

Polymere Implantatmaterialien für die  
kontrollierte lichtinduzierte Freisetzung von  
Wirkstoffen

Dissertation  
zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Naturwissenschaften  
(Dr. rer. nat.)

dem  
Fachbereich Chemie  
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von  
**Dipl.-Chem. Carsten Sinkel**  
aus  
Wetzlar-Nauborn (Lahn-Dill-Kreis)

Marburg/Lahn 2010

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg als Dissertation am  
12. April 2010 angenommen.

Erstgutachterin: Priv. Doz. Dr. Seema Agarwal

Zweitgutachter: Prof. Dr. Andreas Greiner

Tag der mündlichen Prüfung: 20. April 2010

„Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt.“

*Albert Einstein*

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>I</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>1 Einleitung und Zielsetzung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Motivation .....</b>	<b>5</b>
<b>3 Konzept und Vorgehensweise .....</b>	<b>8</b>
<b>4 Grundlagen und Literaturüberblick .....</b>	<b>11</b>
4.1 Cumarin und seine Derivate .....	11
4.2 Cumarine: Photodimerisierung und Photospaltung .....	13
4.3 Pyrimidinbasen-Photodimere .....	18
4.4 Pyrimidinbasen/Cumarin-Heterodimere .....	20
4.5 Cumarine in der Polymerchemie .....	22
4.5.1 Flüssigkristalline Polymere und „Photoalignment“ .....	22
4.5.2 Licht- und Energiesammelfallen .....	28
4.5.3 Reversible lichtinduzierte Vernetzung von Polymeren .....	35
4.5.4 Reversible photochemische Kettenverlängerung .....	40
4.5.5 Cumarinfunktionalisierte Polymere als Wirkstoffdepot .....	43
4.5.6 Photokontrollierbare Nano- und Mikrostrukturen .....	46
<b>5 Ergebnisse und Diskussion: Hydrophobe Implantatmaterialien .....</b>	<b>48</b>
5.1 Endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophobe Basispolymere .....	48
5.1.1 Initiatorsynthese .....	49
5.1.2 Polymerisation – Einstellen der Reaktionsbedingungen .....	53
5.1.3 Reduzierung der Kettenlänge .....	62
5.1.4 Kinetische Untersuchungen .....	66
5.2 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophobe Copolymere .....	68
5.2.1 Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin .....	70
5.2.2 Freie radikalische Copolymerisation .....	73
5.3 Polymer-Wirkstoff-Konjugate .....	80
5.3.1 Synthese der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil .....	81
5.3.2 Photochemische Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA im Rayonet- Photoreaktor .....	82
5.3.3 Freisetzung des polymergebundenen Wirkstoffs aus H5FU::MeCumPMMA .....	98
5.3.4 Optimierung der Beladungsreaktion und Synthese im Fallfilm-Photoreaktor .....	108

## Inhaltsverzeichnis

---

5.3.5	Photochemische Wirkstoffbeladung von Poly(MMA-co-MAOEMC).....	123
5.3.6	Wirkstofffreisetzung aus Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) .....	134
5.4	Intraokularlinsenvorläufer .....	140
5.4.1	Synthese hydrophober, nicht-faltbarer Linsenvorläufer .....	140
5.4.2	Hydrophobe, nicht-faltbare Intraokularlinsen .....	144
5.4.3	Wirkstofffreisetzung und Diffusion aus hydrophoben Materialien auf PMMA-Basis .....	146
5.4.4	Synthese hydrophober, faltbarer Linsenvorläufer .....	151
5.4.5	Wirkstofffreisetzung und Diffusion aus hydrophoben, faltbaren Materialien auf Acrylatbasis .....	154
<b>6</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion: Hydrophile Implantatmaterialien .....</b>	<b>157</b>
6.1	Endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophile Basispolymere.....	159
6.1.1	Synthese und Charakterisierung .....	162
6.2	Polymer-Wirkstoff-Konjugate .....	168
6.2.1	Photochemische Wirkstoffbeladung von MeCumPHEMA im Rayonet-Reaktor .....	168
6.2.2	Freisetzung des polymergebundenen Wirkstoffs aus H5FU::MeCumPHEMA .....	174
6.3	Intraokularlinsenvorläufer .....	180
6.3.1	Einfluss der Zusammensetzung auf die Hydratation der hydrophilen Materialien ....	180
6.3.2	Synthese der Linsenvorläufer .....	182
6.3.3	Hydrophile, faltbare Intraokularlinsen .....	184
6.3.4	Wirkstofffreisetzung und -diffusion aus hydrophilen, faltbaren Implantatmaterialien.....	187
<b>7</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>193</b>
<b>8</b>	<b>Ausblick.....</b>	<b>198</b>
<b>9</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>200</b>
9.1	Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel.....	200
9.2	Methoden .....	202
9.3	Monomere, Initiatoren und Wirkstoffvorläufer .....	208
9.3.1	Synthese von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin .....	208
9.3.2	Synthese von 7-(2'-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin.....	210
9.3.3	Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin .....	211
9.3.4	Synthese von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin .....	213
9.3.5	Synthese von 1-Heptanoyl-5-fluoruracil .....	215
9.4	Basispolymere.....	217
9.4.1	Synthese von MeCumPMMA initiiert mit BiBMC.....	217

## Inhaltsverzeichnis

---

9.4.2	Hochskalierung der Synthese von MeCumPMMA .....	219
9.4.3	Kinetische Untersuchung der MeCumPMMA Synthese .....	220
9.4.4	Synthese von MeCumPHEMA initiiert mit BiBMC .....	221
9.4.5	Kinetische Untersuchung der MeCumPHEMA Synthese .....	223
9.4.6	Synthese von MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) .....	224
9.4.7	Synthese von Poly(MMA-co-MAOEMC) .....	226
9.5	Polymer-Wirkstoff-Konjugate .....	228
9.5.1	Synthese von H5FU::MeCumPMMA im Rayonet-Reaktor .....	228
9.5.2	Synthese von H5FU::MeCumPHEMA im Rayonet-Reaktor .....	230
9.5.3	Synthese von Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor .....	232
9.5.4	Synthese von H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor .....	234
9.5.5	Synthese von H5FU::MeCumPMMA im Fallfilm-Photoreaktor .....	235
9.6	Linsenvorläufer .....	238
9.6.1	Nicht-faltbare, hydrophobe Linsenvorläufer .....	238
9.6.2	Faltbare, hydrophobe Linsenvorläufer .....	239
9.6.3	Faltbare, hydrophile Vorläufer für die Intraokularlinsenherstellung .....	241
9.6.4	Faltbare, hydrophile Linsenvorläufer für <i>in vitro</i> Untersuchungen .....	242
9.7	Photochemische Wirkstofffreisetzung .....	244
9.7.1	UV-induzierte Freisetzung aus Polymer-Wirkstoff-Konjugaten (1PA) .....	244
9.7.2	Laserinduzierte Freisetzung aus Polymer-Wirkstoff-Konjugaten (2PA) .....	245
9.7.3	UV-induzierte Freisetzung aus Linsenvorläufern und Polymerfilmen (1PA) .....	246
9.7.4	UV-induzierte Freisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen (1PA) .....	247
9.7.5	Laserinduzierte Freisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen (2PA) .....	248
9.8	Poly(MMA-co-MAOEMC)-Latexpartikel .....	251
9.8.1	Synthese einer Poly(MMA-co-MAOEMC) Latex-Dispersion .....	251
9.8.2	Elektrospinnen einer Latex-Dispersion aus Wasser .....	252
9.8.3	UV-Vernetzung und Entfernen des Matrixpolymers .....	254
<b>10</b>	<b>Anhang: Cumarinfunktionalisierte Latexpartikel .....</b>	<b>255</b>
<b>11</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>257</b>
<b>12</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>266</b>

## Abkürzungsverzeichnis

(b)s	(breites) Singulett (NMR)
(FT)IR	(Fourier-Transformations)-Infrarot-Spektroskopie
<sup>13</sup> C-NMR	Kohlenstoff-Kernresonanzspektroskopie
<sup>19</sup> F-NMR	Fluor-Kernresonanzspektroskopie
<sup>1</sup> H-NMR	Protonen-Kernresonanzspektroskopie
1PA	Ein-Photonen-Absorption
2PA	Zwei-Photonen-Absorption
5FU	5-Fluoruracil
7H4MC	7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin
AIBN	2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)
Äq.	Äquivalente
ATRP	radikalische Atomtransferpolymerisation
Bez.	Bezeichnung
BiBMC	7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin
BiPy	2,2'-Bipyridin
BMA	Butylmethacrylat
C <sub>4</sub>	Cyclobutaneinheit
c	Konzentration
CHN-Analyse	Elementaranalyse
d	Dublett (NMR)
DCM	Dichlormethan
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNS	Desoxyribonukleinsäure
dpt	Dioptrie
DSC	Differentialkalorimetrie
EA	Ethylacrylat
EGDMA	Ethylenglykoldimethacrylat
et al.	et alii
EtOH	Ethanol
f	Frequenz

## Abkürzungsverzeichnis

---

Gew.-%	Gewichtsprozent
GPC	Gelpermeationschromatographie
h $\nu$	Strahlung
H5FU	1-Heptanoyl-5-fluoruracil
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HMBC	Heteronukleare Korrelationen über mehrere Bindungen
HPLC	Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie
HSQC	Heteronukleare Einzelquanten Kohärenz
<i>I</i>	Resonanzintegral
IOL	Intraokularlinse
ISC	intersystem-crossing
<i>J</i>	Kopplungskonstante
kat.	katalytisch
Kat.	Katalysator
m	Masse
M	Molekulargewicht
m	Multiplett (NMR)
MA	Methylacrylat
MAOC	7-Methacryloyloxy-cumarin
MAOEMC	7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin
MeCum	4-Methylcumarin
MeOH	Methanol
MMA	Methylmethacrylat
$M_n$	Zahlenmittel des Molekulargewichts
$M_{n, theor.}$	theoretisches Zahlenmittel des Molekulargewichts
mol	Mol
mol%	Molprozent
$M_w$	Gewichtsmittel des Molekulargewichts
n <sub>D</sub>	Brechungsindex
n.b.	nicht bestimmt
Nd:YAG-Laser	Neodym-dotierter Yttrium-Aluminium-Granat-Laser
NMR	magnetischen Kernresonanz
NOESY	Kern-Overhauser-Effekt Spektroskopie

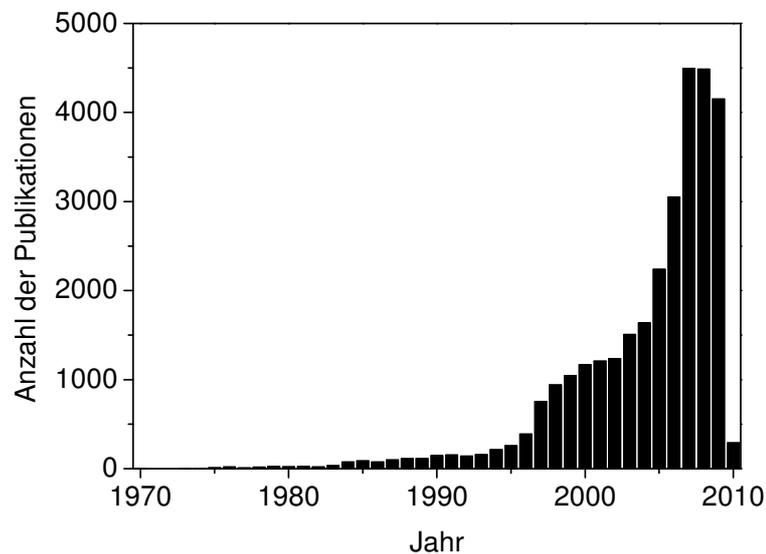
## Abkürzungsverzeichnis

---

P	Leistung
PHEMA	Poly(2-hydroxyethylmethacrylat)
PMDETA	1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin
PMMA	Polymethylmethacrylat
$P_n$	Polymerisationsgrad
ppm	Teile pro Million
PTFE	Polytetrafluorethylen
q	Quartett (NMR)
REM	Rasterelektronenmikroskop
RLEC	Linsenepithelzellen des Hasen
T	Temperatur
T	Transmission
t	Triplett (NMR)
t	Zeit
$T_{5\%}$	5%-iger Abbau (Thermogravimetrie)
$T_g$	Glasübergangstemperatur
TGA	Thermogravimetrie
THF	Tetrahydrofuran
$T_m$	Schmelztemperatur
$T_s$	Siedepunkt
UV(A-C)	ultravioletter Bereich des elektromagnetischen Spektrums (A-C: Einteilung nach Wellenlängenbereich )
v	Reaktionsrate
Vis	sichtbarer Bereich des elektromagnetischen Spektrums
X::Y	Konjugat (Cycloaddukt)
$\delta$	chemische Verschiebung (NMR)
$\epsilon$	Extinktionskoeffizient
$\lambda$	Wellenlänge

# 1 Einleitung und Zielsetzung

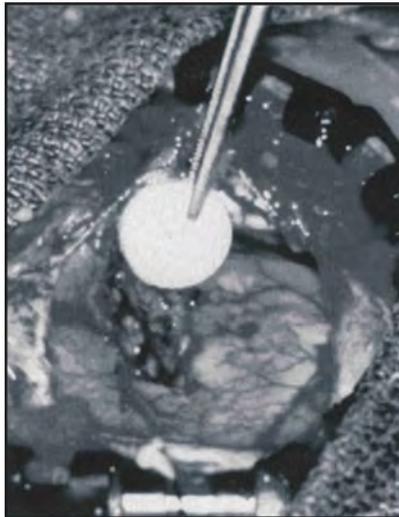
Mitte der 1960er Jahre entdeckte Judah Folkman, dass Narkosegase in den Organismus seiner Versuchstiere durch das Silikonmaterial eines arteriovenösen Shunts diffundieren können. Er schlug weiterhin vor, dass man kurze, mit Wirkstoff gefüllte und verschlossene Stücke solcher Röhren als ein System zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung implantieren könnte.<sup>[1-3]</sup> Technologien zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung bilden bis heute eines der sich am schnellsten entwickelnden Gebiete der Naturwissenschaften, auf dem Chemiker und chemische Ingenieure zur medizinischen Versorgung der Bevölkerung beitragen.<sup>[4]</sup>



**Abbildung 1.** Anzahl der Publikationen zum Konzept „controlled drug delivery“ (Quelle: SciFinder Scholar).

Diese rasante Entwicklung lässt sich sehr eindrucksvoll anhand der Veröffentlichungen zum Thema „controlled drug delivery“ verdeutlichen (vgl. Abbildung 1). Ziel dieser Forschung ist es die Leistungsfähigkeit einer medikamentösen Therapie zu steigern. Dazu zählen die Verbesserung der therapeutischen Wirksamkeit und die Reduzierung von Nebenwirkungen. Gleichzeitig soll die Notwendigkeit einer wiederholten Medikamentengabe auf ein Minimum beschränkt werden. Man unterscheidet allgemein zwischen der so genannten *Verteilungskontrolle* und der *zeitlichen Kontrolle* der Wirkstofffreisetzung.

Ziel der *Verteilungskontrolle* ist es ein Medikament nur dort freizusetzen, wo es therapeutisch wirksam werden soll. Dies ist vor allem dann von Vorteil, wenn eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung im Organismus gesundes Gewebe schädigt – ein häufiges Problem der Chemotherapie. Der einfachste Weg um eine lokal begrenzte Verteilung zu erreichen ist die Implantation eines Wirkstoffdepots am Ort der Erkrankung. Ein Beispiel hierfür ist die Implantation einer mit einem Chemotherapeutikum beladenen Polymermatrix nachdem der Tumor zuvor chirurgisch entfernt wurde.<sup>[5]</sup>

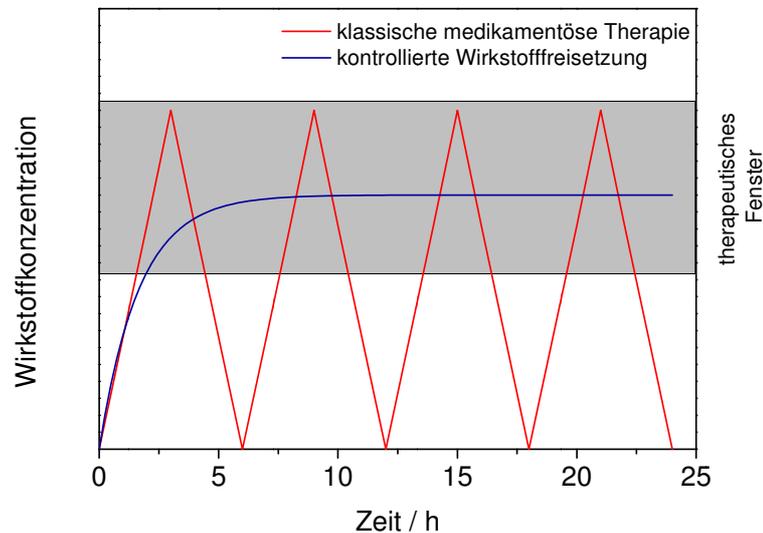


**Abbildung 2.** Verteilungskontrolle durch Implantation am Ort der Erkrankung.<sup>[5]</sup>

Für die überwiegende Zahl an Krankheiten müssen die Systeme zur verteilungskontrollierten Wirkstofffreisetzung mit einer Art Zielmechanismus (z.B. Immunglobuline und spezielle Kohlenhydrate) ausgestattet sein, der es ihnen ermöglicht ihren Einsatzort zu finden.<sup>[6]</sup> Die Blut-Hirn-Schranke verhindert sehr häufig, dass Wirkstoffmoleküle im Gehirn eines Patienten aktiv werden können. Hier besteht Verteilungskontrolle darin, den Transport des Medikaments durch diese Barriere zu ermöglichen.<sup>[7]</sup>

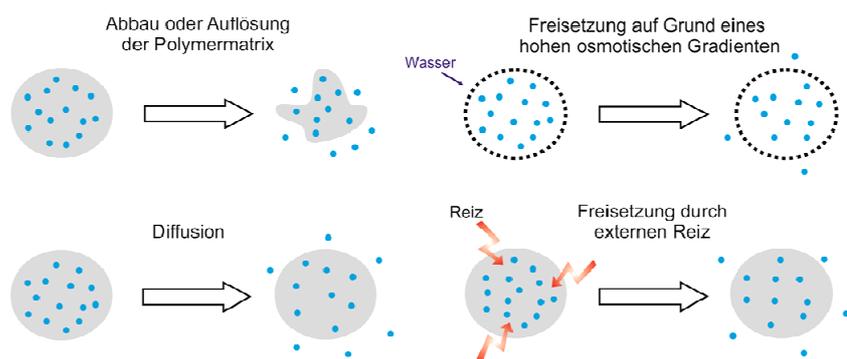
Bei der *zeitlichen Kontrolle* soll der Wirkstoff entweder zu einem bestimmten Zeitpunkt oder gleichmäßig über einen langen Zeitraum freigesetzt werden. Die kontinuierliche und gleichmäßige Freisetzung hat gegenüber der konventionellen Gabe von Medikamenten (z.B. durch Injektion oder Einnahme von Tabletten) den Vorteil, dass die Wirkstoffkonzentration im Organismus innerhalb des so genannten

therapeutischen Fensters konstant gehalten werden kann – und das über ein ausgedehntes Zeitintervall (Abbildung 3).<sup>[4]</sup>



**Abbildung 3.** Schematische Darstellung der Wirkstoffkonzentration bei wiederholter konventioneller Gabe von Medikamenten im Vergleich zum Konzentrationsverlauf bei zeitlich kontrollierter Freisetzung des Wirkstoffs (vereinfachte Darstellung).

Um therapeutisch wirksam zu werden müssen Wirkstoffmoleküle in den meisten Fällen im Organismus des Patienten gelöst vorliegen. In Abbildung 4 sind vier mögliche Mechanismen für eine zeitlich kontrollierte Wirkstofffreisetzung dargestellt, die mit polymeren Systemen realisiert werden können.



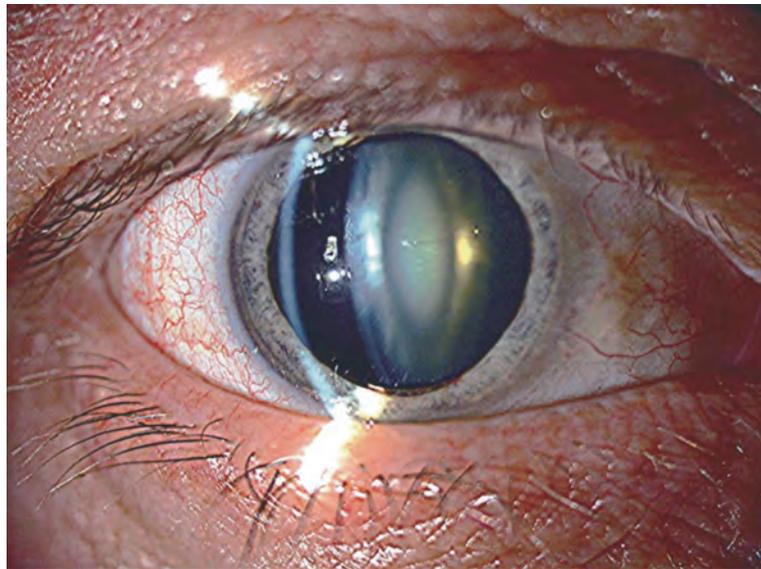
**Abbildung 4.** Mechanismen der zeitlich kontrollierten Wirkstofffreisetzung: Freisetzung durch Abbau der polymeren Matrix (links oben); diffusionskontrollierte Freisetzung (links unten); Abgabe durch osmotisch ausgelöste Prozesse (rechts oben); stimulierte Wirkstofffreisetzung (rechts unten).

Beispielsweise kann die Polymermatrix, in der die Wirkstoffmoleküle eingebettet sind, langsam im Organismus aufgelöst oder abgebaut werden und dabei kontinuierlich den Wirkstoff freisetzen. Systeme zur diffusionskontrollierten Freisetzung bestehen im Unterschied dazu z.B. aus vernetzten nicht abbaubaren Hydrogelen, die die freie Diffusion der Wirkstoffmoleküle in den Organismus des Patienten verlangsamen. Werden Wirkstoffmoleküle innerhalb einer semipermeablen Kapsel/Membran eingeschlossen, sorgt der osmotische Druck dafür, dass Wasser aus dem Organismus des Patienten in diese Kapsel eindringt und den Kapselinnendruck stark erhöht. Um dieses Druckungleichgewicht wieder abzubauen tritt der im wässrigen Medium gelöste Wirkstoff aus.<sup>[4, 8]</sup> Soll der Wirkstoff zu einem bestimmten Zeitpunkt verfügbar gemacht werden, so muss das Wirkstoffdepot auf einen externen Stimulus reagieren. Der Insulinbedarf eines Patienten mit Diabetes schwankt beispielsweise über den Tag betrachtet sehr stark. Eine kontinuierliche Insulinabgabe ist daher nicht erwünscht. Vielmehr zielen die Forschungsbemühungen darauf ab, ein System zu entwickeln, das auf einen erhöhten Glukosespiegel im Blut reagiert und bei Bedarf Insulin ausschüttet.<sup>[9]</sup> Solche ansprechbaren oder bedarfsgesteuerten Systeme zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung können durch unterschiedlichste Reize aktiviert werden. Dazu zählen unter anderem magnetische Felder, Ultraschallsignale, pH-Wert- oder Temperaturänderungen und Lichtimpulse. Einen Überblick über solche Systeme bietet beispielsweise ein Übersichtsartikel in Science.<sup>[10]</sup>

Das *Ziel* der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines neuartigen Implantatmaterials auf Acrylatbasis, das die Herstellung von hydrophoben, faltbaren bzw. hydrophilen, faltbaren Intraokularlinsen ermöglicht. Das Polymer soll mit einem Wirkstoffdepot ausgerüstet sein, aus dem bei Bedarf ein Zytostatikum photochemisch freigesetzt werden kann.

## 2 Motivation

Der Graue Star (Katarakt) ist eine Trübung, die sich in der normalerweise klaren Linse des Auges entwickelt. Die natürliche Linse sitzt als fokussierender Bestandteil des optischen Systems des Auges im so genannten Kapselsack. Durch die Trübung werden einfallende Lichtstrahlen nicht mehr gebündelt und auf der Netzhaut fokussiert – das Licht wird vielmehr gestreut und absorbiert. Verschwommenes Sehen, gesteigerte Blendungsempfindlichkeit und im sehr fortgeschrittenen Stadium sogar Erblindung sind Symptome, die bei einem Patienten, der an Grauem Star leidet, auftreten.



**Abbildung 5.** Katarakt in der Linse eines Erwachsenen. Durch die Spaltlampe wird ein Querschnitt durch die eingetrübte Linse beleuchtet.<sup>[11]</sup>

Erste Berichte über die Behandlung dieser Augenerkrankung stammen aus Ägypten und sind über 3000 Jahre alt.<sup>[12]</sup> Der so genannte Starstich, bei dem die Augenlinse nicht aus dem Auge entfernt, sondern lediglich mit einem spitzen Instrument aus der optischen Achse gedrückt wurde, ist schon aus vorchristlicher Zeit bekannt und hat sich bis Mitte des 18. Jahrhunderts nicht wesentlich verändert. Schon auf Tontafeln aus Babylon (etwa 1700 v. Chr.) gibt es Hinweise auf diese Art der Operation.<sup>[13]</sup> Die ersten erwiesenen direkten Eingriffe am Auge gehen auf Mediziner aus Asien um 500 v. Chr. zurück.<sup>[12]</sup>



**Abbildung 6.** Holzschnitt eines Starstechers im Mittelalter.<sup>[14]</sup>

Mitte des 18. Jahrhunderts wurde erstmals eine „moderne“, von Jaques Daviel eingeführte Operationsmethode dokumentiert, bei der die Linse aus dem Auge entfernt wurde.<sup>[12, 13]</sup> Die Revolution in der Behandlung des Grauen Stars erfolgte aber erst Mitte des 20. Jahrhunderts, also vor nur 60 Jahren, durch die Entwicklung von künstlichen Intraokularlinsen, die anstelle der natürlichen Augenlinse implantiert wurden. Während des Zweiten Weltkriegs stellten Ärzte bei Piloten mit Augenverletzungen durch Splitter zerschossener Cockpitscheiben aus Plexiglas<sup>®</sup> fest, dass die Splitter reizfrei im Auge einwuchsen. Sir Harold Ridley implantierte 1949 die erste Intraokularlinse aus Polymethylmethacrylat.<sup>[15]</sup> Intraokularlinsen haben seit ihrer Einführung eine rasante Entwicklung erlebt, so dass heute (multifokale) faltbare Linsen aus Acrylaten oder Silikonen minimalinvasiv implantiert (Kleinstschnittchirurgie) werden können.

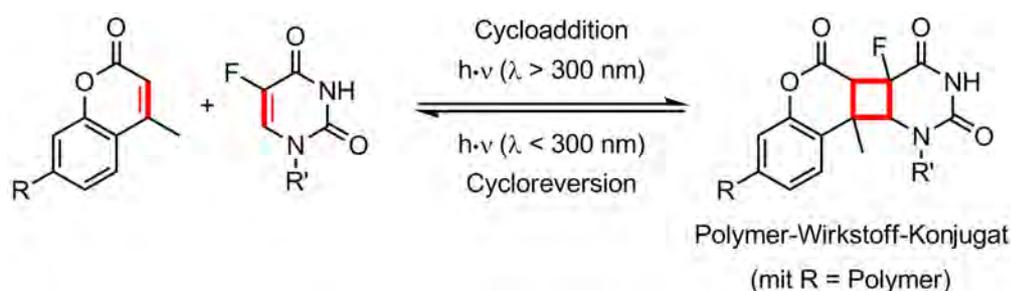
Die Weltgesundheitsorganisation schätzte 2002 die Zahl der Menschen mit stark eingeschränktem oder nicht vorhandenem Sehvermögen auf weltweit 161 Millionen. Davon waren 37 Millionen Betroffene blind. Auch wenn in den entwickelten Ländern der Graue Star auf Grund der frühzeitigen operativen Therapie nicht mehr zu den Hauptursachen für den Verlust der Sehkraft zählt, ist es global gesehen mit ca. 48 % sehr wohl die häufigste Ursache.<sup>[16]</sup>

In Deutschland werden jährlich ca. 650000 Kataraktoperationen durchgeführt.<sup>[17]</sup> Abhängig vom Typ/Design der Intraokularlinse, der Operationsmethode und dem Alter des Patienten kommt es bei 10 bis 50 % der erwachsenen Patienten postoperativ innerhalb von drei bis fünf Jahren an der hinteren Kapsel bzw. der Implantatrückseite durch Proliferation von Linsenepithelzellen zu einer erneuten Verschlechterung der Sehkraft (Sekundärkatarakt oder Nachstar). Bei sehr jungen Patienten kommt es in nahezu jedem operierten Fall zu dieser Komplikation. Derzeit ist die Nd:YAG-Laserkapsulotomie die einzig effektive Behandlungsmethode. Dabei wird der „Zellvorhang“ durch den Laser zerstört und so das Sehvermögen wieder hergestellt.<sup>[11]</sup> Frei von Komplikationen ist diese Therapie jedoch nicht. So kann es beispielsweise zu Veränderungen der Linsenoptik<sup>[18-20]</sup> oder auch medizinischen Komplikationen wie beispielsweise einem erhöhten Augeninnendruck<sup>[21, 22]</sup> kommen. Auch Netzhautschäden bis hin zur Netzhautablösung werden kontrovers diskutiert.<sup>[11, 23, 24]</sup>

Eine Möglichkeit der Zellproliferation durch kontrollierte Freisetzung eines zytostatischen Wirkstoffs entgegenzuwirken stellt daher eine wertvolle Alternative zur konventionellen Behandlungsstrategie des Sekundärkatarakts dar.

### 3 Konzept und Vorgehensweise

Die Behandlung des Sekundärkatarakts nach der Implantation einer künstlichen Intraokularlinse soll medikamentös und nicht-invasiv erfolgen. Daher muss das Wirkstoffdepot bereits in der polymeren Intraokularlinse integriert sein. Darüber hinaus soll weder die Wundheilung nach der Implantation beeinträchtigt werden, noch eine Wirkstofffreisetzung erfolgen, wenn überhaupt keine beeinträchtigende Proliferation und Migration von Linseneithelzellen beobachtet wird. Der zytotoxische bzw. zytostatische Wirkstoff muss daher in der Linse immobilisiert vorliegen und darf erst bei Bedarf durch einen externen Impuls freigesetzt werden. Die vorliegende Arbeit greift dabei das relativ junge Konzept der photochemisch induzierten Wirkstofffreisetzung aus polymergebundenen Cumarinlinker/5-Fluoruracil-Konjugaten auf (Abbildung 7).

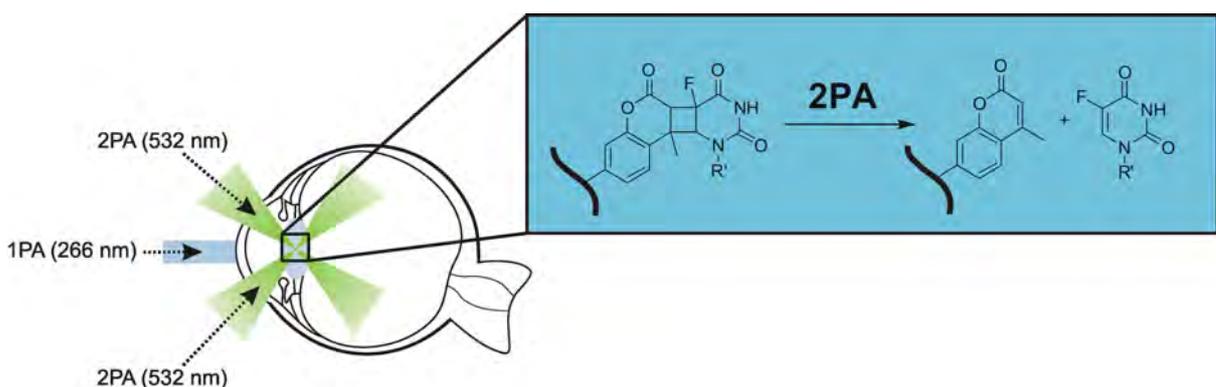


**Abbildung 7.** Photochemisch induzierte Heterodimerisierung unter Ausbildung eines  $C_4$ -Rings ([2+2]-Cycloaddition) und photochemisch induzierte Spaltung ([2+2]-Cycloreversion) des entsprechenden Heterodimeren.

Der Wirkstoff 5-Fluoruracil bzw. die Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil wird dabei während der Synthese des Implantatmaterials kovalent an die 4-Methylcumarin-Linkergruppen eines Basispolymeren angebunden. Das so erhaltene, mit Wirkstoff beladene Polymer wird in der Folge Polymer-Wirkstoff-Konjugat genannt. Mechanistisch handelt es sich um eine photochemische [2+2]-Cycloaddition. Diese erfolgt entweder konzertiert, das heißt durch den gleichzeitigen Aufbau der beiden neuen  $\sigma$ -Bindungen oder über eine Radikalzwischenstufe. Entscheidend ist die Reversibilität dieser Reaktion. Durch kurzweilige UV-Bestrahlung wird hauptsächlich die Cycloreversion induziert, was gleichbedeutend mit der Wirkstofffreisetzung ist. Der Funktionalisierungsgrad der den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten zu Grunde liegenden Basispolymere mit 4-Methylcumarin-Linkern wird dabei niedrig gehalten.

Im Extremfall bedeutet das nur eine Linkergruppe pro Polymerkette. So sollen die degenerativen Auswirkungen der in Konkurrenz zur Wirkstoffbeladung auftretenden hocheffizienten Linker/Linker-Homodimerisierung auf die Polymereigenschaften (Löslichkeit, thermoplastisches Verhalten) soweit reduziert werden, dass eine Weiterverarbeitung möglich ist (vgl. dazu auch Abschnitt 4.5.5).

Eine nicht-invasive UV-induzierte Wirkstofffreisetzung ist *in vivo* allerdings nicht möglich. Zum einen ist die Hornhaut des Auges nicht durchlässig für kurzweilige UV-Strahlung und zum anderen hat sie eine potentiell pathogene Wirkung auf den Organismus. Der von Maria Göppert-Mayer schon 1931 theoretisch beschriebene nicht-lineare Absorptionsprozess der Zwei-Photonen-Anregung bietet eine elegante Möglichkeit mit „sichtbaren“ Photonen, die die Hornhaut nahezu ungehindert passieren können, die Dimerspaltung zu induzieren. Durch die nahezu simultane Absorption zweier energieärmerer Photonen kann das Molekül oder der Molekülteil über einen virtuellen Zwischenzustand in einen elektronisch angeregten Zustand gehoben werden, aus dem die Cycloreversion dann möglich ist. Die Lichtintensität, die für einen im Vergleich zur Ein-Photonen-Absorption sehr unwahrscheinlichen Zwei-Photonen-Prozess benötigt wird, ist sehr hoch. Selbst Jahrzehnte hellen Sonnenlichts würde deshalb zu keiner merklichen Freisetzung führen. Durch gepulste Laserquellen ist es jedoch möglich die erforderlichen hohen Photonendichten aufzubringen. Abbildung 8 veranschaulicht das Konzept der laserinduzierten Freisetzung von 5-Fluoruracil.



**Abbildung 8.** Prinzip der laserinduzierten Wirkstofffreisetzung in einer polymeren Intraokularlinse mit photochemisch aktivierbarem Wirkstoffdepot durch einen Zwei-Photonen-Prozess.

Außerhalb des Laserfokus nimmt die Lichtintensität stark ab, so dass eine Absorption zunehmend unwahrscheinlicher wird. Der Grund hierfür ist die *quadratische* Abhängigkeit der Übergangswahrscheinlichkeit von der Lichtintensität. Somit ist auch eine räumliche Kontrolle der Wirkstofffreisetzung möglich.

Moderne Intraokularlinsen sind Faltlinsen, d.h. sie lassen sich vom Operateur außerhalb des Auges falten und minimalinvasiv in den Kapselsack einsetzen, wo sie sich selbstständig wieder entfalten. Im Rahmen dieser Arbeit werden dazu zwei unterschiedliche Materialien untersucht: Hydrophobe Acrylate auf der einen Seite und hydrophile Acrylate auf der anderen Seite. Erst genannte sind meist schwach vernetzte Copolymere mit einem Glasübergangspunkt unterhalb von Raum- bzw. Körpertemperatur. Hydrophile Acrylat-Intraokularlinsen bestehen im Unterschied dazu aus leicht vernetzten Copolymeren mit hydrophilen Gruppen. Erst durch Wasseraufnahme werden diese Materialien faltbar. Ein Ansatz um aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten entsprechende faltbare Intraokularlinsen herstellen zu können besteht darin, das Wirkstoffdepot mit einem Matrixpolymer zu kombinieren und so die gewünschten Eigenschaften zu erhalten.

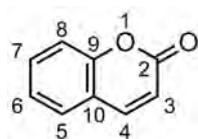
Zusammengefasst sind daher folgende Arbeitsschritte notwendig um polymere Intraokularlinsen mit photochemisch aktivierbarem Wirkstoffdepot realisieren zu können: Monomer- und Initiatorsynthese, Synthese der 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymere, polymeranaloge Wirkstoffbeladung, Herstellung von Linsenvorläufern durch Flachkammerpolymerisation, Weiterverarbeitung durch den Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen*.

## 4 Grundlagen und Literaturüberblick

Nicht weniger als 4000 Jahre, also zur Zeit der alten Ägypter und Babylonier, liegt der erste nachweisbare Einsatz photoreaktiver, natürlich vorkommender Polymere zurück. Diese beiden Kulturen nutzten das Sonnenlicht um Leinen, welches bei der Mumifizierung eingesetzt wurde, photochemisch zu vernetzen und um Papyrusboote mit Hilfe eines photochemisch polymerisierbaren Asphaltöls wasserdicht zu machen.<sup>[25-28]</sup> Die ersten synthetischen lichtempfindlichen Polymere sind den Arbeiten von L. M. Minsk und Mitarbeitern in den 1950er Jahren zu verdanken. Sie berichteten, dass die Zimtsäureester von Polyvinylalkohol und Cellulose nach ultravioletter Bestrahlung unlöslich wurden.<sup>[28-30]</sup> Schließlich machten sich Delzenne und Laridon in den 1960er Jahren die einzigartige Photochemie der Cumarine zum Aufbau photovernetzbarer Polymere zunutze.<sup>[27]</sup>

### 4.1 Cumarin und seine Derivate

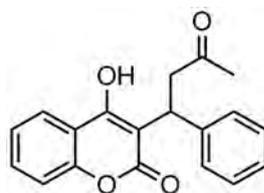
Zur Gruppe der Cumarine zählt man mehr als 1000 Strukturverwandte, von denen viele zu den natürlich vorkommenden sekundären Pflanzenstoffen gehören. Nachdem Cumarin (Abbildung 9) in den 1820er Jahren erstmals aus der Tonkabohne isoliert wurde, kennt man heute mehr als 800 Pflanzenspezies, die Biosynthese von Cumarinen betreiben. Dazu zählen unter anderem zahlreiche Gräser, der Waldmeister und die Zimtkassie, aus der man Cassia-Zimt gewinnt.<sup>[28, 31, 32]</sup>



**Abbildung 9.** Struktur und Nummerierungsschema für das Cumarinringgerüst.

Die Verwendung von Cumarin und seinen Derivaten ist überaus vielfältig. Man findet sie beispielsweise als Duftstoffe in Parfüm-, Kosmetik- und Hygieneprodukten oder als Zusatzstoff in Tabak. Isoliertes Cumarin darf Lebensmitteln nicht zugesetzt werden, da es im Tierversuch leberschädigend (hepatotoxisch) wirkte.<sup>[32, 33]</sup> Aus toxikologischer Sicht verhält sich diese Substanzklasse also keineswegs unbedenklich.

Seit nunmehr einigen Jahren liegt vor allem die hohe therapeutische Wirksamkeit einiger Cumarinderivate gegen HI-Viren im Fokus der medizinischen Forschung.<sup>[34]</sup> Warfarin<sup>®</sup> (Abbildung 10) ist eines der am häufigsten verschriebenen Antikoagulantien (Blutgerinnungshemmer) und leitet sich strukturell vom 4-Hydroxycumarin ab.<sup>[35]</sup>



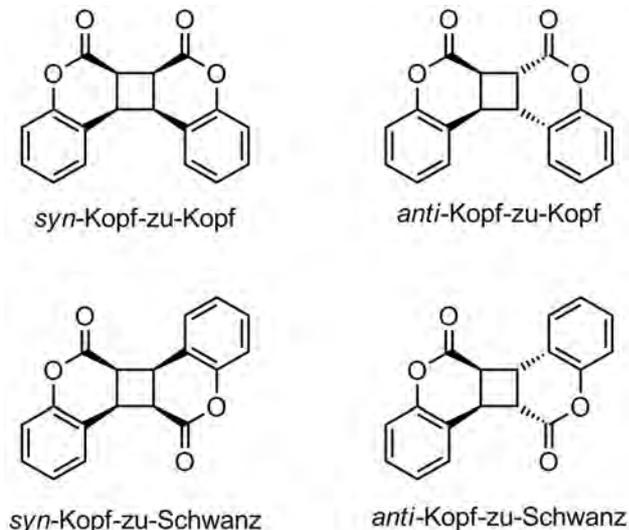
**Abbildung 10.** Struktur des Gerinnungshemmers Warfarin<sup>®</sup>.

Die hohe Fluoreszenzquantenausbeute vieler Cumarinderivate macht sie als Laserfarbstoffe<sup>[36, 37]</sup> und in organischen Leuchtdioden (OLED)<sup>[38]</sup> einsetzbar. Vor allem die Einstellbarkeit der Absorptions- und Fluoreszenzcharakteristika durch Substitution am Cumarinrundgerüst<sup>[39]</sup>, Variation des Lösungsmittels<sup>[36]</sup> und des pH-Wertes<sup>[40]</sup> wurde seit Mitte des vergangenen Jahrhunderts eingehend untersucht.

Im folgenden Abschnitt wird die 1902 von Ciamician und Silber<sup>[41]</sup> beobachtete und seit dieser Zeit eingehend untersuchte photochemisch induzierte Dimerisierung der Cumarine und die später entdeckte Dimerspaltung<sup>[42]</sup> diskutiert. Anschließend wird ein Überblick über die Verwendung von Cumarinderivaten in Polymeren gegeben.

## 4.2 Cumarine: Photodimerisierung und Photospaltung

Ciamician und Silber berichteten Anfang des 20. Jahrhunderts von einem Cumarindimer, welches sie nach zweijähriger Sonnenbestrahlung einer Lösung von Cumarin in „Alkohol“ erhalten hatten. Nur zwei Jahre später dimerisierte Ström *ortho*-Cumarsäure und überführte diese durch Lactonisierung in ein Cumarindimer, welches nicht identisch mit dem von Ciamician und Silber war.<sup>[41, 43]</sup> Erst rund 60 Jahre später gelang es Schenck und Mitarbeitern mit Hilfe der NMR-Spektroskopie zu zeigen, dass es sich bei den erhaltenen Strukturen um Isomere handelt, die sich sehr deutlich in ihren physikalischen Eigenschaften unterscheiden.<sup>[42]</sup> In Abbildung 11 sind die vier möglichen regio- und stereoisomeren Dimerstrukturen dargestellt. Die genauen Reaktionsmechanismen, welche bei ultravioletter Bestrahlung oberhalb von  $\lambda = 300$  nm zu den jeweiligen Isomeren führen, werden bis heute kontrovers diskutiert.<sup>[42, 44-51]</sup> Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die der Dimerisierung zu Grunde liegende Reaktion eine photochemisch erlaubte [2+2]-Cycloaddition ist. Dabei werden, je nach Reaktionsbedingungen, hauptsächlich drei Isomere beobachtet: *syn*-Kopf-zu-Kopf, *anti*-Kopf-zu-Kopf und *syn*-Kopf-zu-Schwanz.<sup>[28]</sup>

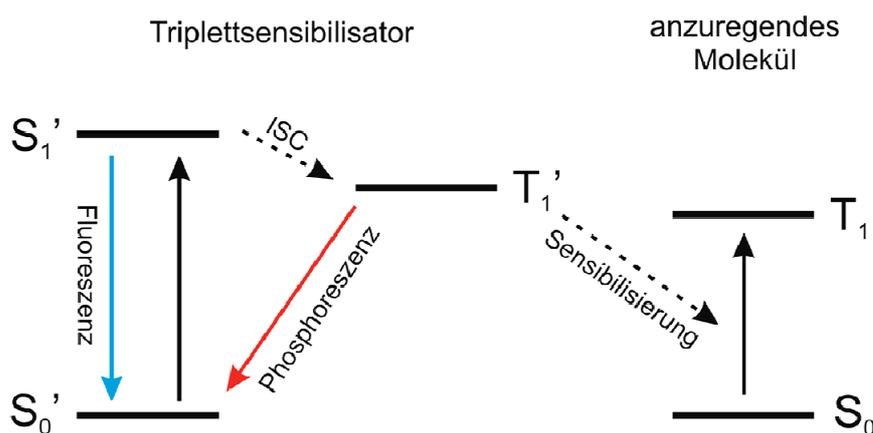


**Abbildung 11.** Die vier Cumarindimere.

Ein Erklärungsansatz für die beobachteten Produktverteilungen (*syn*- bzw. *anti*-Photodimere) beruht auf Multiplizitätsunterschieden der elektronisch angeregten Zustände. In polaren Lösungsmitteln und bei hoher Cumarinkonzentration befinden sich die elektronisch angeregten Moleküle im favorisierten Singulettzustand ( $S_1$ ). Die

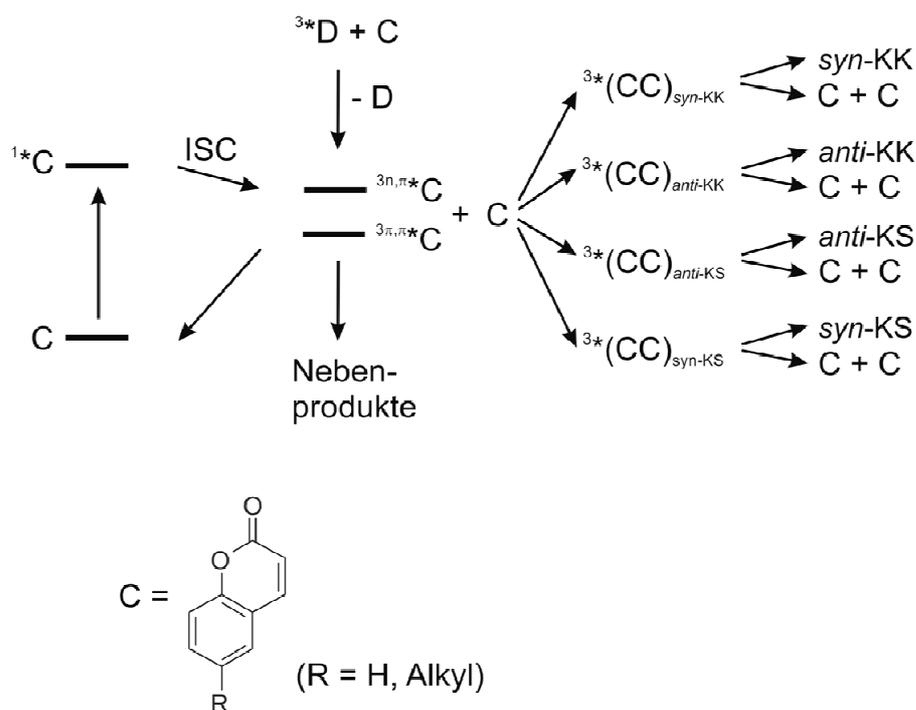
Dimerisierung ergibt hauptsächlich *syn*-Cycloaddukte. Das *syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomer ist das hauptsächlich gebildete Produkt bei direkter Bestrahlung in polaren Lösungsmitteln, wie beispielsweise Ethanol. Die Cycloaddition verläuft konzertiert und grenzorbitalkontrolliert, ggf. über eine Excimerzwischenstufe.<sup>[44]</sup> Die Bildung des *syn*-Kopf-zu-Schwanz-Photoprodukts kann dagegen durch Lewis-Säuren-Katalyse stark bevorzugt werden.<sup>[47]</sup> Ein unpolares Lösungsmittel und eine geringe Cumarinkonzentration ermöglichen es scheinbar den angeregten Molekülen durch ein sehr ineffektives „intersystem-crossing“ (Quantenausbeute  $\Phi < 0,01$ ) aus dem Singulett- in den Triplettzustand ( $S_1$  bzw.  $T_1$ ) überzugehen bevor es zur Cycloaddition kommt.<sup>[47]</sup> Unter diesen Reaktionsbedingungen, aber *vor allem* durch Zusatz sogenannter Triplettensensibilisatoren (z.B. Benzophenon) werden hauptsächlich die *anti*-Isomere gebildet. Eine Bildung des *anti*-Kopf-zu-Schwanz-Dimeren wurde allerdings nur in Spuren beobachtet.<sup>[49]</sup> Mechanistisch verläuft diese Reaktion über eine Radikalzwischenstufe. Die Bevorzugung der Kopf-zu-Kopf-Regioisomerie geht vermutlich wieder auf Grenzorbitalkontrolle zurück.<sup>[44]</sup>

Die prinzipielle Wirkungsweise eines Triplettensensibilisators ist in Abbildung 12 dargestellt. Durch Absorption eines Photons geht der Photosensibilisator in den angeregten, sehr kurzlebigen Singulettzustand ( $S_1'$ ) über. Die direkte Anregung in den Triplettzustand ( $T_1'$ ) ist nicht möglich (Spinverbot), da das Photon nicht mit dem Spin eines Elektrons wechselwirken, diesen also nicht umkehren, kann.



**Abbildung 12.** Wirkmechanismus eines Triplettensensibilisators. (S = Singulettzustand, T = Triplettzustand; 0 = Grundzustand, 1 = angeregter Zustand; ISC = „intersystem-crossing“. Gestrichelte Pfeile stellen strahlungslose Übergänge bzw. eine strahlungslose Energieübertragung dar.

Das angeregte Molekül gibt seine Energie entweder durch Fluoreszenz ab oder es kommt wie im Fall des Triplettensensibilisators Benzophenon zu einem sehr effektiven (nahezu vollständigen) „intersystem-crossing“ ( $\Phi \approx 1$ )<sup>[52]</sup> in den wesentlich langlebigeren Triplettzustand ( $T_1'$ ). Die höhere Lebensdauer von  $T_1'$  beruht darauf, dass ein Übergang in den Singulettgrundzustand ( $S_0'$ ) wiederum spinverboten ist. Den strahlenden Übergang von  $T_1'$  nach  $S_0'$  bezeichnet man als Phosphoreszenz. Benzophenon kann seine Energie aber auch strahlungslos an einen Akzeptor abgeben. Dieser Energietransport ( $T_1' \rightarrow T_1$ ) ist energetisch günstig, spinerlaubt und findet unter Diffusionskontrolle statt. Die Wahrscheinlichkeit einer photochemischen Weiterreaktion (z.B. einer [2+2]-Cycloaddition) aus einem Triplettzustand ist auf Grund dessen relativer Langlebigkeit wesentlich höher als bei einer unsensibilisierten Reaktion aus dem sehr kurzlebigen Singulettzustand. Den Reaktanden bleibt mehr Zeit zur Weiterreaktion.



**Abbildung 13.** Das von Wolff und Görner vorgeschlagene Reaktionsschema der Photodimerisierung von Cumarinen. ISC = „intersystem-crossing“; \* = angeregter Zustand mit Angabe der Multiplizität; D = Donor; KK = Kopf-zu-Kopf, KS = Kopf-zu-Schwanz.

Untersuchungen von Wolff und Görner in 2004 zur photochemischen Dimerisierung von Cumarin und 6-Alkyl-Cumarinen in Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität stellen die oben diskutierte Abhängigkeit der Produktverteilung von der Multiplizität

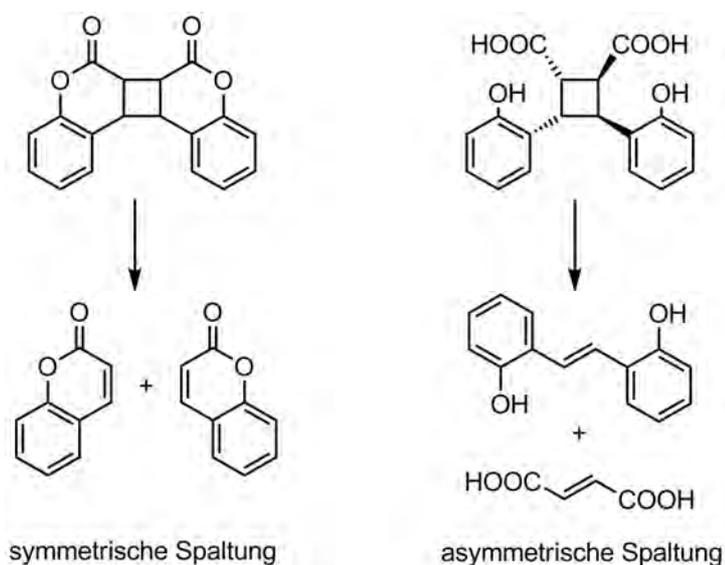
(Singulett oder Triplett) des angeregten Zustands in Frage.<sup>[51]</sup> Ihren Ergebnissen zufolge verläuft die Bildung der isomeren Cumarindimere in jedem Fall über einen Triplettzustand, unabhängig davon, ob ein Photosensibilisator zugesetzt wird oder nicht. Die Isomerenverteilung beruht auf der Konkurrenz dreier Reaktionspfade: 1. Bildung des jeweiligen angeregten  $^3*(CC)$ -Komplexes, 2. dessen Zerfall in die Edukte, 3. Bildung des Dimeren aus dem angeregten Komplex (vgl. dazu Abbildung 13). Das Verhältnis der isomeren Photodimere zeigte keine systematische Abhängigkeit von der Lösungsmittelpolarität. In polaren Lösungsmitteln wurde lediglich eine deutliche Steigerung der Quantenausbeute der Dimerisierung auf Grund eines effektiveren „intersystem-crossing“ beobachtet.

Eine deutliche Erhöhung der Bildungsgeschwindigkeit des *syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomeren im Vergleich zu analogen flüssigen Systemen erzielten Krauch, Farid und Schenck durch Einfrieren einer Cumarinlösung (z.B. Lösung in Dioxan bei  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ). Man nahm an, dass sich in einer Vorstufe der Dimerisierung angeregte, kurzlebige Assoziate (Excimere) bilden, die in flüssigen Lösungen zu einem wesentlich größeren Prozentsatz unter Rückbildung der Monomere zerfallen als in eingefrorenen Lösungen. Daneben wurde die Bildung des *anti*-Kopf-zu-Kopf-Dimeren beobachtet (ca. 10 %).<sup>[42]</sup>

Wiederum waren es Krauch, Farid und Schenck, die erstmals von der photochemischen Spaltung der Cumarindimere bei kurzweiliger Bestrahlung ( $\lambda < 300\text{ nm}$ ) berichteten.<sup>[42]</sup> Insgesamt wurde die Dimerspaltung aber wesentlich weniger intensiv untersucht als die Dimerisierung.<sup>[28]</sup> Mit der Spaltung von  $C_4$ -Photodimeren beschäftigte sich vor allem Lamola. Sein Schwerpunkt lag aber auf der photochemischen Spaltung von Thymindimeren, welche zum Beispiel bei ultravioletter Bestrahlung von DNS entstehen können.<sup>[53, 54]</sup>

Hasegawa und Mitarbeiter untersuchten die Photochemie von diversen Kopf-zu-Kopf-Cumarindimeren und deren „Lacton-geöffneten“ Derivaten.<sup>[55]</sup> Sie stellten fest, dass die Substituenten am Cyclobutan entscheidenden Einfluss auf den Spaltungsmechanismus haben. Sind mindestens zwei dieser Substituenten Teil eines stabilen 5- oder 6-Rings, so erfolgt die Ringöffnung unter Retention dieser Cyclen. Die untersuchten Cumarindimere wurden folglich unter Rückbildung des monomeren Cumarins gespalten (symmetrische Ringöffnung). In Dimeren ohne solche Strukturelemente, beispielsweise den *Di-ortho*-Cumarsäuren, entscheidet die sterische

Wechselwirkung der Substituenten über die Produktselektivität der Cycloreversion. Abbildung 14 zeigt, dass die asymmetrische Ringöffnung des Cumarsäuredimeren die Abstoßung der paarweise *cis*-ständigen Substituenten am Cyclobutan abbaut und sterisch begünstigte *trans*-konfigurierte Produkte liefert.



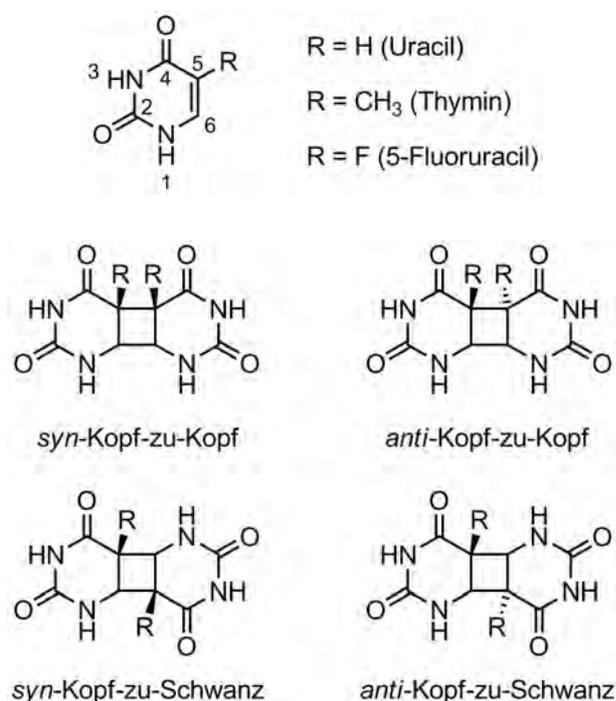
**Abbildung 14.** Symmetrische und asymmetrische photochemische Spaltung von C<sub>4</sub>-Photodimeren.

Für die vorliegende Arbeit von entscheidender Bedeutung sind die Untersuchungen zweier Forscherteams. Belfield und Mitarbeiter veröffentlichten 2003 Studien über die Zwei-Photonen-induzierte Dimerisierung von 5,7-Dimethoxycumarin.<sup>[56]</sup> Die aus klassischen Ein-Photonen-Experimenten erhaltenen Produktverteilungen der Dimere stellten sich auch nach Zwei-Photonen-Anregung bei 650 nm wieder ein. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass im Unterschied zur Dimerisierung von nicht-substituiertem Cumarin hauptsächlich das *syn*-Kopf-zu-Schwanz-Isomer gebildet wurde. Im gleichen Jahr untersuchten Kim und Mitarbeiter die Spaltung von Cumarindimeren durch Zwei-Photonen-Absorption mit Hilfe eines Nd:YAG-Pulslasers bei 532 nm.<sup>[57]</sup> Cumarin-Photodimere sind demnach auch hinter UV-Absorptionsbarrieren (z.B. der Hornhaut des Auges) mittels Zwei-Photonen-Anregung spaltbar.

In Abschnitt 4.5 werden Forschungsarbeiten diskutiert, die sich die photochemischen Eigenschaften von cumarinfunktionalisierten Polymeren zu Nutze machen.

### 4.3 Pyrimidinbasenphotodimere

Dass ultraviolette Strahlung ( $\lambda > 270 \text{ nm}$ ) zur Dimerisierung von Pyrimidinbasen benachbarter DNS-Stränge und so zur Erbgutschädigung führen kann, ist lange bekannt und gut untersucht. Vor allem mit der Photochemie der Pyrimidinbase Thymin wurde sich eingehend beschäftigt.<sup>[53, 54, 58-62]</sup> Analog zur Photochemie der Cumarine handelt es sich um eine Cycloaddition unter Ausbildung eines C<sub>4</sub>-Rings, bei der die 5,6-Doppelbindung zu Gunsten stabilerer  $\sigma$ -Bindungen aufgegeben wird.



**Abbildung 15.** Struktur und Nummerierungsschema für Pyrimidinbasen (oben). Die vier regio- bzw. stereoisomeren Pyrimidinbasendimere (unten).

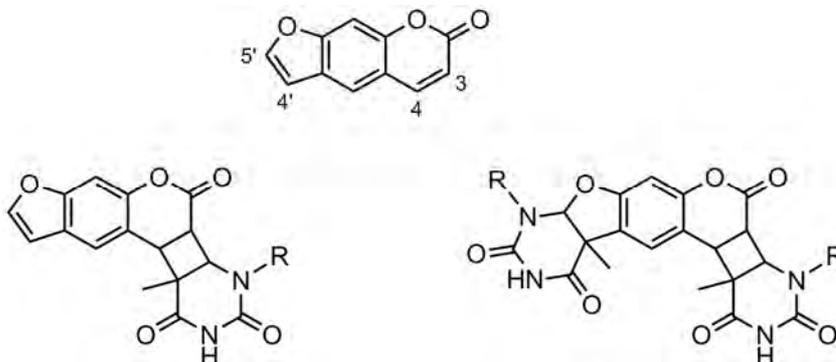
In Abbildung 15 sind die vier möglichen Photodimere des Thymins ( $\text{R} = \text{CH}_3$ ) aufgeführt. Welches der Dimere überwiegend entsteht, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Findet die Photochemie in biologischen Systemen statt, bestimmt vor allem die relative Geometrie der Basen im DNS-Strang, welches Isomer bevorzugt gebildet wird (*syn*-Kopf-zu-Kopf)<sup>[59]</sup>. Im Labor werden Quanteneffizienz der Reaktion und die Struktur der dimeren Produkte davon bestimmt, in welchem Aggregatzustand gearbeitet, welches Lösungsmittel eingesetzt und ob ein Triplettensensibilisator zugesetzt wird. Blackburn und Davis haben beispielsweise in gefrorener, wässriger Lösung das

*syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomer nachweisen können.<sup>[59]</sup> Wie bei den Cumarindimeren ist die photochemische Dimerisierung reversibel. Bestrahlung der Thymindimere mit kurzwelligem UV-Licht ( $\lambda < 260$  nm) führt zur effizienten Spaltung in die Edukte.<sup>[58, 60]</sup>

Auch die Photodimere „falscher“ Pyrimidinbasen wie dem Zytostatikum 5-Fluoruracil (Abbildung 15, R = F) sind bekannt und beispielsweise aus wässriger, acetonhaltiger Lösung darstellbar (Quantenausbeute  $\Phi = 0,72-2,45 \cdot 10^{-3}$  je nach Konzentration des Triplettensensibilisators Aceton). Die Spaltungsreaktion führte aber, den vorliegenden Daten nach zu urteilen, nicht zur Regeneration von 5-Fluoruracil, sondern zur Bildung von Uracil (Abbildung 15, R = H).<sup>[63]</sup>

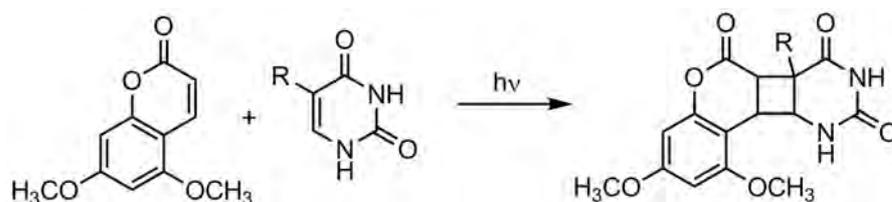
#### 4.4 Pyrimidinbasen/Cumarin-Heterodimere

Die vorangegangenen Abschnitte beschäftigten sich ausschließlich mit Cumarinen und Pyrimidinbasen und deren Homodimeren. Heterodimere dieser beiden photoreaktiven Substanzklassen sind ebenfalls – nicht zuletzt für die vorliegende Arbeit – von außerordentlichem wissenschaftlichem Interesse. Auch hier ist die Natur wieder Vorbild. Psoralene sind natürlich vorkommende Cumarinderivate (Furocumarine), die im Organismus photosensibilisierend wirken. Diese z.B. in Zitruspflanzen vorkommenden Naturstoffe können, wenn sie auf die Haut kommen und diese danach Sonnenlicht (UV-Strahlung;  $\lambda > 300 \text{ nm}$ ) ausgesetzt wird, zu schweren verbrennungsähnlichen Symptomen führen. Auf molekularer Ebene kommt es dabei zur Interkalation des Psoralens in die DNS gefolgt von kovalenter Bindungsbildung mit den Pyrimidinbasen bis hin zur Vernetzung benachbarter DNS-Stränge (siehe Abbildung 16). Die 3,4- und/oder 4',5'-Doppelbindungen des Psoralens reagieren dabei in [2+2]-Cycloadditionen mit den Pyrimidinbasen, besonders dem Thymin. In der Medizin nutzt man diese zellschädigende Wirkung bei der so genannten Photochemotherapie zur Behandlung von diversen Hautkrankheiten aus.<sup>[64-69]</sup>



**Abbildung 16.** Photosensibilisierende Wirkung von Psoralen (R = DNS-Strang).

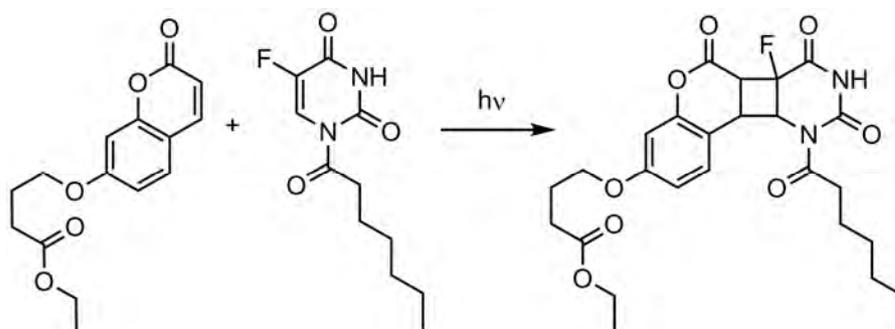
Die Untersuchung der Heterodimerisierung zwischen Psoralen und Thymin wird durch die Bifunktionalität des Cumarinderivats verkompliziert. 5,7-Dimethoxycumarin (DMC) hat dagegen nur eine photochemisch aktive Doppelbindung, bildet aber im Gegensatz zu den meisten anderen monofunktionellen Cumarinen ebenfalls Interkalationskomplexe mit der DNS und kann durch UV-Strahlung kovalente Bindungen mit den Pyrimidinbasen eingehen.<sup>[70, 71]</sup>



**Abbildung 17.** Heterodimerisierung von 5,7-Dimethoxycumarin mit Pyrimidinbasen.

Shim und Chae veröffentlichten 1979 ihre Arbeiten zur Heterodimerisierung von DMC und Thymin.<sup>[72]</sup> Unter bereits optimierten Bedingungen wurde die Photoreaktion in gefrorener, wässriger Lösung der Edukte (DMC/Thymin = 1 : 10) bei  $\lambda \geq 300$  nm durchgeführt. Die Ausbeute an DMC/Thymin-Heterodimer war mit maximal 3 % bezogen auf das eingesetzte 5,7-Dimethoxycumarin sehr gering.

Harter und Mitarbeiter untersuchten 1974 die Reaktivitäten der Pyrimidinbasen gegenüber unterschiedlichen Cumarinderivaten und präsentierten eine Aufstellung mit relativen Photoreaktionsraten. Das Zytostatikum 5-Fluoruracil erwies sich dabei als sehr reaktive Base.<sup>[73]</sup> Shim und Mitarbeiter untersuchten 1980 auf Grundlage dieser Ergebnisse die Photocycloaddition von DMC an 5-Fluoruracil in gefrorenen, wässrigen Lösungen. Die Isolierung und Charakterisierung des Produkts war zwar erfolgreich, die Autoren geben aber keine Auskunft über die Ausbeute.<sup>[71]</sup> Kreiling untersuchte die sensibilisierte Heterodimerisierung von 7-Cumarinoxybuttersäureethylester mit 1-Heptanoyl-5-fluoruracil, stellte dabei aber eine sehr geringe Effizienz der Heterodimerbildung fest.<sup>[74]</sup>



**Abbildung 18.** Heterodimerisierung von 7-Cumarinoxybuttersäureethylester mit 1-Heptanoyl-5-fluoruracil.

## 4.5 Cumarine in der Polymerchemie

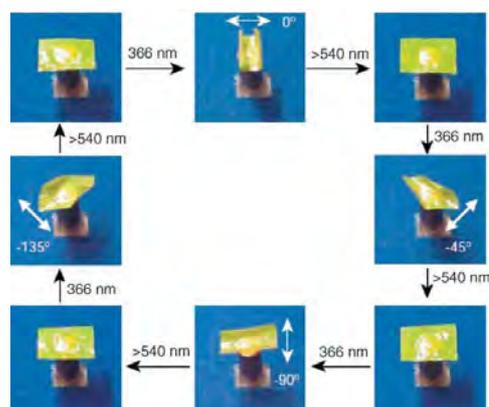
Mitte der 1960er Jahre untersuchten Delzenne und Laridon erstmals die lichtinduzierte Dimerisierung von polymergebundenen Cumaringruppen.<sup>[27, 28]</sup> Die untersuchten cumarinfunktionalisierten Polymere bildeten nach Bestrahlung unlösliche Polymernetzwerke. Cumarinmodifizierte Polymere sind seit dieser Zeit in zahlreiche Bereiche der makromolekularen Chemie vorgedrungen.

### 4.5.1 Flüssigkristalline Polymere und „Photoalignment“

Flüssigkristalline Polymere (LCPs) haben auf Grund der einzigartigen Kombination aus polymerspezifischen Eigenschaften und anisotropem Verhalten von Flüssigkristallen hohe wissenschaftliche Beachtung erhalten. Verglichen mit niedermolekularen Flüssigkristallen kann das Einführen von Polymeren in flüssigkristalline Systeme auf der einen Seite die mechanische Festigkeit erhöhen und auf der anderen Seite zu einer deutlichen Veränderung des flüssigkristallinen Phasenverhaltens führen. Weitere interessante Eigenschaften polymerbasierender Systeme können Schwerentflammbarkeit, Chemikalienbeständigkeit, ein niedriger und vor allem einstellbarer thermischer Expansionskoeffizient und eine gute Verarbeitbarkeit sein.<sup>[28, 75, 76]</sup> Die Einsatzgebiete für LCPs sind vielfältig. Sie werden in elektronischen Komponenten eingesetzt und finden im Automobil- und Flugzeugbau Verwendung. Industriefasern aus flüssigkristallinen Polymeren und sterilisierbare Medizinprodukte sind weitere kommerzielle Einsatzgebiete.<sup>[75]</sup>

Eine Sonderstellung nehmen photoreaktive und photovernetzbare LCPs ein. Beispielhaft zeigt ein aktueller Übersichtsartikel sehr eindrucksvoll, wie Lichtenergie in mechanische Arbeit mit Hilfe von flüssigkristallinen, photoreaktiven Polymeren umgewandelt werden kann.<sup>[77]</sup> In Abbildung 19 ist zur Veranschaulichung ein dünner Film, der aus einem flüssigkristallinen Polymernetzwerk mit Azobenzolchromophoren besteht, dargestellt. Die flüssigkristallinen Azobenzolgruppen waren darin in Mikrodomänen mit einheitlicher Ausrichtung in jeder Domäne organisiert. Makroskopisch betrachtet war keine einheitliche Orientierung vorhanden. Durch Bestrahlung mit linear polarisiertem Licht konnte der Film gezielt in jeder beliebigen Richtung gekrümmt werden. Dieser Effekt beruht auf der *trans/cis*-Isomerisierung der

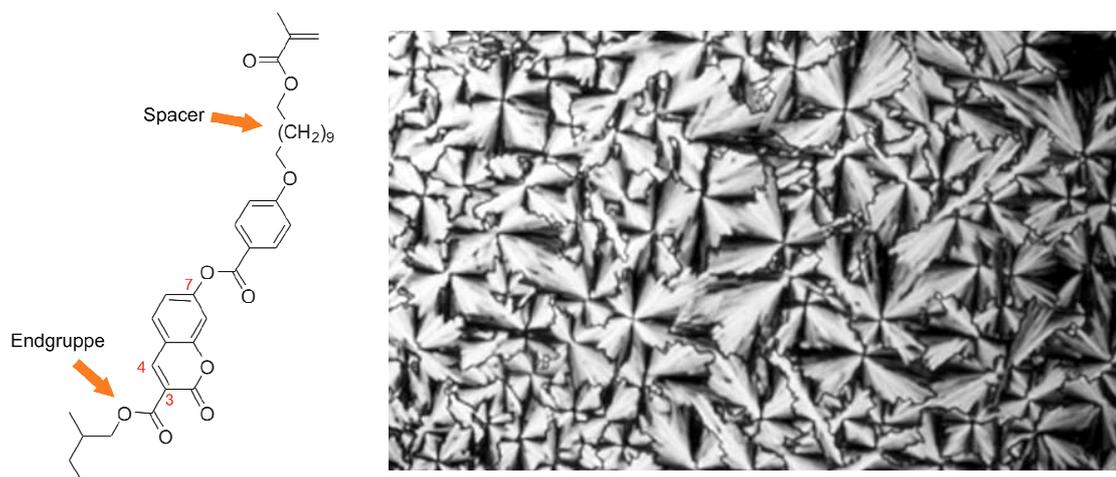
Azobenzolgruppen bzw. -domänen, die die richtige Ausrichtung bezüglich der Polarisationssebene des eingestrahlten Lichts aufweisen. Makroskopisch betrachtet kommt es dabei zu einer Volumenkontraktion an der Filmoberfläche (da hier die Absorption am stärksten ist) was die beobachtete Krümmung zur Folge hatte.<sup>[78]</sup>



**Abbildung 19.** Einfluss von linear polarisiertem Licht auf einen Film aus einem flüssigkristallinen Arylatcopolymer mit photoreaktiven Azobenzolgruppen.<sup>[78]</sup>

Es konnte nur wenig Literatur gefunden werden, die sich explizit mit der Untersuchung flüssigkristalliner Eigenschaften von Polymeren mit photovernetzbaaren Cumaringruppen beschäftigt. Tian et al. untersuchten allerdings Phasenverhalten, Fluoreszenz, UV/Vis-Absorption und Photochemie einer Reihe von Homo- und (Block)Copolymeren.<sup>[79-81]</sup> Die chemischen Strukturen (Substitution und Orientierung der Cumaringruppe und die Spacerlänge, vgl. dazu auch Abbildung 20) der Seitenketten wurden variiert und die Auswirkungen auf die flüssigkristallinen Eigenschaften untersucht. So konnte beispielsweise bei einer Spacerlänge von sechs Methylengruppen und Substitution des Cumarins mit einer Ethylesterendgruppe an C4 keine Mesophase festgestellt werden. Erfolgte die entsprechende Substitution an C3 wurde hingegen eine flüssigkristalline Phase beobachtet.<sup>[79]</sup> In Abbildung 20 ist beispielhaft ein Methacrylat mit Cumarinseitenkette dargestellt, dessen Homopolymer eine Mesophase bildete.<sup>[80]</sup> Das entsprechende Polymer befand sich unterhalb von 20 °C im Glaszustand. Oberhalb von Raumtemperatur kam es zur Ausbildung einer smektischen A Phase bevor die Anisotropie schließlich oberhalb von 166 °C verloren ging. Die Textur der flüssigkristallinen Phase ist ebenfalls in Abbildung 20 dargestellt. Nach Bestrahlung bei  $\lambda > 300$  nm konnte der Film nicht mehr in Lösung gebracht werden, was auf eine erfolgreiche Vernetzung der Polymerketten über die Cumarin-

gruppen zurückgeführt wurde. Ein interessanter Aspekt dieser Arbeit ist, dass nach Photovernetzung des Films unter dem Polarisationsmikroskop Doppelbrechung bis 290 °C festgestellt wurde, was die Autoren als Hinweis auf eine höhere thermische Stabilität deuteten.

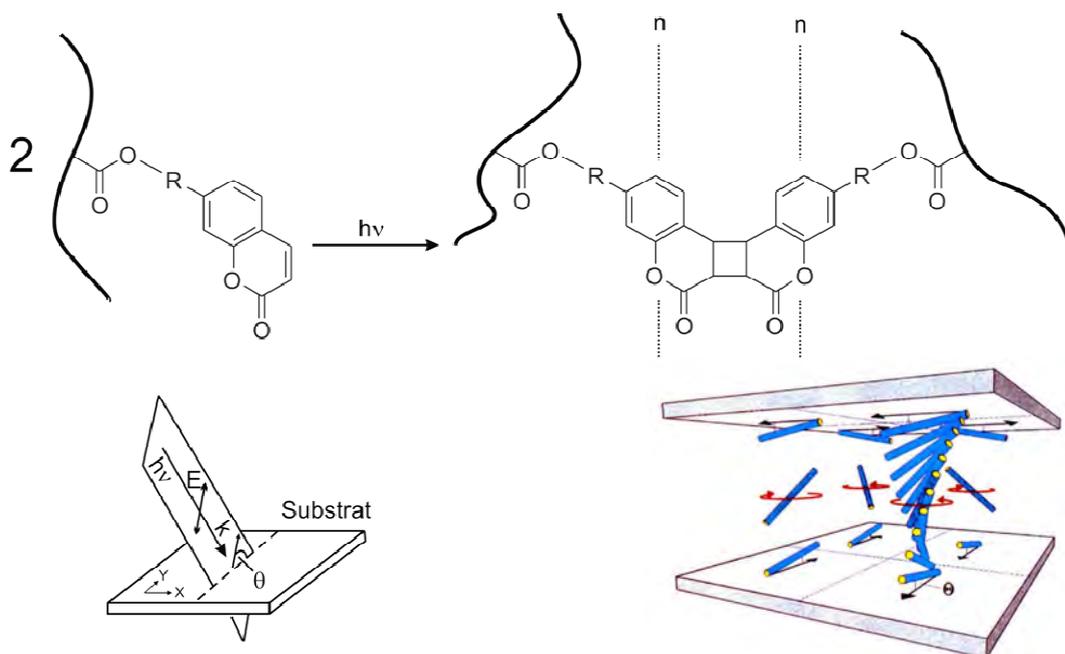


**Abbildung 20.** Struktur eines Monomeren mit Cumarinseitenkette (links). Polarisationsmikroskopische Aufnahme der smektischen A Phase (SmA) des entsprechenden Homopolymeren bei 160 °C („broken fan-shaped Texture“).<sup>[80]</sup>

Die Photovernetzbarkeit von Polymeren mit Cumarinseitenketten lässt sich beim Aufbau von Flüssigkristalldisplays (LCDs) elegant ausnutzen:

Reaktionsschnelle und gleichzeitig günstige LCDs sind die so genannten TN-Displays (TN = „Twisted Nematic“). Nematische Phasen orientieren sich in kleinen Volumeneinheiten entlang eines Direktors, eine Positionsfernordnung existiert nicht. Um ein LC-Bauteil aber erfolgreich einsetzen zu können muss eine uniaxiale Ausrichtung der flüssigkristallinen Moleküle an den Grenzflächen des Displays erreicht werden. Dies wird traditionell mechanisch – durch Bürsten von Polyimidfilmen – erreicht. Zwischen diese gebürsteten Polyimidfilme wird der Flüssigkristall eingebracht. Bei TN-Displays sind die an den Grenzflächen vorgegebenen Orientierungen um 90° gegeneinander verdreht („twisted“, vgl. dazu auch Abbildung 21). Eine in den letzten Jahren viel beachtete und erforschte alternative Methode zur Ausrichtung des Direktors ist das sogenannte „Photoalignment“.<sup>[82-87]</sup> Dabei erhält man die benötigte Oberflächenanisotropie durch polarisierte, ultraviolette Bestrahlung eines photoreaktiven Polymerfilms, der die

klassischen gebürsteten Polyimidfilme ersetzt. Ein großer Vorteil dieser photochemischen Technik zur Orientierung nematischer Phasen ist, dass das LCD-Substrat nicht mechanisch belastet wird und es zu keiner elektrostatischen Aufladung und Kontamination des Materials mit Staub kommt, wodurch Produktionsausschuss verringert werden kann. Außerdem lassen sich mit dieser Methode Displays mit „Multi-Domänen-Bildpunkten“ herstellen, die sehr große Betrachtungswinkel ermöglichen.<sup>[88]</sup>

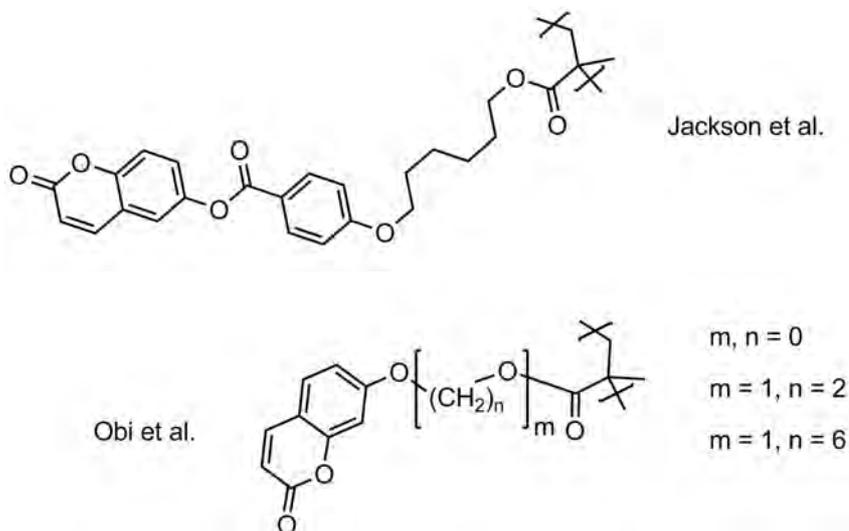


**Abbildung 21.** Lineare Photopolymerisation (LPP) oder „Photoalignment“ von Polymeren mit photoreaktiven Cumarinseitenketten, die Schadt und Mitarbeiter zum Ausrichten des Direktors  $\mathbf{n}$  nutzten. Zur Vereinfachung ist nur die Kopf-zu-Kopf-Regioisomerie gezeigt.  $\theta$  ist der Kippwinkel zwischen  $\mathbf{n}$  und dem Substrat.  $\mathbf{k}$  ist der Vektor in Ausbreitungsrichtung der Strahlung. Unten rechts ist ein „Vier-Domänen-Pixel“ dargestellt, der auf diese Weise realisiert werden konnte.<sup>[88]</sup>

Schadt und Mitarbeiter nutzten Methacrylatpolymere mit Cumarinseitenketten und beobachteten eine homogene Orientierung des Direktors  $\mathbf{n}$  parallel zum elektrischen Feldvektor  $\mathbf{E}$  der eingesetzten UV-Strahlung. Die einfallende linear polarisierte UV-Strahlung führte in den entsprechenden Polymerfilmen zu einer richtungsabhängigen und ohne Nebenreaktionen (z.B. *E/Z*-Isomerisierung bei Zimtsäureestern) ablaufenden Dimerisierung der Cumarinchromophore. Daraus resultierende anisotrope van-der-Waals- und anisotrope sterische Wechselwirkungen wurden unter anderem für die uniaxiale Orientierung von  $\mathbf{n}$  in *y*-Richtung verantwortlich gemacht. In der Praxis ist

es meist vorteilhaft den Direktor  $\mathbf{n}$  leicht aus der Substratebene herauszukippen. Dieser Kippwinkel  $\theta$  konnte mit dem beschriebenen Verfahren ebenfalls reproduzierbar eingestellt werden. Insgesamt war die so induzierte Ausrichtung bis über 200 °C stabil.

Jackson und Mitarbeiter beschäftigten sich in den folgenden Jahren ebenfalls intensiv mit cumarinfunktionalisierten Polymethacrylaten und der angesprochenen Photoalignment-Technologie.<sup>[84, 89]</sup> Sie fanden, dass sich in Abhängigkeit der eingestrahlten Energie pro Fläche die flüssigkristallinen Phasen entweder parallel (geringe Strahlungsenergie) oder senkrecht (hohe Strahlungsenergie) zum elektrischen Feldvektor der polarisierten UV-Strahlung ausrichteten. Für die parallele LC-Ausrichtung nach Bestrahlung bei niedrigen Energien war den Autoren zu Folge die sterische Wechselwirkung der anisotrop ausgerichteten dimeren Cumarinseitenketten mit den Flüssigkristallen verantwortlich. Bei höheren Strahlungsenergien kam es zu einer schrittweisen Zunahme der Anisotropie in den nicht-dimerisierten Cumarinseitenketten, hervorgerufen durch photochemische Abbauprozesse und schließlich zu einem Umschalten der LC-Ausrichtung von parallel nach senkrecht.



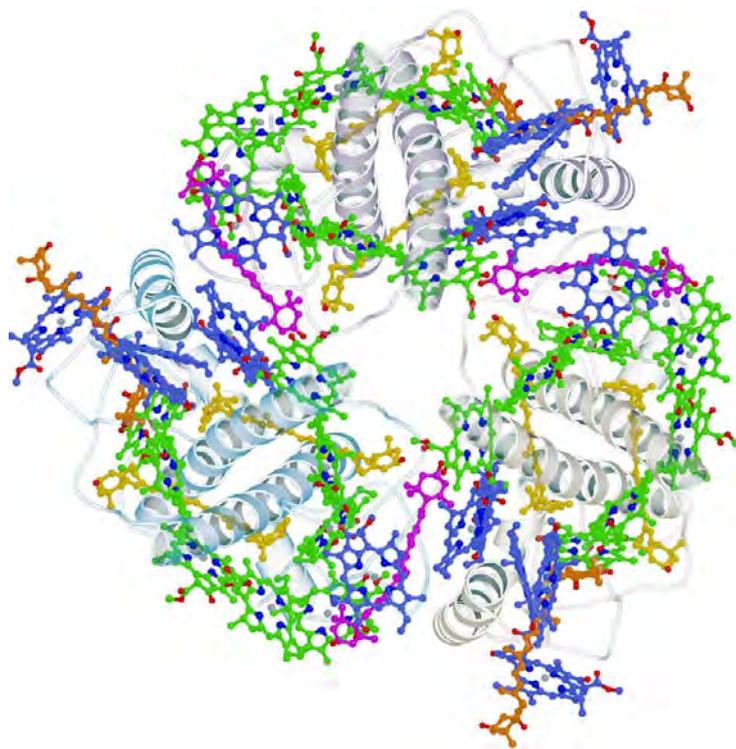
**Abbildung 22.** Ein von Jackson und Mitarbeitern synthetisiertes Polymer zur Untersuchung des Photoalignments (oben).<sup>[84, 89]</sup> Die von Obi und Mitarbeitern untersuchten cumarinfunktionalisierten Polymere mit unterschiedlichen Spacerlängen (unten).<sup>[87]</sup>

Auch Obi und Mitarbeiter untersuchten die anisotrope Photodimerisierung einiger Cumarinseitenketten-Polymere in Abhängigkeit der Spacerlänge zwischen Polymer-rückgrat und Cumarin-Gruppe.<sup>[87]</sup> Die Photochemie dieser Polymere wurde mittels

UV/Vis- und FTIR-Spektroskopie untersucht. Obi stellte fest, dass die Dimerisierungsgeschwindigkeit abhängig von der Beweglichkeit des Chromophoren ist und mit steigender Spacerlänge zunimmt.

### 4.5.2 Licht- und Energiesammelfallen

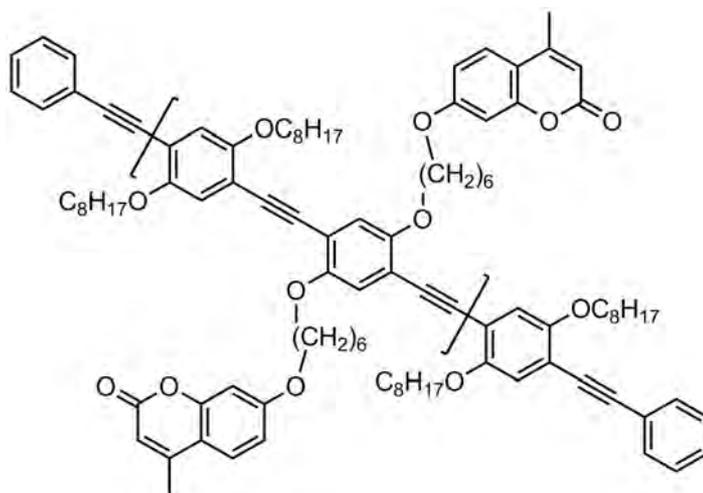
Lichtsammelkomplexe (LHC = light harvesting complex) spielen in der Natur unter anderem bei der Photosynthese der Pflanzen eine entscheidende Rolle. In natürlichen photosynthetischen Systemen umgeben eine Vielzahl von Chlorophyllmolekülen ein Reaktionszentrum. Die Chromophore wirken als Lichtsammelantenne, fangen die Photonen der Sonnenstrahlung ein und transferieren diese Energie extrem schnell und effizient auf das Reaktionszentrum (FRET = Förster-Resonanzenergietransfer).<sup>[90-93]</sup> Dort findet dann die eigentliche Photosynthese statt, die in letzter Instanz, der Dunkelreaktion der Photosynthese, zum Aufbau von Zuckermolekülen führt. Abbildung 23 stellt beispielhaft den komplexen Aufbau des Lichtsammelkomplexes 2 von Spinat dar.<sup>[94]</sup>



**Abbildung 23.** Komplexe dreidimensionale Struktur des Lichtsammelkomplexes 2 von Spinat.<sup>[94]</sup> Die Abbildung in druckbarer Auflösung wurde der Internetdomäne Sciencewatch.com entnommen (<http://sciencewatch.com/inter/pod/extras/09novLiu/> (April 2010)).

Das wissenschaftliche Interesse an biomimetischen Lichtsammelsystemen war und ist bis heute sehr ausgeprägt. Anfang der 1990er Jahre haben Lang und Drickamer den Energietransfer zwischen Cumarin 138 und Rhodamin B in einer Polyacrylsäurematrix

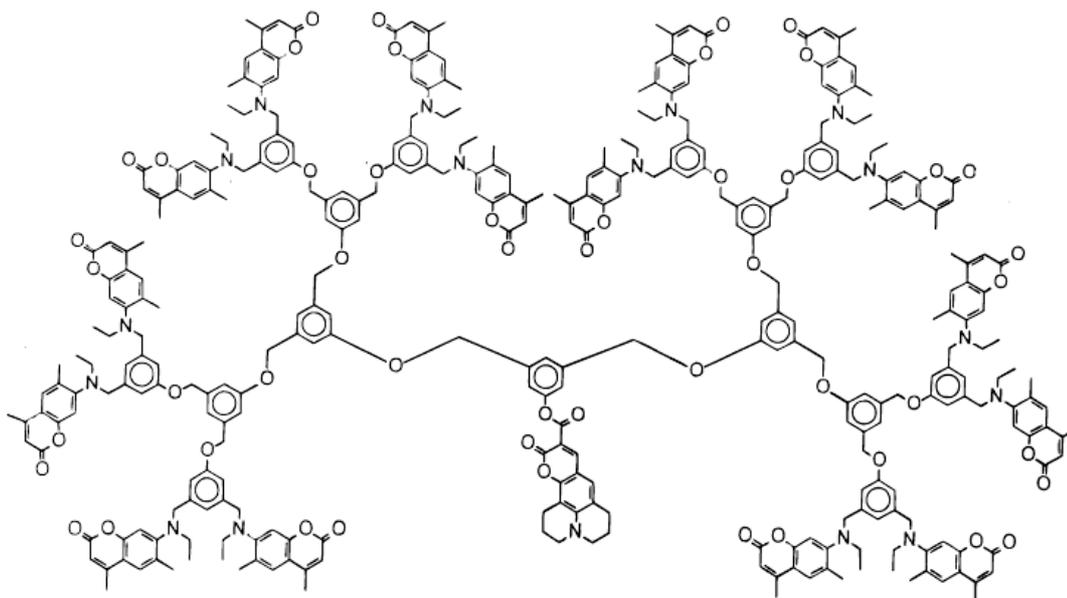
untersucht.<sup>[95]</sup> Palmans und Mitarbeiter immobilisierten Cumarinchromophore an einem Polymerrückgrat aus Poly(*p*-phenylenethynylen) (PPE, Abbildung 24).<sup>[206]</sup> Selektive Anregung der Cumarine ( $\lambda = 320 \text{ nm}$ ) führte zu einem strahlungslosen Energietransfer von den Cumarinseitenketten auf das PPE-Rückgrat (Akzeptor). Nachgewiesen werden konnte dieser Energietransfer anhand der fehlenden Donorfluoreszenz der Cumarine bei gleichzeitig stark ansteigender Akzeptoremission des konjugierten Polymerrückgrats. Die Effizienz der Energieübertragung lag bei 80 %.



**Abbildung 24.** Cumarinfunktionalisiertes Poly(*p*-phenylenethynylen) (PPE). Von den Cumarinchromophoren absorbierte Strahlungsenergie wird effizient auf das PPE-Rückgrat transferiert.

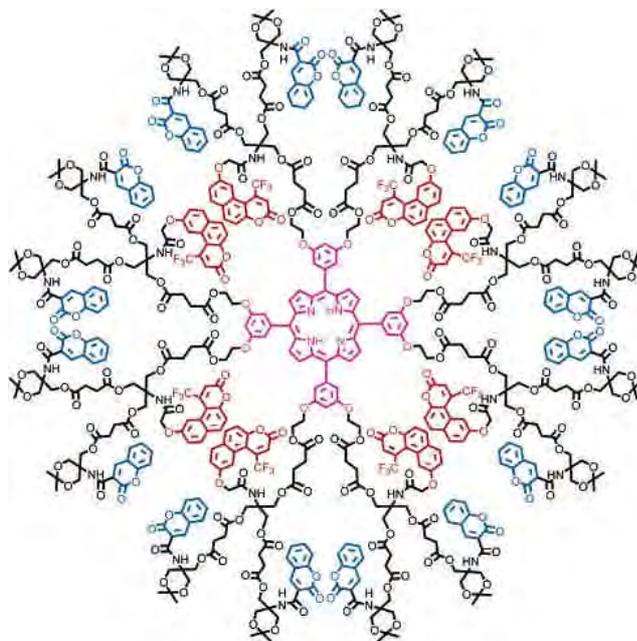
Weitere Effizienzverbesserungen konnte die Arbeitsgruppe um Fréchet erzielen. Fréchet untersuchte neben linearen cumarinmodifizierten Copolymeren vor allem auch dendritisch aufgebaute, funktionalisierte Polyarylether (vgl. Abbildung 25) auf ihre photophysikalischen Eigenschaften hin.<sup>[90, 96, 97]</sup> Die Dendrimere wurden über eine leicht modifizierte konvergente Synthesestrategie aufgebaut. Die Cumarin 2-Chromophore (Donormoleküle) in der Peripherie absorbieren Licht der Wellenlänge 310-380 nm. Das Emissionsmaximum bei Rückkehr in den elektronischen Grundzustand (Fluoreszenzmaximum) liegt zwischen 400 und 480 nm und damit im Bereich der Absorption des Cumarin 343, das als so genanntes Akzeptormolekül im Kern des Dendrimeren sitzt. Damit ist eine wichtige Voraussetzung für den strahlungslosen Energietransfer zwischen Donor und Akzeptor erfüllt. Cumarin 343 gibt die aufgenommene Energie schließlich durch Fluoreszenz ( $\lambda_{\text{max}} \approx 480 \text{ nm}$ ) wieder ab. Das Vorhandensein zweier Farbstoffe ermöglicht es dem Dendrimeren demnach

Licht über einen breiten Spektralbereich zu absorbieren (auch der Akzeptor kann direkt absorbieren) und die aufgenommene Energie *spektral* und *räumlich* konzentriert im Kern des Makromoleküls wieder abzugeben. Die von Fréchet ermittelte Energietransfereffizienz liegt abhängig von der Dendrimergeneration zwischen 92,0 % (4. Generation) und 98,9 % (1. Generation).



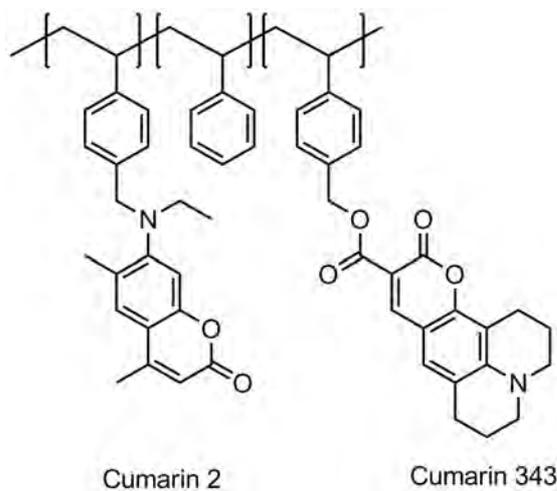
**Abbildung 25.** Cumarinfunktionalisiertes Polyaryletherdendrimer der 4. Generation.<sup>[90]</sup> Cumarin 2 wirkt als Donor-, Cumarin 343 als Akzeptorchromophor.

Fréchet und Mitarbeiter entwickelten darüber hinaus Dendrimere, die zwei unterschiedliche Donorchromophore um einen zentralen Akzeptor angeordnet haben.<sup>[98]</sup> Den Kern stellt ein Porphyrin dar, das in einer ersten Schale von 8 Naphthopyranonfarbstoffen und in der äußeren Schale von 16 Cumarin-3-carboxylat-Farbstoffen umgeben ist. Auf diese Weise war es möglich Photonen über einen wesentlich breiteren Spektralbereich einzusammeln und in eine einzelne Emission des zentralen Porphyrinakzeptors im roten Spektralbereich umzuwandeln. Das System zeichnet einen nahezu quantitativen Energietransfer von beiden Donorchromophoren auf den Akzeptor aus. Die entsprechende Struktur des eingesetzten Dendrimeren ist in Abbildung 26 abgebildet.

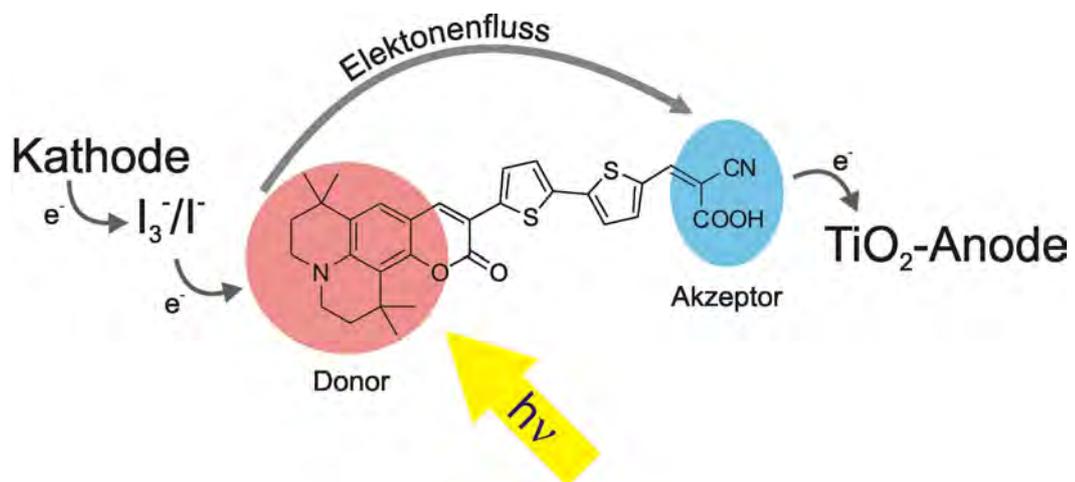


**Abbildung 26.** Dendrimer mit zentraler Porphyringruppe (Akzeptor) und 8 Naphthopyranon- und 16 Cumarin-3-carboxylat-Chromophoren (Donoren).<sup>[98]</sup>

Die dendritischen Strukturen haben gegenüber linearen Polymeren unter anderem den Vorteil, dass die Chromophore sehr gleichmäßig verteilt und räumlich voneinander getrennt vorliegen. Der Aufbau strukturell nahezu eindeutig definierter Lichtsammelsysteme ist auf diese Weise möglich. Neben weiteren Vorteilen, wie dem breiten Lichtabsorptionsquerschnitt, der extrem hohen Fluoreszenzquantenausbeute des Akzeptors, der guten Löslichkeit und Verarbeitbarkeit ist die schwierige und langwierige Synthese aber ein nicht zu vernachlässigender Nachteil. Die von Fréchet dargestellten und untersuchten linearen Copolymere (vgl. Abbildung 27) imitierten in Abhängigkeit des Donor/Akzeptor-Einbauverhältnisses die vier Dendrimergenerationen.<sup>[91]</sup> Die Synthese erfolgte ausgehend von *p*-Vinylbenzylchlorid, das mit Cumarin 2 (Donor) bzw. Cumarin 343 (Akzeptor) funktionalisiert und anschließend mit Styrol copolymerisiert wurde. Die Energietransfereffizienzen der so erhaltenen Polymere waren durchaus mit denen der entsprechenden Dendrimervorbilder vergleichbar. Die Flexibilität und Knäuelbildung der Polymerketten in Lösung führt allerdings dazu, dass die Chromophore direkt miteinander wechselwirken konnten. Eine räumliche Isolation der funktionellen Gruppen, wie sie in den oben beschriebenen dendritischen Strukturen vorlag war hier nicht gegeben. Als Folge verringerte sich die Quantenausbeute der Akzeptorfluoreszenz ganz erheblich.



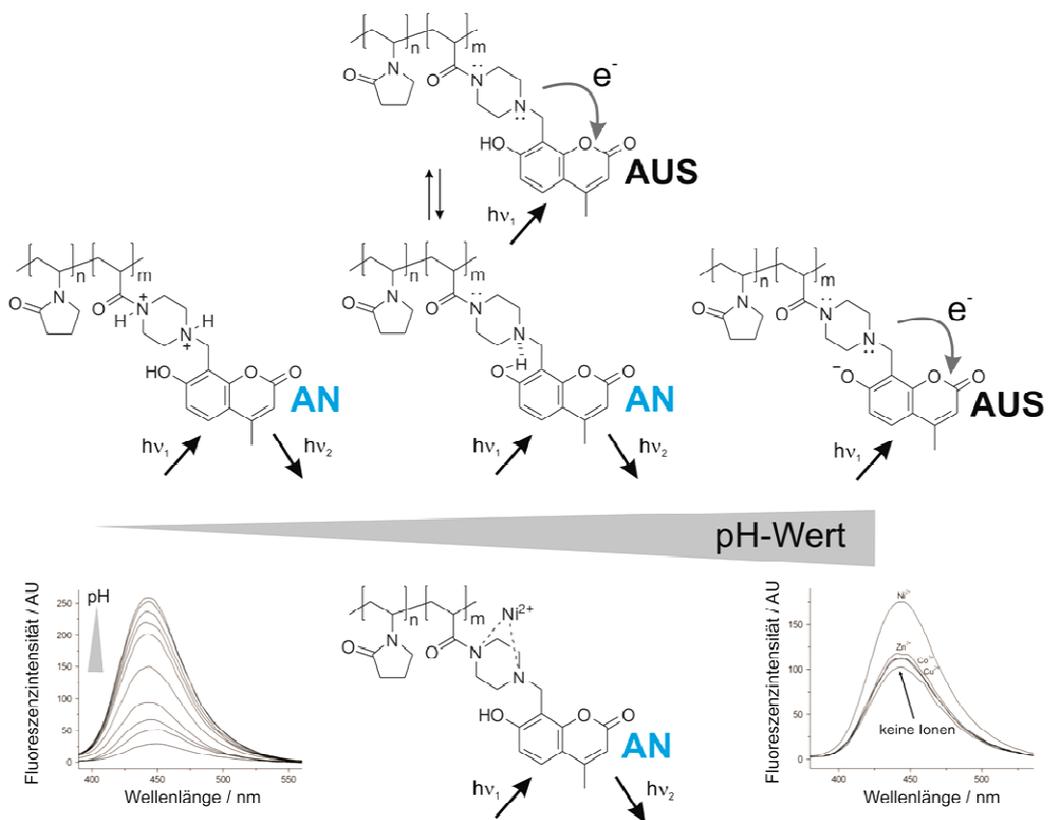
**Abbildung 27.** Cumarinfunktionalisierte lineare Copolymere. Cumarin 2 wirkt als Donor-, Cumarin 343 als Akzeptorchromophor.



**Abbildung 28.** Typischer Farbstoff auf Cumarinbasis zum Aufbau sensibilisierter Solarzellen. Vereinfachte schematische Darstellung der Entstehung eines Photostroms.<sup>[99]</sup>

Ein Forschungsgebiet, das vor dem Hintergrund von globaler Erwärmung und Ressourcenverbrauch enorm an Bedeutung gewonnen hat, beschäftigt sich mit farbstoffsensibilisierten photovoltaischen Zellen.<sup>[100]</sup> Die eingesetzten Farbstoffe besitzen eine Elektronendonator- und eine über ein konjugiertes  $\pi$ -System damit verknüpfte Elektronenakzeptorgruppe. Wird ein Photon mit ausreichender Energie zum Anheben eines Elektrons in einen angeregten Zustand (typischerweise ein Singulett  $S_1$  Zustand) absorbiert, kommt es zu einem sehr schnellen Elektronenfluss vom Donor zum Akzeptor entlang des konjugierten  $\pi$ -Systems. Von dort aus wird das

Elektron an das Leitungsband des Halbleiters abgegeben (PET = Photoinduzierter Elektronentransfer). Der oxidierte Farbstoff wird anschließend durch einen Elektronentransfer vom  $I_3^-/I^-$ -Elektrolyten regeneriert. Den Abschluss des Regenerationsprozesses bildet die Reduktion von  $I_3^-$  an der Kathode. Abbildung 28 fasst die beteiligten Prozesse vereinfacht zusammen. Der Vorteil dieser farbstoffsensibilisierten photovoltaischen Zellen auf Basis von nanokristallinem Titandioxid wird vor allem bei den potentiell geringen Produktionskosten bei gleichzeitig akzeptabler Leistung verglichen mit konventionellen Solarzellen gesehen.<sup>[99, 101]</sup>



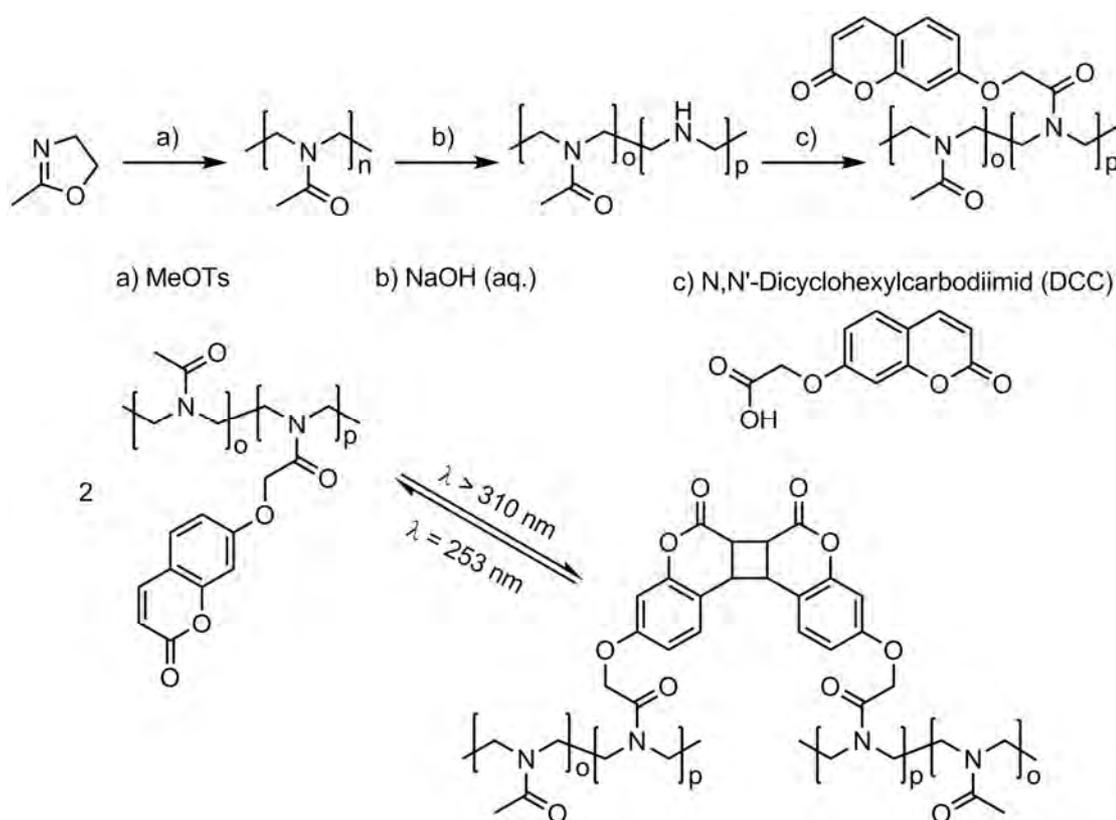
**Abbildung 29.** Schematischer Mechanismus der Fluoreszenzverstärkung bzw. -unterdrückung, der den Einsatz cumarin-funktionalisierter Polymere in der Sensorik ermöglicht.

Auch in der Sensorik wird dieses Prinzip eingesetzt.<sup>[102, 103]</sup> Eine Möglichkeit einen solchen Chemosensor zu konstruieren besteht darin ein Fluorophor kovalent an einen Rezeptor zu binden. In Abbildung 29 ist dies für einen wasserlöslichen, polymerbasierenden Protonen- und Metallionensensor gezeigt, der 2009 von Su und Mitarbeitern vorgestellt wurde.<sup>[102]</sup> Solange Protonen oder Metallionen an den

Rezeptor binden ist kein photoinduzierter Elektronentransfer auf den Cumarinfarbstoff möglich. Die Fluoreszenz der Cumaringruppe wird daher nicht unterdrückt. In alkalischer Lösung kommt es bei Anregung des Fluorophors zu einem photoinduzierten Elektrontransfer vom Rezeptor und die Fluoreszenz wird unterdrückt. Ähnlich ist das Verhalten beim Fehlen von Metallionen. Darüber hinaus war das Ansprechverhalten auf Metallionen selektiv für  $\text{Ni}^{2+}$ -Ionen, wie der Ausschnitt unten rechts in Abbildung 29 zeigt.

### 4.5.3 Reversible lichtinduzierte Vernetzung von Polymeren

Obwohl Cumarine bereits Mitte der 1960er Jahre als photoreaktive Gruppen in Polymere eingebaut wurden, dauerte es bis Ende der 1980er Jahre bevor die Reversibilität der Cumarinphotochemie gezielt untersucht wurde.<sup>[28]</sup> Saegusa und Mitarbeiter untersuchten sowohl thermisch als auch photochemisch umkehrbare Gelbildungsreaktionen von funktionalisierten Polyoxazolin.<sup>[104, 105]</sup>



**Abbildung 30.** Synthese von partiell hydrolysiertem Polyoxazolin und polymeranaloge Cumarinfunktionalisierung der entsprechenden Polymere (oben). Reversible photochemisch induzierte Kettendimerisierung (unten).

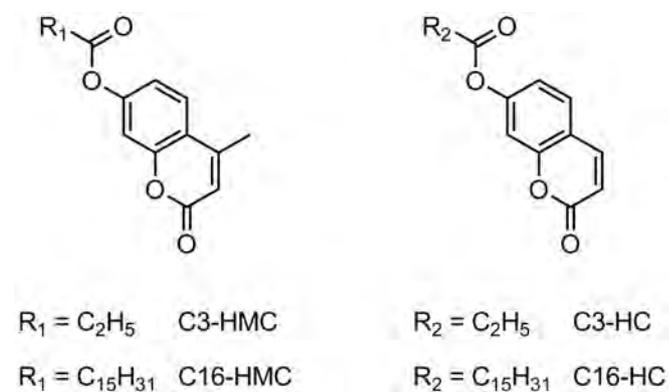
Die UV-vernetzbaaren Polyoxazoline wurden durch ringöffnende Polymerisation von 2-Methyl-2-oxazolin, partieller Hydrolyse der Seitenketten und abschließender Acylierung mit 7-Cumarinoxyessigsäure hergestellt (Abbildung 30).<sup>[105]</sup> Untersucht wurde die reversible Vernetzung in Abhängigkeit von Cumarinanteil und Bestrahlungsdauer mit Hilfe der UV/Vis-Spektroskopie. Nach 30 min Bestrahlung ( $\lambda > 310 \text{ nm}$ ) eines entsprechenden Polymerfilms (3,9 mol% Cumarinanteil) waren

bereits 59 % aller funktionalisierten Seitenketten dimerisiert. In Wasser bildete sich ein Hydrogel, wobei das Polymer sein 14-faches Trockengewicht an Wasser aufnehmen konnte. Längere Bestrahlung (350 min,  $\lambda > 310$  nm) erhöhte den Dimerisierungsgrad auf ca. 95 %. Die Wasseraufnahmefähigkeit erniedrigte sich dabei drastisch. Auch ein höherer Cumarinanteil im Copolymer führte nach Bestrahlung zu einer Reduzierung der Quellfähigkeit. Die photochemisch induzierte Dimerspaltung durch kurzwelliges UV-Licht (Quecksilberdampf-Niederdrucklampe;  $\lambda = 253$  nm) regenerierte maximal 55-60 % der Cumaringruppen. Nur wenig vernetzte, in Methanol unlösliche Polymerfilme waren deshalb nach der Spaltungsreaktion wieder in Methanol löslich. Stark vernetzte Polymere blieben auch nach zweistündiger Bestrahlung unter Spaltungsbedingungen in Methanol unlöslich.

Chen und Hasegawa arbeiteten seit den 1980er Jahren sehr intensiv an Polymeren mit Cumarindimer-Komponenten – vor allem mit dem Ziel chirale stationäre HPLC-Phasen zu entwickeln.<sup>[106-108]</sup> Arbeiten, die sich mit der *reversiblen* Photodimerisierung von Cumarinchromophoren in Polymeren beschäftigten gab es bis 1995 keine nennenswerten.<sup>[28]</sup>

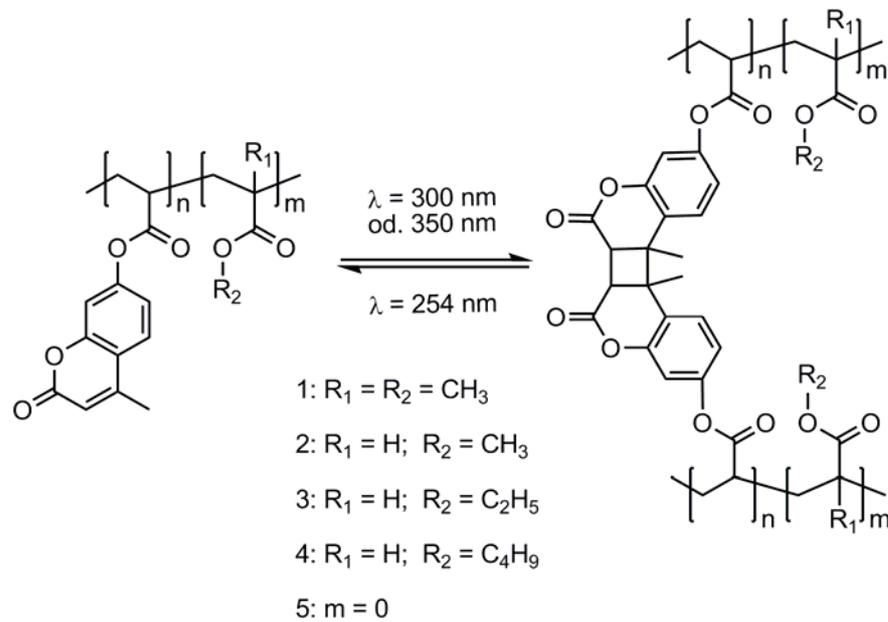
Chen untersuchte die reversible Photodimerisierung von 7-Hydroxycumarin- (HC) und 7-Hydroxy-4-methylcumarin-Derivaten (HMC) in einer Matrix aus Polyvinylacetat. Besonderes Augenmerk wurde auf die Reaktionsgeschwindigkeiten und die Reversibilität der Photochemie gelegt. Die Ergebnisse sind im Folgenden zusammengefasst.<sup>[109]</sup> Wie in Abbildung 31 gezeigt, wurden die beiden Cumarinderivate jeweils mit Propansäure (C3) sowie mit Palmitinsäure (C16) verestert. Die langkettig funktionalisierten Cumarine waren den beiden Derivaten mit kurzen Alkylketten in Bezug auf Dimerisierungsgeschwindigkeit und Reversibilität deutlich überlegen. Beispielsweise zeigte C16-HMC eine 200-fach höhere Reaktionsrate im Vergleich mit dem Propansäure-Analogon C3-HMC. Die langen Palmitylketten unterstützen den Autoren zufolge die Cumarinchromophore bei der Einnahme ihrer reaktiven Orientierung zueinander. Auch nach der Dimerspaltung stabilisieren die langen Alkylketten die Cumaringruppen in einer für die nachfolgende Dimerisierung günstigen Konformation. Dies macht sich an einem geringeren Energiebedarf der Cycloaddition nach dem ersten Zyklus bemerkbar. Die schwachen van-der-Waals-Kräfte zwischen den kurzen Propylketten zeigten keinen solchen stabilisierenden Einfluss. Darüber hinaus interessant ist die Feststellung, dass die 4-methyl-

substituierten Dicumarine sich bis zu dreimal schneller bildeten als die in der 4-Position nicht-substituierten Cumarindimere.



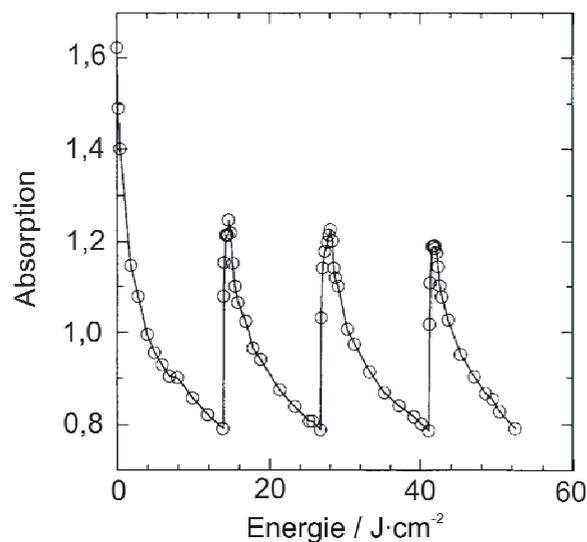
**Abbildung 31.** Alkyfunktionalisierte (C3 bzw. C16) Cumarinderivate.

Chen und Mitarbeiter veröffentlichten zahlreiche Arbeiten zu coumarin-funktionalisierten Polymeren, die auf den oben beschriebenen Erkenntnissen aufbauen.<sup>[110-113]</sup> Unter anderem untersuchten sie Synthese und reversible Photochemie von 4-Methylcoumarin-funktionalisierten Acrylatcopolymeren (vgl. Abbildung 32) und ihre Eignung als Negativlack in der Photolithographie.<sup>[110, 111]</sup> Die photoreaktiven Polymere wurden als dünne Filme auf die Außenwand von Quarzglasröhrchen aufgebracht. Die Vernetzung erfolgte durch Bestrahlung bei 300 sowie 350 nm, die anschließende Dimerspaltung bei 254 nm. Beide Prozesse wurden mehrfach wiederholt um einen Aussage über die Reversibilität der Photochemie machen zu können. Verfolgt wurden die photochemischen Prozesse mittels UV/Vis-Spektroskopie. Eine effektivere Dimerisierung konnte durch Bestrahlung bei  $\lambda = 300$  nm, also näher am Absorptionsmaximum des Chromophoren ( $\lambda_{\max} \approx 310$  nm), erzielt werden. Jedoch wirkte sich ein deutlich verstärkter degenerativer photochemischer Abbau der reaktiven Chromophore negativ auf die Reversibilität der Dimerisierung aus.



**Abbildung 32.** Reversible Vernetzung der 4-Methylcumarin-funktionalisierten Poly(meth)acrylate.

Abbildung 33 zeigt, dass nach der ersten Photovernetzung an einem Film aus Poly(7-acryloyloxy-4-methylcumarin) eine vollständige Spaltung der Dimere nicht mehr möglich war. Begründet wurde diese Beobachtung damit, dass die Bestrahlung bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$  sehr rasch in ein dynamisches Gleichgewicht zwischen Spaltung und Dimerisierung führt.<sup>[110, 113]</sup>



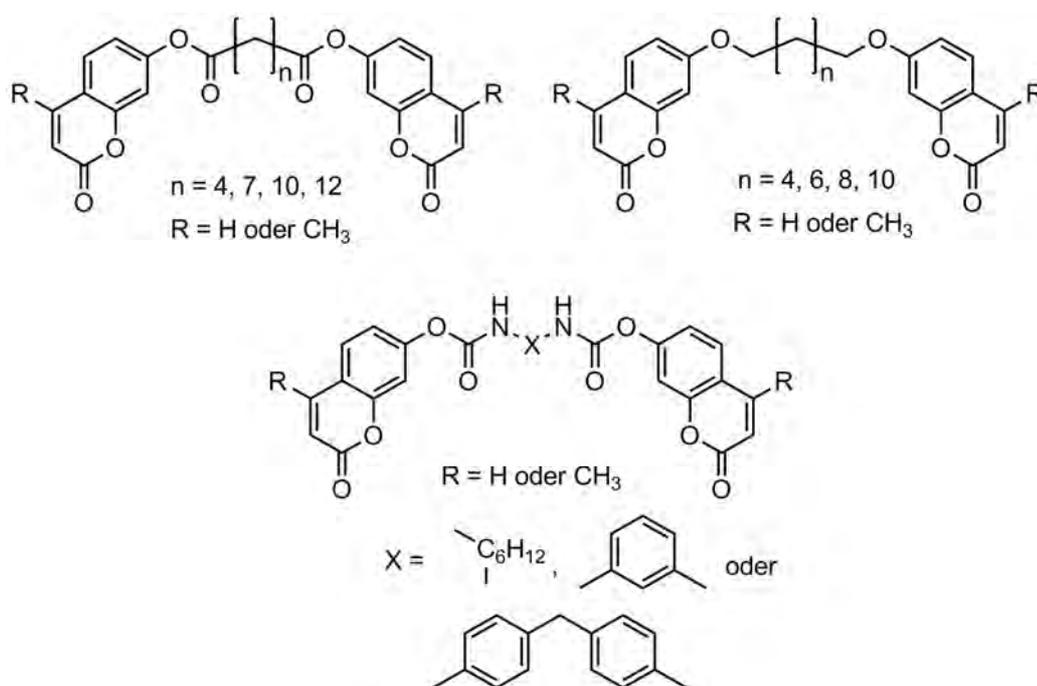
**Abbildung 33.** Reversibilität der photochemischen Dimerisierung (Absorptionsabnahme) bzw. Dimerspaltung (Absorptionszunahme) an einem Film aus Poly(7-acryloyloxy-4-methylcumarin).<sup>[110]</sup>

Darüber hinaus zeigte sich, dass die Beweglichkeit des Polymerrückgrats und der Cumarinanteil im Copolymer entscheidenden Einfluss auf die Dimerisierungsrate hatten. Beispielweise erhöhte sich durch steigenden Butylacrylatanteil in Polymer 4 (vgl. Abbildung 32) die Kettensegmentbeweglichkeit, was zu einer Abnahme von  $T_g$  unter die Reaktionstemperatur (36 °C) führte. Obwohl der Anteil reaktiver Chromophore im Copolymer dadurch verringert wurde, erhöhte sich die Dimerisierungsrate auf Grund der höheren Kettensegmentmobilität. Ein höherer Cumarinanteil im Copolymer wirkte sich dann beschleunigend auf die Dimerisierung aus, wenn die Glasübergangstemperaturen zweier zu vergleichender Proben gleichsam deutlich ober- oder unterhalb der Arbeitstemperatur des Photoreaktors lagen – also die Kettensegmentbeweglichkeiten bei gegebener Arbeitstemperatur vergleichbar waren.<sup>[110, 111]</sup>

Träger und Mitarbeiter untersuchten die Photochemie von Polymerfilmen aus Poly(7-methacryloyloxy-cumarin) (PMAOC) beziehungsweise einem Copolymer aus Butylmethacrylat (BMA) und einem 7-Methacryloyloxy-cumarin-Dimer Poly(BMA-co-MAOC::MAOC).<sup>[114]</sup> Dabei lag das Hauptaugenmerk auf der Veränderung der refraktiven Eigenschaften dieser Polymerfilme. Die photochemisch induzierte Veränderung des Brechungsindex soll *in vivo* die Anpassung der Brechkraft von Intraokularlinsen ermöglichen. Sie konnten demonstrieren, dass die Bestrahlung des PMAOC-Films ( $\lambda = 313$  nm) zu einer Änderung des Brechungsindex von 1,6295 auf 1,6043, hervorgerufen durch die lichtinduzierte Dimerisierung der Chromophore, führte. Dies würde ausreichen um in einer typischen Intraokularlinse eine Brechkraftveränderung um 2,0 dpt zu erzielen. Für das Poly(BMA-co-MAOC::MAOC) konnte entsprechend gezeigt werden, dass kurzwellige UV-Bestrahlung zur Spaltung der Cumarindimere und damit auch zu einer Änderung des Brechungsindex führte. Der große Nachteil dieses Polymeren war, dass es nur noch spanabhebend verarbeitet werden konnte. Eine deutliche Verbesserung der Polymereigenschaften, vor allem der Transparenz und der Verarbeitbarkeit der Materialien konnte durch Einführen von Alkylspacern zwischen Chromophor und Hauptkette erreicht werden. Auch die erzielbare Veränderung des Brechungsindex konnte so gesteigert werden.<sup>[115]</sup>

#### 4.5.4 Reversible photochemische Kettenverlängerung

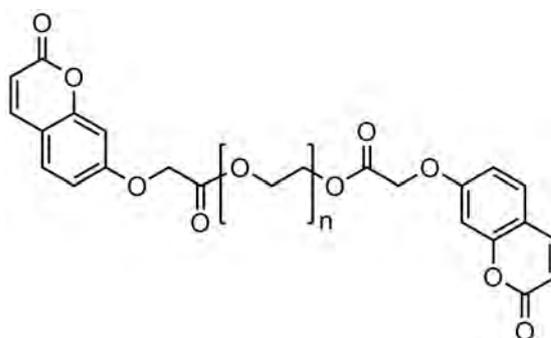
Photopolymerisation und reversible photochemische Kettenverlängerung sind weitere polymerchemische Forschungsfelder in denen Cumarinchromophore eingesetzt werden.<sup>[112, 116-120]</sup>



**Abbildung 34.** Endständig cumarinfunktionalisierte Bausteine zum Aufbau von Polyestern, Polyethern und Polyurethanen. Der Polyurethanbaustein wurde durch die reversible Spaltung eines Polyurethans mit Cumarindimeren in der Hauptkette erhalten.<sup>[112, 116-118]</sup>

Die meisten Arbeiten zu dieser Thematik stammen aus der Arbeitsgruppe um Yun Chen. Diese untersuchte die reversible Kettenverlängerung an einer ganzen Reihe cumarinfunktionalisierter Polymere. In Abbildung 34 sind diese photopolymerisierbaren Baugruppen für Polyurethane, Polyester und Polyether abgebildet.<sup>[112, 116-118]</sup> Die  $\alpha,\omega$ -Dicumarine wurden in Lösung UV-Strahlung ( $\lambda = 300$  bzw.  $350$  nm) ausgesetzt, was zur Dimerisierung und damit Kettenverlängerung führte. Im Folgenden sind einige Ergebnisse der Arbeiten zu den synthetisierten Polyethern wiedergegeben.<sup>[112, 118]</sup> Die Kettenspaltung erfolgte dann wie üblich mit kurzweiliger UV-Strahlung und führte zu Oligomeren. Im Ergebnis zeigte sich, dass eine zunehmende Spacerlänge zwischen den beiden endständigen funktionellen Gruppen sich günstig auf das Kettenwachstum auswirkt, da die intramolekulare Ringbildung an

Bedeutung verliert. Der Zusatz eines Triplettensensibilisators wie Benzophenon, erhöhte wie erwartet die Dimerisierungsrate ohne die Dimerspaltungsrate merklich zu beeinflussen. Die Reversibilität der Photopolymerisation an den von Chen et al. untersuchten Polyethern war allerdings nur bedingt vorhanden. Die Konzentration der zurückgebildeten Cumarinchromophore nahm hier nicht nur am Ende des ersten Zyklus deutlich ab (vgl. Abbildung 33 auf Seite 38 und die entsprechende Erklärung), sondern auch während der folgenden Zyklen. Dies deutete man als Hinweis auf eine zumindest teilweise irreversibel ablaufende Photochemie.

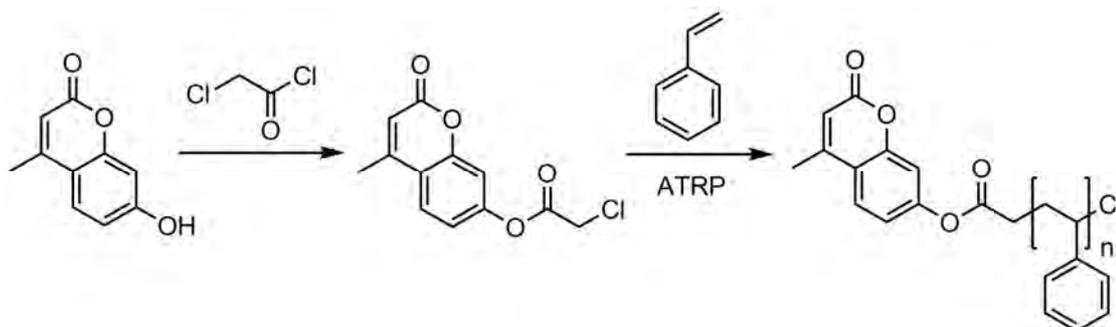


**Abbildung 35.**  $\alpha,\omega$ -Cumarin-funktionalisiertes Polyethylenglykologomer.

Trenor und Mitarbeitern gelang es  $\alpha,\omega$ -Cumarin-funktionalisierte Polyethylenglykologomere (PEG-Oligomere) zu synthetisieren (Abbildung 35) und diese durch Bestrahlung oberhalb von 300 nm photochemisch zu verlängern.<sup>[120]</sup> Im Unterschied zu Chen arbeitete Trenor nicht in Lösung sondern mit 1-15  $\mu\text{m}$  dicken Filmen, die er aus Lösungen der funktionalisierten PEG-Oligomere herstellte. Trenor setzte neben UV/Vis-Spektroskopie auch die Gelpermeationschromatographie zur Reaktionsverfolgung ein. Die Kettenverlängerung führte zu einer Verdopplung des zahlenmittleren Molekulargewichts  $M_n$  und gleichzeitig zu einer deutlichen Verbreiterung der Molekulargewichtsverteilung. Wie erwartet führte anschließende kurzwellige UV-Bestrahlung zur Spaltung der Cumarindimere und zum Abbau der Polymerketten. Die Molekulargewichtsverteilung der Oligomere nach erfolgter Kettenspaltung war in sehr guter Übereinstimmung mit der Molekulargewichtsverteilung des Startmaterials.

Die lichtinduzierte Dimerisierung monofunktionalisierter Polystyrolketten wurde von Liu Cheng-Mei und Mitarbeitern untersucht.<sup>[119]</sup> Die Polymerisation der endständig cumarinfunktionalisierten Polystyrolketten erfolgte mittels radikalischer Atomtransfer-

polymerisation (ATRP). Durch Reaktion von 7-Hydroxy-4-methylcumarin mit Chloressigsäurechlorid wurde ein photoreaktiver Initiator dargestellt, der in Gegenwart von Kupfer(I)bromid und 2,2'-Bipyridin zur Initiierung der Syrolpolymerisation eingesetzt wurde (Abbildung 36).

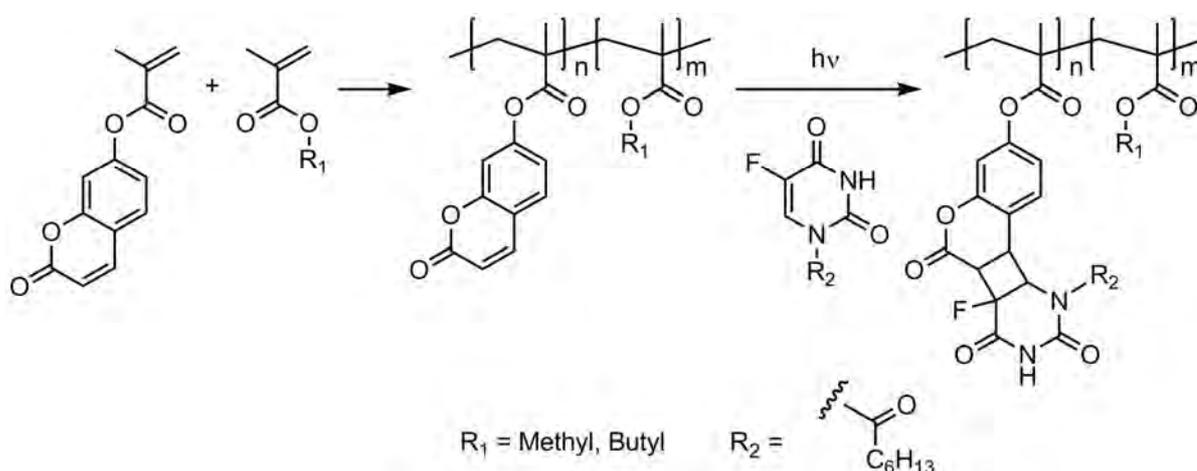


**Abbildung 36.** Endständig cumarinfunktionalisiertes Polystyrol via ATRP.

Die Polymerisation wurde in Abhängigkeit von Reaktionszeit, -temperatur und dem Monomer/Initiator-Verhältnis durchgeführt. Die Charakterisierung der erhaltenen Polymere zeigte eine nahezu quantitative Funktionalisierung. Die experimentell erhaltenen Molekulargewichte ließen sich gut kontrollieren und waren in guter Übereinstimmung mit den theoretisch berechneten. Abhängig vom Monomer/Initiator-Verhältnis konnten endständig monofunktionalisierte Polystyrole mit  $M_n$  zwischen 2800 und 21000 dargestellt werden. Bei Initiatorkonzentrationen kleiner 1 mol% kam es allerdings zu deutlichen Abweichungen vom kontrollierten Kettenwachstum, was an einem rapiden Anstieg der Polydispersität nachvollzogen werden konnte. Die Photochemie der endständig mit Cumarin monofunktionalisierten Polystyrole wurde an Polymerfilmen untersucht. Es gelang den Forschern nicht eine annähernd quantitative Dimerisierung zu erzielen. Dies wurde auf eine eingeschränkte Mobilität der Chromophore zurückgeführt. In Lösung wurde die Dimerisierung bisher noch nicht erforscht.

#### 4.5.5 Cumarinfunktionalisierte Polymere als Wirkstoffdepot

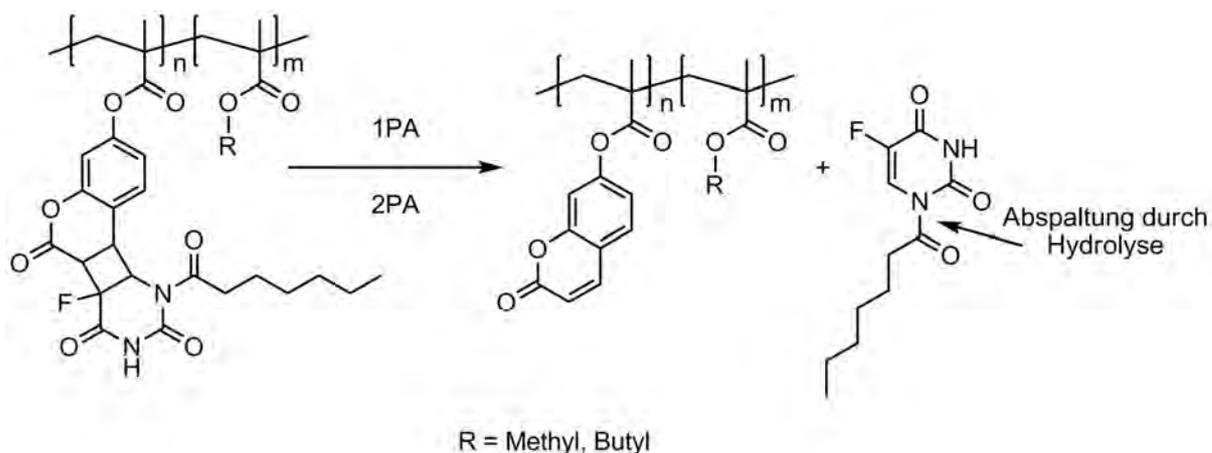
Die Arbeitsgruppen Hampp und Greiner publizierten in den letzten Jahren zahlreiche Arbeiten, die sich mit der Entwicklung polymerer ophthalmologischer Implantatmaterialien für die Zwei-Photonen-induzierte Freisetzung von Wirkstoffen beschäftigen.<sup>z.B. [11, 57, 74, 121, 122]</sup> Dabei wurden und werden zwei unterschiedliche Ansätze verfolgt. Gemeinsam ist beiden, dass ein zytotoxischer bzw. zytostatischer Wirkstoff kovalent aber photochemisch reversibel an ein Polymerrückgrat gebunden vorliegt. Auf welcher Synthesestufe der Wirkstoff (polymeranalog oder während der Monomersynthese) photochemisch reversibel immobilisiert wird und wie der Wirkstoff mit der Polymerhauptkette verbunden ist, differenziert die beiden Wege.



**Abbildung 37.** Copolymerisation von 7-Methacryloyloxycoumarin (MAOC) mit unterschiedlichen Methacrylaten und anschließende polymeranaloge photochemische Beladung mit 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (1. Strategie).

In der ersten Strategie wurden cumarinfunktionalisierte Copolymere auf Methacrylatbasis als Basispolymere für das Wirkstoffdepot eingesetzt (Abbildung 37). Typischerweise lag der Cumarinanteil im Polymer zwischen 9 und 14,3 mol% und damit sehr hoch. Als Wirkstoff wurde das in den späten 1950er Jahren von Duschinsky<sup>[123]</sup> erstmals synthetisierte und schon 1962 von Hoffmann-La Roche auf den Markt gebrachte Zytostatikum 5-Fluoruracil (5FU) verwendet. Die Doppelbindung zwischen C5 und C6 ermöglicht die direkte, polymeranalog durchgeführte, Anbindung des Wirkstoffs bzw. einer Wirkstoffvorstufe an die photoreaktiven Cumarinlinker. Mechanistisch betrachtet erfolgt die photochemisch reversible

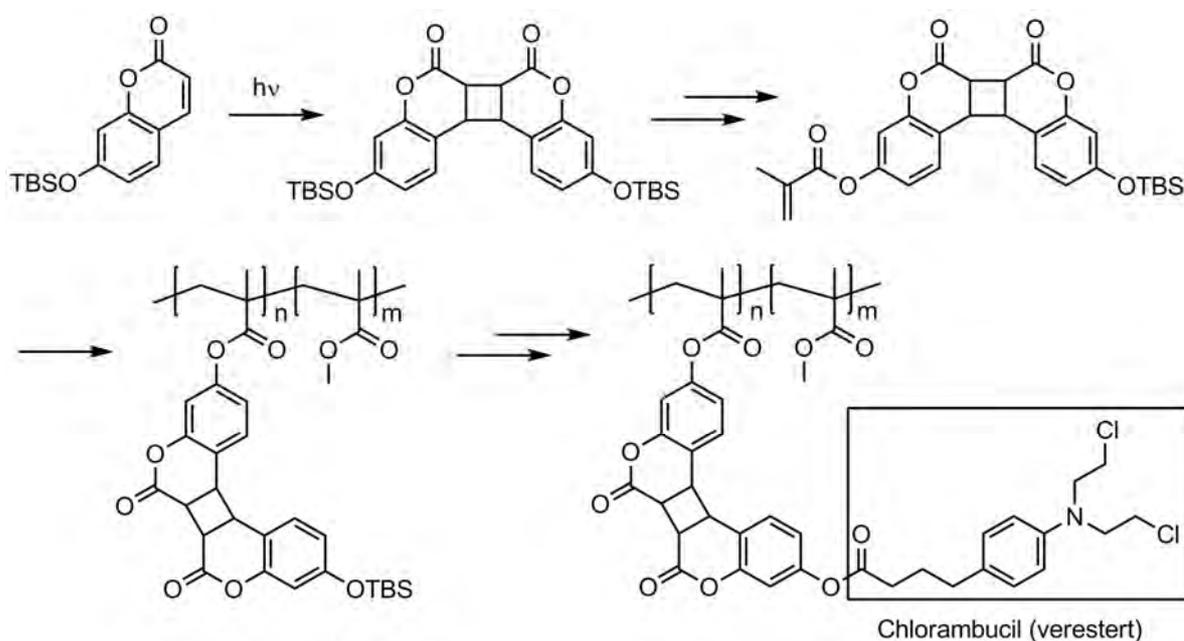
Immobilisierung über eine [2+2]-Cycloaddition. Härtner konnte experimentell ermitteln, dass nur etwa jede achte Linkergruppe mit dem Wirkstoff beladen wurde. Über 80 % der photoreaktiven Linker bildeten demnach Cumarin/Cumarin-Homodimere, gleichbedeutend mit intra- und ggf. auch intermolekularer Vernetzung. Löslichkeitsprobleme, mangelnde Filmbildungseigenschaften, Sprödigkeit und schlechte thermische Verarbeitbarkeit der beladenen Polymere wurden beobachtet. Die Synthese von Vorläufern für die Intraokularlinsenherstellung war bisher nicht möglich. Die Freisetzung der Wirkstoffvorstufe durch Cycloreversion wurde in Ein- und Zwei-Photonen-Experimenten untersucht (Abbildung 38). UV-induziert konnten maximal 60 % der immobilisierten Wirkstoffvorstufe wieder freigesetzt werden. Fasst man die Ergebnisse zusammen konnten in Lösung aus einem Copolymer aus Butylmethacrylat (BMA) und 7-Methacryloyloxy-cumarin (MAOC) (BMA/MAOC = 10 : 1 im Basispolymer) 6 µg 5-Fluoruracil und bis zu 15 µg 5-Fluoruracil pro 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat aus einem Methylmethacrylat/7-Methacryloyloxy-cumarin-Copolymeren (6 : 1 im Basispolymer) UV-induziert freigesetzt werden.<sup>[74, 121, 124]</sup>



**Abbildung 38.** Ein- und Zwei-Photonen-induzierte Freisetzung von 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (1. Strategie).

Die zweite Strategie umgeht die Probleme, die die polymeranaloge photochemische Wirkstoffbeladung mit sich bringt (degenerative Auswirkungen auf das Polymer-rückgrat, Vernetzung durch Bildung von Cumarinhomodimeren), indem die Photochemie auf Monomerebene durchgeführt wird. In Abbildung 39 ist das wirkstoffbeladene Copolymer abgebildet, dessen Synthese sieben Stufen umfasste. Vor allem die einseitige Entschützung des Dimeren und die nachfolgende Veresterung

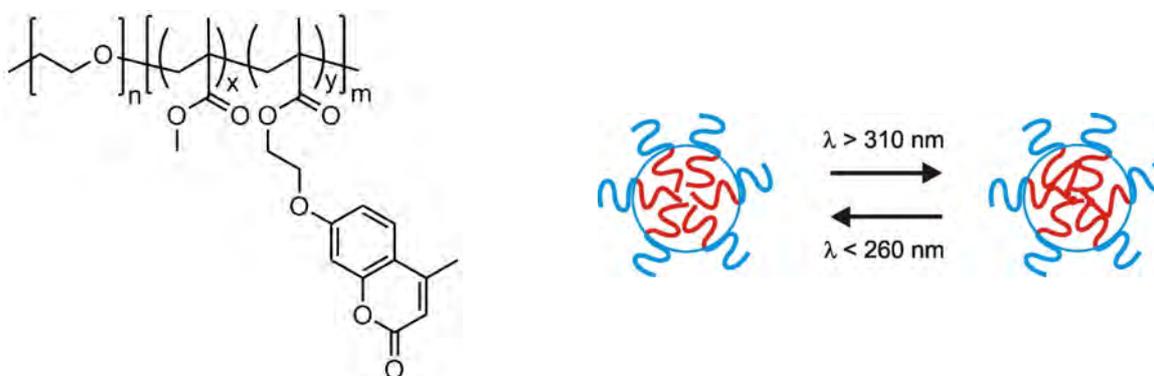
bereiteten große synthetische Probleme. Eine asymmetrische Schützung könnte das Problem an dieser Stelle zumindest teilweise lösen. Als Wirkstoff wurde beispielsweise Chlorambucil eingesetzt (vgl. Abbildung 39) und mit dem photoreaktiven Molekülteil (Cumarindimer) durch Veresterung verbunden. Die photochemische Freisetzung des Cumarin-Chlorambucil-Konjugats konnte experimentell nachgewiesen werden. Die Regeneration des eigentlichen Wirkstoffs durch anschließende Hydrolyse der Estergruppe blieb jedoch aus. Die unklaren/negativen Ergebnisse der Wirksamkeitsprüfung gegen Krebszellen der Zelllinie Bon sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen.<sup>[124]</sup>



**Abbildung 39.** Syntheschema zur Darstellung eines photochemisch aktivierbaren Wirkstoffdepots. Die reversible Anbindung des Wirkstoffs erfolgt über ein photochemisch spaltbares Cumarindimer und damit indirekt (Strategie 2). TBS = *tert*-Butyldimethylsilyl- (Entschütungsreaktionen wurden nicht dargestellt).

#### 4.5.6 Photokontrollierbare Nano- und Mikrostrukturen

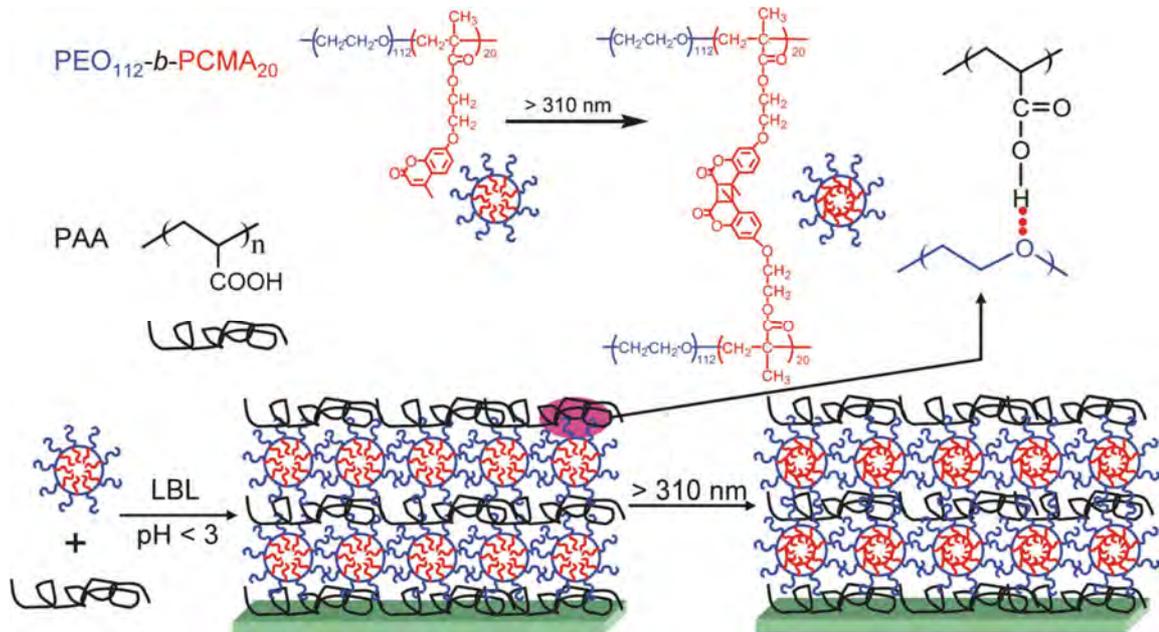
Polymermizellen eignen sich zum Verkapseln von Gastmolekülen, beispielsweise Wirkstoffen, und sind so für Systeme zur kontrollierten Freisetzung interessant. Photochemisch ansprechbare Mizellen wurden in den letzten Jahren verstärkt thematisiert.<sup>[125-128]</sup> Zhao und Mitarbeiter synthetisierten beispielsweise amphiphile Diblockcopolymer mit Cumaringruppen im hydrophoben Polymerteil und konstruierten daraus reversibel vernetzbare Mizellen.<sup>[125]</sup> Den Autoren zufolge sollte es auf diese Weise möglich sein durch die photochemisch induzierte Vernetzung des Mizellkerns eine Stabilisierung der Mizelle und der darin ggf. eingeschlossenen Gastmoleküle zu erreichen. Bei Bedarf kann die Mizelle dann wieder photochemisch destabilisiert werden (Dimerspaltung) um eine Freisetzung der Gastmoleküle zu ermöglichen. Der hydrophile Teil des Copolymeren wurde aus Polyethylenoxid und der hydrophobe, photoreaktive Block mittels radikalischer Atomtransferpolymerisation aus einem cumarinfunktionalisierten Methacrylathomo- bzw. copolymer aufgebaut (Abbildung 40). Die Autoren räumten allerdings ein, dass Effizienz und Reversibilität der Photochemie noch unbefriedigend waren.



**Abbildung 40.** Amphiphiles Diblockcopolymer, das den Aufbau photochemisch ansprechbarer Mizellen ermöglichte.<sup>[125]</sup>

Die gleiche Arbeitsgruppe nutzte die photochemisch vernetzbaren Mizellen aus amphiphilen Diblockcopolymeren zum Aufbau von Multilagenfilmen im „Layer-by-Layer“-Prozess mit Polyacrylsäure (Abbildung 41).<sup>[126]</sup> An einem entsprechenden Film, bestehend aus zehn Doppelschichten, wurde untersucht, welchen Effekt eine photochemische Vernetzung der Mizellkerne auf die Freisetzung eines hydrophoben Farbstoffs, mit dem die Mizellen vor dem Aufbau des Multilagenfilms beladen

wurden, hat. Dazu wurden die Mizellen in den Filmen nachträglich vernetzt. Die Diffusion der Gastmoleküle wurde anschließend fluoreszenzspektroskopisch verfolgt. Mit zunehmendem Vernetzungsgrad konnte eine Verlangsamung der Freisetzung festgestellt werden.



**Abbildung 41.** Schematische Darstellung des „Layer-by-Layer“-Aufbaus eines Multilagenfilms mit photochemisch vernetzbaren Mizellen.<sup>[126]</sup>

Darüber hinaus konnten die Autoren zeigen, dass nanoporöse Filme durch Herauslösen der Mizellen aus den Filmen erhalten werden konnten. Dazu wurde beispielsweise der Polyacrylsäureanteil chemisch vernetzt bevor anschließend die nicht-vernetzten Mizellen in Dimethylsulfoxid herausgelöst wurden. Die Möglichkeit zusätzlich den Grad der photochemischen Vernetzung der Mizellen beeinflussen zu können, konnte zur Einstellung der Porosität der Filme ausgenutzt werden.

## **5 Ergebnisse und Diskussion: Hydrophobe Implantatmaterialien**

Die folgende Ergebnisdiskussion ist chronologisch aufgebaut und beginnt mit dem ersten Schritt auf dem Weg zur Intraokularlinse für die laserinduzierte Freisetzung von Wirkstoffen – der Synthese von Basispolymeren mit photoreaktiven Linkermolekülen, an denen anschließend das Zytostatikum 5-Fluoruracil bzw. dessen Vorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil reversibel immobilisiert werden kann. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Polymerarchitekturen, die für den Aufbau eines solchen Basispolymeren herangezogen werden können. Zwei davon, ausschließlich endständig monofunktionalisierte Polymere auf der einen und statistische Copolymere auf der anderen Seite, sollen hier ausführlich betrachtet werden. Als Linker wurde 7-Hydroxy-4-methylcumarin derivatisiert und der Polymerarchitektur entsprechend im Basispolymer eingebaut.

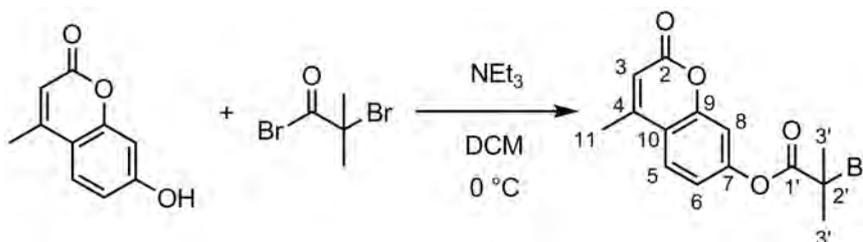
### **5.1 Endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophobe Basispolymere**

Die Synthese endständig cumarinmonofunktionalisierter Polymere wurde mittels radikalischer Atomtransferpolymerisation (ATRP) realisiert. Diese kontrollierte radikalische Polymerisation erlaubt es Polymere mit einstellbarem Molekulargewicht, enger Molekulargewichtsverteilung und definierten Endgruppen herzustellen. Die Einstellbarkeit der Kettenlänge ist neben der endständigen Funktionalisierung wichtig für den Einsatz der Basispolymere als Wirkstoffdepot. In einem Basispolymer mit kürzeren Ketten ist der Linkeranteil und damit auch der potentielle Anteil an Wirkstoff/Linker-Heterodimeren im Vergleich zu einem längerkettigen Polymer höher. Gründe, die dem Einsatz oligomerer Basismaterialien entgegenstehen, werden später diskutiert.

### 5.1.1 Initiatorsynthese

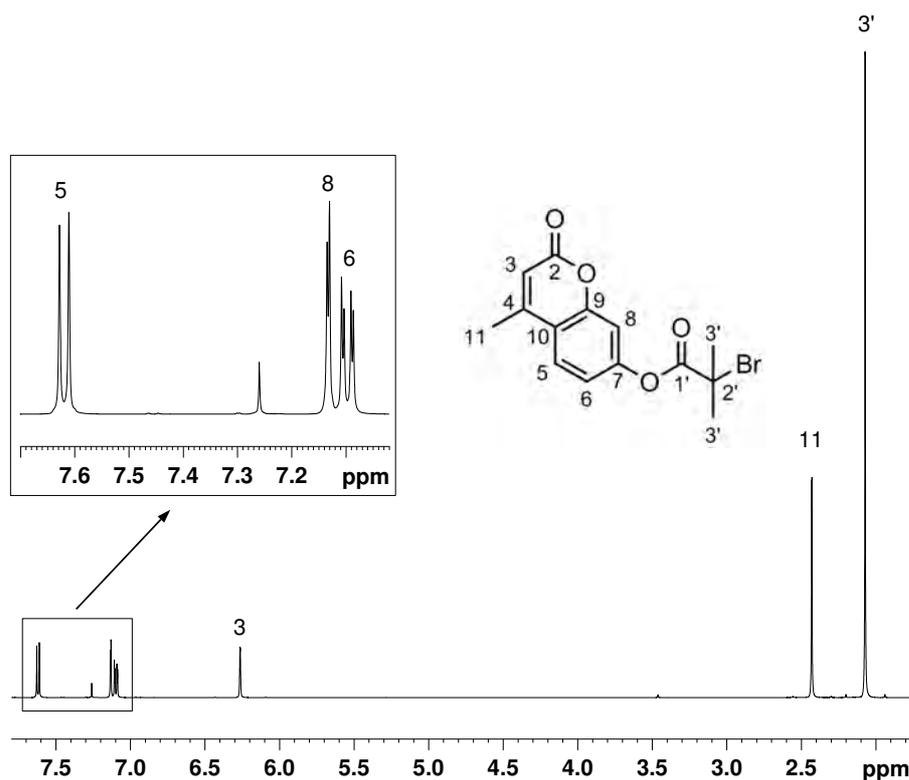
Der endständige photoreaktive Linker wird über den Initiator in das Polymer eingeführt. Alkylhalogenide sind typische Initiatoren für die radikalische Atomtransferpolymerisation. Prinzipiell kann jedes Alkylchlorid, -bromid und auch -iodid mit einer aktivierenden Gruppe, wie z.B. Aryl-, Carbonyl- oder Allyl-, am  $\alpha$ -Kohlenstoff als Initiator eingesetzt werden. Entscheidend ist die schnelle und selektive Migration des Halogenatoms zwischen wachsender Kette (bzw. dem Initiator am Kettenstart) und dem katalysierenden Übergangsmetallkomplex.  $\alpha$ -Haloisobutyrate eignen sich auf Grund der strukturellen Ähnlichkeit zum wachsenden Kettenende sehr gut für die Initiierung der ATRP von Methacrylaten.

Das  $\alpha$ -Haloisobutyrate 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin wurde durch Veresterung von 7-Hydroxy-4-methylcumarin mit 2-Bromisobuttersäurebromid in Dichlormethan bei 0 °C mit Triethylamin als zusätzlicher Base synthetisiert (Abbildung 42). Die niedrige Reaktionstemperatur und die kurze Reaktionszeit halfen dabei die Bildung von Nebenprodukten zu vermeiden. Das Rohprodukt musste zur Aufreinigung lediglich aus Methanol umkristallisiert werden.



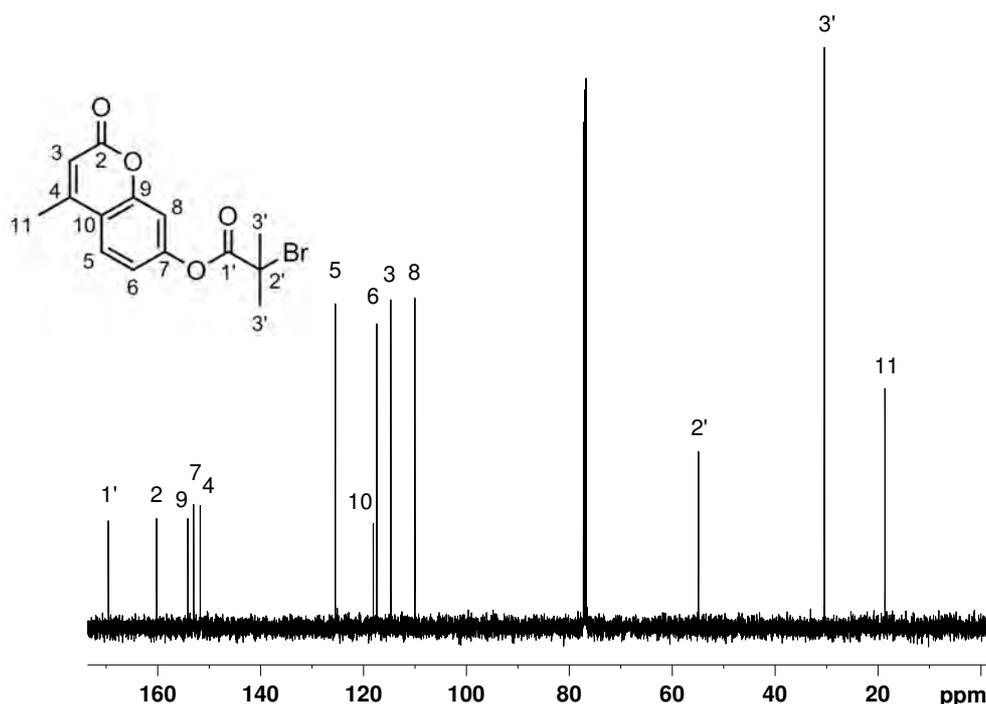
**Abbildung 42.** Synthese von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC).

Dieser bisher nicht literaturbekannte ATRP-Initiator wurde anschließend intensiv kernresonanzspektroskopisch analysiert. Die Verhältnisse der Resonanzintegrale im  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum stimmen mit der Molekülstruktur von BiBMC überein. Auch die Aufspaltung und chemische Verschiebung der Signale entsprechen den Erwartungen. Das entsprechende Spektrum ist in Abbildung 43 dargestellt.



**Abbildung 43.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin.

Abbildung 44 zeigt das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin mit der entsprechenden Zuordnung der Resonanzen. Hierfür wurden zweidimensionale  $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Korrelationstechniken wie das HSQC- und das HMBC-Experiment herangezogen. Diese Verfahren ermöglichten es auch die Zuordnung der Protonensignale zu bestätigen. Die  $^1J\text{-C,H}$ -Kopplungen sind aus Abbildung 45 zu entnehmen. Die hieraus abgeleitete Zuordnung der Kohlenstoffatome, an die Wasserstoffatome gebunden sind, wurde durch Untersuchung der C,H-Kopplung über mehrere Bindungen (HMBC, Abbildung 45) bestätigt.



**Abbildung 44.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcoumarin.

Die magnetisch äquivalenten Methylprotonen  $\text{C}3'\text{H}_3$  zeigen wie erwartet eine  $^3J\text{-C,H}$ -Kopplung mit  $\text{C}3'$  sowie mit  $\text{C}1'$  und eine  $^2J\text{-C,H}$ -Kopplung mit  $\text{C}2'$ . Die Methylprotonen  $\text{C}11\text{H}_3$  koppeln über drei Bindungen mit  $\text{C}3$  und über zwei Bindungen mit  $\text{C}4$ . Darüber hinaus zeigt das olefinische Proton  $\text{C}3\text{H}$  eine  $^3J\text{-C,H}$ -Kopplung mit  $\text{C}11$  und  $\text{C}10$  sowie eine  $^2J\text{-C,H}$ -Kopplung mit  $\text{C}2$ . Die Kopplungen der Kohlenstoffatome  $\text{C}8$  und  $\text{C}10$  mit  $\text{C}6\text{H}$  über drei Bindungen, sowie die  $^2J\text{-C,H}$ -Kopplung von  $\text{C}6\text{H}$  mit  $\text{C}7$  können ebenfalls dem Spektrum entnommen werden. Auch für das aromatische Proton  $\text{C}8\text{H}$  beobachtet man Korrelationen über mehrere Bindungen mit  $\text{C}6$ ,  $\text{C}4$ ,  $\text{C}7$  und  $\text{C}9$ . Das am stärksten tieffeldverschobene Proton  $\text{C}5\text{H}$  koppelt mit  $\text{C}4$ ,  $\text{C}7$  und  $\text{C}9$  über drei, mit  $\text{C}8$  über vier und mit  $\text{C}10$  über zwei Bindungen.

Die NMR-spektroskopischen Daten sowie die zusätzliche Analyse mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie zeigen die hohe Reinheit des Produktes. Als ungeeignet um die Reinheit des Initiators festzustellen erwies sich die gaschromatographische Analyse. Hier kam es im Injektor teilweise zu einer thermisch induzierten Bromwasserstoffeliminierung.

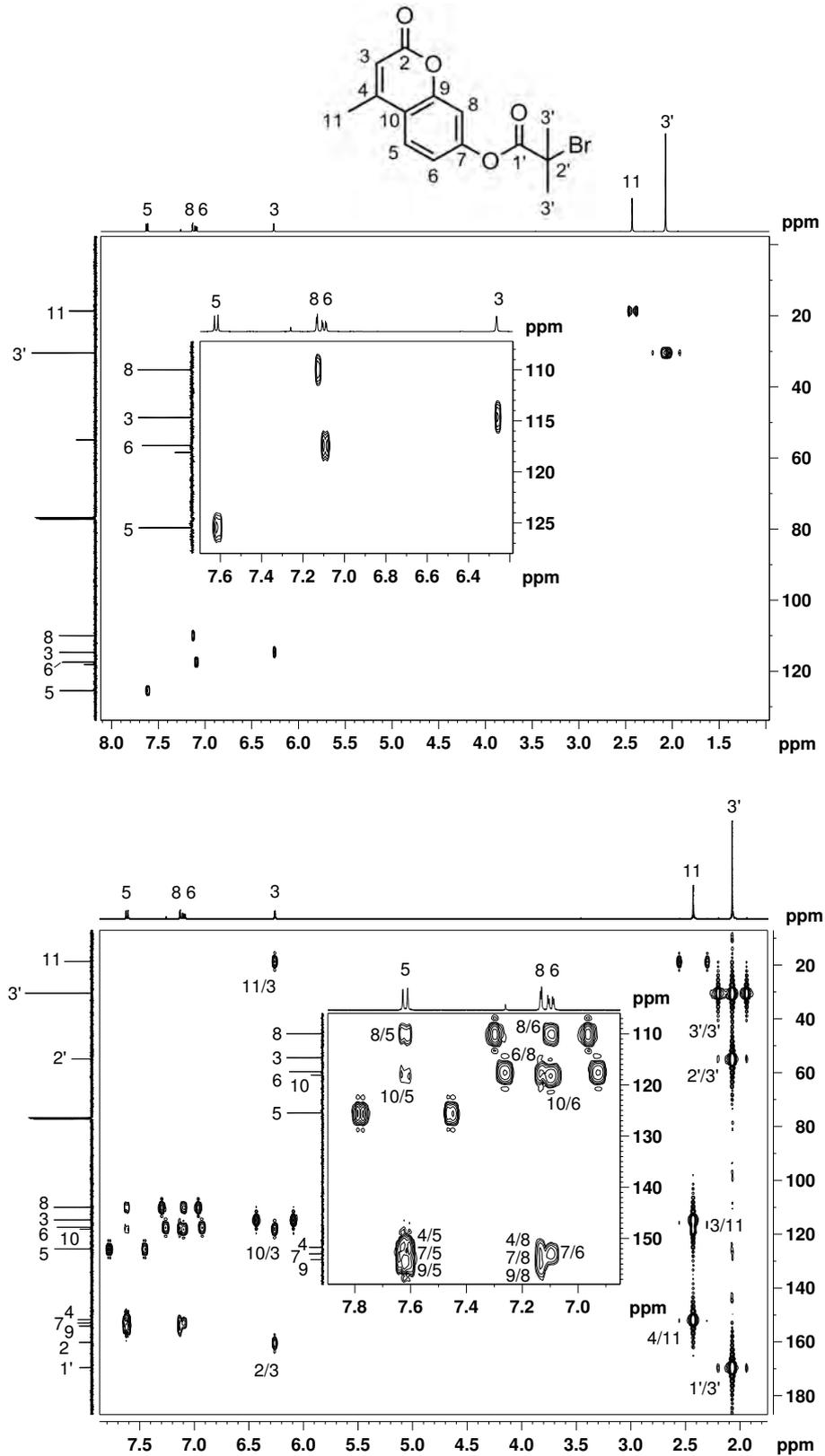
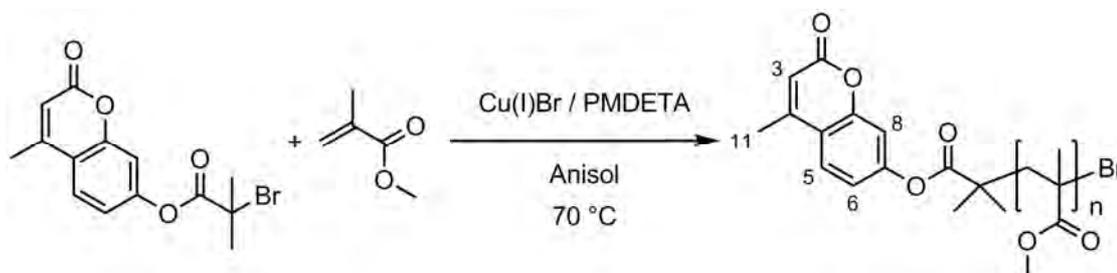


Abbildung 45. 2D-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C-Korrelationsexperimente (HSQC oben, HMBC unten) von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin.

### 5.1.2 Polymerisation – Einstellen der Reaktionsbedingungen

Das Alkylhalogenid 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin wurde für die kupferkatalysierte Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat eingesetzt (Abbildung 46). Die katalysierende Kupferspezies wurde *in situ* aus Kupfer(I)bromid und einer äquimolaren Menge an 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (PMDETA) erzeugt. Die Polymerisationen wurden bei 70 °C mit Anisol als Lösungsmittel durchgeführt. Ähnliche Kombinationen aus  $\alpha$ -Haloisobutyrat, Kupfer(I)halogenid und dreizähni-gem Aminligand wurden unter anderem von Matyjaszewski beschrieben und für die kontrollierte Polymerisation von Methylmethacrylat eingesetzt.<sup>[129]</sup> Das verwendete Lösungsmittel sowie die Reaktionstemperatur sind ebenfalls gebräuchliche Reaktionsbedingungen.<sup>[129, 130]</sup>



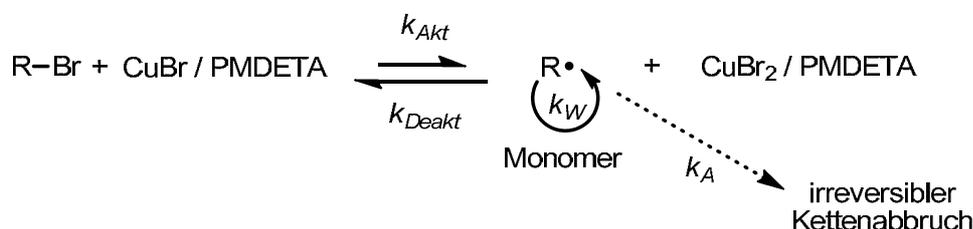
**Abbildung 46.** Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem PMMA mittels ATRP.

Die Herausforderung bestand darin Polymere mit definierter Endgruppe und vor allem niedrigen Molekulargewichten ( $M_n \leq 10000$ ) herzustellen. Die Zahl an gleichzeitig wachsenden Polymerketten einer lebenden Polymerisation ist durch die Anfangskonzentration an Initiator gegeben. Für den theoretischen Polymerisationsgrad gilt folgende Beziehung<sup>[130]</sup>:

$$P_n = \frac{[\text{Monomer}]_0}{[\text{Initiator}]_0} \times \text{Umsatz}$$

Während der Polymerisation kurz-kettiger Polymere liegen demnach viele wachsende Ketten (schlafend und aktiv) nebeneinander vor. Ist die Geschwindigkeitskonstante der Deaktivierung ( $k_{Deakt}$ ) nicht ausreichend groß gegenüber der Geschwindigkeitskonstante der Aktivierung ( $k_{Akt}$ ) kann die resultierende hohe Konzentration an aktiven Ketten und damit an Makroradikalen vermehrt zu Übertragungsreaktionen und

Kettenabbrüchen führen. In Abbildung 47 sind die entscheidenden Reaktionsschritte und die entsprechenden Geschwindigkeitskonstanten der kupferkatalysierten radikalischen Atomtransferpolymerisation dargestellt.



**Abbildung 47.** Kupferkatalysierte radikalische Atomtransferpolymerisation. Definition der Konstanten: Geschwindigkeitskonstanten der Aktivierung ( $k_{Akt}$ ), der Deaktivierung ( $k_{Deakt}$ ), des Kettenwachstums ( $k_W$ ) und des irreversiblen Kettenabbruchs ( $k_A$ ).  $R-Br$  ist die schlafende und  $R\cdot$  die aktive Spezies.

Vor allem in der Vorgleichgewichtsphase zu Beginn der Polymerisation kann es verstärkt zur Kombination von Radikalen – vor allem auch Initiatorradikalen – kommen, da hier die Konzentration an Deaktivator und damit die Rate der Deaktivierung ( $k_{Deakt}[R\cdot][Cu(II)]$ ) noch sehr klein ist. Diese Abbruchreaktionen führen in der Regel nicht zu einem gänzlichen Verlust der Reaktionskontrolle. Jede Radikalrekombination erhöht gleichzeitig auch die Konzentration der Kupfer(II)-Spezies (Deaktivator) irreversibel. Schließlich fällt die Rate der Radialkombination ( $k_A[R\cdot]^2$ ) deutlich hinter die Rate der reversiblen Deaktivierung ( $k_{Deakt}[R\cdot][Cu(II)]$ ) zurück. Ab diesem Punkt ist dann eine „lebende“ Polymerisation möglich. Dieser Mechanismus bedingt allerdings eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Erhöhung des experimentell erhaltenen im Vergleich zu dem theoretisch berechneten Polymerisationsgrad.

Überwiegend wird für die in der Literatur beschriebenen kupferkatalysierten Polymerisationen ein molares Verhältnis Katalysator/Initiator von 1 : 1 eingesetzt.<sup>[131]</sup> Eine Möglichkeit um Einfluss auf die Konzentration aktiver Ketten zu nehmen ist die Reduzierung der Katalysatorkonzentration. Matyjaszewski und Xia erwähnen in einem Übersichtsartikel, dass die Gleichgewichtskonstante ( $K_G = k_{Akt}/k_{Deakt}$ ) der kupfervermittelten Polymerisation von Methylmethacrylat signifikant größer ist als z.B. die der unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführten ATRP von Styrol oder

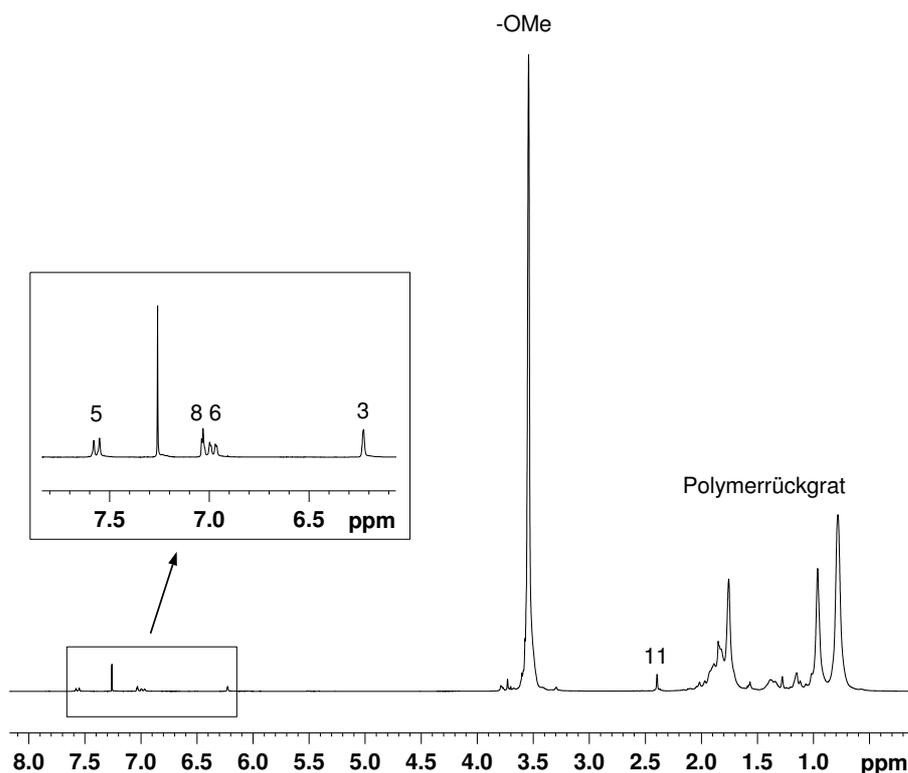
Methylacrylat. Um dem entgegenzuwirken sollte in größerer Verdünnung und bei niedriger Katalysatorkonzentration gearbeitet werden.<sup>[130]</sup>

Zu Beginn der Arbeit wurden daher zur Optimierung der Reaktionsbedingungen verschiedene Polymerisationsansätze mit einem Monomer/Initiator-Verhältnis von 100 : 1 und bei unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen durchgeführt. Tabelle 1 fasst die Ergebnisse zusammen. Die Abtrennung des Katalysators im Anschluss an die Polymerisation erfolgte säulenchromatographisch. Da in unpolaren Lösungsmitteln gearbeitet wurde, konnte der Katalysator über eine kurze Kieselgelsäule abgetrennt werden. Die Polymerlösung war im Anschluss farblos und das endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte Polymethylmethacrylat konnte aus Hexan oder Ethanol ausgefällt werden. Hexan eignete sich im Gegensatz zu Ethanol auch zur Fällung von Polymeren mit sehr niedrigem Molekulargewicht ( $M_n < 5000$ ). Aus Ethanol ausgefällte Polymere waren im Anschluss an die Trocknung im Allgemeinen weniger mit Resten des hochsiedenden Anisols verunreinigt.

**Tabelle 1.** Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCumPMMA) initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC) bei unterschiedlichen Katalysatorkonzentrationen. Kupfer(I)bromid/1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin 1 : 1 (molares Verhältnis); Anisol/Methylmethacrylat 1 : 1 (Volumenverhältnis); Reaktionstemperatur = 70 °C; Reaktionszeit = 4 h.

Bez.	Molare Zusammensetzung der Reaktionsmischung			Umsatz / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$	$M_{n,theor.} / 10^3$
	MMA	BiBMC	Kat.					
CS070611-P38	100	1	1	92	22,5	27,1	1,36	9,5
CS070614-P42	100	1	0,5	64	11,1	11,5	1,18	6,7
CS070614-P43	100	1	0,25	60	7,9	8,1	1,09	6,3

Die endständige Funktionalisierung der Polymere ermöglichte eine Bestimmung des mittleren Molekulargewichts durch Endgruppenanalyse. Dazu wurden die <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Polymere ausgewertet (siehe Abbildung 48).



**Abbildung 48.** Exemplarisches  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCumPMMA,  $M_n$  (NMR) = 8100).

Die Resonanzen der aromatischen Protonen des Cumarins sind bei tiefem Feld zwischen 7,6 und 6,9 ppm zu finden. Auch das olefinische Proton C3H bei ca. 6,2 ppm, sowie die Methylgruppe C11H<sub>3</sub> bei einer Verschiebung von 2,4 ppm sind charakteristisch für die Cumarinendgruppe. Charakteristisch für die Polymerkette hingegen ist die Resonanz der Methoxyprotonen, die als breites Singulett bei 3,54 ppm zu erkennen ist. Das Molekulargewicht  $M_n$  kann so z.B. aus dem Resonanzintegral von C5H ( $I_{\text{C5H}}$ ) und dem auf die Anzahl der Protonen korrigierten Resonanzintegral der Methoxyprotonen ( $I_{\text{OMe}}$ ) berechnet werden.

$$M_n = \text{Molmasse}_{\text{BiBMC}} + \frac{I_{\text{OMe}}}{I_{\text{C5H}} \cdot 3} \cdot \text{Molmasse}_{\text{MMA}}$$

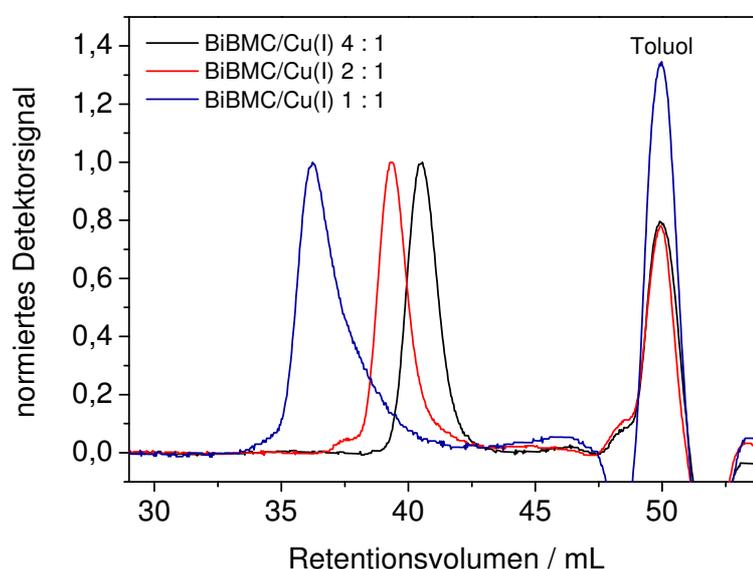
Resonanzintegral von C5H ( $I_{\text{C5H}}$ ), Resonanzintegral der Methoxyprotonen ( $I_{\text{OMe}}$ )

Das aus den NMR-Daten berechnete mittlere Molekulargewicht  $M_n$ (NMR) ist vor allem im Fall der Reaktion mit äquimolarem Initiator/Kupfer(I)-Verhältnis, also einer

hohen Katalysatorkonzentration mehr als zweimal so groß wie das theoretisch erwartete Molekulargewicht  $M_{n, theor.}$ .

$$M_{n, theor.} = \text{Molmasse}_{\text{BiBMC}} + \frac{\text{Umsatz}}{100} \cdot \text{Molmasse}_{\text{MMA}} \cdot \frac{[\text{MMA}]}{[\text{BiBMC}]}$$

Eine deutlich bessere Kontrolle der Kettenlänge konnte durch Erniedrigung der eingesetzten Katalysatormenge auf 25 mol% bezogen auf die Initiatormenge erzielt werden. Dies bestätigen auch die gelpermeationschromatographisch erhaltenen zahlenmittleren Molekulargewichte  $M_n(\text{GPC})$  der Polymere.



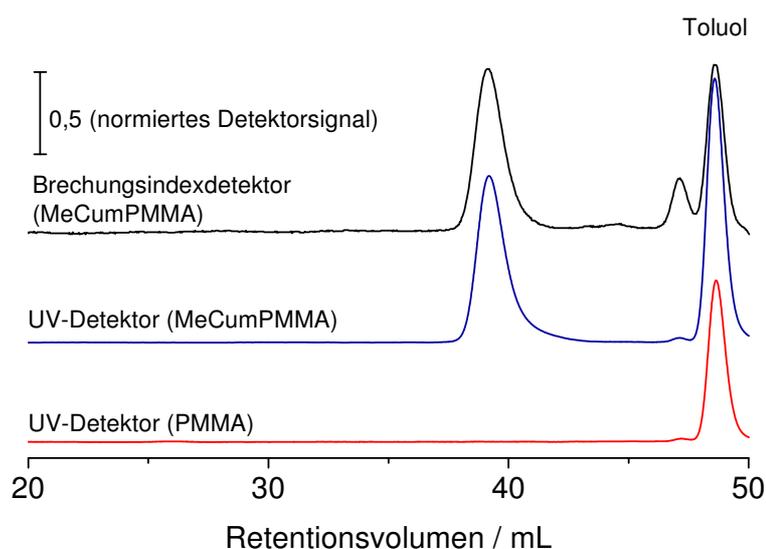
**Abbildung 49.** Normierte GPC-Eluogramme von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymethacrylaten in Abhängigkeit von der eingesetzten Katalysatorkonzentration während der Synthese.

Abbildung 49 zeigt die GPC-Chromatogramme der drei in Tabelle 1 aufgelisteten Polymere (MeCumPMMA). Neben dem zu hohen Molekulargewicht weist auch das stark ausgeprägte „Tailing“ der Messkurve auf das Auftreten von Nebenreaktionen/Abbrüchen in der Vergleichgewichtsphase und im weiteren Reaktionsverlauf hin. Dies deckt sich mit den obigen Ausführungen zur Problematik bei der Synthese kurzkettiger Polymere mittels ATRP. Die Reduzierung der Katalysatorkonzentration lieferte ein Polymer mit einer sehr schmalen, nahezu symmetrischen Molekulargewichtsverteilung, was sich in einer Polydispersität von ca. 1,1 ausdrückt.

Die Abweichung des gemessenen vom theoretisch berechneten  $M_n$  kann durch den Quotienten  $f = \frac{M_{n,theor.}}{M_n}$  zum Ausdruck gebracht werden. Nimmt man stark vereinfacht betrachtet an, dass es nur in der Vergleichgewichtsphase zu irreversiblen Abbruchreaktionen kommt (beispielsweise durch Kombination von reaktiven Initiatorradikalen), kann man  $f$  als Initiatoreffizienz auffassen. Diese erreicht bei der niedrigsten Katalysatorkonzentration (BiBMC/Cu(I) = 4 : 1) ihr Maximum ( $f = 0,78$ ), was gleichbedeutend mit der besten Kettenlängenkontrolle der betrachteten Versuchsreihe ist.

Vergleicht man  $M_n$ (GPC) mit  $M_n$ (NMR) dieser Probe, stellt man eine relativ gute Übereinstimmung beider Werte fest. Berücksichtigt man, dass die Berechnung von  $M_n$ (NMR) eine Monofunktionalisierung der Polymerketten voraussetzt, spricht dies für einen kontrollierten radikalischen Polymerisationsprozess, der im Wesentlichen von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin bzw. dem entsprechenden Alkylradikal initiiert wurde. (Bei dieser Betrachtung wurde außer Acht gelassen, dass die ermittelten  $M_n$ (GPC)-Werte keine absoluten Molekulargewichte darstellen, sondern sich auf eine Kalibration mit Polymethylmethacrylat-Standards beziehen.) Dafür spricht auch die unten abgebildete Überlagerung von UV- und Brechungsindex-Detektorsignal der gelpermeationschromatographischen Analyse (Abbildung 50). Diese zeigt, dass der Chromophor 4-Methylcumarin kovalent an das Polymer gebunden vorliegt – die beiden normierten Signale sind nahezu deckungsgleich. Reines Polymethylmethacrylat ist bei der eingestellten Detektorwellenlänge von 264 nm nicht detektierbar.

Der Monomerumsatz bzw. die Polymerausbeute nahm innerhalb der betrachteten 4 h Reaktionszeit mit steigendem Initiator/Katalysator-Verhältnis deutlich ab. Eine Verlangsamung der Reaktion stimmt tendenziell mit der Reaktionskinetik einer ATRP unter Vernachlässigung von Kettenabbrüchen und Übertragungsreaktionen überein (streng genommen wird ein linearer Zusammenhang erwartet). Anschließende Untersuchungen zeigten aber, dass durch eine Verlängerung der Reaktionszeit keine nennenswerte Ausbeuteverbesserung (BiBMC/Cu(I) 4 : 1) erzielt werden konnte. Dies könnte für einen irreversiblen Verbrauch der katalysierenden Kupfer(I)-Spezies im Verlauf der Reaktion sprechen. Die Ursache bzw. der Mechanismus hierfür ist nicht bekannt.



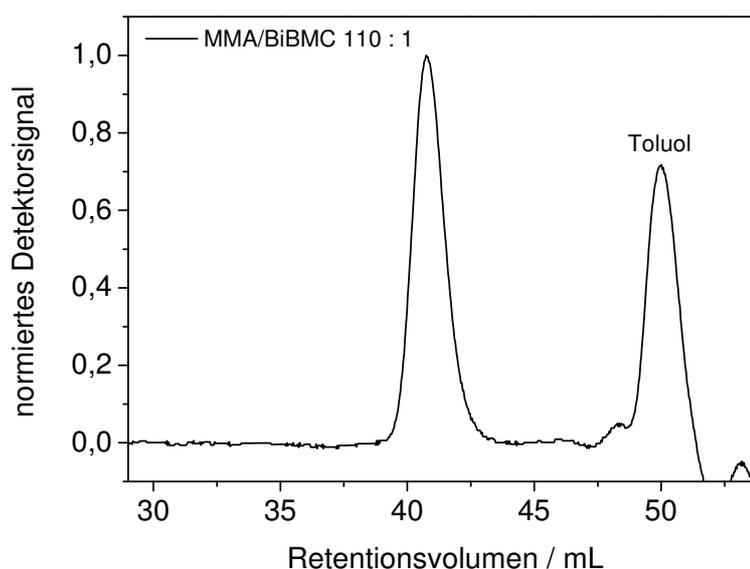
**Abbildung 50.** Gelpermeationschromatogramme von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat: normiertes Brechungsindexdetektorsignal (oben) und das simultan aufgezeichnete normierte UV-Detektorsignal bei 264 nm (Mitte). Unten ist zum Vergleich das UV-Detektorsignal (264 nm) einer GPC-Analyse von reinem Polymethylmethacrylat dargestellt.

**Tabelle 2.** Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCumPMMA) initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC) im Technikumsmaßstab. Kupfer(I)bromid/1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin 1 : 1 (molares Verhältnis); Anisol/Methylmethacrylat 1 : 1 (Volumenverhältnis); 400 mL Monomervorlage; Reaktionstemperatur = 70 °C; Reaktionszeit = 17 h.

Bez.	Molare Zusammensetzung der Reaktionsmischung			Ausbeute / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$
	MMA	BiBMC	Kat.				
CS080520-P160	110	1	0,25	53	6,9	7,4	1,09

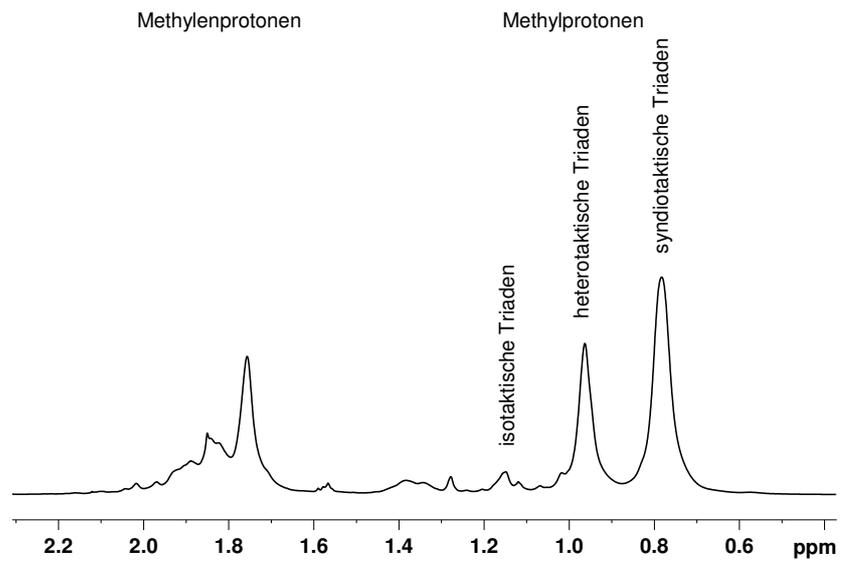
Es wurde außerdem untersucht, ob die Darstellung von MeCumPMMA auch im Technikumsmaßstab durchführbar ist (Tabelle 2). Diese Versuche wurden in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Michael Bognitzki durchgeführt, der die Synthesearbeit übernahm. Wie in Kapitel 5.3 noch näher ausgeführt wird, war die Aufreinigung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate (Basispolymere nach Wirkstoffbeladung) mit  $M_n < 5000$  durch wiederholtes Umfällen praktisch nicht mehr erfolgreich. Daher wurde die Skalierbarkeit für Polymere mit einem  $M_n$  im Bereich oberhalb dieser Grenze untersucht. Der Reaktionsansatz wurde dafür auf 400 mL Methylmethacrylat vergrößert. Die gelpermeationschromatographische Analyse

(Abbildung 51) zeigte, dass auch im Technikumsmaßstab eine kontrollierte Synthese der Basispolymere möglich war. Die Ausbeute lag knapp über 50 %, was nicht allein durch Verluste bei der erheblich aufwendigeren Aufreinigung dieser großen Ansätze zu erklären ist, sondern, wie oben bereits erwähnt, für einen irreversiblen Verbrauch der aktiven Katalysatorspezies im Verlauf der Polymerisation spricht.



**Abbildung 51.** Normierte GPC-Eluogramme von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat aus der Synthese im Technikumsmaßstab.

Abschließend kann man anhand der NMR-spektroskopischen Daten noch Aussagen zur Taktizität der erhaltenen Polymere machen. Dem  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum in Abbildung 52 kann entnommen werden, dass es sich um ataktisches Polymethylmethacrylat handelt wie es auch bei freier radikalischer Polymerisation erhalten wird. Dies deckt sich mit der Beobachtung gleicher Taktizitäten von Polymethylmethacrylat, welches frei radikalisch auf der einen und über kupfervermittelte ATRP auf der anderen Seite von Matyjaszewski und Wang hergestellt wurde.<sup>[132]</sup> Im Resonanzbereich der  $\alpha$ -Methylprotonen findet man die charakteristischen Signale für syndio-, hetero- und isotaktische Triaden. Darüber hinaus zeigt auch die  $\beta$ -Methylenprotonen-Resonanz eine für ataktisches Polymethylmethacrylat typische Struktur. Bovey ordnete dem intensivsten Signal bei 1,76 ppm eine *rrr*-Tetrade zu. Auf der tieffeldverschobenen Seite folgen die Resonanzen von Tetraden, die für eine wechselnde stereochemische Konfiguration sprechen (z.B. *mrr*-Tetraden).<sup>[133, 134]</sup> Eine genauere Zuordnung ist an dieser Stelle auf Grund der nicht optimal aufgelösten Feinstruktur nicht sinnvoll.



**Abbildung 52.** Ausschnitt aus einem  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCumPMMA,  $M_n$  (NMR) = 8100).

### 5.1.3 Reduzierung der Kettenlänge

Nach der Optimierung der Reaktionsbedingungen für ein Monomer/Initiator-Verhältnis von 100 : 1 war es möglich reproduzierbar endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte Basispolymere mit Molekulargewichten  $M_n$  um 8000 herzustellen. Ob auch eine Reduzierung des Polymerisationsgrads durch Erhöhung der Initiatorkonzentration unter sonst analogen Reaktionsbedingungen möglich ist, wurde in weiterführenden Experimenten untersucht. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

**Tabelle 3.** Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCumPMMA) initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC). Kupfer(I)bromid/1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin 1 : 1 (molares Verhältnis); Anisol/Methylmethacrylat 1 : 1 (Volumenverhältnis); Reaktionstemperatur = 70 °C; Reaktionszeit = 4 h.

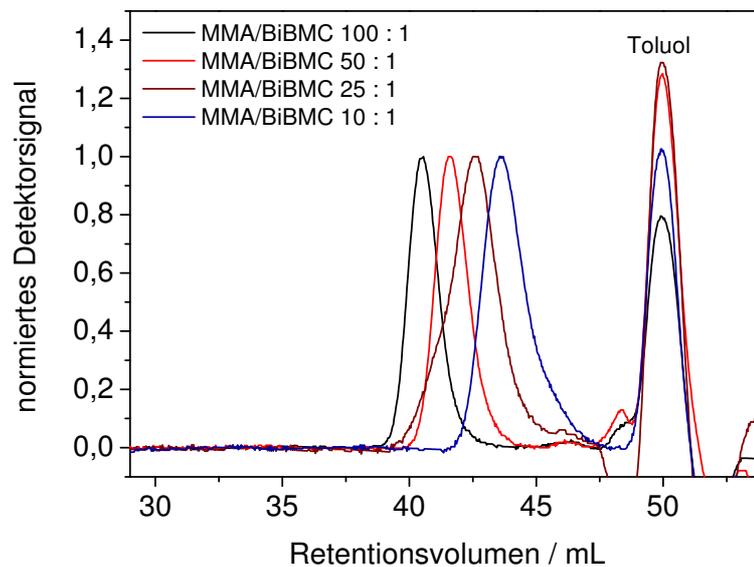
Bez.	Molare Zusammensetzung der Reaktionsmischung			Umsatz / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$	$M_n$ , <i>theor.</i> / $10^3$
	MMA	BiBMC	Kat.					
CS070614-P43	100	1	0,25	60	7,9	8,1	1,09	6,3
CS070702-NS7	50	1	0,25	85	4,8	4,3	1,24	4,6
CS070615-P44	25	1	0,25	81	2,5	2,9	1,39	2,4
CS070615-P45	10	1	0,25	85	1,8	1,4	1,36	1,2

Die experimentell ermittelten Molekulargewichte waren tendenziell etwas höher als theoretisch erwartet, sie zeigen aber, dass eine gezielte Synthese kurzkettiger Basispolymere mit Hilfe der radikalischen Atomtransferpolymerisation realisierbar ist. Die Polydispersitäten  $M_w / M_n$  waren alle kleiner als 1,4 und damit in dem für eine kontrollierte radikalische Polymerisation erwarteten Bereich. Einschränkend muss allerdings berücksichtigt werden, dass die Auswertung der GPC-Elugramme (Abbildung 53) bei Molekulargewichten  $M_n < 2000$  nicht mehr ohne Einschränkungen möglich war, da ein systembedingtes Störsignal die Messkurve des Polymeren überlagerte und das untere Auflösungsvermögen der verwendeten Trennsäulen erreicht wurde. Dass sich die Einheitlichkeit der Polymerketten ( $M_w / M_n$ ) mit steigender Initiatorkonzentration verschlechterte, ist in Übereinstimmung mit dem von

Matyjaszewski formulierten linearen Zusammenhang zwischen Polydispersität und Initiatorkonzentration.<sup>[135]</sup>

$$\frac{M_w}{M_n} = 1 + \left( \frac{[I]_0 k_w}{k_{Deakt}[D]} \right) \left( \frac{2}{p} - 1 \right)$$

$p$  = Umsatz,  $k_w$  = Geschwindigkeitskonstante des Kettenwachstums,  $k_{Deakt}$  = Geschwindigkeitskonstante der reversiblen Deaktivierung,  $[I]_0$  = Anfangskonzentration des Initiators,  $[D]$  = Konzentration des Deaktivators.



**Abbildung 53.** Normierte GPC-Eluogramme von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymethylmethacrylaten in Abhängigkeit von dem während der Synthese eingesetzten Monomer/Initiator-Verhältnis.

Fox und Flory haben für Polystyrol eine  $M_n^{-1}$  Abhängigkeit der Glasübergangstemperatur  $T_g$  festgestellt.<sup>[136]</sup> Auch für PMMA wurde diese Abhängigkeit eingehend untersucht.<sup>[137-139]</sup>

$$T_g = T_g^\infty - \frac{K}{M_n}$$

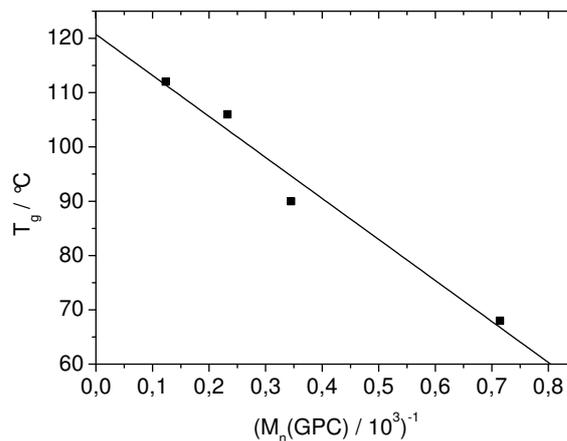
$T_g^\infty$  = Glasübergangstemperatur bei unendlich hohem Molekulargewicht,  $K$  = polymerspezifische Konstante.

Dieser Effekt wird dem Einfluss der Kettenenden auf das freie Volumen zugeschrieben. Weiterführende Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass außerdem die Konzentration an Kettenverschlaufungen sich auf das freie Volumen und damit auf die Glasübergangstemperatur auswirkt.<sup>[137]</sup>

**Tabelle 4.** Glasübergangstemperaturen von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymethylmethacrylaten (MeCumPMMA) in Abhängigkeit vom Molekulargewicht.

Bez.	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$T_g$ / °C
CS070614- P43	7,9	8,1	112
CS070702- NS7	4,8	4,3	106
CS070615- P44	2,5	2,9	90
CS070615- P45	1,8	1,4	68

Tabelle 4 enthält die gemessenen Glasübergangstemperaturen der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymethylmethacrylate. Auch bei diesen Polymeren ist eine starke Abhängigkeit der Übergangstemperatur vom Molekulargewicht feststellbar.



**Abbildung 54.** Auftragung der Glasübergangstemperaturen  $T_g$  gegen  $M_n^{-1}$ .

$$T_g^\infty = 121 \text{ }^\circ\text{C}, K = 75500$$

Die Auftragung der Glasübergangstemperaturen gegen  $M_n^{-1}$  ist in Abbildung 54 dargestellt. In Übereinstimmung mit der Beziehung von Fox und Flory wurde eine lineare Abnahme von  $T_g$  mit  $M_n^{-1}$  festgestellt. Der Schnittpunkt mit der y-Achse entspricht  $T_g^\infty$ , dem Grenzwert für  $T_g$  bei unendlich hohem Molekulargewicht. Die Steigung der Geraden entspricht  $-K/10^3$ .

### 5.1.4 Kinetische Untersuchungen

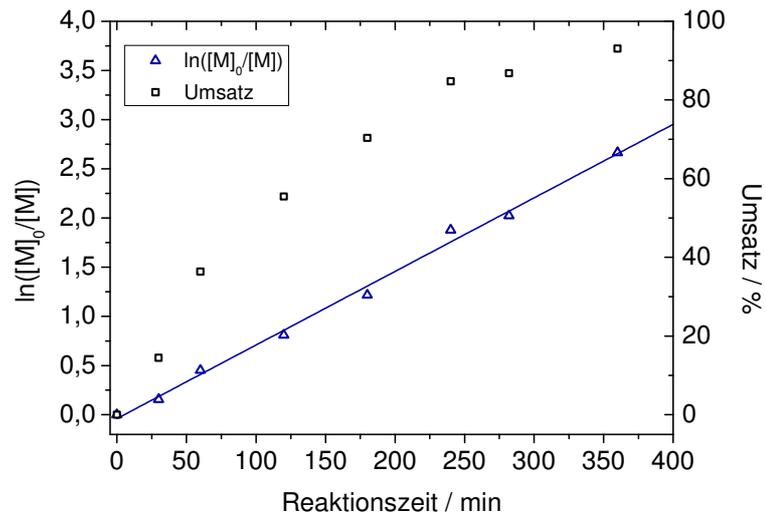
Die Möglichkeit das mittlere Molekulargewicht der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymere durch die Vorgabe des Monomer/Initiator-Verhältnisses zu steuern konnte bereits in 5.1.2 und 5.1.3 demonstriert werden. Dies ist typisch für eine kontrollierte Polymerisation, ebenso wie die enge Molekulargewichtsverteilung ( $1,0 \leq M_w / M_n \leq 1,5$ ), die für alle synthetisierten Polymere realisiert werden konnte, und das lineare Kettenwachstum mit dem Monomerumsatz.<sup>[130]</sup>

Typischerweise erwartet man für die kontrollierte/“lebende“ Polymerisation von Methylmethacrylat unter ATRP-Bedingungen eine Kinetik 1. Ordnung in Bezug auf die Konzentrationen von Monomer, Initiator und Katalysator. Das folgende Geschwindigkeitsgesetz verdeutlicht diesen Zusammenhang.<sup>[130, 140, 141]</sup>

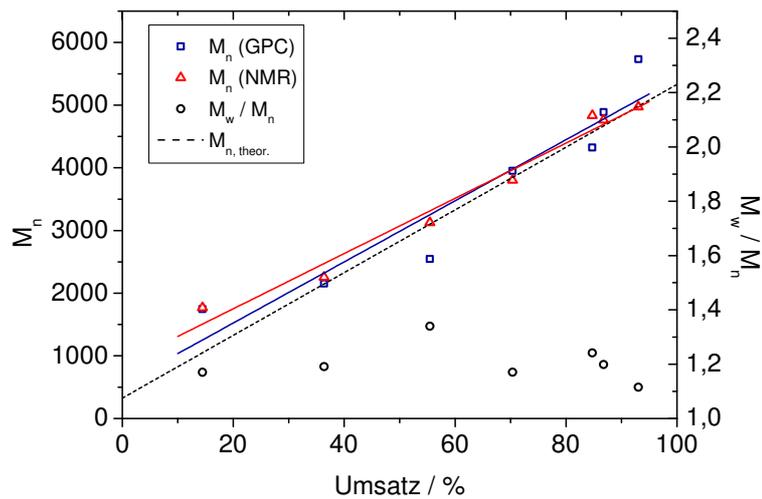
$$v_w = k_w[M][R\cdot] = k_w K_G [M][I]_0 \cdot \frac{[Cu(I)]}{[Cu(II)]}$$

Wachstumsgeschwindigkeit  $v_w$ , Geschwindigkeitskonstante des Kettenwachstums  $k_w$ ,  $K_G$  beschreibt die Gleichgewichtslage zwischen schlafender und aktiver Spezies ( $K_G = k_{Akt}/k_{Deakt}$ ), Monomerkonzentration  $[M]$ , Konzentration der aktiven Spezies  $[R\cdot]$ , Anfangskonzentration des Initiators  $[I]_0$ , Konzentration des aktivierenden Cu(I)-Komplexes  $[Cu(I)]$  und Konzentration des Deaktivators  $[Cu(II)]$ .

Für die kinetische Untersuchung der durch BiBMC initiierten und Kupfer(I)/PMDETA-katalysierten ATRP von Methylmethacrylat in Anisol (Volumenverhältnis MMA/Anisol 1 : 1) bei 70 °C wurde ein Monomer/Initiator/Kupfer(I)-Verhältnis von 50 : 1 : 0,25 gewählt. Die Reaktion wurde über einen Zeitraum von 6 h verfolgt. In regelmäßigen Zeitabständen wurden dazu Proben entnommen und in Bezug auf Monomerumsatz, zahlenmittleres Molekulargewicht und Molekulargewichtsverteilung analysiert. Abbildung 55 zeigt den experimentell gefunden linearen Verlauf des Umsatzes mit der Zeit in einer halblogarithmischen Auftragung. Dieses Verhalten deutet auf eine konstante Konzentration aktiver Ketten und eine Kinetik 1. Ordnung in Bezug auf das Monomer hin und ist typisch für eine radikalische Atomtransferpolymerisation.



**Abbildung 55.** Reaktionskinetik der ATRP von MMA und Umsatzentwicklung mit fortschreitender Reaktionszeit.



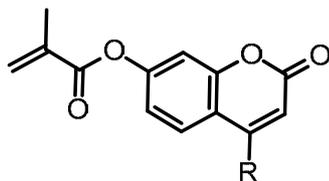
**Abbildung 56.** Entwicklung des mittleren Molekulargewichts  $M_n$  und der Polydispersität  $M_w / M_n$  mit dem Reaktionsumsatz.

Die Entwicklung des Molekulargewichts mit dem Monomerumsatz ist in Abbildung 56 dargestellt. Auch hier wurde das erwartete lineare Wachstum gefunden. Gleichzeitig waren die erzielten Polydispersitäten in dem für eine ATRP erwarteten Bereich.

## 5.2 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophobe Copolymere

Im vorangegangenen Abschnitt wurde gezeigt, dass monofunktionalisierte Basispolymere für die photochemische Wirkstoffbeladung mit Polymerisationsgraden ( $P_n$ ) zwischen 10 und 80 synthetisiert werden können. Der molare Cumarinanteil liegt bei diesen Polymeren demnach zwischen 9 und 1 mol%, eine Bandbreite, die groß genug für eine systematische Untersuchung von Wirkstoffbeladung mit anschließender Wirkstofffreisetzung ist. Wie das Kapitel 5.3 zeigen wird, war die Aufreinigung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPMMA mit  $P_n < 50$  keineswegs trivial und konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht zufriedenstellend realisiert werden. Der Weg zu den niedermolekularen, nur endständig funktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten, die eine hohe Wirkstoffdichte ermöglichen sollten, war somit versperrt.

Höhere Cumarinanteile (bis 10 mol%) wurden deshalb durch multifunktionalisierte Copolymere abgedeckt. Durch diesen Systemwechsel ging der große Vorteil der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymere verloren (bei diesen ist während der photochemischen Beladung keine Vernetzung im eigentlichen Sinn möglich, lediglich eine Dimerisierung zweier Ketten). Die gezielte Synthese statistischer Copolymere mit geringen Linkeranteilen bis maximal 10 mol% und eine optimierte Wirkstoffbeladung sollten die inter- und intramolekulare Homodimerisierung der Cumaringruppen minimieren, die Verträglichkeit dieser Copolymere oder vielmehr der entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugate mit hochmolekularen Matrixmaterialien gewährleisten und so die Voraussetzung für die Synthese von homogenen und transparenten Linsenvorläufer schaffen. Die im Folgenden synthetisierten Copolymere schließen so die Lücke zwischen den Copolymeren mit hohen Linkeranteilen (Linkeranteil  $> 9$  mol%; vgl. dazu Abschnitt 4.5.5) und den endständig funktionalisierten Basispolymeren ( $P_n > 50$ , Linkeranteil 1-2 mol%).



**Abbildung 57.** 7-Methacryloyloxycumarin (R = H) bzw. 7-Methacryloyloxy-4-methylcumarin (R = CH<sub>3</sub>).

Bisher wurden nur Copolymere mit 7-Methacryloyloxy-cumarin (MAOC, Abbildung 57) als funktionalem Monomer zur Synthese von Polymer-Wirkstoff-Konjugaten (Wirkstoff: 5-Fluoruracil) eingesetzt.<sup>[74, 124]</sup> Trotz des sterischen Anspruchs der Cumaringruppe zeigte sich MAOC in Copolymerisationen mit MMA als das wesentlich reaktivere Monomer. Dies konnte für das strukturell nur leicht veränderte 7-Methacryloyloxy-4-methylcumarin (MAOMC) auch quantitativ nachgewiesen werden.<sup>[74]</sup> Die direkte Folge dieser großen Reaktivitätsunterschiede ist, dass Polymerketten, die zu Anfang der Polymerisation gebildet werden, eine sehr hohe Dichte an Cumaringruppen aufweisen. Polymerketten, die bei hohen Umsätzen gebildet werden, sind auf Grund der an MAOC verarmten Reaktionslösung nur sehr spärlich mit Chromophoren besetzt. Eine Reihe von Arbeiten hat sich mit dem Einfluss der Polymermikrostruktur auf die intramolekulare Excimerbildung in Copolymeren beschäftigt, in denen nur ein Monomer zur Excimerbildung befähigt ist. Ein Excimer (angeregtes Dimer, das im Grundzustand dissoziiert vorliegt) entsteht durch Wechselwirkung eines Moleküls im angeregten Zustand mit einem gleichartigen Molekül im Grundzustand. Es bestehen daher durchaus Parallelen zur photochemischen Cycloaddition von Cumarin. Sogar eine Excimerzwischenstufe wird bei der Dimerisierungsreaktion diskutiert.<sup>[44]</sup> In einem Styrol/Methylmethacrylat-Copolymer haben beispielsweise David et al. einen proportionalen Zusammenhang zwischen der Konzentration an Styrolpaaren in der Kette und der Excimerkonzentration festgestellt.<sup>[142]</sup> Auch Reid und Soutar haben als einen die Excimerbildung begünstigenden Faktor das Auftreten von Chromophorpaaren in der Polymerkette genannt.<sup>[143]</sup> Eine hohe Cumarinlinkerdichte und vor allem das Auftreten von Linkerpaaren in der Polymerkette ist daher für eine effektive Wirkstoffbeladung nicht vorteilhaft. Mit dem Ziel ein besseres Copolymerisationsverhalten zu erreichen wurde ein leicht modifiziertes Cumarinmonomer zur Synthese der photoreaktiven Copolymere eingesetzt, dessen Synthese im Folgenden beschrieben wird.

### 5.2.1 Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin

Die Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin (MAOEMC) erfolgte in zwei Stufen. Zhao und Mitarbeiter haben bereits die Synthese von MAOEMC unter Bedingungen, die denen im Folgenden beschriebenen ähneln durchgeführt und das Monomer als photoreaktiven Vernetzer in Blockcopolymeren eingesetzt.<sup>[125]</sup> Zuerst wurde 7-Hydroxy-4-methylcumarin mit 2-Chlorethanol in *N,N*-Dimethylformamid mit Kaliumcarbonat als Hilfsbase bei 110 °C alkyliert (Abbildung 58). Kaliumiodid wurde zur Katalyse der S<sub>N</sub>2-Reaktion zugesetzt.

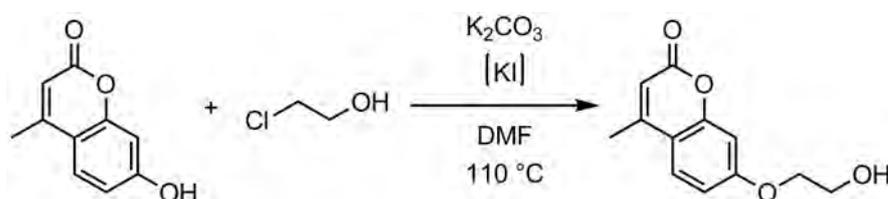


Abbildung 58. Alkylierung von 7-Hydroxy-4-methylcumarin.

Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung mit Wasser verdünnt. Dies führte über Nacht zum Auskristallisieren des Rohprodukts. Zur Reinigung wurde dieses aus einer Ethanol/Hexan-Mischung umkristallisiert. 7-(2'-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin konnte mit einer Ausbeute von 83 % erhalten werden. Ethylencarbonat als Alkylierungsmittel führte im Gegensatz dazu zu einer Mischung aus ein- bis dreifach alkylierten Cumarinen.

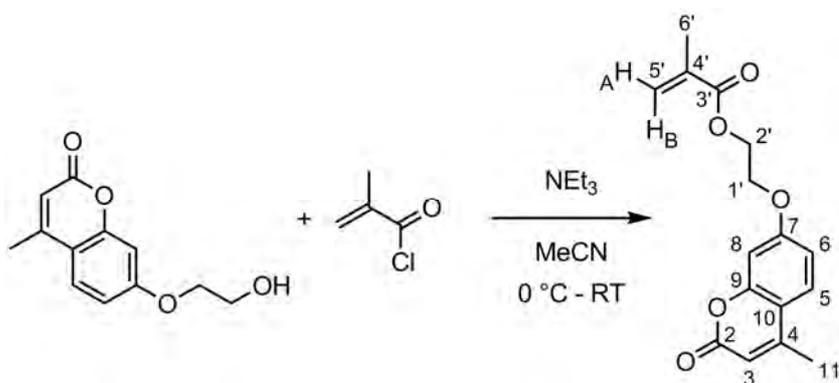
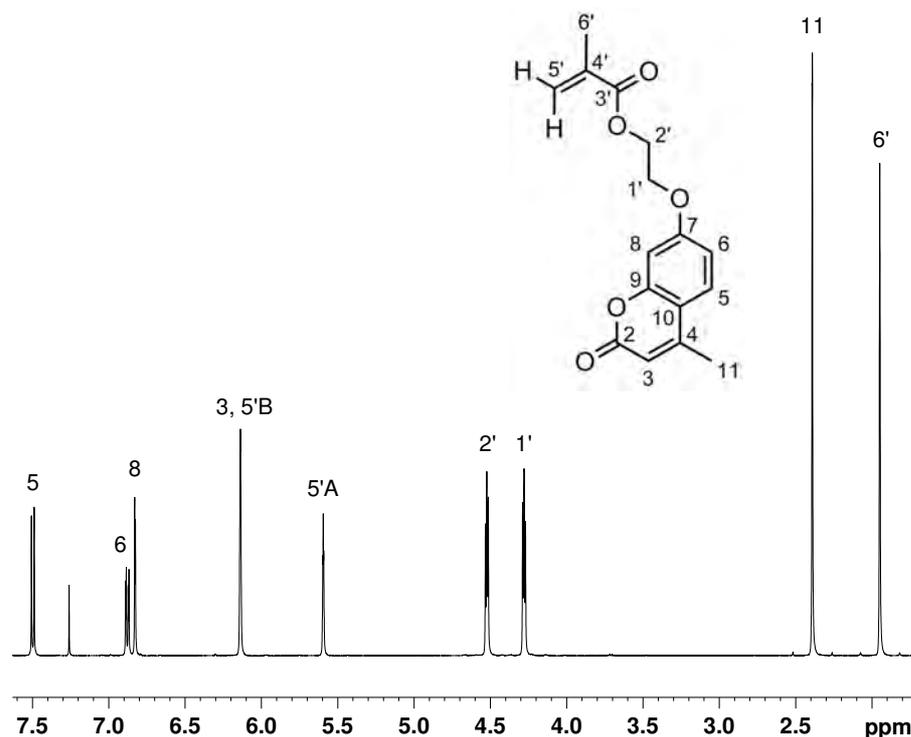


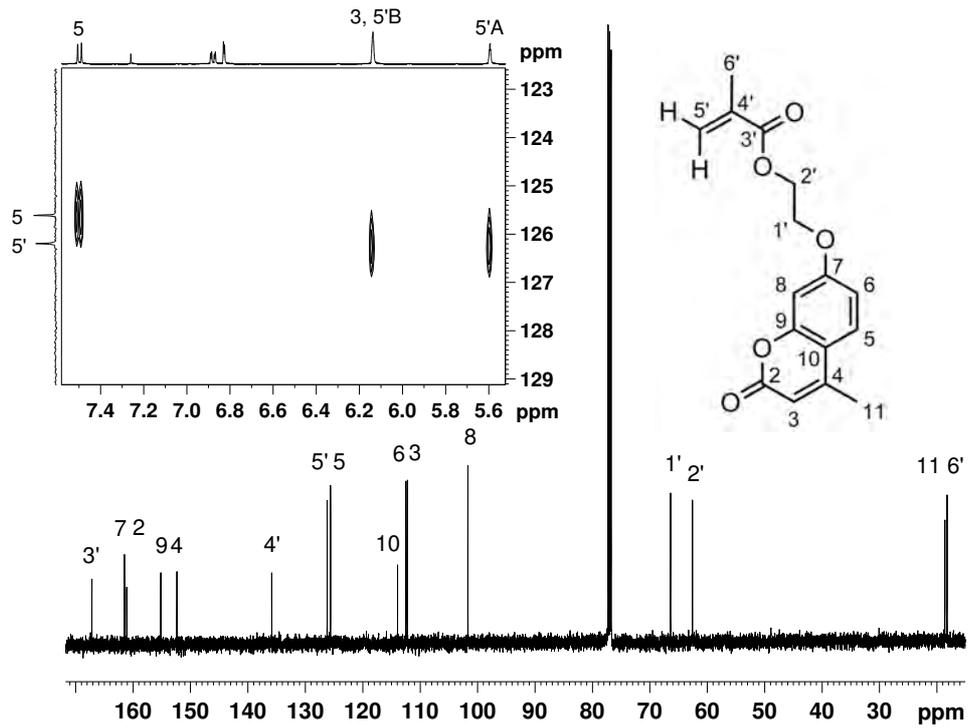
Abbildung 59. Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin.

In der nächsten Stufe wurde 7-(2'-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin in Acetonitril mit Methacrylsäurechlorid verestert (Abbildung 59). Triethylamin wurde als Hilfsbase eingesetzt um die entstehende Chlorwasserstoffsäure abzufangen. Die Acylierung wurde zwischen 0 °C und Raumtemperatur durchgeführt, so dass auf den Zusatz eines Radikalfängers verzichtet werden konnte. Das Rohprodukt wurde ebenfalls durch Umkristallisation aufgereinigt. 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin konnte so in sehr guter Ausbeute erhalten werden.



**Abbildung 60.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin.

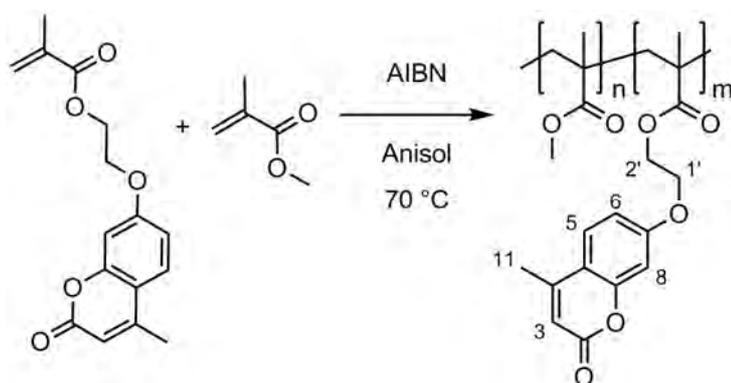
In Abbildung 60 und Abbildung 61 sind das  $^1\text{H}$ -NMR- und das  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum des Monomeren zu sehen. Die Resonanzen wurden anhand ihrer chemischen Verschiebung, Kopplungsmuster und vor allem unter Zuhilfenahme von 2D- $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -Korrelationspektren zugeordnet. Auch die Verhältnisse der Resonanzintegrale im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum stimmen mit der Molekülstruktur von MAOEMC überein.



**Abbildung 61.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mit einem Ausschnitt aus dem HSQC-Experiment von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin.

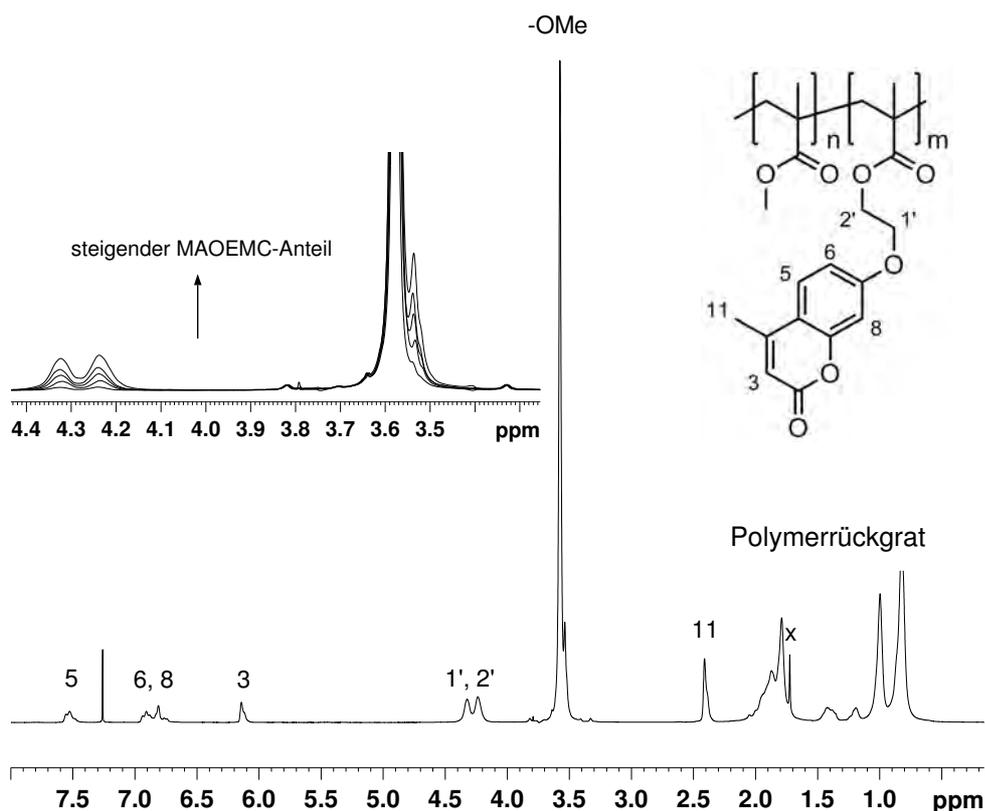
### 5.2.2 Freie radikalische Copolymerisation

Das 4-Methylcumarin-funktionalisierte Monomer wurde zusammen mit Methylmethacrylat für die Synthese der photoreaktiven, hydrophoben Basispolymere eingesetzt. Polymethylmethacrylat war, bevor die Kleinstschnittchirurgie faltbare Linsen forderte, das Standardmaterial zur Fertigung von Intraokularlinsen. Einen Marktanteil haben diese nicht faltbaren Linsen aus PMMA bis heute. Methylmethacrylat wurde daher in dieser Arbeit zur Synthese aller hydrophoben Basispolymere eingesetzt – quasi stellvertretend für die Vielzahl an (Meth)Acrylaten, die heute zur Herstellung von Intraokularlinsen verwendet werden.



**Abbildung 62.** Radikalische Copolymerisation von Methylmethacrylat und 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin.

Die Copolymerisation wurde in Anisol mit 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN, 1 mol% bezogen auf die Monomervorlage) als thermischem Initiator bei 70 °C durchgeführt (Abbildung 62). Dabei wurde der Anteil von MAOEMC an der Monomermischung zwischen 1, 3, 5, 7 und 10 mol% variiert. Nach zwei Stunden wurden die Polymerisationen abgebrochen und die Copolymere aus Methanol ausgefällt. Um auch letzte Monomerreste zu entfernen wurde ein weiteres Mal aus Methanol ausgefällt.



**Abbildung 63.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von Poly(MMA-co-MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC). Mit „x“ ist Wasser aus dem deuterierten Lösungsmittel markiert.

In Abbildung 63 ist das  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum von Poly(MMA-co-MAOEMC) mit einem Anteil von ca. 10 mol% MAOEMC im Copolymer zu sehen. Alle erwarteten Resonanzen, sowohl die des 4-Methylcumarin-funktionalisierten Monomeren als auch die von Methylmethacrylat, sind vorhanden. Anhand einer Überlagerung der Spektren zwischen 4,5 und 3,1 ppm kann man den wachsenden Einbau von MAOEMC direkt sichtbar machen. Die breite Resonanz der Methoxyprotonen um 3,6 ppm spaltet mit steigendem MAOEMC-Anteil immer stärker auf (Erklärung: siehe unten). Der Bereich zwischen 4,4 und 4,1 ppm ist für die Protonen der  $\text{C}_2\text{H}_4$ -Gruppe charakteristisch. Die erwartete Intensitätszunahme, mit steigendem Cumarinanteil, ist auch hier zu beobachten. Aus dem Resonanzintegral der Ethylspacerprotonen der den Cumarinlinker mit der Hauptkette verbindet und dem der Methoxyprotonen wurde die Copolymerzusammensetzung ermittelt:

$$\text{MAOEMC-Anteil} = \frac{\frac{I_{\text{Ethylspacer}}}{4}}{\frac{I_{\text{Ethylspacer}}}{4} + \frac{I_{\text{OMe}}}{3}}$$

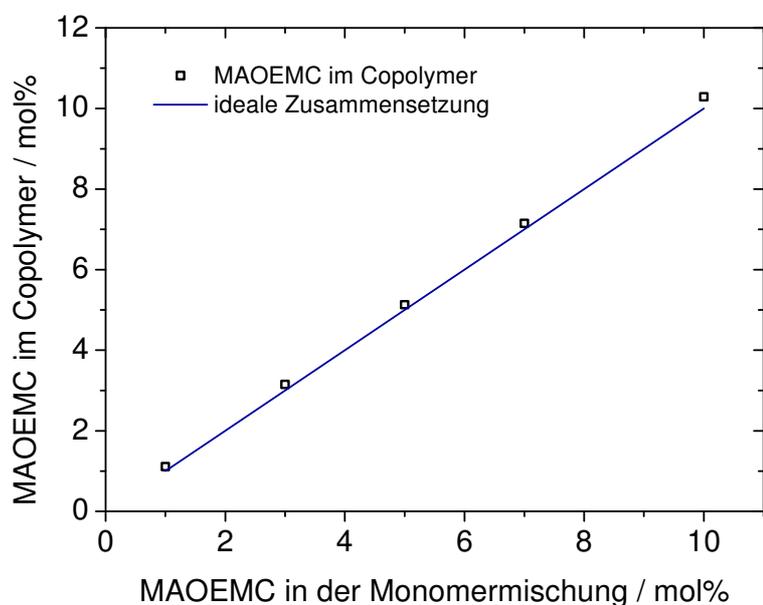
$I_{\text{Ethylspacer}}$  = Resonanzintegral von C1'H<sub>2</sub>C2'H<sub>2</sub>,  $I_{\text{OMe}}$  = Resonanzintegral der Methoxyprotonen

Tabelle 5, die die Daten von fünf Copolymeren zusammenfasst, zeigt, dass die Zusammensetzung dieser Copolymere sich nur wenig von der der Monomermischung unterscheidet (siehe dazu auch Abbildung 64). Generell ist im Polymer ein etwas höherer Anteil des Linkermonomeren zu verzeichnen. Alle Reaktionen wurden, auf Basis der erzielten Ausbeuten, deutlich vor vollständigem Monomerumsatz abgebrochen. In der Zusammensetzung der Copolymere spiegeln sich demnach die relativen Reaktivitäten der beiden eingesetzten Monomere wider. Da allerdings nur der Bereich bis maximal 10 mol% MAOEMC in der Monomermischung betrachtet wurde ist nur eine qualitative Aussage möglich. Die NMR-spektroskopisch ermittelten Copolymerzusammensetzungen sprechen für eine annähernd gleiche Reaktivität von MAOEMC und MMA. Die deutliche Aufspaltung der Methoxyprotonen-Resonanz, die im PMMA-Homopolymer nicht beobachtet wird, kann so interpretiert werden, dass die Monomerabfolge MMA-MAOEMC (MMA-MAOEMC-Diaden) zu einem signifikanten Prozentsatz im Copolymer auftritt.

**Tabelle 5.** Copolymerisation von MMA und MAOEMC in Anisol. Monomerkonzentration: 6,6 mol (n(MMA)+n(MAOEMC)) *pro Liter Anisol*; Reaktionstemperatur = 70 °C; Reaktionszeit = 2 h.

Bez.	MAOEMC (Monomermischung) / mol%	Ausbeute / %	MAOEMC (Copolymer) / mol%	$M_n / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
CS090415- P306	1	60	1,1	49,1	1,63	124
CS090415- P307	3	64	3,2	47,1	1,61	121
CS090415- P308	5	68	5,1	45,7	1,68	121
CS090415- P309	7	68	7,2	43,8	1,82	121
CS090415- P310	10	67	10,3	48,8	1,82	119

Zusammengenommen lässt dies auf das Vorliegen statistischer Copolymere mit relativ homogener Verteilung der Cumarine schließen. Dafür spricht auch die im Folgenden diskutierte Bestimmung von Monomerreaktivitäten auf Basis der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren der beteiligten Monomere.



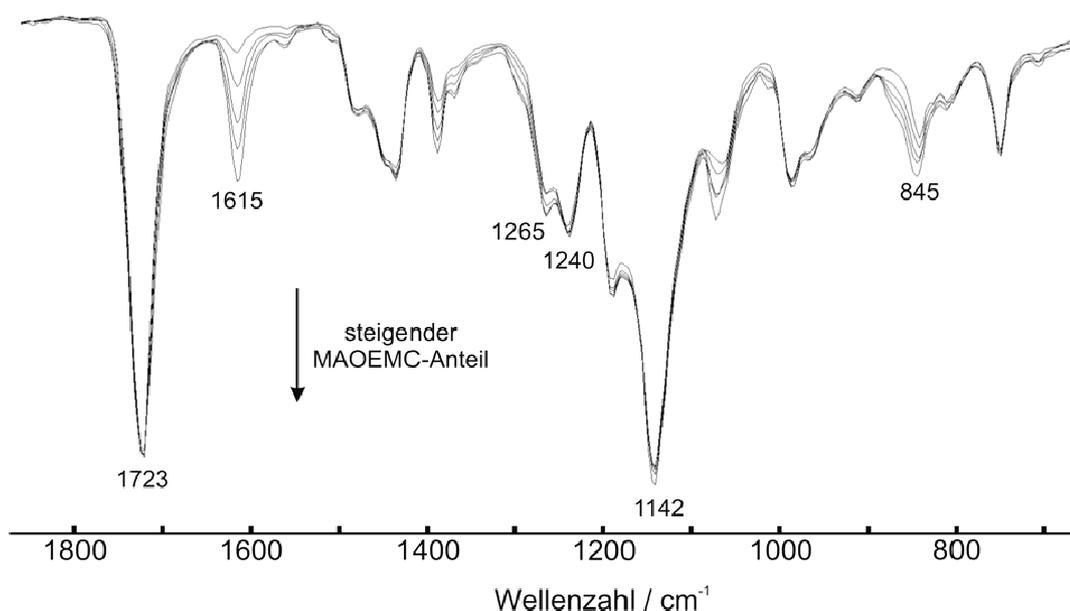
**Abbildung 64.** Auftragung des MAOEMC-Anteils im Copolymer in Abhängigkeit vom MAOEMC-Anteil in der Monomermischung.

Zur Beurteilung der Reaktivität des Linkermonomeren gegenüber Methylmethacrylat ist vor allem die chemische Verschiebung des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms ( $\text{C5}'$ ) der polymerisierbaren Doppelbindung von Interesse. In einer Vielzahl von Arbeiten wurde eine Korrelation zwischen dieser chemischen Verschiebung und der Reaktivität des entsprechenden Vinylmonomeren nachgewiesen.<sup>[144-147]</sup> Der Hintergrund scheint ein enger Zusammenhang zwischen der Lage der  $\beta$ -Kohlenstoff-Resonanz im  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektrum und der  $\pi$ -Elektronendichte zu sein. Eine niedrige Elektronendichte am  $\beta$ -Kohlenstoff (stärker tieffeldverschoben) begünstigt den Elektronentransfer vom Makroradikal auf das Monomer, was gleichbedeutend mit einer höheren Monomerreaktivität ist. In Tabelle 6 sind die entsprechenden chemischen Verschiebungen aufgeführt.

**Tabelle 6.**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Verschiebungen des  $\beta$ -Kohlenstoffatoms (auf  $\text{CDCl}_3$  kalibriert).

Methylmethacrylat <sup>[147]</sup>	7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin	7-Methacryloyloxycumarin <sup>[148]</sup>
125,23 ppm	126,20 ppm	128,14 ppm

Da es sich bei den drei aufgeführten Monomeren um Methacrylate handelt, die an der polymerisierbaren Doppelbindung das gleiche Substitutionsmuster aufweisen (lediglich die Ester unterscheiden sich), kann man anhand der relativen Lage der  $^{13}\text{C}$ -NMR-Resonanzen erwarten, dass sich die Monomerreaktivitäten von MAOEMC und MMA nicht so deutlich unterscheiden wie das für MAOC und MMA von Kreiling<sup>[74]</sup> nachgewiesen wurde.

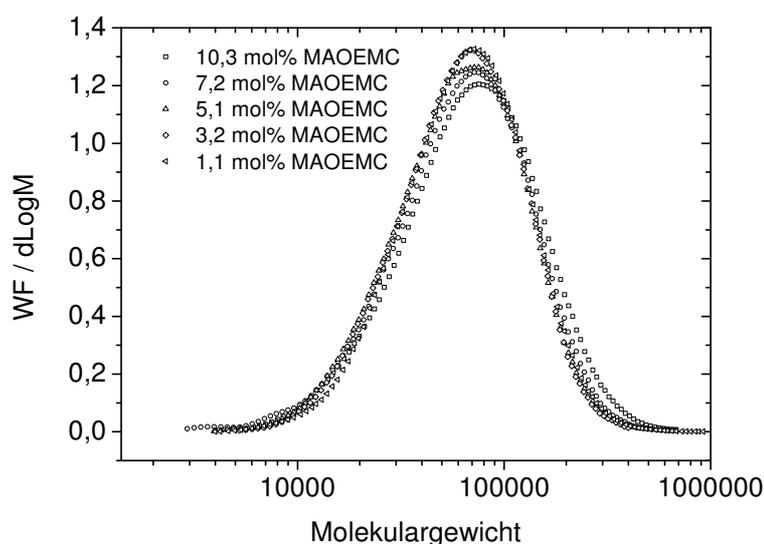


**Abbildung 65.** Infrarotspektren (ATR) der Copolymere Poly(MMA-co-MAOEMC) mit unterschiedlichen MAOEMC-Anteilen. Die Spektren wurden auf die intensive Bande der C=O-Valenzschwingung bei ca. 1723  $\text{cm}^{-1}$  normiert.

Auch mit Hilfe der Infrarotspektroskopie ist der Einbau von MAOEMC im Polymer nachzuweisen. Abbildung 65 zeigt die Überlagerung der entsprechenden Spektren im Bereich zwischen 1800 und 700  $\text{cm}^{-1}$ . Die Carbonylvalenzschwingungen der aliphatischen Ester (MMA und MAOEMC) sowie die des ungesättigten Lactons der Cumarin-Gruppe sind bei  $\tilde{\nu} = 1723 \text{ cm}^{-1}$  als eine intensitätsstarke Bande zu sehen. Charakteristisch für MAOEMC ist die Absorption bei 1615  $\text{cm}^{-1}$ . Hier handelt es sich

um die Valenzschwingung der Doppelbindung zwischen C3 und C4, die in Konjugation zur Estergruppe und dem Aromaten steht. Erwartungsgemäß wächst dieses Signal mit zunehmendem Cumarinanteil. Die intensivste Bande im Transmissionsspektrum ( $\tilde{\nu} = 1142 \text{ cm}^{-1}$ ) kann der C-O-Valenzschwingung zugeordnet werden. Auf diesen Schwingungstyp gehen im Bereich zwischen  $1300$  und  $1050 \text{ cm}^{-1}$  noch weitere Absorptionen zurück. Typischerweise erwartet man zwei starke Signale für eine Estergruppe. Die Arylalkylether-C-O-Valenzschwingung (Cumarin-O-Ethyl) kann nicht zweifelsfrei identifiziert werden. Typischerweise findet man diese um  $1250 \text{ cm}^{-1}$ . Die C-H-Deformationsschwingungen des Aromaten (1,3,4-Trisubstitution) und/oder der C=C-Doppelbindung (dreifach substituiert) der Cumarinringgruppe könnte der Grund für die Intensitätserhöhung der Bande bei  $\tilde{\nu} = 845 \text{ cm}^{-1}$  sein.<sup>[149]</sup>

Die zahlenmittleren Molekulargewichte der Copolymere wurden mittels Gel-permeationschromatographie bestimmt und liegen zwischen  $40000$  und  $50000$  und nehmen mit steigendem MAOEMC-Anteil ab. Diese Tendenz wird allerdings durch das letzte Polymer der Reihe unterbrochen, so dass die Feststellung eines entsprechenden Zusammenhangs zwischen Copolymerzusammensetzung und Molekulargewicht an dieser Stelle nicht sinnvoll ist, zumindest nicht ohne weitere Experimente. Alle Copolymere zeichnen sich durch eine unimodale Molekulargewichtsverteilung aus (Abbildung 66).



**Abbildung 66.** Molekulargewichtsverteilungen der Copolymere Poly(MMA-co-MAOEMC).

Die in Tabelle 5 (siehe Seite 75) aufgeführten Glasübergangstemperaturen zeigen, dass mit steigendem Cumarinanteil in den Copolymeren keine Erhöhung der Glasübergangstemperaturen einhergeht. Vielmehr zeichnet die Poly(MMA-co-MAOEMC)-Copolymere eine annähernd unveränderte Lage des Glasübergangs aus. Tendenziell ist sogar zu erkennen, dass die Kettensegmentbeweglichkeit mit steigendem MAOEMC-Anteil schon bei geringfügig tieferen Temperaturen einsetzt. Der Grund für den Unterschied zwischen Poly(MMA-co-MAOEMC) und einem vergleichbaren Copolymer mit MAOC (Monomer ohne Spacer) als Linkermonomer ist, dass der Alkylspacer den Abstand des sperrigen Chromophoren zur Hauptkette erhöht und so deren Beweglichkeit kaum bzw. gar nicht einschränkt. Gleichzeitig wird die Packungsdichte der Polymerketten erniedrigt was ebenfalls für mehr Beweglichkeit sorgt.

### 5.3 Polymer-Wirkstoff-Konjugate

Im Anschluss an die Synthese der Basispolymere wurden diese polymeranalog in Polymer-Wirkstoff-Konjugate umgewandelt. Dabei übernimmt 4-Methylcumarin die Aufgabe des Linkers, der den zytostatischen Wirkstoff mit dem Polymerrückgrat verknüpft. Diese Anbindung muss auf der einen Seite stabil sein, damit es zu keiner ungewollten Freisetzung kommt. Sie darf also unter anderem nicht hydrolyseempfindlich sein. Auf der anderen Seite muss der Wirkstoff bei Bedarf auch gezielt wieder freisetzbar sein. Die lichtinduzierte reversible Dimerisierung des Cumarins und vieler seiner Derivate ist der Mechanismus, der die Wirkstoffbeladung im Labor und darüber hinaus auch die Wirkstofffreisetzung im Patienten ermöglicht. Die Photochemie der Cumarine wurde bereits ausführlich im Literaturüberblick besprochen. Die zu Grunde liegende Reaktion ist eine photochemische Cycloaddition, bei der zwei  $\pi$ -Bindungen zugunsten zwei neuer  $\sigma$ -Bedingungen geopfert werden, und so unter Bildung einer Cyclobutangruppe ein Dimer bilden. Je nach Reaktionsbedingungen verläuft die Reaktion entweder konzertiert oder über Radikalzwischenstufen. Darüber hinaus ist sie (teilweise) umkehrbar, das heißt eine Dimerspaltung, gleichbedeutend mit der Freisetzung des Wirkstoffs, ist möglich. Aber erst die Tatsache, dass auch die Bildung von Heterodimeren möglich ist, erlaubt die in dieser Arbeit realisierte und weiter unten beschriebene direkte Wirkstoffanbindung an den Cumarinlinker.

Die Anforderungen an den Wirkstoff sind damit natürlich auch festgelegt: Er muss sich photochemisch reversibel an den Cumarinlinker binden lassen und natürlich eine ausreichende zytostatische bzw. zytotoxische Aktivität besitzen. Aus biologischen Systemen sind Photocyclisierungsreaktionen zwischen Cumarinderivaten und DNS-Basen bekannt. Die „falsche“ Pyrimidinbase 5-Fluoruracil (5FU) ist ein Zytostatikum, das zur Klasse der Antimetabolite gehört. Es konnte gezeigt werden, dass eine photochemische Heterodimerisierung zwischen 5FU und unterschiedlichen Cumarinderivaten möglich ist.<sup>[71, 73]</sup>

Die im Folgenden beschriebenen synthetisierten und charakterisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugate bauen auf den in Abschnitt 5.1 und 5.2 dargestellten cumarin-funktionalisierten Basispolymeren auf, deren Cumarinlinker durch eine photochemische Cycloaddition in Cumarin/5-Fluoruracil-Heterodimere umgewandelt

wurden. Die anschließende Wirkstofffreisetzung beruht auf der ebenfalls photochemisch induzierten Cycloreversion der Cyclobutangruppe, die beide Molekülteile kovalent miteinander verknüpft.

### 5.3.1 Synthese der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil

5-Fluoruracil ist in organischen Lösungsmitteln kaum löslich und musste entsprechend Abbildung 67 an N1 funktionalisiert werden um es für die polymeranaloge, photochemische Wirkstoffbeladung einsetzbar zu machen. Entscheidend für die zytostatische Aktivität der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (H5FU) ist aber eine ausreichende Hydrolyselabilität der N1-C7-Bindung. Nur so kann 5-Fluoruracil, das eigentliche Zytostatikum, im Organismus des Patienten, hier also im Auge, wieder zurückgebildet werden.<sup>[150]</sup> Alkylsubstituierte Derivate beispielsweise zeigen im Allgemeinen keine zytostatische bzw. tumorhemmende Wirkung, da die Bindung zwischen N1 und dem  $\alpha$ -Kohlenstoff der Alkylkette zu stark ist, um *in vivo* gespalten werden zu können.<sup>[151]</sup> Die Hydrolysekinetik von 1-Heptanoyl-5-fluoruracil in wässrigen Lösungen wurde von Kreiling und Härtner untersucht und ist mehr als ausreichend schnell. Härtner hatte die Halbwertszeit der Hydrolyse  $\tau_{1/2}$  in einer Acetonitril/Wasser-Mischung (1 : 10) bei 25 °C auf 18 min bestimmt.<sup>[124, 152]</sup>

Die Synthese der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil erfolgte in zwei Stufen (Abbildung 67). Zuerst wurde 5-Fluoruracil deprotoniert und in das entsprechende Kaliumsalz umgewandelt. Dieses wurde in einer Folgereaktion mit Heptansäurechlorid umgesetzt und so regioselektiv an N1 acyliert.<sup>[74, 153]</sup>

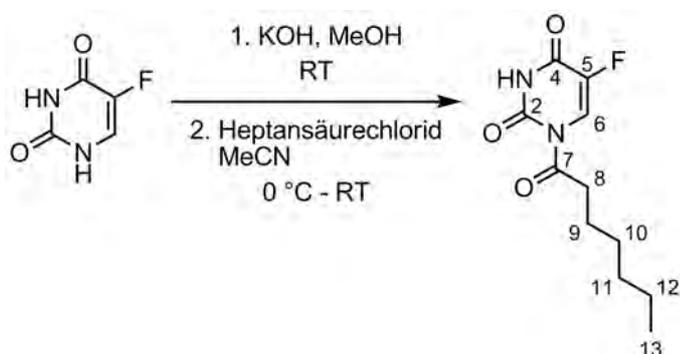
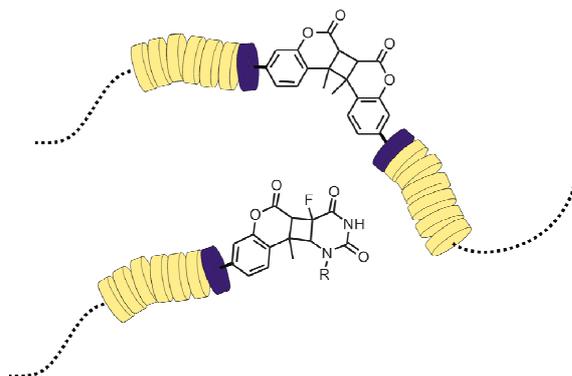


Abbildung 67. Acylierung von 5-Fluoruracil.

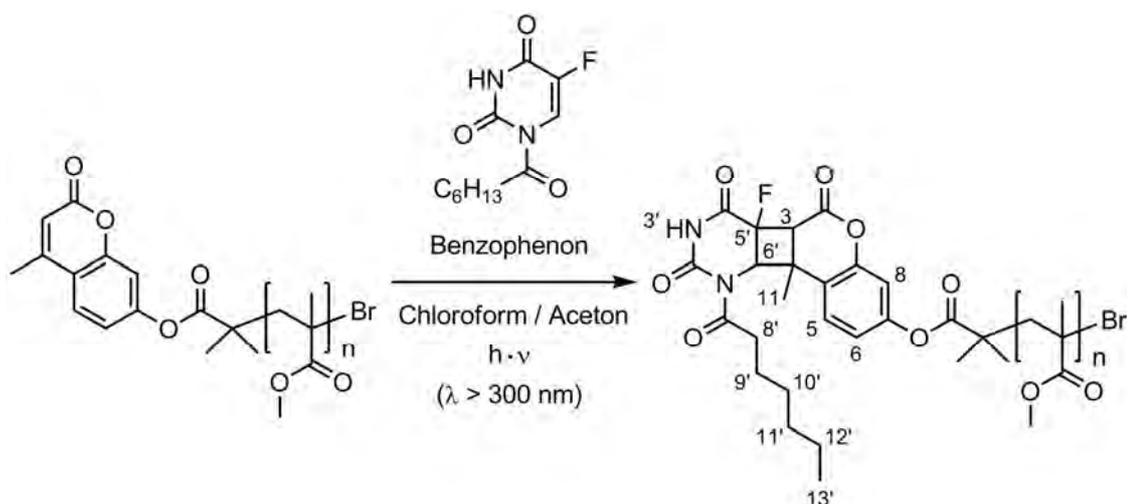
### 5.3.2 Photochemische Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA im Rayonet-Photoreaktor

Abbildung 68 zeigt schematisch, welche beiden polymeren Produkte bei der polymeranalogen Wirkstoffbeladung monofunktionalisierter Polymerketten zu erwarten sind. Die endständige Funktionalisierung der Basispolymere verhindert, dass es zu extensiven Vernetzungsreaktionen kommen kann, die beispielsweise die Löslichkeit und thermische Verarbeitbarkeit der beladenen Polymeren einschränken könnten. Die Reaktionsbedingungen während der Wirkstoffbeladung sind ebenfalls von großer Bedeutung (siehe dazu auch Abschnitt 5.3.4) um eine effektive Wirkstoffimmobilisierung erzielen zu können. Daher wurde die Polymerkonzentration relativ gering gehalten (13,3 g/L) und ein 50-facher Überschuss an Wirkstoff bezogen auf die Menge der 4-Methylcumarin-Linker eingesetzt. Beide Maßnahmen sollten dazu beitragen die unerwünschte Kettendimerisierung so weit wie möglich zu unterdrücken und im Gegenzug die Cycloaddition von 1-Heptanoyl-5-fluoruracil an die Cumarinlinker zu unterstützen. Benzophenon wurde als Triplettensensibilisator hinzugefügt, was eine nennenswerte Auswirkung auf die Reaktionsgeschwindigkeit hatte. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Reaktionsgeschwindigkeit stark vereinfacht mit dem Umsatz an Cumarinlinkern gleichgesetzt, ohne eine Aussage über den Reaktionspfad zu machen.



**Abbildung 68.** Schematische Darstellung der möglichen polymeren Cycloaddukte der photochemischen Wirkstoffbeladung (intramolekulare Cycloadditionen sind nicht möglich).

Die Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate auf Basis der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymere ist an die Reaktionsführung von Kreiling und Härtner angelehnt.<sup>[74, 124]</sup>



**Abbildung 69.** Photochemische Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA im Rayonet-Photoreaktor.

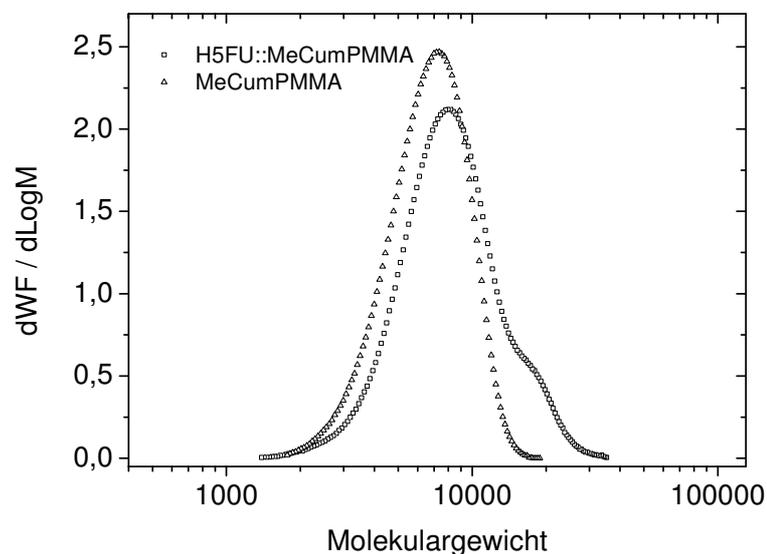
Das Polymer sowie die Wirkstoffvorstufe H5FU und der Tripletsensibilisator Benzophenon wurden in einer Mischung aus Aceton und Chloroform (2 : 1) gelöst. Diese Reaktionslösung wurde mit Argon gesättigt und anschließend auf dickwandige Bestrahlungsröhrchen aus Borosilikatglas mit je ca. 15 mL Volumen aufgeteilt um eine möglichst hohe Oberfläche im Vergleich zum Lösungsvolumen zu gewährleisten. Die hier beschriebenen Beladungsreaktionen im Labormaßstab wurden in einem Photoreaktor vom Rayonet-Typ durchgeführt. Dieser wurde für diese Arbeit mit einem rotierenden Probenhalter ausgestattet um eine gleichmäßige Bestrahlung aller Reaktionsgefäße zu ermöglichen. Die typische Bestrahlungsdauer lag bei 20 h. Das Reaktionsschema ist in Abbildung 69 dargestellt.

Der geplante Einsatz der Polymer-Wirkstoff-Konjugate im medizinischen Bereich stellt natürlich besondere Anforderungen an die Reinheit des Materials. Der hohe Wirkstoffüberschuss und vor allem das niedrige Molekulargewicht der endständig funktionalisierten Polymere erschwerten die Produktaufreinigung erheblich. Da die Linkerkonzentration und somit auch die Menge an H5FU in der Reaktionslösung mit fallendem Molekulargewicht der Basispolymere zunehmen, verkomplizierte sich die Aufreinigung noch zusätzlich. Ließ sich das anschließend ausführlich charakterisierte H5FU::MeCumPMMA mit einem  $M_n$  von 7190 noch verhältnismäßig gut durch zweimaliges Umfällen aus Ethanol reinigen (Ausbeuteeinbußen bis 50 % musste man auch hier hinnehmen), konnten die oligomeren Polymer-Wirkstoff-Konjugate ( $M_n$  des Basispolymeren ca. 1300) nur noch unter sehr hohen Ausbeuteverlusten durch

Umfällen aus höheren Alkanolen von Verunreinigungen befreit werden. Um die hochsiedenden Alkohole (bspw. 1-Heptanol,  $T_S = 175\text{ °C}$ ) wieder zu entfernen wurde anschließend (ggf. mehrfach) aus Hexan umgefällt. In gängigen Fällungsmitteln wie Methanol und Ethanol blieb das Produkt nahezu vollständig in Lösung. Hexan auf der anderen Seite stellte für die kurzkettigen Polymere ein akzeptables Nichtlösungsmittel dar, eine effektive und effiziente Abtrennung der Verunreinigung war jedoch nicht möglich, da diese zu großen Teilen mitgefällt wurden. Vergleichbar ineffizient und aufwendig war auch die Aufarbeitung der Polymere mit Molekulargewichten  $M_n$  um 2500. Im Verlauf dieser Arbeit wird im Rahmen der Synthese von hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugaten auf die Dialyse als eine alternative Reinigungsmethode eingegangen. In dem relevanten Molekulargewichtsbereich ist aber auch die verwendete Membrandialyse nicht oder zumindest nur noch bedingt einsetzbar.

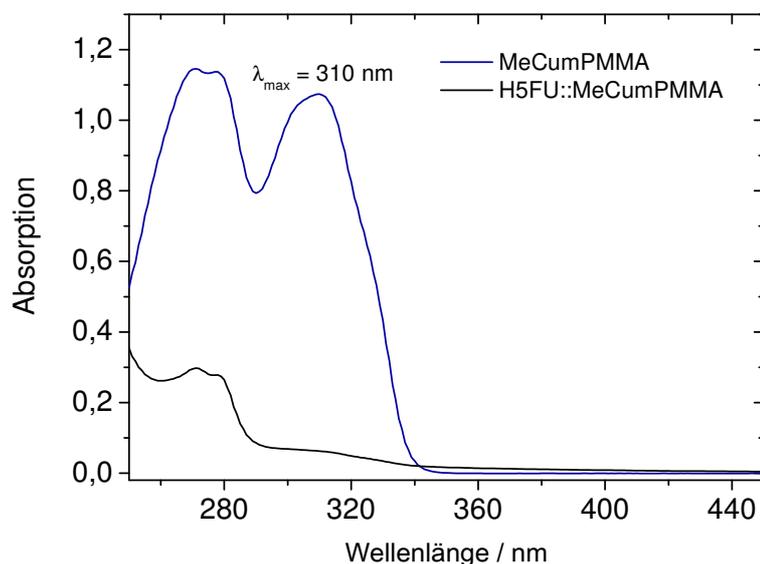
**Tabelle 7.** Polymereigenschaften eines endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymeren (MeCumPMMA, CS070820-P58) und des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats (H5FU::MeCumPMMA, CS070906-P63).

Bez.	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
CS070820-P58	6020	6920	1,15	115 °C	371 °C
CS070906-P63	7190	8960	1,25	121 °C	284 °C



**Abbildung 70.** Molekulargewichtsverteilung des endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymeren MeCumPMMA und des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA.

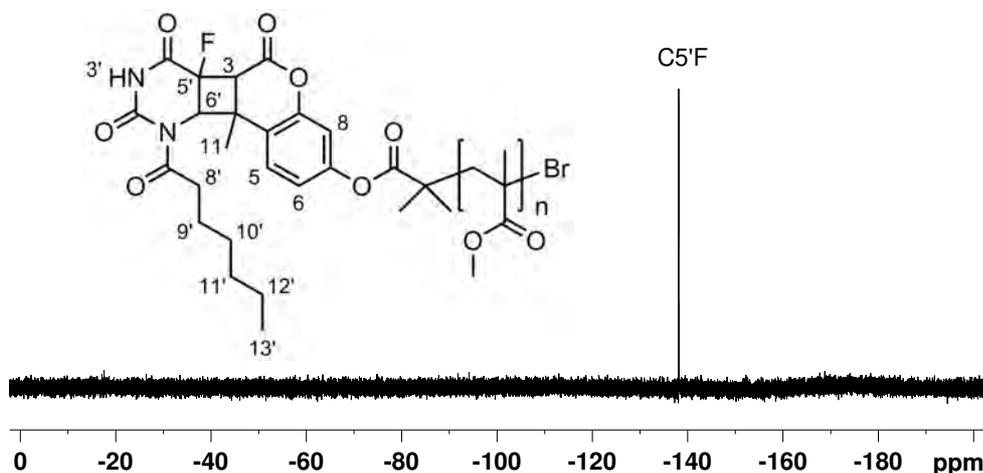
Tabelle 7 stellt die Polymereigenschaften des Basispolymeren denen des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats gegenüber. Die relativ geringe Erhöhung des gelpermeationschromatographisch ermittelten Molekulargewichts  $M_n$  ist alleine wenig aussagekräftig. Die Erhöhung der Polydispersität aber vor allem die Auswertung der Molekulargewichtsverteilung (Abbildung 70) weisen auf eine teilweise Dimerisierung der monofunktionalisierten Ketten hin. Trotz der Monofunktionalisierung der Ketten, was eine intramolekulare Dimerisierung von Cumarinlinkern ausschließt, und einem 50-fachen Überschuss an H5FU konnte eine intermolekulare Homodimerbildung nicht vollständig unterdrückt werden. Die thermische Analyse der Polymer-Wirkstoff-Konjugate zeigte, dass die Kettensegmentbeweglichkeit in Folge der photochemischen Reaktion kaum beeinflusst wurde. Im Unterschied dazu, setzte der thermische Abbau schon bei erheblich niedrigeren Temperaturen ein. Dies könnte auf eine höhere thermische Labilität der polymergebundenen Photodimere hinweisen oder das Resultat von Schwachstellen im Polymer als Folge der UV-Bestrahlung sein.<sup>[154, 155]</sup> Trotzdem ist die thermische Stabilität mit einer Onset-Temperatur von ca. 250-260 °C ausreichend für eine thermo-mechanische Weiterverarbeitung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate.



**Abbildung 71.** UV/Vis-Absorptionsspektrum des endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymeren MeCumPMMA (CS070820-P58) und des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA (CS070906-P63) ( $c_{\text{Polymer}} = 1 \text{ g/L}$ , THF).

Als Folge der Cycloaddition wird die Konjugation des  $\pi$ -Systems im Cumarin zwischen C4 und C3 durch die C<sub>4</sub>-Ring-Bildung unterbrochen. Diese Veränderung lässt sich außerordentlich gut im UV/Vis-Absorptionsspektrum nachweisen und verfolgen. Abbildung 71 zeigt eine Überlagerung der Absorptionsspektren vor und nach der photochemischen Wirkstoffbeladung. Markiert ist die starke Bande mit einem Maximum bei 310 nm, die einem  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang im freien 4-Methylcumarin-Linker entspricht. Experimentelle Arbeiten und Berechnungen an Cumarin und einigen substituierten Derivaten konnten zeigen, dass bei den untersuchten Chromophoren in Abhängigkeit von Substitution und Lösungsmittel der energieärmste Singulettzustand entweder dem S<sub>1</sub>(n,  $\pi^*$ ), dem S<sub>2</sub>( $\pi$ ,  $\pi^*$ ) oder einer Mischung aus beiden entspricht. Die UV/Vis-spektroskopisch beobachteten Absorptionsbanden wurden aber ausnahmslos  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergängen zugeordnet.<sup>[156]</sup> Die experimentell ermittelten Extinktionskoeffizienten ( $\epsilon \approx 5 \cdot 10^3 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ )<sup>[156]</sup> dieser Absorptionsmaxima sprechen für einen erlaubten Übergang. Typische Extinktionskoeffizienten für die verbotenen elektronischen n  $\rightarrow$   $\pi^*$ -Übergänge (Überlappungsverbot) liegen im Gegensatz dazu zwischen 5 und 200  $\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Auch die abgebildete höherenergetische, intensive Absorptionsbande ( $\lambda_{\text{max}} = 272/278 \text{ nm}$ ) (ggf. überlagern sich hier auch mehrere elektronische Übergänge) kann den spektroskopischen Daten zu Folge und den Untersuchungen von Seixas de Melo et al. einem  $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang zugeordnet werden.<sup>[156]</sup> Das Absorptionsspektrum des Polymer-Wirkstoff-Konjugats zeichnet sich durch den nahezu vollständigen Rückgang der langwelligen Absorptionsbande aus, was für eine Unterbrechung der Konjugation des  $\pi$ -Elektronensystems als Folge der photochemisch induzierten Cycloaddition unter Beteiligung der (C3,C4)-Doppelbindung spricht. Auch im kurzwelligeren Bereich des Spektrums ( $\lambda = 270\text{-}280 \text{ nm}$ ) war eine drastische Abnahme der Absorption festzustellen. Aus der Restabsorption bei  $\lambda = 310 \text{ nm}$  konnte auf Grund des linearen Zusammenhangs zwischen Konzentration und Absorption (Lambert-Beer-Gesetz) der Anteil freier, während der Reaktion nicht umgesetzter 4-Methylcumarin-Linker berechnet werden. Auf Basis der abgebildeten UV/Vis-Spektren lagen im Polymer-Wirkstoff-Konjugat noch 5,9 % freie, polymergebundenen Linkergruppen vor. Ob die übrigen 94 % photoreaktiver Linker ausschließlich in einer Cycloaddition verbraucht wurden oder ob ein Teil der Gruppen einen anderen Reaktionspfad eingeschlagen hat, kann anhand der vorliegenden Spektren nicht beurteilt werden. Die Polymer-Wirkstoff-Konjugate wiesen im Allgemeinen eine schwach gelbliche Färbung auf. Dies macht sich im Spektrum dadurch bemerkbar, dass die Probe auch deutlich oberhalb von 340 nm noch

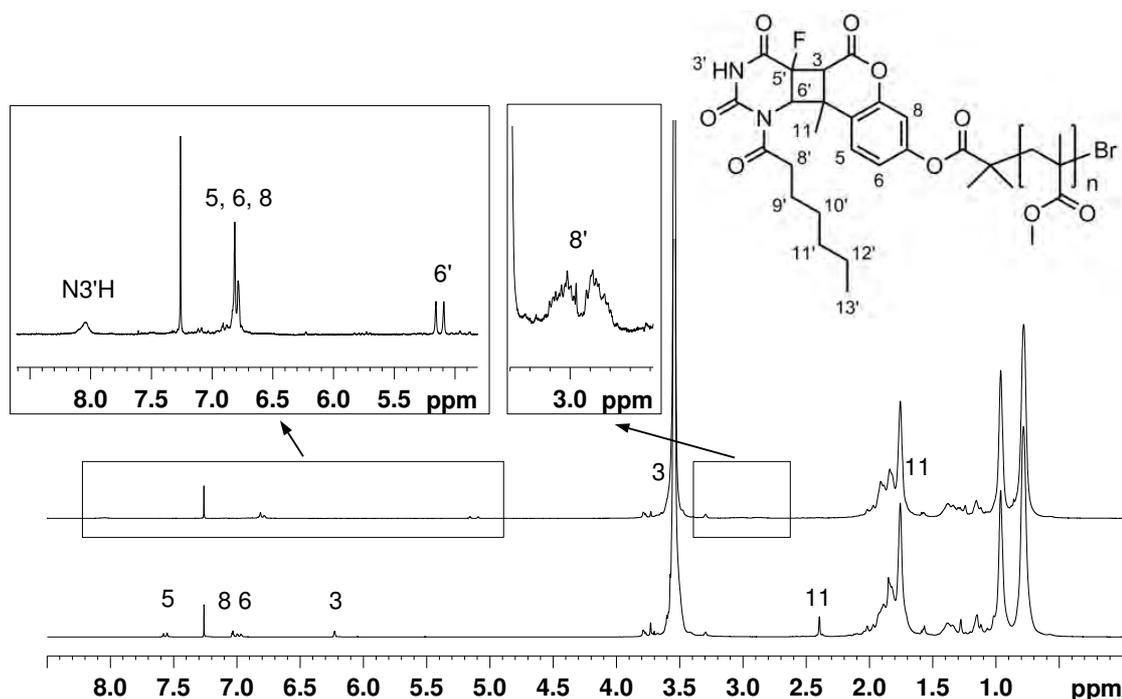
absorbiert. Die Restabsorption bei  $\lambda = 310 \text{ nm}$  geht daher vermutlich nicht ausschließlich auf frei vorliegende, polymergebundene 4-Methylcumarin-Linker zurück (vgl. dazu auch die anschließende NMR-spektroskopische Analytik).



**Abbildung 72.**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $^1\text{H}$ -entkoppelt) von H5FU::MeCumPMMA.

Die NMR-Spektroskopie ermöglicht es den Erfolg der Wirkstoffimmobilisierung direkt sichtbar zu machen. Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum in Abbildung 72 zeigt nur eine einzige Resonanz bei einer chemischen Verschiebung  $\delta(\text{in } \text{CDCl}_3) = -138 \text{ ppm}$ . Auch nach wiederholtem Umfällen blieb das Spektrum unverändert. Die H5FU-Homodimere, die bei der polymeranalogen Wirkstoffimmobilisierung als potentielle Verunreinigungen in Frage kommen, wurden von Zhao gezielt synthetisiert und NMR-spektroskopisch charakterisiert. Danach ist es unwahrscheinlich, dass es sich bei der in Abbildung 72 dargestellten Resonanz um ein solches Dimer ( $\delta(\text{in DMSO}) < -150 \text{ ppm}$ ) handelt.<sup>[157]</sup> Dieses Signal entspricht auch nicht dem des freien Wirkstoffvorläufers H5FU ( $\delta(\text{in } \text{CDCl}_3) = -162 \text{ ppm}$ ). Auch der freie Wirkstoff 5FU konnte durch ein Vergleichsspektrum (in DMSO und MeOD) ausgeschlossen werden. Vor allem aber der Vergleich mit früheren Arbeiten<sup>z.B. [74]</sup> zeigt, dass diese Verschiebungsregion für die H5FU/Cumarin-Heterodimere typisch ist. Dem vorliegenden  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum nach zu urteilen wurde die Bildung eines der vier möglichen Heterodimer-Isomere sehr stark bevorzugt. Die übrigen Isomere wurden unter den gewählten Reaktionsbedingungen wenn überhaupt nur in vernachlässigbaren Mengen gebildet (vgl. dazu Abbildung 98 auf Seite 120).

Besonders interessant ist der Vergleich der  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren vor und nach der Reaktion. Im Zuge der Cycloaddition werden zwei  $\pi$ -Bindungen zu Gunsten von zwei neuen  $\sigma$ -Bindungen abgebaut. Für die Resonanzen der Protonen  $\text{C}11\text{H}_3$  und  $\text{C}3\text{H}$  der 4-Methylcumarin-Gruppe ist daher eine deutliche Hochfeldverschiebung zu erwarten. Ein Blick auf die Spektren in Abbildung 73 zeigt, dass die ursprünglichen Signale von  $\text{C}3\text{H}$  und  $\text{C}11\text{H}_3$  fast vollständig verschwunden sind, was für einen sehr hohen Umsatz bezogen auf die Reaktion der Doppelbindung zwischen  $\text{C}3$  und  $\text{C}4$  spricht. Nur bei starker Vergrößerung ist noch ein zu vernachlässigendes Restsignal von  $\text{C}3\text{H}$  aus der unreaktierten Cumarin-Gruppe erkennbar. Die  $\text{C}3\text{H}$ -Resonanz im Photodimer ist im Bereich des Methoxyprotonen-Signals ( $\delta \approx 3,6$  ppm) zu erwarten. Darauf deuten auch die entsprechenden 2D-Korrelationsspektren hin (vgl. Abbildung 76).  $\text{C}11\text{H}_3$  erfährt eine Verschiebung in die Region der Polymerrückgrat-Resonanzen. Die Signale der aromatischen Protonen  $\text{C}5\text{H}$ ,  $\text{C}6\text{H}$  und  $\text{C}8\text{H}$  überlagern sich im Polymer-Wirkstoff-Konjugat in der Region um  $\delta \approx 6,8$  ppm.



**Abbildung 73.**  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) des endständig monofunktionalisierten Polymeren vor (unten) und nach (oben) der polymeranalogen, photochemischen Beladung mit 1-Heptanoyl-5-fluoruracil.

Sehr auffällig sind auch die übrigen Signale in den vergrößerten Bereichen des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums. Das breite Singulett bei  $\delta \approx 8$  ppm wurde  $\text{N}3'\text{H}$ , das Dublett

( $^3J = 19,5$  Hz) bei 5,1 ppm C6'H zugeordnet. Beide Signale stammen von der H5FU-Domäne des Heterodimeren. Zusätzlich unterstützt wird diese Annahme durch die Integration der beiden Resonanzen (N3'H und C6'H): Beide Integrale entsprechen je einem Proton. Die große Aufspaltung der C6'H-Resonanz geht auf die Kopplung mit C5'F (Kernspin =  $\frac{1}{2}$ ) über drei Bindungen zurück. Dass es sich tatsächlich um die H,F-Kopplung handelt, wird in Abschnitt 5.3.2.1 diskutiert. Im zweiten vergrößerten Ausschnitt, bei einer Verschiebung von ca. 3 ppm, erkennt man ein Multiplett mit komplizierter Feinstruktur. Es handelt sich hierbei um die beiden diastereotopen C8'H<sub>A/B</sub> Protonen des Heptanoylrests des H5FU-Molekülteils.

**Tabelle 8.** Auswertung der Resonanzintegrale eines  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrums von H5FU::MeCumPMMA (CS070906-P63).

Signalzuordnung	N3'H	C5H, C6H, C8H	C6'H	C8'H <sub>2</sub>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub> im Basispolymer
Integral	0,74	3	0,72	3,29	275	221 <sup>d</sup>
Reduziertes Integral <sup>a</sup>	0,74	1	0,72	1,65 <sup>b</sup>	92 <sup>c</sup>	74

<sup>a</sup> Hierbei handelt es sich um die Signalfläche geteilt durch die Anzahl der zugehörigen Protonen. Um alle Werte direkt vergleichbar zu machen wurde außerdem auf das Integral der aromatischen Protonen kalibriert:  $I_{C5H, C6H, C8H} = 3$ . <sup>b</sup> Die große Abweichung des reduzierten Integrals vom erwarteten Wert 0,7 ist auf die Position der C8'H<sub>2</sub>-Resonanz an der Hochfeld-Flanke des breiten Signals der Methoxyprotonen zurückzuführen, was eine Auswertung nicht möglich macht. <sup>c</sup> Die C3H-Resonanz überlagert das breite Signal der Methoxyprotonen, was allerdings einen vernachlässigbaren Fehler darstellt. <sup>d</sup> Um das Integral im Basispolymer zu bestimmen wurde auf das Integral  $I_{C3H} = 1$  kalibriert.

Auch die Signalflächen der Resonanzen im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum liefern wertvolle Informationen. Die Integration der schwachen Signale und vor allem die Wahl der Integrationsgrenzen für das (C5H, C6H, C8H)-Multiplett ist allerdings nicht trivial, sodass die in Tabelle 8 zusammengestellten Werte vermutlich mit einem Fehler behaftet sind. Anhand der Daten ergibt sich, dass ca. 70 % der umgesetzten 4-Methylcumarin-Linker, die durch das Multiplett der aromatischen Protonen erfasst wurden, mit dem Wirkstoff-Vorläufer H5FU beladen wurden. Bei der Berechnung wurden die nicht integrierbaren Restsignale der noch freien 4-Methylcumarin-Gruppen unberücksichtigt gelassen. Darüber hinaus ist ersichtlich, dass der Anteil der polymergebundenen 4-Methylcumarin-Linker im Polymer-Wirkstoff-Konjugat deutlich geringer war als im entsprechenden Basispolymer. Dies kann aus den

reduzierten Integralen der Methoxyprotonen-Resonanz vor und nach der photochemischen Wirkstoffbeladung abgeleitet werden. Im Basispolymer entspricht das angegebene reduzierte Integral dem Polymerisationsgrad  $P_n = 74$ , im Polymer-Wirkstoff-Konjugat kann es als „Pseudo-Polymerisationsgrad“  $P_n^* = 92$  aufgefasst werden. Die Kehrwerte entsprechen damit den molaren Anteilen der polymergebundenen 4-Methylcumarin-Gruppen. Die prozentuale Differenz wurde wie folgt berechnet:

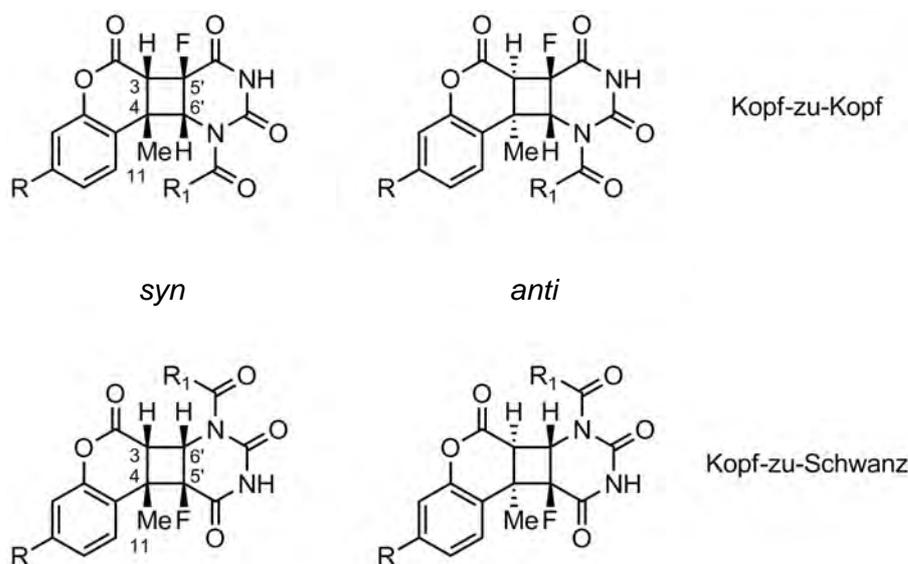
$$\frac{\Delta_{\text{MeCum-Linker}}}{\%} = 100 \cdot \frac{\left(\frac{1}{P_n} - \frac{1}{P_n^*}\right)}{\frac{1}{P_n}} = 19,6$$

Ein Teil dieser rund 20 % „verlorenen“ Linkergruppen liegt noch in freier Form im Polymer-Wirkstoff-Konjugat vor, wurde also im Verlauf der Reaktion nicht umgesetzt. Den NMR-Spektren nach zu urteilen ist das aber nur ein kleiner Anteil (< 3 %). Eine Möglichkeit diese Differenz zu erklären besteht in einer photochemisch induzierten Abspaltung der photoreaktiven Linker vom Polymerrückgrat während der Beladungsreaktion. Chae et al. konnten bei Untersuchungen an photovernetzbaaren Polymeren mit Cumarinseitengruppen genau diesen Prozess beobachten.<sup>[158]</sup> Anhand der zur Verfügung stehenden NMR-Daten reduziert sich so der Beladungsgrad von 70 % auf eine Beladungseffektivität von ca. 56 % ausgehend von den ursprünglich im Polymer vorhandenen Linkergruppen.

$$\frac{\text{Beladungseffektivität}}{\%} = 100 \cdot 0,8 \cdot 0,7 = 56$$

### 5.3.2.1 Analyse der Dimerstruktur<sup>1</sup>

Auch eine Analyse der Regioisomerie konnte anhand der NMR-spektroskopischen Daten durchgeführt werden. Die in Abbildung 74 dargestellten möglichen isomeren Produkte der Photodimerisierungsreaktion unterscheiden sich an der Cyclobutan-einheit durch die Anordnung der Substituenten.

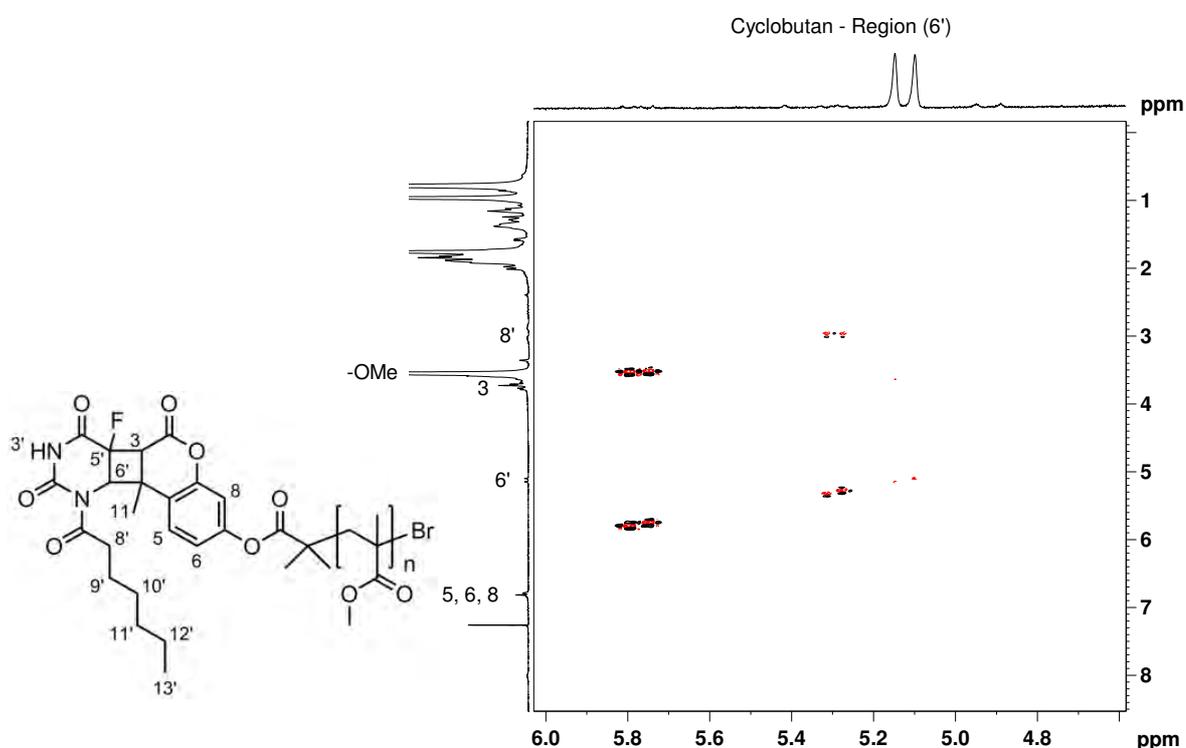


**Abbildung 74.** Stereo- und Regioisomerie der H5FU/4-Methylcumarin-Heterodimere (R = Polymer-rückgrat, R<sub>1</sub> = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>).<sup>1</sup>

Im Kopf-zu-Kopf-Dimer erwartet man für C6'H ein Dublett auf Grund der <sup>3</sup>J-Kopplung mit C5'F. Der Wert für die H,H-Fernkopplung über vier Bindungen liegt typischerweise zwischen 0 und 3 Hz, ist damit sehr klein und spielt häufig schon bei kleinen Molekülen keine Rolle.<sup>[149]</sup> Weitkamp und Korte ermittelten in ihren NMR-Untersuchungen an substituierten Cyclobutanen ebenfalls <sup>4</sup>J-Kopplungskonstanten dieser Größenordnung.<sup>[159]</sup> Auf Grund der allgemeinen Signalverbreiterung in NMR-Spektren von Makromolekülen ist es daher wahrscheinlich, dass die <sup>4</sup>J-Kopplung zwischen C6'H und C3H im Kopf-zu-Kopf-Dimer nicht in Erscheinung tritt. Im

<sup>1</sup> Die Bezeichnungen wurden in Analogie zu Cumarinhomodimeren gewählt. Als Kopf wurde im Cumarin die Carbonylgruppe an C2, im 5-Fluoruracil die Carbonylgruppe an C4 gewählt. *Syn* bzw. *anti* wurden nicht nach den Prioritäten der Substituenten vergeben, sondern definieren die räumliche Anordnung der Heterocyclen bezogen auf den Cyclobutanring als Referenz"ebene". Enantiomere (bezogen auf die vier Stereozentren am Cyclobutan) werden nicht unterschieden.

Unterschied dazu ist im Kopf-zu-Schwanz-Isomer für C6'H ein Doppeldublett oder 1:2:1-Triplett für den Fall gleicher Kopplungskonstanten auf Grund zweier  $^3J$ -Kopplungen mit C5'F sowie C3H zu erwarten. NMR-spektroskopisch wird, wie bereits bei der Diskussion der 1D-NMR-Spektren beschrieben, ein Dublett mit großer Kopplungskonstante ( $^3J = 19,5$  Hz) beobachtet. In dem in Abbildung 75 dargestellten 2D- $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -Korrelationsexperiment (COSY) treten keine Kreuzsignale für C6'H in Erscheinung. Dies ist ein Nachweis dafür, dass die beobachtete Dublett-Aufspaltung im eindimensionalen  $^1\text{H}$ -NMR-Experiment nicht auf eine homonukleare H,H-Kopplung zurückzuführen ist.

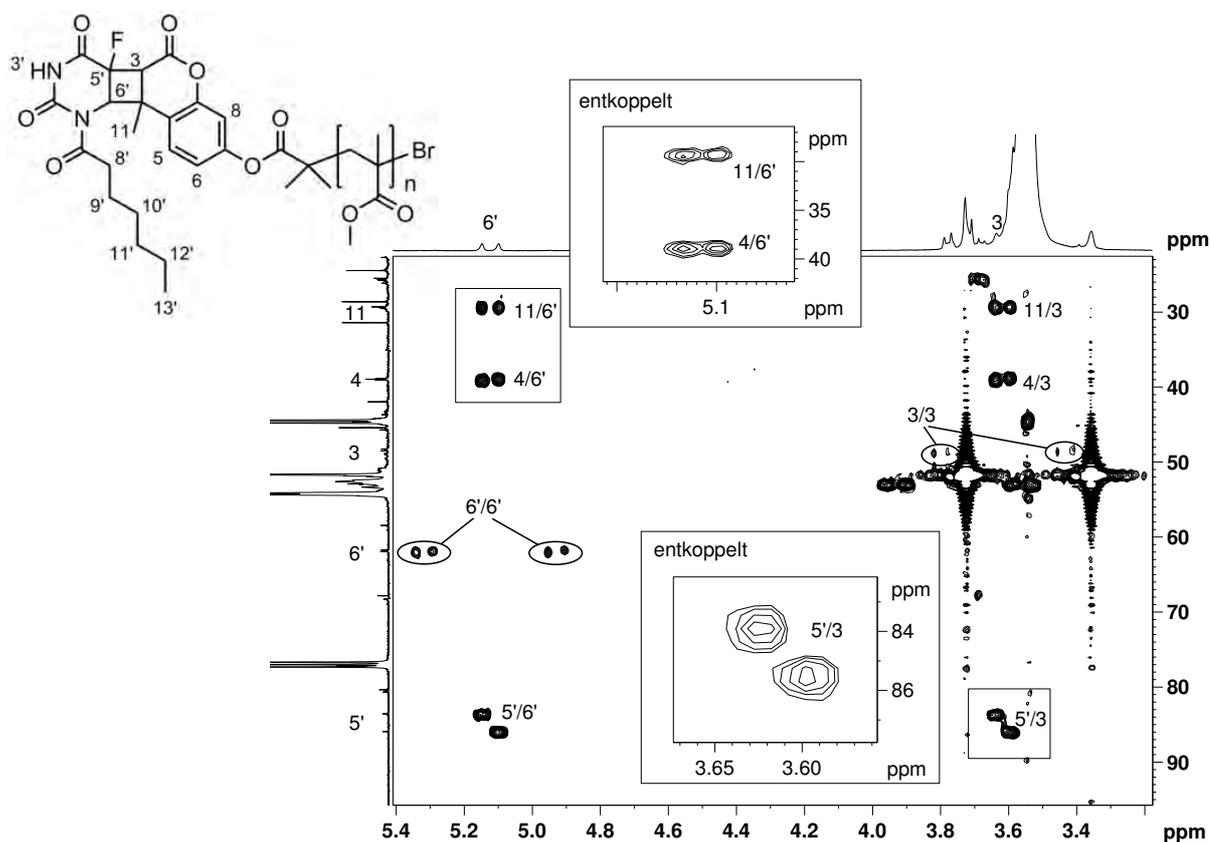


**Abbildung 75.** Ausschnitt aus dem 2D- $^1\text{H}$ , $^1\text{H}$ -Korrelationsexperiment (COSY) für H5FU::MeCumPMMA.

In den mit  $^1\text{H}$ -gekoppelten  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren ist eine Feinstruktur, die zur Strukturaufklärung hätte herangezogen werden können, nur andeutungsweise – auf keinen Fall auswertbar – erkennbar. Trotzdem sprechen die bisher diskutierten NMR-spektroskopisch ermittelten Daten für das Vorliegen eines Kopf-zu-Kopf-Heterodimeren. Tatsächlich werden in der für C6'H typischen Verschiebungsregion noch weitere sehr schwache Signale beobachtet, die darauf hindeuten, dass neben dem

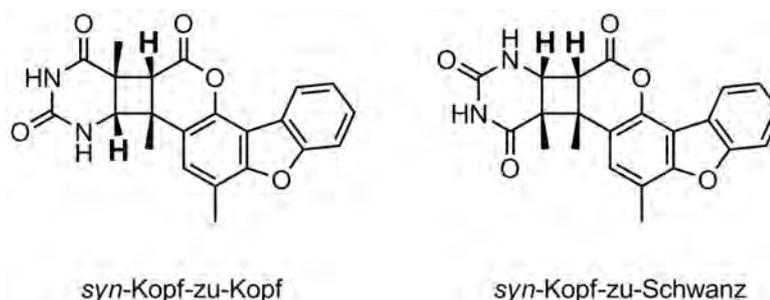
dominierenden Isomer auch noch die drei weiteren Isomere als Nebenprodukte gebildet werden (vgl. dazu auch Abschnitt 5.3.4.3).

Auch das HMBC-Experiment (Abbildung 76) ist mit dieser Interpretation in Übereinstimmung. Die markierten Kreuzsignale treten im HMBC-Spektrum des Basispolymeren nicht auf, sind also eine Folge der Cycloaddition und gehen auf die H,C-Kopplungen der Protonen C6'H und C3H mit den Kohlenstoffatomen des C<sub>4</sub>-Rings zurück. Die Zuordnung der <sup>1</sup>J-Kopplungen C6',C6'H und C3,C3H wird auch durch das HSQC-Experiment unterstützt. Die Zuordnung der <sup>13</sup>C-Kerne zu den entsprechenden Signalen erfolgte darüber hinaus anhand von Verschiebungstabellen und der beobachteten Aufspaltung der <sup>13</sup>C-Signale auf Grund der Kopplung mit dem Fluorkern (C5'F).



**Abbildung 76.** Ausschnitt aus dem 2D-<sup>1</sup>H,<sup>13</sup>C-Korrelationsexperiment (HMBC) für H5FU::MeCumPMMA. In den zwei kleinen Ausschnitten sind beispielhaft für C3H bzw. C6'H charakteristische Kreuzsignale aus dem zusätzlich aufgenommenen <sup>13</sup>C-entkoppelten HMBC-Experiment abgebildet. In diesem werden die C,H-Kopplungen unterdrückt. Die weiterhin beobachtete Aufspaltung der markierten Kreuzsignale kann daher nicht auf eine C,H-Kopplung zurückgeführt werden.

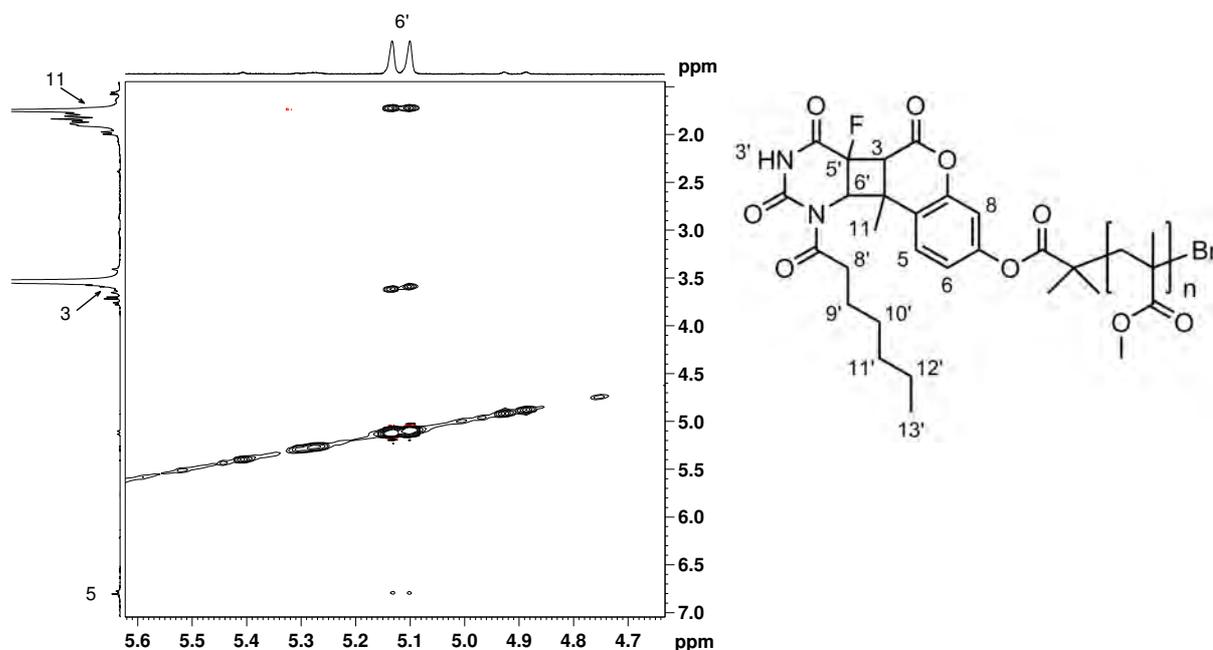
Alle Kreuzsignale treten in Paaren auf. Für C6'H war das zu erwarten, die Aufspaltung ist bereits im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum sichtbar. Unsichtbar waren jedoch Verschiebung und Multiplizität der entsprechenden Resonanz von C3H auf Grund der Überlagerung durch die intensive Methoxyprotonen-Resonanz. Das HMBC-Spektrum zeigt, dass auch die Protonenresonanz für C3H zu einem Dublett, durch die Kopplung mit einem benachbarten Kern, aufgespalten ist. Dies ist mit der Struktur der Kopf-zu-Kopf-Isomere vereinbar ( $^3J\text{-C3H,C5'F}$ ), widerspricht erst einmal aber auch nicht der Kopf-zu-Schwanz-Anordnung ( $^3J\text{-C3H,C6'H}$ ). Die horizontalen Abstände der C6'H-Kreuzsignalmaxima liegen bei 19-20 Hz (vgl. die aus dem 1D-Spektrum ermittelte Kopplungskonstante). Für die entsprechenden Abstände der C3H-Kreuzsignalmaxima konnte ein Wert zwischen 15 und 19 Hz ermittelt werden. In beiden Fällen handelt es sich um relativ große  $^3J$ -Kopplungskonstanten. In denen von Weitkamp und Korte untersuchten Cyclobutanen lagen die vicinalen H,H-Kopplungskonstanten alle deutlich unter den hier ermittelten Werten ( $^3J < 13\text{ Hz}$ ).<sup>[159]</sup>



**Abbildung 77.** Thymin/4,6-Dimethylbenzoangelicin-Photoprodukte. *Syn* bezieht sich auf die räumliche Anordnung der Heterocyclen am C<sub>4</sub>-Ring. Eine alternative, gebräuchliche Nomenklatur ist in der entsprechenden Literaturstelle zu finden.<sup>[68]</sup>

In einem Photodimer aus 4,6-Dimethylbenzoangelicin und Thymin (Abbildung 77, *syn*-Kopf-zu-Schwanz) wurde die  $^3J\text{-H,H}$ -Kopplung am C<sub>4</sub>-Ring mit 8,1 Hz angegeben. Im *syn*-Kopf-zu-Kopf-Produkt konnte keine Kopplung der beiden hervorgehobenen Protonen festgestellt werden.<sup>[68]</sup> Die Größe der hier beobachteten Kopplungen spricht daher sowohl bei C6'H als auch bei C3H für eine H,F-Kopplung, was *nur* mit den Kopf-zu-Kopf-Isomeren zu vereinbaren ist. Das  $^{13}\text{C}$ -entkoppelte HMBC (Abbildung 76) lieferte schließlich auch den Nachweis, dass es sich nicht um heteronukleare C,C3H- bzw. C,C6'H-Kopplungen handelt. Die Aufspaltung der betreffenden Kreuzsignale blieb auch bei diesem Experiment bestehen.

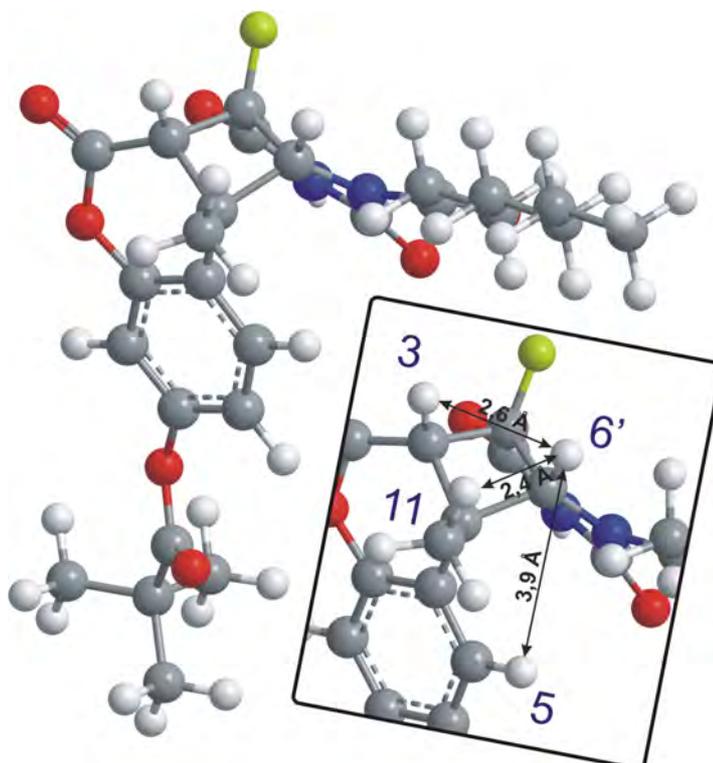
Darüber hinaus fällt auf, dass die Intensitäten der Kreuzsignale vergleichbar sind. Die Entfernung (in Bindungen gerechnet) der beiden koppelnden Kerne hat aber in der Regel Einfluss auf die Intensität der Kreuzsignale.<sup>[160]</sup> Nur die Anzahl der Bindungen zwischen den beiden Kernen betrachtet, sollte bei einem Kopf-zu-Schwanz-Regioisomer daher ein deutlicher Intensitätsunterschied zwischen dem  $^3J$ -C11,C3H- und dem  $^4J$ -C11,C6'H-Kreuzsignal bestehen, sofern die Kopplung über vier Bindungen überhaupt sichtbar ist. Mit einem Kopf-zu-Kopf-Isomeren sind die vergleichbaren Intensitäten vereinbar, da es sich in beiden Fällen um  $^3J$ -Kopplungen handelt. Die vorliegenden Ergebnisse der ein- und zweidimensionalen NMR-spektroskopischen Untersuchungen lassen wenig Zweifel daran, dass es sich bei dem bevorzugt (fast ausschließlich) gebildeten Heterodimer um ein Kopf-zu-Kopf-Regioisomer handelt.



**Abbildung 78.** Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum (Mischzeit: 300 ms) des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA.

Zur Aufklärung der syn/anti-Isomerie wurde nach direkten Kopplungen, also Kopplungen durch den Raum im Bereich des C<sub>4</sub>-Rings, mit Hilfe des NOESY-Experiments (Abbildung 78) gesucht. Hier sind erhebliche Unterschiede zwischen dem

*syn*- und dem *anti*-Isomer zu erwarten. In Abbildung 79 ist die optimierte<sup>2</sup> räumliche Molekülstruktur des *syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomeren dargestellt. Der polymere Rest an C7 wurde auf eine *tert*-Butyl-Gruppe vereinfacht. Die Vergrößerung zeigt, dass das Proton C6'H zwei sehr nahe Kontakte zu C3H und den Protonen der Methylgruppe C11H<sub>3</sub> hat. Wird freie Drehbarkeit der Methylgruppe angenommen vergrößert sich der mittlere Abstand zwischen C6'H und C11H<sub>3</sub> auf ca. 3,1 Å. Der Abstand von C6'H zu Proton C5H ist mit 3,9 Å noch einmal deutlich größer.



**Abbildung 79.** Ergebnis der Strukturoptimierung des *syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomeren. Anstatt des kompletten Polymerrückgrats an C7 wurde nur das erste Strukturelement, der *tert*-Butyl-Ester bei der Berechnung berücksichtigt. Im vergrößerten Ausschnitt sind die direkten Kontakte hervorgehoben, die im NOESY-Spektrum beobachtet wurden. Die Strukturoptimierung wurde von Dipl.-Chem. Martin C. Schwarzer aus der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. G. Frenking durchgeführt.

---

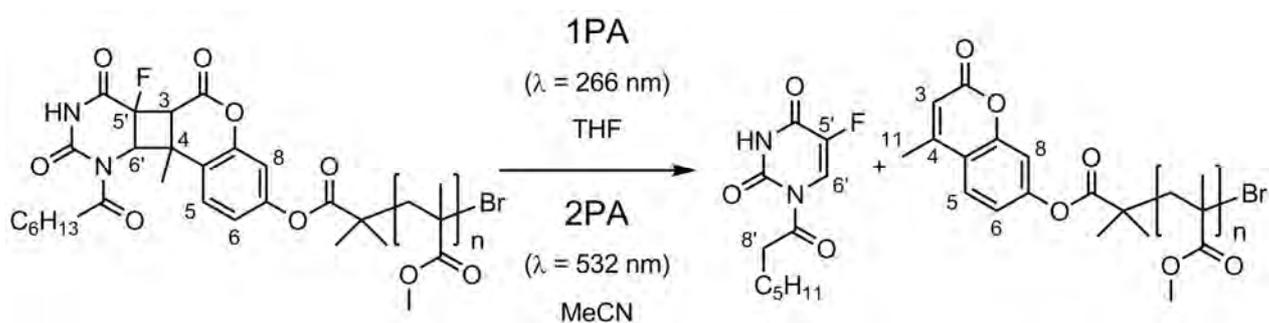
<sup>2</sup> Die Strukturoptimierung wurde von Dipl.-Chem. Martin C. Schwarzer aus der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. G. Frenking durchgeführt. Die Berechnungen wurden mit dem Quantenchemie Programm „Turbomole 5.8“ (RIBP86/def2-SVP) durchgeführt. Durch Frequenzberechnung („AOFORCE“) wurde das Erreichen eines Energieminimums (keine imaginären Moden) bestätigt. Die Abbildung der Molekülstruktur wurde mit dem Programm „ChemBio3D 11.0.1“ erstellt.

Die abgebildete Struktur und die ermittelten Abstände der koppelnden Protonen sind mit den beobachteten Kreuzsignalen und Kreuzsignalintensitäten im NOESY-Spektrum vereinbar. Im entsprechenden *anti*-Isomer liegen die beiden Protonen C3H und C6'H diagonal auf entgegengesetzten Seiten der Cyclobutaneinheit. Eine direkte Kopplung ist bei dieser Konfiguration nicht zu erwarten. Auch der Abstand zwischen C6'H und der Methylgruppe C11H<sub>3</sub> vergrößert sich im *anti*-Isomer deutlich, so dass hier nur eine schwache, unter Umständen sogar keine Kopplung sichtbar wird.

Nach den zur Verfügung stehenden NMR-spektroskopischen Daten zu urteilen handelt es sich bei dem hier vorliegenden H5FU/4-Methylcumarin-Heterodimer um ein Kopf-zu-Kopf-Regioisomer. Die im NOESY-Experiment beobachteten direkten Kopplungen für das Proton C6'H sind darüber hinaus nur mit der *syn*-Konfiguration zu vereinbaren.

### 5.3.3 Freisetzung des polymergebundenen Wirkstoffs aus H5FU::MeCumPMMA

Die Reversibilität der photochemisch induzierten Dimerisierung von Cumarinen wurde sowohl für niedermolekulare als auch polymere Systeme intensiv untersucht. Auch die Spaltung von Pyrimidinbasenhomodimeren (z.B. Thyminphotodimere) ist schon lange bekannt.<sup>[58]</sup> Die Wirkstofffreisetzung entspricht dagegen der Spaltung eines Heterodimeren aus 1-Heptanoyl-5-fluoruracil und 4-Methylcumarin. Auch die Spaltung von solchen Heterodimeren auf Cumarinbasis ist literaturbekannt und wurde beispielsweise durch Vedaldi et al.<sup>[68]</sup> oder im Rahmen einer Modellstudie zur Untersuchung der reversiblen Photocycloaddition von 5,7-Dimethoxycumarin und Tetramethylethylen durch Shim und Chi<sup>[161]</sup> beschrieben. Nicht zuletzt entstanden im Rahmen der Projektarbeit Publikationen, die sich mit der Ein- und Zwei-Photonen-induzierten Freisetzung von H5FU aus polymergebundenen H5FU/Cumarin-Heterodimeren beschäftigten.<sup>[11, 121, 122, 152]</sup>



**Abbildung 80.** Ein- bzw. Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung.

Die lichtinduzierte Wirkstofffreisetzung aus dem Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA wurde in Lösung sowohl Ein- als auch Zwei-Photonen-induziert untersucht (Abbildung 80).

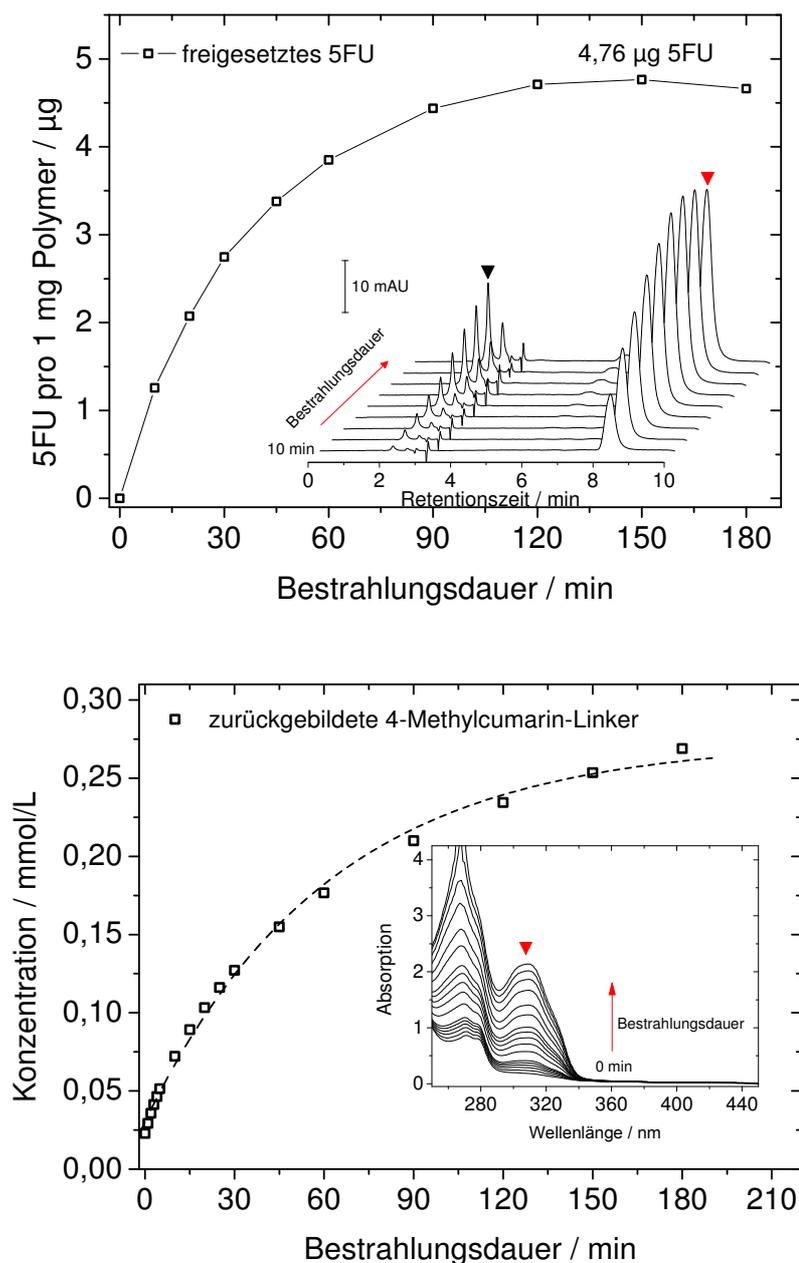
#### 5.3.3.1 Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung (1PA)

Die Wirkstofffreisetzung unter Verwendung von kurzwelliger UVC-Strahlung stellt die experimentell einfachste Methode dar, um im Anschluss an die Wirkstoffbeladung und Aufreinigung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate zu überprüfen, ob die gebundene

Wirkstoffvorstufe auch wieder freisetzbar ist und wie viel Wirkstoff effektiv freigesetzt werden kann. Es ist dabei keinesfalls davon auszugehen, dass die Menge an immobilisiertem Wirkstoff auch vollständig reversibel wieder freisetzbar ist. Vielmehr fanden Chen et al. bei Untersuchungen zur reversiblen Photochemie an Copolymeren mit photoreaktiven 4-Methylcumarin-Seitenketten, dass bei Bestrahlung verdünnter Lösungen dieser Polymere bei  $\lambda = 254$  nm Photodimerisierung und -spaltung nebeneinander auftraten und schließlich zu einem dynamischen Gleichgewicht führten. Auch an Polymerfilmen konnte dies gezeigt werden.<sup>[111, 113]</sup> Es soll damit keinesfalls ausgesagt werden, dass diese Ergebnisse auf das hier vorgestellte System aus parallel vorliegenden H5FU/4-Methylcumarin-Hetero- und 4-Methylcumarin/4-Methylcumarin-Homodimeren vollständig übertragbar ist. Es zeigt jedoch, dass auch für die photochemisch induzierte Wirkstoffbeladung keine vollständige Reversibilität vorausgesetzt werden kann.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der UV-induzierten (1PA) Freisetzung dargestellt. Dazu wurden 14,5 mg des Polymeren (CS070906-P63) in 5 mL Tetrahydrofuran gelöst ( $c_{\text{Polymer}} = 2,9$  g/L) und 3 mL dieser Lösung in ein Quarzglasküvette gefüllt. Die Dimerspaltung wurde anschließend unter ständigem Rühren durch Bestrahlung bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 266$  nm ausgelöst. Die Regeneration der monomeren, polymergebundenen 4-Methylcumarin-Linker wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Gleichzeitig wurde die Konzentration von freiem H5FU HPLC-analytisch verfolgt. In Abbildung 81 sind die beiden Verläufe – Linkerregeneration und Wirkstofffreisetzung – abgebildet.

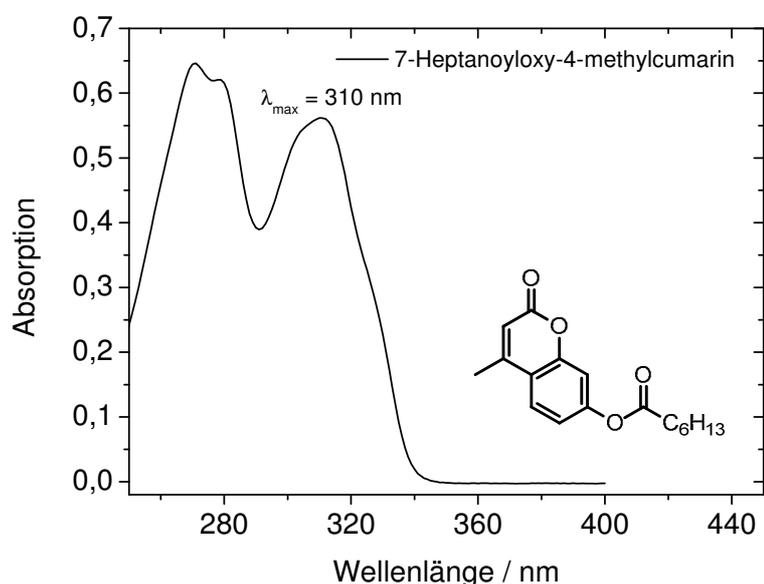
Für die Quantifizierung der freigesetzten Wirkstoffmenge wurde die verwendete HPLC-Methode mit 5FU- bzw. H5FU-Lösungen bekannter Konzentration kalibriert. Vor allem die Menge an freigesetztem 5FU, dem eigentlichen Zytostatikum, ist für die Beurteilung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate im Hinblick auf die geplante Anwendung als Wirkstoffdepot in Intraokularlinsen entscheidend. Da die Hydrolyse der Wirkstoffvorstufe H5FU in wässriger Lösung sehr schnell und quantitativ erfolgt, konnte bei der Auswertung der Freisetzungsexperimente angenommen werden, dass *in vivo* eine vollständige Umwandlung von H5FU in 5FU erfolgt.<sup>[124, 148]</sup> Die Freisetzungskurve in Abbildung 81 zeigt, dass die maximal mögliche Wirkstofffreisetzung nach einer Bestrahlungsdauer von 150 min erreicht wurde.



**Abbildung 81.** Oben: Zeitabhängige Entwicklung der UV-induzierten Wirkstofffreisetzung aus H5FU::MeCumPMMA (CS070906-P63) ( $c_{\text{Polymer}} = 2,9 \text{ g/L}$ ; in Tetrahydrofuran;  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ). Es wurde die quantitative Hydrolyse von H5FU zu 5FU angenommen. Die entsprechenden HPLC-Elugramme sind ebenfalls abgebildet (rote Markierung: H5FU; schwarze Markierung: 5FU). Unten: Entwicklung der Konzentration an 4-Methylcumarin-Linkern im Verlauf der Wirkstofffreisetzung. Das rote Dreieck markiert das ausgewertete Absorptionsmaximum ( $\lambda = 310 \text{ nm}$  ( $\lambda_{\text{max}} = 309 \text{ nm}$ ),  $\epsilon_{310 \text{ nm, THF}} = 7950 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ).

Die summierte Wirkstoffkonzentration ( $c_{5\text{FU}} + c_{\text{H5FU}}$ ) nach dieser Zeit liegt bei  $c_{\text{Wirkstoff}} = 0,1062 \text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ , was auf die eingesetzte Menge Polymer-Wirkstoff-

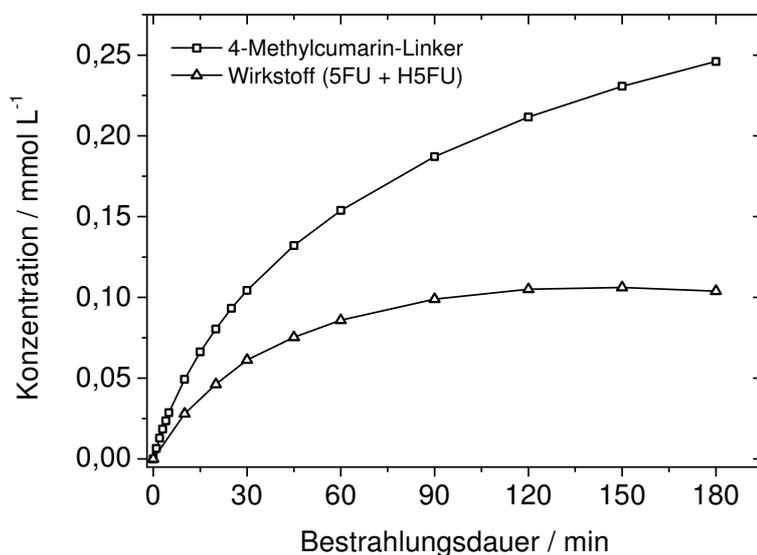
Konjugat bezogen einer Freisetzung von 4,76  $\mu\text{g}$  5FU pro Milligramm Polymer entsprach. Bei einer Dosis von 0,25  $\mu\text{g}/\text{mL}$  5FU wurde *in vitro* eine signifikant proliferationshemmende Wirkung auf Linsenepithelzellen des Hasen (RLEC) nachgewiesen.<sup>[162]</sup> Bei einem Kapselsackvolumen von ca. 100  $\mu\text{L}$  und einer Masse der Intraokularlinsenoptik von 25-50 mg sollte es problemlos möglich sein eine ausreichende Menge an immobilisiertem Wirkstoff, auch für eine wiederholte Freisetzung, in die Linse einzubringen. Diese Betrachtung berücksichtigt allerdings nicht, dass die *in vivo* Freisetzung laserinduziert (2PA) erfolgen wird und dass eine anschließende Diffusion des Wirkstoffs aus der Linse stattfinden muss.



**Abbildung 82.** UV/Vis-Absorptionsspektrum von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin.

Die Regeneration der 4-Methylcumarin-Linker konnte direkt UV/Vis-spektroskopisch verfolgt werden. Im Zuge der Cycloreversion wird die C3=C4-Doppelbindung in Konjugation zur Estergruppe und dem Aromaten zurückgebildet, was sich entsprechend im Absorptionsspektrum bemerkbar macht (vgl. dazu auch Abbildung 71 auf Seite 85). Um die Konzentration quantifizieren zu können musste der molare Extinktionskoeffizient des polymergebundenen Linkers bekannt sein. Eine Möglichkeit diesen zu ermitteln besteht darin über die bekannte Massenkonzentration einer Lösung des Basispolymeren den spezifischen Extinktionskoeffizienten  $\epsilon_s$  [ $\text{L}\cdot\text{g}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ] zu bestimmen und daraus über die NMR-spektroskopisch ermittelte Zusammensetzung des Polymeren den molaren Extinktionskoeffizienten  $\epsilon$  [ $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ ] zu berechnen. Bewährt hat sich auch die Synthese einer

niedermolekularen Modellschubstanz, die annähernd die strukturellen Verhältnisse im Polymer widerspiegelt.<sup>[74]</sup> Für dieses Molekül, hier 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin (7H4MC), wurde anschließend der molare Extinktionskoeffizient im entsprechenden Lösungsmittel bestimmt und auf das Polymer übertragen. In Tetrahydrofuran wurde für die Modellschubstanz 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin ein molarer Extinktionskoeffizient von  $\epsilon = 7950 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$  bestimmt. Der Vergleich der UV/Vis-Spektren aus Abbildung 82 und Abbildung 71 zeigt, dass die Struktur und Lage der Absorptionsbanden vergleichbar, wenn auch nicht identisch ist. Eine Gegenüberstellung der NMR-spektroskopisch ermittelten Zusammensetzung des endständig monofunktionalisierten Basispolymeren mit der, die aus den UV/Vis-spektroskopischen Daten berechnet wurde, ergab eine ca. 96 %ige Übereinstimmung beider Werte.



**Abbildung 83.** Zeitabhängige Entwicklung der Wirkstoff- und 4-Methylcumarin-Konzentrationen im Verlauf der Bestrahlung mit kurzwelliger UV-Strahlung ( $\lambda = 266 \text{ nm}$ ). Die zu Anfang bereits vorliegende Konzentration an monomeren, polymergebundenen Linkern wurde zur besseren Vergleichbarkeit abgezogen.

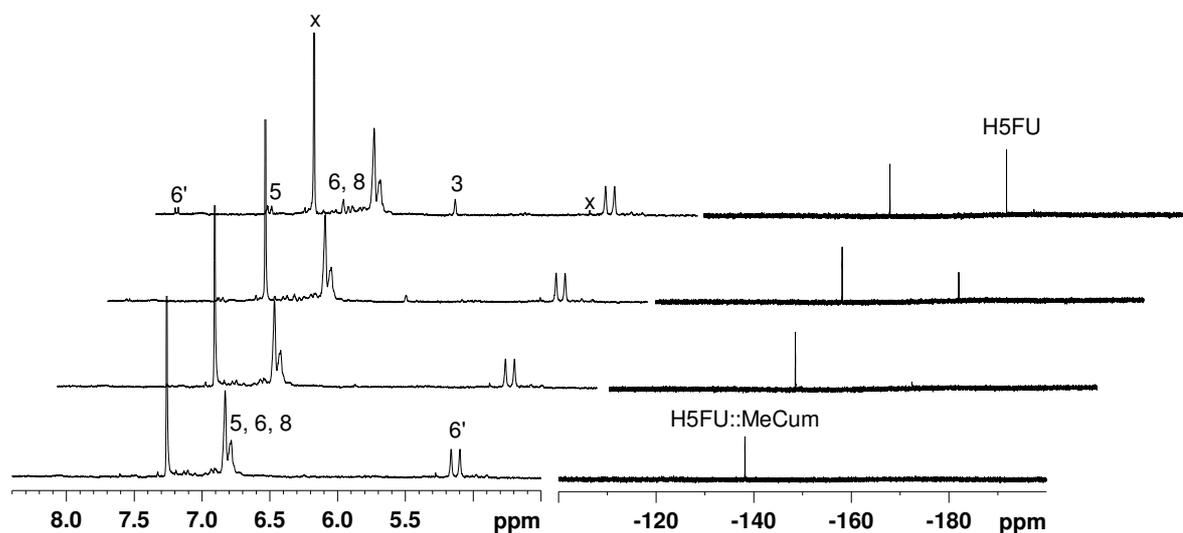
Bei der Auftragung der Regeneration der 4-Methylcumarin-Linker in Abbildung 81 wird deutlich, dass nach einer Bestrahlungsdauer von 150 min noch keine stationärer Zustand erreicht wurde – die Konzentration der monomeren, polymergebundenen Linker nahm weiterhin zu, obwohl die Wirkstofffreisetzung bereits abgeschlossen war. Die gemeinsame Darstellung der entsprechenden Konzentrationen in Abbildung 83 macht dies deutlich. Es ist zwar ein Abflachen der Kurve zu erkennen, das Maximum

der Linkerregeneration ist aber noch nicht erreicht. Möglicherweise ist das auf eine unterschiedliche Reaktionskinetik der ablaufenden Spaltungsreaktionen (Heterodimerspaltung bzw. Homodimerspaltung) zurückzuführen. Eine weitere Möglichkeit wird im Folgenden diskutiert.

Ein Detail, das bei genauerem Betrachten der Wirkstofffreisetzungskurve auffällt, ist, dass die freigesetzte Menge nach 150 min Bestrahlungsdauer wieder leicht zurückgeht. An den HPLC-Kurven ist zu erkennen, dass die detektierte Konzentration von H5FU geringer wurde, während sie für 5FU noch anstieg. Zuerst wurde dieser Tatsache keine Beachtung geschenkt, da der Rückgang minimal war und die Vermutung nahe lag, dass H5FU langsam in 5FU umgewandelt wurde (es wurden keine getrockneten Lösungsmittel verwendet) und die Wiederfindung des umgewandelten H5FU auf Grund unterschiedlich genauer Kalibrationen für 5FU bzw. H5FU nicht vollständig gegeben war. Dieser systembedingte Fehler ist natürlich weiterhin eine mögliche Erklärung, aber bei der Reproduktion der Freisetzungsergebnisse mit wesentlich niedriger konzentrierten Polymerlösungen konnte dieses Verhalten noch ausgeprägter beobachtet werden.

Ein weiterer Punkt, der beachtet werden sollte, ist, dass das aus den beiden Konzentrationskurven abschätzbare Verhältnis der beiden möglichen Dimerspezies (H5FU/4-Methylcumarin bzw. 4-Methylcumarin/4-Methylcumarin) zueinander nicht dem NMR-spektroskopisch ermittelten Anteil der Heterodimere (ca. 70 %) entspricht, sondern einen deutlich schlechteren Beladungsgrad suggeriert; Vor allem wenn man bedenkt, dass das Maximum der Linkerregeneration noch nicht erreicht wurde. (Mögliche Fehlerquellen bei der Auswertung der NMR-Spektren wurden bereits im entsprechenden Abschnitt diskutiert.) Über die Ursachen kann nach dem bisherigen Kenntnisstand nur spekuliert werden und es sind durchaus weitere denkbar als die im Folgenden angesprochene. Die Ergebnisse der Freisetzungsexperimente könnten auf eine UV-Instabilität des Wirkstoffs bzw. der Vorstufe bei kurzweiliger Bestrahlung hindeuten. Tatsächlich wurde auch abseits der Dimerisierung die Photochemie von 5-Fluoruracil in Gegenwart von Wasser<sup>[163, 164]</sup>, Alkoholen<sup>[165]</sup> sowie Aminen<sup>[166]</sup> untersucht. Die darin diskutierten Reaktionen scheinen nicht geeignet um die beobachtete Abnahme der 5FU-Konzentration nach Überschreiten des Maximums zu erklären aber es erscheint sinnvoll die UV-Stabilität von H5FU in organischen Lösungsmitteln wie beispielsweise Tetrahydrofuran näher zu beleuchten.

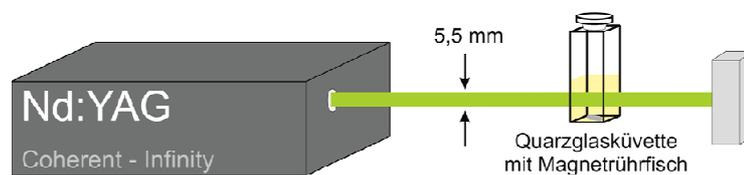
In Abbildung 84 wird demonstriert, dass sich auch die NMR-Spektroskopie zur Verfolgung der Dimerspaltung eignet. Zu diesem Zweck wurde eine konzentrierte Lösung des Polymer-Wirkstoff-Konjugats in deuteriertem Chloroform hergestellt und anschließend direkt im NMR-Probenröhrchen bestrahlt. Da das Borosilikatglas einen Großteil der Strahlung ausfiltert wurde mit der Philips TUV PL-S UVC Röhre (9 W/2,3 W (UVC),  $\lambda = 254$  nm) eine intensivere UV-Quelle als die Xenon-Bogenlampe des Fluoreszenzspektrometers verwendet. Die abgebildeten Spektrenausschnitte zeigen über den beobachteten Zeitraum von 96 min eine kontinuierliche Zunahme der typischen Resonanzen des Basispolymeren sowie der Wirkstoffvorstufe H5FU. Zwischen 4 und 2 ppm sind im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ebenfalls die Entwicklung der charakteristischen C11H<sub>3</sub>-Resonanz des monomeren Linkers und das Wachstum des typischen C8'H<sub>2</sub>-Tripletts des freien H5FU zu beobachten.



**Abbildung 84.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) (links) und  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren (rechts) von H5FU::MeCumPMMA (CS070906-P63) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer während der Ein-Photonen-induzierten Wirkstofffreisetzung ( $c_{\text{Polymer}} = 62,5$  mg/mL, in  $\text{CDCl}_3$ ,  $\lambda = 254$  nm). Die Bestrahlungsdauer nimmt von unten nach oben zu (0, 6, 36, 96 min). Die Positionsnummern beziehen sich auf die Protonen der Dimere (unteres Spektrum) und auf die Protonen des zurückgebildeten Linkers, bzw. der freigesetzten Wirkstoffvorstufe (oberes Spektrum) (vgl. Abbildung 80 auf Seite 98). Lösungsmittelsignale sind mit „x“ gekennzeichnet.

### 5.3.3.2 Zwei-Photonen-induzierte Freisetzung

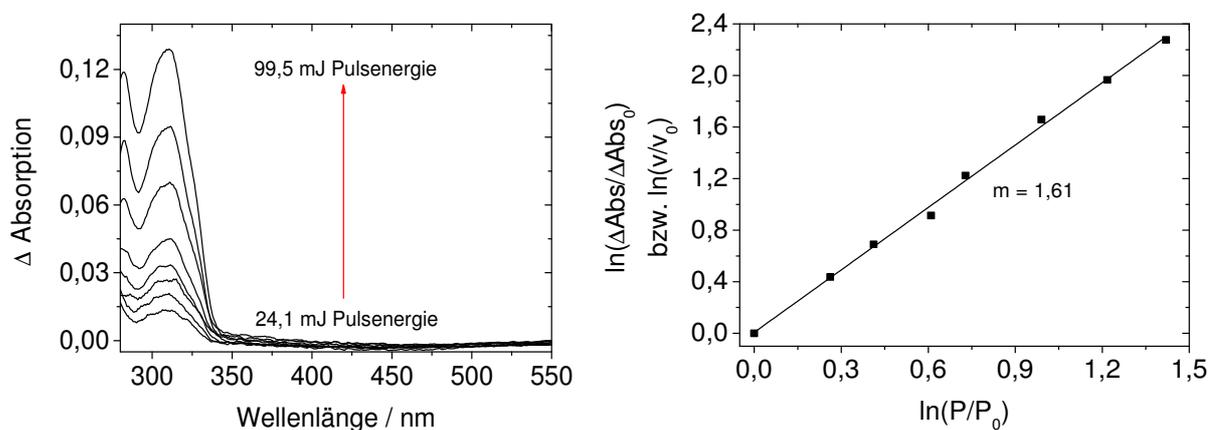
Die Wirkstofffreisetzung *in vivo* muss zwingend Zwei-Photonen-induziert erfolgen, da die im Labor zur Dimerspaltung verwendete UVC-Strahlung auf Grund ihrer pathogenen Wirkung nicht in Frage kommt. Außerdem absorbiert die Hornhaut des Auges kurzwellige Strahlung, so dass ein invasiver Eingriff vorgenommen werden müsste, um UVC-Strahlung in die Intraokularlinse einstrahlen zu können. Durch die simultane Absorption zweier Photonen kann aber das Photodimer über einen virtuellen Zwischenzustand in einen elektronisch angeregten Zustand gebracht werden, aus dem die Dimerspaltung ebenfalls erfolgen kann.<sup>[167, 168]</sup> Die Energie der Photonen muss dabei in der Summe genau so groß sein, wie der energetische Abstand zwischen Grund- und angeregtem Zustand. Konkret bedeutet das: Führt die Absorption eines  $\lambda = 266$  nm Photons zur Anregung in einen Zustand, aus dem die Dimerspaltung erfolgen kann, wird zur Anregung eines ähnlichen Zustands durch die gleichzeitige Absorption zweier Photonen Strahlung der doppelten Wellenlänge/halben Energie ( $\lambda = 532$  nm) benötigt. Diese „grünen“ Photonen können die Hornhaut des Auges nahezu ungehindert passieren und haben keine inhärente pathogene Wirkung auf den Organismus. Um aber eine simultane Absorption zweier Photonen zu ermöglichen werden intensive Lichtquellen – Laser – benötigt. Die exklusive Betrachtung der beiden Wellenlängen  $\lambda_{1PA} = 266$  nm und  $\lambda_{2PA} = 532$  nm in der vorliegenden Arbeit ist eine Vereinfachung, die mit der für die Arbeit verwendeten Nd:YAG-Laserquelle zusammenhängt. Die 2PA-induzierte Dimerspaltung in Abhängigkeit von der Wellenlänge wurde exemplarisch an Cumarinomodimeren untersucht.<sup>[169]</sup> Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigten sogar, dass eine Anregung zwischen 400-450 nm 7-20-mal effektiver ist, als die traditionell eingesetzten 532 nm.



**Abbildung 85.** Schematischer Versuchsaufbau zur Untersuchung der 2PA-induzierten Spaltung der Photodimere.

Die Laboruntersuchungen zur laserinduzierten Freisetzung wurden unter Verwendung des Laseraufbaus in der Arbeitsgruppe von Prof. Dr. M. Motzkus durchgeführt. Der

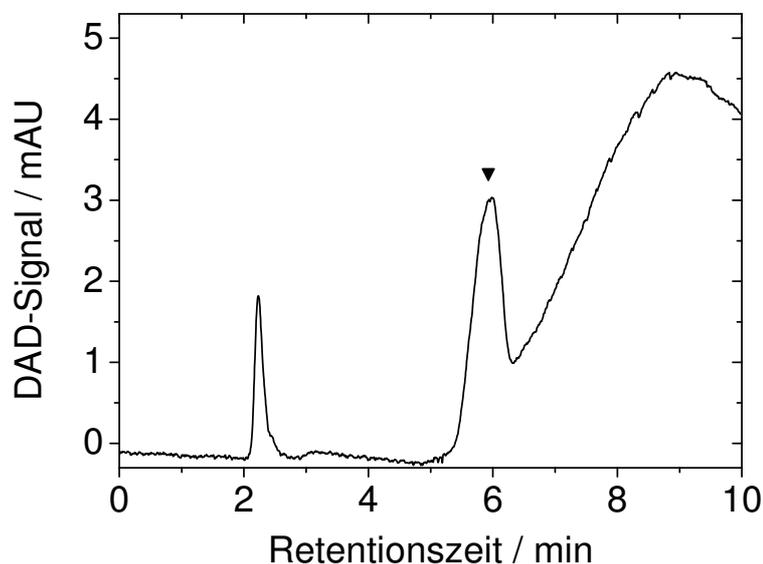
Aufbau bestand aus einem Nd:YAG-Pulslaser dessen ursprünglich infrarote Laserstrahlung frequenzverdoppelt ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ ) durch eine Quarzglasküvette ( $10 \times 10 \text{ mm}$ ), gefüllt mit 1 mL einer Lösung von H5FU::MeCumPMMA (CS090731-P345) in Acetonitril, gelenkt wurde. Die Konzentration der Proben lag bei  $7,19 \text{ mg/mL}$ . Um eine Beschädigung der Quarzglasküvetten zu vermeiden wurde der Laserstrahl nicht fokussiert. Der Versuchsaufbau ist schematisch in Abbildung 85 dargestellt. Die tatsächlich vom Laser emittierte Pulsenergie  $P_{532 \text{ nm}}$  wurde vor dem Experiment bestimmt. Jedes Experiment dauerte 45 min. In dieser Zeit wurde die Pulsenergie konstant gehalten. Vor und nach der Bestrahlung wurde das UV/Vis-Absorptionsspektrum gemessen. Wie bei der UV-induzierten Wirkstofffreisetzung wurde auch hier eine Zunahme der für den monomeren 4-Methylcumarin-Linker charakteristischen Absorptionsbande ( $\lambda \approx 310 \text{ nm}$ ) in Folge der Cycloreversion und des damit einhergehenden Aufbaus der konjugierten C3=C4-Doppelbindung erwartet. Anschließend wurde die bestrahlte Lösung verworfen. Auf diese Weise wurden insgesamt 8 Proben bei immer steigender Pulsenergie und ansonsten identischen Versuchsbedingungen bestrahlt. Dieses Vorgehen ermöglichte es die Abhängigkeit der Freisetzungsrates von der eingestrahnten Pulsenergie zu untersuchen. Anders als für Ein-Photonen-Prozesse erwartet man für die Wahrscheinlichkeit einer Zwei-Photonen-Absorption eine quadratische Abhängigkeit von der Lichtintensität.<sup>[167, 168]</sup>



**Abbildung 86.** Zwei-Photonen-induzierte Spaltung der Photodimere in H5FU::MeCumPMMA (CS090731-P345) durch 3 ns Laserpulse ( $c_{\text{Polymer}} = 7,19 \text{ mg/mL}$ , in Acetonitril,  $\lambda = 532 \text{ nm}$ , 100 Hz Schussfrequenz). Links: UV/Vis-Differenzspektren in Abhängigkeit von der eingestrahnten Pulsenergie  $P_{532 \text{ nm}}$  nach jeweils 45 min Bestrahlungsdauer ( $P_{532 \text{ nm}} = 24,1 \text{ mJ}, 31,3 \text{ mJ}, 36,3 \text{ mJ}, 44,3 \text{ mJ}, 49,9 \text{ mJ}, 64,8 \text{ mJ}, 81,3 \text{ mJ}, 99,5 \text{ mJ}$ ). Rechts: Logarithmische Auftragung der normierten 4-Methylcumarin-Regenerationsrate  $v/v_0$  gegen die normierte Pulsenergie  $P/P_0$ .

Abbildung 86 stellt die Ergebnisse der Versuchsreihe in Form der UV/Vis-Differenzspektren in Abhängigkeit der Pulsenergie dar. Je höher die eingebrachte Pulsenergie (bzw. Intensität der Strahlung), desto mehr monomere 4-Methylcumarin-Linker wurden regeneriert. Dass der Zusammenhang zwischen Energie und  $\Delta$ Absorption nicht linear ist, lässt sich schon ohne genauere Auswertung erkennen. Näher analysiert wurde dies durch die doppeltlogarithmische Auftragung der normierten 4-Methylcumarin-Regerationsraten gegen die normierten Pulsenergien. Da die Regenerationsrate proportional zur Absorptionzunahme ist lässt sich diese Auswertung allein aus den Differenzspektren und der Kenntnis der verwendeten Pulsenergie durchführen. Für einen linearen Prozess (1PA) erwartet man eine Steigung von 1 für einen idealen Zwei-Photonen-Prozess eine Steigung von 2. Die Steigung von 1,61 zeigt, trotz der Abweichung vom Idealwert 2, dass die Dimerspaltung Zwei-Photonen-kontrolliert abläuft.

Das HPLC-Elugramm in Abbildung 87 belegt, dass unter den Versuchsbedingungen eine Wirkstofffreisetzung stattgefunden hat. Eine Freisetzung von H5FU aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten auf Basis des endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymethylmethacrylats ist demnach möglich.



**Abbildung 87.** Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus H5FU::MeCumPMMA in Acetonitril. Qualitatives HPLC-Elugramm nach erfolgter Freisetzung. Die Hydrolyse von H5FU zu 5FU wurde durch Zusatz von 10 % Wasser erreicht. Schwarze Markierung: 5FU. Der Grund für den deutlichen Anstieg der Basislinie ab 5 Minuten ist unbekannt.

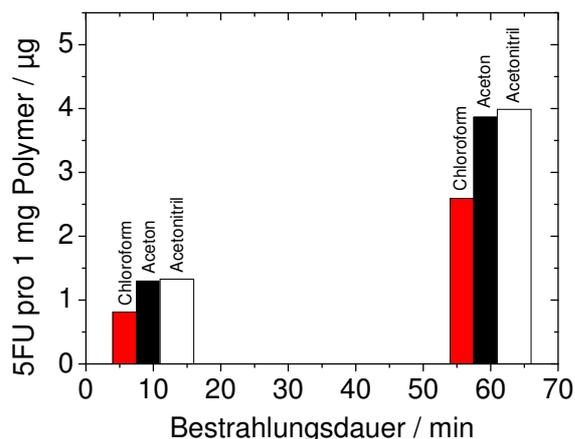
### 5.3.4 Optimierung der Beladungsreaktion und Synthese im Fallfilm-Photoreaktor

Die Darstellung der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymere auf Basis von Polymethylmethacrylat mittels ATRP konnte, wie in Abschnitt 5.1.2 gezeigt, auf Technikumsmaßstab skaliert werden. Eine Synthese von Polymer-Wirkstoff-Konjugaten über den Labormaßstab hinaus wurde bisher nicht durchgeführt, da kein entsprechender Photoreaktor zur Verfügung stand um reproduzierbar größere Mengen der wirkstoffbeladenen Polymere herzustellen. Im Folgenden wird die Synthese des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA mit Hilfe eines Kreislaufsystems – einem Fallfilm-Photoreaktor – diskutiert.

Neben dem Polymerdesign (Mikrostruktur, Funktionalisierungsgrad) spielen auch die Reaktionsbedingungen während der polymeranalogen Photochemie eine entscheidende Rolle für eine effektive Wirkstoffbeladung und bestmögliche Unterdrückung der Bildung von Cumarinhomodimeren. Vor der eigentlichen Skalierung erschien es daher sinnvoll die Reaktionsbedingungen, die bisher zur Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate verwendet wurden (vgl. auch Abschnitt 5.3.2), zu überprüfen und ggf. zu modifizieren.

#### 5.3.4.1 Lösungsmiteleinfluss

Die Verwendung des Lösungsmittelgemischs Chloroform/Aceton für die Synthese im Labormaßstab geht auf die Arbeit von Kreiling zurück.<sup>[74]</sup> Aceton hat wie Benzophenon eine photosensibilisierende Wirkung. Es wurde auf Grund der im Gegensatz zu Benzophenon ausreichend hohen Triplettenergie für die Anregung von 5-Fluoruracil eingesetzt.<sup>[170]</sup> Die Anregung beider Reaktanden – der Linkergruppe und der Wirkstoffvorstufe – ist aber für eine erfolgreiche Heterodimerbildung nicht zwingend notwendig, da eine grenzorbitalkontrollierte Cycloaddition zwischen einem Teilchen im angeregten Zustand und einem zweiten im Grundzustand erfolgt. Der Einsatz von Aceton und Chloroform als *Lösungsmittel* hatte darüber hinaus sogar einen entscheidenden Nachteil: Ihre UV-Absorption machte es unmöglich eine UV/Vis-spektroskopische Onlineanalytik zur Umsatzkontrolle der photochemisch induzierten Wirkstoffbeladung aufzubauen. Gerade dies ist aber für ein Kreislaufsystem mit großem Reaktionsvolumen wünschenswert wenn nicht sogar zwingend notwendig.



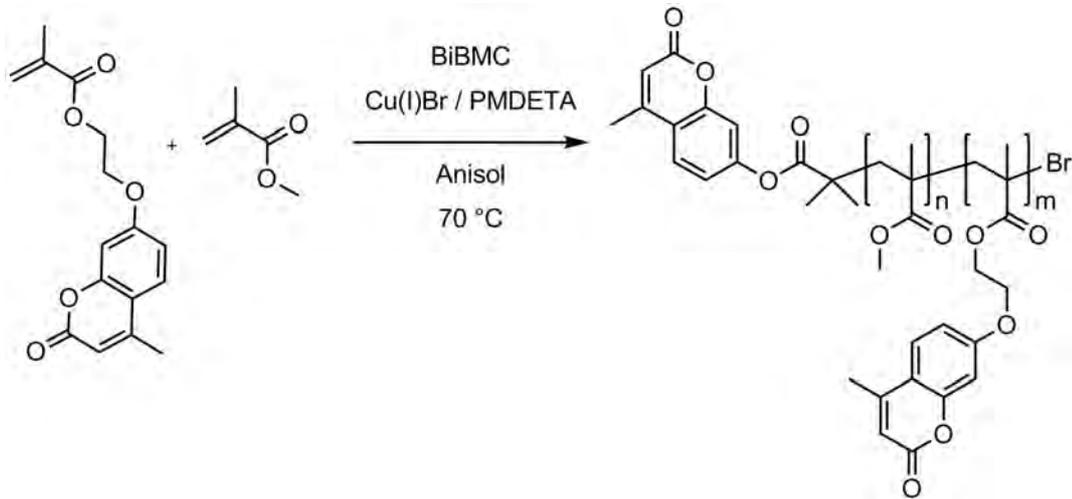
**Abbildung 88.** Wirkstofffreisetzung (1PA) aus Polymer-Wirkstoff-Konjugaten H5FU::MeCumPMMA (CS080715-P181, P183, P184) in Abhängigkeit von dem während der Wirkstoffbeladung eingesetzten Lösungsmittel ( $c_{\text{Polymer}} = 3 \text{ g/L}$ , in Tetrahydrofuran,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ). Angegeben sind nicht die maximal freisetzbaren Wirkstoffmengen.

Im Unterschied zu Aceton oder auch Chloroform absorbiert Acetonitril bis in den sehr tiefen UVC-Bereich keine bzw. nur unwesentlich Strahlung und ist in der Lage die monofunktionalisierten Basispolymere (auch die später diskutierten Basiscopolymere mit  $M_n \approx 5 \cdot 10^4$ ) sowie die Wirkstoffvorstufe und den Triplettensensibilisator zu lösen. Eine Reaktionsverfolgung anhand der charakteristischen 4-Methylcumarin-Absorptionsbande bei  $\lambda = 310 \text{ nm}$  war daher möglich. Abbildung 88 zeigt, dass für das in Acetonitril beladene Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA, zumindest in Bezug auf die freigesetzten Wirkstoffmengen vergleichbare Ergebnisse erzielt werden konnten, wie bei den in Aceton oder auch in Chloroform/Aceton (vgl. 5.3.3.1) beladenen Polymeren. Das schlechtere Freisetzungsergebnis für das in Chloroform beladene Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde der erheblich schlechteren Löslichkeit des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffvorstufe in diesem Lösungsmittel, und damit der Trübung der Reaktionslösung durch ungelöste Anteile, zugeschrieben.

#### 5.3.4.2 Einfluss des Wirkstoffüberschusses

Vor allem der Einsatz des 50-fachen Überschusses an 1-Heptanoyl-5-fluoruracil macht die polymeranaloge Wirkstoffbeladung schwierig aufzuarbeiten (Entfernen des Überschusses aus dem Polymer-Wirkstoff-Konjugat) und nicht zuletzt sehr teuer. Vor

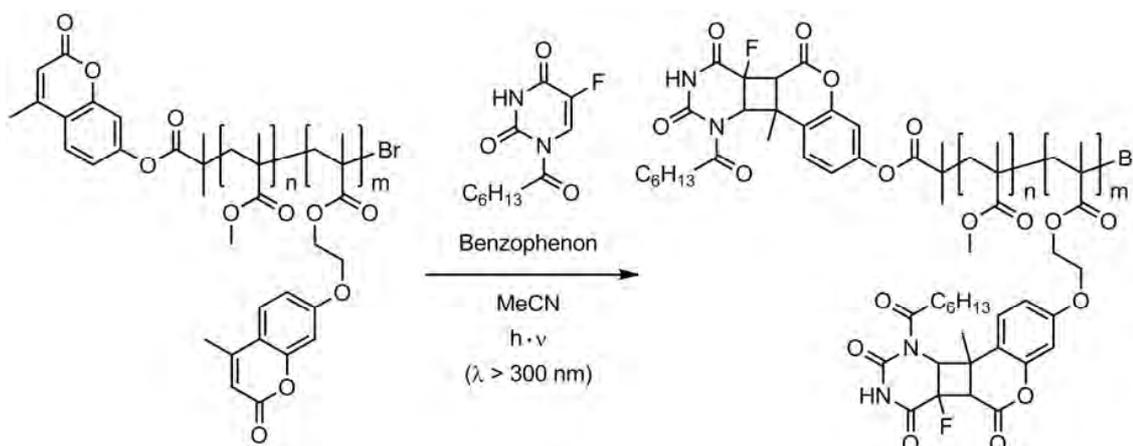
dem Hintergrund einer Synthese im Technikumsmaßstab sollte diese Variable daher überprüft werden.



**Abbildung 89.** Synthese eines Copolymeren MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) mittels radikalischer Atomtransferpolymerisation.

Dazu wurde im ersten Schritt ein neues Basispolymer synthetisiert. Dieses sollte eine enge Molekulargewichtsverteilung, trotzdem aber eine deutlich höhere Funktionalisierung mit Linkern aufweisen als die endständig monofunktionalisierten Basispolymere. Nicht zuletzt sollten die Ergebnisse auch auf die Basiscopolymere Poly(MMA-co-MAOEMC) anwendbar und nicht auf die monofunktionalisierten Polymere beschränkt sein. Die niedrige Polydispersität sollte den gelpermeationschromatographischen Nachweis von intermolekularen Vernetzungsreaktionen erleichtern. Vorbereitende Arbeiten haben gezeigt, dass bei frei radikalisch polymerisierten Basispolymeren intermolekulare Reaktionen zwischen Polymerketten weitaus schwieriger anhand von GPC-analytischen Daten nachzuweisen sind. Die Synthese des Modellpolymeren mittels radikalischer Atomtransfercopolymerisation ist in Abbildung 89 dargestellt.

Die Wirkstoffbeladung erfolgte anschließend in Acetonitril in Abhängigkeit des H5FU-Überschusses (1-50 Äq.) im Rayonet-Photoreaktor (Abbildung 90).



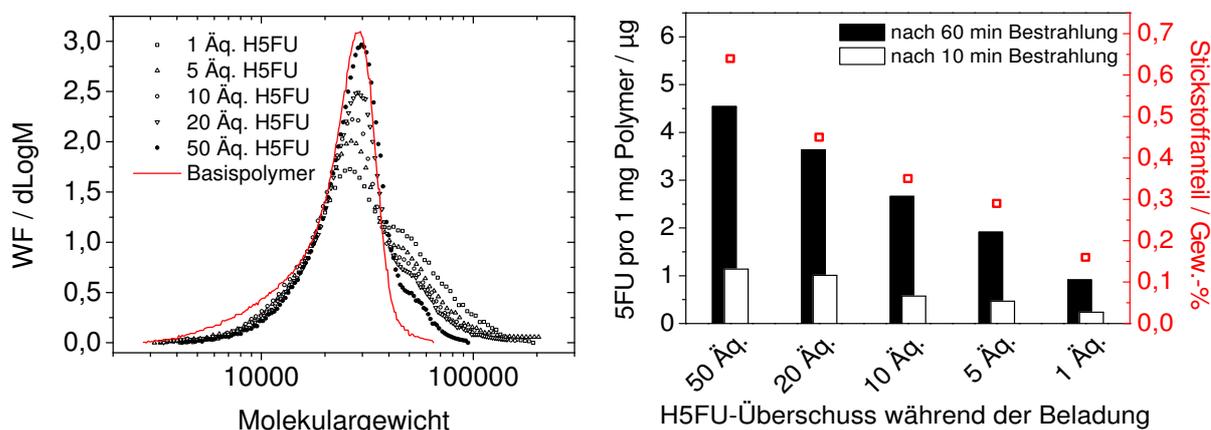
**Abbildung 90.** Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor.

**Tabelle 9.** Auflistung der in Abhängigkeit vom Überschuss an 1-Heptanoyl-5-fluoruracil beladenen Copolymere H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC).  $c_{\text{Polymer}} = 13,3 \text{ g/L}$ , in Acetonitril, 1 Äq. Benzophenon. Polymeranalytische Daten des Basispolymeren (CS080515-P157):  $M_n(\text{NMR}) = 17500$ ,  $M_n(\text{GPC}) = 19350$ ,  $M_w / M_n = 1,28$ , Linkeranteil = 3,3 mol%. <sup>a</sup> Die Molekulargewichtsverteilungen (Brechungsindexdetektor) zeigen eine Schulter.

Bez.	Äq. H5FU	Stickstoffanteil (Elementaranalyse) / %	$M_n(\text{GPC}) / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
CS080527-P162	50	0,64	24,6	1,20 <sup>a</sup>	128
CS080527-P163	20	0,43	24,9	1,26 <sup>a</sup>	128
CS080527-P164	10	0,32	23,9	1,39 <sup>a</sup>	127
CS080527-P165	5	0,29	23,5	1,43 <sup>a</sup>	127
CS080527-P166	1	0,15	25,0	1,49 <sup>a</sup>	127

Die polymeranalytischen Daten der erhaltenen Polymer-Wirkstoff-Konjugate sind in Tabelle 9 aufgelistet. Anhand der GPC-Daten ist zu erkennen, dass die Uneinheitlichkeit der Polymerketten zunimmt, wenn der Überschuss an H5FU während der Beladungsreaktion reduziert wird. Dieser Trend ist in Abbildung 91 dargestellt. Überraschend sind die Ergebnisse der thermischen Analytik. Es ist kein

Unterschied der Glasübergangstemperaturen erkennbar. Dies entspricht nicht den Erwartungen, da nach den vorliegenden Daten zu urteilen der Anteil von Linkerhomodimeren, und damit inter- bzw. intramolekularen Vernetzungsstellen, mit der Reduzierung des H5FU-Überschusses zunimmt, was in der Regel mit einem Anstieg der Glasktemperatur einhergeht.<sup>[171-173]</sup> Eine mögliche Schlussfolgerung daraus ist, dass die Kettensegmentbeweglichkeit durch die 4-Methylcumarin-Homodimere nicht stärker eingeschränkt wurde als durch H5FU/4-Methylcumarin-Heterodimere. Eine Aussage darüber, ob bei anderen Copolymerzusammensetzungen unter sonst identischen Versuchsbedingungen das gleiche Verhalten beobachtet wird, was eine chemische Modifizierung (z.B. Verlängerung oder Verkürzung des Alkylspacers) des photoreaktiven Monomeren bewirkt oder welchen Einfluss das Comonomer (hier: MMA) hat, konnte auf Basis dieser Versuchsreihe nicht gemacht werden.



**Abbildung 91.** Links: Molekulargewichtsverteilung des Basiscopolymeren MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) ( $M_n(\text{GPC}) = 19350$ ) und der davon abgeleiteten Polymer-Wirkstoff-Konjugate in Abhängigkeit von dem, während der polymeranalogen Wirkstoffbeladung, eingesetzten H5FU-Überschuss. Rechts: Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugaten ( $c_{\text{Polymer}} = 3,0 \text{ g/L}$ , in Tetrahydrofuran,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ , angegeben sind nicht die maximal freisetzbaren Wirkstoffmengen) und der mittels Elementaranalyse ermittelte Stickstoffanteil.

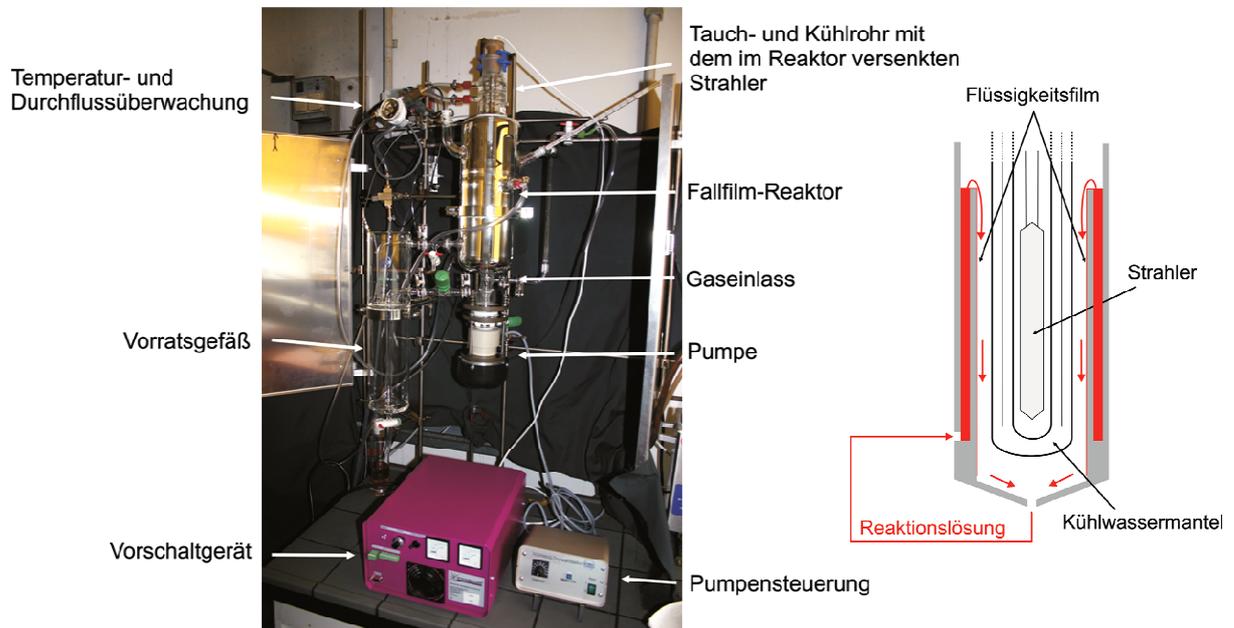
Der Stickstoffanteil, der durch Elementaranalyse bestimmt wurde, lässt sofort auf die unterschiedlich effektiven Beladungsreaktionen schließen. Es wurde jeweils eine Doppelbestimmung durchgeführt und der konservativere der beiden Werte verwendet. Da ausschließlich die immobilisierte Wirkstoffvorstufe Stickstoffatome im Heterocyclus aufweist ist der N-Anteil charakteristisch für diese.

Die Molekulargewichtsverteilungen und die Stickstoffanteile der Polymer-Wirkstoff-Konjugate zeigen, dass die Menge der vorgelegten Wirkstoffvorstufe relativ zur vorhanden Linkerkonzentration einen deutlichen Einfluss auf die Effektivität der Beladung hatte. In Abbildung 91 (rechts) sind die Resultate der Ein-Photonen-induzierten Wirkstofffreisetzung dargestellt. Diese bestätigen das bisher Diskutierte. Im Endeffekt muss für eine anwendungsorientierte Synthese im Technikumsmaßstab oder darüber hinaus allerdings eine Abwägung erfolgen, die nicht nur die Beladungseffektivität berücksichtigt, sondern auch den Kostenfaktor und den Aufwand bei der Aufarbeitung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate mit einbezieht.

### 5.3.4.3 Photochemische Wirkstoffbeladung im Fallfilm-Photoreaktor

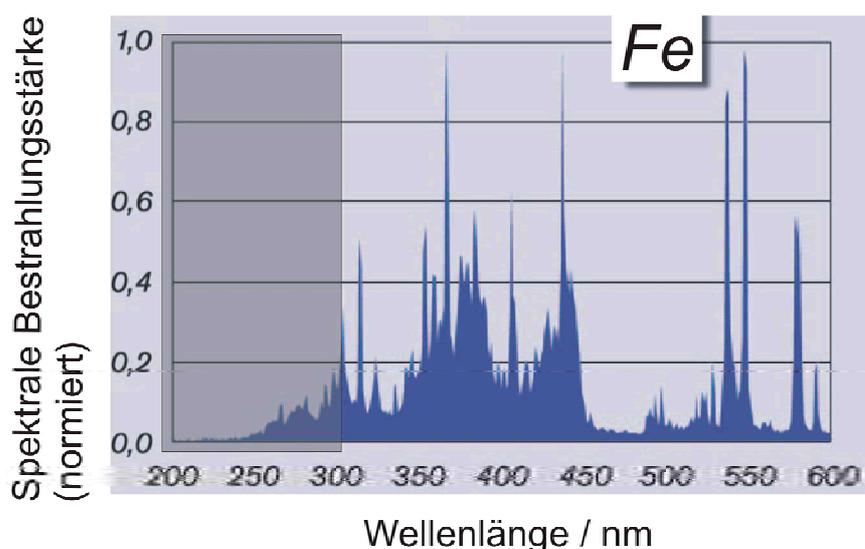
Im Unterschied zum Rayonet-Photoreaktor ist es im Fallfilm-Photoreaktor möglich quasi beliebig große Reaktionsvolumina durch eine intensive UV-Lichtquelle zu bestrahlen. Es handelt sich um ein Kreislaufsystem, dessen Reaktionsvolumen einzig durch die Größe des zur Verfügung stehenden Vorratsgefäßes begrenzt wird. Bestrahlt wird immer nur ein dünner Film der Reaktionslösung. Anders als im Rayonet-Reaktor, wo das gesamte Volumen der Strahlenquelle ausgesetzt ist, kann der fallende Film auf Grund seiner hohen Oberfläche und geringen Dicke optimal bestrahlt werden. Ein Gaseinlass ermöglicht es die Apparatur und die Reaktionslösung ständig mit Argon zu durchspülen. Der Quecksilberdampf-Mitteldruckstrahler muss ständig wassergekühlt werden, da ein großer Teil der aufgenommenen Leistung in Wärme umgewandelt wird. Die Vorlauftemperatur wurde mit Hilfe eines Cryostaten auf 10 °C eingeregelt. Die Temperatur am Rücklauf betrug je nach Dauer der Bestrahlungsintervalle (0,5-1,5 h) bei einer Strahlerleistung von 100 % zwischen 21 und 28 °C. Zusätzlich wurde der äußere Mantel zur direkten Kühlung der Reaktionslösung an den Kühlkreislauf angeschlossen. So konnte die Temperatur der Reaktionslösung unter 35 °C gehalten werden. Es ist aber dringend erforderlich das Kühlsystem auf das jeweilige Experiment einzustellen. Im Rahmen der Testdurchläufe wurde die Bestrahlung alle 30 min zur Reaktions- und Temperaturkontrolle unterbrochen und 15 min nach der Unterbrechung wieder gestartet (zum Schutz der Lampe ist diese Pause notwendig). Von einer Probenentnahme bei laufender Bestrahlung wurde abgesehen, da bei dem verwendeten Aufbau dies nicht ohne UV-Exposition möglich gewesen wäre. Das

System bietet aber durchaus die Möglichkeit eine „echte“ Onlineanalytik zu integrieren. Der Aufbau des Systems ist unten zu sehen.



**Abbildung 92.** Aufbau des Fallfilm-Photoreaktors (links) und Funktionsprinzip (rechts, schematische Zeichnung).

Bei der verwendeten UV-Lichtquelle handelt es sich um einen Quecksilberdampf-Mitteldruckstrahler mit Eisendotierung (TQ 718 Z4) für eine zusätzliche Strahlungsintensität zwischen 300 und 450 nm. Das Spektrum eines solchen bzw. ähnlichen Strahlers ist in Abbildung 93 wiedergegeben. Tabelle 10 gibt den Strahlungsfluss in den aufgeführten Wellenlängenregionen wieder. Der kurzwellige Teil der Emission ( $\lambda < 290\text{-}300\text{ nm}$ ) wurde durch ein Kühlrohr, welches den Strahler umgibt, aus Borosilikatglas herausgefiltert. Auf diese Weise sollte eine übermäßige Schädigung des Polymerrückgrats verhindert werden.<sup>[155]</sup> Außerdem begünstigt die kurzwellige UV-Strahlung die Cycloreversion – also die Dimerspaltung.



**Abbildung 93.** Emissionsspektrum eines eisendotierten Quecksilberdampf-Mitteldruckstrahlers. Die zu Grunde liegende Abbildung ist unter [www.uv-consulting.de/cms/upload/pdf/strahler\\_komponenten/Repro\\_dt\\_1710.pdf](http://www.uv-consulting.de/cms/upload/pdf/strahler_komponenten/Repro_dt_1710.pdf) (April 2010) zu finden.

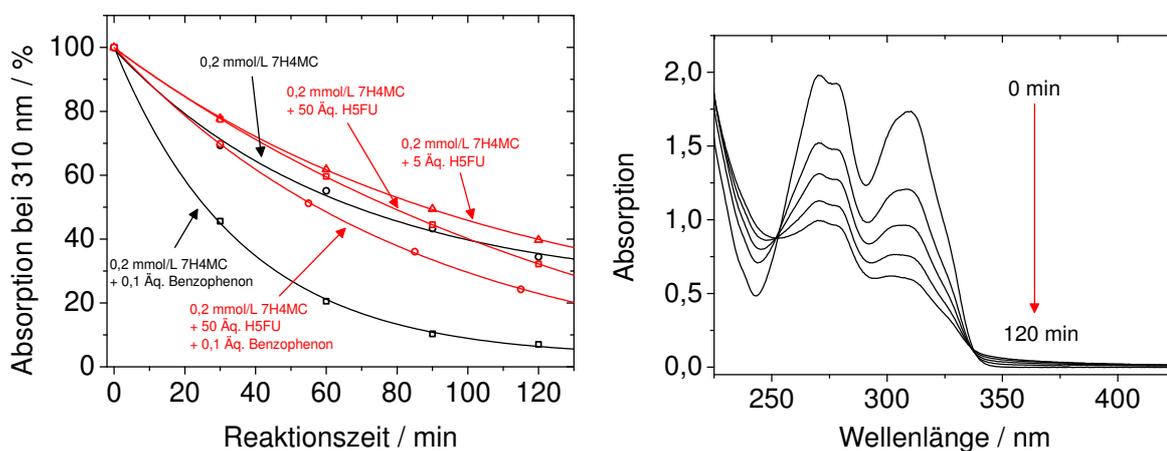
**Tabelle 10.** Strahlungsfluss des Quecksilberdampf-Mitteldruckstrahlers TQ 718 Z4 (700 W eingestellte Leistung). (Quelle: UV-Consulting Peschl e.K.)

Wellenlängenregion / nm	200-280	280-315	315-400	400-700
Strahlungsfluss / W	75	45	142	122

Vor der eigentlichen polymeranalogen Wirkstoffbeladung wurde der Reaktor in mehreren Modellansätzen getestet. Dafür wurde eine verdünnte Lösung (0,2 mmol/L) von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin (7H4MC) in Acetonitril über einen Zeitraum von 120 min bei 100 % Strahlerleistung bestrahlt und in halbstündigen Intervallen UV/Vis-spektroskopisch analysiert. Die Analytik (siehe Abbildung 94) zeigte, dass eine Homodimerisierung sowohl sensibilisiert als auch nicht-sensibilisiert induziert werden konnte. Die Spektren der Reaktion in Abwesenheit von Benzophenon zeigen zwei isosbestische Punkte ( $\lambda = 337$  und  $253$  nm) was für eine einheitliche, stöchiometrische Reaktion spricht.

Die reaktionsbeschleunigende Wirkung von 10 mol% Triplettensensibilisator auf die Homodimerisierung ist ebenfalls dargestellt. Vereinfacht wurde der kinetische Verlauf der Reaktionen anhand der für 4-Methylcumarin charakteristischen Absorption des

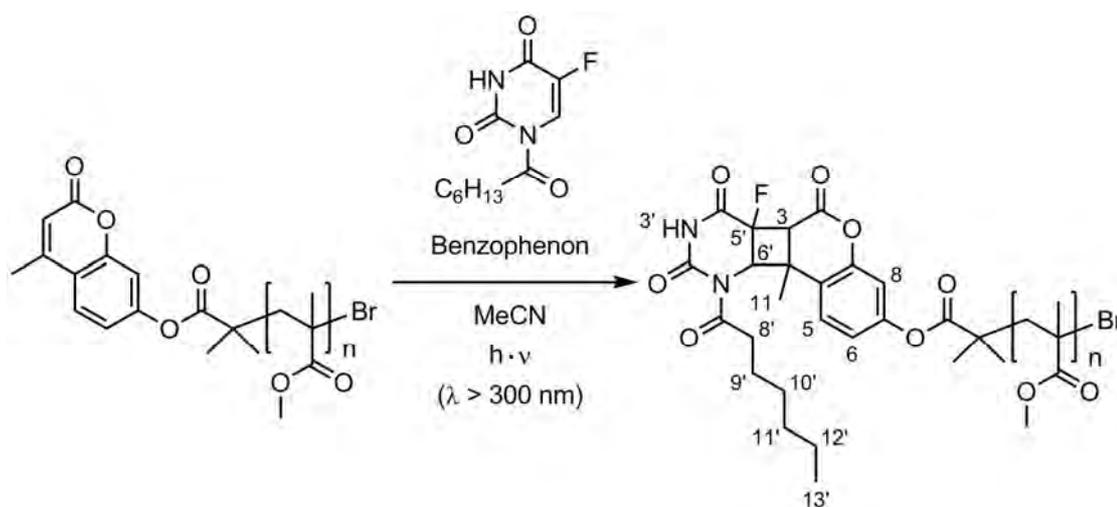
( $\pi \rightarrow \pi^*$ -Übergang) bei 310 nm verfolgt. Bei Zusatz von Benzophenon zur Reaktionslösung kann sich in dem beobachteten Wellenlängenbereich allerdings auch dessen verbotener  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang ( $\lambda \approx 340$  nm) bemerkbar machen. Bei nur 0,1 Äq. konnte dieser Einfluss aber vernachlässigt werden.



**Abbildung 94.** Modellreaktionen im Fallfilm-Photoreaktor. Links: Abnahme der für 4-Methylcumarin charakteristischen Absorptionsbande bei 310 nm im Verlauf der sensibilisierten und nicht-sensibilisierten Photodimerisierung von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin (7H4MC, schwarz). Abnahme der für 4-Methylcumarin charakteristischen Absorptionsbande bei 310 nm im Verlauf der sensibilisierten und nicht-sensibilisierten photochemisch induzierten Reaktion von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin in Gegenwart von H5FU (rot). Rechts: UV/Vis-Absorptionsspektren im Verlauf der nicht-sensibilisierten Photodimerisierung von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin.

Wurde die Reaktion in Gegenwart der Wirkstoffvorstufe H5FU durchgeführt kam es im betrachteten Zeitintervall zu keinem nennenswert erhöhten Umsatz von 7H4MC. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese Beobachtung könnte die Multiplizität des angeregten Zustands, aus dem die nicht-sensibilisierte Reaktion erfolgt, sein. Bei Reaktion aus dem Triplettzustand muss dieser, nach direkter Anregung des Cumarinchromophoren in einen Singulett- $S_1$ -Zustand, durch „intersystem-crossing“ populiert werden – ein Vorgang der erst einmal unabhängig von der Konzentration des Reaktionspartners ist. Im Literaturüberblick (vgl. Abschnitt 4.2 auf Seite 13) wurde die kontroverse Diskussion bezüglich des Mechanismus der [2+2]-Cycloaddition von Cumarinen, speziell der Multiplizität des reaktiven Zustands, beleuchtet. Auffällig ist allerdings, dass die Kurve im Reaktionsverlauf nicht so schnell bzw. stark abflacht wie bei der analogen Reaktion in Abwesenheit von H5FU. Das Abflachen im Fall der Homodimerisierung ist auf die sinkende Konzentration an 7H4MC zurückzuführen

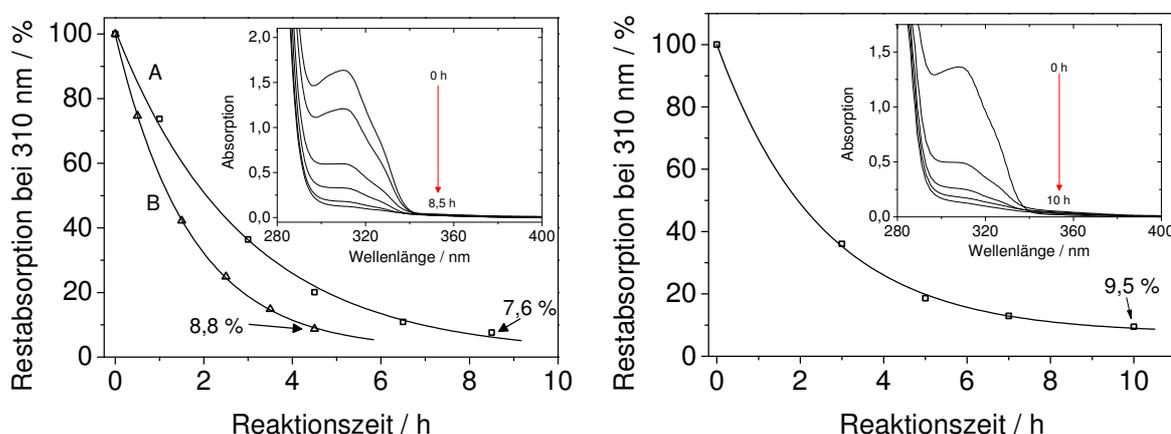
was einen reaktiven Stoß zwischen einem Teilchen im angeregten und einem im Grundzustand unwahrscheinlicher werden lässt. Eine mögliche Erklärung für den Kurvenverlauf in Gegenwart von H5FU ist, dass die Bildung von Heterodimeren als zweiter Reaktionsweg offensteht, so dass sich der Effekt der sinkenden Cumarinkonzentration nicht so stark bemerkbar macht. Damit im Einklang ist auch die Wirkung einer 10-fachen Erhöhung des H5FU-Überschusses auf den kinetischen Verlauf der Reaktion. Die Zugabe von 10 mol% Benzophenon hatte auch auf den Verbrauch an Cumarinchromophoren in Gegenwart von 50 Äq. H5FU eine beschleunigende Wirkung. Der Umsatz im Verlauf der sensibilisierten Photodimerisierung von 7H4MC (ohne H5FU, untere schwarze Kurve) ist im betrachteten Zeitintervall von 2 h allerdings deutlich größer. Dies könnte auf eine Deaktivierung angeregter Sensibilisatormoleküle durch Stöße mit H5FU zurückzuführen sein.



**Abbildung 95.** Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPMMA im Fallfilm-Photoreaktor.

Abschließend wurde die photochemische Wirkstoffbeladung im Fallfilm-Photoreaktor durchgeführt (Abbildung 95). In einer ersten Reaktion wurde nur das *minimal* mögliche Reaktionsvolumen des Reaktors (~250-260 mL) ausgeschöpft. Zum Vergleich: Im Rayonet-System konnten *maximal* 300 mL Lösung simultan bestrahlt werden. Die Reaktionsverfolgung mittels UV/Vis-Spektroskopie ist in Abbildung 96 links (Kurve B) zu sehen. Die Konzentration von MeCumPMMA lag in Analogie zur Photochemie im Rayonet-Reaktor bei 13,3 g/L bei einem 50-fachen H5FU-Überschuss

bezogen auf die reaktiven 4-Methylcumarin-Linker. Die Benzophenonkonzentration wurde auf Grund der Erkenntnisse aus den Vorversuchen auf 20 mol% erhöht, liegt damit aber immer noch deutlich unter dem 1 Äq., welches standardmäßig im Rayonet-System eingesetzt wurde. Nach 4,5 h wurde die Reaktion abgebrochen. Der Umsatz lag bei über 90 %. Von einer längeren Bestrahlung wurde auf Grund der möglichen degenerativen Folgen für das Polymerrückgrat durch die sehr intensive Lichtquelle abgesehen. Bei der Bestrahlung eines Polymeren mit vergleichbarer Kettenlänge ( $M_n(\text{NMR}) = 8740$ ), also ähnlicher Linkerkonzentration in der Reaktionslösung, im Rayonet-Reaktor wurde ein Umsatz von mehr als 90 %, trotz einer 5-fach höheren Benzophenonkonzentration (1 Äq.), erst nach ca. 10 h Reaktionszeit erreicht (Abbildung 96, rechts).

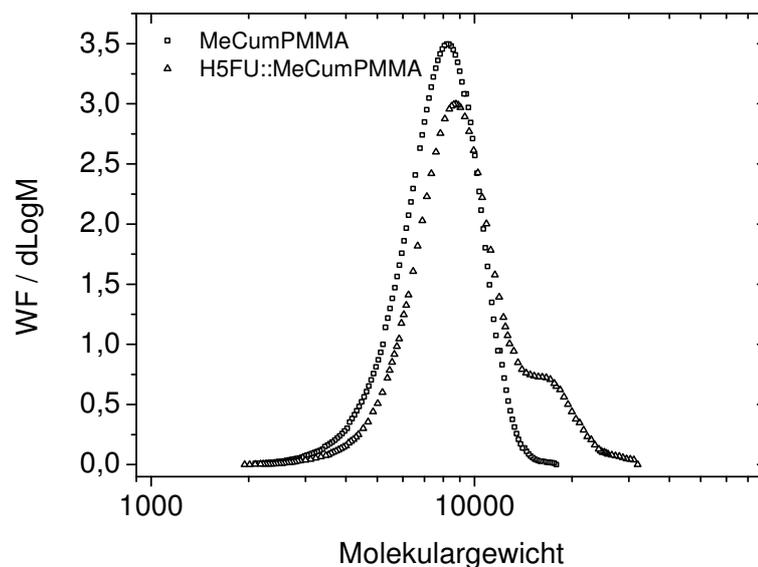


**Abbildung 96.** Links: Abnahme der für 4-Methylcumarin charakteristischen Absorptionsbande bei 310 nm im Verlauf der sensibilisierten Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA (Kurven A und B:  $c_{\text{Polymer}} = 13,3 \text{ g/L}$ , in Acetonitril; Kurve A: CS090901-P367, 1 Äq. Benzophenon, 20 Äq. H5FU, 2,1 L Reaktionsvolumen; Kurve B: CS090731-P345, 0,2 Äq. Benzophenon, 50 Äq. H5FU, 0,26 L Reaktionsvolumen) im Fallfilm-Photoreaktor. Rechts: Kinetischer Verlauf der photochemischen Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA ( $c_{\text{Polymer}} = 13,3 \text{ g/L}$ , in Acetonitril, 1 Äq. Benzophenon, 50 Äq. H5FU) im Rayonet-Reaktor ( $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$ ). Vollständiger Umsatz ist nicht erst bei einer Restabsorption von 0 % erreicht, da der  $n \rightarrow \pi^*$ -Übergang ( $\lambda \approx 340 \text{ nm}$ ) des Benzophenons und ggf. Neben- bzw. Abbauprodukte die Absorption des 4-Methylcumarins überlagern.

Die Machbarkeit der Synthese im vergrößerten Maßstab wurde bei einem Reaktorvolumen von ca. 2,1 L untersucht. Es wurden 28 g des monofunktionalisierten Basispolymeren innerhalb von 8,5 h erfolgreich photochemisch mit der Wirkstoffvorstufe beladen. Um diese kurze Reaktionszeit zu ermöglichen wurde der Anteil des Triplettensensibilisators noch einmal erhöht und analog zur Synthese im

Rayonet-Reaktor auf 1 Äq. bezogen auf die 4-Methylcumarin-Gruppen eingestellt. Für den Testlauf wurde weiterhin der H5FU-Überschuss auf 20 Äq. gesenkt. Der kinetische Verlauf ist als Kurve A in Abbildung 96 dargestellt.

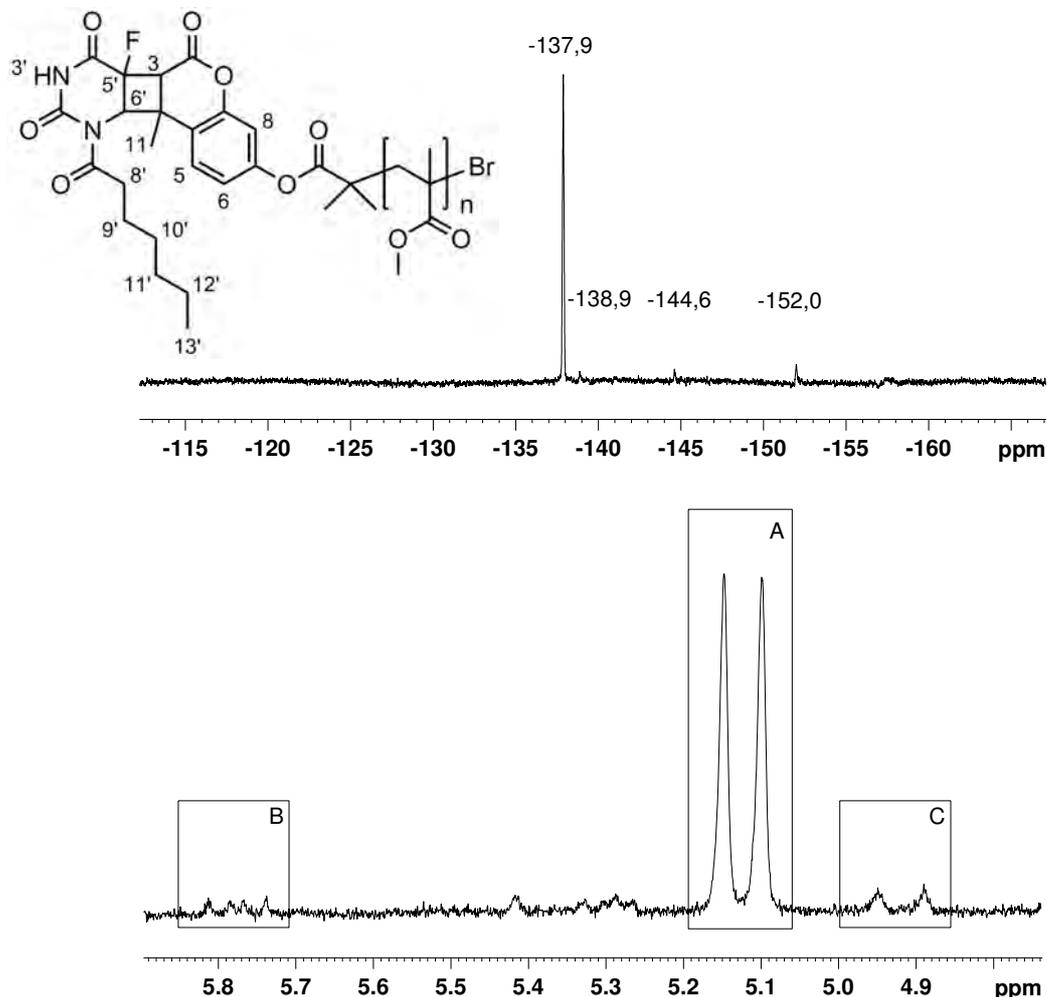
Die erhaltenen Polymer-Wirkstoff-Konjugate wurde anschließend polymeranalytisch charakterisiert. Die Molekulargewichtsverteilung (Abbildung 97 und Tabelle 11) der Polymer-Wirkstoff-Konjugate weist im Vergleich zu der des Basispolymeren eine Schulter auf, die vermutlich auf Polymerkettendimere, als Folge einer intermolekularen Cycloaddition von zwei endständigen 4-Methylcumarin-Linkern, zurückzuführen ist. Außerdem ist die gesamte Verteilungskurve zu leicht höheren Molekulargewichten verschoben. Dies wurde bei den im Rayonet-Reaktor beladenen monofunktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten ebenfalls beobachtet (vgl. Abbildung 70 auf Seite 84).



**Abbildung 97.** Molekulargewichtsverteilung des Basispolymeren MeCumPMMA (CS080520-P160) und des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA (CS090901-P367) nach Beladung im Fallfilm-Photoreaktor.

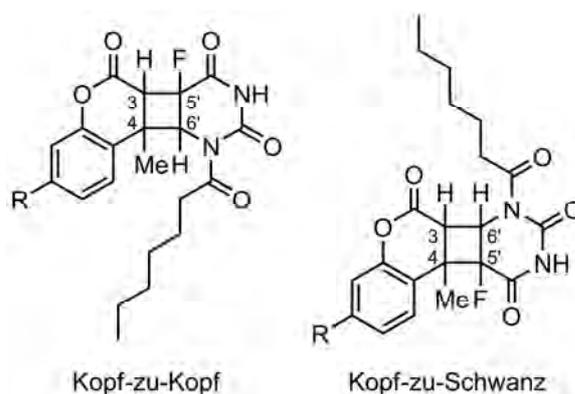
**Tabelle 11.** Gelpermeationschromatographische Analyse der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymere (MeCumPMMA, CS080414-P144 und CS080520-P160) und der entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugate (H5FU::MeCumPMMA, CS090731-P345 und CS090901-P367).

Bez.	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$
CS080414-P144	8020	8610	1,07
CS090731-P345	8110	9330	1,15
CS080520-P160	7350	7970	1,09
CS090901-P367	8590	9890	1,15



**Abbildung 98.** <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (oben) und <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA (CS090731-P345) nach Beladung im Fallfilm-Photoreaktor. <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum: Nur der Verschiebungsbereich in dem das Cyclobutanproton C6'H erwartet wird ist dargestellt.

Die NMR-spektroskopische Analytik (Abbildung 98) bestätigt eine erfolgreiche Immobilisierung von H5FU an den polymergebundenen 4-Methylcumarin-Linkern. Das entsprechende  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum zeichnet sich durch 4 Signale aus, die den vier möglichen isomeren Heterodimeren (*syn/anti*-Kopf-zu-Kopf bzw. *syn/anti*-Kopf-zu-Schwanz) zugeordnet werden konnten. Die Dominanz des Kopf-zu-Kopf-Regioisomeren ist analog zur Beladung im Rayonet-Reaktor auch hier gegeben. Eine leichte Verunreinigung ist ggf. Ursache für das sehr schwache Signal bei  $\delta \approx -157$  ppm.



**Abbildung 99.** Regioisomerie der H5FU/4-Methylcumarin-Heterodimere.

Im  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum ist der Bereich zwischen 5,9 und 4,7 ppm vergrößert dargestellt. Hier wird das Cyclobutanproton  $\text{C6}'\text{H}$  erwartet, dessen chemische Verschiebung und Aufspaltung von der Konfiguration des  $\text{C}_4$ -Rings abhängig ist. Die Interpretation des dominierenden Dubletts A wurde bereits in Abschnitt 5.3.2 ausgiebig behandelt. Die vorliegenden Daten führten zu dem Schluss, dass es sich hierbei um das *syn*-Kopf-zu-Kopf-Isomer handelt. Darüber hinaus fallen eine Reihe sehr schwacher Multipletts auf. Auf Grund der geringen Intensität der Signale war eine zweifelsfreie Zuordnung über zweidimensionale NMR-Spektroskopie nicht möglich. Einige Charakteristika, wie beispielsweise die erkennbaren Aufspaltungsmuster, sollen hier jedoch kurz angesprochen werden. Das mit B markierte Multiplett kann als Doppeldublett interpretiert werden. Im Unterschied zu Dublett A kann die Aufspaltung in ein Doppeldublett nur anhand der Struktur eines Kopf-zu-Schwanz-Isomeren erklärt werden. Die Aufspaltung geht auf die Kopplung von  $\text{C6}'\text{H}$  mit  $\text{C5}'\text{F}$  ( $^3J \approx 18,7$  Hz) und  $\text{C3H}$  ( $^3J \approx 11,4$  Hz) zurück (vgl. dazu Kapitel 5.3.2). Weiter fällt das angedeutete Dublett C bei ca. 4,9 ppm auf. Hierbei könnte es sich um das Proton  $\text{C6}'\text{H}$  des zweiten Kopf-zu-Kopf-Regioisomeren handeln, für das die Aufspaltung in ein Dublett auf Grund der  $^3J\text{-C6}'\text{H},\text{C5}'\text{F}$ -Kopplung analog zu Signal A zutreffen sollte.

Die Ergebnisse zeigen, dass eine Wirkstoffbeladung auch bei großen Reaktionsvolumina möglich ist, der Fallfilm-Photoreaktor also zur Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate geeignet ist.

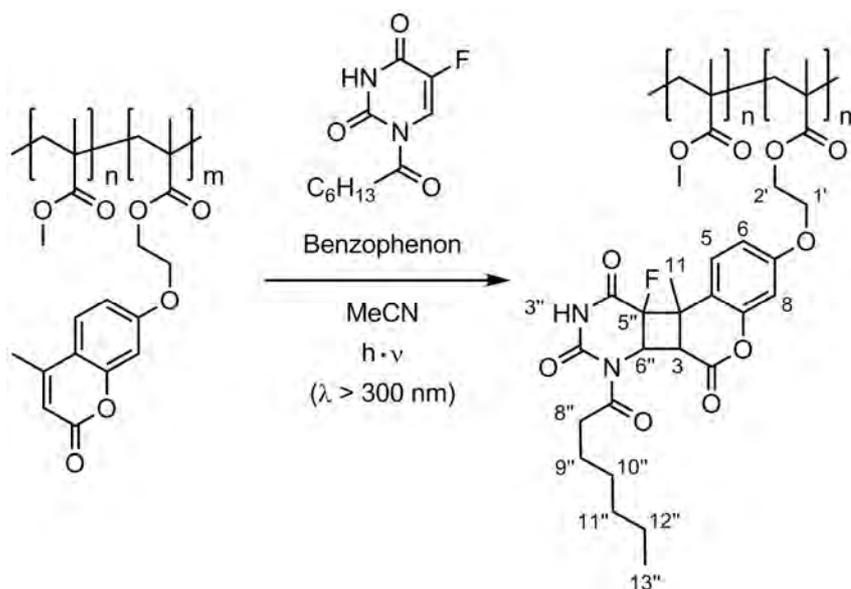
Die Vorteile des Systems sind im Einzelnen:

- Kreislaufsystem, daher sehr effektive, reproduzierbare Reaktionsführung
- Kurze Reaktionszeiten
- Bestrahlung großer Reaktionsvolumina möglich
- Sehr gute Temperaturkontrolle

### 5.3.5 Photochemische Wirkstoffbeladung von Poly(MMA-co-MAOEMC)

Nach der eingehenden Untersuchung der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugate auf Basis von PMMA, wurden die in Abschnitt 5.2 beschriebenen multifunktionalisierten Copolymere Poly(MMA-co-MAOEMC) photochemisch mit der Wirkstoffvorstufe H5FU beladen. Der niedrige Funktionalisierungsgrad (1-10 mol%) und die statistische Verteilung der 4-Methylcumarin-Linker entlang der Polymerkette sollte eine möglichst effektive Wirkstoffbeladung ermöglichen, d.h. die Bildung von Linkerhomodimeren reduzieren und so die negativen Auswirkungen der polymeranalogen Reaktion auf die Eigenschaften und die Verarbeitbarkeit der Polymer-Wirkstoff-Konjugate minimieren.

#### 5.3.5.1 Synthese und Charakterisierung



**Abbildung 100.** Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor (die Konfiguration des C<sub>4</sub>-Rings wurde willkürlich gewählt).

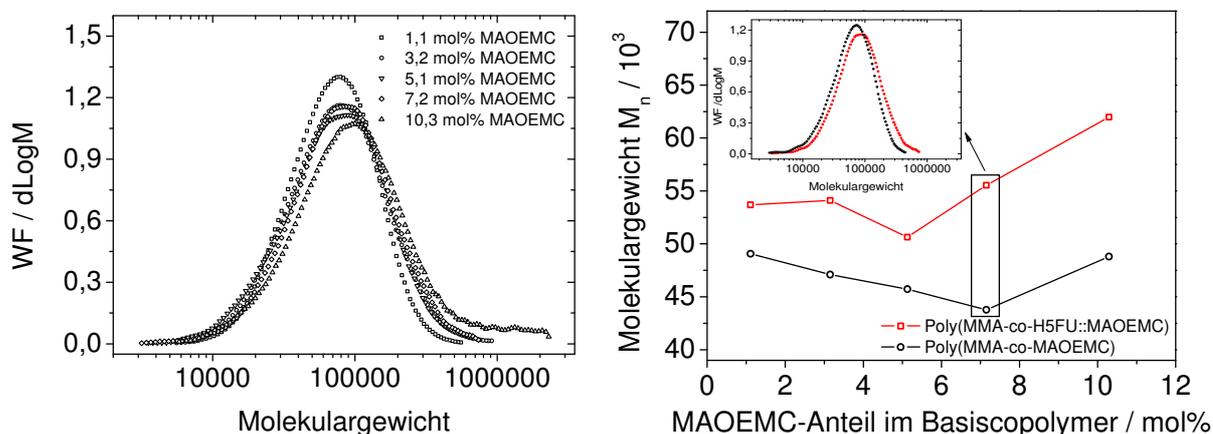
Die Basispolymere wurden über Nacht in Acetonitril ( $c_{\text{Polymer}} = 13,3 \text{ g/L}$ ) gelöst, mit einem 50-fachen H5FU-Überschuss und 1 Äq. Benzophenon, jeweils bezogen auf die Konzentration der 4-Methylcumarin-Linker, für 20 h im Rayonet-Reaktor bestrahlt. Abbildung 100 zeigt das entsprechende Syntheschema. Im Gegensatz zu den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten mit zahlenmittleren Molekulargewichten  $M_n$  zwischen

1000 und 10000 konnten die hier diskutierten hochmolekularen Polymer-Wirkstoff-Konjugate auch aus Methanol ausgefällt werden, was eine sehr effektive Aufreinigung der Polymere ermöglichte. Die Ausbeuten lagen zwischen 60 und 70 %.

In Tabelle 12 sind die polymeranalytischen Daten der Polymer-Wirkstoff-Konjugate zusammengestellt.

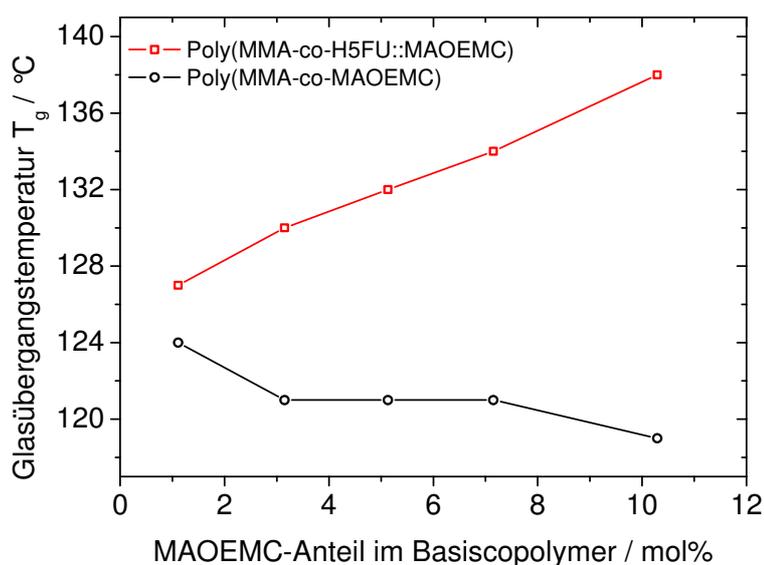
**Tabelle 12.** Auflistung der beladenen Copolymere Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC).  $c_{\text{Polymer}} = 13,3 \text{ g/L}$ , in Acetonitril, 1 Äq. Benzophenon. Die polymeranalytischen Daten der zu Grunde liegenden Basisopolymere sind in Abschnitt 5.2.2 aufgelistet.

Bez.	MAOEMC (Basisopolymer) / mol%	Ausbeute / %	Stickstoffanteil (CHN) / %	$M_n / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
CS090423-P311	1,1	69	0,30	53,7	1,60	127
CS090423-P312	3,2	59	0,61	54,1	1,86	130
CS090423-P313	5,1	68	0,80	50,6	1,96	132
CS090423-P314	7,2	65	0,92	55,5	1,93	134
CS090423-P315	10,3	67	1,13	62,0	1,86	138



**Abbildung 101.** Molekulargewichtsverteilungen der Polymer-Wirkstoff-Konjugate Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (links). Veränderung des zahlenmittleren Molekulargewichts  $M_n$  in Folge der photochemischen Wirkstoffbeladung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der entsprechenden Basisopolymere (rechts). Im Ausschnitt sind die Molekulargewichtsverteilungen vor (schwarz) und nach (rot) der Wirkstoffbeladung für die markierte Copolymerzusammensetzung dargestellt.

Die gelpermeationschromatographisch erfassten Molekulargewichtsverteilungen der Copolymere sind in allen Fällen monomodal. Im Vergleich zu den entsprechenden Basispolymeren ist das zahlenmittlere Molekulargewicht leicht gestiegen. In den meisten Fällen ist eine (leichte) Verbreiterung der Verteilung erkennbar. Die Molekulargewichtsverteilungen sind in Abbildung 101 überlagert dargestellt.

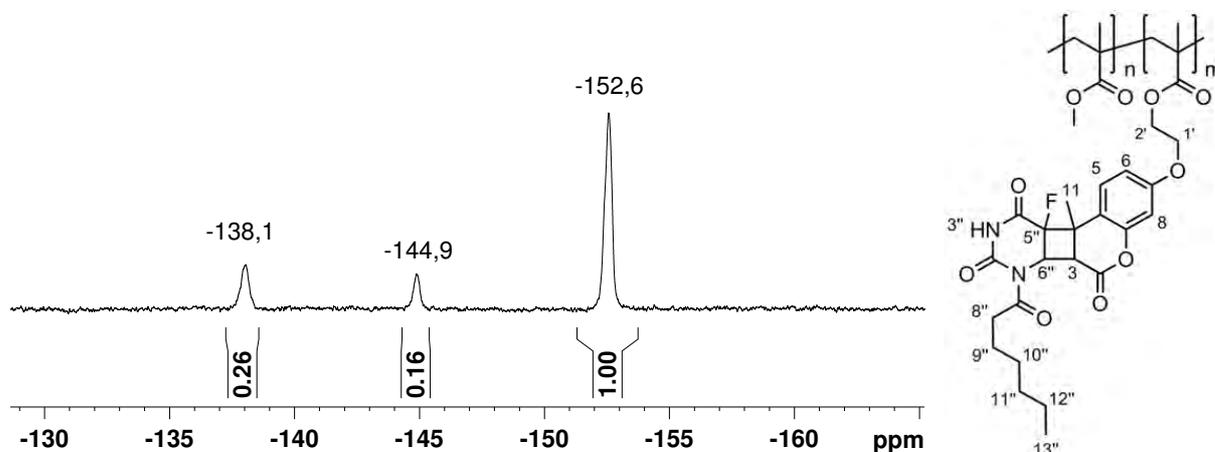


**Abbildung 102.** Glasübergangstemperaturen der Basispolymere Poly(MMA-co-MAOEMC) und der entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugate Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC).

Die Glasübergangstemperaturen sind wie erwartet als Folge der photochemischen Wirkstoffbeladung gestiegen. Mit steigendem Linkeranteil war der Anstieg, ebenfalls den Erwartungen entsprechend, stärker ausgeprägt. Die Übergangstemperaturerhöhung wurde auf Werte zwischen 3 und 19 °C bestimmt. Die Ursache für diese Erhöhung ist neben der Immobilisierung von H5FU, was zu einer deutlichen Erhöhung des sterischen Anspruchs der Seitenketten führte, die Vernetzung (intra-/intermolekular) der Ketten durch die Bildung von Linkerhomodimeren. Beide Faktoren haben einen herabsetzenden Einfluss auf die Kettensegmentbeweglichkeit.<sup>[171, 174, 175]</sup> Abbildung 102 zeigt die Entwicklung der Glastemperaturen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Basispolymere. Es wird ein nahezu linearer Anstieg beobachtet.

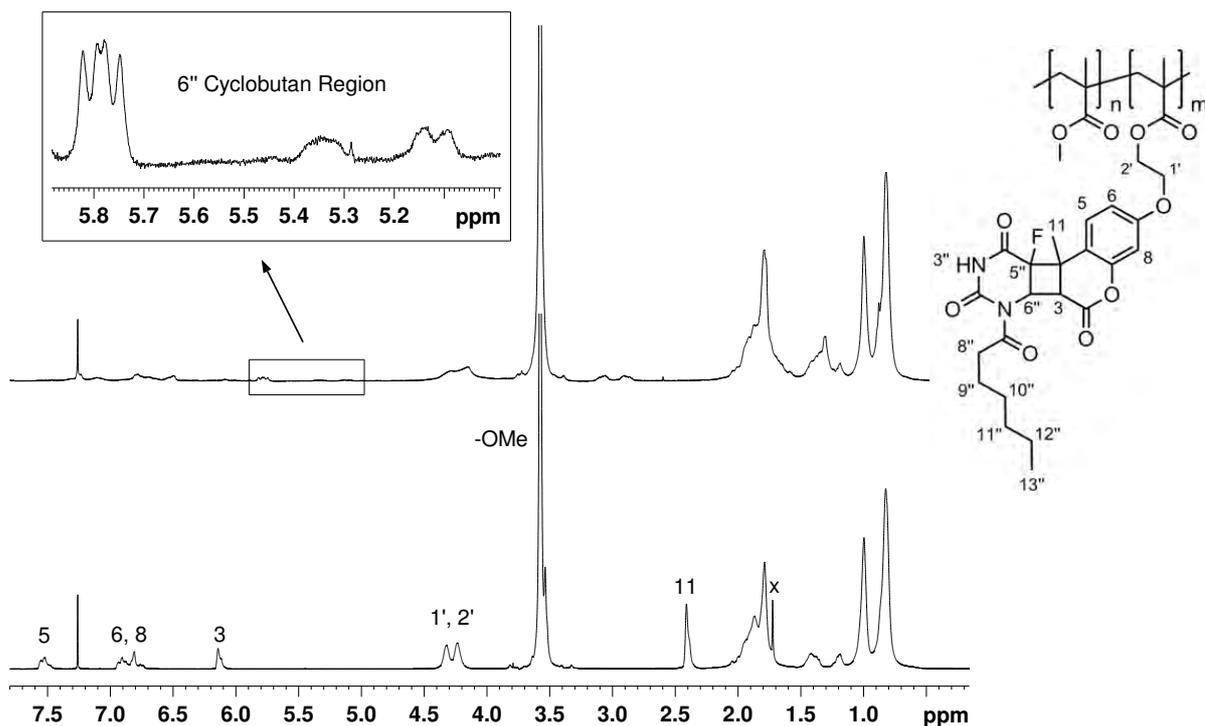
Die  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren zeigen drei Signale in der für die Heterodimere charakteristischen Region (Abbildung 103). Daraus lässt sich ableiten, dass die

polymeranalogue Cycloaddition von H5FU an die 4-Methylcumarin-Linker zu drei unterschiedlichen Konfigurationen des C<sub>4</sub>-Rings führte. Das vierte mögliche Isomer wurde scheinbar nicht gebildet. Auch die relativen Intensitäten der Resonanzen sind bei den untersuchten Copolymerzusammensetzungen (1-10 mol% MAOEMC) vergleichbar. Dass es sich bei einem oder mehreren Signalen um Verunreinigungen, beispielweise durch H5FU-Homodimere (hier kommt vor allem die Resonanz bei -152,6 ppm in Frage<sup>[157]</sup>) oder andere Nebenprodukte handelt, konnte u.a. anhand von Vergleichsspektren ausgeschlossen werden. Die verbreiterten Signale und die fehlende bzw. nicht auflösbare Feinstruktur sprechen ebenfalls für polymergebundene Spezies.

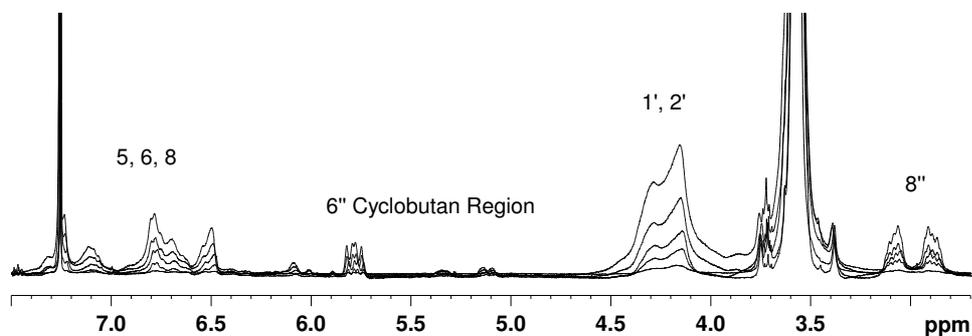


**Abbildung 103.** <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>, <sup>1</sup>H-gekoppelt) von Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC im Basiscopolymer).

Mittels <sup>1</sup>H-NMR-Spektroskopie konnte eine erfolgreiche Wirkstoffimmobilisierung ebenfalls nachgewiesen werden. In Abbildung 104 kann man die veränderten Bindungsverhältnisse im 4-Methylcumarin anhand des Verschwindens der Resonanzen von C11H<sub>3</sub> und C3H nachvollziehen. Beide Protonen erfahren eine Hochfeldverschiebung und werden im Spektrum des Polymer-Wirkstoff-Konjugats von den sehr intensiven Signalen des Polymerrückgrats bzw. im Fall von C3H wahrscheinlich der Methoxyprotonen verdeckt.



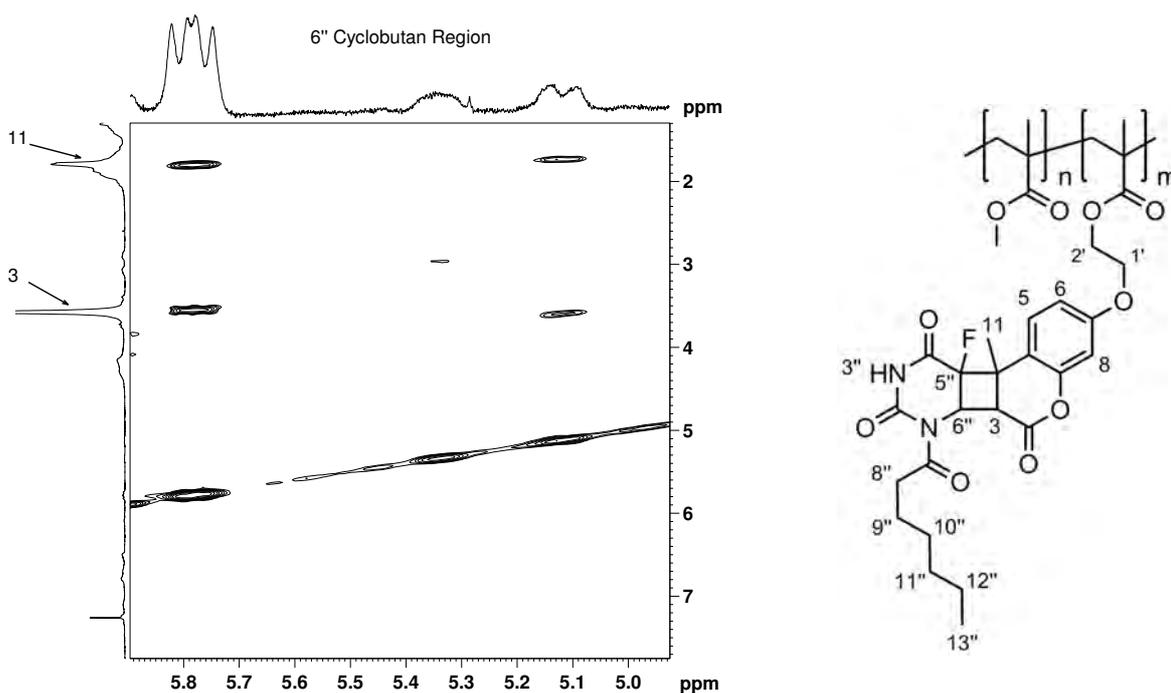
**Abbildung 104.** <sup>1</sup>H-NMR-spektroskopische Analytik von Poly(MMA-co-MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC) vor (unteres Spektrum (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)) und nach (oberes Spektrum (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)) der photochemischen Wirkstoffbeladung. Mit „x“ ist Wasser aus dem deuterierten Lösungsmittel markiert.



**Abbildung 105.** Überlagerte Darstellung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, Ausschnitt: 7,5-2,7 ppm) der Polymer-Wirkstoff-Konjugate in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Copolymeren (MAOEMC-Anteil der Basispolymere 1,1-10,3 mol%).

Die für die Basispolymere beobachtete Aufspaltung der Methoxyprotonenresonanz ist bei den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten nicht mehr festzustellen. Die aromatischen Protonen wurden den verbreiterten Resonanzen zwischen 7,3 und 6,4 ppm zugeordnet. Das im Basispolymer symmetrische, für den Alkylspacer (C1'H<sub>2</sub>, C2'H<sub>2</sub>)

charakteristische Multipllett wurde in Folge der Beladungsreaktion asymmetrisch. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die unterschiedlichen parallel vorliegenden Dimere, selbst noch im Bereich des Alkylspacers, leicht unterschiedliche Einflüsse auf die magnetische Umgebung haben. Ein für die gebundene Wirkstoffvorstufe H5FU charakteristisches Multipllett ist zwischen 3,16 und 2,8 ppm zu finden. Dieses komplizierte Signal kann den Methylenprotonen C8''H<sub>2</sub> zugeordnet werden. Darüber hinaus sind auch zwischen 2 und 0 ppm, dem Bereich für die Protonenresonanzen des Polymerrückgrats, deutliche Veränderungen zu sehen, die ebenfalls auf den Heptansäurerest zurückgeführt werden können. Nicht mit abgebildet wurde die sehr stark verbreiterte Resonanz des N3''H zwischen 9,2 und 8,4 ppm. Die überlagerte Darstellung der <sup>1</sup>H-NMR-Spektren der Polymer-Wirkstoff-Konjugate in Abbildung 105 veranschaulicht die oben beschriebenen charakteristischen Veränderungen in Abhängigkeit von der Zusammensetzung (MAOEMC-Anteil) der zu Grunde liegenden Basisopolymere.



**Abbildung 106.** Ausschnitt aus dem NOESY-Spektrum (Mischzeit: 300 ms) des Polymer-Wirkstoff-Konjugats Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC im Basisopolymere).

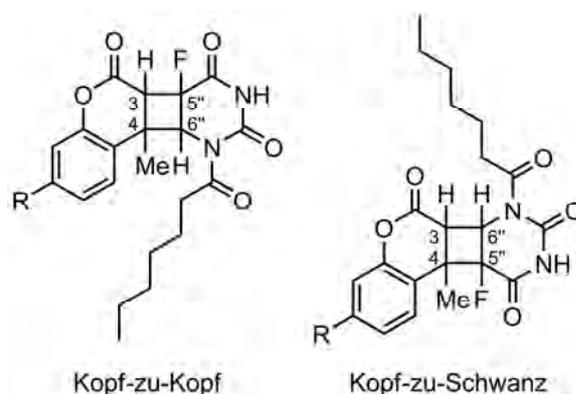
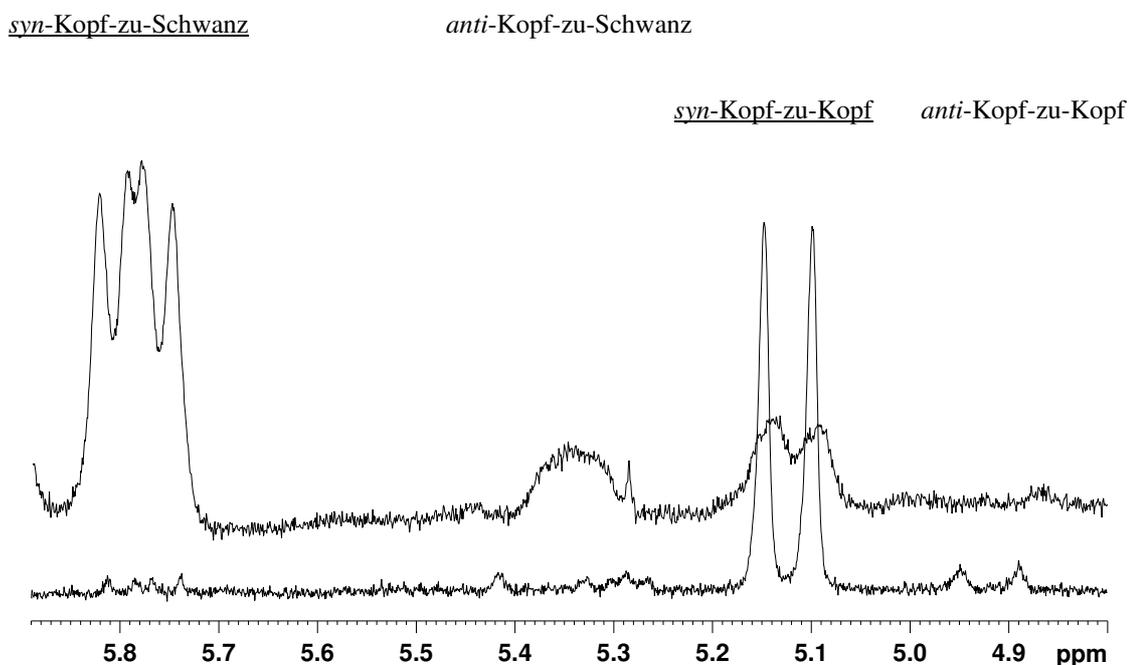


Abbildung 107. Regioisomerie der H5FU/4-Methylcumarin-Heterodimere.

Am interessantesten sind aber die im oberen NMR-Spektrum vergrößert dargestellten Multipletts. Es handelt sich hier um die Region, in der die Resonanzen des C<sub>4</sub>-Protons C6''H erwartet werden. Mit 5,79 ppm am weitesten tieffeldverschoben liegt ein Doppeldublett. Es konnten zwei Kopplungskonstanten ermittelt werden ( ${}^3J \approx 18$  Hz und  ${}^3J \approx 12$  Hz). Diese Signalaufspaltung ist mit einem Kopf-zu-Schwanz-Regioisomer vereinbar. Ein Blick in das NOESY-Spektrum in Abbildung 106 zeigt, dass auch für dieses Proton eine direkte Wechselwirkung mit C3H und C11H<sub>3</sub> besteht. Folgt man der Argumentation bei der Analyse der Dimerstruktur des dominierenden Heterodimeren in H5FU::MeCumPMMA (vgl. Abschnitt 5.3.2.1), so ist das Vorhandensein dieser direkten Kopplungen nur mit der *syn*-Kopf-zu-Schwanz-Anordnung vereinbar. Anhand der Integralgröße wurde dieses Signal im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum der Resonanz bei  $\delta = -152,6$  ppm zugeordnet. Das am stärksten hochfeldverschobene Signal kann als Dublett ( $\delta = 5,12$  ppm,  ${}^3J \approx 19$  Hz) interpretiert werden. Diese Multiplizität wurde für ein Kopf-zu-Kopf-Regioisomer erwartet. Im <sup>19</sup>F-NMR-Spektrum ist die entsprechende C5''F Resonanz bei ca. -138 ppm zu finden. Auf Grund der ähnlichen, fast identischen chemischen Verschiebungen in den <sup>1</sup>H- und <sup>19</sup>F-NMR-Spektren liegt die Vermutung nahe, dass das Hauptprodukt der H5FU::MeCumPMMA Synthese (vgl. Abschnitt 5.3.2) und das hier vorliegende Dimer die gleiche Regio- und Stereoisomerie aufweisen (*syn*-Kopf-zu-Kopf). Dafür spricht auch das NOESY-Spektrum. Das breite, unstrukturierte Signal um  $\delta = 5,34$  ppm wurde dem dritten auftretenden Isomer (<sup>19</sup>F-NMR-Spektrum,  $\delta = -144,9$  ppm) zugeordnet. War die bisherige Zuordnung der Resonanzen korrekt, kann es sich nach dem Ausschlussverfahren nur um das *anti*-Kopf-zu-Schwanz-Isomer handeln. Die Identifikation der *syn*-Kopf-zu-Kopf- bzw. *syn*-Kopf-zu-Schwanz-Isomere konnte

anhand der NMR-spektroskopischen Daten mit hoher Sicherheit erfolgen. Der Zuordnung der beiden verbleibenden Isomere widersprechen die vorliegenden Daten nicht, allerdings ist die Datenlage hier wesentlich unsicherer und beruht hauptsächlich auf der Auswertung/Interpretation von 1D-Spektren.

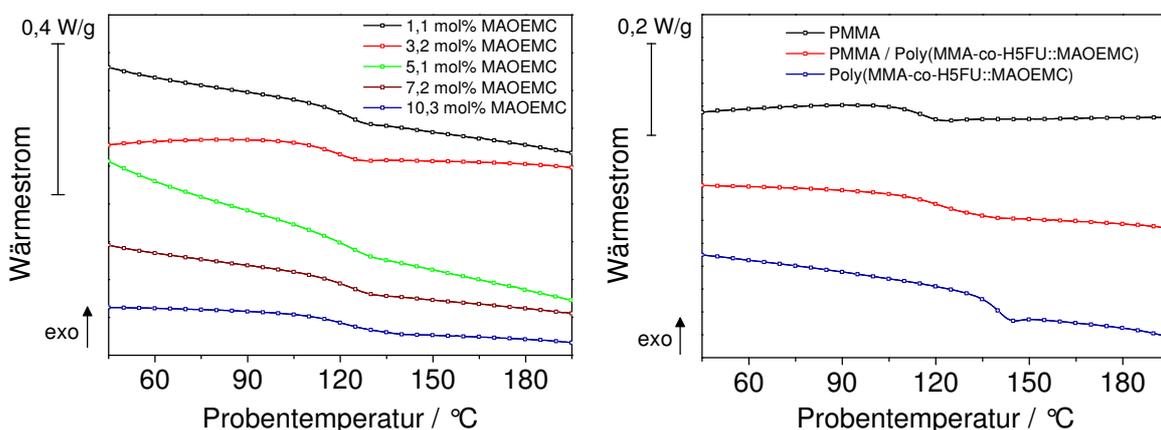


**Abbildung 108.** Vergleichende Darstellung der C6'H bzw. C6''H Cyclobutan Region der Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPMMA (unten) und Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (oben). Unterstrichen sind die Zuordnungen, die mit hoher Sicherheit anhand der vorliegenden NMR-spektroskopischen Daten getroffen werden konnten. Den übrigen Signalzuordnungen (*anti*-Isomere) widersprechen die NMR-Daten nicht, die Datenlage ist jedoch unsicherer.

Festzuhalten bleibt, dass bei der photochemischen Wirkstoffbeladung der 4-Methylcumarin-Linker der Copolymere Poly(MMA-co-MAOEMC) eine gänzlich andere Isomerenverteilung beobachtet wurde als bei der Beladung der endständig monofunktionalisierten Basispolymere. Als mögliche Ursache kommt die unterschiedliche Substituierung an Position 7 des 4-Methylcumarin-Linkers und die daraus resultierenden unterschiedlichen elektronischen Strukturen in Frage. Im Fall des Copolymeren waren die Linker über einen Aryl-Alkyl-Ether mit dem Rückgrat verbunden. Im Unterschied dazu erfolgte die Anbindung in MeCumPMMA über eine Estergruppe.

## 5.3.5.2 Mischbarkeit und Filmbildungseigenschaften

Die Mischbarkeit mit einem Matrixpolymer war neben den Filmbildungseigenschaften der Polymer-Wirkstoff-Konjugate ein weiterer Punkt, der mit Blick auf die Herstellung von Intraokularlinsenvorstufen von sehr großem Interesse war. Wie in Abschnitt 5.4 gezeigt wird erfolgte die Herstellung der Intraokularlinsenvorläufer mittels Flachkammerpolymerisation. Dazu wird das Polymer-Wirkstoff-Konjugat in einem Monomer bzw. einer Monomermischung gelöst und in eine Form überführt. Anschließend wird die Monomer/Polymer-Mischung auspolymerisiert. Nur wenn die Komponenten (Matrixmaterial und Polymer-Wirkstoff-Konjugat) miteinander verträglich sind und eine homogene Mischung bilden, können optisch transparente Intraokularlinsenvorläufer hergestellt werden.



**Abbildung 109.** Thermische Analytik (Differentialkalorimetrie, 2. Aufheizkurve ist jeweils abgebildet) von Polymermischungen PMMA/Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (Massenverhältnis 50/50) in Abhängigkeit vom MAOEMC-Anteil im zu Grunde liegenden Basiscopolymer (links). Thermische Analytik (Differentialkalorimetrie, 2. Aufheizkurve ist jeweils abgebildet) der Polymermischung PMMA/Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC im Basiscopolymer) sowie die reinen Komponenten PMMA und Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) dieser Mischung (rechts).

Zur Herstellung der Polymermischungen wurde das jeweilige Polymer-Wirkstoff-Konjugat (50 Gew.-%) zusammen mit dem potentiellen Matrixmaterial PMMA (50 Gew.-%) in Dichlormethan (20 Gew.-% Polymer) gelöst. Auf einem Glassubstrat wurde aus der Lösung ein Polymerfilm hergestellt (Dicke: 0,1-0,2 mm). Dieser wurde nach Lufttrocknung vom Substrat abgelöst, und bei 50 °C unter Vakuum von eventuellen Lösemittelrückständen befreit. Alle Filme wurden anschließend visuell

und thermoanalytisch untersucht. In Abbildung 109 sind die Aufheizkurven der Polymermischungen abgebildet. Es ist jeweils nur ein Glasübergangspunkt erkennbar. Die jeweils ermittelte Übergangstemperatur liegt zwischen der, der reinen Komponenten. Man beobachtet jeweils einen Mischglaspunkt was typisch für eine homogene Polymermischung ist.<sup>[176]</sup>



**Abbildung 110.** Aus Lösung hergestellte Filme der Polymer-Wirkstoff-Konjugate (50 Gew.-%) und PMMA (50 Gew.-%). Der Film mit dem Zusatz „rein“ besteht ausschließlich aus dem entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugat.

Die visuelle Betrachtung der präparierten Filme bestätigte weitestgehend die Ergebnisse der thermischen Analytik. Nur die Versuche aus der Polymermischung basierend auf dem Polymer-Wirkstoff-Konjugat mit dem höchsten Linkeranteil einen transparenten, trübungsfreien Film herzustellen schlugen fehl. Es wurde immer eine leichte Trübung des gesamten Films festgestellt. Ob die Ursache dafür eine Unverträglichkeit der Komponenten ist oder ob durch Veränderung der Filmherstellung ein besseres Ergebnis erzielt werden kann, konnte nicht ermittelt werden. Die thermische Analyse erbrachte keine Hinweise auf eine Unverträglichkeit

der Mischung. Da alle Filme identisch hergestellt wurden, könnte dies aber dennoch auf eine ungünstige Veränderung der Thermodynamik der Polymermischung und eine daraus resultierende Phasenseparation hindeuten. In den meisten Fällen ist die Mischungswärme eines Polymer-Polymer-Paares endotherm, so dass nur ein großer Entropiegewinn zur Ausbildung einer homogenen, einphasigen Mischung beitragen kann. Bei Polymermischungen ist dieser Beitrag aber erheblich kleiner als zum Beispiel beim Mischen zweier Flüssigkeiten oder beim Lösen eines Polymeren in einem Lösungsmittel.<sup>[175]</sup> Hughes und Britt kombinierten beispielsweise eine Reihe von Poly(meth)acrylaten (nicht-ionisch) miteinander und stellten unter den gewählten experimentellen Bedingungen Unmischbarkeit der untersuchten Paare fest.<sup>[177]</sup> In dem hier vorliegenden System wurde der Anteil des Comonomeren MAOEMC von 1 mol% auf über 10 mol% gesteigert. Die polymeranaloge Photochemie führte zu weiteren strukturellen Veränderungen durch die Bildung von Hetero- und Homodimeren. Eine sich einstellende Unverträglichkeit mit zunehmendem Anteil des Comonomeren wäre daher nicht überraschend. Eine Voraussage des Mischungsverhaltens fällt aber schwer, da z.B. nicht bekannt ist, in wie weit spezielle Wechselwirkungen (z.B. Wasserstoffbrückenbildung nach Immobilisierung des Wirkstoffs) das Mischungsverhalten beeinflussen.

Auch aus dem *reinen* Polymer-Wirkstoff-Konjugat mit 5 mol% MAOEMC im Basiscopolymer konnte ein transparenter, spröder aber nicht brüchiger Film aus Lösung hergestellt werden (Dicke: ca. 0,1 mm). Dies ist ein entscheidender Unterschied zu den endständig monofunktionalisierten Polymeren H5FU::MeCumPMMA. Um diese Materialien zu einem Film verarbeiten zu können, mussten sie in eine Matrix aus einem hochmolekularen Polymer wie PMMA eingebettet werden. Polymer-Wirkstoff-Konjugate mit MAOC als cumarin-funktionalisiertem Monomer und MMA<sup>[74]</sup> aber auch BMA<sup>[124]</sup> als Comonomer und MAOC-Anteilen  $\geq 9,1$  mol% konnten ebenfalls nur als Polymermischung (beispielsweise mit PMMA) zu nicht brüchigen Filmen verarbeitet werden.

### 5.3.6 Wirkstofffreisetzung aus Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC)

Die Wirkstofffreisetzung in Lösung sollte einen Vergleich der fünf unterschiedlich dicht funktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugate (CS090423-P311 bis P315) untereinander, bezüglich der UV-induziert freisetzbaren Wirkstoffmenge, möglich machen. Untersuchungen dieser Art an polymeranalog, photochemisch synthetisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten auf Basis von multifunktionalisierten Copolymeren wurden bisher im Rahmen des Projektes nicht durchgeführt. Die Konzentrationen der zu bestrahlenden Polymerlösungen wurden so eingestellt, dass vergleichbare Linkerkonzentrationen in den Lösungen vorlagen. Dies war nur näherungsweise möglich, da die tatsächliche Zusammensetzung der Polymer-Wirkstoff-Konjugate nach der photochemischen Wirkstoffbeladung nicht bekannt war. Darüber hinaus wurde der immobilisierte Wirkstoff bei der Berechnung nicht berücksichtigt, was den Elementaranalyseergebnissen nach zu urteilen zu Fehlern zwischen 2 und 10 % bei der Einwaage führte. Die Elementaranalyse sollte sich prinzipiell sehr gut zur Quantifizierung der immobilisierten Wirkstoffmenge eignen. Vor allem bei den niedrigen Funktionalisierungsgraden gab es jedoch erhebliche Probleme mit der Reproduzierbarkeit der Ergebnisse, sodass im Folgenden von einer quantitativen Auswertung der Elementaranalyseergebnisse abgesehen wurde.

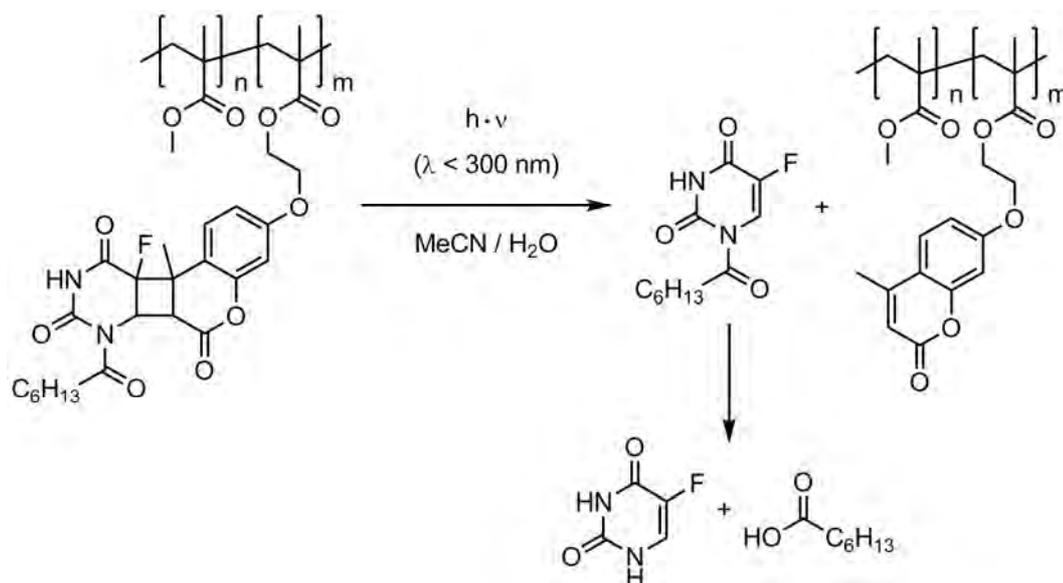
Beispielrechnung – Auswertung der Elementaranalyseergebnisse:

Der Stickstoffgehalt von Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (10,3 mol% MAOEMC im Basiscopolymer) wurde auf 1,13 Gew.-% bestimmt. Bei einer Polymerkonzentration von 154,8 mg/L kann die Masse an enthaltendem H5FU wie folgt berechnet werden:

$$m(\text{H5FU}) = \frac{m_{\text{Polymer}} \cdot w_N}{2 \cdot M_N} \cdot M_{\text{H5FU}} = \frac{0,1548 \text{ g} \cdot 0,0113}{2 \cdot 14,007 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}} \cdot 242,25 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$$

$$= 0,0151 \text{ g}$$

$m$  = Masse;  $M$  = Molmasse von Stickstoff bzw. H5FU;  $w$  = Gewichtsanteil; Der Faktor  $\frac{1}{2}$  berücksichtigt, dass pro Wirkstoffmolekül 2 Äq. Stickstoff enthalten sind. Der Massenanteil von H5FU am Polymer-Wirkstoff-Konjugat beträgt somit  $\frac{0,0151 \text{ g}}{0,1548 \text{ g}} \cdot 100 = 9,8 \%$ .



**Abbildung 111.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC).

Die Freisetzung erfolgte ausschließlich durch kurzwellige UV-Strahlung (1PA,  $\lambda = 266$  nm, Abbildung 111). Es wurden jeweils 3 mL der Polymerlösung in einer Quarzglaszuvette unter ständigem Rühren bestrahlt bis UV/Vis-spektroskopisch keine bzw. nur noch eine vernachlässigbare Absorptionsänderung ( $\lambda_{\text{max}} = 318$  nm) auf Grund der Regeneration von 4-Methylcumarin-Linkern feststellbar war. Als Lösungsmittel wurde eine Mischung aus Acetonitril und Wasser 10 : 1 verwendet. Mit dem Wechsel auf dieses Lösungsmittelgemisch konnte die Hydrolyse der Wirkstoffvorstufe H5FU zu 5FU vor der HPLC-analytischen Quantifizierung der freigesetzten Wirkstoffmenge erreicht werden. Um eine vollständige Hydrolyse zu gewährleisten wurden alle Proben 4 Tage unter Lichtausschluss in dicht verschlossenen Probenbehältern aufbewahrt. Eine Fehlerquelle, bei der HPLC-analytischen direkten Detektion von H5FU war bisher die Hydrolyse der Vorstufe auf der Trennsäule durch das wässrige Laufmittel. Diese Problematik wurde durch die Umwandlung von H5FU in 5FU vor der Messung ausgeschaltet.

Eine mögliche Fehlerquelle der hier verwendeten experimentellen Bedingungen wurde allerdings im Rahmen der in Abschnitt 4 aufgeführten, eingehenden Literaturrecherche identifiziert. Der Zusatz von Wasser kann den Ergebnissen von Duschinsky et al. nach zu urteilen auch zu einer unerwünschten Nebenreaktion führen.<sup>[164]</sup> Während kurzwelliger UV-Bestrahlung kann es demnach in Gegenwart von Wasser zu einer

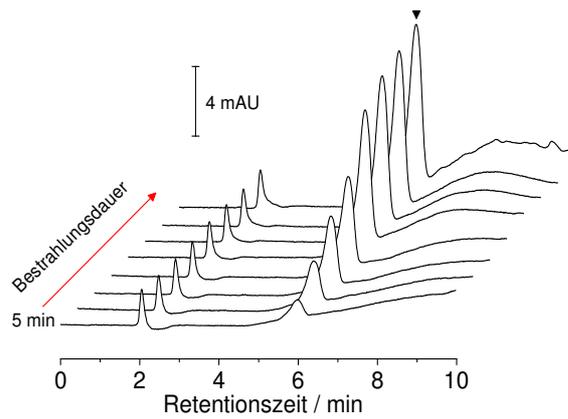
Umwandlung von 5-Fluoruracil in 5-Fluor-6-hydroxyhydrouracil kommen. Die folgenden HPLC-Freisetzungskurven geben zwar keinen Anlass eine solche photochemische Transformation zu vermuten – dennoch erscheint es sinnvoll dies bei zukünftigen Arbeiten und als mögliche Fehlerquelle bei den folgenden Freisetzungsforschungen zu berücksichtigen.

Die Trennsäule wurde von einem C18 Material auf eine stationäre Phase aus porösem Graphit-Kohlenstoff umgestellt. Dieses Material eignete sich wesentlich besser für die Trennung von polaren Molekülen wie z.B. 5FU. Die Umrüstung wurde aber vor allem wegen der in 6.2.2 diskutierten Wirkstofffreisetzung aus den hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugaten vorgenommen. In Tabelle 13 sind die Polymerkonzentrationen und die innerhalb der Bestrahlungsdauer freigesetzte Wirkstoffmenge pro 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat zusammengefasst. Zur Auswertung wurde jeweils der höchste gemessene Wert herangezogen und gerundet.

**Tabelle 13.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (in Acetonitril/Wasser 10 : 1,  $\lambda = 266$  nm). Angegeben ist die innerhalb der Bestrahlungsdauer freigesetzte und HPLC-analytisch detektierte Wirkstoffmenge an 5FU pro 1 mg Polymer.

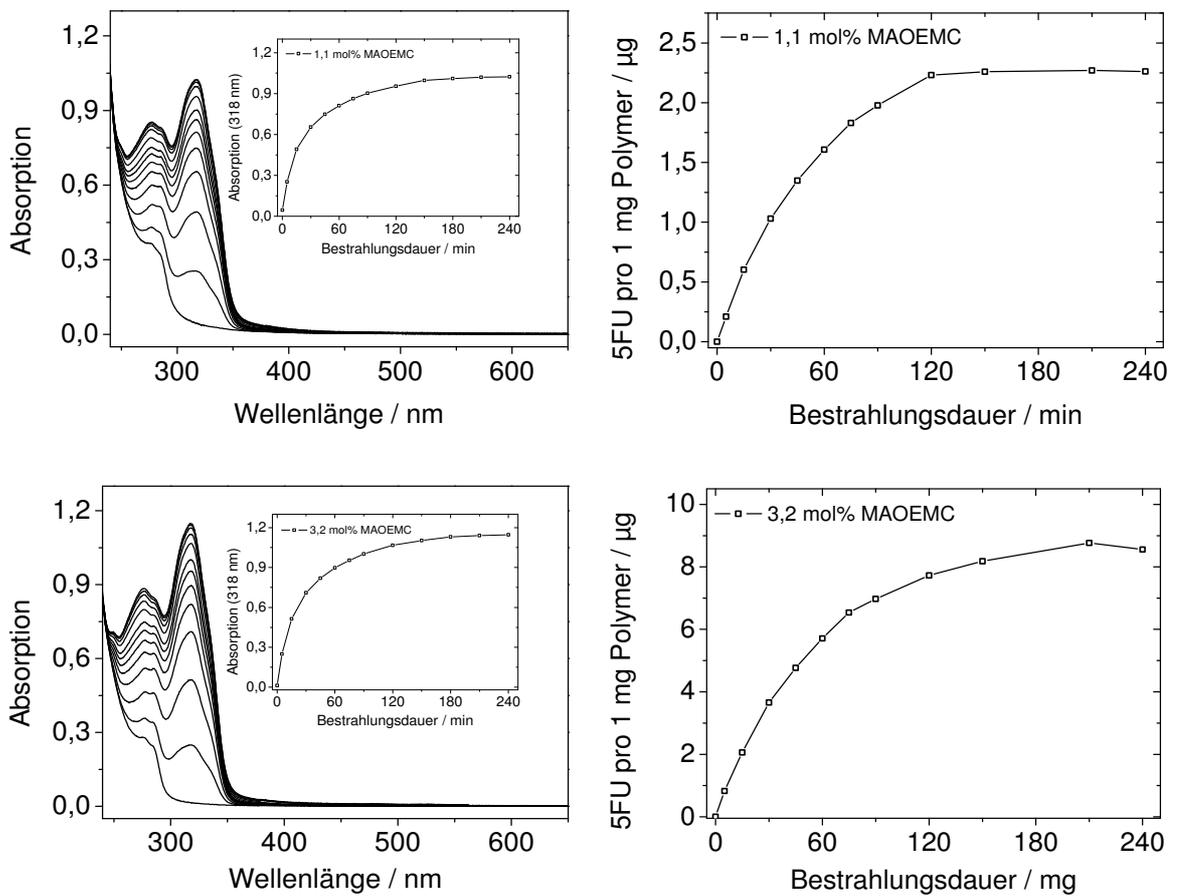
Linkeranteil im Basiscopolymer / mol%	$c_{\text{Polymer}} /$ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	5FU pro 1 mg Polymer / $\mu\text{g}$
1,1	1226,0	2,2
3,2	449,2	8,8
5,1	285,6	13,9
7,2	212,3	17,2
10,3	154,8	22,2

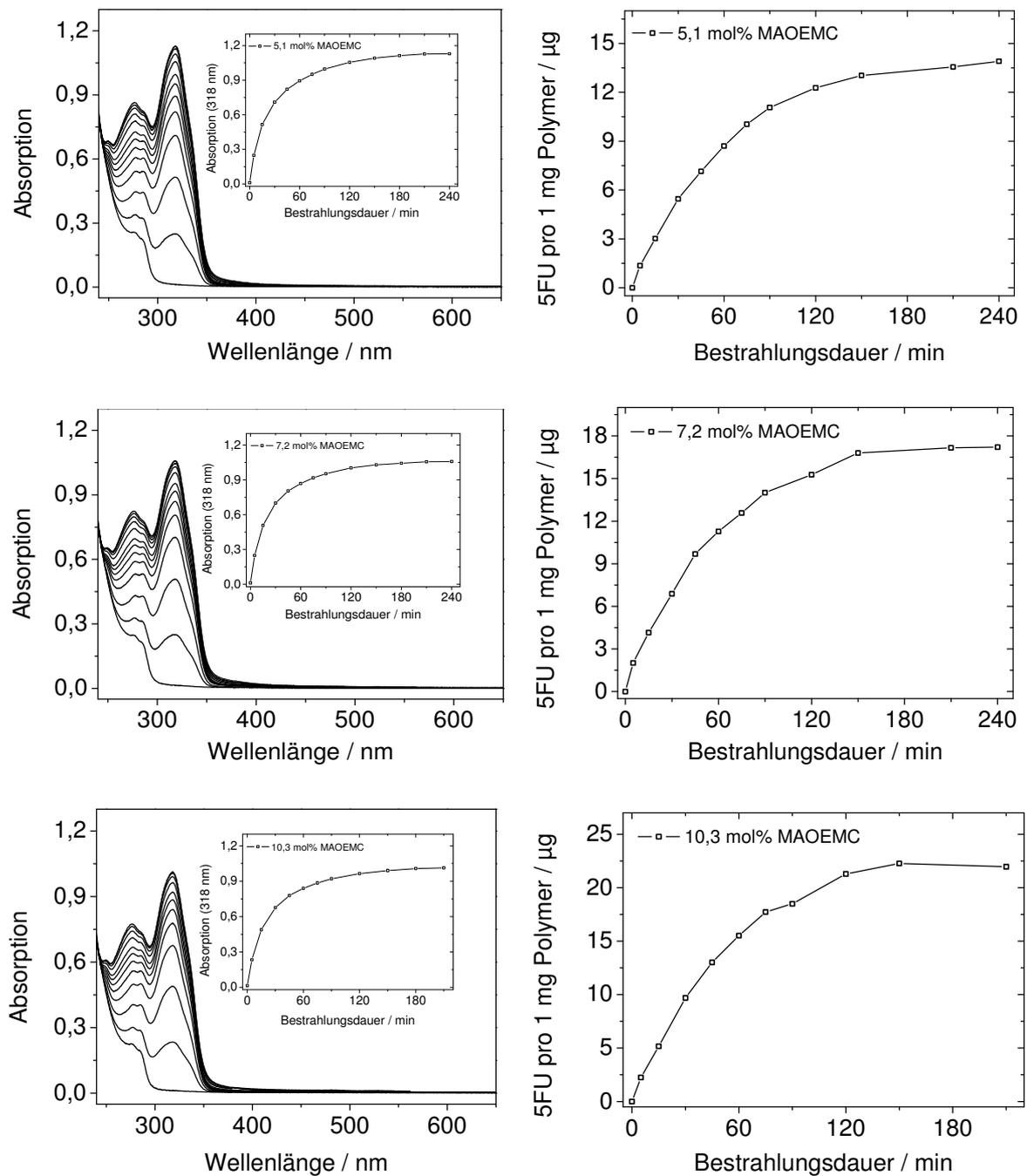
Abbildung 112 zeigt exemplarisch die HPLC-analytische Messreihe der Freisetzung aus dem Polymer-Wirkstoff-Konjugat mit dem höchsten Linkeranteil.



**Abbildung 112.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC). Exemplarische HPLC-Elugramme (1PA an Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) mit 10,3 mol% MAOEMC im Basiscopolymer) in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer. Schwarze Markierung: 5FU.

In der folgenden Zusammenstellung (Abbildung 113) sind die Ergebnisse der UV/Vis-spektroskopischen sowie die der HPLC Analytik abgebildet.



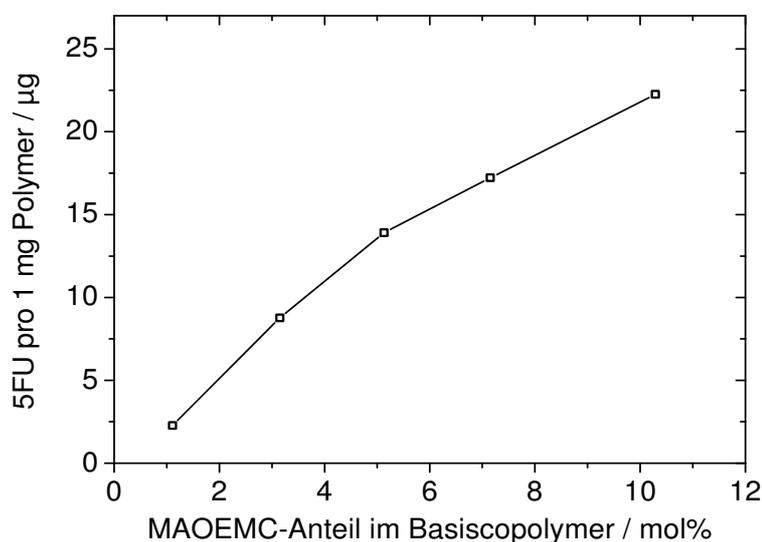


**Abbildung 113.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) (in Acetonitril/Wasser 10 : 1,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ , die Polymerkonzentrationen können Tabelle 13 entnommen werden). Links: Zeitlicher Verlauf der Regeneration an nicht dimerisierten 4-Methylcumarin-Linkern (UV/Vis-spektroskopische Analytik). Rechts: Zeitlicher Verlauf der Wirkstofffreisetzung bezogen auf 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat (HPLC-Analytik).

Wie erwartet stieg mit dem Linkeranteil im Copolymer auch die Menge an freigesetztem Wirkstoff im Rahmen dieser Versuchsreihe (vgl. Abbildung 114). Für

das am höchsten funktionalisierte Copolymer konnten pro Milligramm des eingesetzten Materials nach Hydrolyse 22,2  $\mu\text{g}$  5FU im Verlauf der Bestrahlung und unter den gewählten Reaktionsbedingungen zurückgewonnen werden.

Ein Vergleich mit den Freisetzungsergebnissen, die für das monofunktionalisierte Polymer-Wirkstoff-Konjugat erhalten wurden, ist schwierig, da die Experimente nicht unter identischen Versuchsbedingungen durchgeführt wurden (Lösungsmittel, HPLC-Setup und die Konzentrationen der Lösungen waren verschieden). Der Schluss, dass mit Hilfe der Copolymere, in Abhängigkeit von deren Zusammensetzung, eine deutliche Steigerung der pro Milligramm Polymer immobilisierten Wirkstoffmenge erreicht werden konnte, ist nach den vorliegenden Daten aber sicherlich zulässig. Vor dem Hintergrund der vorhandenen Verträglichkeit der hier vorgestellten Copolymere mit einem Matrixmaterial wie PMMA (zumindest bis zu einem MAOEMC-Anteil von 7,2 mol% im Basispolymer) könnten diese neuen multifunktionalen Polymer-Wirkstoff-Konjugate die Lücke zwischen den in Abschnitt 5.1 diskutierten monofunktionalisierten und den von Kreiling<sup>[74]</sup> und Härtner<sup>[124]</sup> untersuchten Systemen mit Funktionalisierungsgraden der Basispolymere  $\geq 9,1$  mol% schließen und dabei eine Synthese von Linsenvorläufern, beispielsweise durch Flachkammerpolymerisation, ermöglichen.



**Abbildung 114.** Mittels Ein-Photonen-induzierter Wirkstofffreisetzung freigesetztes und HPLC-analytisch nachgewiesenes 5FU, bezogen auf 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat in Abhängigkeit des 4-Methylcumarin-Linkeranteils der zu Grunde liegenden Basispolymere.

## 5.4 Intraokularlinsenvorläufer

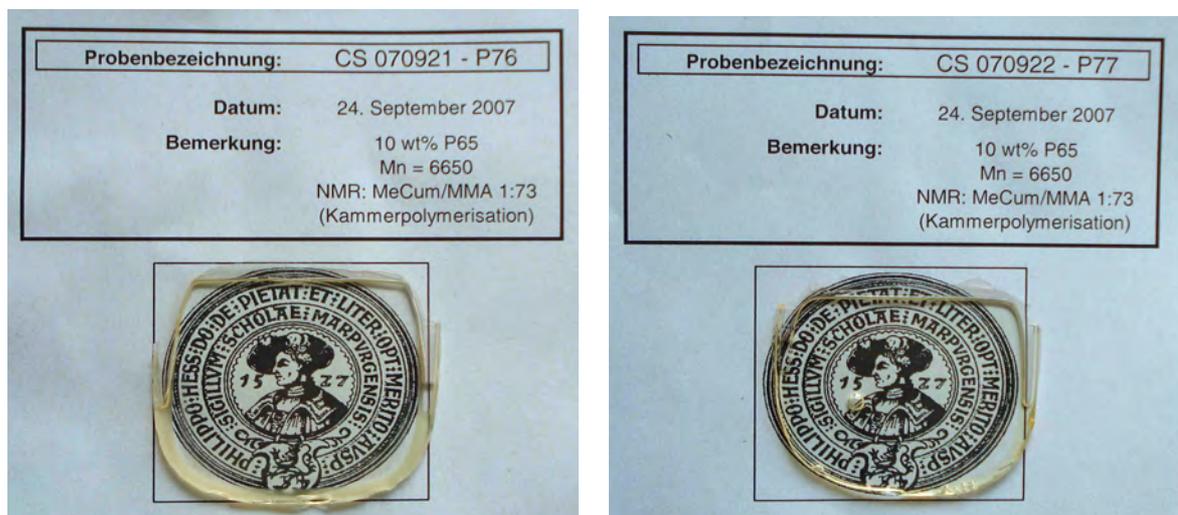
Die grundlegende Neugestaltung der Basispolymere von hochfunktionalisierten Copolymeren zu monofunktionalisierten Polymeren, aber auch die Synthese der statistischen Basiscopolymeren mit Linkeranteilen  $\leq 10$  mol% unter Verwendung des neuen 4-Methylcumarin-funktionalisierten Monomeren sollte die Synthese homogener, optisch transparenter Linsenvorläufer ermöglichen. Dies war bisher nicht möglich. Im Folgenden wird die Herstellung von Intraokularlinsenvorläufern unter Verwendung des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPMMA diskutiert. Auf Grund des niedrigen Molekulargewichts musste dieses Polymer in Kombination mit einem hochmolekularen Matrixmaterial verarbeitet werden um überhaupt die notwendige mechanische Stabilität für eine anschließende spanabhebende Bearbeitung realisieren zu können. Als Matrixmaterial wurde PMMA verwendet, ein Polymer, das schon seit den Anfängen der implantationsmedizinischen Behandlung von Grauem Star als Linsenmaterial eingesetzt wurde und lange Zeit den Goldstandard darstellte.<sup>[178, 179]</sup>

### 5.4.1 Synthese hydrophober, nicht-faltbarer Linsenvorläufer

Intraokularlinsenvorläufer sind Polymerplatten oder -ronden, die spanabhebend zu einer Intraokularlinse verarbeitet werden können. Eine von unserem Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* beispielhaft zur Verfügung gestellte Ronde, die allerdings zur Herstellung hydrophiler Intraokularlinsen auf der Basis von PHEMA verwendet wurde, hatte einen Durchmesser von knapp 16 mm und eine Dicke von 3,1 mm. Dies zeigt, dass es sich um Halbzeuge handelt, die sich deutlich von einem dünnen Polymerfilm unterscheiden. Eine Herstellung aus Lösung war somit nicht sinnvoll und ist mit Blick auf industrielle Fertigungsprozesse, die möglichst eine Vermeidung von organischen Lösungsmitteln anstreben, nicht zeitgemäß.

Die technischen Verfahren zur Herstellung von PMMA-Halbzeugen durch Substanzpolymerisation sind vielfältig. Neben dem Doppelbandverfahren und der Schleuderpolymerisation hat auch immer noch die (Flach-)Kammerpolymerisation eine Bedeutung und ermöglicht die Herstellung von optisch hochwertigen Polymerscheiben. Bei diesem Verfahren wird die Substanzpolymerisation zwischen zwei Glasscheiben, die durch eine Dichtschnur abgedichtet und auf Abstand gehalten

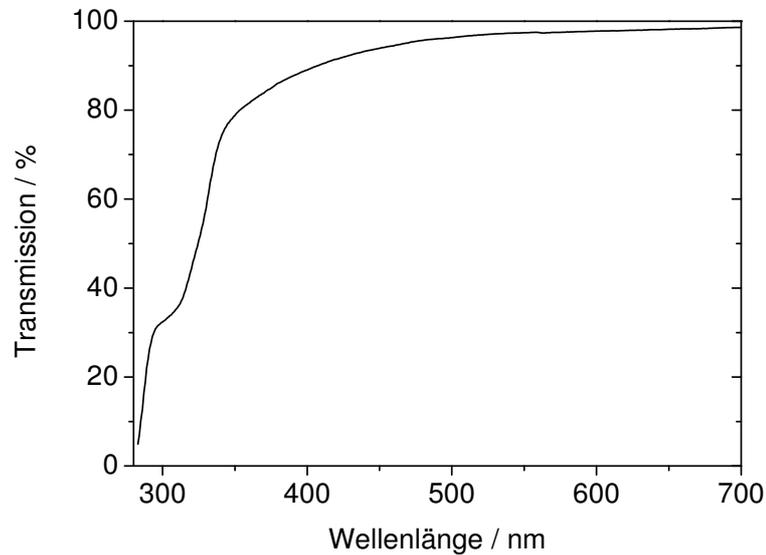
werden, durchgeführt. Die in Abbildung 115 gezeigten Testplatten (CS070921-P76 und CS070922-P77) wurden in einer solchen Flachkammer hergestellt. Im ersten Schritt wurde dazu eine viskose Präpolymerlösung hergestellt. Dazu wurde das Polymer-Wirkstoff-Konjugat in entstabilisiertem MMA gelöst (10 Gew.-% H5FU::MeCumPMMA in MMA). Diese Monomer/Polymer-Lösung wurde mit 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) versetzt und nach Sättigen mit Argon vorpolymerisiert. Vor diesem Schritt konnte bei Bedarf die Lösung durch Filtration von Schwebeteilchen befreit werden (bei kleinen Laboransätzen reichte hierfür ein Spritzenfilter). Das Präpolymer konnte unter Kühlung problemlos, auch für längere Zeit aufbewahrt werden. Anschließend wurde das Präpolymer (Konsistenz von flüssigem Honig) erneut mit AIBN versetzt und in die vorbereitete Flachkammer überführt. Dort wurde es dann in zwei Stufen auspolymerisiert. In der ersten Stufe wurde die Lösung bei relativ niedrigen Temperaturen ( $T = 50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) verfestigt, bevor in der zweiten Stufe die Polymerisation bei  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  vervollständigt wurde. Die Platten ließen sich im Anschluss an die Polymerisation problemlos von den Glasscheiben ablösen.



**Abbildung 115.** Hydrophobe, nicht-faltbare Intraokularlinsenvorläufer auf PMMA-Basis. Hergestellt in der Flachkammer. Die Abmessungen der Testplatte (rechts) waren ca. 35 mm × 25 mm × 2,6 mm.

Probleme bereitete der Flachkammeraufbau bei der Abdichtung im Einfüllbereich und dem resultierenden Monomerverlust während der Polymerisation. Dies hat bei Homopolymerisationen keine Auswirkung auf die Zusammensetzung, führte aber bei der Linsenvorläufersynthese zu einer Anreicherung an Polymer-Wirkstoff-Konjugat.

Bei den oben abgebildeten Vorläufern handelt es sich um Prototypen, eine Modifizierung der Flachkammer ist aber notwendig, wenn Kammerpolymerisate genau definierter Zusammensetzung reproduzierbar synthetisiert werden müssen: Anstatt einer Silikon-Dichtschnur sollte die Verwendung einer komprimierbaren Dichtmatte mit einer entsprechenden Aussparung, in der die Polymerisation durchgeführt wird, den Monomerverlust minimieren. Eine elegante Alternative zur thermischen stellt auch die Photopolymerisation dar. Auch auf diese Weise sollten sich Monomerverluste vermeiden bzw. minimieren lassen. In Abschnitt 6.3.2 wird bei der Synthese der hydrophilen Linsenvorläufer eine andere Form der Substanzpolymerisation diskutiert, die einen Monomerverlust vollständig verhindern konnte.



**Abbildung 116.** UV/Vis-Transmissionsspektrum eines hydrophoben, in der Flachkammer synthetisierten Intraokularlinsenvorläufers auf PMMA-Basis (CS070922-P77). Das Spektrum wurde rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm normiert.

**Tabelle 14.** Optische Eigenschaften eines nicht-faltbaren, hydrophoben Linsenvorläufers (CS070922-P77). Die Transmissionswerte wurden rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm angepasst.

$T_{300 \text{ nm}} / \%$	$T_{400 \text{ nm}} / \%$	$T_{500 \text{ nm}} / \%$	$T_{700 \text{ nm}} / \%$
32,4	89,0	96,3	98,6

Die UV-Absorption ist ab  $\lambda \approx 280 \text{ nm}$  im Rahmen der Messgenauigkeit vollständig.

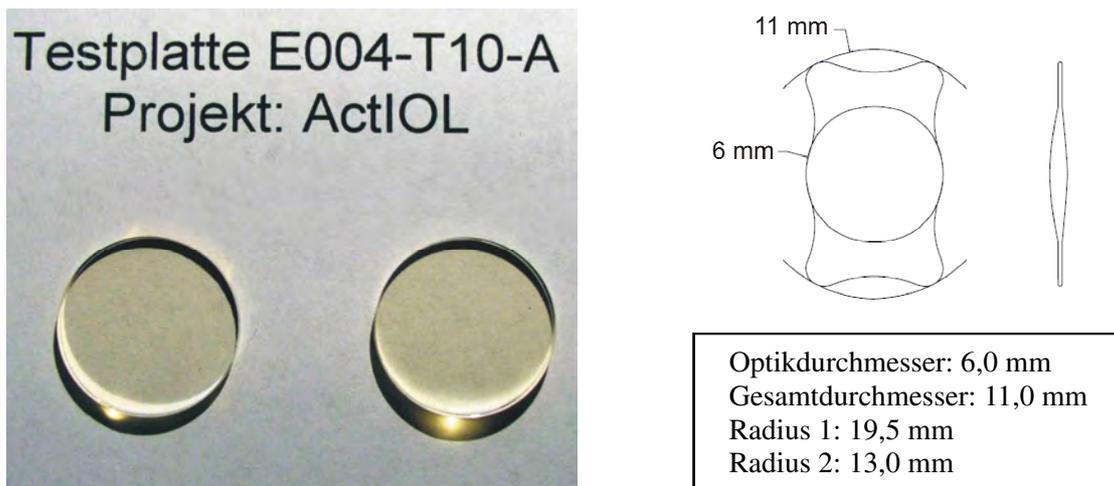
Das oben abgebildete UV/Vis-Transmissionsspektrum (Abbildung 116, vgl. auch Tabelle 14) zeigt oberhalb von 300 nm eine charakteristische Schulter, die bei allen synthetisierten Polymerplatten je nach Anteil des Polymer-Wirkstoff-Konjugats mehr oder weniger stark ausgeprägt war. Sie lässt sich hauptsächlich auf nach der photochemischen Wirkstoffbeladung noch vorhandene freie 4-Methylcumarin-Linker zurückführen. Die Transparenz des Materials erreicht bei 400 nm knapp 90 % und bei der Wellenlänge von 500 nm liegt die Transmission bei 96 %, einem sehr guten Wert. Da in den Materialien noch kein zusätzlicher UV-Absorber eingesetzt wurde, ist die UV-Absorption erst bei Wellenlängen  $\lambda \leq 280$  nm vollständig.

Auch der visuelle Eindruck bestätigte die gute Homogenität und Transparenz der Testplatten. Lediglich eine Blase hatte sich während der zweiten Phase der Polymerisation (bei höherer Temperatur) in einer der Platten gebildet. Wie bereits zuvor erwähnt, führte das Einbringen des Polymer-Wirkstoff-Konjugats zu einer leicht gelblichen Färbung des Materials.

Die Linsenvorläufer wurden anschließend dem Industriepartner DSO zur spanabhebenden Bearbeitung überlassen.

### 5.4.2 Hydrophobe, nicht-faltbare Intraokularlinsen<sup>3</sup>

Aus den Intraokularlinsenvorläufern wurden einteilige „Schiffchenlinsen“ mit großen Plattenhaptiken hergestellt. Dazu wurden im ersten Schritt Ronden gefräst, die anschließend auf den zur Weiterverarbeitung notwendigen Durchmesser gedreht wurden (Abbildung 117).

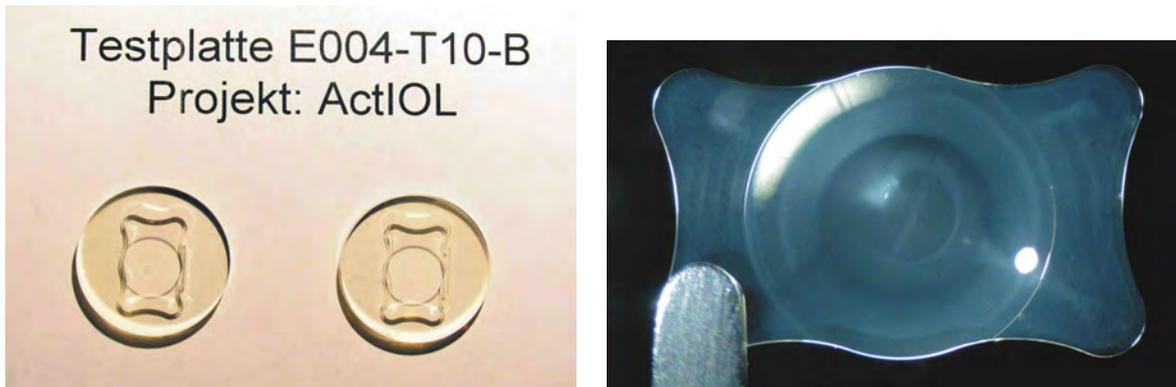


**Abbildung 117.** Ausgefräste und auf Durchmesser gedrehte Ronden (links). Skizze der „Schiffchenlinse“ (rechts).

Anschließend wurde der Radius der ersten Seite geschnitten und die Kontur der Linse in die Ronde gefräst (Abbildung 118, links). Die Standzeit der verwendeten Drehmeißel war verglichen mit der Bearbeitung herkömmlicher PMMA-Materialien verringert. Dies könnte auf eine höhere Materialhärte hinweisen.

Die zweite Seite der Linsenoberfläche wurde nach Fixieren der Halbprodukte auf Pinolen bearbeitet. Das Wachs welches dazu verwendet wurde, wurde anschließend in Benzinbädern unterschiedlicher Reinheit entfernt. Die Politur der Linsen, das so genannte Rommeln, erfolgte abschließend unter den gleichen Bedingungen, die auch für Standard-PMMA-Linsen gewählt werden.

<sup>3</sup> Die spanabhebende Bearbeitung der Testplatten wurde durch den Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen GmbH* (DSO, Sankt Augustin) durchgeführt. Die Abbildungen und Fotografien in diesem Abschnitt wurden ebenfalls von DSO zur Verfügung gestellt und nach Bearbeitung übernommen.



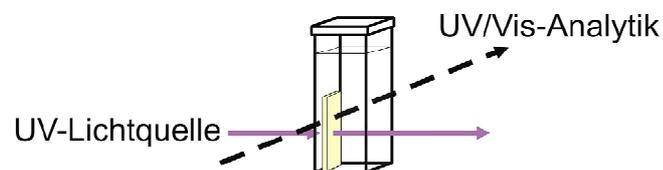
**Abbildung 118.** Ronden mit geschnittenem Radius der ersten Seite und gefräster Linsenkontur (links). Aufnahme der polierten Linse (rechts).

Die gemessene Stärke der Linsen (Abbildung 118, rechts) betrug jeweils 20,5 dpt. Daraus ergab sich rechnerisch ein Brechungsindex des Materials von  $n_D = 1,496$ . Dieser ist leicht höher als bei den Standard-PMMA-Materialien und erfüllt so bei weitem die von Projektseite an das Material gestellten Ansprüche ( $n_D$  mindestens 1,4). Bei der mikroskopischen Betrachtung der fertigen Linsen wurde eine leichte Trübung festgestellt. Dies fiel bei der visuellen und auch mikroskopischen Betrachtung der Testplatten nicht auf (vgl. Abschnitt 5.4.1).

### 5.4.3 Wirkstofffreisetzung und Diffusion aus hydrophoben Materialien auf PMMA-Basis

Neben der Abspaltung des Wirkstoffes vom Polymerrückgrat durch die photochemisch induzierte Cycloreversion ist ein zweiter Prozess für die Wirkstofffreisetzung aus den Linsenvorläufern bzw. den Intraokularlinsen von entscheidender Bedeutung: Die Diffusion des Wirkstoffs aus dem Polymervolumen an die Oberfläche des Implantatmaterials und die anschließende Desorption des Wirkstoffs von der Oberfläche in die umgebende wässrige Lösung.

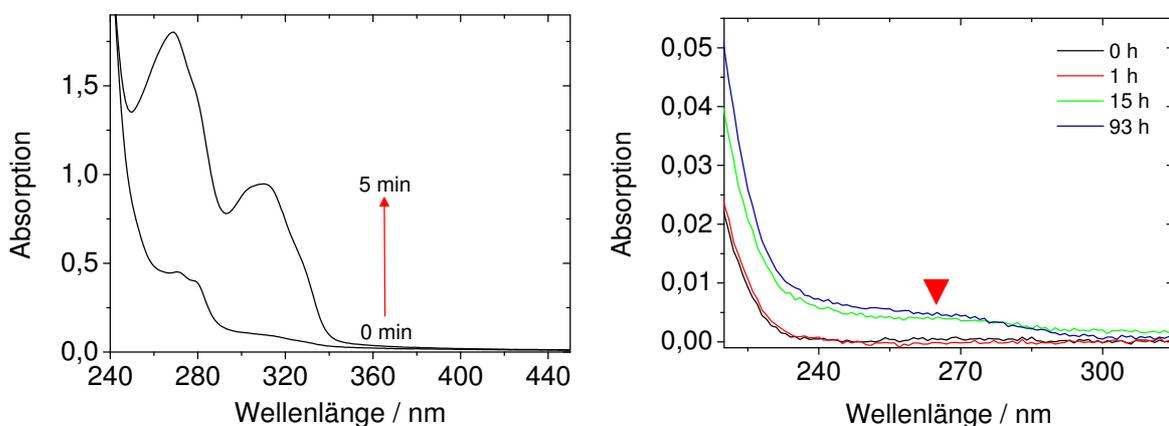
Die hier diskutierten Implantate sollen die natürliche Augenlinse, die während einer Kataraktoperation entfernt wird, ersetzen. Bei Auftreten des so genannten Nachstars hat dann der Augenarzt die Möglichkeit laserinduziert das Zytostatikum 5-Fluoruracil bzw. dessen Vorstufe freizusetzen und so der Proliferation und Migration der Linsenepithelzellen auf medikamentösem Weg entgegenzuwirken. Findet im Extremfall aber keine Diffusion in das umgebende Kapselsackwasser statt, kann die erforderliche letale Dosis nicht aufgebaut werden, es tritt keine Wirkung ein.



**Abbildung 119.** Versuchsaufbau für die UV-induzierte Wirkstofffreisetzung aus einer Polymermatrix.

Um die Diffusion aus den Implantatmaterialien (H5FU::MeCumPMMA in PMMA) zu untersuchen wurden 30,6 mg der in Abbildung 115 auf Seite 141 dargestellten Testplatte (CS070922-P77) in Chloroform gelöst und als Film so gleichmäßig wie möglich auf die Innenseite eines Fensters einer 4-Fenster Quarzglasküvette aufgebracht. Nach Trocken des Films wurde die Küvette mit 3 mL ention. Wasser gefüllt, verschlossen und 24 h dunkel aufbewahrt, um eine passive Wirkstoffdiffusion (ohne induzierte Wirkstofffreisetzung) in diesem Zeitraum ausschließen zu können. Anschließend wurde der Film 5 min mit einer Philips TUV PL-S 9W ( $\lambda = 254$  nm) UV-Lichtquelle bestrahlt. Der schematische Versuchsaufbau ist in Abbildung 119 dargestellt. Die Entwicklung des Absorptionsspektrums des Films, die sich dabei einstellte ist in Abbildung 120 links zu sehen. Es wurde ein zweites Mal für 5 min

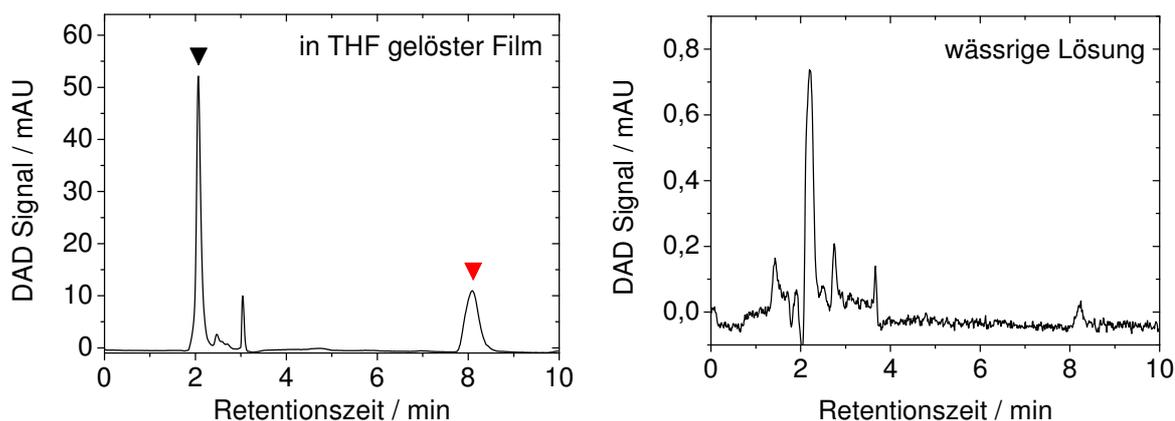
bestrahlt, dabei konnte allerdings kein weiteres Anwachsen der für freies 4-Methylcumarin charakteristischen Absorptionsbande bei  $\lambda = 310$  nm festgestellt werden. In der Folge wurde die Konzentrationsentwicklung von 5FU im wässrigen Medium UV/Vis-spektroskopisch verfolgt (Abbildung 120, rechts). Die charakteristische Absorption von 5FU liegt bei 265 nm. Es konnte nur innerhalb des ersten Tages ein Anstieg der Absorption festgestellt werden, die ggf. auf eine Wirkstoffdiffusion hinweisen könnte. Auch nachdem dem System drei weitere Tage Zeit zur Diffusion gegeben wurde konnte nur eine vernachlässigbare Änderung des UV/Vis-Spektrums festgestellt werden, obwohl im Film die Cycloreversion induziert wurde.



**Abbildung 120.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung und -diffusion. UV/Vis-Absorptionsspektrum eines Films aus H5FU::MeCumPMMA in PMMA (CS070922-P77) vor und nach der photochemisch induzierten Cycloreversion (1PA, links) und Auftragung der Absorptionsspektren der umgebenden wässrigen Lösung in Abhängigkeit von der Zeit nach der Freisetzung (rechts). Die rote Markierung zeigt an, wo für 5FU eine Absorptionserhöhung erwartet wird.

Selbst bei einer 5FU-Konzentration von nur  $0,33 \mu\text{g/mL}$  ( $c = 2,54 \cdot 10^{-6} \text{ mol/L}$ ), was einer Diffusion von  $1 \mu\text{g}$  5FU in die umgebende Lösung entspräche (die im Film immobilisierte Wirkstoffmenge war um ein Vielfaches höher), wurde eine Absorptionsänderung von ca. 0,015 erwartet.

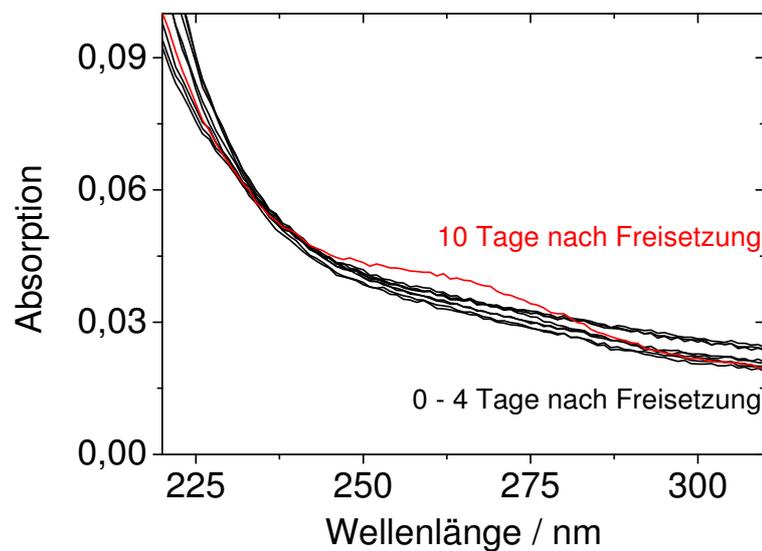
Die HPLC-Analytik (Abbildung 121) bestätigte, dass 5FU zwar in der Matrix freigesetzt wurde aber im beobachteten Zeitintervall nicht, bzw. nur sehr langsam in die den Film umgebende Lösung diffundierte. Dieser Nachweis von frei vorliegendem Wirkstoff im Film zeigt darüber hinaus, dass es zu keiner irreversiblen, kovalenten Immobilisierung während der Kammerpolymerisation kam.



**Abbildung 121.** HPLC-Elugramm des in THF gelösten Films (Material: CS070922-P77) nach Ein-Photonen-induzierter Wirkstofffreisetzung (links) und das HPLC-Elugramm der, den Film umgebenden wässrigen Lösung (rechts). Die schwarze Markierung kennzeichnet 5FU, die rote Markierung H5FU.

Für ein zweites Experiment wurde aus einem Linsenvorläufer (CS071115-P101, 10 Gew.-% Polymer-Wirkstoff-Konjugat in der Polymer/Monomer-Mischung) ein Polymerstreifen (545 mg, Dicke: 2,6 mm) passend für eine Quarzglasküvette herausgeschnitten. Diese wurde mit 2 mL ention. Wasser gefüllt, verschlossen und 7 Tage bei 37 °C inkubiert. In regelmäßigen Abständen wurden UV/Vis-Absorptionsspektren der Lösung gemessen. Man kann im kurzwelligen Bereich unter 220 nm die Entwicklung einer Absorptionsbande beobachten, die ggf. auf nicht umgesetztes Restmonomer aus der Kammerpolymerisation zurückzuführen ist. Da ein vollständiger Monomerumsatz schon allein aus thermodynamischen Gründen nicht möglich ist, war dies auch zu erwarten. Dadurch wurde auch die Basislinie bei 265 nm angehoben. Eine Absorptionserhöhung in diesem Bereich ist demnach nicht in jedem Fall gleichbedeutend mit einer Zunahme der 5FU-Konzentration in der Lösung. Anschließend wurde die Probe von Vorder- und Rückseite jeweils 1 min kurzweiliger UV-Strahlung (Philips TUV PL-S 9W,  $\lambda = 254$  nm) ausgesetzt. Wie hoch die Eindringtiefe der verwendeten UVC-Strahlung in den Linsenvorläufer war, konnte nicht ermittelt werden. Auf Grund der starken Absorption der Proben im UVC-Bereich (vgl. Abschnitt 5.4.1), ist jedoch anzunehmen, dass die Wirkstofffreisetzung am stärksten oberflächennah erfolgte. Die anschließende Wirkstoffdiffusion wurde über 10 Tage UV/Vis-spektroskopisch verfolgt (Abbildung 122).

Auch nach 10 Tagen konnte nur eine schwach ausgeprägt Absorption um 265 nm festgestellt werden. Ob es sich hierbei tatsächlich um gelöstes 5FU handelte, konnte HPLC-analytisch nicht eindeutig ermittelt werden, da die Menge nahe der Nachweisgrenze lag. Auch dieses Experiment deutet daher auf eine sehr langsame Wirkstoffdiffusion aus dem Material bzw. eine Diffusionshemmung hin.



**Abbildung 122.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung und -diffusion. UV/Vis-Absorptionsspektren der den Linsenvorläufer (CS071115-P101, 10 Gew.-% Polymer-Wirkstoff-Konjugat in der Polymer/Monomer-Mischung) umgebenden wässrigen Lösung im Verlauf von 10 Tagen.

Auch Kreiling hatte sich mit der Frage der Diffusionskinetik beschäftigt. In einem Modellversuch wurde die Diffusion von Uracil durch eine dünne PMMA-Membran (Dicke:  $5,8 \mu\text{m}$ ) verfolgt. Der ermittelte Diffusionskoeffizient lag bei ca.  $1,3 \cdot 10^{-10} \text{ cm}^2 \cdot \text{s}^{-1}$  bzw.  $1,3 \cdot 10^{-14} \text{ m}^2 \cdot \text{s}^{-1}$ . Für die Diffusion von H5FU aus einer Polymermatrix, bestehend aus PMMA und einem Polymer-Wirkstoff-Konjugat, wurde der abgeschätzte Diffusionskoeffizient als noch einmal niedriger angegeben.<sup>[74]</sup> Auch dies ist ein Hinweis auf eine sehr langsame Diffusion.

Da die Wirkstoffdichte in den für die vorliegende Arbeit untersuchten Polymeren vergleichsweise niedrig war, konnte nahezu keine Diffusion im beobachteten Zeitraum, nach der photochemisch induzierten Freisetzung, festgestellt werden.

Die Diffusion von Wirkstoffmolekülen in einer amorphen Polymermatrix wurde von Wang und Mitarbeiter theoretisch untersucht. Sie stellten fest, dass, im Unterschied zur Bewegung von kleinen Molekülen in einem Polymer, das freie Volumen nur eine untergeordnete Rolle spielt, und dass die Diffusion hauptsächlich von der Fähigkeit der Polymerkette zum „wriggling“ (= Schlängeln, Zappeln) kontrolliert wird.<sup>[180]</sup> Die Kettensegmentbeweglichkeit ist bei den hydrophoben, nicht-faltbaren Materialien mit Glasübergangstemperaturen über 100 °C eingefroren, so dass keine Bewegung der Polymerkette möglich ist, die die Diffusion der Wirkstoffmoleküle unterstützt. Daher liegt die Vermutung nahe, dass durch Senken der Glasübergangstemperatur der Linsenvorläufer, unter die Umgebungs- bzw. die Körpertemperatur, eine deutlich schnellere Diffusion der freien Wirkstoffmoleküle erreicht werden kann.

#### 5.4.4 Synthese hydrophober, faltbarer Linsenvorläufer

Nachdem die Freisetzungsexperimente aus den hydrophoben, nicht-faltbaren mittels Kammerpolymerisation hergestellten Materialien nur teilweise erfolgreich waren – die Abspaltung des Wirkstoffs vom Polymerrückgrat konnte nachgewiesen werden, eine ausreichend schnelle Wirkstoffdiffusion jedoch nicht – wurde nach einem alternativen Matrixmaterial gesucht. Der von Wang und Mitarbeitern<sup>[180]</sup> vorgeschlagene Diffusionsmechanismus von Wirkstoffmolekülen in einer amorphen Polymermatrix (vgl. Abschnitt 5.4.3) lässt vermuten, dass Polymere, deren Hauptkette in dem für den Einsatz des Materials maßgeblichen Temperaturbereich beweglich ist, die Wirkstoffdiffusion begünstigen. Darüber hinaus ist die moderne Kleinstschnittchirurgie auf IOL-Implantate angewiesen, die sich im gefalteten Zustand in das menschliche Auge einführen lassen und sich dort im Kapselsack auch wieder selbstständig entfalten. Auch hierfür muss die Glasstemperatur unterhalb der Raum- bzw. Körpertemperatur des Patienten liegen. Gleichzeitig muss das Polymer leicht vernetzt sein, damit ein elastomeres und kein viskoses Verhalten bei äußerer Krafteinwirkung, wie dem Falten des Materials, auftritt. Hydrophobe, faltbare Intraokularlinsenmaterialien auf Acrylatbasis können beispielsweise durch Copolymerisation von Phenylethylacrylat mit Phenylethylmethacrylat unter Zusatz eines Vernetzers hergestellt werden.<sup>[181]</sup>

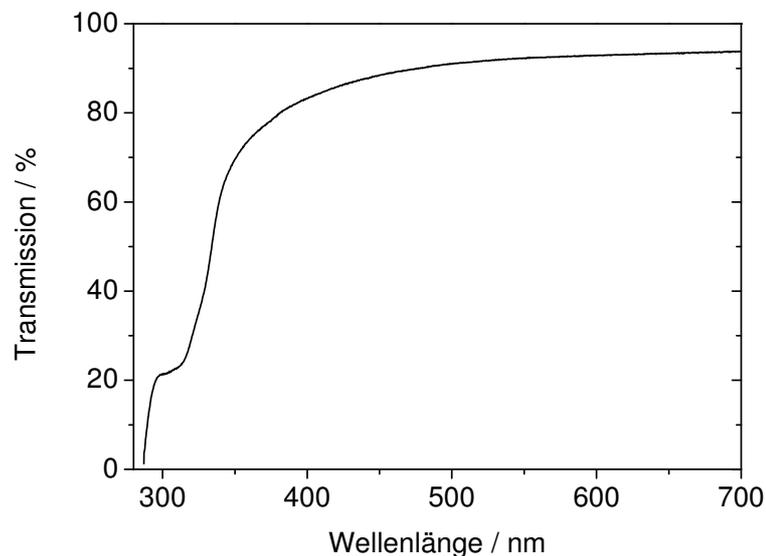


**Abbildung 123.** Hydrophober, faltbarer Linsenvorläufer auf Acrylatbasis.

Als Modellsystem wurde das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA in eine Matrix aus Ethylacrylat (EA), Methylmethacrylat (MMA) und Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) einpolymerisiert. Auch hier wurde die

Methode der Flachkammerpolymerisation zur Synthese der Linsenvorläufer eingesetzt. Die Vorgehensweise war dabei dieselbe wie in Abschnitt 5.4.1, in dem die Darstellung der hydrophoben, nicht-faltbaren Vorläufer diskutiert wurde. Lediglich die Synthese der Präpolymersmischung, die aus 71,5 Gew.-% EA, 18 Gew.-% MMA, 0,5 Gew.-% EGDMA und 10 Gew.-% Polymer-Wirkstoff-Konjugat bestand, erforderte deutlich mehr Aufmerksamkeit, da der eingesetzte Vernetzer EGDMA in kürzester Zeit ein fließfähiges Präpolymer in ein nicht mehr verarbeitbares Gel überführen kann. Daher war der rechtzeitige Abbruch der Vorpolymerisation in flüssigem Stickstoff von entscheidender Bedeutung. In die Flachkammer überführt wurde die Mischung in zwei Stufen (50 °C und 100 °C) auspolymerisiert.

Der Glasübergang des Linsenvorläufers (CS071211-P121) konnte mittels Differentialkalorimetrie auf einen Temperaturbereich um 6 °C bestimmt werden. In Abbildung 123 wird die Faltbarkeit des Materials demonstriert. Wurde die haltende Pinzette entfernt, entfaltete sich der Polymerstreifen wieder. Die Entfaltung verlief dabei nicht ruckartig sondern kontrolliert und soweit dies visuell zu beurteilen war auch vollständig. Die Analyse eventueller mikroskopischer Beschädigungen des Materials bzw. der Materialoberfläche in Zuge von Faltung und Entfaltung wurde an diesen Prototypen nicht eingehend untersucht.



**Abbildung 124.** UV/Vis-Transmissionsspektrum eines hydrophoben, faltbaren in der Flachkammer synthetisierten Intraokularlinsenvorläufers auf Acrylatbasis (CS071211-P121). Das Spektrum wurde rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm normiert.

**Tabelle 15.** Optische Eigenschaften eines faltbaren, hydrophoben Vorläufermaterials (CS071211-P121). Die Transmissionswerte wurden rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm angepasst.

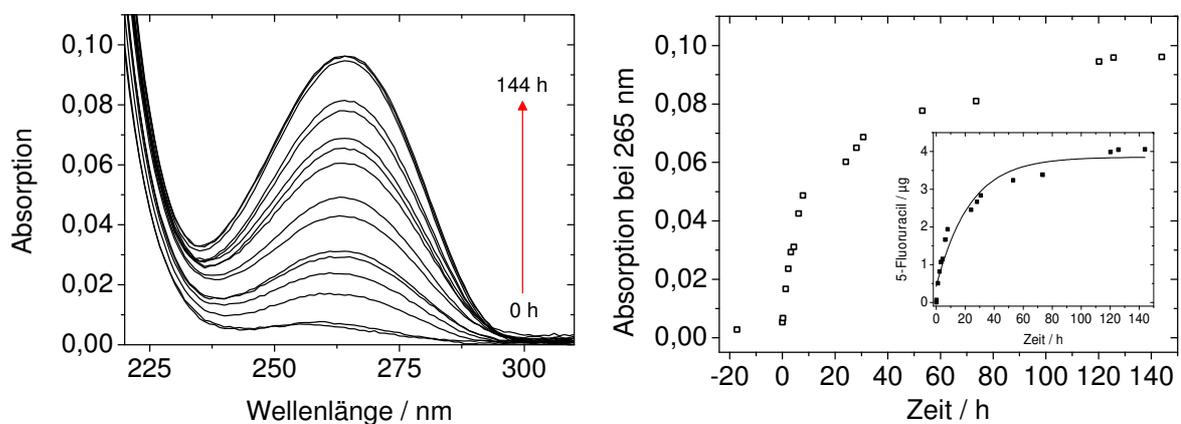
$T_{300\text{ nm}} / \%$	$T_{400\text{ nm}} / \%$	$T_{500\text{ nm}} / \%$	$T_{700\text{ nm}} / \%$
21,3	83,9	90,9	93,8

Die UV-Absorption ist ab  $\lambda \approx 285\text{ nm}$  im Rahmen der Messgenauigkeit vollständig.

Die flexiblen Testplatten waren alle transparent und leicht gelb gefärbt. Größere Verunreinigungen konnten nicht festgestellt werden. Neben dem visuellen Eindruck wurde auch ein UV/Vis-Transmissionsspektrum (Abbildung 124, vgl. auch Tabelle 15) angefertigt und auf eine Schichtdicke von 1 mm normiert. Bei einer Wellenlänge von  $\lambda = 500\text{ nm}$  erreicht die Transmission 90 % und bleibt im sichtbaren Spektralbereich oberhalb dieses Wertes. Im kurzwelligen UV-Bereich konnte ab einer Wellenlänge von ca. 285 nm keine Transmission mehr festgestellt werden. Auch hier war die, hauptsächlich auf noch frei vorliegende Linkergruppen zurückzuführende, Schulter um 310 nm zu erkennen.

### 5.4.5 Wirkstofffreisetzung und Diffusion aus hydrophoben, faltbaren Materialien auf Acrylatbasis

Die Wirkstofffreisetzung und -diffusion aus den flexiblen Materialien konnten nicht im Film untersucht werden, da die Linsenvorläufer vernetzt und nicht mehr löslich waren. Für die Ein-Photonen-induzierte Freisetzung wurde ein Linsenvorläufer mit 5 Gew.-% H5FU::MeCumPMMA in der Monomermischung verwendet (CS071129-P113). Dies hat den Vorteil, dass neben der Diffusion auch die Cycloreversion in der Vorläuferpolymerprobe verfolgt bzw. nachgewiesen werden konnte. Ein höherer Anteil an Polymer-Wirkstoff-Konjugat hätte dies auf Grund der ungleich höheren Probendicke im Vergleich zum Polymerfilm nicht ermöglicht. Aus dem Vorläufer wurde ein Streifen (429 mg, Dicke: 2,2 mm) ausgeschnitten und in eine 4-Fenster Quarzglas-Küvette eingepasst. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 119 auf Seite 146 dargestellt. Die Küvette wurde mit 2 mL ention. Wasser befüllt und verschlossen. Über Nacht wurde, wie schon bei den nicht-faltbaren Materialien, die Entwicklung einer Absorptionsbande unterhalb von  $\lambda = 220$  nm beobachtet, die ggf. auf nicht umgesetztes Monomer bei der Synthese hindeutet.



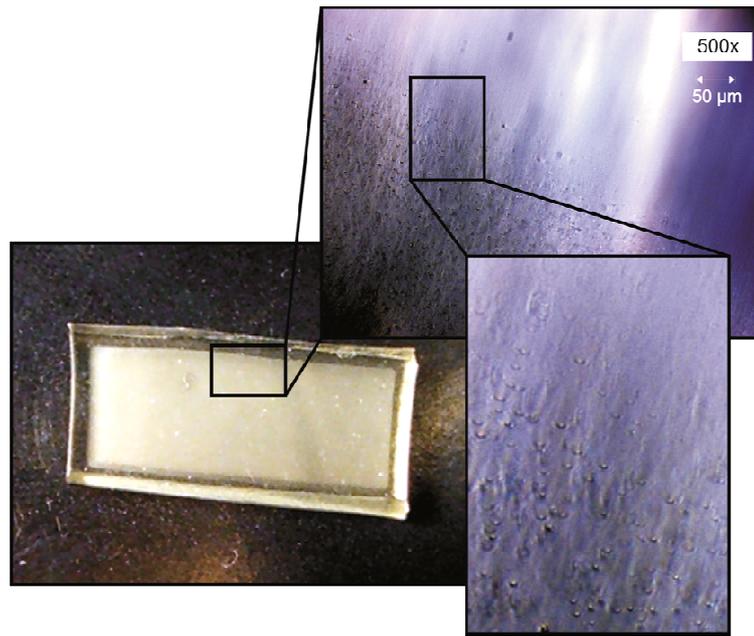
**Abbildung 125.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung und -diffusion. UV/Vis-Absorptionsspektren der den Linsenvorläufer umgebenden wässrigen Lösung im Verlauf von 6 Tagen (links). Entwicklung der Absorption bei 265 nm nach der Bestrahlung des Linsenvorläufers zum Zeitpunkt 0 h und die daraus berechnete freigesetzte (und in die Lösung abgegebene) Wirkstoffmenge (rechts).

Der Vorläufer wurde anschließend von beiden Seiten jeweils 1 min lang bestrahlt (Philips TUV PL-S 9W,  $\lambda = 254$  nm). Dabei erhöhte sich wie erwartet die für den freien, polymergebundenen 4-Methylcumarin-Linker charakteristische Absorption bei ca.  $\lambda = 310$  nm im Polymermaterial (nicht abgebildet). Über einen Zeitraum von 6

Tagen wurde die Diffusion von 5FU UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Abbildung 125 zeigt neben der Entwicklung der Absorptionsspektren auch den Verlauf der für 5FU charakteristischen Absorptionsbande mit dem Maximum um 265 nm und die daraus berechnete freigesetzte Wirkstoffmenge. Innerhalb des beobachteten Zeitraums konnten ca. 4 µg 5FU in den 2 mL Lösung UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden. Auch hier muss berücksichtigt werden, dass nicht bekannt ist, wie groß die Eindringtiefe der UVC-Strahlung in das polymere Material, auf Grund der starken Absorption in dieser Wellenlängenregion, war. Die Ergebnisse zeigen aber, und der Fokus dieses Versuches lag genau auf diesem Aspekt, dass die Diffusion des Wirkstoffs nach der photochemisch induzierten Freisetzung aus dem flexiblen hydrophoben Material rasch erfolgte. Das Freisetzungsprofil (Abbildung 125, rechts) zeigt den erwarteten Verlauf mit einer großen Steigung direkt nach der induzierten Freisetzung, die in Folge des fallenden Konzentrationsgradienten zwischen 5FU innerhalb der Matrix und 5FU in der umgebenden Lösung immer geringer wird. Es konnte auch keine zeitliche Verzögerung der Diffusion festgestellt werden.

Ein Vergleich dieser Ergebnisse mit denen der Diffusionsexperimente für Linsenvorläufer auf PMMA-Basis zeigt, dass die Beweglichkeit der Polymerketten tatsächlich einen entscheidenden Einfluss auf die Diffusionskinetik der Wirkstoffmoleküle hat.

Im Zuge der Freisetzungs- und Diffusionsexperimente wurde häufig eine Eintrübung des polymeren Materials beobachtet (Abbildung 126). Diese Trübung trat nur auf, wenn sich das hydrophobe, faltbare Polymer im wässrigen Medium befand. Außerhalb der wässrigen Lösung klarte der Vorläufer wieder vollständig auf. Auch die Umgebungstemperatur hatte auf das Auftreten der Trübung einen Einfluss. Die Ursache hierfür sind Mikrovakuolen im Polymer, die z.B. während der Synthese der Linsenvorläufer entstehen, und die bei Kontakt mit Wasser hydratisiert werden können. Die wassergefüllten Vakuolen wirken als Streuzentren und rufen so die Trübung hervor. Dieses Phänomen wird auch als „Glistening“ bezeichnet und ist ein bekanntes Problem vieler hydrophober Implantatmaterialien für Intraokularlinsen.<sup>[182]</sup>

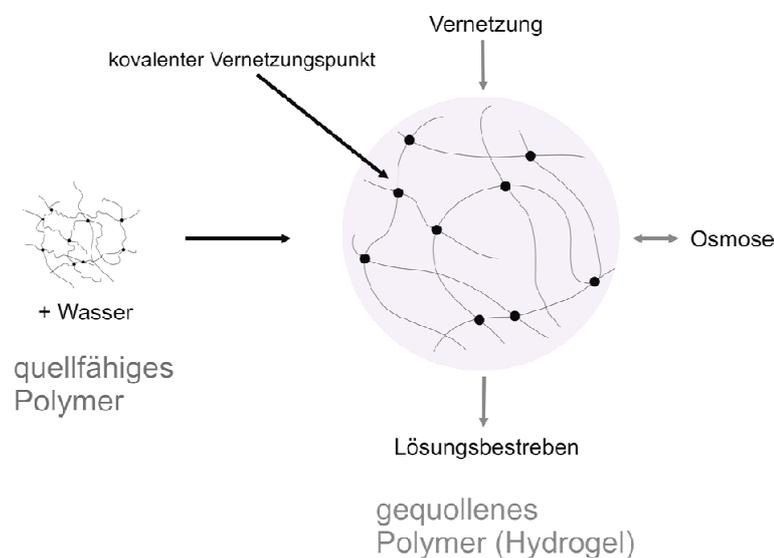


**Abbildung 126.** Glistenings in den hydrophoben, faltbaren Linsenvorläufern auf Acrylatbasis.

Eine Möglichkeit dieses Problem auszuschalten wird im folgenden Kapitel diskutiert.

## 6 Ergebnisse und Diskussion: Hydrophile Implantatmaterialien

Liegen hydrophile Polymere chemisch oder physikalisch vernetzt vor und werden mit Wasser in Kontakt gebracht können diese Netzwerke, je nach molekularem Aufbau, räumlicher Struktur und äußeren Faktoren, teilweise große Mengen Wasser aufnehmen. Man spricht von *Hydrogelen*. Dabei kann die Masse der aufgenommenen Komponenten (Wasser und eventuell darin gelöste Stoffe) ein Vielfaches der Masse des trockenen Polymeren betragen. Üblicherweise geht die Wasseraufnahme mit einer Volumenänderung einher, man spricht daher auch vom Quellen der Polymermatrix.<sup>[183]</sup> Der strukturelle Unterschied zwischen einem Gel und einer Lösung von Makromolekülen besteht darin, dass sich im Gel die verknäulten Polymerketten auf Grund der Vernetzung nicht als Ganzes bewegen und so ihre Plätze wechseln können. Die Struktur des Netzwerks kann man sich als eine dreidimensionale Anordnung von kondensierten Ringen unterschiedlicher Größe und Form vorstellen. Daher fließen Gele nicht mehr, wenn eine formverändernde Kraft auf sie einwirkt, sondern reagieren mit einer elastischen Rückstellkraft.<sup>[184]</sup>



**Abbildung 127.** Darstellung des Quellungsprozesses eines kovalent vernetzten, hydrophilen Polymeren in Wasser (schematisch).

Abbildung 127 stellt schematisch den Quellungsprozess eines quellfähigen Polymeren in Wasser dar. Unter Entropieerhöhung versucht das Polymer sich im wässrigen Milieu

zu lösen. Die Stärke dieses Lösungsbestrebens ist je nach Polymer unterschiedlich ausgeprägt. Die (kovalente) Vernetzung wirkt der ansonsten ggf. vollständigen Auflösung des Polymeren entgegen. Zusätzlich haben osmotische Effekte enormen Einfluss auf das Quellverhalten des Hydrogels.<sup>[184]</sup>

Die Anwendungsgebiete für in Wasser quellfähige Polymere sind sehr vielfältig, wie beispielsweise die Patentübersicht von Riccardo Pó zeigt.<sup>[185]</sup> Der aktuelle Übersichtsartikel von Jindřich Kopeček behandelt sowohl die frühe Phase der Hydrogelforschung, als auch aktuelle Trends und gibt einen Ausblick auf zukünftige Entwicklungen.<sup>[186]</sup> Die Einsatzgebiete sind so vielfältig, dass hier nur einzelne aus dem medizinischen Bereich angesprochen werden sollen. Auf Grund ihres hohen Wassergehalts zeichnen sich die meisten Hydrogelmateriale durch eine hohe Biokompatibilität aus.<sup>[186]</sup> Schon kurz nach ihrer Entdeckung wurde die Eignung von Hydrogelen als Depots für die Freisetzung von Wirkstoffen entdeckt.<sup>[187, 188]</sup> Darüber hinaus wurden auch responsive Systeme zur kontrollierten Wirkstofffreisetzung eingehend untersucht.<sup>[189]</sup> In der plastischen Chirurgie (bspw. Rhinoplastik) konnten mit Implantaten, die auf 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) basieren, ausgezeichnete kosmetische Ergebnisse erzielt werden.<sup>[190]</sup> Der Einsatz von Hydrogelen auf der Basis von HEMA und anderer hydrophiler Monomere in der Ophthalmologie geht auf die frühen Arbeiten von Wichterle, Lim und Dreifus in den 50er Jahren zurück.<sup>[191-193]</sup> Vor allem vernetztes PHEMA erwies sich aus zwei Gründen als eine gute Wahl. Zum einen ermöglichte HEMA die Synthese von Hydrogelen, deren mechanische Eigenschaften für die Anwendung ausreichend waren. Dies lag nicht zuletzt an der nicht zu hohen Hydrophilie des Materials (~40 Gew.-% Wasseranteil im Gleichgewicht). Andere Monomere, wie beispielsweise N-Vinylpyrrolidon sind wesentlich hydrophiler.<sup>[194]</sup> Von Vorteil war weiterhin, dass der Einfluss kleiner Veränderungen in der Vernetzerkonzentration auf das Quellvermögen im Gleichgewicht und die optischen Eigenschaften nicht sehr groß war.<sup>[186]</sup> Neben dem Einsatz als Material zur Herstellung weicher Kontaktlinsen wurde HEMA auch als Material für die Synthese hydrophiler Intraokularlinsen entdeckt. Heute sind Hydrogelintraokularlinsen neben den *hydrophoben* Linsen aus Silikonen und Acrylat/Methacrylat-Mischungen die dritte Gruppe moderner Faltslinsen.<sup>[178]</sup>

Im Folgenden wird erläutert, wie die in Abschnitt 5 diskutierten hydrophoben, monofunktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugate so modifiziert werden können,

dass sie sich für die Synthese hydrophiler, faltbarer Intraokularlinsenvorläufer bzw. zur Herstellung von hydrophilen Intraokularlinsen eignen. Neben der Faltbarkeit, die Voraussetzung für eine minimalinvasive Implantation, war es das Ziel eine gute Wirkstoffdiffusion aus dem Implantatmaterial zu ermöglichen.

## **6.1 Endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte hydrophile Basispolymere**

Vorversuche zeigten, dass es nicht möglich ist durch einfachen Wechsel des Matrixpolymeren ein hydrophiles Implantatmaterial zu synthetisieren. Der Versuch 10 Gew.-% des endständig funktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugats auf PMMA-Basis mittels Kammerpolymerisation in eine Matrix aus ca. 80 Gew.-% HEMA und 20 Gew.-% MMA mit einem Anteil von weniger als 0,5 Gew.-% EGDMA einzupolymerisieren, führte schon bei der Präpolymersynthese nach wenigen Minuten zur Bildung eines zweiphasigen Systems. Das hydrophobe Polymer-Wirkstoff-Konjugat ist mit der überwiegend hydrophilen Matrix nicht mischbar. Aus diesem Grund musste schon das Basispolymer modifiziert werden und sämtliche folgenden Arbeitsschritte auf dieses veränderte Basispolymer angepasst werden.

Der logische Schritt um die Verträglichkeit des Basispolymeren bzw. des Polymer-Wirkstoff-Konjugats mit einer hydrophilen, hauptsächlich aus HEMA bestehenden Matrix zu verbessern war die Synthese eines cumarinfunktionalisierten Polymeren auf Basis von PHEMA. Prinzipiell standen auch hier zwei Möglichkeiten zur Auswahl. Zum einen war dies die Synthese eines Copolymeren mit Cumarinseitengruppen, zum anderen die Synthese eines endständig cumarinfunktionalisierten Basispolymeren analog zu dem in Abschnitt 5.1 diskutierten MeCumPMMA. Entscheidend für die weiteren Arbeitsschritte war die Synthese eines linearen in organischen Lösungsmitteln löslichen Polymeren.

Im Allgemeinen wird PHEMA mittels freier radikalischer Polymerisation hergestellt, häufig unter Zusatz eines Vernetzers. Die oben angesprochenen Einsatzgebiete (Kontakt- und Intraokularlinsen, sonstige Implantate usw.) oder ganz allgemein die Verwendung als wasserquellbares Polymer, dass eine entsprechende Form behalten bzw. nach Verformung wieder einnehmen soll, setzt einen gewissen Grad an

Vernetzung voraus. Die Synthese von linearem und dabei hochmolekularem PHEMA über freie radikalische Polymerisation ist dagegen nicht trivial.<sup>[195]</sup> Okano und Mitarbeiter berichteten beispielweise, dass bei der freien radikalischen Polymerisation von HEMA oberhalb eines Umsatzes von 20-30 % Gelbildung einsetzt.<sup>[196]</sup> In der Literatur werden unterschiedliche Gründe für das Auftreten von Kettenverzweigungen und -vernetzungen während der Synthese (frei radikalisch aber auch kontrolliert) diskutiert. Eine plausible Erklärung scheinen Kettenübertragungsreaktion auf Hydroxygruppen des Polymeren und/oder Monomeren zu sein.<sup>[195]</sup> An anderer Stelle wurde die Möglichkeit einer Umesterung als Ursache für die Vernetzung während der Polymerisation angeführt.<sup>[197]</sup> Aber auch die Verunreinigung des Monomeren mit Spuren von Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) wurde für auftretende Kettenvernetzungen verantwortlich gemacht.<sup>[198]</sup>

Eine Arbeit, in der lineares PHEMA erfolgreich mittels freier radikalischer Polymerisation synthetisiert werden konnte, stammt beispielsweise von Chujo und Mitarbeitern aus dem Jahr 2005. Dabei wurde in verdünnter Lösung und mit einem hohem Initiatoranteil polymerisiert. Das erhaltene Polymer hatte ein relativ geringes Molekulargewicht ( $M_n < 10000$ ) bei hoher Uneinheitlichkeit der Kettenlängen ( $M_w / M_n > 3$ ).<sup>[199]</sup> Unter Zusatz eines Kettenüberträgers zur Kontrolle des Molekulargewichts gelang auch Okano und Mitarbeitern die Lösungspolymerisation von linearem PHEMA, nachdem sie, wie oben geschildert, zuvor gescheitert waren.<sup>[196]</sup>

Wird die Hydroxygruppe von HEMA geschützt kann eine Synthese von linearem PHEMA beispielsweise mittels anionischer<sup>[195, 200]</sup> oder auch durch radikalische Atomtransferpolymerisation<sup>[201, 202]</sup> erfolgen. Diese Methode bedarf allerdings zusätzlicher Syntheseschritte (Schützung und Entschützung), was, sofern möglich, vermieden werden sollte.

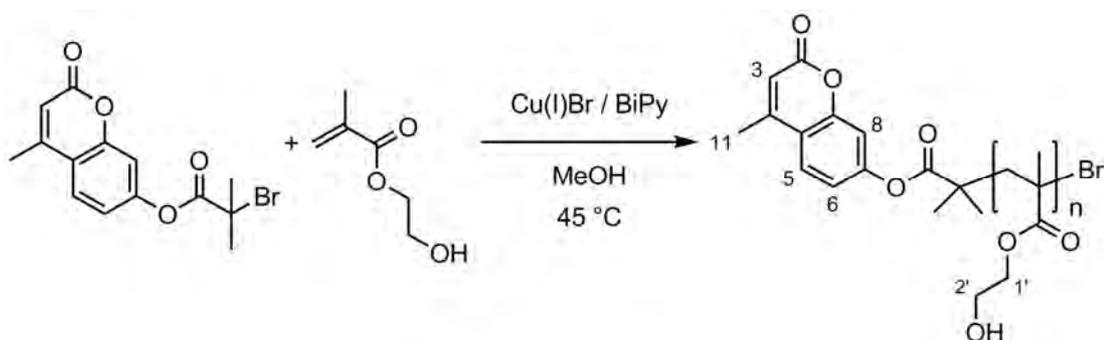
Ende der 1990er Jahre berichteten schließlich Matyjaszewski<sup>[201]</sup> und Demonceau<sup>[203]</sup> auch von der kontrollierten Polymerisation von *nicht geschütztem* HEMA mittels ATRP.

Die oben angesprochenen Probleme bei der freien radikalischen Polymerisation und die im Gegensatz dazu vielversprechenden Ergebnisse bei der Polymerisation von

HEMA mittels ATRP waren mit entscheidend dafür, dass auch die im Folgenden diskutierten Basispolymere durch radikalische Atomtransferpolymerisation synthetisiert wurden.<sup>[197, 198, 201, 203, 204]</sup> Die Polymere wurden dabei endständig mit der photoreaktiven Linkergruppe 4-Methylcumarin funktionalisiert. Die Monofunktionalisierung sollte, wie schon bei den entsprechenden Polymeren auf PMMA-Basis, die Verarbeitbarkeit der Polymere auch im Anschluss an die photochemische Wirkstoffbeladung gewährleisten.

### 6.1.1 Synthese und Charakterisierung

In Abbildung 128 ist das Reaktionsschema der kupferkatalysierten radikalischen Polymerisation von HEMA gezeigt. Im Unterschied zu der in Abschnitt 5.1 vorgestellten, mit BiBMC initiierten Synthese von PMMA, musste für die Darstellung von MeCumPHEMA das Lösungsmittel umgestellt werden. Die Wahl fiel hier auf Grund der sehr guten Löslichkeit von PHEMA in diesem Alkohol auf Methanol. Der Einsatz dieses Lösungsmittels wurde beispielsweise von Armes und Mitarbeitern beschrieben.<sup>[197, 198]</sup> Auch die Verwendung von 2,2'-Bipyridin als Ligand geht unter anderem auf diese Arbeiten, aber auch auf Untersuchungen von Matyjaszewski et al. zurück.<sup>[201, 205]</sup>



**Abbildung 128.** Synthese von endständig cumarinfunktionalisiertem PHEMA mittels radikalischer Atomtransferpolymerisation.

Die kupferkatalysierte ATRP in protischen Lösungsmitteln verläuft auf Grund ineffektiver Deaktivierung der wachsenden Kette häufig sehr schnell, was sich oft auch in einem unkontrollierten Polymerisationsverlauf äußern kann.<sup>[205]</sup> Das Verhältnis Kupfer/Initiator wurde daher auch hier analog zur Synthese von MeCumPMMA auf 1 : 4 eingestellt. Darüber hinaus wurde die Reaktionstemperatur deutlich, auf 45 °C, gesenkt. Das theoretische Molekulargewicht  $M_{n, theor.}$  der Polymerisation lag bei 6830. Anzumerken ist, dass die Entfernung des Kupferkatalysators deutlich schwieriger war, als dies bei den MMA Polymerisationen in Anisol der Fall war. Der Grund hierfür ist in der Polarität des Lösungsmittels zu suchen. In Tabelle 16 sind beispielhaft die polymeranalytischen Daten zweier kupferkatalysierter Polymerisationsreaktionen von HEMA aufgeführt. Mit Molekulargewichten (GPC) von  $5400 \pm 500$  und Polydispersitäten  $M_w / M_n$  zwischen 1,2 und 1,4 war die Kontrolle für die Anwendung als Basispolymer für die photochemische Wirkstoffbeladung mehr als ausreichend. Für

die GPC-Analytik wurden GRAM-Säulen (Polyester-Netzwerke) mit DMF als Laufmittel verwendet, nachdem auf den SDV-Säulen (Polystyrol-Netzwerke) keine reproduzierbaren Messergebnisse für PHEMA erhalten werden konnten. Kalibriert wurde gegen PMMA-Standards.

**Tabelle 16.** Synthese von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) (MeCumPHEMA) initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC). Kupfer(I)bromid/2,2'-Bipyridin 1 : 2,5 (molares Verhältnis); Methanol/2-Hydroxyethylmethacrylat 1 : 1 (Volumenverhältnis); Reaktionstemperatur = 45 °C; Reaktionszeit = 21 h.

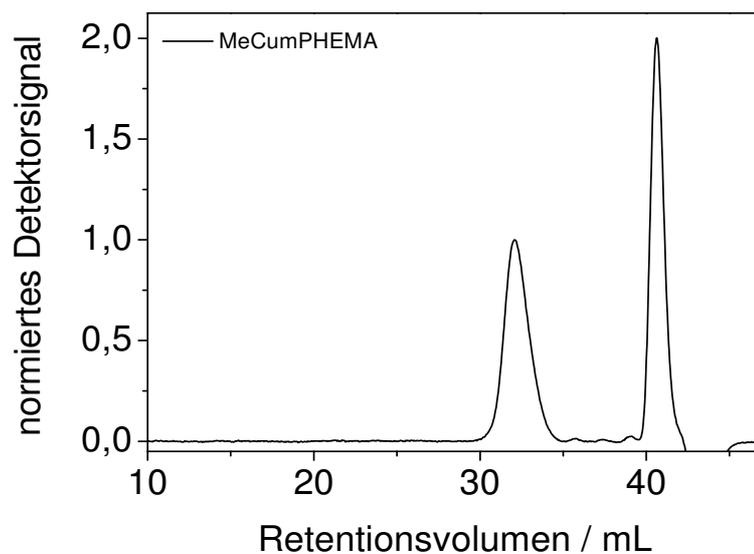
Bez.	Molare Zusammensetzung der Reaktionsmischung			Ausbeute / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$
	HEMA	BiBMC	Kat.				
CS091014-P378	50	1	0,25	54	4,7	4,9	1,23
CS090518-JU1	50	1	0,25	53	6,2	5,9	1,36

Neben der gelpermeationschromatographischen Bestimmung des Molekulargewichts und der entsprechenden Verteilung (vgl. Abbildung 129) konnte auch hier die Endgruppenanalyse auf Basis der NMR-spektroskopischen Daten zur Bestimmung des Molekulargewichts herangezogen werden. Ein entsprechendes  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum von MeCumPHEMA ist in Abbildung 130 zu sehen. Das Spektrum zeigt die erwarteten, für die 4-Methylcumarin-Endgruppe charakteristischen Signale. Darüber hinaus sind keine Monomerrückstände zu sehen. Die beiden breiten Singulets zwischen 4,5 und 3,5 ppm sind der Hydroxyethyl-Seitengruppe des Monomeren zuzuordnen. Wobei die stärker tieffeldverschobene Resonanz  $\text{C}1'\text{H}_2$  zuzuordnen ist. Die schwach ausgeprägte Schulter auf der Tieffeldseite dieser Resonanzen könnte auf die endständigen Monomere zurückzuführen sein. Die Bestimmung des zahlenmittleren Molekulargewichts erfolgte unter Verwendung der integrierten  $\text{C}5\text{H}$ -Resonanz und der integrierten Protonenresonanz der  $\text{C}_2\text{H}_4$ -Gruppe im HEMA-Monomer.

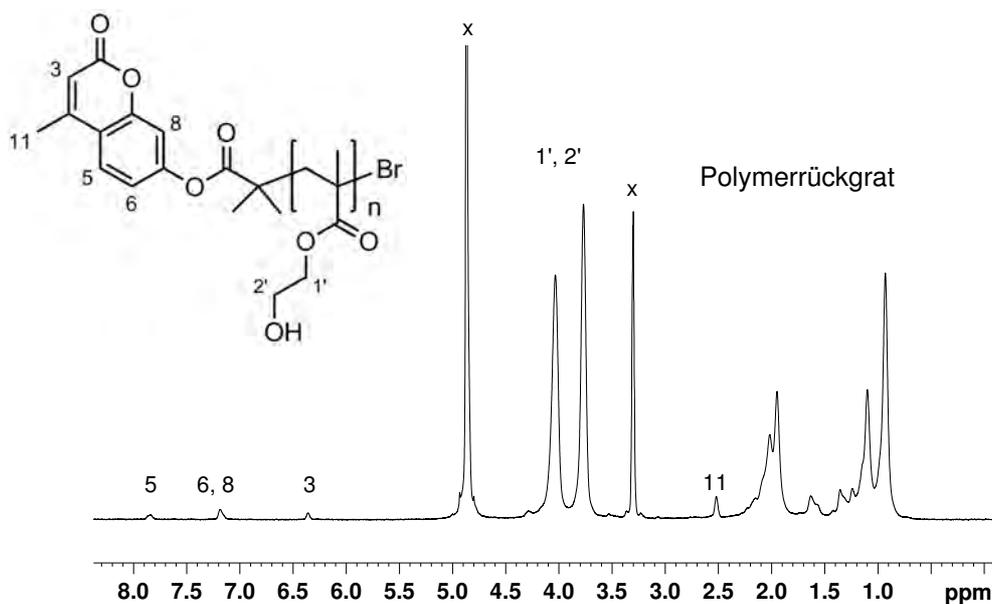
$$M_n = \text{Molmasse}_{\text{BiBMC}} + \frac{I_{\text{Et}}}{I_{\text{C}5\text{H}} \cdot 4} \cdot \text{Molmasse}_{\text{HEMA}}$$

Resonanzintegral von  $\text{C}5\text{H}$  ( $I_{\text{C}5\text{H}}$ ), Resonanzintegral der Protonen der (Hydroxy)Ethylgruppe ( $I_{\text{Et}}$ )

Beide Methoden lieferten vergleichbare Werte.



**Abbildung 129.** Normiertes GPC-Eluogramm von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) (CS091014-P378).



**Abbildung 130.** Exemplarisches  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, MeOD) von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) (MeCumPHEMA,  $M_n$  (NMR) = 5100). Mit „x“ markiert sind die Resonanzen des NMR-Lösungsmittels. Das breite Singulett bei  $\delta = 4,9$  ppm überlagert ggf. auch die Hydroxyprotonen des Polymeren.

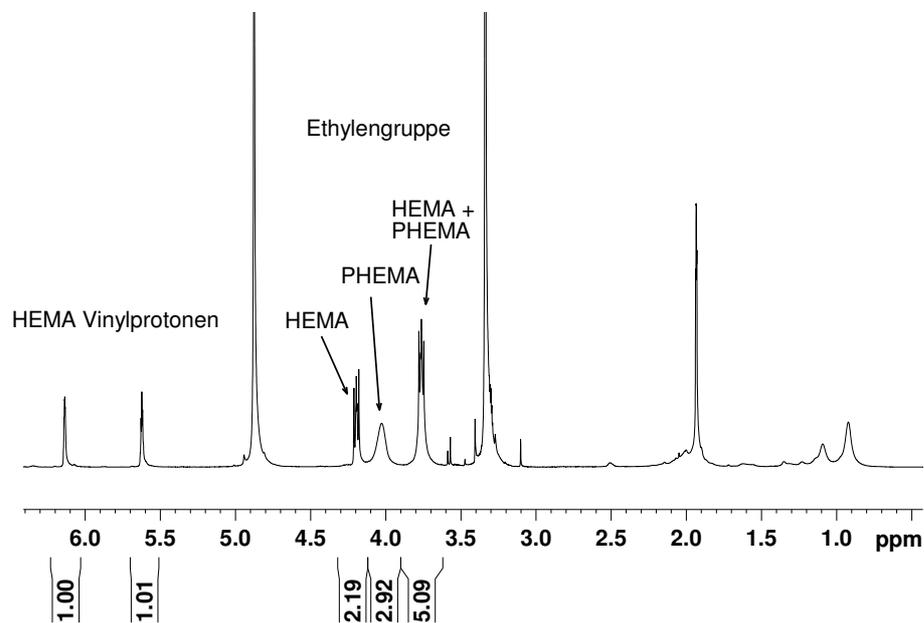
Um zu klären, ob die mit 53 % nicht sehr hohe Ausbeute auf Verluste während der Aufarbeitung zurückzuführen war oder ob es ab einem bestimmten Zeitpunkt zu einem

Polymerisationsabbruch kam, wurde die Polymerisationskinetik näher betrachtet. Dazu wurde analog zu oben beschriebenem Vorgehen polymerisiert. Allerdings wurden nach vorbestimmten Zeitintervallen Proben entnommen, die anschließend bezüglich Umsatz und Molekulargewicht untersucht wurden. Der Umsatz wurde NMR-spektroskopisch ermittelt. Zur Auswertung wurden die in Abbildung 131 mit „HEMA“ bzw. „PHEMA“ markierten Signale herangezogen.

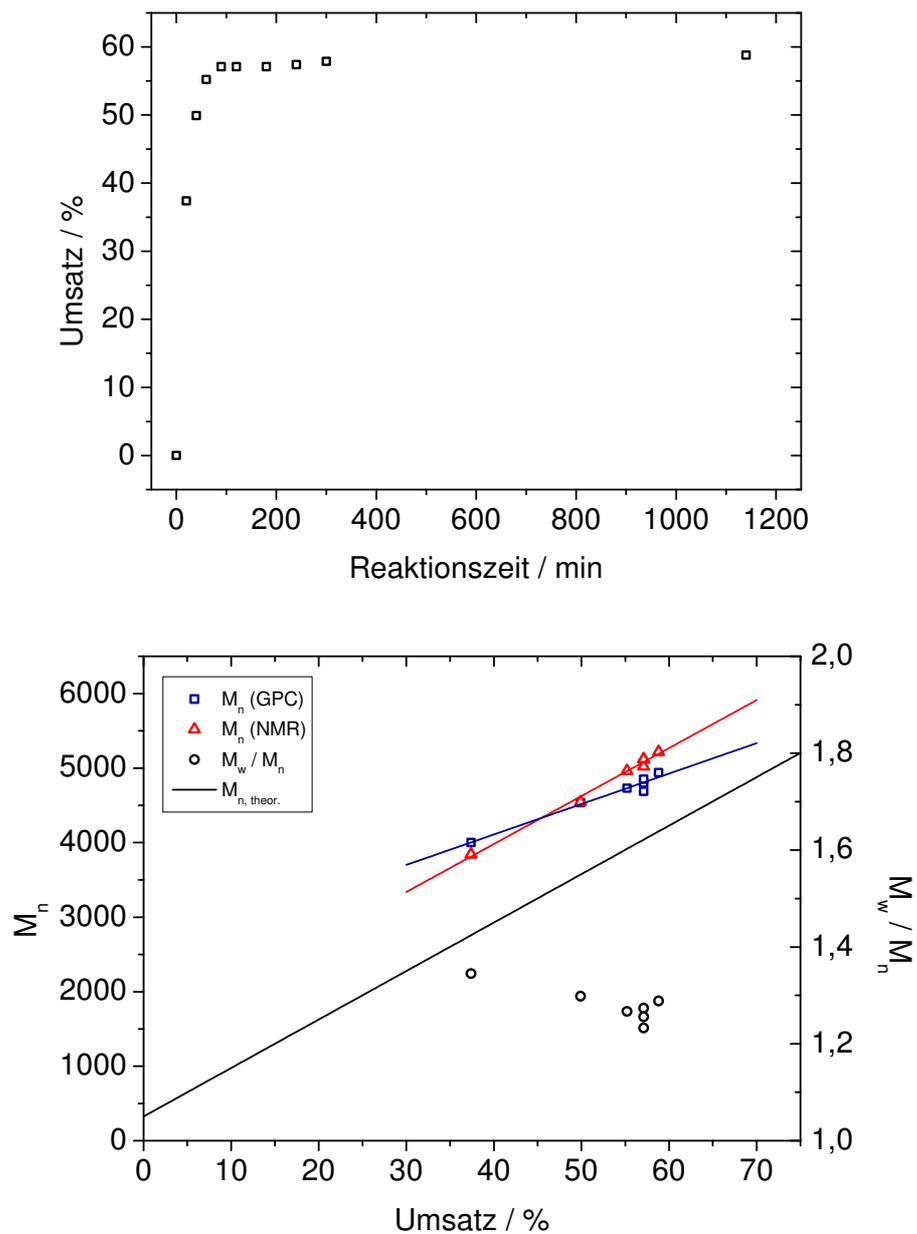
$$\text{Umsatz} = \frac{I_{\text{PHEMA}}}{I_{\text{PHEMA}} + I_{\text{HEMA}}} \cdot 100$$

$I_{\text{HEMA}}$  = Resonanzintegral der für das Monomer HEMA charakteristischen Methylengruppe;  
 $I_{\text{PHEMA}}$  = Resonanzintegral der für das Polymer charakteristischen Methylengruppe.

Die leichte Überlappung der beiden Resonanzen führte zu einem Fehler, der als unerheblich angesehen werden kann. Dies wurde durch Entfaltung der beiden Signale überprüft. Der danach berechnete Umsatz liegt um weniger als 3 % höher. Die so erhaltene Umsatzentwicklung ist in Abbildung 132 zu sehen.



**Abbildung 131.**  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, MeOD) der Polymerisationslösung zur Bestimmung des Monomerumsatzes (120 min Reaktionsdauer).



**Abbildung 132.** Umsatzentwicklung in Abhängigkeit von der Reaktionszeit bei der radikalischen Atomtransferpolymerisation von HEMA (oben). Entwicklung des mittleren Molekulargewichts  $M_n$  und der Polydispersität  $M_w / M_n$  in Abhängigkeit vom Reaktionsumsatz bei der radikalischen Atomtransferpolymerisation von HEMA (unten).

Nach 40 min lag der Umsatz der Reaktion schon bei 50 % und stieg in der Folgezeit nur noch auf das Maximum von knapp 60 %. Zwischen 60 und 90 min kam die Polymerisation zum Stillstand. Erkennlich war das auch durch einen Farbwechsel der Reaktionslösung nach grün. Da dieser Farbwechsel auch bei Polymerisationen beobachtet wurde, die während der kompletten Reaktionszeit nicht zur

Probenentnahme geöffnet wurden, wurde das *nachträgliche* Eindringen von Sauerstoff als Ursache ausgeschlossen.

Die Auftragung der Molekulargewichtsentwicklung ist mit dieser Beobachtung im Einklang. Nach 60 bzw. 90 min kommt es quasi zu keiner Molekulargewichtserhöhung mehr. Die Molekulargewichte liegen unter Berücksichtigung des Umsatzes alle höher als theoretisch erwartet, was sich in einer Initiatoreffizienz um 80 % ausdrückt (bezogen auf die mittels NMR bestimmten Molekulargewichte). Die Polydispersitäten sprechen für eine gute Reaktionskontrolle bis zum Abbruch der Reaktion.

Die Ursache für den vorzeitigen Abbruch des Polymerwachstums ist nicht bekannt. Der Farbumschlag der Reaktionslösung spricht aber dafür, dass es im Verlauf der Reaktion zu einem irreversiblen Verbrauch der Kupfer(I)-Katalysatorspezies kommt (vgl. hierzu auch die ATRP von MMA in Abschnitt 5.1).

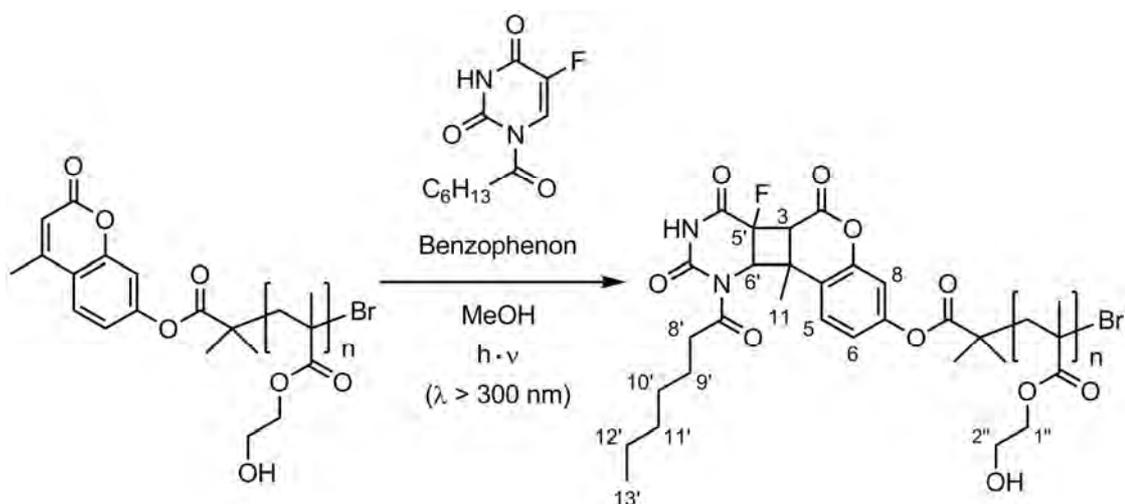
Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Synthese von MeCumPHEMA unter ATRP-Bedingungen möglich ist. Die Molekulargewichte der erhaltenen Polymere liegen auf Grund des vorzeitigen Abbruchs der Reaktion unterhalb des Zielmolekulargewichts, was der Verwendung als Basispolymer für die Synthese der hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugate allerdings nicht im Weg steht. Die Reaktionsbedingungen sind noch nicht soweit optimiert, dass höhere Umsätze bei guter Kontrolle erreicht werden konnten. Die Literatur liefert Anhaltspunkte für eine mögliche Reaktionsoptimierung. Beispielsweise könnte sich der Wechsel des Lösungsmittels positiv auswirken. Matyjaszewski<sup>[201]</sup> nutzte eine Mischung aus Methylethylketon und n-Propanol, Armes<sup>[197]</sup> berichtet über Polymerisationen in Methanol/Wasser-Mischungen. Ein anderer Ansatzpunkt ist das Katalysatorsystem. Hier wurden zum Beispiel durch die Zugabe von Kupfer(II)-Salzen gute Ergebnisse bei der ATRP in protischen Lösungsmitteln erzielt.<sup>[205]</sup>

## 6.2 Polymer-Wirkstoff-Konjugate

Im Anschluss an die Synthese der endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Polymere wurden diese polymeranalog in die entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugate umgewandelt. Auch hier mussten die Reaktionsbedingungen, vor allem das Lösungsmittel, den im Vergleich zu PMMA deutlich unterschiedlichen Polymereigenschaften angepasst werden. Ein erster Ansatz bestand darin direkt in wässrigen Lösungen mit 5-Fluoruracil und nicht der alkylfunktionalisierten Wirkstoffvorstufe zu arbeiten. Der C<sub>7</sub>-Rest, der die Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln erhöhte, sollte gleichzeitig auch die Diffusion in der Polymermatrix (Intraokularlinse bzw. Intraokularlinsenvorstufe) begünstigen. Dies sollte auf Grund der Hydratisierung der hydrophilen Materialien und der resultierenden starken Aufweitung des Polymernetzwerks nicht notwendig sein. Unbekannt ist bisher auch in wie weit der Wassergehalt zu einer vorzeitigen Hydrolyse der noch polymergebundenen Wirkstoffvorstufe führt (die Hydrolysekinetik ist hier sicherlich eine andere als nach der Freisetzung von H5FU). In pH-neutraler wässriger Lösung ist eine Beladung des Basispolymeren mit 5FU allerdings nicht möglich, da weder 5FU noch das Polymer in ausreichendem Maße löslich sind. Eine Erhöhung des pH-Wertes ermöglichte erst ab pH  $\approx$  12 die vollständige Lösung des Polymeren. Gleichzeitig kam es aber auch zur Hydrolyse der basenlabilen Estergruppen. Weitere Untersuchungen in diese Richtung wurden daher nicht durchgeführt.

### 6.2.1 Photochemische Wirkstoffbeladung von MeCumPHEMA im Rayonet-Reaktor

Auch die Synthesen der Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPHEMA wurden in Methanol durchgeführt. Abbildung 133 zeigt das entsprechende Reaktionsschema. Auch hier wurde mit einem 50-fachen Überschuss an H5FU und 1 Äq. Benzophenon als Triplettensensibilisator gearbeitet. Die Bestrahlung erfolgte anschließend im Rayonet-Reaktor für 20 h.

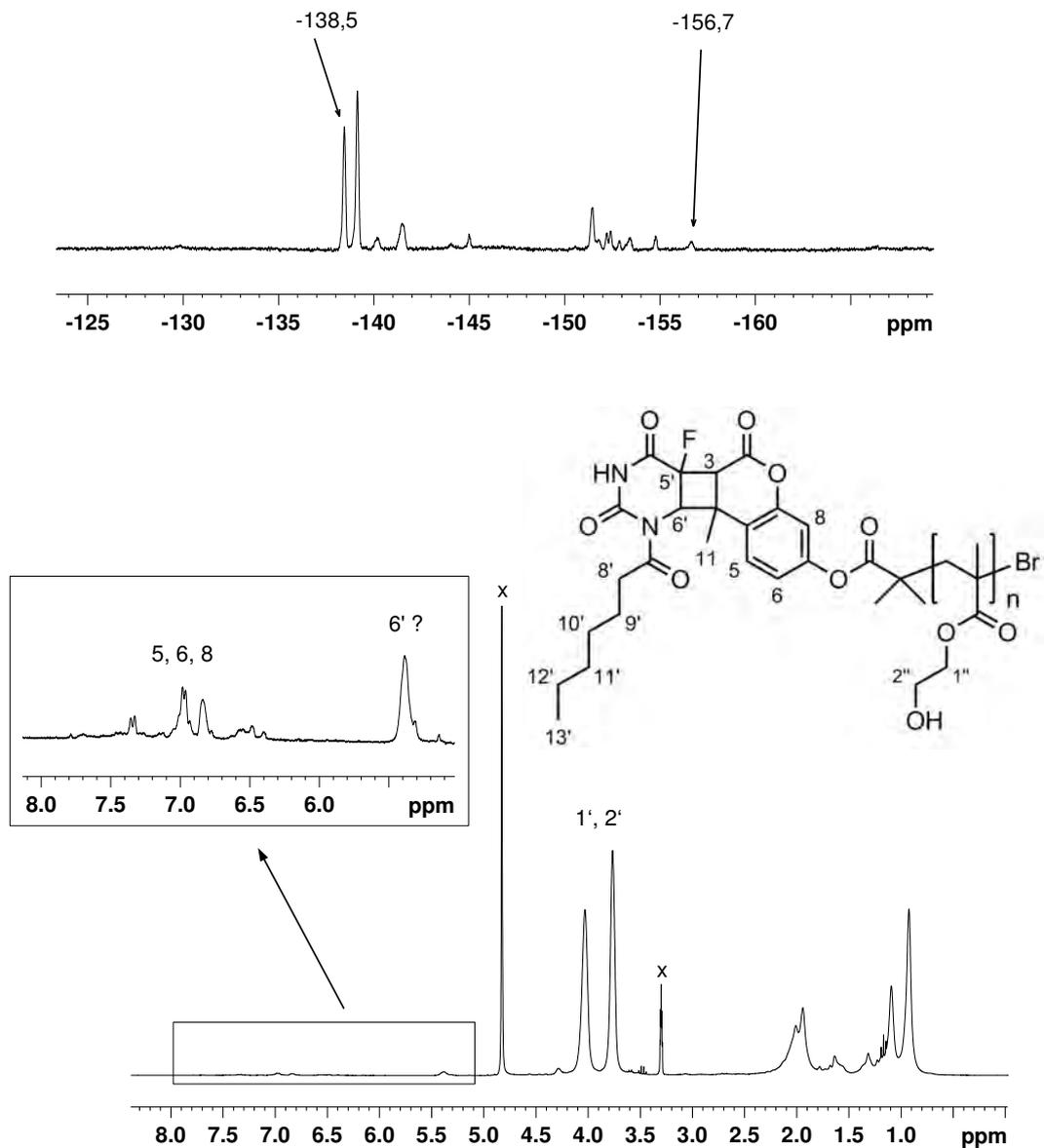


**Abbildung 133.** Synthese des hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPHEMA im Rayonet-Reaktor.

Die Aufarbeitung der Reaktionslösungen im Anschluss an die UVA-Bestrahlung unterschied sich allerdings grundlegend von dem Vorgehen bei der Synthese der Polymer-Wirkstoff-Konjugate auf PMMA-Basis. Das Rohprodukt wurde aus Diethylether ausgefällt und anschließend durch Dialyse aufgereinigt. Ein Fällungsmittel, das sich zur vollständigen Entfernung niedermolekularer Nebenprodukte eignete, konnte nicht gefunden werden. Im Anschluss an Dialyse und Fällung aus Diethylether wurden ca. 70 % des eingesetzten Basispolymeren als Polymer-Wirkstoff-Konjugat zurückgewonnen. Die polymeranalytischen Daten – thermische und gelpermeationschromatographische Messungen – des verwendeten Basispolymeren und die des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats sind in Tabelle 17 zusammengefasst.

**Tabelle 17.** Polymereigenschaften eines endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymeren (MeCumPHEMA, CS090212-P282) und des entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats (H5FU::MeCumPHEMA, CS090219-P285).

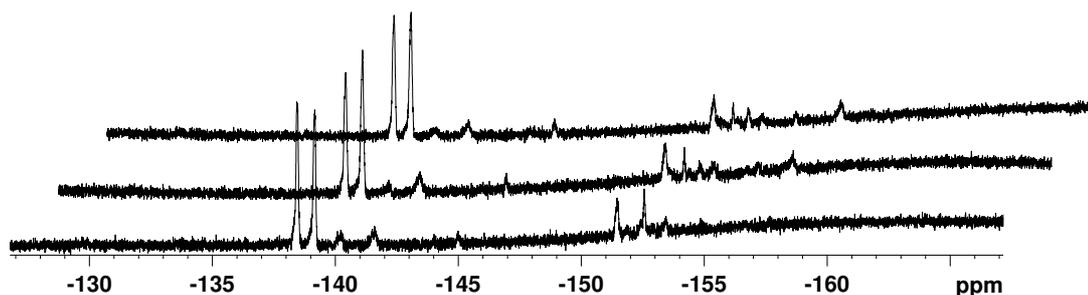
Bez.	$M_n$ (GPC)	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
CS090212-P282	5050	7100	1,40	94 °C	284 °C
CS090219-P285	5990	8160	1,36	108 °C	336 °C



**Abbildung 134.**  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum (376 MHz, MeOD) (oben) und das zugehörige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum (300 MHz, MeOD) (unten) des Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPHEMA. Mit „x“ markiert sind die Resonanzen des NMR-Lösungsmittels. Das Singulett bei  $\delta = 4,8$  ppm überlagert ggf. auch die Hydroxyprotonen des Polymeren. Es ist ein minimaler Rest des Fällungsmittels Diethylether in der Polymerprobe zu erkennen.

Das  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum sowie das zugehörige  $^1\text{H}$ -NMR-Spektrum der in Methanol beladenen Polymer-Wirkstoff-Konjugate sind in Abbildung 134 dargestellt. Freier Wirkstoff/-vorläufer und die niedermolekularen Photoprodukte, die typischerweise im  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektrum unterhalb von  $-160$  ppm und oberhalb von  $-135$  ppm beobachtet wurden, sind nicht mehr zu erkennen. Die Zahl der Signale in dem

Verschiebungsbereich, der für die Heterodimere der hydrophoben Polymer-Wirkstoff-Konjugate typisch ist, ist allerdings deutlich höher als erwartet. Maximal vier Signale werden für die vier möglichen H5FU/4-Methylcumarin-Isomere am Cyclobutan erwartet. Vier weitere Signale könnten auf 5FU/4-Methylcumarin-Photodimere zurückzuführen sein. Da selbst in Methanol aus der Wirkstoffvorstufe H5FU der eigentliche Wirkstoff 5FU freigesetzt wird, scheint das eine plausible Annahme zu sein. Drei unabhängig voneinander synthetisierte Polymer-Wirkstoff-Konjugate wurden im Anschluss an die Aufreinigung NMR-spektroskopisch untersucht. Die Spektren sind in Abbildung 135 gegenübergestellt. Die Spektren zeigen, dass nach der Dialyse sehr ähnliche Produkte vorlagen. Bei den schwachen Resonanzen oberhalb von -150 ppm lassen sich kleine Unterschiede feststellen. Beispielsweise könnte die schwache Resonanz bei  $\delta \approx -157$  ppm auf eine nicht polymergebundene Fluorspezies zurückzuführen sein, da das entsprechende Signal nicht in allen synthetisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten aufzufinden war.

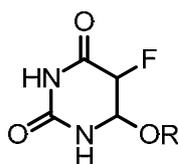


**Abbildung 135.** Vergleichende  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren (282 MHz, MeOD) dreier unabhängig voneinander synthetisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPHEMA.

Prinzipiell sind zwischen den hier abgebildeten  $^{19}\text{F}$ -NMR-Spektren und dem für das hydrophobe Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA beobachteten Spektrum Ähnlichkeiten festzustellen (vgl. Abbildung 98 auf Seite 120). Die Verschiebungen sollten allerdings auf Grund der unterschiedlichen Lösungsmittel in denen die Spektren aufgenommen wurden nicht miteinander verglichen werden. Die Intensitätsabfolge, mit einem dominanten Signal für das hauptsächlich gebildete Isomer gefolgt von 3 sehr schwachen Signalen bei höherem Feld für die übrigen Isomere, kann man auch in den oben abgebildeten Spektren erkennen, sofern man berücksichtigt, dass neben H5FU auch mit hoher Wahrscheinlichkeit das durch Hydrolyse/Alkoholyse gebildete 5FU als Reaktionspartner vorlag. Ob allerdings die für das hier charakterisierte H5FU::MeCumPHEMA beobachteten zwei intensivsten

Signale um  $\delta \approx -138$  ppm bis  $-139$  ppm auf das gleichzeitige Vorliegen von H5FU/4-Methylcumarin- und 5FU/4-Methylcumarin-Heterodimeren mit der gleichen C<sub>4</sub>-Konfiguration zurückzuführen sind oder ob die Signale zwei unterschiedlichen Isomeren zugeordnet werden müssen, lässt sich anhand der vorliegenden Daten nicht ermitteln. Die erstgenannte Variante könnte zumindest ein Erklärungsansatz für einen Großteil der beobachteten Resonanzen sein.

Eine weitere mögliche Ursache neben der Hydrolyse von H5FU könnte die Bildung anderer polymergebundener Photoprodukte sein. Es ist bekannt, dass bei kurzweiliger UVC-Bestrahlung von 5-Fluoruracil in Alkoholen (HEMA besitzt auch eine Hydroxyfunktion) auch andere Photoprodukte als die diskutierten Cycloaddukte entstehen (vgl. Abbildung 136).<sup>[165]</sup> Ob dies allerdings auch mit längerweiliger UVA-Strahlung, wie sie bei der Wirkstoffbeladung eingesetzt wurde, möglich ist, ist nicht bekannt.

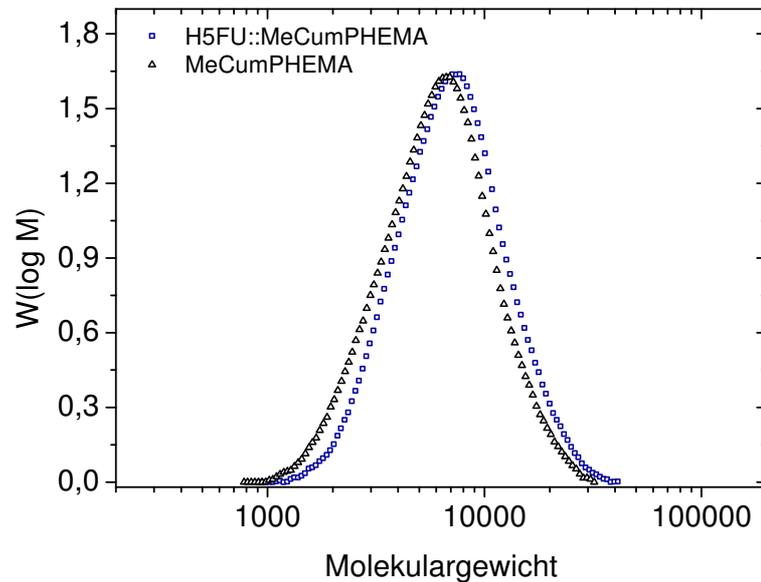


**Abbildung 136.** Photoprodukt des 5-Fluoruracils, wie es in alkoholischer Lösung auftreten kann.

Auf Grund der Dimerbildung sind im <sup>1</sup>H-NMR-Spektrum (Abbildung 134, unten) die Protonen C11H<sub>3</sub> und C3H nicht mehr als isolierte Signale zu erkennen (vgl. das Spektrum in Abbildung 130). Auch bei tiefem Feld, dem Bereich der aromatischen Protonen C5H, C6H und C8H, haben sich deutliche Veränderungen ergeben. In der für das Cyclobutanproton C6'H typischen Verschiebungsregion zwischen 6 und 4,8 ppm (allerdings in CDCl<sub>3</sub> für die hydrophoben Polymer-Wirkstoff-Konjugate gemessen) sind keine strukturierten Resonanzen zu erkennen. Das im Spektrum markierte Signal liegt in dem Bereich der für C6'H erwartet wird, eine definitive Zuordnung war jedoch nicht möglich. Die C8'H<sub>2</sub> ist nur bei starker Vergrößerung zu erkennen.

Im Gegensatz zu den hydrophoben Polymer-Wirkstoff-Konjugaten H5FU::MeCum-PMMA konnte bei der gelpermeationschromatographischen Analytik der Polymer-Wirkstoff-Konjugate auf Basis von PHEMA keine Schulter in der Messkurve beobachtet werden, die auf eine teilweise Dimerisierung von Polymerketten hindeuten

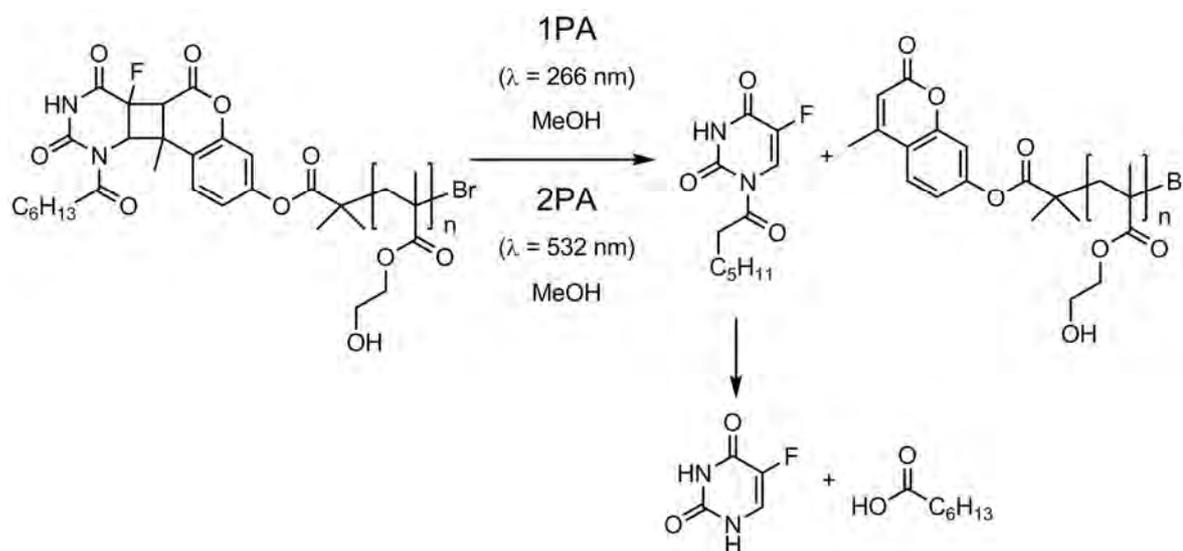
würde. Es ist lediglich eine leichte Verschiebung der Kurve zu kürzeren Retentionszeiten, also höheren Molekulargewichten, zu verzeichnen. Dies bestätigt auch die quantitative Auswertung der Messkurven aus Abbildung 137 (vgl. auch Tabelle 17 auf Seite 169).



**Abbildung 137.** Molekulargewichtsverteilung des endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierten Basispolymeren MeCumPHEMA (CS090212-P282) und des daraus synthetisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugats H5FU::MeCumPHEMA (CS090219-P285).

## 6.2.2 Freisetzung des polymergebundenen Wirkstoffs aus H5FU::MeCumPHEMA

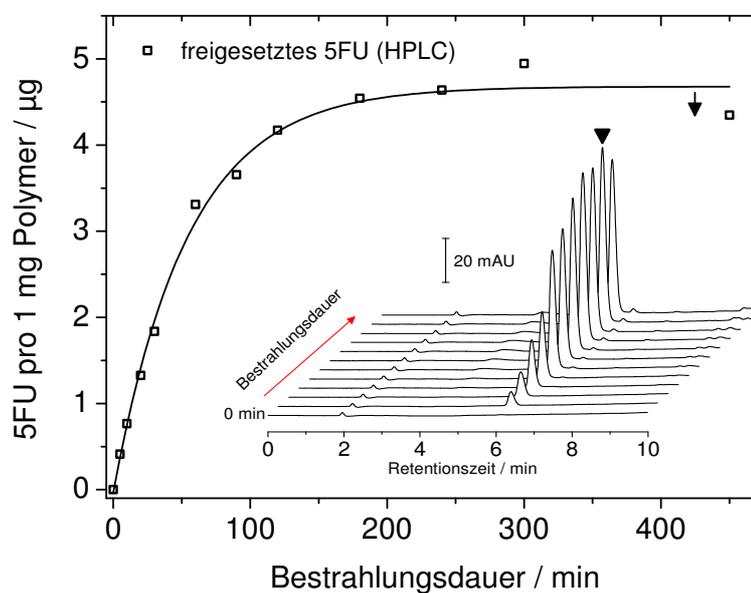
Die Freisetzung des polymergebundenen Wirkstoffs H5FU/5FU wurde Ein- und Zwei-Photonen-induziert untersucht (Abbildung 138). Die Quantifizierung der freigesetzten Wirkstoffmenge erfolgte HPLC-analytisch. In Vorversuchen zeigte sich, dass das ursprünglich verwendete C18-Säulenmaterial völlig ungeeignet zur Auftrennung der Polymer/freier Wirkstoff-Lösung war. Anders als bei den Freisetzungsexperimenten aus H5FU::MeCumPMMA in THF konnte nach der Freisetzung aus H5FU::MeCumPHEMA in Methanol kein freies H5FU nachgewiesen werden. Zwei plausible Gründe bzw. Prozesse sind hierfür anzuführen: a) Ein Großteil des polymergebundenen Wirkstoffs liegt bereits als 5FU vor (vgl. hierzu den vorangestellten Abschnitt); b) Die Umwandlung des freigesetzten Wirkstoffvorläufers in 5FU verläuft in Methanol sehr schnell. Die Detektion von 5FU auf der C18-Säule ist durchaus möglich (vgl. Abschnitt 5.3.3). Bei der Freisetzung aus H5FU::MeCumPHEMA wurde aber das 5FU-Signal von sehr intensiven, nicht identifizierten Störsignalen überlagert. Aus diesem Grund wurde die Trennsäule auf ein Material aus porösem Graphit-Kohlenstoff umgestellt.



**Abbildung 138.** Ein- und Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten H5FU::MeCumPHEMA.

## 6.2.2.1 Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung

Für die Wirkstofffreisetzung durch kurzweilige UV-Strahlung wurden in einem ersten Experiment das Polymer-Wirkstoff-Konjugat (CS090219-P285) in trockenem Methanol ( $c_{\text{Polymer}} = 3,13 \text{ g/L}$ ) gelöst. 3 mL dieser Lösung wurden in einer Quarzglasküvette unter ständigem Rühren bei einer Wellenlänge  $\lambda = 266 \text{ nm}$  bestrahlt. In regelmäßigen Abständen wurden Proben entnommen und HPLC-analytisch auf frei vorliegenden Wirkstoff untersucht. Die entsprechende Freisetzungskurve ist in Abbildung 139 dargestellt.

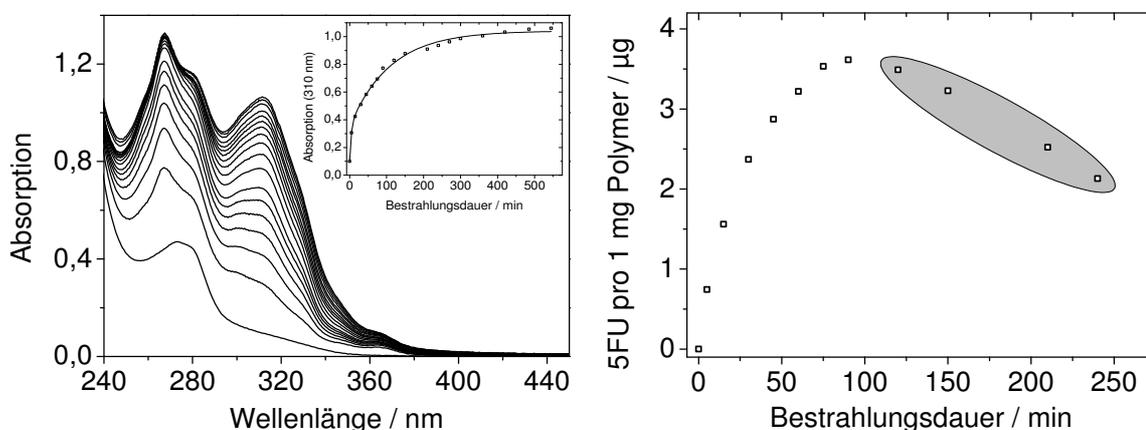


**Abbildung 139.** Oben: Zeitabhängige Entwicklung der UV-induzierten Wirkstofffreisetzung aus H5FU::MeCumPHEMA (CS090219-P285) ( $c_{\text{Polymer}} = 3,13 \text{ g/L}$ ; in Methanol;  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ). Die entsprechenden HPLC-Elugramme sind ebenfalls mit abgebildet (schwarze Markierung: 5FU).

Die bei diesem Experiment freigesetzte und HPLC-analytisch detektierte Menge an 5FU pro 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat lag bei ca.  $4,6 \mu\text{g}$ . Auffällig war allerdings, dass zum Ende der Bestrahlung ein Rückgang der Wirkstoffkonzentration in der Lösung beobachtet wurde.

Es wurde deshalb ein zweites Experiment durchgeführt. Diesmal bei deutlich niedrigerer Polymerkonzentration, um früher das Maximum der Freisetzung zu erreichen und so noch innerhalb der Messzeit den Konzentrationsrückgang deutlicher

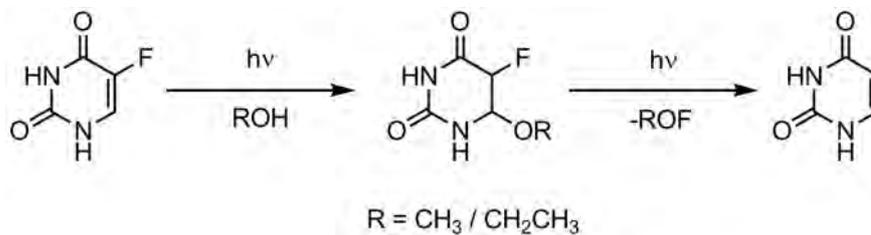
beobachten zu können. Die Polymerkonzentration wurde auf  $c_{\text{Polymer}} = 0,737 \text{ g/L}$  reduziert. Den kinetischen Verlauf der Freisetzung zeigt Abbildung 140.



**Abbildung 140.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus H5FU::MeCumPHEMA (CS090219-P285) ( $c_{\text{Polymer}} = 0,737 \text{ g/L}$ , in Methanol,  $\lambda = 266 \text{ nm}$ ). Links: Zeitliche Entwicklung der UV/Vis-Absorptionsspektren im Verlauf der Bestrahlung. Im Ausschnitt ist die für den freien 4-Methylcumarin-Linker charakteristische Absorption bei  $\lambda_{\text{max}} \approx 310 \text{ nm}$  in Abhängigkeit von der Bestrahlungsdauer aufgetragen. Rechts: Zeitlicher Verlauf der Wirkstofffreisetzung bezogen auf 1 mg Polymer-Wirkstoff-Konjugat (HPLC-Analytik).

Der Verlauf zeigte, dass nach dem Erreichen eines Maximums ( $3,6 \mu\text{g}$  5FU pro 1 mg Polymer) die 5FU Konzentration in der Lösung – damit auch die auf 1 mg Polymer bezogene 5FU Menge – tatsächlich kontinuierlich absinkt. Für das weiter oben beschriebene und das hier diskutierte Experiment wurde jeweils das gleiche Polymer-Wirkstoff-Konjugat verwendet. Neben der Wirkstofffreisetzung, durch die die Wirkstoffkonzentration in der Lösung in der erwarteten Weise erhöht wird, scheint eine Nebenreaktion 5FU zu verbrauchen. Zu Beginn der Freisetzung liegt noch kein freies 5FU vor, dafür ist die Konzentration an (H)5FU/4-Methylcumarin-Heterodimeren groß. Die Rate der Cycloreversion ist in der Anfangsphase daher erwartungsgemäß am höchsten. Dies bestätigen auch die UV/Vis-Absorptionsspektren. Zwischen 90 und 120 min Bestrahlungsdauer ist das Maximum der 5FU-Konzentration erreicht. Ab diesem Zeitpunkt wird 5FU schneller verbraucht als noch immobilisierter Wirkstoff freigesetzt werden kann. Dass zu diesem Zeitpunkt bereits der Großteil der 4-Methylcumarin-Linker regeneriert und die Rate der Bildung weiterer freier Linkergruppen erheblich abgenommen hat (vgl. zeitabhängigen Verlauf der UV-Absorption bei  $310 \text{ nm}$ ), ist mit dieser Interpretation im Einklang.

Ein möglicher Reaktionspfad, der den Verbrauch von 5FU erklären kann, konnte in der Literatur gefunden werden. Celewicz und Mitarbeiter haben die Photochemie von 5-Fluorpyrimidinbasen in Alkoholen untersucht und festgestellt, dass 5FU bei kurzweiliger UV-Bestrahlung ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) in Methanol zu 5-Fluor-6-methoxy-5,6-dihydrouracil und bei längerer Bestrahlung langsam zu Uracil reagiert (Abbildung 141).<sup>[165]</sup> Der Nachweis von 5-Fluor-6-methoxy-5,6-dihydrouracil in der bestrahlten Lösung, und damit auch der Nachweis, dass die beschriebene Umwandlung für das rapide Absinken der 5FU Konzentration in der zweiten Hälfte des Bestrahlungsexperimentes verantwortlich ist, ist auf Grund der extrem verdünnten Lösungen bisher nicht gelungen.



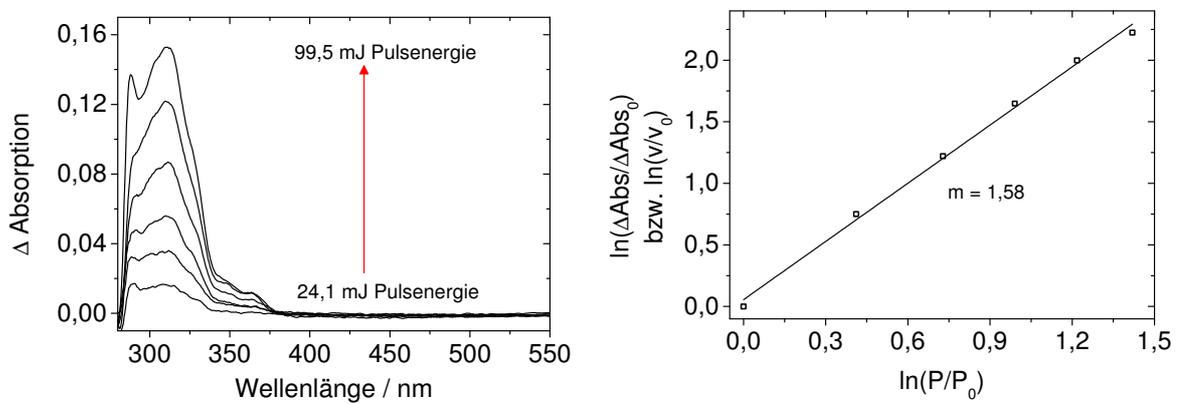
**Abbildung 141.** Photochemische Umwandlung von 5-Fluoruracil in 5-Fluor-6-methoxy-5,6-dihydrouracil und Uracil in alkoholischer Lösung.

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die Ein-Photonen-induzierte Wirkstoff-freisetzung aus den hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugaten möglich ist. Eine UV-induziert *maximal* freisetzbare Wirkstoffmenge kann allerdings, auf Basis der Freisetzungsstudien in Methanol, nicht angegeben werden. Die Menge an Wirkstoff, die nachgewiesen werden konnte, lag allerdings in dem Bereich der auch für die hydrophoben Polymer-Wirkstoff-Konjugate H5FU::MeCumPMMA erreicht wurde, so dass eine wirkungsvolle Therapie, zumindest im Tierexperiment, möglich sein sollte.

#### 6.2.2.2 Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung

Die Freisetzung des Wirkstoffs bzw. der Wirkstoffvorstufe muss wie bereits erwähnt *in vivo* Zwei-Photonen-induziert (2PA) erfolgen. Unter Laborbedingungen wurde diese laserinduzierte Dimerspaltung ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ ) zuerst in Lösung untersucht. Dazu wurde eine Stammlösung von H5FU::MeCumPHEMA (CS090220-P286) in Methanol ( $c_{\text{Polymer}} = 7,24 \text{ g/L}$ ) angesetzt. Von dieser wurde jeweils 1 mL pro Bestrahlungs-

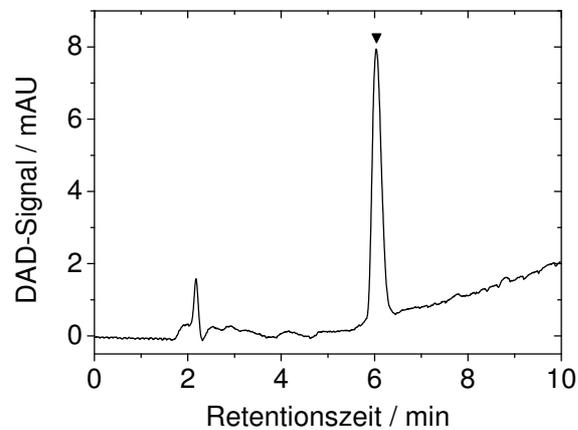
durchgang in eine Quarzglasküvette gefüllt und 45 min bei einer definierten Pulsenergie bestrahlt. Der Versuchsaufbau für die Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung wurde bereits in Abschnitt 5.3.3 erläutert und abgebildet. Vor und nach der Bestrahlung wurde ein UV/Vis-Absorptionsspektrum gemessen. Die entsprechenden Differenzspektren sind in Abbildung 142 in Abhängigkeit von der eingestrahlten Pulsenergie aufgetragen. Die Differenzspektren belegen eine Regeneration von 4-Methylcumarin-Linkern. Wie im Verlauf dieser Arbeit schon mehrfach erwähnt ist der Anstieg der Absorption bei ca. 310 nm auf den Aufbau der C3=C4-Doppelbindung im Cumarin in Folge einer Dimerspaltung zurückzuführen.



**Abbildung 142.** Zwei-Photonen-induzierte Spaltung der Photodimere in H5FU::MeCumPHEMA (CS090220-P286) durch 3 ns Laserpulse ( $c_{\text{Polymer}} = 7,24 \text{ g/L}$ , in Methanol,  $\lambda = 532 \text{ nm}$ , 100 Hz Schussfrequenz). Links: UV/Vis-Differenzspektren in Abhängigkeit von der eingestrahlten Pulsenergie  $P_{532 \text{ nm}}$  nach jeweils 45 min Bestrahlungsdauer ( $P_{532 \text{ nm}} = 24,1 \text{ mJ}, 36,3 \text{ mJ}, 49,9 \text{ mJ}, 64,8 \text{ mJ}, 81,3 \text{ mJ}, 99,5 \text{ mJ}$ ). Rechts: Logarithmische Auftragung der normierten 4-Methylcumarin-Regenerationsrate  $v/v_0$  gegen die normierte Pulsenergie  $P/P_0$ .

Je höher die eingebrachte Pulsenergie (bzw. Intensität der Strahlung), desto mehr 4-Methylcumarin-Linker wurden regeneriert. Dass der Zusammenhang zwischen Energie und Anstieg der Absorption (4-Methylcumarin-Regeneration) nicht linear ist, lässt sich schon ohne genauere Auswertung aus den abgebildeten Differenzspektren entnehmen. Näher analysiert wurde dies durch die doppeltlogarithmische Auftragung der normierten 4-Methylcumarin-Regenerationsraten gegen die normierten Pulsenergien. Die Steigung der Geraden von 1,58 zeigt, trotz der Abweichung vom Idealwert 2, dass die laserinduzierte Dimerspaltung auf einem Zwei-Photonen-Prozess beruht.

Außerdem wurden die Lösungen HPLC-analytisch auf gelöstes und damit frei vorliegendes 5FU untersucht. Das Elugramm in Abbildung 143 belegt eindeutig die erfolgreiche Wirkstofffreisetzung aus dem gelösten Polymer.



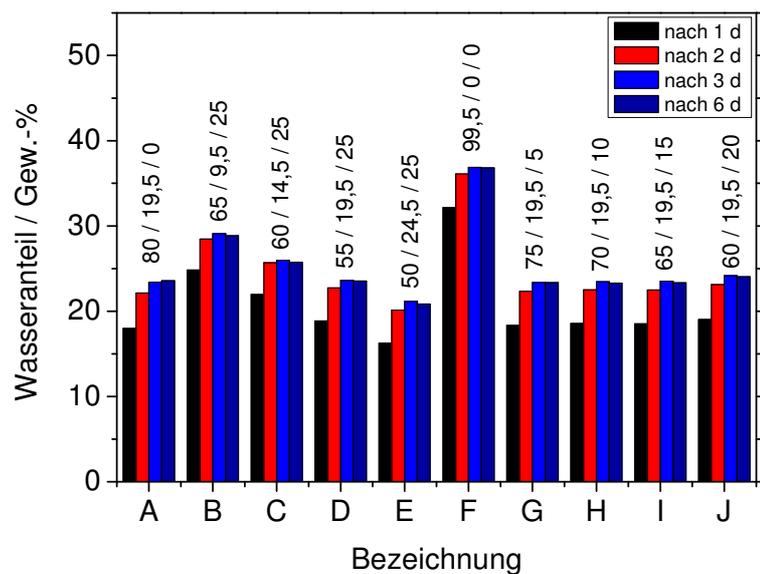
**Abbildung 143.** Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus dem Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPHEMA (CS090220-P286) in Methanol ( $P_{532\text{ nm}} = 99,5\text{ mJ}$ , Gesamtenergie = 26,9 kJ). HPLC-Elugramm nach erfolgter Freisetzung (schwarze Markierung: 5FU).

### **6.3 Intraokularlinsenvorläufer**

Die Zusammensetzung eines hydrophilen Standard-IOL-Materials wurde als Ausgangspunkt für die im Folgenden beschriebene Synthese der Intraokularlinsenvorläufer verwendet. Danach besteht das Polymer aus nicht weniger als 80 % 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) und nicht mehr als 20 % Methylmethacrylat (MMA). Der Anteil des Vernetzers Ethylenglykoldimethacrylat (EGDMA) sollte 0,2 % oder mehr betragen. Zusätzlich wird dem Material ein UV-Blocker zugemischt. Das hydrophile Material kann beispielsweise in Rondenform hergestellt und anschließend spanabhebend zu einer Intraokularlinse verarbeitet werden. Faltbarkeit wird durch abschließende Hydratation des Materials erreicht.

#### **6.3.1 Einfluss der Zusammensetzung auf die Hydratation der hydrophilen Materialien**

Wie schon bei den hydrophoben Linsenvorläufern musste das Polymer-Wirkstoff-Konjugat in eine hochmolekulare Matrix eingebettet werden. In einer ersten Versuchsreihe wurde daher überprüft, welchen Einfluss das kurzkettige Polymer-Wirkstoff-Konjugat bzw. für diese Vorversuche das entsprechende Basispolymer auf die Quellfähigkeit des Vorläufers und damit natürlich auch auf die Flexibilität der Materialien hat. Dazu wurden eine Reihe von zylindrischen Vorläufern (CS090803-P346A-J) mit unterschiedlichen Zusammensetzungen synthetisiert. Variiert wurde der Anteil an Basispolymer, HEMA und MMA. Der Anteil des Vernetzers wurde auf 0,5 Gew.-% eingestellt. Die Polymerzylinder wurden anschließend in der Feinmechanikwerkstatt auf einen Durchmesser von 9,3 mm und eine Dicke von 2,7-2,8 mm abgedreht. Die Masse der trockenen Ronden lag zwischen 219 und 234 mg. Diese Testmaterialien wurden anschließend in isotonischer Kochsalzlösung (0,9 Gew.-%) bei Raumtemperatur hydratisiert. Die Ergebnisse dieser Versuchsreihe sind in Abbildung 144 zusammengestellt.



**Abbildung 144.** Quellverhalten der Testströden (CS090803-P346A-J) in isotonischer Kochsalzlösung bei Raumtemperatur. Die Wasseraufnahme wurde über einen Zeitraum von 6 Tagen beobachtet. Die Zahlenfolge über den Säulen gibt die Zusammensetzung des Materials in Gew.-% wider: HEMA / MMA / Basispolymer. Der Anteil an Vernetzer lag bei 0,5 Gew.-%.

Probe A stellt einen Vorläufer mit näherungsweise der oben diskutierten Zusammensetzung eines Standard-IOL-Materials dar (vgl. dazu auch die Einleitung zu Abschnitt 6.3). Die Wasseraufnahme des Materials wurde gravimetrisch bestimmt. Die Ergebnisse zeigen, dass wie erwartet der Anteil an HEMA die Quellfähigkeit bestimmt. Je größer dieser ist, desto höher ist auch die Aufnahme an Wasser und darin gelöstem Kochsalz. Dabei scheint es im Rahmen der Wägegenauigkeit unerheblich zu sein, ob der HEMA-Anteil aus der Monomermischung des Matrixpolymeren stammt oder durch einen entsprechenden Anteil des Basispolymeren, das bis auf die Endgruppe aus HEMA besteht, beigesteuert wird. Der Einfluss der Endgruppe wurde bei dieser Betrachtung vereinfachend nicht berücksichtigt. Dies wird durch den Vergleich der Proben A, D, G, H, I und J ersichtlich. Der Massenanteil der wässrigen Lösung am Hydrogel nach sechs Tagen Hydratation lag in allen Fällen zwischen 23 und 24 Gew.-%. Zum Vergleich wurde auch die Quellung von vernetztem PHEMA in Kochsalzlösung verfolgt. Mit 37 Gew.-% entspricht die Hydratation näherungsweise dem Erwartungswert aus der Literatur.<sup>[194]</sup>

### 6.3.2 Synthese der Linsenvorläufer

Die Intraokularlinsenvorläufer wurden direkt in Rondenform hergestellt. Da es bei Flachkammern aus Glas häufig Probleme mit der zerstörungsfreien Auslösung der Polymere gab, wurde in Zusammenarbeit mit der Feinmechanikwerkstatt eine mehrteilige, gasdicht verschließbare Form aus Teflon<sup>®</sup> entworfen. Die Zusammensetzung des Materials wurde auf Basis der oben diskutierten Vorversuche wie folgt gewählt (Tabelle 18).

**Tabelle 18.** Zusammensetzung der Linsenvorläufer (CS090305-P296). Als Initiator wurde 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) eingesetzt (0,1 Gew.-% bezogen auf die Monomervorlage).

HEMA	MMA	EGDMA	H5FU::MeCumPHEMA
55 Gew.-%	19,5 Gew.-%	0,5 Gew.-%	25 Gew.-%



**Abbildung 145.** Mehrteilige Form aus Teflon<sup>®</sup> (links) für die Synthese von Linsenvorläufern in Rondenform (rechts).

Die Monomer/Polymer-Mischung wurde vor dem Einbringen in die Form von Schwebeteilchen befreit und dann in 3 Stufen, zuerst bei 45 °C, dann bei 75 °C und abschließend bei 100 °C auspolymerisiert. Die eingesetzte Rondenform (Durchmesser einer Polymerisationsmulde 17 mm) sowie die synthetisierten Linsenvorläufer (CS090305-P296) sind in Abbildung 145 dargestellt. Negativ fiel die Sprödigkeit des Materials im „trockenen“ Zustand auf. Zug-Dehnungs-Experimente an Prüfkörpern vergleichbarer Zusammensetzung (das Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde durch das Basispolymer ersetzt) konnten nicht durchgeführt werden, da die Prüfkörper sehr

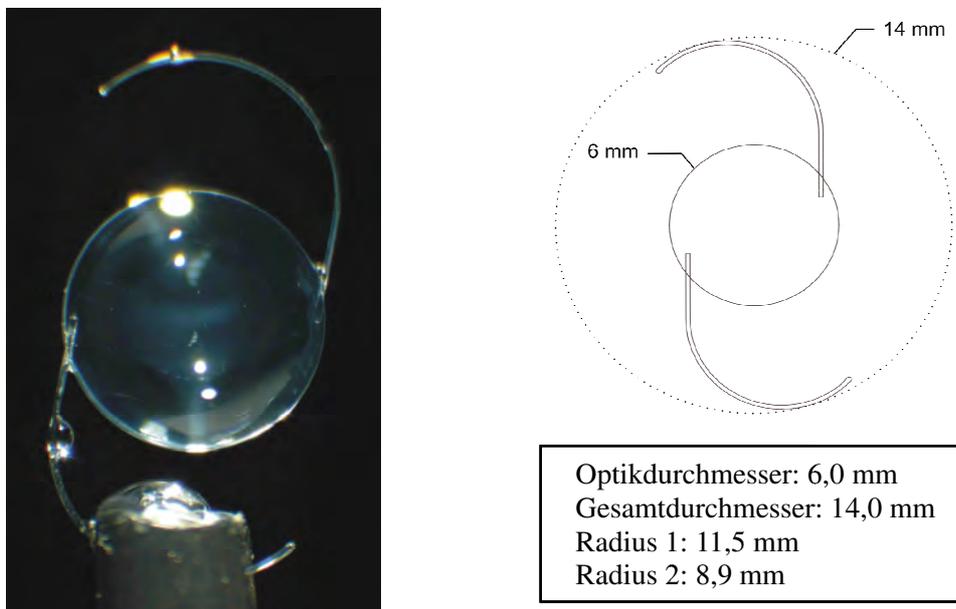
häufig schon beim Einspannen in die Zugvorrichtung brachen. Die Hydratation in Kochsalzlösung bei Raumtemperatur lag bei 23,2 Gew.-% und damit in dem Bereich der mit dem „Standardpolymer“ (Probe A, Abschnitt 6.3.1) erreicht wurde. Das Material war nach vollständigem Quellen flexibel und faltbar.

Die in Abbildung 145 abgebildeten Vorläufer sind leicht gelblich gefärbt, was auf das enthaltene Polymer-Wirkstoff-Konjugat zurückzuführen ist. Transparenz und Homogenität sind, soweit dies lichtmikroskopisch zu erkennen war, gut. Auch Verunreinigungen durch Schwebeteilchen wurden nicht gefunden.

Die Vorläufer wurden DSO zur spanabhebenden Bearbeitung zu Verfügung gestellt. Die Ergebnisse dieser Bearbeitung sind im folgenden Abschnitt dargestellt.

### 6.3.3 Hydrophile, faltbare Intraokularlinsen<sup>4</sup>

Der Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* fertigte aus den Linsenvorläufern 3-stückige Intraokularlinsen mit so genannten C-Schlaufen Haptiken aus PMMA (Abbildung 146). Dazu wurden die Ronden zuerst plan gedreht, auf Durchmesser gebracht und halbiert. Anschließend wurden die Zylinderoptiken ausgefräst, bevor in den Optikrand zwei feine Löcher (Durchmesser: 0,18 mm; Tiefe: 0,9 mm) für die spätere Haptikverklebung gebohrt wurden. Die Zylinderoptiken wurden auf einer CNC-gesteuerten Drehmaschine auf Durchmesser gebracht und dann auf beiden Seiten mit der gewünschten optischen Geometrie versehen. Fixiert wurden die zu bearbeitenden Rohlinge dabei durch Unterdruck.



**Abbildung 146.** Links: Hydratisierte und polierte Intraokularlinse (ACT-W 614). Rechts: Skizze der 3-stückigen Intraokularlinse mit C-Schlaufen PMMA Haptiken.

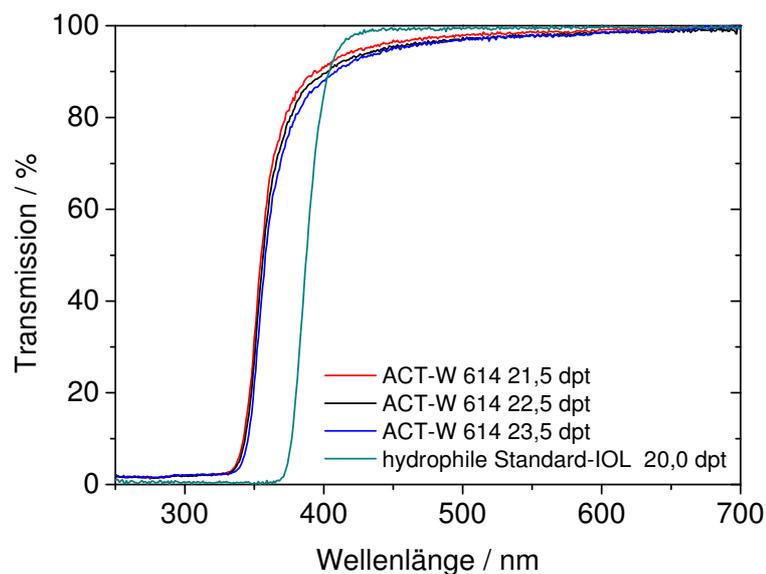
Die Sprödigkeit und Härte des Materials erschwerte die mechanische Bearbeitung der Linsenvorläufer. Vor allem beim Ausfräsen der Zylinderoptiken und beim Bohren der Haptikbohrungen kam es zu Ausbrüchen aus dem Material, was zu erhöhten

<sup>4</sup> Die spanabhebende Bearbeitung der Testronden wurde durch den Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen GmbH* (DSO, Sankt Augustin) durchgeführt. Die Daten, Abbildungen und Fotografien in diesem Abschnitt wurden ebenfalls von DSO zur Verfügung gestellt und nach Bearbeitung übernommen.

Ausschusszahlen führte. Darüber hinaus war die Verarbeitbarkeit ähnlich der vergleichbarer IOL-Materialien.

Nach erfolgter Drehbearbeitung wurden die C-Schlaufen Haptiken aus PMMA in die dafür vorgesehenen Bohrungen eingeklebt. Die Linsen wurden noch vor der Hydratation einer Vorreinigung unterzogen und auf eventuelle Rückstände mikroskopisch untersucht.

Die anschließende Hydratation erfolgte in mehreren Stufen. Nach den ersten 24 Stunden wurden die Linsen im standardisierten „Tumble Polishing“ Prozess für hydrophile Acryllinsen poliert. Nach einer erneuten Reinigung wurden die Linsen zwei weiteren wässrigen Lösungen zugeführt, wobei zuletzt in isotonischer Kochsalzlösung hydratisiert wurde. Es folgte die Bestimmung des Scheitelbrechwertes und Endreinigung. Nach einer abschließenden Kontrolle wurden die Intraokularlinsen verpackt und sterilisiert.



**Abbildung 147.** UV/Vis-Transmissionsspektren von drei hydrophilen, faltbaren und mit Wirkstoffdepot (H5FU::MeCumPHEMA) ausgestatteten Intraokularlinsen unterschiedlicher Brechkraft im Vergleich zu einer hydrophilen Standard-IOL mit UV-Absorber.

In Abbildung 147 sind die Transmissionsspektren von drei Linsen mit einem Scheitelbrechwert zwischen 21,5 und 23,5 dpt abgebildet. Die UV-Absorption ist bis 340 nm vollständig, was dem hohen Anteil an Polymer-Wirkstoff-Konjugat und den

darin unregiert vorliegenden 4-Methylcumarin-Linkern zuzuschreiben ist. Der Vergleich mit der Standard-IOL zeigt, dass der darin eingesetzte UV-Absorber sogar bis 380 nm UV-Strahlung vollständig absorbiert. Die Transmissionswerte im sichtbaren Spektralbereich zeigen die gute Transparenz des Materials.



**Abbildung 148.** Hydrophile, faltbare Intraokularlinse (ACT-W 614) mit Wirkstoffdepot H5FU::MeCumPHEMA im gefalteten Zustand. Das Foto wurde im Labor aufgenommen und nicht von DSO zur Verfügung gestellt.

In Abbildung 148 wird die Faltbarkeit der hydratisierten Linsen demonstriert. Die Entfaltung der Linse erfolgte nicht plötzlich sondern langsam und, soweit das visuell zu beurteilen war, vollständig.

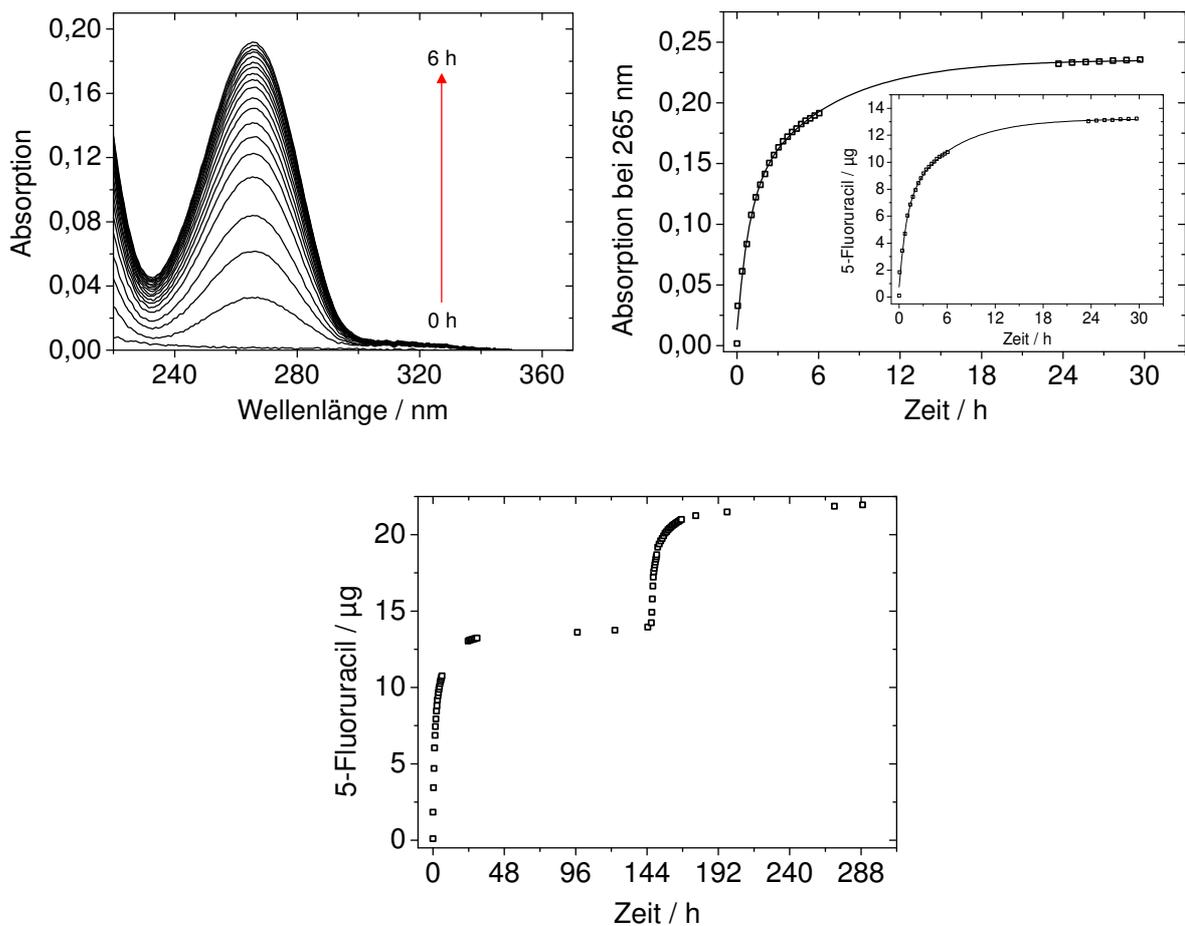
### 6.3.4 Wirkstofffreisetzung und -diffusion aus hydrophilen, faltbaren Implantatmaterialien

Es konnte bereits gezeigt werden, dass die Freisetzung des Wirkstoffs in Lösung sowohl Ein- als auch Zwei-Photonen-induziert erfolgreich war. Zum Abschluss dieses Abschnitts über die hydrophilen Implantatmaterialien wird die Wirkstofffreisetzung und anschließende Diffusion des Zytostatikums an den faltbaren Intraokularlinsen-Prototypen diskutiert.

#### 6.3.4.1 Ein-Photonen-induzierte Freisetzung

In einem Vorversuch wurde untersucht, ob eine Wirkstoffdiffusion aus dem Material (CS090305-P296), das *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* zur Linsenfertigung zur Verfügung gestellt wurde, nach UVC-Bestrahlung nachgewiesen werden konnte. Dazu wurde eine hydratisierte und polierte Testrunde so präpariert, dass sie in einer 4-Fenster Quarzglasküvette platziert werden konnte (129 mg, Dicke = 1,89 mm). Der Versuchsaufbau wurde bereits in Abbildung 119 auf Seite 146 abgebildet. Als umgebendes Medium wurden 3 mL isotonische Kochsalzlösung eingefüllt. Die Küvette wurde anschließend dicht verschlossen. Nach 2 minütiger Bestrahlung (Philips TUV PL-S 9W,  $\lambda = 254$  nm) wurde die Wirkstoffdiffusion UV/Vis-spektroskopisch verfolgt und quantifiziert. Die Ergebnisse sind in Abbildung 149 zusammengestellt.

In der Lösung konnten ca. 13,9  $\mu\text{g}$  5FU UV/Vis-spektroskopisch nachgewiesen werden. Die HPLC-analytisch detektierte 5FU-Konzentration lag bei 3,8  $\mu\text{g}/\text{mL}$  was einer 5FU Menge von 11,4  $\mu\text{g}$  in den 3 mL Lösungsvolumen entsprach. Bezogen auf die Masse einer Intraokularlinse (ca. 25 mg) entsprach das einer Freisetzung von 2,2  $\mu\text{g}$  5FU. Nach 6 Tagen wurde die den Vorläufer umgebende Kochsalzlösung erneuert. Der Vorläufer wurde erneut in 3 mL isotonischer Kochsalzlösung platziert und 2 min bei 254 nm von der noch unbelichteten Seite bestrahlt. Wieder setzte eine rapide Diffusion von 5FU aus dem Vorläufermaterial ein (vgl. Abbildung 149, unten). Die detektierbare Wirkstoffmenge war nach der zweiten Bestrahlung mit 8  $\mu\text{g}$  (UV/Vis) geringer als nach der 1. Bestrahlung. Auch HPLC-analytisch konnte 5FU in der Lösung nachgewiesen werden. Mit 6,5  $\mu\text{g}$  lag dieser Wert auch hier unter der UV/Vis-spektroskopisch ermittelten Menge.



**Abbildung 149.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung und -diffusion. Bestrahlt wurde ein polierter, hydrophiler und faltbarer Linsenvorläufer (CS090305-P296) in isotonischer Kochsalzlösung (Philips TUV PL-S 9W,  $\lambda = 254$  nm, 2 min). Entwicklung der Absorption bei 265 nm nach der Bestrahlung des Linsenvorläufers zum Zeitpunkt 0 h und die daraus berechnete freigesetzte (und in die Lösung abgegebene) Wirkstoffmenge. Unteres Diagramm: UV/Vis-spektroskopisch ermittelte Entwicklung der in die Lösung diffundierten Menge an 5FU nach der 1. und der 2. Bestrahlung (jeweils 2 min; die 2. Bestrahlung erfolgte von der noch nicht belichteten Seite) abgebildet.

Die Gründe für diese Abweichung sind sicherlich zum einen die individuellen Fehler bei der Kalibration der entsprechenden Messmethoden, auf der anderen Seite ist die bloße Auswertung der Absorption bei  $\lambda = 265$  nm nicht spezifisch für 5FU allein, so dass die HPLC vermutlich die verlässlichere Methode darstellt. Dieses Freisetzungsexperiment zeigt, dass die Wirkstoffdiffusion aus dem hydratisierten Implantatmaterial nach Freisetzung wie erwartet ohne zeitliche Verzögerung einsetzte und schnell verlief. Die auf das Gewicht einer IOL bezogene freigesetzte Wirkstoffmenge sollte eine wirkungsvolle Therapie, zumindest im Tierexperiment,

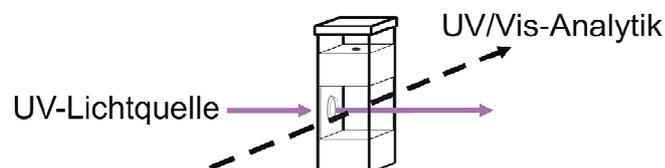
ermöglichen (*in vitro* Nachweis einer signifikant proliferationshemmenden Wirkung für RLEC bei  $c(5FU) = 0,25 \mu\text{g/mL}^{[162]}$ , Kapselsackvolumen  $\approx 100 \mu\text{L}$ ).

Anschließend wurde zum ersten Mal die Wirkstofffreisetzung an einer implantierbaren Intraokularlinse (ACT-W 614) untersucht. Dazu wurde in Zusammenarbeit mit der Feinmechanikwerkstatt eine spezielle Halterung für die Linse entwickelt. Abbildung 150 zeigt diese zweiteilige Vorrichtung um die Linse zu immobilisieren.



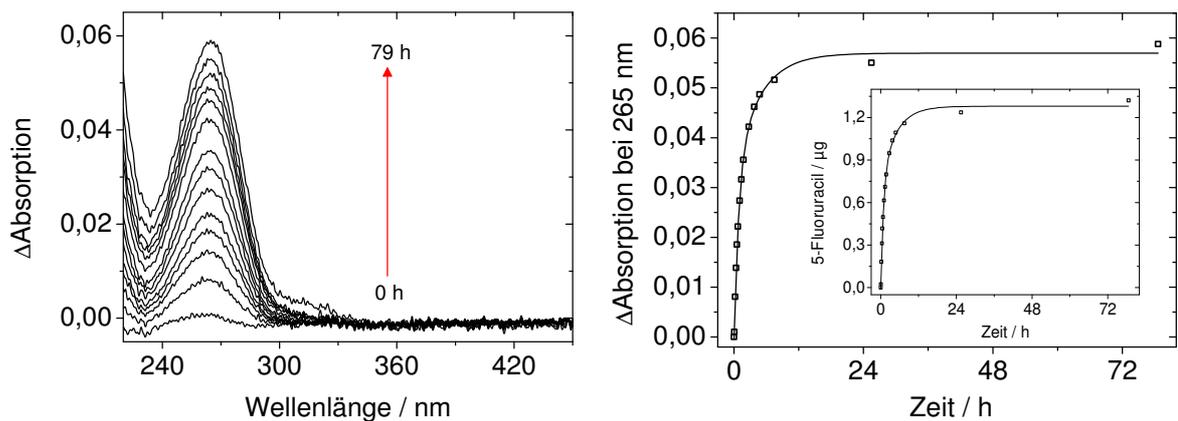
**Abbildung 150.** Zweiteilige Linsenhalterung aus Polyoxymethylen und 4-Fenster Quarzglasküvette.

Für die Bestrahlung wurde die Linse in der Halterung fixiert und in einer Küvette, gefüllt mit 1,2 mL isotonischer Kochsalzlösung, platziert. Man kann von einem stark vereinfachten Augenmodell sprechen. Die Linse wurde anschließend jeweils 1 min von Vorder- und Rückseite bestrahlt (Philips TUV PL-S 9W,  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ). Der schematische Versuchsaufbau ist in Abbildung 151 zu sehen.



**Abbildung 151.** Schematischer Versuchsaufbau für die Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung an Intraokularlinsen.

Die Diffusion des Wirkstoffs aus der Linse in die umgebende Lösung wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt.

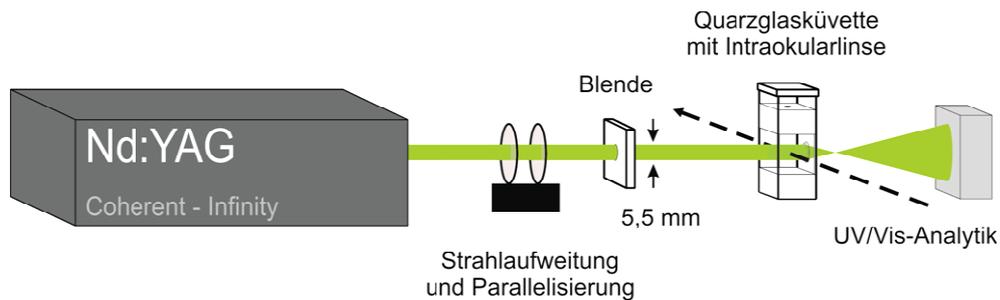


**Abbildung 152.** Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung an einer hydrophilen, faltbaren Intraokularlinse (ACT-W 614). UV/Vis-spektroskopische Verfolgung der Wirkstoffdiffusion in die die Linse umgebende Kochsalzlösung. Angegeben sind die Entwicklung der Absorption bei 265 nm und die daraus berechnete Wirkstoffmenge, die aus der Linse abgegeben wurde.

Die Ergebnisse in Abbildung 152 zeigen, dass auch aus der Linse nach Bestrahlung der Wirkstoff ohne Verzögerung austritt. Nach knapp 5 h waren über 80 % der verfolgten Wirkstoffdiffusion bereits abgeschlossen. Die aus der Linse an das umgebende wässrige Medium abgegebene Wirkstoffmenge liegt den UV/Vis-spektroskopischen Daten nach zu urteilen bei 1,3  $\mu$ g 5FU. Die freigesetzte Wirkstoffmenge auf Basis der HPLC-Analytik liegt bei ca. 0,9  $\mu$ g 5FU und damit deutlich tiefer. Mögliche Gründe wurden weiter oben bereits angesprochen. In jedem Fall ist der freigesetzte Wirkstoff für eine Therapie ausreichend (*in vitro* Nachweis einer signifikant proliferationshemmenden Wirkung für RLEC bei  $c(5FU) = 0,25 \mu\text{g/mL}$ <sup>[162]</sup>, Kapselsackvolumen  $\approx 100 \mu\text{L}$ ).

#### 6.3.4.2 Zwei-Photonen-induzierte Freisetzung

Abschließend wurde auch die Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung aus der Intraokularlinse (ACT-W 614) untersucht. Dieses Experiment simuliert von allen bisher durchgeführten Untersuchungen die *in vivo* Wirkstofffreisetzung am besten. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 153 dargestellt.



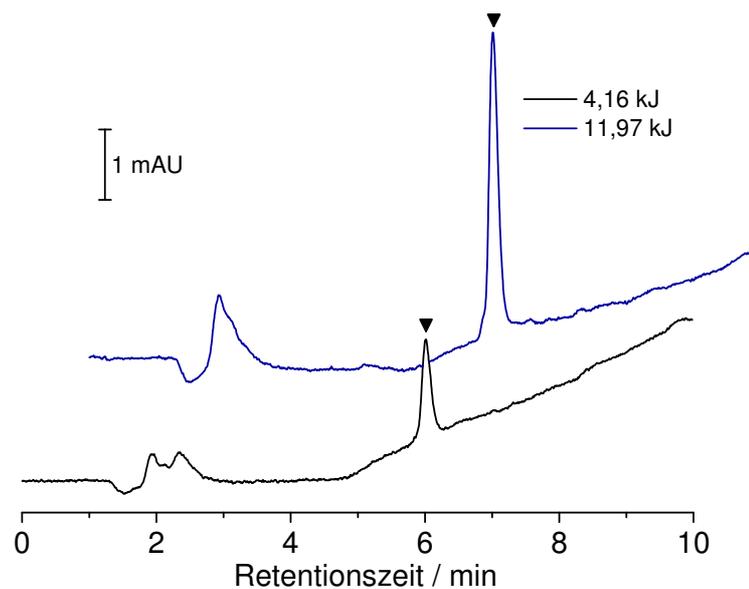
**Abbildung 153.** Schematischer Versuchsaufbau für die Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung an Intraokularlinsen.

Die Linse wurde in der dafür angefertigten Halterung fixiert und in einer mit 1,2 mL isotonischer Kochsalzlösung gefüllte 4-Fenster Quarzglaszuvette platziert. Die Linse wurde anschließend im Strahlengang positioniert und mit unterschiedlichen Pulsenergien ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ , Pulsdauer = 3 ns, Pulsfrequenz = 40 Hz) für bestimmte Zeitintervalle bestrahlt (vgl. Tabelle 19). 6 Tage nach der jeweiligen Bestrahlung wurde die Menge des freigesetzten Wirkstoffs HPLC-analytisch bestimmt (vgl. Abbildung 154). Die in das umgebende wässrige Medium diffundierte Menge an 5FU stieg wie erwartet mit der eingestrahlteten Energie.

**Tabelle 19.** Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung an einer hydrophilen, faltbaren Intraokularlinse (ACT-W 614) bei unterschiedlichen Puls- und Gesamtenergien. <sup>a</sup> Im Verlauf der Bestrahlung trübte sich die Linse.

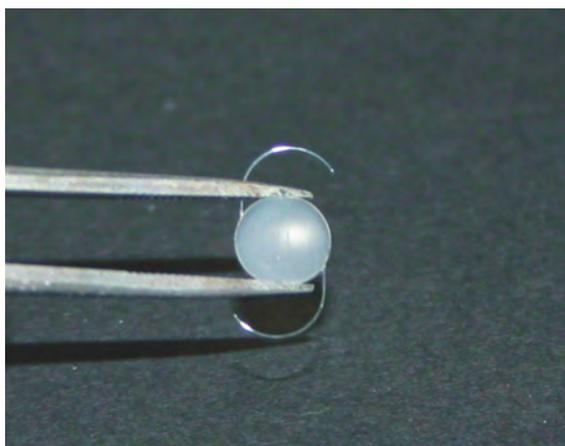
Pulsenergie / Gesamtenergie	Detektierte Wirkstoffmenge 5FU
37,7 mJ / 4,16 kJ	0,25 $\mu\text{g}$
55,4 mJ / 11,97 kJ	0,85 $\mu\text{g}$
73,2 mJ / 15,81 kJ	0,99 $\mu\text{g}$ <sup>a</sup>

Um Aussagen über den Anregungsmechanismus, der zur Freisetzung führte, machen zu können ist die Versuchsreihe nicht geeignet, da nicht genügend Daten vorliegen. Die freigesetzten Wirkstoffmengen liegen in dem Bereich der für eine wirkungsvolle Therapie (zumindest im Tierversuch) notwendig ist.



**Abbildung 154.** Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung an einer hydrophilen, faltbaren Intraokularlinse (ACT-W 614) bei zwei unterschiedlichen Puls- und Gesamtenergien. HPLC-Elugramme der die Linsen umgebenden Kochsalzlösung nach 6-tägiger Diffusion (schwarze Markierung: 5FU).

Die visuelle Beurteilung der Linsen nach der Laserbestrahlung zeigte, dass eine Pulsenergie von 73,2 mJ zu einer starken Eintrübung des Materials führte. Dies ist in der Photographie in Abbildung 155 deutlich zu erkennen. Die Ursache hierfür ist vermutlich die mit der Bestrahlung einhergehende Wärmeentwicklung.



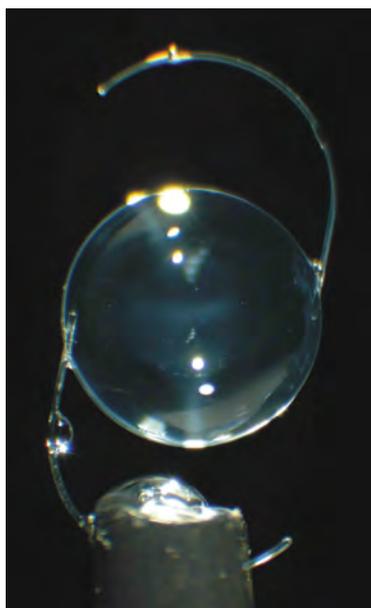
**Abbildung 155.** Eingetrübte Linse (ACT-W 614) nach Laserbestrahlung mit einer Pulsenergie von 73,2 mJ (Pulsfrequenz = 40 Hz, Gesamtenergie = 15,81 kJ).

## 7 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit baut auf dem relativ neuen Konzept der photochemisch induzierten (kontrollierten) Wirkstofffreisetzung aus polymergebundenen Cumarinlinker/5-Fluoruracil-Konjugaten auf. Das Einsatzgebiet dieser ansprechbaren Wirkstoffdepots wird hauptsächlich in der Ophthalmologie als alternative Methode zur Behandlung des so genannten Sekundärkatarakts gesehen. Dieser stellt die häufigste Komplikation nach der Implantation einer künstlichen Intraokularlinse, im Zuge der Behandlung von Grauem Star (Katarakt), dar. Ziel dieser Arbeit war es neuartige Polymer-Wirkstoff-Konjugate zu entwickeln, die eine Weiterverarbeitung bis hin zur polymeren, faltbaren Intraokularlinse für die minimalinvasive Chirurgie ermöglichen.

Da für die Wirkstoffimmobilisierung auf *Monomerebene* bisher noch kein praktikables Verfahren zur Verfügung steht, wurde die photochemische Anbindung des Wirkstoffs *polymeranalog* durchgeführt. Um aus den so erhaltenen Polymer-Wirkstoff-Konjugaten faltbare Intraokularlinsen herstellen zu können wurde ein Matrixpolymer benötigt, das in Kombination mit dem Wirkstoffdepot neben der Faltbarkeit gleichzeitig auch eine hohe optische Transparenz aufweisen muss. Darüber hinaus muss die Wirkstoffdiffusion aus dem Implantat nach der Wirkstofffreisetzung ausreichend schnell erfolgen. Es wurden zwei unterschiedliche Materialtypen untersucht, die zur Herstellung moderner Faltlinsen geeignet sind: Hydrophobe und hydrophile Acrylate. Das Konzept bzw. die Arbeitshypothese bestand darin, den Funktionalisierungsgrad der Basispolymere mit 4-Methylcumarin-Linkern niedrig zu halten, um die in Konkurrenz zur Wirkstoffbeladung auftretende hocheffiziente Linker/Linker-Homodimerisierung (= inter- bzw. intramolekulare Vernetzung) zu unterdrücken. Auf diese Weise sollten die degenerativen Auswirkungen, die Vernetzungsstellen auf die Polymereigenschaften (Löslichkeit, thermoplastisches Verhalten) haben soweit reduziert werden, dass eine Weiterverarbeitung in Mischungen mit den eingesetzten hochmolekularen Matrixpolymeren möglich ist.

Schließlich zeigt Abbildung 156 den ersten Prototypen einer hydrophilen, faltbaren Acrylatlinse mit photochemisch ansprechbarem Wirkstoffdepot. Die wichtigsten Ergebnisse auf dem Weg zu dieser Linse werden im Folgenden kurz zusammengefasst.



**Abbildung 156.** Hydrophile, faltbare Acrylatlinse mit photochemisch aktivierbarem Wirkstoffdepot (Quelle: Dr. Schmidt Intraokularlinsen).

Mittels radikalischer Atomtransferpolymerisation (ATRP) wurden endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte Polymethylmethacrylate (Basispolymere) mit Polymerisationsgraden  $P_n < 100$  gezielt synthetisiert. Die 4-Methylcumarin-Linker wurden anschließend photochemisch mit der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil beladen. Mechanistisch beruht diese Wirkstoffimmobilisierung auf einer [2+2]-Cycloaddition. NMR-spektroskopisch wurde die *syn*-Kopf-zu-Kopf-Struktur des in großem Überschuss gebildeten 1-Heptanoyl-5-fluoruracil/4-Methylcumarin-Heterodimeren nachgewiesen. Die Wirkstofffreisetzung in Lösung wurde sowohl Ein- als auch Zwei-Photonen-induziert untersucht. Bei einem zahlenmittleren Molekulargewicht um 7000 wurde eine freisetzbare (1PA) Menge von ca. 4,8  $\mu\text{g}$  5-Fluoruracil pro Milligramm Polymer nachgewiesen. Eine Skalierbarkeit der Synthesen von Basispolymer und entsprechendem Polymer-Wirkstoff-Konjugat war ebenfalls möglich. Hierfür wurde ein neues Reaktorsystem – ein Fallfilm-Photoreaktor – aufgebaut und erprobt.

Weiterführende Analytik zeigte, dass trotz Monofunktionalisierung der Basispolymere und hohem Wirkstoffüberschuss während der Photochemie die, in Konkurrenz zur Bildung von Linker/Wirkstoff-Konjugaten ablaufende, Linker/Linker-Homodimerisierung nicht gänzlich unterdrückt wurde. Die ausschließlich endständige

Funktionalisierung verhinderte allerdings die Bildung eines Polymernetzwerks mit kovalenten Verknüpfungsstellen.

Die Polymer-Wirkstoff-Konjugate konnten deshalb im so genannten Kammervorfahren zu hydrophoben Linsenvorstufen auf Basis von Polymethylmethacrylat und zu hydrophoben, faltbaren Linsenvorstufen auf Acrylatbasis verarbeitet werden. Auch in der jeweiligen Polymermatrix war eine photochemisch induzierte Wirkstofffreisetzung möglich, jedoch legen die Ergebnisse der Diffusionsexperimente nahe, dass eine ausreichend schnelle Wirkstoffdiffusion in das den Linsenvorläufer umgebende wässrige Medium nur aus den flexiblen Materialien möglich ist. In wässriger Lösung wurde allerdings eine reversible, temperaturabhängige Trübung des Polymeren durch wassergefüllte Mikrovakuolen („Glistenings“) beobachtet. Aus den hydrophoben Linsenvorläufern auf Basis von Polymethylmethacrylat wurden vom Industriepartner *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* Linsenprototypen spanabhebend hergestellt.

Eine Möglichkeit der Bildung von Glistenings vorzubeugen besteht darin das Material hydrophiler zu machen und so für eine gleichmäßigere Hydratation zu sorgen. Aus diesem Grund wurde untersucht ob auch die Synthese hydrophiler Polymer-Wirkstoff-Konjugate auf Basis von endständig 4-Methylcumarin-funktionalisiertem Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) möglich ist. Es wurden hydrophile Basispolymere mit niedrigen Polymerisationsgraden  $P_n$  zwischen 30 und 50 und Polydispersitäten  $M_w / M_n \leq 1,4$  synthetisiert. Die anschließende photochemische Wirkstoffbeladung in polar-protischen Lösungsmitteln führte zur gewünschten Wirkstoffimmobilisierung. Daneben kam es aber auch zur Bildung weiterer Photoprodukte, die bisher nicht identifiziert werden konnten. Eine mögliche Ursache hierfür könnte die teilweise Hydrolyse bzw. Alkoholyse der Wirkstoffvorstufe zu 5-Fluoruracil während der Beladungsreaktion sein, so dass neben den 1-Heptanoyl-5-fluoruracil/4-Methylcumarin- auch 5-Fluoruracil/4-Methylcumarin-Heterodimere gebildet werden. Auch für die hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugate war sowohl die UV-induzierte (1PA) als auch die laserinduzierte (2PA) Wirkstofffreisetzung in Lösung möglich. Pro Milligramm Polymer konnten zwischen 3,6 und 4,6  $\mu\text{g}$  freigesetztes 5-Fluoruracil nachgewiesen werden (1PA). Die entsprechenden Experimente lassen aber vermuten, dass es sich hierbei nicht um die maximal freisetzbare Wirkstoffmenge handelt, da bei der UV-induzierten Wirkstofffreisetzung in Methanol 5-Fluoruracil in einer

Nebenreaktion verbraucht wurde und so HPLC-analytisch nicht nachgewiesen werden konnte.

Die Polymer-Wirkstoff-Konjugate wurden anschließend in einer modifizierten Variante der Kammerpolymerisation zu rundenförmigen, hydrophilen Linsenvorläufern auf Basis eines leicht vernetzten 2-Hydroxyethylmethacrylat/Methylmethacrylat-Copolymeren verarbeitet. Die Hydratation des Materials nach Quellung in isotonischer Kochsalzlösung bei Raumtemperatur lag bei ca. 23 %. Aus dem Material konnte eine sehr schnelle Wirkstoffdiffusion nach UV-induzierter Wirkstofffreisetzung nachgewiesen werden. 75 % der maximalen Wirkstoffkonzentration hatten sich bereits 5 h nach der Freisetzung aufgebaut.

Aus den nicht-hydratisierten Ronden konnten 3-stückige Intraokularlinsen hergestellt werden. Transparenz im sichtbaren Spektralbereich und Homogenität der Prototypen waren sehr gut. Auch konnten keine Einschlüsse (Staub oder unlösliche Anteile) im Material festgestellt werden. Probleme bei der spanabhebenden Bearbeitung bereiteten die hohe Materialhärte und Sprödigkeit der Polymermischung. Nach der Hydratation waren die Linsen (Abbildung 156 auf Seite 194) faltbar. Nach Entfernen der verformenden Kraft kam es darüber hinaus zur selbstständigen Entfaltung (Rückkehr in den Ausgangszustand). Somit ist eine minimalinvasive Implantation möglich. *In vitro* wurde die Wirkstofffreisetzung aus den Linsen Ein- und Zwei-Photonen-induziert untersucht. Im Rahmen dieser Experimente konnten Wirkstoffmengen freigesetzt werden, die zum Aufbau einer therapeutischen Dosis, zumindest im Tierexperiment (*in vitro* Nachweis einer signifikant proliferationshemmenden Wirkung für RLEC bei  $c(5FU) = 0,25 \mu\text{g/mL}^{[162]}$ ), ausreichend sein sollten.

Zwischen den synthetisierten monofunktionalisierten Polymer-Wirkstoff-Konjugaten auf Basis von Polymethylmethacrylat ( $P_n > 50$ ) und den hochfunktionalisierten Copolymeren früherer Arbeiten liegt ein Bereich mittlerer Linkerkonzentrationen, der ebenfalls im Fokus dieser Arbeit lag. Es wurden statistische Basis Copolymere aus Methylmethacrylat und dem Linkermonomeren 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin (MAOEMC) mit Linkeranteilen zwischen 1 und 10 mol% hergestellt. Die Wirkstoffmenge, die aus den entsprechenden Polymer-Wirkstoff-Konjugaten freigesetzt und detektiert wurde, konnte so deutlich gesteigert werden und lag bei maximal 22  $\mu\text{g}$  5-Fluoruracil pro Milligramm Polymer (10,3 mol% MAOEMC im

entsprechenden Basispolymer). Untersuchungen der Polymereigenschaften (thermische Analytik, Filmbildung, Mischbarkeit mit Matrixpolymer) waren vielversprechend (bis zu einem Funktionalisierungsgrad von ca. 7 mol%) hinsichtlich einer Weiterverarbeitung der Materialien zu Linsenvorläufern.

## 8    **Ausblick**

Der Wechsel von hydrophoben Acrylaten auf hydrophile Implantatmaterialien ermöglichte es schließlich, faltbare Intraokularlinsen mit optisch ansprechbarem Wirkstoffdepot herzustellen, die nach photochemisch induzierter Wirkstofffreisetzung eine schnelle Diffusion von 5-Fluoruracil aus der Linse zeigen und von dem Problem der Eintrübung in wässriger Umgebung (Bildung von „Glistenings“) nicht betroffen sind.

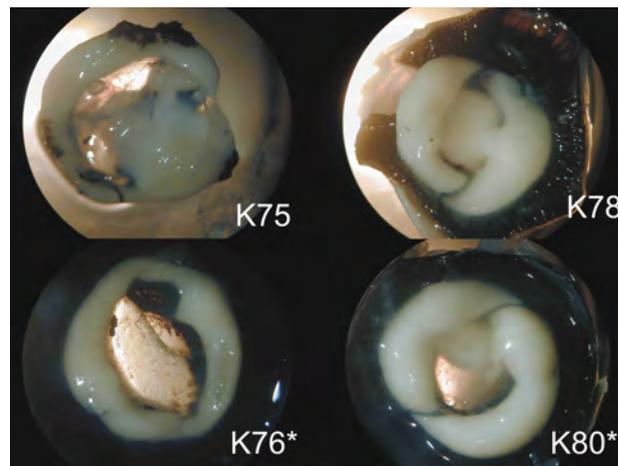
Vor allem in Bezug auf die Beladungsreaktion der hydrophilen Polymere auf Basis von Poly(2-hydroxyethylmethacrylat) muss eine Optimierung der Reaktionsführung erfolgen um ein definiertes Photoprodukt, vergleichbar mit den Polymer-Wirkstoff-Konjugaten auf Basis von Polymethylmethacrylat, erhalten zu können. Gerade vor dem Hintergrund einer medizinischen Anwendung ist dies besonders wichtig.

Ein Wechsel des Lösungsmittels könnte dabei helfen definiertere Photoprodukte zu erhalten. Tatsächlich wurden mit Aceton, einem aprotischen, nicht-nukleophilen Lösungsmittel, trotz Löslichkeitsproblemen, erste Erfolge erzielt.

Ein alternativer Syntheseweg könnte darin bestehen, die Hydroxygruppe des hydrophilen Monomeren 2-Hydroxyethylmethacrylat mit einer Silylschutzgruppe (bspw. *t*-Butyldimethylsilyl-) zu schützen. Polymerisation und anschließende Photochemie könnten so unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen wie bei den klassischen hydrophoben Materialien erfolgen. Durch anschließende Entschützung könnte so ebenfalls ein hydrophiles Wirkstoffdepot erhalten werden.

Trotz des Optimierungsbedarfs konnte in einer ersten begrenzten *in vivo* Versuchsreihe an sechs Versuchstieren untersucht werden, wie sich die hydrophilen, faltbaren Intraokularlinsen mit photochemisch aktivierbarem Wirkstoffdepot im Tierversuch bewähren. Die Linsen konnten von dem das Projekt begleitenden Augenarzt Prof. Dr. Lutz Hesse problemlos minimalinvasiv implantiert werden. Die Wundheilung erfolgte ebenfalls ohne erkennbare Komplikationen. An zwei Hasenaugen wurde 33 Tage nach der Implantation die Zwei-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung mit dem Prototyp des Laseraufbaus, der in Zusammenarbeit vom Bayerischen Laserzentrums (BLZ) und der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. Hampp entwickelt wurde, durchgeführt.

Abbildung 157 zeigt, dass durchaus ein Unterschied zwischen bestrahlten und nicht bestrahlten Implantaten in Form einer zentralen Lücke im Gewebe erkennbar ist. Die Zellproliferation im Hasenauge ist sehr schnell – viel schneller als bei erwachsenen menschlichen Patienten. Diese vollständig unterbinden zu können wurde nicht erwartet. Ebenfalls denkbar ist, dass der zeitliche Abstand zwischen Bestrahlung und Auswertung zu groß gewählt wurde und ein neuerliches Zellwachstum einsetzen konnte.



**Abbildung 157.** Blick auf die Linsenimplantate. Die mit \* markierten Implantate wurden bestrahlt. Die Zellansammlungen sind als weißliche Wülste sichtbar.

Dies kann als ein positiver Abschluss dieser Arbeit gewertet werden, auch wenn es sich hier nur um erste *in vivo* Versuche an einer kleinen Versuchsgruppe handelt.

Zukünftige Arbeiten müssen unter anderem klären, ob die oben vorgeschlagene alternative Synthese der hydrophilen Polymer-Wirkstoff-Konjugate möglich ist. Vielversprechend sind aber vor allem die Bemühungen der Projektpartner, die Wirkstoffbeladung schon auf Monomerebene effizient realisieren zu können. Hierfür wird keine herkömmliche UV-Strahlungsquelle, sondern ein hochintensiver UV-Laser eingesetzt, der möglichst alle/viele Cumarinlinker parallel anregen und so nur einen Reaktionspfad, die Heterodimerbildung mit 5-Fluoruracil, offen lassen soll.

## 9 Experimenteller Teil

### 9.1 Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel

Getrocknete Lösungsmittel und Reagenzien wurden unter Schutzgas aufbewahrt.

1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (99+ %)	Acros Organics, destillativ gereinigt unter Schutzgas aufbewahrt
2,2'-Azobis(2-methylpropionitril)	BASF, durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt
2,2'-Bipyridin (p.a.)	Fluka, eingesetzt wie erhalten
2-Bromisobuttersäurebromid	Aldrich, eingesetzt wie erhalten
2-Chlorethanol	Chemikalienausgabe, destillativ gereinigt
2-Hydroxyethylmethacrylat	Aldrich, destillativ gereinigt
5-Fluoruracil	Alfa Aesar, eingesetzt wie erhalten
7-Hydroxy-4-methylcumarin	Acros Organics, eingesetzt wie erhalten
Aceton	BASF, über $K_2CO_3$ getrocknet, destillativ gereinigt
Acetonitril (HPLC Grade)	Fisher Scientific, eingesetzt wie erhalten
Aluminiumoxid	Fluka, Stationäre Phase für Flashchromatographie
Ameisensäure (98-100 %)	Aldrich, eingesetzt wie erhalten
Anisol	Sigma Aldrich, über $CaH_2$ getrocknet, destillativ gereinigt
Benzophenon	BASF, durch Umkristallisieren aus Ethanol gereinigt
Calciumchlorid	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Calciumhydrid	ABCR, eingesetzt wie erhalten
Chloroform	BASF, über $CaCl_2$ getrocknet, destillativ gereinigt
Chloroform- $d_1$	Roth, eingesetzt wie erhalten
Dichlormethan	BASF, über $CaCl_2$ getrocknet, destillativ gereinigt
Diethylether	Chemikalienausgabe, destillativ gereinigt
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	BASF, über $P_4O_{10}$ getrocknet, destillativ gereinigt
Dimethylsulfoxid- $d_6$	Roth, eingesetzt wie erhalten

## Experimenteller Teil

---

Ethanol	BASF, destillativ gereinigt
Ethylacrylat	Acros, über CaH <sub>2</sub> getrocknet, destillativ gereinigt
Ethylenglykoldimethacrylat	Aldrich, destillativ gereinigt
Heptansäurechlorid	Acros, eingesetzt wie erhalten
Hexan	BASF, destillativ gereinigt
Kaliumcarbonat	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Kaliumhydroxid zur Synthese	Merck, eingesetzt wie erhalten
Kaliumiodid	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Kaliumperoxodisulfat	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Kieselgel	Macherey-Nagel KG-60, Stationäre Phase für Flashchromatographie
Kupfer(I)bromid (99,999 %)	Aldrich, eingesetzt wie erhalten (wurde in Glovebox aufbewahrt und eingewogen)
Magnesiumsulfat	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Methacrylsäurechlorid	Alfa Aesar, eingesetzt wie erhalten
Methanol	BASF, destillativ gereinigt
Methanol (zur Polymersynthese)	BASF, über Magnesium getrocknet, destillativ gereinigt
Methanol-d <sub>4</sub>	Roth, eingesetzt wie erhalten
Methylmethacrylat	BASF, über CaH <sub>2</sub> getrocknet, destillativ gereinigt
Natriumchlorid (p.a.)	KMF Lab. Chemie, eingesetzt wie erhalten
Natriumdodecylsulfat	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Natriumsulfat	Chemikalienausgabe, eingesetzt wie erhalten
Phosphorsäure (p.a.)	Fluka, eingesetzt wie erhalten
Polyvinylalkohol (145000 g/mol)	Clariant, eingesetzt wie erhalten
Pyridin	Chemikalienausgabe, über KOH getrocknet, destillativ gereinigt
Triethylamin	BASF, über CaH <sub>2</sub> getrocknet, destillativ gereinigt

## 9.2 Methoden

### Differentialkalorimetrie (DSC)

Zur Bestimmung der Glasübergangstemperaturen der Polymere wurde das Gerät DSC 821<sup>e</sup> der Firma Mettler Toledo verwendet. Temperatur- und Enthalpiekalibration erfolgten mit Hilfe von Indium-, Zink- und n-Oktanstandards. Die verwendeten Tiegel bestanden aus Aluminium (40  $\mu$ L). Es wurde jeweils eine Probenmenge von 5-15 mg eingewogen. Die Aufheiz- und Abkühlrate lag bei 10 °C/min. Es wurden zyklische Temperaturprogramme unter Stickstoffatmosphäre durchgeführt. Die Bestimmung der Schmelzpunkte  $T_m$  erfolgte durch Analyse der endothermen Peakextrema der ersten Heizkurve. Die Glaspunkte  $T_g$  wurden mit Hilfe der Softwareroutine „Glasübergang“ bestimmt (Software: STAR<sup>e</sup> SW 9.20 der Firma Mettler Toledo). Es wurde jeweils der erhaltene Mittelwert der Glaspunktbestimmung in der zweiten Aufheizkurve angegeben.

### Elementaranalyse (CHN)

Die Elementaranalysen wurden im zentralen Labor für Routineanalytik der Philipps-Universität Marburg von den Mitarbeitern dieser Serviceabteilung an dem Gerät CHN-Vario der Firma Elementar durchgeführt.

### Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung

Für die Ein-Photonen-induzierte Wirkstofffreisetzung in Lösung wurde ein Fluoreszenzspektrometer der Firma Shimadzu (Typ RF-1502) verwendet. Die zu untersuchenden Proben wurden in einer Quarzglasküvette (Weglänge 10 mm) der Firma Hellma im Strahlengang postiert. Die Probe wurde während der Messung mit einem Magnetrührer gerührt. Die Leistung des Gerätes wurde von Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Hampp mit Hilfe einer Photodiode der Firma Hamamatsu (Typ 1337-1010BQ) bestimmt. Der gemessene Strom konnte über die Kalibration der Photodiode in die Leistung ( $P_{266\text{ nm}} = 1,05 \cdot 10^{-3} \text{ J} \cdot \text{s}^{-1}$ ) umgerechnet werden.

Aus Filmen, Linsenvorläufern oder Intraokularlinsen wurde der Wirkstoff über eine Philips TUV PL-S UVC-Leuchtröhre (9 W/2,3 W (UVC),  $\lambda = 254 \text{ nm}$ ) freigesetzt.

### **Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC/MS)**

Für die Untersuchungen wurde das Gerät GC-17A der Firma Shimadzu mit einer 30 m FS-SE-54-CB-0.25 Kapillarsäule verwendet. Die Detektion erfolgte mit Hilfe eines Massenspektrometers der Firma Shimadzu (Modell: QP5050A, EI). Helium 5.0 wurde als Trägergas verwendet. Es wurde das folgende Temperaturprogramm eingesetzt:

Injektortemperatur: 300 °C; Interfacetemperatur: 230 °C

Starttemperatur: 100 °C – Heizrate: 10 °C/min – Endtemperatur: 280 °C

### **Gaschromatographie (GC)**

Für gaschromatographische Untersuchungen wurde das Gerät GC-17A der Firma Shimadzu mit einer 30 m FS-SE-54-CB-0.25 Kapillarsäule und einem Flammenionisationsdetektor (FID) verwendet. Stickstoff wurde als Trägergas verwendet. Folgendes Temperaturprogramm wurde für die Umsatzbestimmung verwendet:

Injektortemperatur: 300 °C; Detektortemperatur: 300 °C

Starttemperatur: 30 °C für 5 min – Heizrate: 5 °C/min – Verweiltemperatur 60 °C für 1 min – Heizrate: 5 °C/min – Endtemperatur: 80 °C

### **Gelpermeationschromatographie (GPC)**

Eluent: Tetrahydrofuran

Die Bestimmung der Molekulargewichtsverteilungen erfolgte nach Lösen der Proben in THF ( $c \approx 1$  g/L, Toluol als interner Standard) relativ zu PMMA-Standards der Firma PSS. Die Auftrennung erfolgte an SDV-linear-Trennsäulen der Firma PSS mit folgenden Spezifikationen: Vorsäule 50 mm · 8 mm, zwei Trennsäulen 600 mm · 8 mm. Der Fluss betrug 0,8 mL/min. Das Detektorsystem bestand aus einem Dreifachdetektor (Triple Detector Array, TDA Modell 300) der Firma Viscotek und einem UV-Detektor der Firma Knauer. Die Messungen wurden von Frau Dr. Julia

Schmidt und Herrn Norman Grabe durchgeführt. Ausgewertet wurde das Brechungsindexdetektorsignal mittels konventioneller Kalibration mit Hilfe des Programms OmniSEC 4.2 der Firma Viscotek. In wenigen Fällen (frühe Messreihen) wurde das Brechungsindexdetektorsignal noch mittels konventioneller Kalibration mit Hilfe des Programms TriSEC 3.0 der Firma Viscotek ausgewertet.

Eluent: *N,N*-Dimethylformamid

Die Bestimmung der Molekulargewichtsverteilungen erfolgte nach Lösen der Proben in DMF ( $c \approx 1$  g/L, Toluol als interner Standard) relativ zu PMMA-Standards der Firma PSS. Die Messungen wurden über GRAM-Trennsäulen der Firma PSS mit folgenden Spezifikationen durchgeführt: Vorsäule 50 mm · 8 mm (10  $\mu$ m), eine Trennsäule 300 mm · 8 mm (100  $\text{Å}$ ) und zwei Trennsäulen 300 mm · 8 mm (3000  $\text{Å}$ ). Der Fluss betrug 1 mL/min. Das Detektorsystem bestand aus einem Differentialrefraktometer und einem UV-Detektor der Firma Knauer. Die Messungen wurden von Herrn Stefan Bokern durchgeführt. Ausgewertet wurde das Brechungsindexdetektorsignal mit Hilfe des Programms WinGPC Unity (5403) der Firma PSS.

### **Hochleistungsflüssigkeitschromatographie (HPLC)**

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein Gerät der Firma Hewlett Packard Modell 1090 mit DAD-Detektor Modell 1040 eingesetzt. Es wurde eine 20  $\mu$ L Probenschleife verwendet. Die Injektion erfolgte manuell. Zur Auswertung wurde das Programm ChemStation (10.01) von Agilent verwendet. Ausgewertet wurde das 266 nm Messsignal.

Für die Messungen wurden polare Lösungsmittelgemische aus Wasser (Reinstwasser, angesäuert mit 300  $\mu$ L Phosphorsäure/L) und Acetonitril (HPLC Grade) verwendet. Das Füllmaterial der Trennsäule war LiChrospher 100RP18-5 $\mu$ m (250 mm · 4,6 mm; 5  $\mu$ m). Zur Abtrennung polymerer Bestandteile des Analyten wurde eine Vorsäule mit gleichem Material und Durchmesser verwendet.

Methode: isokratisch Acetonitril/H<sub>2</sub>O: 50 : 50; Gesamtdauer der Methode: 10 min; Säulentemperatur = 40 °C; Flussrate = 1 mL/min.

Alternativ wurden für die Messungen polare Lösungsmittelgemische aus Wasser (Reinstwasser, angesäuert mit 1000  $\mu\text{L}$  Ameisensäure /L) und Acetonitril (HPLC Grade, angesäuert mit 1000  $\mu\text{L}$  Ameisensäure /L) verwendet. Als Trennsäule wurde eine Hypercarb-Säule von ThermoScientific (100 mm · 4,6 mm; 5  $\mu\text{m}$ ) verwendet. Es wurde ebenfalls ein Vorsäule zum Schutz der HPLC-Säule eingesetzt.

Gradientenmethode: Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$ : 10 : 90 für 2 min, anschließend Gradient auf eine Eluentzusammensetzung Acetonitril/ $\text{H}_2\text{O}$ : 80 : 20 in 8 min, Gesamtdauer der Methode: 10 min; Säulentemperatur = 40 °C; Flussrate = 1 mL/min.

### **Infrarotspektroskopie (FTIR)**

Infrarotspektren wurden an einem FTIR Spektrometer vom Typ Excalibur Series mit angeschlossenem IR-Mikroskop vom Typ UMA 600 der Firma Digilab aufgenommen. Es wurde eine Pike Miracle ATR-Einheit mit Diamantfenster verwendet. Eine besondere Vorbereitung der Proben war deshalb nicht notwendig. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit dem Programm Win-IR Pro 3.3 der Firma Digilab.

### **Kernresonanzspektroskopie (NMR)**

Die Messungen wurden in der zentralen NMR-Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg automatisiert oder durch die Mitarbeiter dieser Serviceabteilung durchgeführt. Es wurden Spektrometer der Firma Bruker vom Typ Avance 300 A/B und DRX 400, DRX 500 und Avance 600 verwendet. Es wurde bei Raumtemperatur mit voreingestellten Pulsprogrammen gemessen. Die Auswertung der Spektren erfolgte mit Hilfe der Software TOPSPIN 3.0.b.7 der Firma Bruker. Zur Kalibrierung der Spektrenskala wurde das jeweilige Signal des eingesetzten Lösungsmittels verwendet:  $\text{CDCl}_3$  ( $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 7,26$  ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 77,0$  ppm),  $\text{DMSO-d}_6$  ( $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 2,49$  ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 39,5$  ppm),  $\text{MeOD-d}_4$  ( $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta = 3,30$  ppm,  $^{13}\text{C-NMR}$ :  $\delta = 49,0$  ppm).

### **Nd:YAG-Pulslaser**

Für die Zwei-Photonen-Experimente wurde ein Nd:YAG-Pulslaser (Infinity 40-100) der Firma Coherent verwendet. Die tatsächlich emittierte Strahlungsenergie bei der

eingesetzten Wellenlänge von  $\lambda = 532$  nm wurde mit dem Messgerät Fieldmaster GS (Firma Coherent) und einem Messkopf (Power Meter Head, Model 80) ermittelt. Es standen zwei entsprechende Laseraufbauten – in der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. N. Hampp sowie in der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. M. Motzkus – zur Verfügung.

### **Rayonet-Reaktor**

Der Rayonet-Reaktor wurde in der elektronischen Werkstatt des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg gebaut. Er besteht aus 12 konzentrisch angeordneten Osram-UV-Leuchtstoffröhren (EVERSUN L 40 W/79). Die zu bestrahlenden Proben wurden in einem rotierenden Probenhalter positioniert. Magnetrührmotoren sorgten für eine zusätzliche Durchmischung der Proben. Ein integriertes Ventilatorsystem ermöglichte die Kühlung der Leuchtstoffröhren und Reaktionsgefäße. Die Temperatur während der Reaktion betrug 30-35 °C.

### **Fallfilm-Photoreaktor**

Für die Bestrahlung großer Reaktionsvolumina wurde ein Fallfilm-Photoreaktor mit Flüssigkeitszwangsumwälzung der Firma Normag verwendet. Das System konnte durch Wechsel der Vorratsgefäße auf ein Gesamtvolumen von ca. 2,3 L erweitert werden. Als Strahlungsquelle wurde ein Quecksilberdampf-Mitteldruckstrahler TQ718 Z4 der Firma Heraeus eingesetzt. Ein PEVG-10 Vorschaltgerät der Firma UV-Consulting Peschl wurde zur Steuerung des Strahlers verwendet. Strahler und Reaktionslösung wurden während der Bestrahlung wassergekühlt ( $T_{\text{Vorlauf}} = 10$  °C). In die Reaktionsmischung wurde während der gesamten Reaktionszeit Argon eingeleitet.

### **Thermogravimetrische Analyse (TGA)**

Die thermogravimetrischen Untersuchungen der hergestellten Polymere wurden mit Hilfe einer Thermowaage der Firma Mettler Toledo des Typs TGA/SDTA 851° durchgeführt. Es wurden offene Korundtiegel (70  $\mu$ L) verwendet. Die Messungen erfolgten unter Stickstoffatmosphäre. Die eingewogene Probenmenge betrug 8-12 mg. Es wurde im Temperaturbereich zwischen 25 °C und 800 °C gemessen. Die Heizrate betrug 10 °C/min. Die Auswertung der Messkurven erfolgte mit dem Programm STAR° SW 9.20 der Firma Mettler Toledo.

### **UV/Vis-Spektroskopie**

Die Spektren wurden an einem Perkin-Elmer Lambda 9 UV/Vis/NIR Spektrophotometer gemessen. Bei Messungen in Lösung betrug die Schichtdicke 10 mm. Die Scangeschwindigkeit lag zwischen 240 und 480 nm/min.

### **Rasterelektronenmikroskopie (REM)**

Aufnahmen zur Charakterisierung der Latexpartikel und elektrogesponnenen Fasern wurden an einem Rasterelektronenmikroskop vom Typ JSM-7500F (JEOL) bei 2-4 kV Beschleunigungsspannung gemacht.

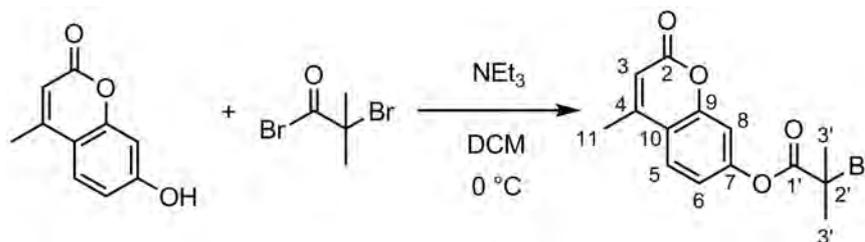
### **Dynamische Lichtstreuung (DLS)**

Die Größenbestimmung der funktionalisierten Latexpartikel erfolgte durch dynamische Lichtstreuung an einem N4 Plus Partikelgrößenanalysator der Firma Coulter. Dazu wurden die Emulsionen mit entionisiertem Wasser stark verdünnt und in eine 4-Fenster Quarzglasküvette eingefüllt. Nach dem Einfüllen der Probe in die Küvette wurde diese in das Gerät eingesetzt, fünf Minuten temperiert und anschließend wurde die dynamische Lichtstreuung im Winkel von 90° gemessen.

### 9.3 Monomere, Initiatoren und Wirkstoffvorläufer

Alle Synthesen wurden, sofern nicht anders vermerkt, in ausgeheizten Apparaturen unter Schutzgas durchgeführt.

#### 9.3.1 Synthese von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin



In einem 500 mL Zweihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurde 7-Hydroxy-4-methylcumarin (20,0 g, 113,5 mmol) in Dichlormethan (200 mL) suspendiert und anschließend mit Triethylamin (11,6 g, 114,6 mmol, 1 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und für 30 min gerührt bevor 2-Bromisobuttersäurebromid (31,6 g, 137,5 mmol, 1,2 Äq.) tropfenweise zugegeben wurde. Nach 2 h bei 0 °C konnte gaschromatographisch kein 7-Hydroxy-4-methylcumarin mehr nachgewiesen werden. Das während der Reaktion ausgefallene Triethylammoniumbromid wurde abfiltriert und mit wenig Dichlormethan gewaschen. Das schwach gelbe Filtrat wurde zweimal mit verdünnter Salzsäure und anschließend mit ention. Wasser extrahiert (jeweils ca. 200 mL). Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Das hellgelbe Rohprodukt wurde aus Methanol (400 mL) umkristallisiert. 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin wurde in Form von farblosen Nadeln erhalten.

Ausbeute: 27,1 g (83,4 mmol, 73 %).

Probenbezeichnung: CS070629-P49

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,62 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,6$  Hz, 1 H, C5H), 7,13 (d,  $^4J(\text{C6H}) = 2,3$  Hz, 1 H, C8H), 7,10 (dd,  $^3J(\text{C5H}) = 8,6$  Hz,  $^4J(\text{C8H}) = 2,3$  Hz, 1 H, C6H), 6,27-6,26 (m, 1 H, C3H), 2,43 (d,  $^4J(\text{C3H}) = 1,2$  Hz, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,07 (s, 6 H,  $2 \times \text{C3}'\text{H}_3$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 169,6 (C1'), 160,2 (C2), 154,2 (C9), 153,0 (C7), 151,8 (C4), 125,5 (C5), 118,1 (C10), 117,4 (C6), 114,7 (C3), 110,0 (C8), 54,9 (C2'), 30,4 (C3'), 18,7 (C11).

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3094w, 3071w, 3006w, 2985w, 2935w, 1757m, 1708s, 1613m, 1572w, 1466w, 1438w, 1420w, 1383m, 1368w, 1251s, 1135s, 1100s, 1015m, 980m, 934m, 898m, 847s, 816m, 802m, 746w, 704w, 647m, 608w, 577m.

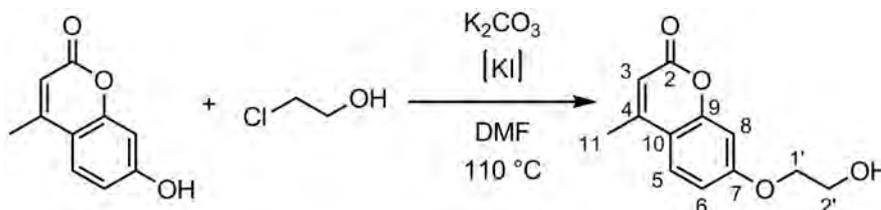
**Tabelle 20.** Elementaranalyse für 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin

	C / %	H / %	Br / %
berechnet	51,71	4,03	24,57
gefunden	51,82	4,07	23,86

$T_m = 123$  °C (DSC).

Die GC/MS-Analytik führte unter Verwendung des Standardheizprofils (vgl. Abschnitt 9.2) zur Eliminierung von Bromwasserstoff und eignete sich deshalb nicht für Reinheitsbestimmung von 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin.

### 9.3.2 Synthese von 7-(2'-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin



In einem 1 L Dreihalskolben mit Rückflusskühler wurde 7-Hydroxy-4-methylcumarin (30,0 g, 170,3 mmol) und Kaliumcarbonat (47,1 g, 340,8 mmol, 2 Äq.) in DMF (300 mL) vorgelegt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 2-Chlorethanol (27,6 g, 342,8 mmol, 2 Äq.) und Kaliumiodid (1,42 g, 8,55 mmol, 0,05 Äq.) zugegeben. Die Reaktion wurde für 5 h auf  $110\text{ }^\circ\text{C}$  erhitzt und nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit ention. Wasser (300 mL) versetzt. Das über Nacht auskristallisierte Rohprodukt wurde abfiltriert, mit ention. Wasser gewaschen und aus einer Ethanol-Hexan-Mischung (7 : 1, ca. 700 mL) umkristallisiert.

Ausbeute: 31,2 g (141,7 mmol, 83 %).

Probenbezeichnung: CS080519-P159

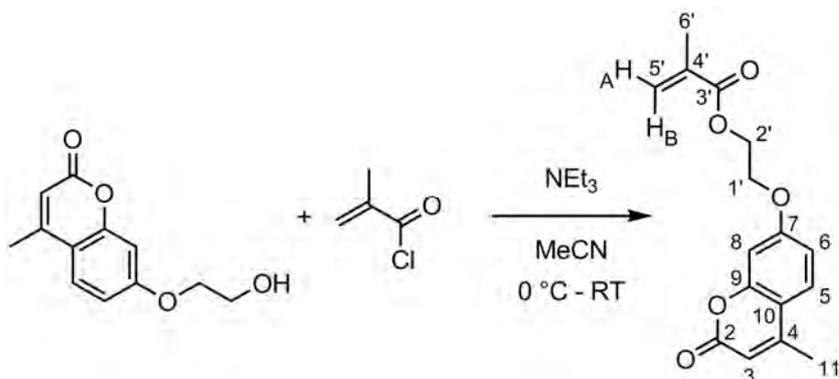
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,50 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,8\text{ Hz}$ , 1 H, C5H), 6,89 (dd,  $^3J(\text{C5H}) = 8,8\text{ Hz}$ ,  $^4J(\text{C8H}) = 2,5\text{ Hz}$ , 1 H, C6H), 6,82 (d,  $^4J(\text{C6H}) = 2,5\text{ Hz}$ , 1 H, C8H), 6,15-6,12 (m, 1 H, C3H), 4,17-4,12 (m, 2 H, C1'H<sub>2</sub>), 4,05-3,98 (m, 2 H, C2'H<sub>2</sub>), 2,39 (d,  $^4J(\text{C3H}) = 1,2\text{ Hz}$ , 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,18 (t,  $^3J(\text{C2'H}_2) = 5,8\text{ Hz}$ , 1 H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$  (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 161,7 (C7), 161,2 (C2), 155,2 (C9), 152,5 (C4), 125,6 (C5), 113,9 (C10), 112,4 (C6), 112,2 (C3), 101,6 (C8), 69,8 (C1'), 61,1 (C2'), 18,6 (C11).

GC/MS: 15,27 min. (100 %);  $m/z$  220 ( $\text{M}^+$ ).

### 9.3.3 Synthese von 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin



In einem 1 L Dreihalskolben mit aufgesetztem Tropftrichter wurde 7-(2'-Hydroxyethoxy)-4-methylcumarin (29,2 g, 132,6 mmol) in Acetonitril (600 mL) vorgelegt und mit Triethylamin (26,9 g, 265,8 mmol, 2 Äq.) versetzt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung auf 0 °C im Eisbad abgekühlt und Methacrylsäurechlorid (20,9 g, 199,9 mmol, 1,5 Äq.) tropfenweise zugegeben. Die Kühlung der Reaktion wurde nach vollständiger Zugabe des Säurechlorids beendet. Nach 2,5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde ungelöster Feststoff abfiltriert. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der leicht rosa gefärbte Feststoff wurde in 400 mL Dichlormethan gelöst und zweimal mit verdünnter Salzsäure und einmal mit ention. Wasser (jeweils 400 mL) extrahiert. Nach Trocknen der organischen Phase über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde abschließend aus einer Ethanol-Methanol-Mischung (1 : 1, ca. 450 mL) umkristallisiert. 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin wurde in Form von farblosen, schimmernden Kristallen erhalten.

Ausbeute: 34,3 g (119 mmol, 89 %).

Probenbezeichnung: CS080502-P152

Charakterisierung:

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 7,50 (d, <sup>3</sup>J(C6H) = 8,8 Hz, 1 H, C5H), 6,88 (dd, <sup>3</sup>J(C5H) = 8,8 Hz, <sup>4</sup>J(C8H) = 2,5 Hz, 1 H, C6H), 6,83 (d, <sup>4</sup>J(C6H) = 2,5 Hz, 1 H, C8H), 6,15-6,12 (m, 2 H, C3H, C5'H<sub>B</sub>), 5,60 (dq, <sup>2</sup>J(C5'H<sub>B</sub>) = 1,6 Hz, <sup>4</sup>J(C6'H<sub>3</sub>) = 1,6 Hz, 1 H, C5'H<sub>A</sub>), 4,53 (t, <sup>3</sup>J(C1'H<sub>2</sub>) = 4,8 Hz, 2 H, C2'H<sub>2</sub>), 4,28 (t, <sup>3</sup>J(C2'H<sub>2</sub>) = 4,8 Hz, 2 H, C1'H<sub>2</sub>), 2,40 (d, <sup>4</sup>J(C3H) = 1,2 Hz, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 1,95 (dd, <sup>4</sup>J(C5'H<sub>A/B</sub>) = 1,4 Hz, <sup>4</sup>J(C5'H<sub>A/B</sub>) = 1,1 Hz, 3 H, C6'H<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (76 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 167,2 (C3'), 161,5 (C7), 161,1 (C2), 155,2 (C9), 152,4 (C4), 135,9 (C4'), 126,2 (C5'), 125,6 (C5), 114,0 (C10), 112,5 (C6), 112,3 (C3), 101,7 (C8), 66,4 (C1'), 62,6 (C2'), 18,6 (C11), 18,2 (C6').

FTIR (ATR), ν/cm<sup>-1</sup>: 3071w, 2959w, 2926w, 2868w, 1755w, 1707s, 1612s, 1564w, 1512w, 1445w, 1392m, 1370w, 1343w, 1321w, 1285m, 1265m, 1205w, 1157s, 1138s, 1110w, 1072s, 1049m, 1018w, 997m, 961w, 945w, 923w, 887w, 877w, 854s, 816m, 799w, 748w, 707w, 681w, 653w, 637w, 589w.

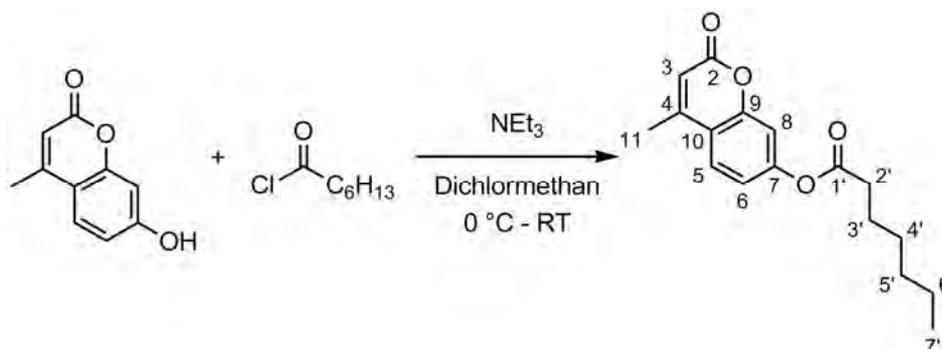
GC/MS: 17,56 min. (100 %); m/z 288 (M<sup>+</sup>).

**Tabelle 21.** Elementaranalyse für 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin.

	C / %	H / %
berechnet	66,66	5,59
gefunden	66,48	5,91

$T_m = 119\text{ }^{\circ}\text{C}$  (DSC).

### 9.3.4 Synthese von 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin



In einen 250 mL Stickstoffkolben wurde 7-Hydroxy-4-methylcumarin (2,33 g, 13,23 mmol) in Dichlormethan (100 mL) suspendiert und mit Triethylamin (2,68 g, 26,49 mmol, 2 Äq.) versetzt. Unter Rühren bildete sich eine leicht gelbliche Lösung, die im Eisbad auf 0 °C abgekühlt wurde. Anschließend wurde Heptansäurechlorid (2,95 g, 19,85 mmol, 1,5 Äq.) zugetropft. Die Reaktion wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und anschließend zweimal mit 1 M Salzsäure und zweimal mit ention. Wasser (jeweils 100 mL) extrahiert. Die organische Phase wurde über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel anschließend im Vakuum entfernt. Das ölige Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch gereinigt (Kieselgel 60, Ethylacetat/Dichlormethan 1 : 5).

Ausbeute: 2,52 g (8,74 mmol, 66 %).

Probenbezeichnung: CS080207-P127

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,60 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,6$  Hz, 1 H, C5H), 7,1 (d,  $^4J(\text{C6H}) = 2,1$  Hz, 1 H, C8H), 7,06 (dd,  $^3J(\text{C5H}) = 8,6$  Hz,  $^4J(\text{C8H}) = 2,3$  Hz, 1 H, C6H), 6,28-6,25 (m, 1 H, C3H), 2,59 (t,  $^3J(\text{C3'H}_2) = 7,5$  Hz, 2 H, C2'H<sub>2</sub>), 2,43 (d,  $^4J(\text{C3H}) = 1,2$  Hz, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 1,76 (tt,  $^3J(\text{C2'H}_2) = 7,4$  Hz,  $^3J(\text{C4'H}_2) = 7,4$  Hz, 2 H, C3'H<sub>2</sub>), 1,48-1,27 (m, 6 H, C4'H<sub>2</sub>, C5'H<sub>2</sub>, C6'H<sub>2</sub>), 0,91 (t,  $^3J(\text{C6'H}_2) = 6,9$  Hz, 3 H, C7'H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$ -NMR (76 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 171,6 (C1'), 160,5 (C2), 154,2 (C9), 153,2 (C7), 151,9 (C4), 125,3 (C5), 118,1 (C10), 117,8 (C6), 114,5 (C3), 110,5 (C8), 34,3 (C2'), 31,4 (C5'), 28,7 (C4'), 24,7 (C3'), 22,5 (C6'), 18,7 (C11), 14,0 (C7').

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3087w, 3067w, 2981w, 2954w, 2932w, 2906w, 2870w, 2851w, 1754s, 1721s, 1624m, 1614m, 1574w, 1503w, 1463w, 1444w, 1411w, 1385m, 1372m, 1347w, 1292w, 1258m, 1231m, 1191w, 1141s, 1127s, 1105m, 1068w, 1038w, 1018w, 979m, 923w, 872m, 850m, 826w, 795w, 741w, 721w, 708w, 681w, 614w, 576w.

GC/MS: 17,54 min. (100 %);  $m/z$  288 ( $\text{M}^+$ ).

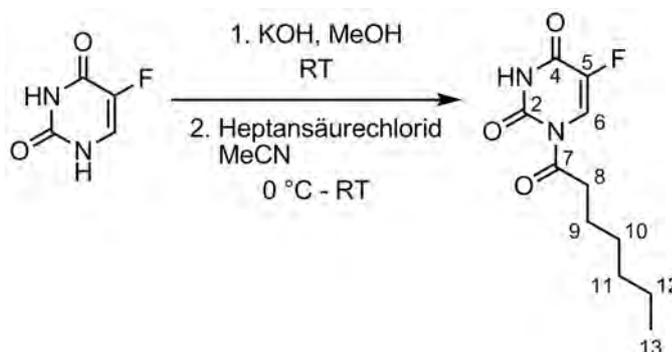
Extinktionskoeffizient:  $7950 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  (THF).

**Tabelle 22.** Elementaranalyse für 7-Heptanoyloxy-4-methylcumarin.

	C / %	H / %
berechnet	70,81	6,99
gefunden	70,70	7,34

$T_m = 43 \text{ }^\circ\text{C}$  (DSC).

### 9.3.5 Synthese von 1-Heptanoyl-5-fluoruracil



In einem 2 L Einhalskolben wurde Kaliumhydroxid 85 % (13,0g  $\equiv$  11,05 g KOH, 196,9 mmol, 1 Äq.) in Methanol (1 L) gelöst. 5-FU (25,5 g, 196,0 mmol) wurde in dieser Lösung suspendiert. Die Reaktionsmischung wurde für 21 h bei Raumtemperatur gerührt. Der weiße Niederschlag wurde abfiltriert und bei 40 °C im Vakuum getrocknet. Das Kaliumsalz des 5-FU (32,1 g, 190,9 mmol, 97 % bezogen auf 5-FU) wurde als weißes Pulver erhalten.

In einem 2 L Dreihalskolben wurde eine Suspension aus dem Kaliumsalz des 5-FU (28,0 g, 166,5 mmol) in trockenem Acetonitril (1,7 L) hergestellt. Diese Suspension wurde auf 0 °C abgekühlt und Heptansäurechlorid (25,1 g, 168,9 mmol, 1 Äq.), gelöst in trockenem Acetonitril (40 mL), mit Hilfe eines Tropftrichters über einen Zeitraum von 15 min langsam zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 20 h bei Raumtemperatur gerührt und der gebildete weiße Niederschlag anschließend abfiltriert. Das Lösungsmittel wurde bei 40 °C im Vakuum entfernt und der erhaltene Feststoff mit Ethylacetat (150 mL) extrahiert. Ungelöster Feststoff wurde abfiltriert und das Produkt durch Entfernen des Lösungsmittels in Form eines weißen Pulvers erhalten.

Ausbeute: 38,6 g (159,5 mmol, 96 % bezogen auf das Kaliumsalz des 5-FU).

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 9,12 (bs, 1H, N3H), 8,29 (d,  $^3J(\text{C5F}) = 6,7$  Hz, 1H, C6H), 3,12 (t,  $^3J(\text{C9H}_2) = 7,3$  Hz, 2H, C8H<sub>2</sub>), 1,71 (tt,  $^3J(\text{C8H}_2) = 7,4$  Hz,  $^3J(\text{C10H}_2) = 7,4$  Hz, 2H, C9H), 1,42-1,26 (m, 6H, C10H<sub>2</sub>, C11H<sub>2</sub> und C12H<sub>2</sub>), 0,89 (t,  $^3J(\text{C12H}_2) = 7,0$  Hz, 3H, C13H<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C-NMR}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 172,0 (C7), 156,7 (d,  $^2J(\text{C5F}) = 28,4$  Hz, C4), 147,8 (C2), 141,3 (d,  $^1J(\text{C5F}) = 243,9$  Hz, C5), 121,8 (d,  $^2J(\text{C5F}) = 36,7$  Hz, C6), 39,0 (C8), 31,4 (C11), 28,6 (C10), 24,4 (C9), 22,4 (C12), 13,9 (C13).

$^{19}\text{F-NMR}$  (188 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : -164,2.

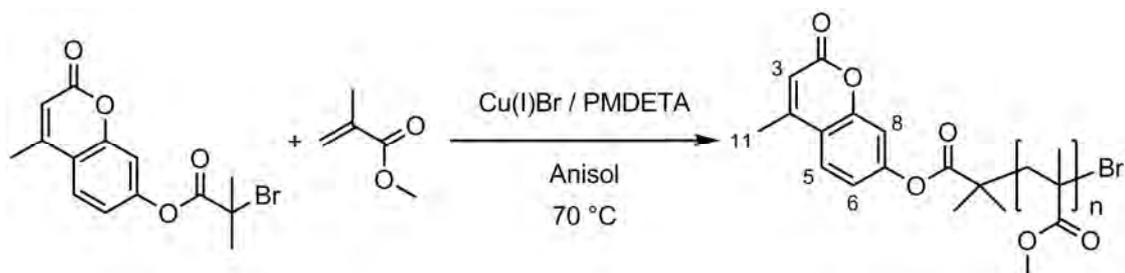
**Tabelle 23.** Elementaranalyse für 1-Heptanoyl-5-fluoruracil.

	C / %	H / %	N / %
berechnet	54,54	6,24	11,56
gefunden	54,51	6,68	11,34

## 9.4 Basispolymere

Alle Arbeiten wurden unter Schutzgas (Argon) in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt.

### 9.4.1 Synthese von MeCumPMMA initiiert mit BiBMC



In einem 100 mL Schlenkrohr wurden Kupfer(I)bromid (61,2 mg, 0,427 mmol, 0,25 Äq.) und 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcoumarin (555 mg, 1,71 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und durch zweimaliges Evakuieren gefolgt von Fluten mit Argon von Sauerstoff befreit. Anisol (20 mL), Methylmethacrylat (20 mL, 18,8 g, 187,8 mmol, 110 Äq.) und 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (89  $\mu$ L, 73,9 mg, 0,426 mmol, 0,25 Äq.) wurden zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine erneut von Sauerstoffspuren befreit. Die Polymerisation wurde unter ständigem Rühren in einem auf 70 °C vorgeheizten Ölbad durchgeführt. Nach 18 h wurde die Reaktion durch Abschrecken des Schlenkrohrs in flüssigem Stickstoff abgebrochen. Die mit Dichlormethan (40 mL) verdünnte Reaktionsmischung wurde über eine kurze Aluminiumoxidfiltersäule (Eluent: Dichlormethan) vom Kupferkatalysator befreit. Die farblose Polymerlösung wurde am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Abschließend wurde endständig 4-Methylcoumarin-funktionalisiertes Polymethylmethacrylat aus Ethanol ausgefällt, abfiltriert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 12,0 g (62 % bezogen auf die Monomereinwaage).

Probenbezeichnung: CS070820-P58

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,57 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,6$  Hz, 1 H, C5H), 7,05-7,02 (m, 1H, C8H), 7,02-6,95 (m, 1 H, C6H), 6,23 (s, 1 H, C3H), 3,55 (bs, 221 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2,40 (s, 3 H,  $\text{C11H}_3$ ), 2,10-0,70 (m, 377 H, Polymerrückgrat).

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2995w, 2950w, 2842w, 1726s, 1616w, 1481w, 1436m, 1387w, 1266m, 1240m, 1188m, 1145s, 1066w, 986m, 968w, 913w, 842w, 810w, 751m, 629w, 583w.

**Tabelle 24.** Polymeranalytik für MeCumPMMA.

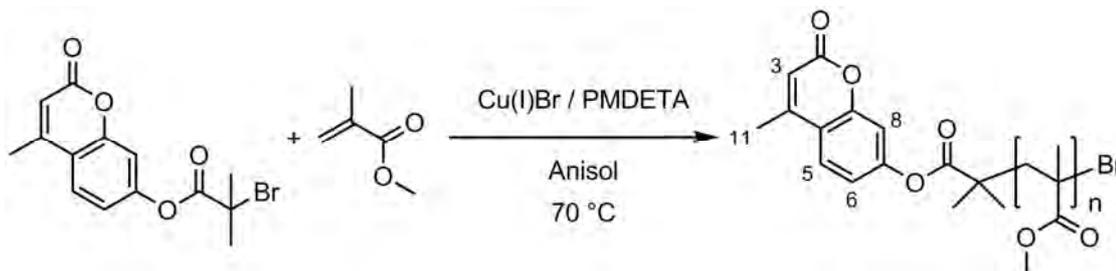
$M_n$ (NMR)	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
7700	6020	6920	1,15	115 °C	371 °C

Die in Tabelle 25 aufgeführten Polymere wurden nach obiger Synthesevorschrift erhalten. Die Reaktionszeit wurde auf 4 h verkürzt. Die Einwaagen an 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin, Kupfer(I)bromid und 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin wurden nach den molaren Zusammensetzungen in Tabelle 25 berechnet.

**Tabelle 25.** Synthese von endständig cumarinfunktionalisiertem Polymethylmethacrylat (MeCum-PMMA) initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (BiBMC). Katalysator: Kupfer(I)-bromid/1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (Molares Verhältnis: 1 : 1); Anisol/Methylmethacrylat 1 : 1; Reaktionstemperatur = 70 °C; Reaktionszeit = 4 h.

Bez.	Molare Zusammensetzung der Reaktionsmischung			Umsatz / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
	MMA	BiBMC	Kat.					
CS070611-P38	100	1	1	92	22,5	27,1	1,36	n.b.
CS070614-P42	100	1	0,5	64	11,1	11,5	1,18	n.b.
CS070614-P43	100	1	0,25	60	7,9	8,1	1,09	112
CS070702-NS7	50	1	0,25	85	4,8	4,3	1,24	106
CS070615-P44	25	1	0,25	81	2,5	2,9	1,39	90
CS070615-P45	10	1	0,25	85	1,8	1,4	1,36	68

### 9.4.2 Hochskalierung der Synthese von MeCumPMMA



In einem 1 L Stickstoffkolben wurde Kupfer(I)bromid (1,219 g, 8,5 mmol, 0,25 Äq.) und 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (11,1 g, 34,1 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und durch zweimaliges Evakuieren gefolgt von Fluten mit Argon von Sauerstoff befreit. Anisol (400 mL), Methylmethacrylat (400 mL, 376 g, 3,76 mol, 110 Äq.) und 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (1,776 mL, 1,474 g, 8,5 mmol, 0,25 Äq.) wurden zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung sofort durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine erneut von Sauerstoffspuren befreit. Die Polymerisation wurde unter ständigem Rühren in einem auf 70 °C vorgeheizten Ölbad durchgeführt. Nach 17 h wurde die Reaktion durch Abkühlen der Reaktionsmischung im Eisbad abgebrochen. Das mit dem Katalysator verunreinigte Polymer wurde aus 2,4 L Hexan ausgefällt, abfiltriert und anschließend wieder in Dichlormethan (2,4 L) gelöst. Die Polymerlösung wurde durch Rühren über Kieselgel (60 g) entfärbt. Das Kieselgel wurde abfiltriert mit Dichlormethan gewaschen und das farblose Polymer wurde Portionsweise aus Hexan (24 L) ausgefällt. Das endständig 4-Methylcumarin-funktionalisierte Polymethylmethacrylat wurde abfiltriert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 200 g (53 % bezogen auf die Monomereinwaage).

Probenbezeichnungen: CS080520-P160

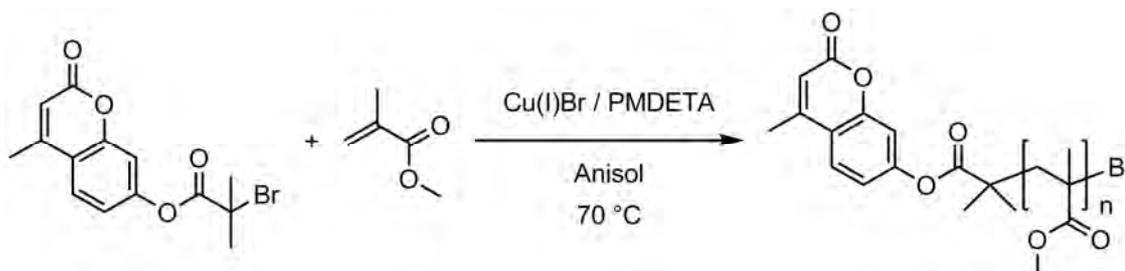
Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,57 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,6$  Hz, 1 H, C5H), 7,05-7,02 (m, 1H, C8H), 7,02-6,95 (m, 1 H, C6H), 6,24 (s, 1 H, C3H), 3,55 (bs, 196 H,  $-\text{OCH}_3$ ), 2,40 (s, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,10-0,70 (m, 349 H, Polymerrückgrat).

**Tabelle 26.** Polymeranalytik für MeCumPMMA.

$M_n$ (NMR)	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
6850	7350	7970	1,09	112 °C	370 °C

### 9.4.3 Kinetische Untersuchung der MeCumPMMA Synthese



In einem 100 mL Stickstoffkolben wurden Kupfer(I)bromid (168 mg, 1,17 mmol, 0,25 Äq.) und 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (1,528 g, 4,7 mmol, 1 Äq.) vorgelegt. Der Kolben wurde durch zweimaliges Evakuieren gefolgt von Fluten mit Argon von Sauerstoffspuren befreit. Es wurden Anisol (25 mL), Methylmethacrylat (25 mL, 23,5 g, 234,7 mmol, 50 Äq.) sowie 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (245  $\mu$ L, 203 mg, 1,17 mmol, 0,25 Äq.) zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine erneut von Sauerstoffspuren befreit. Die Polymerisation wurde unter ständigem Rühren in einem auf 70 °C vorgeheizten Ölbad durchgeführt. Nach vorgegebenen Zeitintervallen wurden 5 mL der Reaktionslösung entnommen, mit 5 mL Tetrahydrofuran verdünnt und in flüssigem Stickstoff abgeschreckt.

Jede Probe wurde anschließend über eine kurze Aluminiumoxid-Säule (10 g) von Kupfersalzen befreit. Dabei wurde Dichlormethan (200 mL) als Eluent verwendet. Die farblose Polymerlösung wurde auf ca. 15 mL eingengt, in 300 mL Hexan ausgefällt und bei 60 °C im Vakuum getrocknet. Das Polymer wurde anschließend erneut in 15 mL Dichlormethan gelöst und aus 300 mL Hexan ausgefällt.

Zur Umsatzbestimmung wurde eine 100  $\mu$ L Probe der ursprünglichen mit Tetrahydrofuran verdünnten Reaktionslösung in 10 mL Hexan gegeben, der Feststoff

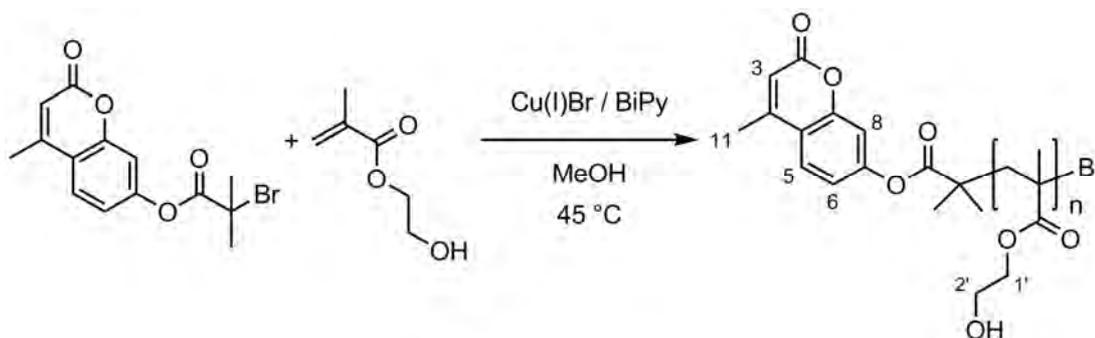
abfiltriert und der Restmonomergehalt der Lösung gaschromatographisch mit Anisol als internem Standard bestimmt.

Probenbezeichnung: CS070702-NS7

**Tabelle 27.** Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der radikalischen Atomtransferpolymerisation von Methylmethacrylat initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin.

Reaktionszeit / min	Umsatz / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$
0	0	-	-	-
30	15	1,8	1,8	1,17
60	36	2,3	2,2	1,19
120	56	3,1	2,6	1,34
180	70	3,8	4,0	1,17
240	85	4,8	4,3	1,24
282	87	4,8	4,9	1,20
360	93	5,0	5,7	1,12

#### 9.4.4 Synthese von MeCumPHEMA initiiert mit BiBMC



In einem 250 mL Stickstoffkolben wurden 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (2,15 g, 6,61 mmol, 1 Äq.) und 2,2'-Bipyridin (647 mg, 4,14 mmol, 0,625 Äq.) vorgelegt und durch dreimaliges Evakuieren gefolgt von Fluten mit Argon von restlichem Sauerstoff befreit. Methanol (40 mL) sowie 2-Hydroxyethylmethacrylat (40 mL, 42,8 g, 330 mmol, 50 Äq.) wurden zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde

durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine von Sauerstoffspuren befreit und dann erneut eingefroren. Abschließend wurde Kupfer(I)bromid (237 mg, 1,65 mmol, 0,25 Äq.) zur noch gefrorenen Reaktionsmischung gegeben. Sauerstoffspuren wurden erneut durch 3-faches Evakuieren und Befüllen mit Argon entfernt (die Reaktionsmischung muss hierbei noch gefroren sein). Nach 21 h im auf 45 °C vorgeheizten Ölbad wurde die Reaktionsmischung mit Ethanol (50 mL) verdünnt und der Luft ausgesetzt. Der Kupferkatalysator wurde über eine Kieselgelfiltersäule (200 g) mit Ethanol als Laufmittel entfernt. Die farblose Polymerlösung wurde auf ca. 150 mL eingengt und das Polymer anschließend aus Diethylether (1,5 L) ausgefällt. Um auch letzte Monomerrückstände im Polymer zu entfernen musste das Polymer ein weiteres Mal in Ethanol gelöst und in Diethylether ausgefällt werden. MeCumPHEMA wurde nach Abfiltrieren als farbloses, pulvriges Polymer erhalten und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 24 g (53 % bezogen auf die Monomereinwaage).

Probenbezeichnungen: CS090518-JU1

Charakterisierung:

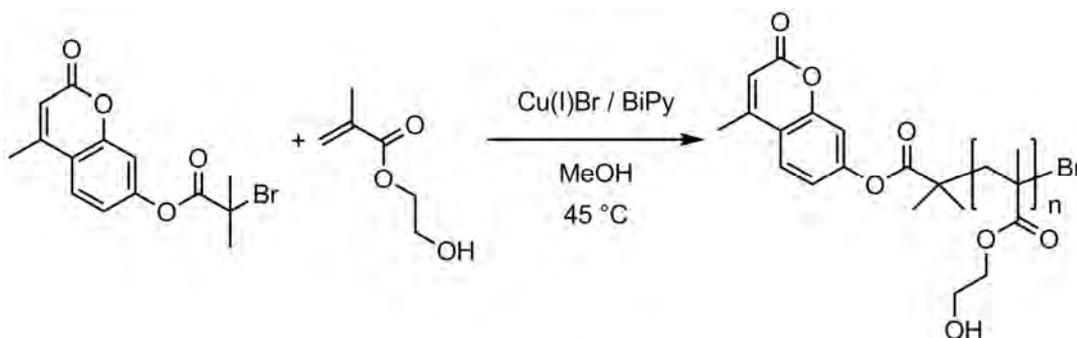
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, MeOD), δ/ppm: 7,85 (d, <sup>3</sup>J(C6H) = 7,9 Hz, 1 H, C5H), 7,22-7,12 (m, 2 H, C6H, C8H), 6,35 (s, 1 H, C3H), 4,37-3,60 (m, 180 H, C1'H<sub>2</sub>, C2'H<sub>2</sub>), 2,52 (s, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,33-0,66 (m, 234 H, Polymerrückgrat).

FTIR (ATR), ν/cm<sup>-1</sup>: 3391breit, 2950w, 2890w, 1716s, 1617w, 1570w, 1480w, 1452w, 1390w, 1326w, 1250m, 1154s, 1074s, 1023m, 966w, 947w, 899w, 851w, 749w, 627w, 599w, 578w.

**Tabelle 28.** Polymeranalytik für MeCumPHEMA.

$M_n$ (NMR)	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	T <sub>g</sub>	T <sub>5%</sub>
6180	5860	7980	1,36	103 °C	305 °C

### 9.4.5 Kinetische Untersuchung der MeCumPHEMA Synthese



In einem 100 mL Stickstoffkolben wurden 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (1,338 g, 4,12 mmol, 1 Äq.) und 2,2'-Bipyridin (402 mg, 2,57 mmol, 0,625 Äq.) vorgelegt. Restsauerstoff wurde durch dreimaliges Evakuieren und anschließendes Fluten mit Argon entfernt. Methanol (25 mL) und 2-Hydroxyethylmethacrylat (25 mL, 26,78 g, 206 mmol, 50 Äq.) wurden mit Hilfe von mit Argon gespülten Vollpipetten zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine von Sauerstoffspuren befreit und dann erneut eingefroren. Abschließend wurde Kupfer(I)bromid (148 mg, 1,03 mmol, 0,25 Äq.) zur noch gefrorenen Reaktionsmischung gegeben. Sauerstoffspuren wurden erneut durch 3-faches Evakuieren und Befüllen mit Argon entfernt (die Reaktionsmischung muss hierbei noch gefroren sein). Die Polymerisation wurde in einem auf 45 °C vortemperierten Ölbad durchgeführt. In regelmäßigen Zeitintervallen wurde im Argongegenstrom Reaktionslösung (2 mL) entnommen, an Luft mit kaltem Methanol (2 mL) verdünnt und aus Diethylether (50 mL) ausgefällt.

Zur Umsatzkontrolle wurden zusätzlich im Argongegenstrom jeweils 0,1 mL der Reaktionslösung entnommen und an Luft mit deuteriertem Methanol (0,7 mL) verdünnt. Die Umsatzbestimmung erfolgte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie.

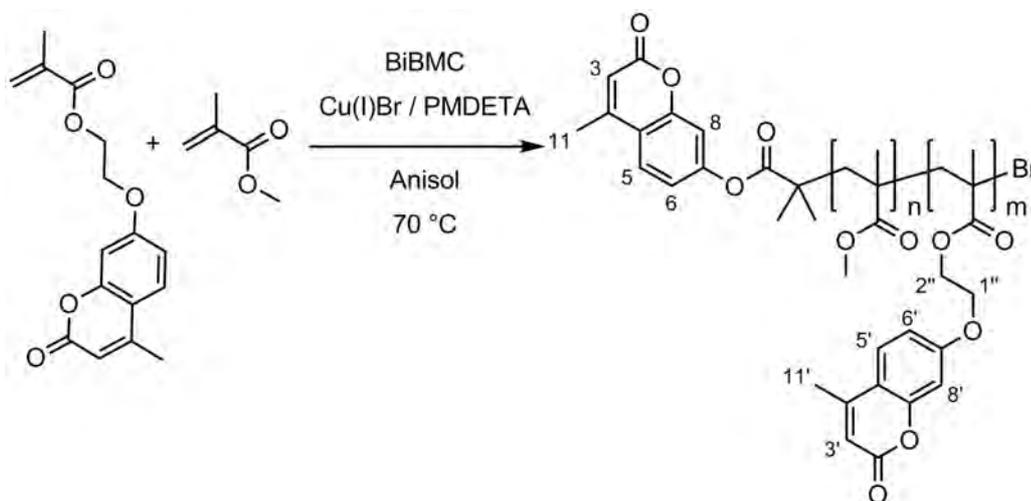
Die zuvor aus Diethylether ausgefällten Polymerproben wurden in Ethanol (5 mL) gelöst und über eine kurze Kieselgelfiltersäule (Eluent: Ethanol) vom Katalysator befreit. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum entfernt und die Polymere bei 50 °C im Vakuum getrocknet.

Probenbezeichnung: CS091026-P381

**Tabelle 29.** Ergebnisse der kinetischen Untersuchung der radikalischen Atomtransfer Polymerisation von 2-Hydroxyethylmethacrylat initiiert mit 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin.

Reaktionszeit / min	Umsatz / %	$M_n$ (NMR) / $10^3$	$M_n$ (GPC) / $10^3$	$M_w / M_n$
0	0	-	-	-
20	37	3,8	4,0	1,35
40	50	4,6	4,5	1,30
60	55	5,0	4,7	1,27
90	57	5,1	4,8	1,27
120	57	5,1	4,7	1,23
180	57	5,1	4,9	1,26
1140	59	5,2	4,9	1,29

#### 9.4.6 Synthese von MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC)



In einem 50 mL Schlenkrohr wurden Kupfer(I)bromid (126,1 mg, 0,879 mmol, 1 Äq.), 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcumarin (812 mg, 2,82 mmol, 2,9 mol% in der Monomermischung, 3,2 Äq.) und 7-(2'-Bromisobutyryloxy)-4-methylcumarin (286 mg, 0,88 mmol, 1 Äq.) vorgelegt und durch zweimaliges Evakuieren und anschließendes mit Argon Fluten von Sauerstoff befreit. Anisol (10 mL), Methylmethacrylat (10,0 mL, 9,4 g, 93,9 mmol, 97,1 mol% in der Monomermischung, 106,5 Äq.) und 1,1,4,7,7-Pentamethyldiethylentriamin (184  $\mu$ L, 152,4 mg,

0,879 mmol, 1 Äq.) wurden zugegeben. Anschließend wurde die Reaktionsmischung sofort durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine erneut von Sauerstoffspuren befreit. Nach 16 h Polymerisation im auf 70 °C vorgeheizten Ölbad wurde die Reaktion durch Abschrecken des Schlenkrohrs in flüssigem Stickstoff abgebrochen. Die mit Dichlormethan (25 mL) verdünnte Reaktionsmischung wurde in Hexan (600 mL) eingetroppt, um das Polymer auszufällen. Das Rohprodukt wurde abfiltriert in Dichlormethan (100 mL) gelöst und mit Kieselgel extrahiert, um den Kupferkatalysator zu entfernen. Das Polymer wurde anschließend aus Hexan ausgefällt (1000 mL) und ein weiteres Mal nach Lösen in Dichlormethan aus Hexan umgefällt. MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) wurde abfiltriert und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 7,8 g (74 % bezogen auf die Monomereinwaage).

Probenbezeichnung: CS080515-P157

Charakterisierung:

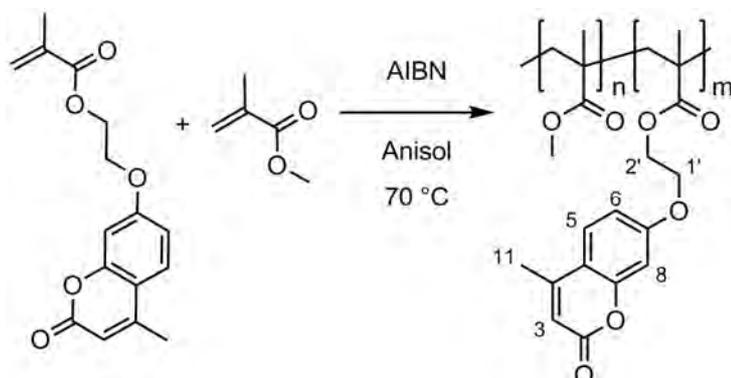
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 7,62-7,41 (m, 5,5 H, C5H, C5'H), 7,08-6,94 (m, 2 H, C6H, C8H), 6,94-6,67 (m, 9,0 H, C6'H, C8'H), 6,22 (s, 1 H, C3H), 6,11 (s, 4,6 H, C3'H), 4,40-4,10 (m, 18,0 H, C1''H<sub>2</sub>, C2''H<sub>2</sub>), 3,54 (bs, 476 H, -OCH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 18,3 H, C11H<sub>3</sub>, C11'H<sub>3</sub>), 2,10-0,53 (m, 821 H, Polymerrückgrat).

FTIR (ATR), ν/cm<sup>-1</sup>: 2994w, 2950w, 1723s, 1616w, 1478w, 1436m, 1388w, 1264m, 1240m, 1190m, 1143s, 1070m, 986m, 969m, 914w, 842w, 810w, 750w.

**Tabelle 30.** Polymeranalytik von MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) (3,3 mol% Cumarinanteil)

$M_n$ (NMR)	$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
17540	19350	24770	1,28	117 °C	274 °C

### 9.4.7 Synthese von Poly(MMA-co-MAOEMC)



In einem 25 mL Schlenkrohr wurden 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (51,8 mg, 0,316 mmol, 1 mol% bezogen auf die Monomervorlage) und 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcoumarin (455 mg, 1,58 mmol, 5 mol% in der Monomermischung) vorgelegt und durch mehrfaches Evakuieren und anschließendes mit Argon Fluten von Sauerstoff befreit. Anschließend wurden Anisol (4,78 mL) und Methylmethacrylat (3,19 mL, 3 g, 30,0 mmol, 95 mol% in der Monomermischung) zugegeben. Durch dreimaliges Wiederholen einer „Einfrieren-Evakuieren-Auftauen“-Routine wurden letzte Sauerstoffspuren entfernt. Die Polymerisation wurde anschließend im vorgeheizten Ölbad bei 70 °C durchgeführt. Nach 2 h wurde die Reaktion durch Abkühlen in flüssigem Stickstoff abgebrochen. Die viskose Polymerlösung wurde mit Dichlormethan (10 mL) verdünnt und das Polymer anschließend aus Methanol (200 mL) ausgefällt. Abschließend wurde das farblose Polymer in Dichlormethan gelöst und erneut aus Methanol ausgefällt.

Ausbeute: 2,36 g (68 % bezogen auf die Monomereinwaage).

Probenbezeichnung: CS090415-P308

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,55 (d,  $^3J(\text{C6H}) = 8,6$  Hz, 1 H, C5H), 6,98-6,72 (m, 2 H, C6H, C8H), 6,15 (s, 1 H, C3H), 4,42-4,14 (m, 4 H, C1'H<sub>2</sub>, C2'H<sub>2</sub>), 3,69-3,45 (m, 55 H, -OCH<sub>3</sub> breites Singulett, aufgespalten durch MAOEMC-MMA- neben MMA-MMA-Diaden), 2,42 (s, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,15-0,68 (m, 99 H, Polymerrückgrat).

## Experimenteller Teil

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2993w, 2950w, 2840w, 1722s, 1615w, 1560w, 1479w, 1436m, 1388w, 1370w, 1264m, 1240m, 1189m, 1143s, 1071m, 986m, 913w, 842w, 810w, 750w, 707w, 633w, 588w, 569w.

**Tabelle 31.** Polymeranalytik von Poly(MMA(18,5)-co-MAOEMC(1))

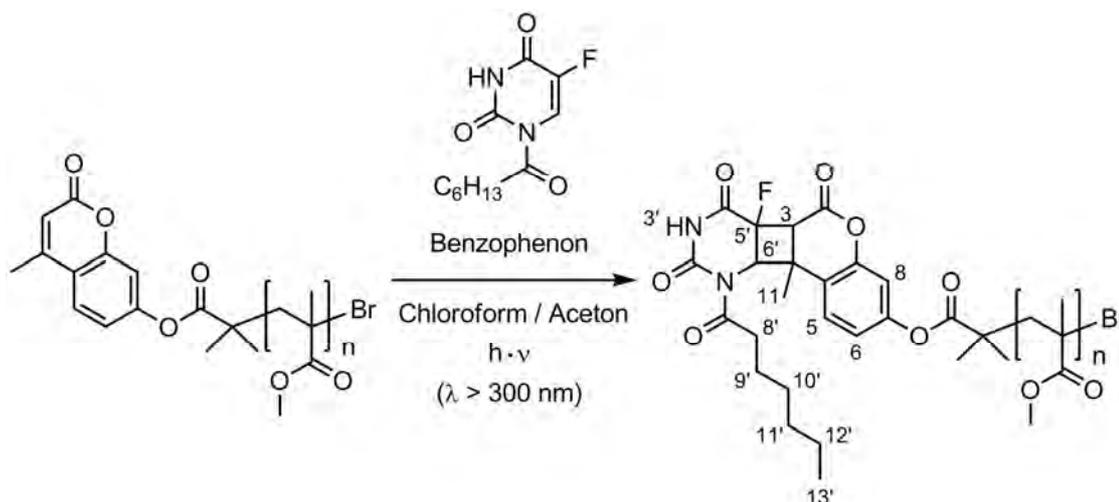
$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
45700	76800	1,68	121 °C	275 °C

**Tabelle 32.** Auflistung weiterer Copolymere Poly(MMA-co-MAOEMC). Die Synthese erfolgte analog zu der oben aufgeführten Arbeitsvorschrift. Es wurde jeweils eine Monomerkonzentration von 6,6 mol ( $n(\text{MMA})+n(\text{MAOEMC})$ ) *pro Liter Anisol* eingestellt.

Bez.	MAOEMC (Monomer- mischung) / mol%	Ausbeute / %	MAOEMC (Copolymer) / mol%	$M_n / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
CS090415- P306	1	60	1,1	49,1	1,63	124
CS090415- P307	3	64	3,2	47,1	1,61	121
CS090415- P308	5	68	5,1	45,7	1,68	121
CS090415- P301	7	68	7,2	43,8	1,82	121
CS090415- P310	10	67	10,3	48,8	1,82	119

## 9.5 Polymer-Wirkstoff-Konjugate

### 9.5.1 Synthese von H5FU::MeCumPMMA im Rayonet-Reaktor



In einem 250 mL Stickstoffkolben wurden das Basispolymer MeCumPMMA (2,0 g), 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (3,19 g, 13,2 mmol, 50 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 2 g Basispolymer) und Benzophenon (48,5 mg, 0,266 mmol, 1 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 2 g Basispolymer) vorgelegt und in einer Mischung aus Aceton (100 mL) und Chloroform (50 mL) gelöst. Um Sauerstoff zu entfernen wurde für 30 min Argon eingeleitet. Anschließend wurde die Lösung auf 10 dickwandige Borosilikat-Bestrahlungsröhrchen (Füllvolumen: 15 mL) mit Magnetrührfisch aufgeteilt und unter Argon mit Silikonsepten verschlossen. Die Bestrahlungsröhrchen wurden in einem rotierenden Probenhalter platziert, der zusätzlich eine Durchmischung der Proben gewährleistet, und für 20 h mit breitbandigem UVA-Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$ ) bestrahlt. Das Probenkarussell ermöglichte dabei eine gleichmäßige Bestrahlung aller Proben. Anschließend wurden alle Proben vereinigt, stark eingeeengt und das Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde aus Ethanol (300-400 mL) ausgefällt. Die weitere Aufreinigung des Polymeren erfolgte nach Lösen in wenig Dichlormethan durch Umfällen aus Ethanol. Das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA wurde abschließend bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,09 g (55 % bezogen auf die Polymereinwaage, Wirkstoff unberücksichtigt).

Probenbezeichnung: CS070906-P63

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,04 (bs,  $\text{N3'H}$ ), 6,95-6,70 (m,  $\text{C5H}$ ,  $\text{C6H}$ ,  $\text{C8H}$ ), 5,12 (d,  $^3J(\text{C5'F}) = 19,5$  Hz,  $\text{C6'H}$ ), 3,54 (bs,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,13-2,76 (m,  $\text{C8'H}_2$ ), 2,20-0,50 (m, Polymerrückgrat,  $\text{C11H}_3$ ,  $\text{C9'H}_2$  bis  $\text{C13'H}_3$ ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : -138,1.

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 2994w, 2951w, 2845w, 1780w, 1724s, 1620w, 1477w, 1436m, 1387w, 1266m, 1240m, 1190m, 1144s, 1069w, 987m, 967w, 913w, 842w, 810w, 751m, 594w, 578w.

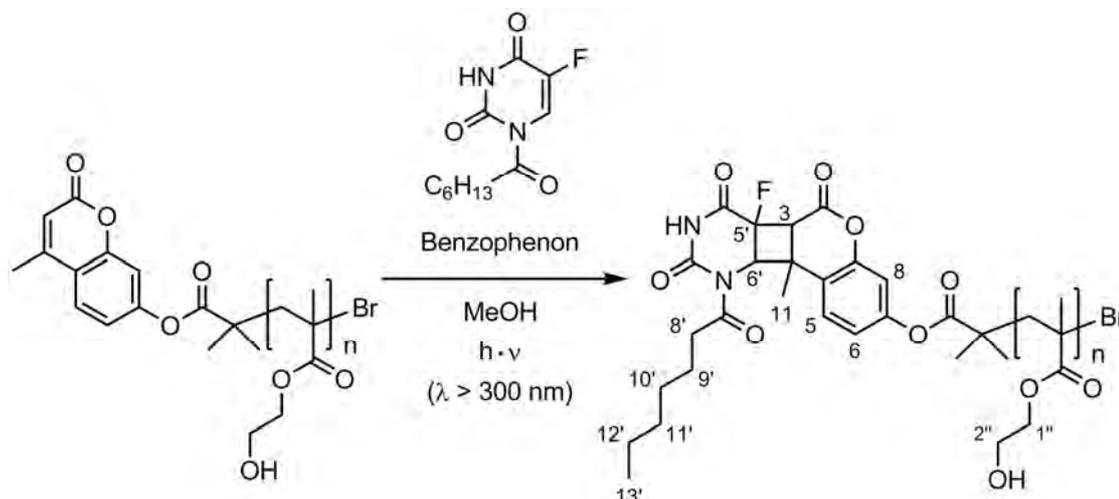
**Tabelle 33.** Polymeranalytik von H5FU::MeCumPMMA.

$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
7190	8960	1,25	121 °C	284 °C

**Tabelle 34.** Elementaranalyse für H5FU::MeCumPMMA.

	C / %	H / %	N / %
gefunden	59,40	7,99	0,35

### 9.5.2 Synthese von H5FU::MeCumPHEMA im Rayonet-Reaktor



In einem 250 mL Stickstoffkolben wurden das Basispolymer MeCumPHEMA (4,0 g), 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (8,76 g, 36,2 mmol, 50 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 4 g Basispolymer) und Benzophenon (132 mg, 0,72 mmol, 1 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 4 g Basispolymer) vorgelegt und in Methanol (300 mL) gelöst. Sauerstoff wurde durch Einleiten von Argon für 30 min entfernt. Anschließend wurde die Lösung auf 20 dickwandige Borosilikat-Bestrahlungsröhrchen (Füllvolumen: 15 mL) mit Magnetrührfisch aufgeteilt und unter Argon mit Silikonsepten verschlossen. Die Bestrahlungsröhrchen wurden in einem rotierenden Probenhalter platziert, der zusätzlich eine Durchmischung der Proben gewährleistet, und für 20 h mit breitbandigem UVA-Licht ( $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$ ) bestrahlt. Das Probenkarussell ermöglichte dabei eine gleichmäßige Bestrahlung aller Proben. Anschließend wurden alle Proben vereinigt und auf ca. 50 mL Lösungsvolumen eingengt. Das Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde aus Diethylether (600 mL) ausgefällt. Die weitere Aufreinigung erfolgte nach Lösen in Ethanol (40 mL) durch Dialyse (Spectra/Por<sup>®</sup> 6, Dialysemembran aus reg. Cellulose - MWCO 1000) gegen eine Mischung aus Ethanol/Aceton (2 : 1; 2,3 L). Das Dialysierbad wurde zweimal erneuert. Das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPHEMA wurde abschließend aus Diethylether (500 mL) ausgefällt und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,884 g (72 % bezogen auf die Polymereinwaage, Wirkstoff unberücksichtigt).

Probenbezeichnung: CS090219-P285

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, MeOD),  $\delta/\text{ppm}$ : 7,80-6,35 (m, C5H, C6H, C8H), 5,50-5,28 (m, ggf. C6'H), 4,36-3,54 (m, C1''H<sub>2</sub>, C2''H<sub>2</sub>), 2,40-0,60 (m, Polymerrückgrat, C11H<sub>3</sub>, C9'H<sub>2</sub> bis C13'H<sub>3</sub>).

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz, MeOD),  $\delta/\text{ppm}$ : -138,5, -139,1, -140,2, -141,5, -144,1, -145,0, -151,5, -151,8, -152,2, -152,4, -153,4, -154,8, -156,7.

FTIR (ATR),  $\nu/\text{cm}^{-1}$ : 3461breit, 2941w, 2883w, 1761w, 1706s, 1539w, 1482w, 1454w, 1395w, 1250m, 1155s, 1074s, 1023m, 943w, 898m, 853w, 748w, 680w, 598w, 569w.

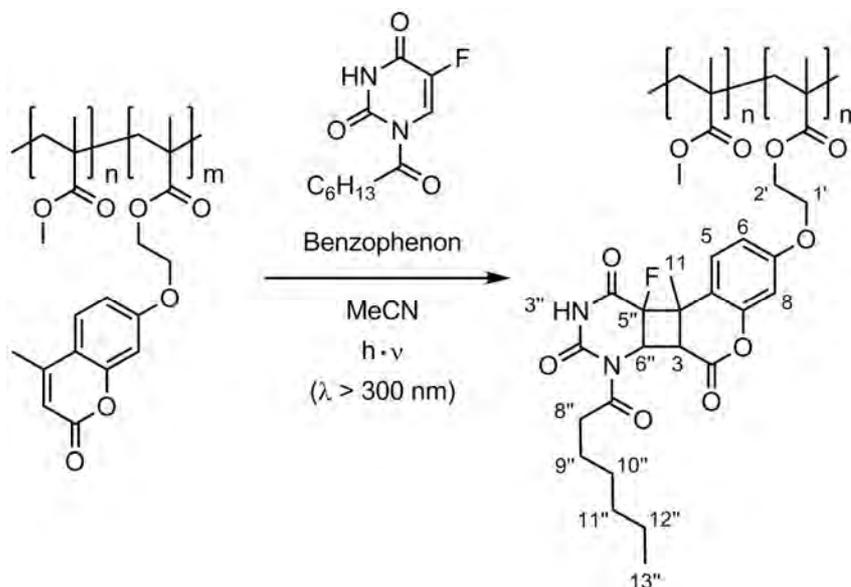
**Tabelle 35.** Polymeranalytik von H5FU::MeCumPHEMA.

$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
5990	8160	1,36	108 °C	336 °C

**Tabelle 36.** Elementaranalyse für H5FU::MeCumPHEMA.

	C / %	H / %	N / %
gefunden	54,51	7,88	0,39

### 9.5.3 Synthese von Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor



Das Basispolymer Poly(MMA-co-MAOEMC) (800 mg), 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (4,54 g, 18,7 mmol, 50 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 0,8 g Basispolymer) und Benzophenon (68,2 mg, 0,374 mmol, 1 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen in 0,8 g Basispolymer) wurden in Acetonitril (60 mL) gelöst. Die Lösung wurde gleichmäßig auf 4 Bestrahlungsröhrchen (Füllvolumen: 15 mL) aus Borosilikatglas verteilt welche anschließend mit Magnetrührfischen ausgestattet und mit Silikonsepten verschlossen wurden. Es wurde Argon in die Reaktionsmischungen eingeleitet um Sauerstoff zu entfernen. In einem Probenkarussell platziert wurden die Reaktionsmischungen für 20 h im Rayonet-Photoreaktor ( $\lambda_{\text{max}} = 350 \text{ nm}$ ) bestrahlt. Die Lösungen wurden nach Beendigung der Reaktion vereinigt und aufkonzentriert (ca. 10 mL). Das Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde aus Methanol (250 mL) ausgefällt und zur weiteren Reinigung ein weiteres Mal aus Methanol umgefällt. Abschließend wurde Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,547 g (68 % bezogen auf die Polymereinwaage, Wirkstoff unberücksichtigt).

Probenbezeichnung: CS090423-P313

Charakterisierung:

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 8,51 (bs, N3''H), 7,40-6,30 (m, C5H, C6H, C8H), 5,79 (dd, <sup>3</sup>J(C5''F) ≈ 18 Hz, <sup>3</sup>J(C3H) ≈ 12 Hz, C6''H), 5,40-5,30 (m, C6''H), 5,12 (d, <sup>3</sup>J(C5''F) ≈ 19 Hz, C6''H), 4,50-3,90 (m, C1'H<sub>2</sub>, C2'H<sub>2</sub>), 3,58 (bs, -OCH<sub>3</sub>), 3,16-2,80 (m, C8''H<sub>2</sub>), 2,18-0,6 (m, Polymerrückgrat, C11H<sub>3</sub>, C9''H<sub>2</sub> bis C13''H<sub>3</sub>).

<sup>19</sup>F-NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: -138,1, -144,9, -152,6.

FTIR (ATR), ν/cm<sup>-1</sup>: 2994w, 2951w, 2844w, 1725s, 1624w, 1585w, 1508w, 1478w, 1436m, 1388w, 1264m, 1241m, 1188m, 1146s, 988m, 968w, 912w, 841w, 810w, 751m, 627w, 565w.

**Tabelle 37.** Polymeranalytik von Poly(MMA(18,5)-co-H5FU::MAOEMC(1)).

$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
50600	99200	1,96	132 °C	275 °C

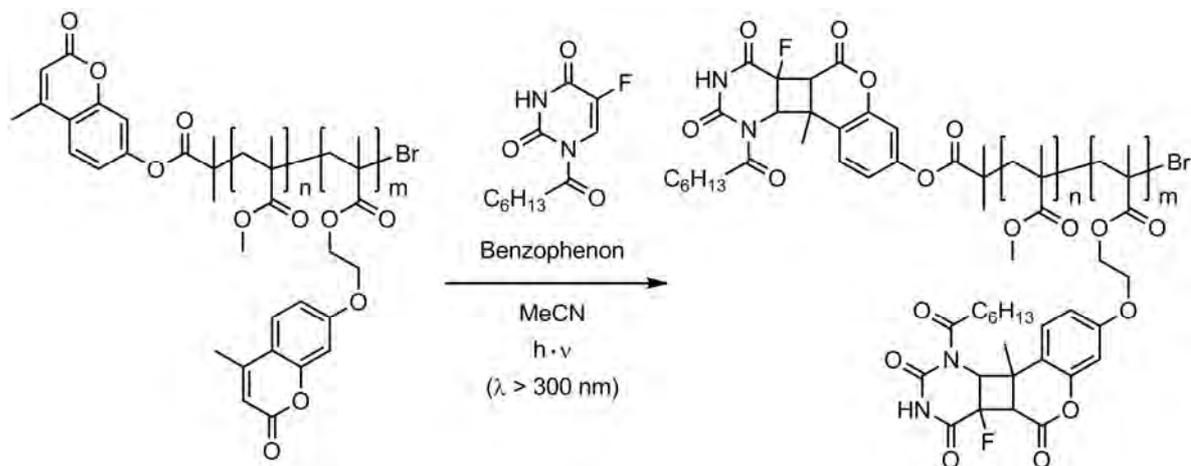
**Tabelle 38.** Elementaranalyse für Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC).

	C / %	H / %	N / %
gefunden	59,97	7,60	0,80

**Tabelle 39.** Auflistung weiterer beladener Copolymere Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC). Die Synthese erfolgte analog zu der oben aufgeführten Arbeitsvorschrift.

Bez.	MAOEMC (Copolymer) / mol%	Ausbeute / %	Stickstoffanteil (Elementaranalyse) / %	$M_n / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / °C$
CS090423- P311	1,1	69	0,30	53,7	1,60	127
CS090423- P312	3,2	59	0,61	54,1	1,86	130
CS090423- P313	5,1	68	0,80	50,6	1,96	132
CS090423- P314	7,2	65	0,92	55,5	1,93	134
CS090423- P315	10,3	67	1,13	62,0	1,86	138

### 9.5.4 Synthese von H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC) im Rayonet-Reaktor



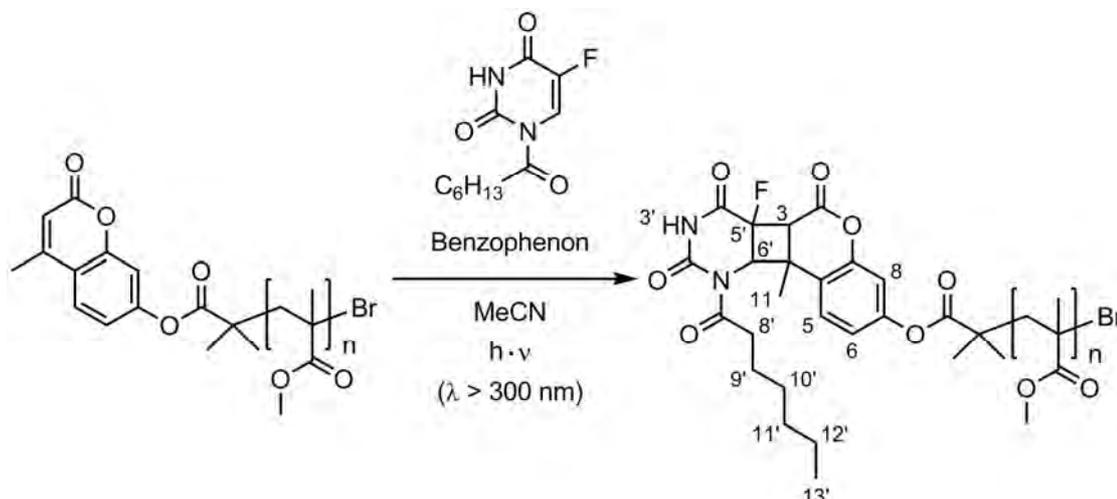
Die in der folgenden Tabelle 40 aufgeführten beladenen Copolymere basieren auf MeCumPoly(MMA-co-MAOEMC) (CS080515-P157). Sie wurden analog zu Versuchsvorschrift 9.5.3 hergestellt. Lediglich der Überschuss an 1-Heptanoyl-5-fluoruracil wurde variiert.

**Tabelle 40.** Auflistung der in Abhängigkeit vom Überschuss an 1-Heptanoyl-5-fluoruracil beladenen Copolymere H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC). Polymeranalytische Daten des Basispolymeren (CS080515-P157):  $M_n(\text{NMR}) = 17540$ ,  $M_n(\text{GPC}) = 19350$ ,  $M_w / M_n = 1,28$ . <sup>a</sup> Die Molekulargewichtsverteilungen (Brechungsindexdetektor) zeigen eine, von P162 zu P166, immer stärker ausgeprägte Schulter.

Bez.	Äq. H5FU	Stickstoffanteil (Elementaranalyse) / %	$M_n / 10^3$	$M_w / M_n$	$T_g / ^\circ\text{C}$
CS080527-P162	50	0,64	24,6	1,20 <sup>a</sup>	128
CS080527-P163	20	0,43	24,9	1,26 <sup>a</sup>	128
CS080527-P164	10	0,32	23,9	1,39 <sup>a</sup>	127
CS080527-P165	5	0,29	23,5	1,43 <sup>a</sup>	127
CS080527-P166	1	0,15	25,0	1,49 <sup>a</sup>	127

<sup>19</sup>F-NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von CS080527-P162,  $\delta/\text{ppm}$ : -138,2, -138,3 -145,1, -152,8.

### 9.5.5 Synthese von H5FU::MeCumPMMA im Fallfilm-Photoreaktor



Das Basispolymer MeCumPMMA (3,47 g), 1-Heptanoyl-5-fluoruracil (5,04 g, 20,8 mmol, 50 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen im Basispolymer) und Benzophenon (15,1 mg, 0,083 mmol, 0,2 Äq. bezogen auf die molare Menge an Cumaringruppen im Basispolymer) wurden in Acetonitril (260 mL) gelöst und in den Fallfilm-Photoreaktor überführt. Die Temperatur des Cryostaten zur Kühlung des Strahlers und der Reaktionslösung wurde auf 10 °C eingestellt. Bei einer Leistung der Umwälzpumpe von 70-80 % wurde für 30 min Argon (0,2 L/min) in die Lösung eingeleitet. Anschließend wurde der Gasstrom auf <0,05 L/min reduziert und die Reaktionslösung bei 100 % Lampenleistung (700 Watt) für 4,5 h bestrahlt. In regelmäßigen Abständen wurde die Bestrahlung kurz unterbrochen um Proben für die Umsatzkontrolle mittels UV/Vis-Spektroskopie zu entnehmen. Der Reaktionsumsatz (Verbrauch an 4-Methylcumarin-Linkergruppen) lag bei 91 %. Die Reaktionslösung wurde stark aufkonzentriert und das Polymer-Wirkstoff-Konjugat wurde aus Ethanol (400 mL) ausgefällt. Zur weiteren Aufreinigung wurde erneut aus Ethanol umgefällt. Abschließend wurde H5FU::MeCumPMMA bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 2,067 g (60 % bezogen auf die Polymereinwaage, Wirkstoff unberücksichtigt).

Probenbezeichnungen: CS090731-P345

Charakterisierung:

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : 8,04 (bs,  $\text{N3'H}$ ), 6,95-6,70 (m,  $\text{C5H}$ ,  $\text{C6H}$ ,  $\text{C8H}$ ), 5,13 (d,  $^3J(\text{C5'F}) = 19,6 \text{ Hz}$ ,  $\text{C6'H}$ ) (es sind noch weitere, allerdings sehr schwache Signale zu erkennen, die auf das Proton  $\text{C6'H}$  anderer Isomere zurückzuführen sind), 3,54 (bs,  $-\text{OCH}_3$ ), 3,13-2,76 (m,  $\text{C8'H}_2$ ), 2,22-0,50 (m, Polymerrückgrat,  $\text{C11H}_3$ ,  $\text{C9'H}_2$  bis  $\text{C13'H}_3$ ).

$^{19}\text{F-NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta/\text{ppm}$ : -137,9, -138,9 (sehr schwach), -144,6 (sehr schwach), -152,0 (sehr schwach).

**Tabelle 41.** Polymeranalytik von H5FU::MeCumPMMA (CS090731-P345).

$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
8110	9330	1,15	117 °C	371 °C

**Tabelle 42.** Elementaranalyse für H5FU::MeCumPMMA.

	C / %	H / %	N / %
gefunden	59,45	7,97	0,19

Die Reaktion CS090901-P367 wurde analog zu obiger Versuchsvorschrift mit folgenden Einwaagen durchgeführt.

**Tabelle 43.** Hochskalierter Ansatz der photochemischen Wirkstoffbeladung von MeCumPMMA im Fallfilm-Photoreaktor.

Basispolymer MeCumPMMA	28 g		
1-Heptanoyl-5-fluoruracil	19,74 g	81,5 mmol	20 Äq.
Benzophenon	0,742 g	4,07 mmol	1 Äq.
Acetonitril	2,1 L		

In die Reaktionslösung wurde vor Reaktionsbeginn 1 h lang Argon eingeleitet und auch während der Reaktion wurde ein konstanter Argonstrom ( $<0,05 \text{ L/min}$ ) aufrecht erhalten. In regelmäßigen Abständen wurde die Bestrahlung kurz unterbrochen um Proben für die Umsatzkontrolle mittels UV/Vis-Spektroskopie zu entnehmen. Nach

einer Bestrahlungsdauer von 8,5 h lag der Reaktionsumsatz (Verbrauch an 4-Methylcumarin-Linkergruppen) bei 92 %.

**Tabelle 44.** Polymeranalytik von H5FU::MeCumPMMA (CS090901-P367).

$M_n$	$M_w$	$M_w / M_n$	$T_g$	$T_{5\%}$
8590	9890	1,15	116 °C	356 °C

## 9.6 Linsenvorläufer

### 9.6.1 Nicht-faltbare, hydrophobe Linsenvorläufer

#### *Präpolymersynthese*

Das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA (1,002 g, 10 Gew.-%) und 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (5,3 mg, 0,032 mmol, 0,059 Gew.-% oder 0,036 mol% bezogen auf die Monomermischung) wurden in Methylmethacrylat (9,009 g, 90 mmol, 90 Gew.-%) gelöst und wenn nötig durch einen Spritzenfilter (PTFE, 200 nm Porengröße) von Schwebeteilchen befreit in ein 25 mL Schlenkrohr überführt. Die Reaktionsmischung wurde durch Einleiten von Argon von Sauerstoff befreit und unter Rühren in einem auf 93 °C vorgeheizten Ölbad vorpolymerisiert. Die Polymerisation wurde bei Erreichen einer honigartigen Konsistenz (ca. 18 min) durch Abschrecken des Schlenkrohrs in flüssigem Stickstoff abgebrochen. Das sehr viskose aber noch fließfähige Präpolymer wurde bis zur weiteren Verwendung bei -8 °C aufbewahrt.

#### *Substanzpolymerisation in der Flachkammer*

Die Flachkammer wurde aus einer Silikondichtung, die zu einem U gebogen zwischen zwei Glasscheiben (Fensterglas) durch äußeren Druck fixiert wurde, aufgebaut. 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (5,1 mg, 0,031 mmol) wurde unter Schütteln im Präpolymer (10 g) gelöst. Das Präpolymer wurde anschließend über einen Trichter in die Flachkammer eingefüllt. Der Einfüllbereich wurde mit der Silikondichtung möglichst dicht verschlossen. Um der Volumenkontraktion und der dadurch bedingten vorzeitigen Ablösung der Polymerplatte von den Glasscheiben der Flachkammer entgegenzuwirken, wurde der äußere Druck auf die Kammer durch Anbringen zusätzlicher Leimklemmen schrittweise verstärkt. Aufrecht in einem Trockenschrank platziert wurde der Vorläufer für 20 h bei 50 °C vorpolymerisiert. Vor Erhöhung der Temperatur sollte das Polymer bereits verfestigt sein, da es sonst zu Gasblasenbildung kommen kann. Abschließend wurde die Temperatur für 22 h auf 80 °C erhöht um die Polymerisation zu vervollständigen. Der transparente, homogene Linsenvorläufer (Dicke: 2,6 mm) konnte nach Öffnen der Form problemlos von den Glasscheiben der Flachkammer abgelöst werden.

Probenbezeichnung: CS070922-P77 (und CS070921-P76)

**Tabelle 45.** Thermische Analytik eines nicht-faltbaren, hydrophoben Linsenvorläufers (CS070921-P76).

$T_g$	$T_{5\%}$	$T_{max}$
102 °C	275 °C	373 °C

**Tabelle 46.** Optische Eigenschaften eines nicht-faltbaren, hydrophoben Linsenvorläufers (CS070922-P77). Die Transmissionswerte wurden rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm angepasst.

$T_{300\text{ nm}} / \%$	$T_{400\text{ nm}} / \%$	$T_{500\text{ nm}} / \%$	$T_{700\text{ nm}} / \%$	$n_{\text{rechnerisch, DSO}}$
32,4	89,0	96,3	98,6	1,496

Die UV-Absorption ist ab  $\lambda \approx 280\text{ nm}$  im Rahmen der Messgenauigkeit vollständig.

### 9.6.2 Faltbare, hydrophobe Linsenvorläufer

2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (7,8 mg, 0,048 mmol, 0,086 Gew.-% oder 0,053 mol% bezogen auf die Monomermischung) und das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPMMA (1,005 g, 10 Gew.-%) wurden in einer Mischung aus Ethylacrylat (7,222 g, 72,1 mmol, 79,5 Gew.-% Anteil an der Monomermischung), Methylmethacrylat (1,823 g, 18,2 mmol, 20,1 Gew.-% Anteil an der Monomermischung) und dem Vernetzer Ethylenglykoldimethacrylat (45 mg, 0,227 mmol, 0,5 Gew.-% Anteil an der Monomermischung) gelöst. Die Lösung wurde anschließend über einen Spritzenfilter (PTFE, 200 nm Porengröße) von Schwebeteilchen befreit und in einen 50 mL Stickstoffkolben überführt. Sauerstoff wurde durch Einleiten von Argon (15 min) in die Reaktionsmischung entfernt. In einem auf 65 °C vorgeheizten Wasserbad wurde anschließend die dünnflüssige Polymer/Monomer-Mischung unter Rühren vorpolymerisiert. Nach 15 min wurde die Reaktion durch Abschrecken in flüssigem Stickstoff abgebrochen. Das sehr viskose aber noch gießfähige Präpolymer wurde bis zur weiteren Verwendung bei -8 °C aufbewahrt.

*Substanzpolymerisation in der Flachkammer*

Die Flachkammer wurde aus einer Silikondichtung, die zu einem U gebogen zwischen zwei Glasscheiben (Fensterglas) durch äußeren Druck fixiert wurde, aufgebaut. Es wurden 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (7,5 mg, 0,046 mmol) in der Präpolymermischung (10 g) gelöst, bevor diese anschließend über einen Trichter in die vorbereitete Flachkammer überführt wurde. Der Einfüllbereich der Flachkammer wurde mit der Silikondichtung möglichst dicht verschlossen. In einem Trockenschrank wurde der Linsenvorläufer aufrecht stehend in zwei Stufen auspolymerisiert. Um der Volumenkontraktion und der dadurch bedingten vorzeitigen Ablösung des Polymeren von den Glasscheiben der Flachkammer entgegenzuwirken, wurde der äußere Druck auf die Kammer durch Anbringen zusätzlicher Leimklemmen verstärkt. Der Bildung von sichtbaren Gaseinschlüssen wurde vorgebeugt, indem zuerst über Nacht (mindestens 20 h) bei 50 °C vorpolymerisiert wurde. Nachdem sich das Polymer verfestigt hatte, wurde die Temperatur für 45 h auf 100 °C erhöht um die Polymerisation zu vervollständigen. Der transparente, homogene und flexible Vorläufer (Dicke: 2,3 mm) konnte nach dem Öffnen der Form von den Glasscheiben der Flachkammer abgezogen werden.

Probenbezeichnung: CS071211-P121

**Tabelle 47.** Thermische Analytik eines faltbaren, hydrophoben Linsenvorläufers.

$T_g$	$T_{5\%}$	$T_{max}$
6 °C	359 °C	400 °C

**Tabelle 48.** Optische Eigenschaften eines faltbaren, hydrophoben Linsenvorläufers. Die Transmissionswerte wurden rechnerisch auf eine Schichtdicke von 1 mm angepasst.

$T_{300\text{ nm}} / \%$	$T_{400\text{ nm}} / \%$	$T_{500\text{ nm}} / \%$	$T_{700\text{ nm}} / \%$
21,3	83,9	90,9	93,8

Die UV-Absorption ist ab  $\lambda \approx 285\text{ nm}$  im Rahmen der Messgenauigkeit vollständig.

### 9.6.3 Faltbare, hydrophile Vorläufer für die Intraokularlinsenherstellung

Über Nacht wurde das Polymer-Wirkstoff-Konjugat H5FU::MeCumPHEMA (2,0 g, 25 Gew.-%) in einer Mischung aus 2-Hydroxyethylmethacrylat (4,402 g, 33,8 mmol, 55 Gew.-%), Methylmethacrylat (1,566 g, 15,6 mmol, 19,5 Gew.-%) und Ethylenglykoldimethacrylat (41,4 mg, 0,209 mmol, 0,5 Gew.-%) gelöst. 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (6 mg, 0,037 mmol, 0,1 Gew.-% bezogen auf die Monomervorlage) wurde in dieser Präpolymermischung gelöst. Schwebeteilchen wurden durch Filtration (PTFE Spritzenfilter, 200 nm Porengröße) aus der Lösung entfernt. Dabei wurde die Mischung direkt in eine gasdicht verschließbare Rondenform aus Teflon<sup>®</sup> (Abbildung 145 auf Seite 182) überführt. Jede zylindrische Kammer (Durchmesser: 17 mm) wurde dabei mit ca. 1,1 g der Präpolymerlösung befüllt. Anschließend wurde die Polymerisation in 3 Stufen im Trockenschrank durchgeführt. Um sichtbare Gaseinschlüsse in den Polymerronden zu vermeiden, wurde zuerst bei niedriger Temperatur (45 °C) für 43 h vorpolymerisiert. Anschließend wurde die Temperatur für 19,5 h auf 75 °C erhöht, bevor abschließend bei 100 °C für 24 h auspolymerisiert wurde. Die Polymerronden konnten mühelos aus der Form entfernt werden.

Einen Gewichtsverlust der gefüllten Rondenform durch abdampfendes Monomer wurde nicht festgestellt. Außerdem konnten sensorisch keinerlei Monomerdämpfe wahrgenommen werden.

Probenbezeichnung: CS090305-P296

Die Hydratation der Vorläufer wurde in isotonischer Kochsalzlösung (0,9 Gew.-% NaCl) bei Raumtemperatur durchgeführt. Innerhalb von 13 Tagen wurde eine Massezunahme des Vorläufers ( $m_0 = 530,4$  mg) von 159,8 mg registriert. Dies entspricht einem Anteil von 23,2 Gew.-%.

Die Ronden wurden von der Firma Dr. Schmidt Intraokularlinsen spanabhebend zu dreistückigen, hydrophilen Intraokularlinsen mit einem Scheitelbrechwert zwischen 21,5 und 23,5 dpt verarbeitet.

**Tabelle 49.** Optische Eigenschaften der faltbaren, hydrophilen Intraokularlinsen (ACT-W 614) im hydratisierten Zustand - in Kochsalzlösung aufgenommen.<sup>5</sup>

Scheitelbrechwert	T <sub>300 nm</sub> / %	T <sub>400 nm</sub> / %	T <sub>500 nm</sub> / %	T <sub>700 nm</sub> / %
21,5 dpt	1,9	90,8	98,0	99,8
22,5 dpt	1,9	89,6	97,4	99,5
23,5 dpt	2,1	88,1	97,1	99,6

Die UV-Absorption ist ab  $\lambda \approx 340$  nm im Rahmen der Messgenauigkeit vollständig.

#### 9.6.4 Faltbare, hydrophile Linsenvorläufer für *in vitro* Untersuchungen

Das Basispolymer MeCumPHEMA (0,75 g, 25 Gew.-%) wurde in einer Mischung aus 2-Hydroxyethylmethacrylat (1,65 g, 12,7 mmol, 55 Gew.-%), Methylmethacrylat (0,59 g, 5,89 mmol, 19,5 Gew.-%) und Ethylenglykoldimethacrylat (15 mg, 0,076 mmol, 0,5 Gew.-%) über Nacht gelöst. 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (2 mg, 0,012 mmol, 0,09 Gew.-% bezogen auf die Monomermischung) wurde in dieser Präpolymermischung gelöst. Die Lösung wurde anschließend durch einen Spritzenfilter (PTFE, 200 nm Porengröße) von Schwebeteilchen befreit und in ein dünnwandiges Reagenzglas überführt. Dieses wurde mit einem Magnetührfisch versehen und mit einem Septum dicht verschlossen. Anschließend wurde der Raum über der Präpolymerlösung mit Argon für 10 min mit Argon gespült. In einem auf 60 °C vorgeheizten Wasserbad wurde bis zum Erstarren der Lösung (60 min) vorpolymerisiert. Anschließend wurde der Linsenvorläufer in einem Trockenschrank in zwei Stufen (50 °C (21 h)/100 °C (48 h)) auspolymerisiert. Durch vorsichtiges Zerstören der dünnen Glaswände wurde der transparente, farblose und blasenfreie zylindrische Vorläufer aus der Form isoliert.

Probenbezeichnung: CS090803-P346D

<sup>5</sup> Diese Messungen wurden von der Firma *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* durchgeführt und für diese Arbeit zur Verfügung gestellt.

**Tabelle 50.** Quellverhalten hydrophiler Polymerronden in isotonischer Kochsalzlösung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung.

Bez.	Prozentuale Zusammensetzung				Hydratation nach 6 d / Gew.-%
	Basispolymer	HEMA	MMA	EGDMA	
A	0	80	19,5	0,5	23,6
B	25	65	9,5	0,5	28,8
C	25	60	14,5	0,5	25,8
D	25	55	19,5	0,5	23,5
E	25	50	24,5	0,5	20,8
F	0	99,5	0	0,5	36,8
G	5	75	19,5	0,5	23,3
H	10	70	19,5	0,5	23,3
I	15	65	19,5	0,5	23,3
J	20	60	19,5	0,5	24,1

## 9.7 Photochemische Wirkstofffreisetzung

Bei der Aufbewahrung oder dem Transport der zu bestrahlenden Lösungen, Linsenvorläufer oder Intraokularlinsen wurde sorgfältig darauf geachtet, dass keine vorzeitige und unbeabsichtigte Wirkstofffreisetzung ausgelöst wird. Alle Proben wurden gegen kurzweilige UV-Strahlung abgeschirmt.

### 9.7.1 UV-induzierte Freisetzung aus Polymer-Wirkstoff-Konjugaten (1PA)

Für die UV-induzierte Wirkstofffreisetzung wurde eine verdünnte Lösung des zu untersuchenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats hergestellt, 3 mL dieser Lösung in eine Quarzglasküvette (optische Weglänge: 10 mm) gefüllt und mit einem Magnetrührfisch versehen. Die Küvette wurde anschließend im Fluoreszenzspektrometer bei  $\lambda = 266 \text{ nm}$  (Bandbreite  $\pm 10 \text{ nm}$ ) bestrahlt. Die Lösung wurde dabei ständig durchmischt. In regelmäßigen Abständen wurde die Bestrahlung unterbrochen um die 4-Methylcumarin-Regeneration mittels UV/Vis-Spektroskopie zu verfolgen. Zusätzlich wurden Proben entnommen (150  $\mu\text{L}$ ), die anschließend auf freien Wirkstoff, bzw. die freigesetzte Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil analysiert wurden. Bei der Freisetzung in Acetonitril/Wasser wurden die dicht verschlossenen HPLC-Proben vier Tage nach der Freisetzung HPLC-analytisch untersucht.

**Tabelle 51.** Verwendete Lösungsmittel in Abhängigkeit des zu untersuchenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats.

Polymer-Wirkstoff-Konjugat	Lösungsmittel(-gemisch)
H5FU::MeCumPMMA	Tetrahydrofuran
H5FU::MeCumPoly(MMA-co-H5FU::MAOEMC)	Tetrahydrofuran
H5FU::MeCumPHEMA	Methanol
Poly(MMA-co-H5FU::MAOEMC)	Acetonitril/Wasser (10 : 1)

### 9.7.2 Laserinduzierte Freisetzung aus Polymer-Wirkstoff-Konjugaten (2PA)

Für die laserinduzierte Wirkstofffreisetzung wurde das zu untersuchende Polymer-Wirkstoff-Konjugat im jeweiligen Lösungsmittel gelöst. Anschließend wurde 1 mL der Lösung in eine Quarzglasküvette (optische Weglänge: 10 mm) gefüllt, die mit einem Magnetrührfisch ausgestattet war. Um die Wirkstofffreisetzung zu induzieren wurde die Lösung jeweils 45 min bei einer festgelegten Pulsenergie ( $P_{532\text{ nm}}$ ) zwischen 20 und 100 mJ bestrahlt und dabei ständig gerührt. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 158 dargestellt und wurde für die Untersuchungen von der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. M. Motzkus zur Verfügung gestellt. Im Anschluss an die Bestrahlung wurde die Veränderung der Konzentration an freien 4-Methylcumarin-Linkergruppen mittels UV/Vis-Spektroskopie bestimmt. Vor jedem neuen Bestrahlungszyklus wurde die Polymer-Wirkstoff-Konjugat-Lösung gegen nicht bestrahlte Stammlösung ausgetauscht.

**Tabelle 52.** Verwendete Lösungsmittel und Konzentrationen der Lösungen in Abhängigkeit des zu untersuchenden Polymer-Wirkstoff-Konjugats.

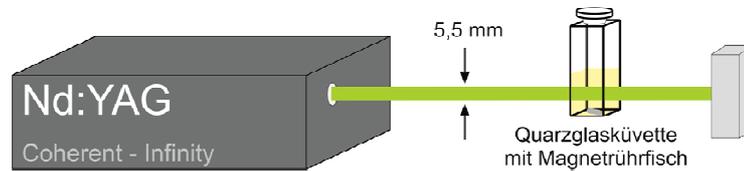
Polymer-Wirkstoff-Konjugat	Lösungsmittel	Konzentration
H5FU::MeCumPMMA	Acetonitril	7,19 mg/mL
H5FU::MeCumPHEMA	Methanol	7,24 mg/mL

**Tabelle 53.** Eigenschaften der eingesetzten Laserstrahlung.

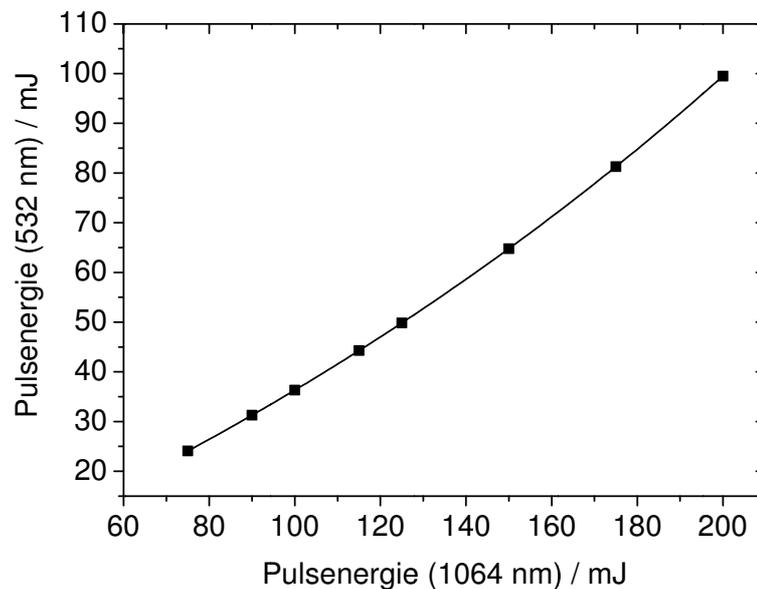
Wellenlänge	532 nm
Pulsenergie (532 nm)	20-100 mJ
Pulsdauer	3 ns
Frequenz	100 Hz
Strahldurchmesser	5,5 mm (nicht fokussiert)

Die Pulsenergie des frequenzverdoppelten Laserstrahls, also der tatsächlich emittierten Strahlung, entspricht nicht der in der Steuersoftware des Nd:YAG-Lasers eingestellten und gemessenen Energie. Dabei handelt es sich um die Energie der Laserpulse vor der

Frequenzverdopplung. Der Zusammenhang zwischen tatsächlicher emittierter und eingestellter Pulsenergie ist in Abbildung 159 dargestellt.



**Abbildung 158.** Versuchsaufbau für die laserinduzierte (2PA) Wirkstofffreisetzung in Lösung.



**Abbildung 159.** Gemessene Pulsenergie (532 nm) in Abhängigkeit von der in der Steuersoftware des Laser eingestellten Pulsenergie ( $f_{\text{Puls}} = 100 \text{ Hz}$ ,  $t_{\text{Puls}} = 3 \text{ ns}$ ,  $\varnothing_{\text{Strahl}} = 5,5 \text{ mm}$ ).

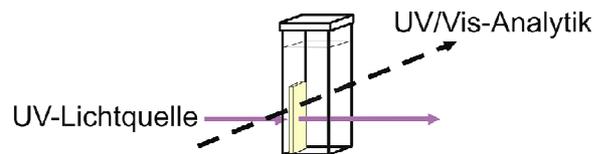
### 9.7.3 UV-induzierte Freisetzung aus Linsenvorläufern und Polymerfilmen (1PA)

An dieser Stelle wird nur das allgemeine Vorgehen bei den Experimenten beschrieben. Informationen, beispielsweise bezüglich der verwendeten Linsenvorläufer und der Bestrahlungsdauer sind in der Ergebnisdiskussion aufgeführt. Für die UV-induzierte Freisetzung der Wirkstoffvorstufe 1-Heptanoyl-5-fluoruracil wurde der Vorläufer in einer 4-Fenster Quarzglasküvette an einer Fensterseite anliegend positioniert. Zuvor wurde die Küvette abhängig vom Material des Vorläufers mit ention. Wasser bzw. isotonischer Kochsalzlösung befüllt (Tabelle 54). Die Küvette wurde anschließend

dicht verschlossen. Die Wirkstofffreisetzung erfolgte jeweils durch Bestrahlung des Probenkörpers bei  $\lambda = 254 \text{ nm}$  mit einer Philips TUV PL-S 9W UVC-Lichtquelle für eine vorgegebene Zeitspanne. Der Abstand der Küvette zur Lichtquelle betrug ca. 12 mm. Die Wirkstoffdiffusion aus dem Material wurde anschließend UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Der schematische Versuchsaufbau ist in Abbildung 160 dargestellt.

**Tabelle 54.** Verwendetes, den Vorläufer umgebendes Medium in Abhängigkeit des zu untersuchenden Vorläufermaterials.

Material des Vorläufers	den Vorläufer umgebendes Medium
hydrophobes Acrylat	ention. Wasser
hydrophiles Acrylat	isotonische Kochsalzlösung



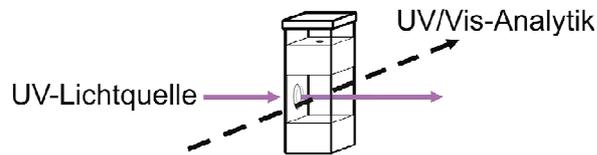
**Abbildung 160.** Versuchsaufbau für die UV-induzierte Wirkstofffreisetzung aus Linsenvorläufern.

Wurde die Wirkstoffdiffusion aus einem Polymerfilm beobachtet (nur möglich bei nicht vernetzten Linsenvorläufermaterialien) wurde dieser gezielt auf die Innenseite eines Fensters der Quarzglas-Küvette aufgebracht. Nach vollständiger Trocknung wurde die Küvette mit ention. Wasser befüllt und dicht verschlossen. Das weitere Vorgehen entspricht dem oben beschriebenen.

#### 9.7.4 UV-induzierte Freisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen (1PA)

Die hydrophile, faltbare Intraokularlinse ( $m_{\text{hydratisiert}} = 25,7 \text{ mg}$ ) wurde in der zweiteiligen, für diese Arbeit von der Feinmechanikwerkstatt hergestellten, Linsenhalterung aus Polyoxymethylen (siehe Abbildung 150) fixiert. Die Halterung wurde in einer mit 1,2 mL isotonischer Kochsalzlösung (0,9 Gew.-%) gefüllten 4-Fenster Quarzglas-Küvette platziert. Die Bildung von Luftblasen war hierbei zu vermeiden. Die Küvette wurde dicht verschlossen. Anschließend wurde die Wirkstofffreisetzung mit einer Philips TUV PL-S 9W UVC-Lichtquelle ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ )

induziert. Die Vorder- und die Rückseite der Linse wurden jeweils 60 s der UV-Strahlung ausgesetzt. Der Abstand der Küvette zur Lichtquelle betrug ca. 12 mm. Eine schematische Abbildung des Versuchsaufbaus in unten dargestellt.

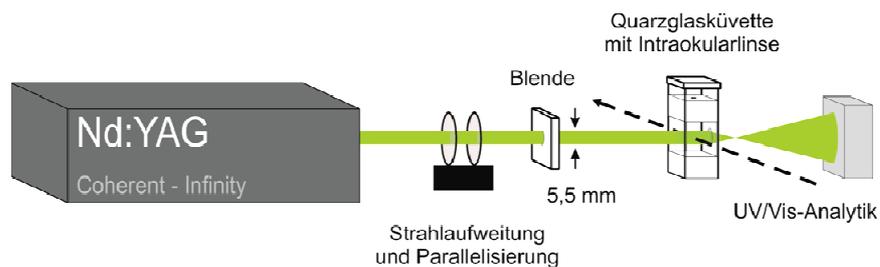


**Abbildung 161.** Versuchsaufbau für die UV-induzierte Wirkstofffreisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen.

Die Wirkstoffdiffusion aus der Linse in die umgebende Lösung wurde UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Eine Quantifizierung der freigesetzten Menge an 5-Fluoruracil erfolgte nach 3 Tagen auch per HPLC.

### 9.7.5 Laserinduzierte Freisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen (2PA)

Für die laserinduzierte Wirkstofffreisetzung aus den hydrophilen, faltbaren Intraokularlinsen wurde der Laseraufbau (vgl. Abbildung 162) der Arbeitsgruppe um Prof. Dr. N. Hampp genutzt. Die Linse wurde in einer für diese Arbeit von der Feinmechanikwerkstatt angefertigten Halterung fixiert und in eine Quarzglasküvette (optische Weglänge: 10 mm) gefüllt mit 1,2 mL isotonomischer Kochsalzlösung vorsichtig abgesenkt. Dabei ist darauf zu achten, dass keine Luftblasen im ausgesparten Bereich um die Linse zurückbleiben. Die Küvette wurde verschlossen bevor die Wirkstofffreisetzung durch Bestrahlung der Linse mit aufgeweiteten und parallelisierten Laserpulsen ( $\lambda = 532 \text{ nm}$ ,  $f_{\text{Puls}} = 40 \text{ Hz}$ ,  $t_{\text{Puls}} = 3 \text{ ns}$ ,  $\varnothing_{\text{Strahl}} = 5,5 \text{ mm}$ ) induziert wurde. Die Aufweitung war notwendig, da der Querschnitt des Laserstrahls auf Grund einer Beschädigung des Nd:YAG Kristalls nicht mehr kreisförmig war. Durch eine Blende vor der Küvette wurde der Strahl auf einen Durchmesser von 5,5 mm begrenzt. Von der Optik der Linse ( $\varnothing = 6 \text{ mm}$ ) wurde so nur ein schmaler Randbereich nicht bestrahlt.



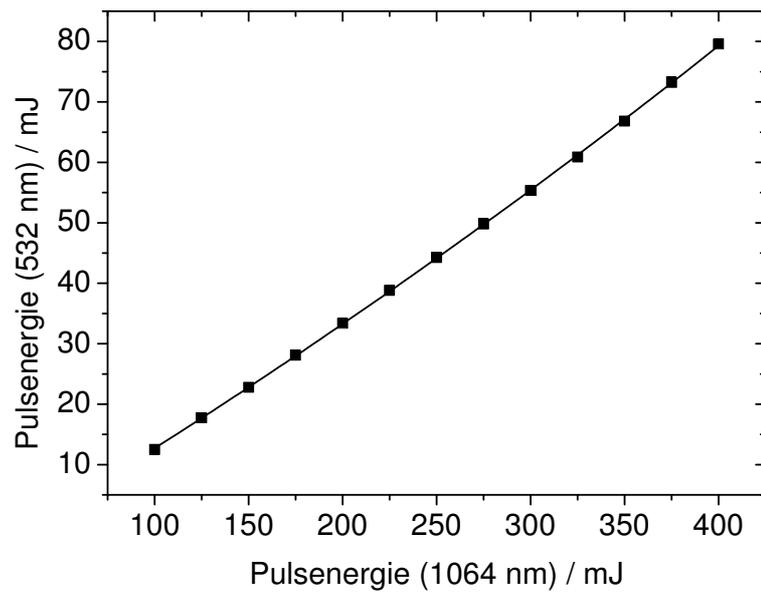
**Abbildung 162.** Versuchsaufbau für die laserinduzierte Wirkstofffreisetzung aus hydrophilen Intraokularlinsen.

Da die Intraokularlinse den Laserstrahl fokussierte und es vermieden werden sollte, dass dieser Fokus die Küvette beschädigt, wurde die Küvette so positioniert, dass der Laserstrahl zuerst das mit Kochsalzlösung gefüllte Volumen der Küvette durchlief bevor er auf die Linse traf.

Die Konzentration an 5-Fluoruracil in der Kochsalzlösung wurde 6 Tage nach der Bestrahlung mittels HPLC bestimmt.

**Tabelle 55.** Eigenschaften der eingesetzten Laserstrahlung.

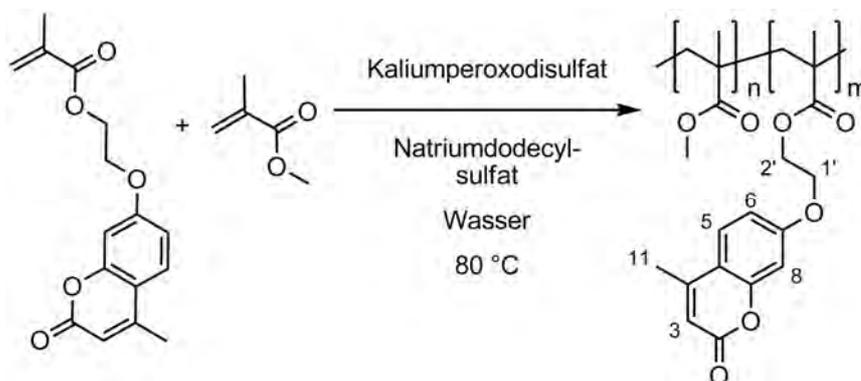
Wellenlänge	532 nm
Pulsenergie (532 nm)	35-75 mJ
Pulsdauer	3 ns
Frequenz	40 Hz
Strahldurchmesser	5,5 mm (aufgeweitet und parallelisiert)
Pulsenergie (532 nm)	Gesamtenergie
37,7 mJ	4,16 kJ
55,4 mJ	11,97 kJ
73,2 mJ	15,81 kJ



**Abbildung 163.** Gemessene Pulsenergie (532 nm) in Abhängigkeit von der in der Steuersoftware des Laser eingestellten Pulsenergie ( $f_{\text{Puls}} = 40 \text{ Hz}$ ,  $t_{\text{Puls}} = 3 \text{ ns}$ ,  $\varnothing_{\text{Strahl}} = 5,5 \text{ mm}$  aufgeweitet und parallelisiert).

## 9.8 Poly(MMA-co-MAOEMC)-Latexpartikel

### 9.8.1 Synthese einer Poly(MMA-co-MAOEMC) Latex-Dispersion



In einem Schlenkrohr mit einem zusätzlichen NS14 Ansatz wurden 7-(2'-Methacryloyloxyethoxy)-4-methylcoumarin (658 mg, 2,28 mmol, 5 mol% Anteil an der Monomermischung), Natriumdodecylsulfat (263 mg, 0,912 mmol, 5,3 Gew.-% auf die Monomervorlage bezogen) und ention. Wasser (20 g) vorgelegt. Unter Rühren (KPG-Rührwerk, 500 U/min) wurde Methylmethacrylat (4,34 g, 43,4 mmol, 95 mol% Anteil an der Monomermischung) zugegeben. Durch die Suspension (MAOEMC liegt noch als Feststoff vor) wurde für 30 min Argon geleitet um Sauerstoff zu entfernen. Anschließend wurde die Reaktion im Ölbad auf 80 °C aufgeheizt. Beim Erreichen der Temperatur wurde Kaliumperoxodisulfat (111 mg, 0,411 mmol, 0,9 mol% auf die Monomervorlage bezogen) zugegeben. Nach kurzer Zeit bildete sich eine milchig weiße Emulsion. Nach 3 h wurde die Reaktion durch Abkühlen auf Raumtemperatur abgebrochen. Der typische Geruch von Methylmethacrylat war nicht mehr wahrzunehmen, was für einen hohen Umsatz spricht. Ein kleiner Teil der Latex wurde aus angesäuertem Methanol für die Polymeranalytik ausgefällt.

Probenbezeichnung: CS090818-P356

Charakterisierung:

**Tabelle 56.** Analytik der Emulsion bzw. der Latexpartikel.

Feststoffgehalt	Mittlere Größe der Latexpartikel (Lichtstreuung)	Mittlere Größe der Latexpartikel (REM)
18 %	52 nm <sup>a</sup>	42 nm <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die Größenverteilung nach der Intensität wurde ausgewertet. <sup>b</sup> Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Programm ImageJ ausgewertet. Es wurden 50 Partikeldurchmesser vermessen und gemittelt.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ/ppm: 7,56 (d, <sup>3</sup>J(C6H) = 8,6 Hz, 1 H, C5H), 6,98-6,72 (m, 2 H, C6H, C8H), 6,16 (s, 1 H, C3H), 4,42-4,14 (m, 4 H, C1'H<sub>2</sub>, C2'H<sub>2</sub>), 3,69-3,45 (m, 54 H, -OCH<sub>3</sub> breites Singulett, aufgespalten durch MAOEMC-MMA- neben MMA-MMA-Diaden), 2,43 (s, 3 H, C11H<sub>3</sub>), 2,20-0,58 (m, 98 H, Polymerrückgrat).

FTIR (ATR), ν/cm<sup>-1</sup>: 2993w, 2950w, 2840w, 1722s, 1615w, 1560w, 1479w, 1436m, 1388w, 1370w, 1264m, 1240m, 1189m, 1143s, 1071m, 986m, 913w, 842w, 810w, 750w, 707w, 633w, 588w, 569w.

**Tabelle 57.** Polymeranalytik von Poly(MMA-co-MAOEMC).

MAOEMC (Copolymer) / mol%	$M_n^a$	T <sub>g</sub>	T <sub>5%</sub>
5,3	10 <sup>6</sup> -10 <sup>5</sup>	120 °C	313 °C

<sup>a</sup> Molekulargewicht außerhalb der Kalibration.

### 9.8.2 Elekterspinnen einer Latex-Dispersion aus Wasser

Über Nacht wurde bei einer Temperatur von 80 °C eine Lösung von Polyvinylalkohol (20 Gew.-%) in ention. Wasser hergestellt. Diese Lösung (1 g, entspricht 200 mg PVA) wurde mit der in Abschnitt 9.8.1 hergestellten Latex-Dispersion (2,064 g, entspricht

372 mg Latex incl. Tensid) zu einer homogenen Masse vermischt. Es wurde kein zusätzliches Tensid zugesetzt.

**Tabelle 58.** Zusammensetzung der zu verspinnenden Latex-Dispersion.

Polyvinylalkohol	Latex
6,5 Gew.-%	12,1 Gew.-%

Die Elektrospinnversuche wurden in einer von der Arbeitsgruppe konstruierten Apparatur durchgeführt. Eine Spritze (2 mL), welche die zu verspinnende Polyvinylalkohol/Latex-Dispersion-Mischung (1 mL) enthielt wurde mit einer Kanüle (0,45 mm Innendurchmesser, die Spitze wurde rechtwinklig abgeschnitten und entgratet) bestückt und in einem Abstand von 20 cm (Abstand Kanülenspitze Gegenelektrode) oberhalb der tellerförmigen Gegenelektrode platziert. Ein hydraulisch angetriebener Kolben oberhalb der Spritzenhalterung ermöglichte einen konstanten Vorschub der Spritze und damit einen konstanten Volumenfluss der Polymerlösung. Die Kanüle wurde mit der Hochspannungsquelle über einen keilförmigen Messingkontakt an der Spritzenhalterung verbunden. Durch manuellen Vorschub der Spritze wurde an der Kanülenspitze ein Tropfen der Polyvinylalkohol/Latex-Dispersion-Mischung erzeugt. An die Kanüle wurde anschließend eine Spannung von 20 kV, an die Gegenelektrode eine Spannung von 5 kV (entgegengesetzte Polarität) angelegt. Durch das elektrische Feld wird der Tropfen an der Kanülenspitze elektrisch aufgeladen. Die Abstoßung der Ladungsträger auf der Oberfläche des Tropfens und die Coulomb-Kräfte des äußeren elektrischen Feldes wirken der Oberflächenspannung des Tropfens entgegen und deformieren diesen zum so genannten Taylor-Konus. Es kommt schließlich zur Ausbildung eines Jets in Richtung der Gegenelektrode. Die Abstoßung der Ladungsträger auf der Oberfläche des Jets bewirkt ein starkes Verstrecken und damit eine rapide Verringerung des Jetchdurchmessers. Durch gleichzeitiges Verdunsten des Lösungsmittels wird die Matrixpolymer/Dispersion-Mischung zu einer Faser verfestigt. Der Weg zur Gegenelektrode verläuft nicht gradlinig sondern spiralförmig („bending instabilities“). Dies führt zu einer extremen Verlängerung der Wegstrecke bis zum Abscheiden der Fasern und ermöglicht so die Bildung von Nanofasern. Die Latexfasern wurden auf Glasobjektträgern und auf Alufolie abgeschieden, mit der die Gegenelektrode vor dem Experiment umhüllt wurde.

Probenbezeichnungen: CS090824-P357/P358

**Tabelle 59.** Zusammenfassung der Bedingungen während des Elektrospinnversuchs.

Entfernung der Elektroden zueinander	20 cm
Angelegte Spannungsdifferenz	25 kV
Flussrate	2,4 mL/h
Kanüleninnendurchmesser	0,45 mm
Temperatur	22 °C
relative Luftfeuchte	60 %

**Tabelle 60.** Zusammensetzung und Durchmesser der erhaltenen Fasern.

Faserdurchmesser (REM)	Zusammensetzung der Fasern	
	Polyvinylalkohol	Latex
270 nm <sup>a</sup>	35 Gew.-%	65 Gew.-%

<sup>a</sup> Die elektronenmikroskopischen Aufnahmen wurden mit dem Programm ImageJ ausgewertet. Es wurden 50 Fasern vermessen und deren Durchmesser gemittelt.

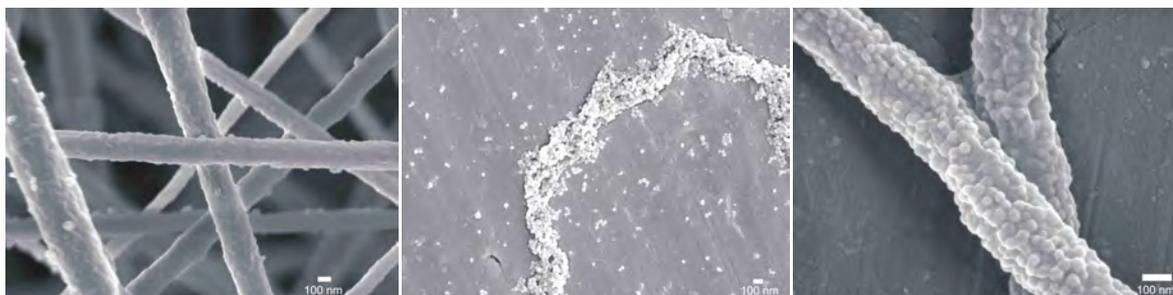
### 9.8.3 UV-Vernetzung und Entfernen des Matrixpolymers

Die Fasermatten wurden kreisförmig ausgestanzt und zwischen zwei Glasobjektträgern senkrecht aufgehängt für 2 h im Rayonet-Reaktor ( $\lambda_{\max} = 350 \text{ nm}$ ) bestrahlt.

Um die Stabilität der Latexfasern beurteilen zu können wurden die UV-bestrahlten, sowie die nicht bestrahlten Fasermatten für 1 h in ention. Wasser bei Raumtemperatur aufbewahrt, anschließend kurz abgespült und ausgiebig getrocknet. Die auf Aluminiumfolie aufbrachten Latexfasern wurden elektronenmikroskopisch untersucht.

## 10 Anhang: Cumarinfunktionalisierte Latexpartikel

Der Literaturüberblick in Abschnitt 4.5 hat gezeigt, dass cumarinfunktionalisierte Polymere vielfältig eingesetzt wurden und werden. Die photochemischen aber auch die photophysikalischen Eigenschaften der entsprechenden Materialien, und wie diese für konkrete Anwendungen genutzt werden können ist meist Mittelpunkt der jeweiligen Forschung. Im Rahmen dieser Arbeit wurde auch mittels Emulsionspolymerisation eine wässrige Latex aus Poly(MMA-co-MAOEMC) (CS090818-P356) hergestellt. Es konnte ein Feststoffgehalt von 18 Gew.-% realisiert werden. Die mittlere Größe der entsprechenden Latexpartikel lag bei ca. 50 nm. Chromophore, die an der Oberfläche dieser Partikel liegen könnten beispielsweise in photochemischen Folgereaktionen umgesetzt bzw. weiter funktionalisiert werden. Es ist möglich wieder in Richtung kontrollierter photoinduzierter Freisetzung zu gehen und Wirkstoffmoleküle zu immobilisieren. Aber auch Polymerketten mit endständigen photoreaktiven Cumaringruppen könnten photochemisch aufgepfropft werden und so eine Möglichkeit bieten Latexpartikel weiter zu funktionalisieren bzw. zu modifizieren. Auch andere Nanostrukturen sind denkbar: Beispielsweise konnten im Elektrosponnenverfahren Fasern mit Polyvinylalkohol als Matrix aus Wasser hergestellt werden (Abbildung 164).



**Abbildung 164.** REM-Aufnahmen von Latexfasern (35 Gew.-% PVA, 65 Gew.-% Poly(MMA-co-MAOEMC)-Latex) versponnen aus Wasser (6,5 Gew.-% PVA, 12,1 Gew.-% Latex). Unbehandelte Fasern (links), unbehandelte Fasern nach Wasserextraktion (Mitte), nach 2 h UV-Bestrahlung ( $\lambda_{\max} = 350$  nm) und anschließender Wasserextraktion (rechts).

Der durchschnittliche Faserdurchmesser lag bei 270 nm. In Wasser waren diese unbehandelten Fasern nicht stabil. Nach einer 2 stündigen UV-Bestrahlung ( $\lambda_{\max} = 350$  nm) wurde eine deutlich höhere Faserstabilität in Wasser festgestellt. Ob diese tatsächlich auf eine Vernetzung der Cumaringruppen an der Oberfläche und

zwischen einzelnen Partikeln zurückzuführen ist, oder ob andere photochemische Prozesse eine Rolle spielen, konnte nicht geklärt werden und bleibt offen für nachfolgende Arbeiten.

## 11 Literaturverzeichnis

- [1] J. Folkman, D. M. Long, R. Rosenbau, *Science* **1966**, *154*, 148.
- [2] A. S. Hoffman, *Journal of Controlled Release* **2008**, *132*, 153.
- [3] J. Folkman, D. M. Long, *J. Surg. Res.* **1964**, *4*, 139.
- [4] K. E. Uhrich, S. M. Cannizzaro, R. S. Langer, K. M. Shakesheff, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3181.
- [5] K. A. Walter, R. Tamargo, A. Olivi, P. C. Burger, H. Brem, *Neurosurgery* **1995**, *37*, 1129.
- [6] A. J. Domb, *Polymeric Site-Specific Pharmacotherapy*, John Wiley & Sons, Chicester, U.K., **1994**.
- [7] A. G. DeBoer, D. D. Breimer, *J. R. College Phys. London* **1994**, *28*, 502.
- [8] G. M. Jantzen, J. R. Robinson, *Modern Pharmaceutics*, 3rd ed., Marcel Dekker, New York, **1996**.
- [9] J. Kost, T. A. Horbett, B. D. Ratner, M. Singh, *J. Biomed. Mater. Res.* **1985**, *19*, 1117.
- [10] R. Langer, *Science* **1990**, *249*, 1527.
- [11] J. Träger, H.-C. Kim, N. Hampp, *Nature Photonics* **2007**, *1*, 509.
- [12] J. M. Schmitt, M. Beeres, *MTDialog* **2004**, *11*, 67.
- [13] R. D. Gerste, in *NZZ Online*, Zürich, **5. September 2007**.
- [14] G. Bartisch, *Ophthalmologie, Das ist Augendienst*, **1583**.
- [15] N. H. L. Ridley, *Trans. Ophthalmol. Soc. UK* **1951**, *71*, 617.
- [16] S. Resnikoff, D. Pascolini, D. Etya'ale, I. Kocur, R. Pararajasegaram, G. P. Pokharel, S. Mariotti, *Bulletin of the World Health Organization* **2004**, *82*, 844.
- [17] *Deutsches Ärzteblatt* **2005**, *102*, A58.
- [18] J.-S. Lee, C.-Y. Li, Y.-C. Lin, S.-Y. Chang, K.-K. Lin, *J. Cataract Refract. Surg.* **2003**, *29*, 621.
- [19] A. Trinavarat, L.-o. Atchaneeyasakul, S. Udompunturak, *J. Cataract Refract. Surg.* **2001**, *27*, 775.
- [20] T. V. Chirila, I. J. Constable, P. P. van Saarloos, G. D. Barrett, *Biomaterials* **1990**, *11*, 305.
- [21] J. Ge, M. Wand, R. Chiang, A. Paranhos, B. Shields, *Arch. Ophthalmol.* **2000**, *118*, 1334.
- [22] M. M. Channell, H. Beckman, *Arch. Ophthalmol.* **1984**, *102*, 1024.
- [23] G. Olsen, R. J. Olson, *J. Cataract Refract. Surg.* **2000**, *26*, 1017.

- [24] P. Ranta, P. Tommila, T. Kivelä, *J. Cataract Refract. Surg.* **2004**, *30*, 58.
- [25] C. J. Decker, *J. Coating Technol.* **1987**, *59*, 97.
- [26] C. J. Decker, T. Benedaikha, *J. Appl. Polym. Sci.* **1998**, *70*, 2269.
- [27] G. A. Delzenne, U. Laridon, *36th Congress International De Chimie Industrielle* **1967**, *3*, 373.
- [28] S. R. Trenor, A. R. Shultz, B. J. Love, T. E. Long, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3059.
- [29] L. M. Minsk, J. G. Smith, W. P. Van Deussen, J. F. Wright, *J. Appl. Polym. Sci.* **1959**, *2*, 302.
- [30] E. M. Robertson, W. P. Van Deussen, L. M. Minsk, *J. Appl. Polym. Sci.* **1959**, *2*, 308.
- [31] J. J. Yourick, R. L. Bronaugh, *J. Appl. Toxicol.* **1997**, *17*, 153.
- [32] *Gesundheitliche Bewertung des BfR Nr. 043/2006*, Bund für Riskobewertung (BfR), **2006**.
- [33] S. L. Born, J. K. Hu, L. D. Lehman-McKeeman, *Drug Metabolism and Disposition* **2000**, *28*, 218.
- [34] D. L. Yu, M. Suzuki, L. Xie, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Med. Res. Rev.* **2003**, *23*, 322.
- [35] J. Hirsch, V. Fuster, J. Ansell, J. L. Halperin, *J. Am. College Cardiol.* **2003**, *41*, 1633.
- [36] G. Jones, W. R. Jackson, C. Chol, W. R. Bergmark, *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 294.
- [37] G. Jones, M. A. Rahman, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 13028.
- [38] K. Tsukagoshi, J. Tanabe, I. Yagi, K. Shigeto, K. Yanagisawa, Y. Aoyagi, *J. Appl. Phys.* **2006**, *99*, 064506.
- [39] C. Wheelock, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 1348.
- [40] M. Hoshiyama, K. Kubo, T. Igarashi, T. Sakurai, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* **2001**, *138*, 227.
- [41] G. Ciamician, P. Silber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. Berlin* **1902**, *35*, 4128.
- [42] C. H. Krauch, S. Farid, G. O. Schenck, *Chem. Ber.* **1966**, *99*, 625.
- [43] K. T. Ström, *Ber. Dtsch. Chem. Ges. Berlin* **1904**, *37*, 1383.
- [44] M. D'Auria, R. Racioppi, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.* **2004**, *163*, 557.
- [45] S. G. Hammond, C. A. Stout, A. A. Lamola, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3103.
- [46] R. Hoffman, P. Wells, H. Morrison, *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 102.
- [47] F. D. Lewis, S. V. Barancyk, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8653.

- [48] H. Morrison, H. Curtis, T. McDowell, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 5415.
- [49] G. O. Schenck, I. von Wilucki, C. H. Krauch, *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1409.
- [50] R. Anet, *Can. J. Chem.* **1962**, 40, 1249.
- [51] T. Wolff, H. Görner, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2004**, 6, 368.
- [52] A. A. Lamola, G. S. Hammond, *J. Chem. Phys.* **1965**, 43, 2129.
- [53] A. A. Lamola, *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 813.
- [54] A. A. Lamola, J. Eisinger, *Proc. N. A. S.* **1968**, 59, 46.
- [55] N. Yonezawa, T. Yoshida, M. Hasegawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1983**, 1083.
- [56] K. D. Belfield, M. V. Bondar, Y. Liu, O. V. Przhonska, *J. Phys. Org. Chem.* **2003**, 16, 69.
- [57] H.-C. Kim, S. Kreiling, A. Greiner, N. Hampp, *Chemical Physics Letters* **2003**, 372, 899.
- [58] R. Beukers, W. Berends, *Biochim. Biophys. Acta* **1960**, 41, 550.
- [59] G. M. Blackburn, R. J. H. Davies, *Chem. Commun. (London)* **1965**, 215.
- [60] R. Setlow, *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, 49, 237.
- [61] D. L. Wulff, G. Fraenkel, *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, 51, 332.
- [62] R. Beukers, W. Berend, *Biochim. Biophys. Acta* **1961**, 49, 181.
- [63] S. C. Shim, S. H. Lee, *Photochem. Photobiol.* **1979**, 29, 1035.
- [64] J. Cadet, P. Vigny, W. R. Midden, *J. Photochem. Photobiol., B: Biology* **1990**, 6, 197.
- [65] M. Hehmann, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2004**.
- [66] S. T. Isaacs, C.-k. J. Shen, J. E. Hearst, H. Rapoport, *Biochemistry* **1977**, 16, 1058.
- [67] S. C. Shim, K. R. Im, *J. Korean Chem. Soc.* **1976**, 20, 236.
- [68] D. Veldaldi, S. Caffieri, G. Miolo, A. Guiotto, *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.* **1992**, 14, 81.
- [69] D. Kanne, K. Straub, J. E. Hearst, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 6754.
- [70] C. N. Ou, P.-S. Song, M. L. Harter, I. C. Felkner, *Photochem. Photobiol.* **1976**, 24, 487.
- [71] S. C. Shim, C. S. Ra, K. H. Chae, *Bulletin of Korean Chemical Society* **1980**, 1, 121.
- [72] S. C. Shim, K. H. Chae, *Photochem. Photobiol.* **1979**, 30, 349.

- [73] M. L. Harter, I. C. Felkner, W. W. Mantulin, D. L. McInturff, J. N. Marx, P.-S. Song, *Photochem. Photobiol.* **1974**, *20*, 407.
- [74] S. Kreiling, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2004**.
- [75] G. Lüssem, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **1998**.
- [76] G. E. Williams, J. A. Chilton, M. T. Goosey, *Special polymers for Electronics and Optoelectronics*, Chapman & Hall, London, **1995**.
- [77] T. Ikeda, J.-i. Mamiya, Y. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 506.
- [78] Y. Yu, M. Nakano, T. Ikeda, *Nature* **2003**, *425*, 145.
- [79] Y. Tian, E. Akiyama, Y. Nagase, A. Kanazawa, O. Tsutsumi, T. Ikeda, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 1640.
- [80] Y. Tian, E. Akiyama, Y. Nagase, A. Kanazawa, O. Tsutsumi, T. Ikeda, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 3524.
- [81] Y. Tian, X. Kong, Y. Nagase, T. Iyoda, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **2003**, *41*, 2197.
- [82] H. Hah, S.-J. Sung, K. Y. Cho, J.-K. Park, *Polymer Bulletin* **2008**, *61*, 383.
- [83] C. Kim, J. U. Wallace, S. H. Chen, P. B. Merkel, *Macromolecules* **2008**, *41*, 3075.
- [84] P. O. Jackson, M. O'Neill, W. L. Duffy, P. Hindmarsh, S. M. Kelly, G. J. Owen, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 694.
- [85] A. Trajkovska, C. Kim, K. L. Marshall, T. H. Mourey, S. H. Chen, *Macromolecules* **2006**, *39*, 6983.
- [86] W. M. Gibbons, P. J. Shannon, S. T. Sun, B. J. Swetlin, *Nature* **1991**, *351*, 49.
- [87] M. Obi, S. Morino, K. Ichimura, *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 656.
- [88] M. Schadt, H. Seiberle, A. Schuster, *Nature* **1996**, *381*, 212.
- [89] P. O. Jackson, R. Karapinar, M. O'Neill, P. Hindmarsh, G. J. Owen, S. M. Kelly, *Proc. of SPIE* **1999**, *3635*, 38.
- [90] A. Adronov, S. L. Gilat, J. M. J. Fréchet, K. Ohta, F. V. R. Neuwahl, G. R. Fleming, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1175.
- [91] A. Adronov, D. R. Robello, J. M. J. Fréchet, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **2001**, *39*, 1366.
- [92] F. Klimmek, Universität Bremen (Bremen), **2001**.
- [93] W. Kühlbrandt, N. D. Wang, Y. Fujiyoshi, *Nature* **1994**, *367*, 614.
- [94] Z. Liu, H. Yan, K. Wang, T. Kuang, J. Zhang, L. Gul, X. An, W. Chang, *Nature* **2004**, *428*, 287.
- [95] J. M. Lang, H. G. Drickamer, *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 5058.

- [96] S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 74.
- [97] L. F. Lee, A. Adronov, R. D. Schaller, J. M. J. Fréchet, R. J. Saykally, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 536.
- [98] W. R. Dichtel, S. Hecht, J. M. J. Fréchet, *Organic Letters* **2005**, *7*, 4451.
- [99] B. M. Wong, J. G. Cordaro, *J. Chem. Phys.* **2008**, *129*, 214703.
- [100] B. O'Regan, M. Grätzel, *Nature* **1991**, *353*, 737.
- [101] K. Hara, K. Miyamoto, Y. Abe, M. Yanagida, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 23777.
- [102] B.-Y. Wang, X.-Y. Liu, Y.-L. Hu, Z.-X. Su, *Polym. Int.* **2009**, *58*, 703.
- [103] A. P. de Silva, D. B. Fox, A. J. M. Huxley, T. S. Moody, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *205*, 41.
- [104] Y. Chujo, K. Sada, T. Saegusa, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2636.
- [105] Y. Chujo, K. Sada, T. Saegusa, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2693.
- [106] Y. Chen, J.-J. Lin, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **1992**, *30*, 2699.
- [107] K. Saigo, Y. Chen, N. Yonezawa, T. Kanoe, K. Tachibana, M. Hasegawa, *Macromolecules* **1986**, *19*, 1552.
- [108] K. Saigo, T. Shiwaku, K. Hayashi, K. Fujioka, M. Sukegawa, Y. Chen, N. Yonezawa, M. Hasegawa, T. Hashimoto, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2830.
- [109] Y. Chen, C.-F. Chou, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **1995**, *33*, 2705.
- [110] Y. Chen, J.-L. Geh, *Polymer* **1996**, *37*, 4481.
- [111] Y. Chen, J.-L. Geh, *Polymer* **1996**, *37*, 4473.
- [112] Y. Chen, C.-S. Jean, *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *64*, 1759.
- [113] Y. Chen, J.-D. Wu, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **1994**, *32*, 1867.
- [114] J. Träger, H.-C. Kim, N. Hampp, *Proc. of SPIE* **2006**, *6138*, 6138D.
- [115] J. Träger, J. Heinzer, H.-C. Kim, N. Hampp, *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*, 177.
- [116] Y. Chen, K.-H. Chen, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **1997**, *35*, 613.
- [117] Y. Chen, R.-T. Hong, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **1997**, *35*, 2999.
- [118] Y. Chen, C.-S. Jean, *J. Appl. Polym. Sci.* **1997**, *64*, 1749.
- [119] L. Cheng-Mei, B. Rui, Q. Jin-Jun, H. Fen, X. Yan, Z. Chen, Z. Yun, *Polymer Bulletin* **2006**, *57*, 139.
- [120] S. R. Trenor, T. E. Long, B. J. Love, *Macromol. Chem. Phys.* **2004**, *205*, 715.
- [121] H.-C. Kim, S. Härtner, M. Behe, T. M. Behr, N. Hampp, *J. Biomed. Opt.* **2006**, *11*, 034024.

- [122] S. Kreiling, H.-C. Kim, M. Meyer, N. Hampp, A. Greiner, *Polymeric Materials: Science & Engineering* **2004**, *90*, 684.
- [123] R. Duschinsky, E. Plevin, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 4559.
- [124] S. Härtner, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2006**.
- [125] J. Jiang, B. Qi, M. Lepage, Y. Zhao, *Macromolecules* **2007**, *40*, 790.
- [126] Y. Zhao, J. Bertrand, X. Tong, Y. Zhao, *Langmuir* **2009**, *25*, 13151.
- [127] J. He, X. Tong, Y. Zhao, *Macromolecules* **2009**, *42*, 4845.
- [128] J. Jiang, T. X., D. Morris, Y. Zhao, *Macromolecules* **2006**, *39*, 4633.
- [129] J. Xia, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1997**, *30*, 7697.
- [130] K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921.
- [131] H. Tang, N. Arulsamy, M. Radosz, Y. Shen, N. V. Tsarevsky, W. A. Braunecker, W. Tang, K. Matyjaszewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16277.
- [132] J.-S. Wang, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1995**, *28*, 7901.
- [133] F. A. Bovey, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 175.
- [134] A. J. White, F. E. Filisko, *J. Poly. Sci.: Polymer Letters Edition* **1982**, *20*, 525.
- [135] K. Matyjaszewski, *Macromol. Symp.* **1996**, *111*, 47.
- [136] T. G. Fox, P. J. Flory, *J. Appl. Phys.* **1950**, *21*, 581.
- [137] D. T. Turner, *Polymer* **1978**, *19*, 789.
- [138] R. F. Fedors, *Polymer* **1979**, *20*, 1055.
- [139] F. Fernandez-Martin, I. Fernandez-Pierola, A. Horta, *J. Poly. Sci.: Polymer Physics Edition* **1981**, *19*, 1353.
- [140] V. Percec, B. Barboiu, H.-J. Kim, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 305.
- [141] J.-L. Wang, T. Grimaud, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1997**, *30*, 6507.
- [142] C. David, M. Lempereur, G. Geuskens, *European Polymer Journal* **1973**, *9*, 1315.
- [143] R. F. Reid, I. Soutar, *J. Poly. Sci.: Polymer Physics Edition* **1978**, *16*, 231.
- [144] A. Gallardo, J. S. Roman, *Macromolecules* **1992**, *25*, 5836.
- [145] K. Hatada, K. Nagata, T. Hasegawa, H. Yuki, *Makromol. Chem.* **1977**, *178*, 2413.
- [146] J. J. Herman, P. Teyssié, *Macromolecules* **1978**, *11*, 839.
- [147] A. D. Jenkins, K. Hatada, T. Kitayama, T. Nishiura, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **2000**, *38*, 4336.
- [148] C. Sinkel, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2007**.

- [149] M. Hesse, H. Meier, B. Zeeh, *Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1987**.
- [150] S. Kamata, N. Haga, T. Matsui, W. Nagata, *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3160.
- [151] S. Ozaki, Y. Watanabe, T. Hoshiko, H. Mizuno, K. Ishikawa, H. Mori, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 733.
- [152] N. Hampp, H.-C. Kim, S. Kreiling, L. Hesse, A. Greiner, *Proc. SPIE* **2003**, *5142*, 161.
- [153] P. Jolimaitre, C. André-Barres, M. Malet-Martino, M. Martino, I. Rico-Lattes, *Synlett* **1999**, *11*, 1829.
- [154] M. Tsunekawa, S. Nishio, H. Sato, *J. Appl. Phys.* **1994**, *76*, 5598.
- [155] P. F. Conforti, B. J. Garrison, *Chem. Phys. Lett.* **2005**, *406*, 294.
- [156] J. S. Seixas de Melo, R. S. Becker, A. L. Macanita, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 6054.
- [157] N. Zhao, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2006**.
- [158] J. S. Chung, H. S. Kim, K. H. Chae, *Korean Polymer Journal* **1995**, *3*, 12.
- [159] H. Weitkamp, F. Korte, *Tetrahedron, Supplement* **1965**, *7*, 75.
- [160] J. H. Simpson, *Organic structure determination using 2-D NMR spectroscopy: a problem-based approach*, Academic Press, **2008**.
- [161] S. C. Shim, D. Y. Chi, *Chemistry Letters* **1978**, 1229.
- [162] Y. Sun, X. Li, X. Zhang, H. Sun, J. Yuan, Yanke Yanjiu **2000**, *18*, 224.
- [163] H. Tománková, J. Zýka, *Microchemical Journal* **1977**, *22*, 70.
- [164] H. A. Lozeron, M. P. Gordon, T. Gabriel, W. Tautz, R. Duschinsky, *Biochemistry* **1964**, *3*, 1844.
- [165] W. Urjasz, A. Maciejewski, L. Celewicz, *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3243.
- [166] A. Kanciurzevska, M. Raczkowski, K. Ciszewski, L. Celewicz, *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 761.
- [167] M. Göppert-Mayer, *Ann. Phys.* **1931**, *9*, 273.
- [168] M. Göppert-Mayer, *Ann. Phys.* **2009**, *18*, 466.
- [169] T. Buckup, J. Dorn, J. Hauer, S. Härtner, N. Hampp, M. Motzkus, *Chem. Phys. Lett.* **2007**, *439*, 308.
- [170] S. Härtner, Philipps-Universität (Marburg/Lahn), **2003**.
- [171] T. G. Fox, S. Loshaek, *J. Poly. Sci.* **1955**, *15*, 371.
- [172] S. Loshaek, *J. Poly. Sci.* **1955**, *15*, 391.
- [173] K. Ueberreiter, G. Kanig, *J. Chem. Phys.* **1950**, *18*, 399.

- [174] A. E. Cherian, F. C. Sun, S. S. Sheiko, G. W. Coates, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11350.
- [175] J. M. G. Cowie, *Chemie und Physik der synthetischen Polymeren*, Friedr. Vieweg & Sohn Verlagsgesellschaft mbH, Braunschweig/Wiesbaden, **1997**.
- [176] M. Gordon, J. S. Taylor, *J. Appl. Chem.* **1952**, *2*, 493.
- [177] L. J. Hughes, G. E. Britt, *J. Appl. Polym. Sci.* **1961**, *5*, 337.
- [178] G. U. Auffarth, D. J. Apple, *Ophthalmologie* **2001**, *98*, 1017.
- [179] H. C. Seward, *British Journal of Ophthalmology* **1997**, *81*, 340.
- [180] Z.-J. Zhao, Q. Wang, L. Zhang, Y.-C. Lin, *J. Phys. Chem. B* **2007**, *111*, 4411.
- [181] M. Özer Arasil, Johann Wolfgang Goethe-Universität (Frankfurt am Main), **2002**.
- [182] B. F. M. Wanders, H. Haitjema, WO 2007/094665 A1, **2007**.
- [183] J. Thiel, G. Maurer, J. M. Prausnitz, *Chemie Ingenieur Technik* **1995**, *67*, 1567.
- [184] H. Wack, Universität Duisburg-Essen (Essen), **2006**.
- [185] R. Pó, *Polymer Reviews* **1994**, *34*, 607.
- [186] J. Kopecek, *J. Poly. Sci.: Part A: Poly. Chem.* **2009**, *47*, 5929.
- [187] V. Majkus, Z. Horáková, F. Výmola, M. Stol, *J. Biomed. Mater. Res.* **1969**, *3*, 443.
- [188] J. Drobník, P. Spacek, O. Wichterle, *J. Biomed. Mater. Res.* **1974**, *8*, 45.
- [189] P. F. Kiser, G. Wilson, D. Needham, *Nature* **1998**, *394*, 459.
- [190] Z. Voldrich, Z. Tománek, J. Vacík, J. Kopecek, *J. Biomed. Mater. Res.* **1975**, *9*, 675.
- [191] O. Wichterle, D. Lim, *Nature* **1960**, *185*, 117.
- [192] O. Wichterle, D. Lim, U. S. Patent 2 976 576, **1961**.
- [193] O. Wichterle, D. Lim, U. S. Patent 3 220 960, **1965**.
- [194] J. Singh, K. K. Agrawal, *Polymer Reviews* **1992**, *32*, 521.
- [195] A. Hirao, H. Kato, K. Yamaguchi, S. Nakahama, *Macromolecules* **1986**, *19*, 1294.
- [196] T. Okano, M. Katayama, I. Shinohara, *J. Appl. Polym. Sci.* **1978**, *22*, 369.
- [197] K. L. Robinson, M. A. Khan, M. V. de Paz Báñez, X. S. Wang, S. P. Armes, *Macromolecules* **2001**, *34*, 3155.
- [198] J. V. M. Weaver, I. Bannister, K. L. Robinson, X. Bories-Azeau, S. P. Armes, M. Smallridge, P. McKenna, *Macromolecules* **2004**, *37*, 2395.
- [199] T. Iwamura, K. Adachi, Y. Chujo, *Polymer Bulletin* **2005**, *53*, 89.

- [200] H. Mori, O. Wakisaka, A. Hirao, S. Nakahama, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, *195*, 3213.
- [201] K. L. Beers, S. Boo, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5772.
- [202] K. L. Beers, S. G. Gaynor, K. Matyjaszewski, S. S. Sheiko, M. Möller, *Macromolecules* **1998**, *31*, 9413.
- [203] F. Simal, A. Demonceau, A. F. Noels, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 538.
- [204] R. L. Teoh, K. B. Guice, Y.-L. Loo, *Macromolecules* **2006**, *39*, 8609.
- [205] N. V. Tsarevsky, T. Pintauer, K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2004**, *37*, 9768.
- [206] A. R. A. Palmans, P. Smith, C. Weder, *Macromolecules* **1999**, *32*, 4677.

## 12 Danksagung

Die vorliegende Arbeit entstand am Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg am Institut für Physikalische Chemie, Kernchemie und Makromolekulare Chemie im Zeitraum von April 2007 bis April 2010.

Frau Priv. Doz. Dr. Seema Agarwal und Herrn Prof. Dr. Andreas Greiner danke ich für die Bereitstellung des hochinteressanten, interdisziplinären Themas und die Unterstützung, die ich als Doktorand aber auch schon als Diplomand erhalten habe. Auch für die Erstellung der Gutachten möchte ich mich an dieser Stelle bedanken. Darüber hinaus bedanke ich mich für die Ermöglichung der Teilnahme an Konferenzen, Messen und Seminarfahrten im In- und Ausland.

Nachdem ich Frau Dr. Seema Agarwal bereits für die Überlassung und Betreuung des Projekts gedankt habe, möchte ich ihr, Johanna Otto und Herrn Dr. Michael Bognitzki für die fruchtbare Zusammenarbeit, die angeregten Diskussionen und das gute Arbeitsklima danken.

Dr. Julia Schmidt, Norman Grabe, Uwe Justus und Stefan Bokern danke ich für Durchführung der GPC-Messungen.

Wurden Verbrauchsmaterialien oder Chemikalien benötigt waren Anna Bier, Katharina Gries, Martina Gerlach und Christoph Luy immer zur Stelle.

Frau Edith Schmidt danke ich für die unersetzliche Unterstützung bei Bestellungen, Personalfragen und vielem mehr.

Den Mitarbeitern der Werkstätten möchte ich für die kreativen Problemlösungen danken.

Probleme mit den Geräten zur Bestimmung der thermischen Polymereigenschaften hat Judith Hehl aus dem Weg geräumt – dafür meinen Dank.

Marco Gensheimer und Christian Brandl danke ich für die Unterstützung bei der Infrarotspektroskopie.

Herrn Dr. Ronald Wagner danke ich für die Hilfe bei NMR-spektroskopischen Fragestellungen. Martin C. Schwarzer danke ich für quantenmechanische Strukturoptimierung.

Meinen kurzen Ausflug in den Nanokosmos zum Ende meiner Arbeit haben Thorsten Röcker, Marco Gensheimer, Elisabeth Giebel, Judith Hehl und Herr Michael Hellwig dankenswerter Weise unterstützt.

An dieser Stelle folgt normalerweise auch immer der Dank an die Laborkollegen. Nun konnte ich die meiste Zeit ein Ein-Mann-Labor mein Eigen nennen und hatte folglich keine Laborkollegen. Deshalb möchte ich an dieser Stelle den aktuellen und ehemaligen Mitarbeitern der Arbeitsgruppe danken. Vor allem denjenigen, die zum Gelingen meiner Arbeit beigetragen haben, die ich aber vergessen habe namentlich zu erwähnen.

Mein besonderer Dank gilt meinen Vertiefungsstudenten Nora Schirmel, Nikola Biermann, Matthias Grönewald, Frauke Messik, Jekaterina Jeromenok, Sander Klemme, Markus Erdmann, Sebastian Soll und Julia Schütte, die mich in den vergangenen drei Jahren so tatkräftig unterstützt haben.

Auch den Projektmitstreitern – den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Hampp, besonders Herrn Dr. Hee-Cheol Kim und den Mitarbeitern der Arbeitsgruppe Motzkus, den Teams des Industriepartners *Dr. Schmidt Intraokularlinsen* und des Bayerischen Laserzentrums und Herrn Prof. Dr. Lutz Hesse – danke ich für die Zusammenarbeit auf dem Gebiet der Herstellung von polymeren Implantatmaterialien für Intraokularlinsen.

Catarina, Judith Hehl, Herrn Dr. Thorsten Röcker, Elisabeth Giebel, Ilka Paulus, Marion Arndt, Herrn Dr. Ronald Wagner und meiner Mutter danke ich für das Korrekturlesen meiner Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank geht an meine Eltern Elvira und Heinz Sinkel, meinen Bruder Sebastian und die übrige Familie, die mich auf meinem bisherigen Weg immer und bedingungslos unterstützt haben. Ohne sie wäre das Studium so nicht realisierbar gewesen. Ich hoffe, dass ich in der Zukunft etwas zurückgeben kann.