle in der kristallinen Phase.	32
Abbildung 4-5: Asymmetrische Einheit der Kristallstruktur von EstAA. ORTEP[105]-basierendes Diagramm, die nummerierten Schwingungsellipsoide beschreiben 50% Aufenthaltswahrscheinlichkeit). Ausgewählte Bindungslängen (Å): C1-O1: 1,251(3), C1-O2: 1,268(3), C4-O3: 1,205(4), C4-O4: 1,354(3), C5-O4: 1,447(3), C6-N1: 1,489(3). Ausgewählte Bindungswinkel (°): O1-C1-C2 118,1(2), O3-C4-O4: 122,8(3), C1-C2-C3: 113,2(2).	32
Abbildung 4-6: Anordnung der EstAA Moleküle in der kristallinen Phase.	33
Abbildung 4-7: Herstellung dreidimensionaler poly(2-oxazolin)-basierender Netzwerke. Oben: Die in-situ-Route sieht (i) eine UV-induzierte Thiol-En Click Reaktion der olefinischen 2-Oxazolin-Monomere mit Dithiolen zu bisfunktionellen Monomeren vor, ehe (ii) dreidimensionale Netzwerke durch Copolymerisation produziert werden. Unten: Bei der polymeranalogen Route findet (i) zuerst die Copolymerisation monofunktionaler Monomere statt, ehe (ii) die polymeranaloge UV-Vernetzung mit einem multifunktionalen Thiol folgt.	35
Abbildung 4-8: Strukturen der verwendeten 2-Oxazolin Monomere EtOx (links) und NonOx (rechts).	36

Abbildung 4-9: Strukturen des Bu ⁻ Ox und Dc ⁻ Ox (oben) sowie des DEG und GDMA (unten).	37
Abbildung 4-10: ¹ H-NMR Spektre und Strukturen des BDO und DDO (oben) sowie des BGO und DGO (unten). 38	
Abbildung 4-11: Schematische Darstellung der Zusammenstellung der Gelbibliothek bzw. der vier Teilbibliotheken, die sich im Quervernetzer unterscheiden.	39
Abbildung 4-12: ¹ H-NMR NMR Spektrum des Copolymers pEtOx ₁₀₀ -stat-pNonOx ₅₀ -stat-pBu ⁻ Ox ₃₀	41
Abbildung 4-13: Schematische Darstellung der polymeranalogen Synthese von dreidimensionalen Copoly(2-Oxazolin) Netzwerken. A: Polymerisation der gewünschten Copolymere mit olefinischen Seitenketten. B: Formulierung der Netzwerkkomponenten in Lösung und Ausgießen in die Stahlschablone. C: UV-induziertes Starten der Vernetzung. D: Endprodukt entspricht einem (gequollenen) Gel der gewünschten Zusammensetzung und der Form.	42
Abbildung 4-14: Polymerscheiben, hergestellt nach der polymeranalogen Methode. Links: Getrocknete Scheibe mit 50 mm Durchmesser der Zusammensetzung pEtOx ₁₀₀ -stat-pNonOx ₅₀ -stat-pBu ⁻ Ox ₃₀ . Rechts: UV-induzierte Vernetzung. In den Stahlschablonen sind Copolymere derselben Zusammensetzung, eingefärbt mit (von links nach rechts) Eosin Y, Eosin B und Kristallviolett.	42
Abbildung 4-15: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel DCM.	44
Abbildung 4-16: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel EtOH.	45
Abbildung 4-17: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel H ₂ O.	46
Abbildung 4-18: Aufbau der optometrischen Echtzeit-Quellgradanalyse. A: Versuchsaufbau. B: Screenshot des Videosignals der Kamera. Die Kreise entsprechen der Berechnung der Software. C: Screenshot der graphischen Darstellung der Messpunkte.	48
Abbildung 4-19: Grafischer Präsentation der Echtzeitmessung von Quellexperimenten an den Netzwerken pEtOx ₁₅₀ -stat-Bu ⁻ Ox ₃₀ und pNonOx ₁₅₀ -stat-pDc ⁻ Ox ₃₀ , jeweils vernetzt mit GDMA. In der Zeichnung angegeben sind die extrapolierten Maximalwerte der Scheibenradien angegeben.	49
Abbildung 4-20: Glasübergangstemperaturen der poly(2-oxazolin)-basierenden Netzwerke. Das Fehlen eines Wertes bedeutet, dass kein Glasübergangspunkt festgestellt wurde.	52
Abbildung 4-21: Wirkstoffbeladung und -freisetzung nach der diffusionsgesteuerten Methode. A/B: Diffusionsgesteuerte Wirkstoffbeladung. C: Entfernen des Lösemittels und Waschen der Oberfläche. D: Trocknung des Gels. E/F: Wirkstofffreisetzung durch Degradation des Netzwerks.	54
Abbildung 4-22: Strukturformel des Kristallviolett.	55
Abbildung 4-23: Ergebnisse der SEM-EDX Untersuchung der mit Kristallviolett beladenen Gele. Erste Reihe von oben: SEM-Aufnahme des Querschnitts eines beladenen Gels. Zweite Reihe, rechts: Fotoaufnahme von Beispielen beladener Gelstücke zur Analyse im SEM-EDX. Zweite Reihe, links sowie Reihen drei und vier: EDX Analysen des Bildes aus der 1. Reihe.	56
Abbildung 4-24: Strukturformel des Eosin B.	57
Abbildung 4-25: Schematische Darstellung der enzymatischen Netzwerkdegradation.	58
Abbildung 4-26: NMR Spektrum eines pEtOx ₁₀₀ -stat-pNonOx ₅₀ -stat-pBu ⁻ Ox ₃₀ Gels, das mit GDMA vernetzt und mit Eosin B beladen wurde. In Grün wurden die Signale der der Polymerketten sowie deren Abbauprodukte herausgehoben, in Rot hingegen die Signale des Eosin B.	59

Abbildung 4-27: Absorptionsspektrum von Eosin B in Wasser mit vorangegangener Baseline-Korrektur auf Wasser.....	60
Abbildung 4-28: Grafische Repräsentation der zeitabhängigen Absorptionen bei 515 nm der Degradationslösungen.....	61
Abbildung 4-29: Übersicht der synthetisierten (Co-)Polymere zur Untersuchung auf biozide Eigenschaften. Die Farbkodierung entspricht der späteren Farbkodierung in der grafischen Darstellung der Ergebnisse.....	65
Abbildung 4-30: Ergebnisse der Aktivitätstests am Pathogen E. coli. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.....	68
Abbildung 4-31: Ergebnisse der Aktivitätstests am Pathogen P. aeruginosa. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.	68
Abbildung 4-32: Ergebnisse der Aktivitätstest am Pathogen C. albicans. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.	69
Abbildung 4-33: Ergebnisse der Aktivitätstest am Pathogen S. aureus. Die angegebenen Biozide sind jeweils mit 2,5 wt.-% in eine PP-Matrix eingearbeitet.....	70
Abbildung 4-34: ^1H -NMR-Analysen der Scale-Up Polymerisation von NonOx und Dc^-Ox in HMIM BF_4 . In der ersten Reihe sind die Referenzspektre des HMIM BF_4 und des $\text{pNonOx}_{80}\text{-stat-pDc}^-\text{Ox}_{20}$ abgebildet. Die zweite Reihe zeigt ein ^1H -NMR Spektrum des noch nicht gereinigten Polymers aus dem Scale-Up. Die dritte Reihe zeigt das gereinigte Polymer sowie die gereinigte IL.....	74
Abbildung 4-35: Grafische Darstellung der Größenausschlußchromatographie des $\text{pNonOx}_{80}\text{-stat-pDc}^-\text{Ox}_{20}$	76
Abbildung 4-36: Foto eines mit Gold beschichteten FR4 Substrats, das wiederum per Spincoating mit einem Negativlack der Zusammenstellung $\text{pNonOx}_{80}\text{-stat-pDc}^-\text{Ox}_{20} + 4\text{SH}$ beschichtet wurde.	76
Abbildung 4-37: Grafische Darstellung der profilometrischen Analyse sowie Bild der goldbeschichteten Substratplatte mit aufgetragenem Negativlack, der mittels einer Fotomaske belichtet und im Anschluss entwickelt wurde.....	77
Abbildung 4-38: Aufnahmen aus der lichtmikroskopischen Betrachtung der beschichteten Substrate. Erste Reihe, links: Goldbeschichtetes FR4- Substrat. Erste Reihe, rechts: Siliziumwafer. Zweite Reihe: CaF_2 -Substrate.	78
Abbildung 5-1: π -Elektronen Delokalisation in 2-Oxazolinen (links) und Estern (rechts).....	80
Abbildung 5-2: Schema zur Herstellung von bisfunktionellen 2-Oxazolinen unter Verwendung der Thiol-En Click Reaktion.....	81
Abbildung 5-3: Quellgradanalyse der Gelbibliothek im Lösemittel EtOH.....	82
Abbildung 5-4: Grafische Repräsentation der Degradationslösungen des $\text{pEtOx}_{100}\text{-stat-pNonOx}_{50}\text{-stat-pBu}^-\text{Ox}_{30}$ (quervernetzt mit GDMA).....	83
Abbildung 5-5: Zusammenfassung der Ergebnisse der Biozidtests gegen vier Pathogene.	84
Abbildung 5-6: Aufnahmen aus der lichtmikroskopischen Betrachtung der beschichteten Substrate. Erste Reihe, links: Goldbeschichtetes FR4- Substrat. Erste Reihe, rechts: Siliziumwafer. Zweite Reihe: CaF_2 -Substrate.	85

13 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Vorausberechnete Bevölkerungsentwicklung für Österreich im Zeitraum 2014-2075. In grün (blau) hervorgehoben ist der prozentuale Anteil der über 65-Jährigen im Jahr 2016 (2075). Quelle: STATISTIK AUSTRIA - Bevölkerungsprognose 2015, erstellt am 18.11.2015.	3
Tabelle 4-1: Wasserstoffbrückenbindungen in der kristallinen Phase des EstAA. (^{A,B,C} : Symmetrieoperationen zur Erstellung äquivalenter Atome. A: $-x+2, y-0.5, -z+1.5$; B: $x, -y+1.5, z-0.5$; C: $-x+2, -y+1, -z+2$).	33
Tabelle 4-2: Ergebnisse der optometrischen Quellstudie.	50
Tabelle 4-3: Vergleich der Quellgrade, die durch die gravimetrischen und volumetrischen Methoden erhalten wurden. Hierbei stehen die SD_G (Pulver) für die Quellgrade aus der in-situ produzierten Bibliothek, SD_G (Scheibe) aus den Werten der Gelscheiben und SD_V steht für die volumetrischen Quellgrade aus den 8 Gel/API/Lösemittel Kombinationen der Echtzeitbestimmung	50
Tabelle 4-4: Zusammenfassung der thermischen und Quellgradanalysen der Gele der Zusammenstellungen pEtOx ₁₀₀ -stat-pNonOx ₅₀ -stat-pBu ⁺ Ox ₃₀	53
Tabelle 4-5: Auflösung eines pNonOx ₈₀ -stat-pDc ⁻ Ox ₂₀ -basierenden Negativlacks auf unterschiedlichen Substraten.	78
Tabelle 9-1: Verwendete Chemikalien.	91
Tabelle 9-2: Röntgenographische Daten des EstOx und EstAA.	95
Tabelle 11-1: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der BDO Sub-Bibliothek.	119
Tabelle 11-2: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der BGO Sub-Bibliothek.	119
Tabelle 11-3: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der DDO Sub-Bibliothek.	119
Tabelle 11-4: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in DCM in der DGO Sub-Bibliothek.	119
Tabelle 11-5: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der BDO Sub-Bibliothek.	120
Tabelle 11-6: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der BGO Sub-Bibliothek.	120
Tabelle 11-7: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der DDO Sub-Bibliothek.	120
Tabelle 11-8: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in EtOH in der DGO Sub-Bibliothek.	120
Tabelle 11-9: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H ₂ O in der BDO Sub-Bibliothek.	121
Tabelle 11-10: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H ₂ O in der BGO Sub-Bibliothek.	121

Tabelle 11-11: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der DDO Sub-Bibliothek. 121

Tabelle 11-12: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der Quellgradbestimmungen in H₂O in der DGO Sub-Bibliothek. 121

Tabelle 11-13: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der BDO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C. 122

Tabelle 11-14: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der BGO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C. 122

Tabelle 11-15: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der DDO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C. 122

Tabelle 11-16: Tabellarische Zusammenfassung der Ergebnisse der thermischen Analyse in der DGO Sub-Bibliothek. Angabe der Glasübergangstemperaturen in °C. 122

Tabelle 11-17: Zusammenstellung der DDO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation. 123

Tabelle 11-18: Zusammenstellung der BDO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation. 123

Tabelle 11-19: Zusammenstellung der DGO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation. 124

Tabelle 11-20: Zusammenstellung der BGO Sub-Bibliothek. Die ersten drei Spalten geben die Zusammensetzung des Netzwerkes an, die vier Spalten rechts davon die jeweilig berechneten Einwaagen zur in-situ Polymerisation. 124