

Synthese und Charakterisierung partiell degradierbarer Hybridpolymere für biomedizinische Anwendungen

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von

Kerstin Obel

aus Koblenz

Würzburg 2015

Synthese und Charakterisierung partiell degradierbarer Hybridpolymere für biomedizinische Anwendungen

Dissertation

zur Erlangung des naturwissenschaftlichen Doktorgrades
der Julius-Maximilians-Universität Würzburg



vorgelegt von

Kerstin Obel

aus Koblenz

Würzburg 2015

Eingereicht bei der Fakultät für Chemie und Pharmazie am

Gutachter der schriftlichen Arbeit

1. Gutachter: _____

2. Gutachter: _____

Prüfer des öffentlichen Promotionskolloquiums

1. Prüfer: _____

2. Prüfer: _____

3. Prüfer: _____

Datum des öffentlichen Promotionskolloquiums

Doktorurkunde ausgehändigt am

„Große Aufgaben werden nicht
durch Stärke gemeistert,
sondern durch Ausdauer.“

(Samuel Johnson)

„Alle Hindernisse und
Schwierigkeiten sind Stufen,
auf denen wir
in die Höhe steigen.“

(Friedrich Nietzsche)

Inhaltsverzeichnis

Verwendete Abkürzungen	6
1. Einleitung	10
2. Aufgabenstellung	13
3. Grundlagen	16
3.1 Hintergrund der adressierten Anwendung	16
3.1.1 Tissue Engineering.....	16
3.1.2 Natürliche und synthetische biokompatible sowie biodegradierbare Polymere	20
3.1.3 Degradationsmechanismen	23
3.2 Materialtechnischer Hintergrund	26
3.2.1 Veresterung von Carbonsäuren	27
3.2.2 Sol-Gel Prozess und Umesterung im Bereich der Silanstruktur	28
3.2.3 Anorganisch-organische Hybridpolymere	33
3.2.4 Radikalische Kettenpolymerisation von (Meth)acrylaten.....	35
4. Ergebnisse und Diskussion	39
4.1 Darstellung des Grundharzsystems.....	41
4.1.1 Synthese der photochemisch vernetzbaren, organischen Vorstufe Mono-2-(methacryloyloxy)-ethylbernsteinsäure-triethylglykolester	41
4.1.2 Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilicat	49
4.1.3 Untersuchung zur Darstellung des Grundharzsystems ausgehend von Tetraethylorthosilicat	52
4.1.4 Darstellung des Grundharzsystems auf Basis von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (MES-TEG)	54
4.1.4.1 Betrachtete Syntheserouten zur Darstellung des Grundharzsystems	54
4.1.4.2 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 1.....	56
4.1.4.3 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 2.....	57

4.1.4.4 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 3	59
4.2 Darstellung der Strukturvarianten I bis III des Grundharzsystems	68
4.2.1 Darstellung der Strukturvariante I (SV I-Harz) des Grundharzsystems	69
4.2.2 Darstellung der Strukturvariante II (SV II-Harz) des Grundharzsystems	72
4.2.3 Darstellung der Strukturvariante III (SV III-Harz) des Grundharzsystems.....	78
4.2.4 Zusammenfassende Darstellung der Daten zum Grundharzsystem und seiner Strukturvarianten I bis III	81
4.3 Charakterisierung der hergestellten Harzsysteme und der entsprechenden Hybridpolymere	85
4.3.1 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten (Ein- und Zwei- Photonen-Polymerisation) der hergestellten Harzsysteme sowie zu den mechanischen Eigenschaften der entsprechenden Hybridpolymere	85
4.3.1.1 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten der hergestellten Harzsysteme im Hinblick auf die Ein-Photonen-Polymerisation.....	85
4.3.1.2 Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der hergestellten Hybridpolymere im Hinblick auf die Zugfestigkeit und den Zug-E-Modul	89
4.3.1.3 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten der hergestellten Harzsysteme im Hinblick auf die Zwei-Photonen-Polymerisation mittels TPA- Technologie	95
4.3.2 Degradationsverhalten der hergestellten Hybridpolymere in Abhängigkeit von ihrem strukturellen Aufbau und dem pH-Wert des Degradationsmediums	100
4.3.2.1 Untersuchung der aus den hergestellten Hybridpolymeren freigesetzten Degradationsprodukte	101
4.3.2.2 Gewichtsverlust und Wasseraufnahme der hergestellten Hybridpolymere während der Degradation in Abhängigkeit von ihrem strukturellen Aufbau und dem pH-Wert des Degradationsmediums.....	106
4.3.3 Untersuchungen zur Auswirkung von Gammastrahlung auf die hergestellten Hybridpolymere und zu deren Biokompatibilität.....	119

4.3.3.1 Untersuchungen zur Auswirkung von Gammastrahlung auf die hergestellten Hybridpolymere	119
4.3.3.2 Untersuchungen zur Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere	122
5. Zusammenfassung und Ausblick	130
6. Summary	136
7. Literaturverzeichnis	141
Anhang A - Experimentalteil.....	150
I. Verwendete Materialien	150
II. Messmethoden und Versuchsroutinen	152
II.i Magnetische Kernspinresonanzspektroskopie (NMR).....	152
II.ii Fourier-Transform Infrarot-Spektroskopie (FT-IR).....	152
II.iii Konfokale μ -Raman-Spektroskopie und Lichtmikroskopie	152
II.iv Rheologische Messungen	153
II.v Herstellung der Prüfkörper für mechanische Charakterisierungen (Zug- und Druckversuche), Degradationsuntersuchungen, Biokompatibilitäts- und Vorinkubationstests.....	153
II.vi Mechanische Untersuchungen (Zug- und Druckversuche)	154
II.vii Degradationsuntersuchungen	155
II.viii Strukturierung durch Zwei-Photonen-Polymerisation	156
II.ix Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	156
II.x Untersuchungen zur Biokompatibilität.....	157
II.xi Untersuchungen zur Vorinkubation von Prüfkörpern in VE-Wasser und anschließender Trocknung	158
III. Synthesen und Analytik	159
III.i Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäurechlorid (MES-Cl).....	159
III.ii Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäuretriethylenglykolester (MES-TEG)	160

III.iii Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-hexaethylglykolester (MES-HEG)	161
III.iv Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure (GDM-SA).....	162
III.v Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäurechlorid (GDM-SA-Cl).....	163
III.vi Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (GDM-SA-TEG)	165
III.vii Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilicat	166
III.viii Untersuchung zur Umesterung von Tetraethylorthosilicat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) bei Normaldruck	167
III.ix Untersuchung zur Umesterung von Tetraethylorthosilicat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat bei vermindertem Druck	168
III.x Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat.....	168
III.xi Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Hydrolyse/Kondensation	168
III.xii(a) Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat und Ethanol und Hydrolyse/Kondensation.....	169
III.xii(b) Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Methanol und Hydrolyse/Kondensation.....	170
III.xiii Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Grundharzsystems (GM-Harz).....	171
III.xiv Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-hexaethylglykolester (MES-HEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante I (SV I-Harz)	172
III.xv Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (GDM-SA-TEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante II (SV II-Harz) ..	173

III.xvi Partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan	174
III.xvii Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo- butansäure-triethylglykolester (MES-TEG), sowie partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan mit anschließender Cokondensation der jeweiligen Produktmischungen zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante III (SV III-Harz).....	176
III.xviii Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraacetoxysilan.....	177
Anhang B – Strukturformelverzeichnis	178
Erklärung	182
Danksagung.....	183

Verwendete Abkürzungen

1PP	Ein-Photonen-Polymerisation
2PP	Zwei-Photonen-Polymerisation
3D	drei-dimensional
AIBN	2,2'-Azo-di(isobutyronitril)
Arg-Gly-Asp	Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure
CAD	<i>computed-aided design</i> (computerunterstützte Konstruktion)
CT	Computer-Tomographie
δ	Chemische Verschiebung im NMR- oder Deformationsschwingung im FT-IR- und μ -Raman-Spektrum
DAPI	4',6-Diamidin-2-phenylindol
DBPO	Dibenzoylperoxid
DG	Degradierbare Gruppe
DIN	Deutsches Institut für Normung
DMAP	4-Dimethylaminopyridin
DMF	Dimethylformamid
ECM	Extrazelluläre Matrix (engl. <i>extra cellular matrix</i>)
E-Modul	Elastizitätsmodul
fs	Femtosekunde(n)
FT	Fourier-Transform
GC	Gaschromatographie
GDM	Glycerindimethacrylat
GDM-SA	4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure
GDM-SA-Cl	4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäurechlorid

GDM-SA-TEG	4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylglykolester
GM	Grundmaterial
HEG	Hexaethylglykol
HEMA	2-Hydroxyethylmethacrylat
HQME	4-Hydroxyanisol
I-Effekt	Induktiver Effekt
IR	Infrarot
K	Kondensationsgrad
M	Mol/l
M-Effekt	Mesomerer Effekt
MEMO	3-Methacryloyloxypropyltrimethoxysilan
MES	4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure
MES-Cl	4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäurechlorid
MES-HEG	4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-hexaethylglykolester
MES-TEG	4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester
MRT	Magnet-Resonanz-Tomographie
ν	Streckschwingung im FT-IR- und μ -Raman-Spektrum
$\tilde{\nu}$	Wellenzahl
NMR	Magnetische Kernresonanz (engl. <i>nuclear magnetic resonance</i>)
P	Laserleistung
PBS	Phosphat-gepufferte Saline (engl. <i>phosphate buffered saline</i>)
PCL	Polycaprolacton
PDS	Polydioxanon
PE	Polyethylen
PEG	Polyethylglykol

PET	Polyethylenterephthalat
PGA	Polyglykolsäure
PHB	Polyhydroxybutyrat
PHBV	Polyhydroxybutyrat-co-valerat
PLA	Polylactidsäure
PTFE	Polytetrafluorethylen
ppm	<i>parts per million</i>
Q-Gruppen	Siliciumspezies, bei der alle vier Substituenten über ein Sauerstoffatom an das Siliciumatom gebunden sind
r	Rasterabstand
REM	Rasterelektronenmikroskop(ie)
RGD	Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure
ROP	Ringöffnungspolymerisation (engl. <i>ring opening polymerization</i>)
RP	<i>Rapid Prototyping</i>
SA	Bernsteinsäureanhydrid (engl. <i>succinic anhydride</i>)
S _N 2	bimolekulare nukleophile Substitution
SV	Strukturvariante (des Grundmaterials)
T-Gruppen	Siliciumspezies, bei der drei von vier Substituenten über ein Sauerstoffatom an das Siliciumatom gebunden sind
t ₀	Zeitpunkt Null, Beginn der Reaktion
T. E.	Gewebezüchtung (engl. <i>tissue engineering</i>)
TEG	Triethylenglykol
TEOS	Tetraethylorthosilicat
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TPA	Zwei-Photonen-Absorption (engl. <i>two-photon absorption</i>)
v	Schreibgeschwindigkeit

VE	vollentsalzt
Voxel	Volumen-Pixel

1. Einleitung

Nach Unfällen oder durch erblich bedingte Krankheiten kann es zum Verlust von Organen oder größeren Knochenfragmenten kommen. Dies stellt die regenerative Medizin auch heutzutage vor beachtliche Herausforderungen, zumal die Lebenserwartung der Menschen in Deutschland seit 1960 für Frauen und Männer um jeweils etwa 10 Jahre zugenommen hat.^[1] Oftmals müssen Implantate als Ersatz für die entsprechenden Gewebefunktionen eingesetzt werden.^[2] Alle konventionellen Implantatmaterialien haben jedoch signifikante Nachteile. So kommt es bei der Verwendung von patienteneigenem Material zu zusätzlichen Schädigungen an der Entnahmestelle, die für den Patienten weitere Belastungen bedeuten. Bei der Verwendung von patientenfremden Gewebe besteht dagegen die Gefahr der Abstoßung oder Krankheitsübertragung. Außerdem ist aufgrund von mangelnder Kompatibilität häufig eine Immunsuppression nötig. Synthetische Materialien können sich vom umliegenden Gewebe lösen oder es so stark reizen, dass sie wieder entfernt werden müssen.^[3] Aus diesen Gründen wird verstärkt nach Alternativen für konventionelle Implantate gesucht.

Schon in den 1990er Jahren kam die Idee für das sogenannte *Tissue Engineering* auf. Dieses interdisziplinäre Feld hat sich zum Ziel gesetzt die Funktion geschädigten Gewebes zu regenerieren oder zu ersetzen.^[4] Das oberste Ziel ist es, ganze Ersatzorgane und -gewebe aus patienteneigenen Zellen zu züchten. Damit Zellen funktionierende dreidimensionale Strukturen bilden, benötigen sie eine unterstützende Matrix,^[5-7] die beim *Tissue Engineering* durch künstliche Gerüststrukturen (englisch: *scaffolds*) realisiert wird.^[8] Diese Matrix kann entweder *in-vitro* mit Zellen besiedelt werden, die dann wachsen, sich vermehren und schließlich Gewebe bilden, welches anschließend transplantiert wird oder aber direkt im Körper an der zu behandelnden Stelle verwendet werden, um das Nachwachsen des umliegenden Gewebes zu unterstützen.^[5] In beiden Fällen ist es von Vorteil, wenn sich das *Scaffold* mit der Zeit zersetzt und so Platz für neugebildetes Gewebe schafft.^[9] Aus diesem Grund werden vorwiegend sogenannte biodegradierbare Polymere untersucht, die mit der Zeit vom Körper abgebaut und ausgeschieden werden können. Man unterscheidet dabei zwischen Polymeren natürlichen und synthetischen Ursprungs. Zu den natürlichen gehören z. B. Cellulose, Alginat, Chitosan, Hyaluronsäure oder Collagen.^[10] Die bekanntesten synthetischen Polymere sind Polylactidsäure (PLA), Polyglykolsäure (PGA), Polycaprolacton, Polydioxanon, sowie Polyetheramide und Polyorthoester.^[11-16] Für die Verwendung im Körper oder im direkten Kontakt mit Zellen, werden hohe Ansprüche an diese Polymere

gestellt. Sie müssen eine gute Biokompatibilität besitzen und zu ungiftigen Produkten metabolisiert werden. Eine einfache Verarbeitbarkeit zum fertigen Produkt, akzeptable Lagerzeiten und die Möglichkeit der Sterilisation sind ebenfalls unverzichtbar. Außerdem müssen die mechanischen Eigenschaften der Polymere zur jeweiligen Anwendung im Körper passen.^[11] Neben dem *Tissue Engineering* werden biodegradierbare Polymere auch als Wirkstofffreisetzungssysteme (*drug delivery*) für Langzeitmedikationen, resorbierbare Nahtmaterialien oder Implantate z. B. zur Fixierung nach Knochenbrüchen verwendet. Der Vorteil biodegradierbarer Polymere für diese Anwendungsbereiche ist, dass eine zweite Operation zur Entnahme der Polymere nach Erfüllen ihrer Funktion nicht mehr nötig ist.^[3] Dadurch werden den Patienten kürzere Behandlungsphasen ermöglicht und zusätzliche Belastungen erspart. Auf dem Markt befindet sich mittlerweile eine Vielzahl selbstauflösender Fäden, die meist aus PLA, PGA oder deren Copolymeren (PLGA) bestehen.^[11] Ein Beispiel für ein zugelassenes Wirkstofffreisetzungssystem ist das Produkt Gliadel[®], welches zur Therapie von Gehirntumoren verwendet wird und eine Polymermatrix aus Polyanhydriden besitzt.^[17] Im Bereich *Tissue Engineering* gibt es ebenfalls einige zugelassene Produkte, wie z. B. Transcyte[™] oder Dermagraft[™], die zur Behandlung von Verbrennungen bzw. diabetischem Fußulcus verwendet werden und aus Fibroblasten auf Collagen- bzw. PLGA-Scaffolds bestehen.^[12] Dennoch sind die bisher verwendeten biodegradierbaren Polymere nicht frei von Nachteilen. Natürliche Polymere sind sehr teuer, haben keine einstellbaren Abbauraten und nur begrenzt adaptierbare mechanische Eigenschaften.^[12,18] Außerdem können natürliche Polymere Abwehrreaktionen des Körpers provozieren^[19,20] und es kann aufgrund von umweltbedingten Einflüssen zu größeren Variationen im Material kommen^[4]. Synthetische Polymere bieten oft keine gute Zelladhäsion,^[4,12] die für die Gewebbildung nötig ist. Einige Vertreter, wie PLA und PGA, werden außerdem zu sauren Produkten wie z. B. Milch- und Glykolsäure hydrolysiert, die den weiteren Polymerabbau zusätzlich katalysieren (Autokatalyse),^[5] weshalb die Zeitdauer für letzteren nur schwer vorhersagbar ist. Ferner können diese Produkte auch Entzündungsreaktionen verursachen.^[11] Diese Arbeit soll daher einen Beitrag zur Erforschung alternativer und neuartiger synthetischer biodegradierbarer Polymere darstellen, die diese Nachteile umgehen.

Ein Ansatzpunkt dafür findet sich im Dentalbereich, in dem Vertreter der anorganisch-organischen Hybridpolymere aufgrund ihrer guten Biokompatibilität^[21,22] als Grundsubstanz für Zahnfüllungen^[23-25] verwendet werden. Hybridpolymere vereinen die Vorteile anorgani-

scher Materialien mit denen organischer Polymere und können durch Variationen in ihrem strukturellen Aufbau leicht verändert werden.^[24,26] Sie bieten somit die Möglichkeit ihre Materialeigenschaften an die gewünschte Anwendung anzupassen,^[24,26] jedoch gibt es bislang noch keine physiologisch abbaubaren Varianten. Ziel dieser Arbeit war es daher anorganisch-organische Hybridpolymere mit integrierten biodegradierbaren funktionellen Gruppen für die Anwendung im biomedizinischen Bereich zu synthetisieren und hinsichtlich ihrer grundlegenden Struktur-Eigenschaftsbeziehungen zu untersuchen.

2. Aufgabenstellung

Um den Bedarf an neuartigen synthetischen biodegradierbaren Polymeren für den Bereich Tissue Engineering zu decken, sollte eine neue Materialklasse entwickelt werden. Die Werkstoffbasis bilden dabei klassische anorganisch-organische Hybridpolymere, die bereits im Dentalbereich eingesetzt werden. Deren prinzipieller struktureller Aufbau sollte dabei übernommen, jedoch durch die Integration hydrolytisch labiler, d. h. potentiell degradierbarer funktioneller Gruppen abgewandelt werden. Hybridpolymere entstehen aus einer flüssigen Vorstufe – dem sogenannten Harzsystem – durch eine thermisch bzw. photochemisch induzierte Polymerisation der darin enthaltenen organisch vernetzbaren Gruppen. Das Harzsystem enthält neben den angesprochenen organisch polymerisierbaren Gruppen auch eine anorganisch vernetzte Einheit, welche kovalent über eine organische Kette – den Spacer – miteinander verbunden sind. Für die in dieser Arbeit hergestellten Hybridpolymere werden Methacrylatgruppen als organisch vernetzbare Einheiten aus dem klassischen Aufbau übernommen. Bei deren Polymerisation entsteht ein Poly(methacrylat)-Netzwerk, dessen Polymerrückgrad aus langen Kohlenwasserstoffketten besteht und daher nicht durch Wasser gespalten werden kann. Aus diesem Grund werden die zu realisierenden neuartigen anorganisch-organischen Hybridpolymere als *partiell* degradierbar bezeichnet. Der Anteil der Methacrylateinheiten in den Harzen wird jedoch stark variiert, um so auch sehr niedrige Methacrylatgehalte zu realisieren. Somit ist vorstellbar, dass kleine Stücke des Poly(methacrylat)-Netzwerks während der Degradation aus dem Polymervolumen entfernt werden können, sodass das Potential für eine vollständige Resorbierbarkeit gegeben ist und mitbetrachtet wird. Wichtig in diesem Zusammenhang sind ferner die mechanischen Eigenschaften der Hybridpolymere, da diese erwartungsgemäß auch durch das bei der Polymerisation entstehende variable organische Netzwerk beeinflusst werden. Weitere fundamentale Bestandteile der Materialien sind die degradierbaren Gruppen im Spacer, die aufgrund ihrer Spaltbarkeit durch Hydrolyse die Abbaubarkeit der Hybridpolymere gewährleisten sollen und als „Sollbruchstellen“ integriert werden. Ein variables partiell kondensiertes anorganisches Netzwerk bildet die dritte zentrale Komponente, womit ebenfalls ein signifikanter Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften sowie auf die Abbaugeschwindigkeit der Hybridpolymere erwartet wird.

Zur Ermittlung von Struktur-Eigenschaftsbeziehungen als ein wesentlicher wissenschaftlicher Grundbestandteil der vorliegenden Arbeit, werden gezielte strukturelle Veränderungen und

Zusammensetzungsvariationen im organischen bzw. anorganischen Netzwerk, sowie im Spacer vorgenommen. Damit soll das Potential der neuen Materialklasse hinsichtlich ihrer Eignung für den Bereich *Tissue Engineering* aufgezeigt werden. Aufgrund der Anforderungsvielfalt an die Materialien werden hierbei jedoch lediglich grundlegende Untersuchungen durchgeführt, um das Potential der Hybridpolymere abschätzen zu können und Tendenzen als Grundlage für die weiterführende Entwicklung und detailliertere Untersuchungen aufzuzeigen. Zur Untersuchung des lichtinduzierten Polymerisationsverhaltens nach Ein-Photonen-Polymerisation (1PP) sind μ -Raman-Untersuchungen zur Bestimmung des Konversionsgrads vorgesehen. Von besonderem Interesse sind außerdem die mechanischen Eigenschaften, die durch Bestimmung der Zugfestigkeit und des Zug-E-Moduls ermittelt werden. Die Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP), eine Variante der Stereolithographie, ermöglicht die Herstellung patientenindividueller Scaffolds. Daher wird untersucht, ob die synthetisierten Harzsysteme in Bezug auf ihre variable Zusammensetzung für die Herstellung dreidimensionaler Strukturen durch 2PP geeignet sind. Die resultierenden Strukturen werden durch Lichtmikroskop- und REM-Aufnahmen näher betrachtet. Auf das Degradationsverhalten kann eine Vielzahl unterschiedlicher Faktoren Einfluss nehmen, weshalb zunächst einfache statische Tests durchgeführt werden. Wesentlicher Bestandteil dieser Untersuchungen ist die Struktur- und pH-Abhängigkeit des Abbaus. Damit einhergehend wird auch die Wasseraufnahme der Hybridpolymere betrachtet, da die Wasserkonzentration im Polymervolumen einen entscheidenden Faktor für die Geschwindigkeit der Degradation darstellt^[2]. Weiterhin werden die freigesetzten Degradationsprodukte analysiert, um zu überprüfen, ob der erwartete Abbau an den „Sollbruchstellen“ erfolgt und durch die realen Spaltprodukte bestätigt werden kann.

Ferner sind erste Tests zur Evaluierung der Biokompatibilität der Hybridpolymere vorgesehen. Da hierzu eine vorherige Sterilisation der Hybridpolymere notwendig ist, werden die Auswirkungen einer Sterilisation durch Gammabestrahlung (γ -Bestrahlung) mittels μ -Raman-Spektroskopie und Druck-E-Modulmessungen überprüft. Anschließend werden neben statischen Zellbesiedlungstests mit Maus-Fibroblasten der Zelllinie L929 und Endothelzellen der Firma Upcyte auch einige dynamische Kulturen in Bioreaktoren in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universitätsklinik Würzburg durchgeführt. In Ergänzung dazu sollen Eluat-Tests mit den angesprochenen Zelltypen Hinweise darauf geben, ob die Hybridpolymere herauslösbare Komponenten enthalten, die das Zellwachstum negativ beeinflussen. Das organische Netzwerk kann wie erwähnt nicht hydrolytisch abgebaut werden, jedoch ist denkbar, dass diverse

körpereigene Spezies Einfluss auf dessen Degradation nehmen können. Daher werden orientierende Zellkulturen mit Makrophagen durchgeführt, welche prinzipiell den Materialabbau durch die Aufnahme und Zersetzung kleinerer Partikel oder die Freisetzung von Enzymen beeinflussen können.

3. Grundlagen

3.1 Hintergrund der adressierten Anwendung

3.1.1 Tissue Engineering

Im Bereich der Medizin werden schon sehr lange künstliche Materialien verwendet. Zwischen 1950 und 1975 wurden diese fast ausschließlich für Prothesen und medizinische Apparate eingesetzt. Nach 1975 wurde auch vermehrt die biologische Wechselwirkung zwischen Materialien und Gewebe untersucht. Seit dem neuen Jahrtausend stand diese Wechselwirkung schließlich im Vordergrund der Forschung.^[27] Aus diesem Trend heraus entwickelte sich das sogenannte *Tissue Engineering* („Gewebezüchtung“, kurz T. E.), das zum Ziel hat, die Funktion geschädigten Gewebes zu verbessern oder zu ersetzen.^[4] Sehr eng damit verknüpft ist das Gebiet der Regenerativen Medizin, in dem durch die Nachahmung biologischer Prozesse sowohl hartes als auch weiches Gewebe, sowie Organe und Nerven nachgebildet werden sollen. Der Königsweg, um geschädigtes Gewebe zu ersetzen, ist jedoch bis zum heutigen Tag die Verwendung von patienteneigenem Material (*autograft*), welches aber oft nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht.^[8,28] Die Transplantation von Organen oder Gewebe zwischen unterschiedlichen Individuen (*allograft*) kann nur bedingt Abhilfe schaffen, weil es dabei ebenfalls aufgrund von Spendermangel Probleme durch Organknappheit gibt.^[4,8,29] Außerdem machen Kompatibilitätsprobleme oft eine Immunsuppression nötig, wodurch aber auch gefährliche Krankheitserreger nicht mehr abgewehrt werden können.^[8,30] Aus diesen Gründen wird die Herstellung biochemisch funktionierender Gewebe verstärkt erforscht, die Auto- und Allotransplantation ersetzen könnten.^[31]

Die Grundvoraussetzung für die Züchtung solcher Gewebe ist, dass Zellen auch außerhalb des Körpers funktionierende Strukturen bilden können, wenn sie nah genug zueinander angesiedelt werden.^[5] Damit die Zellen in diesem Fall nicht nur zweidimensionale Monoschichten, sondern dreidimensionale Strukturen ausbilden, ist eine unterstützende Matrix notwendig,^[6,7] die den Zellen eine Möglichkeit zum Anhaften bietet und so verhindert, dass sie absterben.^[32] Im Körper wird dies durch die extrazelluläre Matrix (englisch *extra cellular matrix*, ECM) realisiert, die außerdem auch alle Aspekte der Zell- und Gewebefunktion wie Differenzierung, Wachstum, Vermehrung (Proliferation) und Zell-Zell-Interaktionen kontrolliert.^[5,33] Aus diesem Grund werden zur Züchtung von Zellen außerhalb des Körpers oft dezellularisierte (von Zellen befreite) ECM-Matrizen (z. B. aus der Dermis der Haut oder Darmbinde-

gewebe)^[12] als Gerüste verwendet. Die Vorteile dieser Matrizen sind, dass sowohl die Mikro- als auch die Makroarchitektur hervorragend für diesen Zweck geeignet sind. Nachteilig ist dagegen, dass die ursprünglichen Zellen nicht immer komplett entfernt werden können, wodurch es zu Immunreaktionen kommen kann.^[34,35]

Um die ECM in ihrer strukturellen und biologischen Funktion *in-vitro* zu ersetzen, werden daher auch künstliche dreidimensionale Gerüststrukturen, sogenannte *Scaffolds*, untersucht.^[8] Sie sollen eine geeignete Umgebung für die Zelleinbindung, -differenzierung und -vermehrung realisieren.^[5] Die Anforderungen an solche Scaffolds sind äußerst vielfältig. Sie sollen nicht nur eine gute Biokompatibilität und hohe Zellanhaftung bieten, sondern auch in ihren mechanischen Eigenschaften möglichst gut mit dem zu ersetzenden Gewebe übereinstimmen. Der Elastizitäts-Modul (E-Modul) der Scaffolds sollte daher für weiches Gewebe wie Fett- Muskel- und Bindegewebe zwischen 0,4 MPa und 350 MPa und für härteres Gewebe wie beispielsweise Knorpel im Bereich von 10 MPa bis 1500 MPa liegen.^[18] Hartgewebe wie Knochen und Zähne weisen E-Module im GPa-Bereich auf, welche nur von sehr harten Materialien erreicht werden können. Weiterhin sollte ein Scaffold im Körper mit einer definierten Rate abgebaut werden, damit der ursprünglich von ihm eingenommene Raum durch regeneriertes Gewebe ausgefüllt werden kann.^[9] Überdies sind eine hohe Porosität ($\geq 90\%$)^[36] und interkonnektierende Poren in fünf- bis zehnfacher Größe des Zelldurchmessers ebenso zur Versorgung mit Nährstoffen und zum Metabolitaustausch nötig wie für die Zellmigration und die Gefäßneubildung (Vaskularisierung).^[6,7,12,18,37-46] Zellen können ohne Gefäßsystem nur etwa 500 μm von der Scaffoldoberfläche entfernt überleben.^[47,48]

Die Vaskularisierung im wachsenden Gewebe ist folglich unerlässlich für die erfolgreiche Gewebezüchtung,^[5] aber gleichzeitig auch der kritische Punkt^[49,50] dabei. Um eine ausreichende Sauerstoffversorgung der Zellen durch Diffusion zu gewährleisten, darf die maximale Distanz zwischen Kapillaren 200 μm nicht überschreiten.^[51,52] Für eine zufriedenstellende Gefäßneubildung werden daher Porengrößen von weniger als 300 μm empfohlen.^[53]

Als Zellquellen für die Gewebezüchtung werden neben Gewebeproben (Bioptaten)^[8] auch Stammzellen^[54-56] diskutiert, die sich durch das Scaffold gesteuert in die gewünschte Richtung entwickeln sollen. Abbildung 3.1 zeigt das Prinzip des *Tissue Engineering* ausgehend von einem Bioptat als Zellquelle.

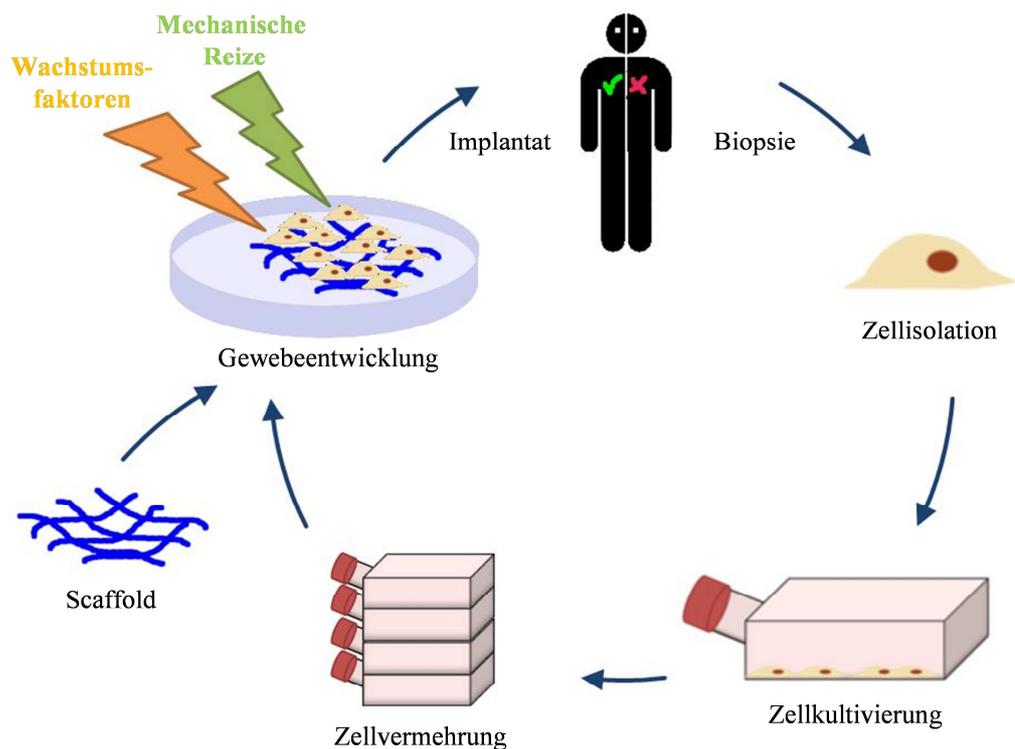


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Gewebezüchtung für Implantate ausgehend von Biopaten als Zellquelle.^[57]

Zur Herstellung von Scaffolds gibt es zahlreiche Verfahren. Eine Übersicht über die häufigsten konventionellen Methoden (Solvent-casting, Particulate leaching, Gas foaming, Phasenseparation, Gefriertrocknen, Elektrosponnen und Self-Assembly) bieten zahlreiche Übersichtsartikel.^[6,8,36,58] Daraus geht hervor, dass alle herkömmlichen Scaffold-Herstellungsmethoden keine präzise Kontrolle über Porengröße, -geometrie und räumliche Verteilung der Poren erlauben. Außerdem kann eine Interkonnektivität nicht sichergestellt werden.^[6,59]

Infolgedessen wurden neue Verfahren entwickelt, um diese Nachteile zu umgehen. Zur Herstellung hochkomplexer Strukturen können dreidimensionale Objekte mit Hilfe eines Computer-generierten Designs (*computer-aided design*, CAD) aus mehreren Schichten aufgebaut werden.^[6,7,60-63] Verfahren, die sich diese Technik zu Nutze machen, werden als *Rapid Prototyping*- oder *Solid Free-Form*-Verfahren bezeichnet. Mit diesen Methoden können anatomisch angepasste Scaffolds auf Grundlage von Computer-Tomographie (CT)- oder Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT)-Daten^[6,64,65] erzeugt werden.^[60,65-69] Eine Übersicht über *Rapid Prototyping*-Techniken für den Bereich *Tissue Engineering* und deren Probleme bieten Peltola *et al.*^[7] und Weigel *et al.*^[58]. Für diese Arbeit ist lediglich die

Stereolithographie* von Bedeutung, weshalb nur diese im Folgenden kurz vorgestellt werden soll. Bei dieser Technik wird eine chemische Reaktion – die Photopolymerisation vgl. Kapitel 3.2.4 – durch elektromagnetische Strahlung initiiert.^[6,8,58,70] Das zu strukturierende Material beziehungsweise die zu strukturierende Materialformulierung muss folglich die Anforderung erfüllen mit Licht reagieren zu können.^[58] Dadurch findet in den exponierten Bereichen ein Phasenübergang von flüssig zu fest statt. Im nachfolgenden Entwicklungsschritt wird somit nur das verbliebene flüssige Material weggelöst. Mit Hilfe eines Laserstrahls können so schichtweise Strukturen erzeugt werden.^[58] Vorteile dieser Methode sind, dass hochorganisierte dreidimensionale Scaffolds mit definierter Porosität, Porengröße und Interkonnektivität der Poren mit hoher Reproduzierbarkeit hergestellt werden können und dies mit nur wenigen Prozessschritten.^[7,8,71] Einschränkungen in der Polymerwahl^[8,58,72] und Upscalingprobleme^[12] sind dagegen ebenso von Nachteil wie die vergleichsweise mittelmäßige Auflösung ($\approx 50 \mu\text{m}$ für kommerzielle Systeme bzw. $5\text{-}10 \mu\text{m}$ bei experimentellen Forschungsanlagen)^[73].

Ein Spezialfall der Stereolithographie, der letzteres überwindet, ist die Zwei-Photonen-Polymerisation (*two photon polymerization*, 2PP). Mit dieser Technik können ultrafeine Strukturen bei hoher Auflösung erzeugt werden.^[74,75] Sie beruht auf der simultanen Absorption von zwei Photonen (*two photon absorption*, TPA), die den Zerfall der Initiatormoleküle und somit auch die nachfolgende chemische Reaktion zwischen den erzeugten Radikalen und den Monomeren (vgl. Kapitel 3.2.4) auslöst.^[7,76,77] Das Prinzip der TPA im Vergleich zur Ein-Photonen-Absorption ist in Abbildung 3.2 schematisch gezeigt.

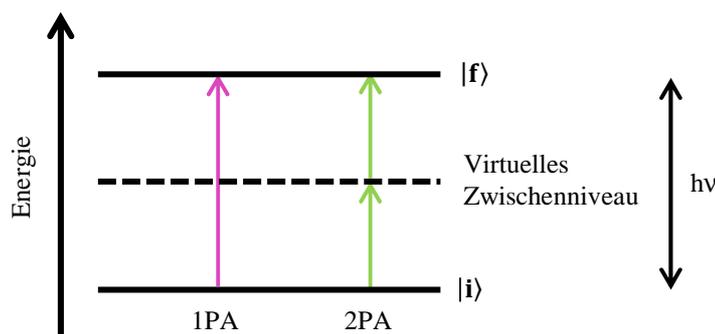


Abb. 3.2: Vergleich der Anregung mittels Ein-Photonen-Absorption (1PA) und Zwei-Photonen-Absorption (2PA) aus dem Grundzustand $|i\rangle$ in einen angeregten Zustand $|f\rangle$. Wiedergabe nach Lit. [78] mit Genehmigung des Autors.^[78]

* Eingetragene Marke der Firma 3D Systems, Inc.

Für den Übergang sind aufgrund der simultanen Absorption von zwei Photonen sehr hohe Lichtintensitäten nötig, die durch ultrakurze Laserpulse^[76,77,79,80] realisiert werden können. Die Rate der Zwei-Photonen-Absorption hängt dabei nichtlinear von der Intensität ab.^[7,76,77] Infolgedessen findet die Polymerisation nur in einem räumlich eng begrenzten Bereich^[81] um den Laserfokus statt, wodurch auch Auflösungen $< 100 \text{ nm}$ ^[7,77] erreicht werden können. Wird der Fokus durch das Material bewegt, werden in den belichteten Bereichen in einem Prozessschritt dreidimensionale Mikrostrukturen erzeugt.^[76,82] Um für die 2PP geeignet zu sein, sollten Materialien möglichst lösungsmittelfrei sein und mehr als eine polymerisierbare Gruppe pro Molekül besitzen, um eine gute Quervernetzung im Polymer zu gewährleisten.^[45,83] Diese Methode bietet den Vorteil, dass sowohl die äußere Form des Scaffolds als auch die intrinsische Porosität der Struktur kontrolliert werden können.^[84] Die langsame Prozessierungszeit (z. B. beschrieben von Weiss *et al.*^[45] mit 7 h für ein Scaffold der Größe $2 \times 2 \times 0,25 \text{ mm}^3$) ist dagegen der Hauptnachteil dieser Methode. Aus diesem Grund werden verschiedene Upscaling-Techniken entwickelt.^[45]

Zur adäquaten Nachahmung der ECM für das *Tissue Engineering* sind aus chemischer Sicht Scaffolds aus Biopolymeren, die mittels 2PP erzeugt wurden, gut geeignet.^[76] Bei der Verwendung abbaubarer Scaffoldmaterialien besteht durch die Zerlegung des Gerüsts zusätzlich die Möglichkeit, Raum für die Zellmigration und -expansion zu schaffen. Im nachfolgenden Kapitel soll daher der Begriff Biopolymer sowie die gängige Einteilung in natürliche und synthetische Polymere näher erläutert werden.

3.1.2 Natürliche und synthetische biokompatible sowie biodegradierbare Polymere

Wie im vorangegangenen Kapitel beschrieben, sollen geeignete Materialien für Scaffold-Anwendungen das Zellwachstum fördern sowie entsprechende mechanische und physikalische Eigenschaften besitzen.^[10,32] Außerdem sollten sie keine Immunreaktion provozieren und zu ungiftigen, gut metabolisierbaren Produkten abgebaut werden, um Platz für die Gewebebildung zu schaffen.^[13,32,36,85] Materialien, die nach diesen Kriterien in Frage kommen, werden in der Literatur häufig als Biomaterialien oder Biopolymere bezeichnet, wobei zwischen Polymeren natürlichen und synthetischen Ursprungs unterschieden wird.^[32]

Zu den natürlichen Biopolymeren gehören beispielsweise Polysaccharide aus Pflanzen (wie Stärke, Cellulose und Alginat), Mikroorganismen (wie Dextran) und Tieren (wie Chitin bzw. dessen deacetylierte Form Chitosan und Hyaluronsäure). Weiterhin zählen die Proteine Collagen, Fibronectin, Fibrin und Seide dazu, ebenso wie die am häufigsten verwendeten

natürlichen Polyester Polyhydroxybutyrat (PHB) und Polyhydroxybutyrat-co-valerat (PHBV).^[8,10,12,18] Der große Vorteil dieser natürlichen Polymere ist, dass sie eine gute Zellanhaftung ermöglichen.^[4,36] Gemeinsame Nachteile der natürlichen Polymere sind, dass es durch umweltbedingte Einflüsse zu größeren Variationen im Material kommen kann und Upscalingprobleme existieren,^[4] wodurch die Polymere sehr teuer sind.^[18,36] Außerdem ist der Abbau im Körper nicht einstellbar und erfolgt zum Teil sehr schnell.^[12,36] Zu begrenzten mechanischen Eigenschaftsbereichen kommt weiterhin die Gefahr einer Abwehrreaktion des Immunsystems hinzu.^[12,36]

Aus diesen Gründen wird vermehrt an synthetischen Alternativen zu natürlichen Polymeren geforscht, die als Materialien für Gerüststrukturen geeignet sind. Zum einen werden an sich nicht degradierbare, aber gut biokompatible^[12] und hydrophile^[8] Polymere wie Polyethylen (PE), Polyethylenterephthalat (PET) und Polyethylenglykol (PEG)^[8] als Polymerrückgrat verwendet. Zusätzlich werden hydrolytisch labile oder enzymatisch spaltbare Segmente in das Polymer eingebaut, um eine Abbaubarkeit zu gewährleisten.^[86-89] Zum anderen gibt es auch synthetische, inhärent biodegradierbare Polymere. Die bekanntesten sind die Poly- α -hydroxyester (wie Polyglykolsäure (PGA), Polylactidsäure (PLA), Polycaprolacton (PCL) und deren Copolymere),^[12-14] Polydioxanon (PDS)^[11,15], sowie Poly-anhydride^[13] und Polyorthoester^[11,16], welche in Abbildung 3.3 dargestellt sind.

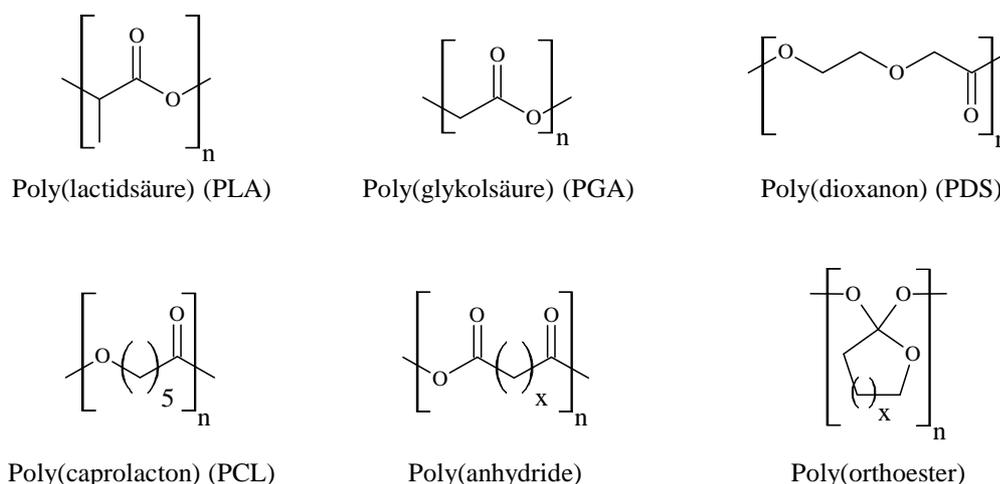


Abb. 3.3: Strukturformeln der bekanntesten synthetischen inhärent biodegradierbaren Polymere.

Polyphosphorsäureester sind weniger bekannt, degradieren aber unter physiologischen Bedingungen schnell und zeigen eine gute Biokompatibilität.^[90] Polypropylenfumerate gehören ebenfalls zu den biodegradierbaren Polymeren. Aufgrund der Doppelbindung können sie außerdem noch quervernetzt werden. Ihre Abbaurate hängt daher stark vom Ausmaß der Quervernetzung ab.^[91] Polyesteramide enthalten neben Esterbindungen auch Amidbindungen.

Bei der Hydrolyse werden allerdings ausschließlich die Estergruppen angegriffen, weshalb die Geschwindigkeit des Polymerabbaus stark von der Zusammensetzung abhängt.^[91] Polyphosphazene sind im Allgemeinen hydrolysestabil. Sie können jedoch gezielt modifiziert werden, sodass sie zu Phosphorsäure und Ammoniak abgebaut werden, welche dann vom Körper zunächst weiter metabolisiert bzw. direkt ausgeschieden werden. Die Wahl der Seitenkette spielt dabei eine entscheidende Rolle, da sie mit am Hydrolysemechanismus beteiligt sein kann und außerdem Einfluss auf die Hydrophilie und die sterische Hinderung des Polymers nimmt. Zur Steigerung der Hydrolyseempfindlichkeit werden daher häufig Aminosäureester verwendet.^[92,93] Polyaminosäuren erscheinen zunächst ebenfalls als logische Wahl, jedoch weisen Homopolymere wie Polyglycin eine hohe Kristallinität auf und sind daher sehr hydrolysestabil.^[11,15] Bei Copolymeren mit Sequenzen von mehr als drei Aminosäuren kommt es dagegen aufgrund der Antigenizität (Provokation einer Immunantwort) zu Biokompatibilitätsproblemen.^[94] Polyurethane und Polycarbonate sind sehr stabil gegenüber Hydrolyse, jedoch wird für beide eine enzymatische Spaltung diskutiert.^[15,91,95-97] Für Polyurethane ist außerdem auch der Einfluss oxidativer Spezies zu beachten, der den Abbau signifikant beschleunigen kann.^[95,98]

Die Vorteile der meisten synthetischen Polymere sind, dass sie in großen Mengen mit guter Reproduzierbarkeit und definierter Zusammensetzung hergestellt werden können.^[12,18,36] Sie erlauben weiterhin eine gute Kontrolle des Molekulargewichts, der Verarbeitbarkeit, der mechanischen Stabilität und der Degradationszeit, ihrer Mikrostruktur sowie ihrer hydrophilen bzw. hydrophoben Eigenschaften.^[4,12,36,56] Einige synthetische Polymere wie PLA, PGA, PCL und deren Copolymere sind relativ hydrophob und werden zu sauren Produkten hydrolysiert, die den weiteren Polymerabbau zusätzlich katalysieren (Autokatalyse).^[5] Dies und die verglichen mit natürlichen Polymeren schlechtere Zellanhaftung^[4,12] sind von Nachteil. Der Einbau bioaktiver Moleküle in synthetische Scaffolds kann zur Verbesserung der Zelladhäsion führen und wird als Bio- oder Oberflächenfunktionalisierung bezeichnet. Häufig wird hierbei die Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure verwendet,^[99,100] die in vielen Proteinen der ECM vorkommt.^[101] Nach der gemeinsamen Nomenklatur^[102] der *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) und der *International Union of Biochemistry* (IUB), wird diese Sequenz entweder mit dem Dreibuchstabencode für Aminosäuren als Arg-Gly-Asp oder nach dem Einbuchstabencode mit RGD abgekürzt.

Wie bereits erwähnt sind die Degradationseigenschaften der Polymere von herausragender Bedeutung für ihre Anwendung im Bereich *Tissue Engineering* und Regenerative Medizin. Daher werden im nachfolgenden Kapitel Degradationsmechanismen und Einflüsse auf das Degradationsverhalten der Polymere näher erläutert.

3.1.3 Degradationsmechanismen

Um unter physiologischen Bedingungen gespalten werden zu können, muss ein Polymer hydrolyseempfindliche Gruppen wie beispielsweise Esterbindungen aufweisen.^[2] Die chemische Beschaffenheit dieser Gruppen bestimmt maßgeblich die Hydrolyserate.^[103] Zusätzlich wird die Degradation von der Zusammensetzung des Polymers und seiner Wasseraffinität (Hydrophilie/Hydrophobie) beeinflusst.^[104] Weitere Faktoren, die beim Abbau eine Rolle spielen, sind Ionen und Enzyme^[105] ebenso der pH-Wert und die Temperatur^[2].

Vorrangig von all diesen Einflüssen ist die Wasserdiffusion in das Polymer.^[2] Sie hängt unmittelbar von der Wasseraffinität des Polymers ab, die wiederum von seiner Zusammensetzung bestimmt wird.^[104,106] Neben der Wasserkonzentration ist außerdem die Reaktivität der Bindungen gegenüber Wasser und die Konzentration der spaltbaren Bindungen im Polymer geschwindigkeitsbestimmend für den Abbau.^[107-110] Anhydride und Orthoester sind dabei am reaktivsten, gefolgt von Estern.^[111] Nachbargruppen können ebenfalls Auswirkungen auf den Abbau haben, indem sie durch sterische und elektronische Effekte die Spaltung einer chemischen Bindung beeinflussen.^[112-114]

Salze, Säuren und Basen werden mit dem Wasser ins Polymer aufgenommen. Ihre Konzentration hängt also direkt vom Wassergehalt im Polymer ab.^[115-117] Anionen, Kationen und Elektrolyte beeinflussen die hydrolytische^[118] und oxidative^[119-122] Spaltung von Polymeren.^[105] So kann die Gegenwart von zahlreichen Ionen (wie z. B. H^+ , HCO_3^- , CO_3^{2-} , $H_2PO_4^-$, HPO_4^{2-} , PO_4^{3-} und OH^-) die Hydrolyserate um das Drei- bis Fünffache erhöhen.^[123] Eine Zusammenstellung der ionischen Zusammensetzung dreier Körperflüssigkeiten wurde von G. E. Zaikov^[123] verfasst und ist in nachstehender Tabelle 3.1 wiedergegeben.

Beim Abbau von Polymeren muss zwischen zwei unterschiedlichen Vorgängen differenziert werden. Die Degradation ist die Kettenspaltung, die dazu führt, dass Polymerketten zu Oligomeren und schließlich zu monomeren Einheiten abgebaut werden. Die Degradationsprodukte können entweder ins Medium freigesetzt werden oder in der Polymermatrix verbleiben.^[124] Die Degradation führt schließlich zur Erosion. Dieser Begriff steht für den Prozess des Gewichtsverlusts aus dem Polymervolumen, der durch die Freisetzung der

Spaltprodukte in das umgebende Medium bewirkt wird.^[124] Für eine mögliche Abgabe über natürliche Ausscheidungswege sollte das restliche Molekulargewicht nach der Degradation zwischen 40.000 – 50.000 g/mol liegen.^[105]

Tab. 3.1: Zusammensetzung dreier Körperflüssigkeiten nach Zaikov^[123].

Ion/Molekül	Plasma [mg/g]	Interstitielle Flüssigkeit[†] [mg/g]	Zellflüssigkeit [mg/g]
Na ⁺	138	141	10
K ⁺	4	4,1	150
Ca ²⁺	4	4,1	40
Mg ²⁺	3	3	40
Cl ⁻	102	115	15
HCO ₃ ⁻	26	29	10
PO ₄ ³⁻	2	2	100
SO ₄ ²⁻	1	1,1	20
Organische Säuren	3	3,4	-
Proteine	15	1	60

In der Literatur werden vier verschiedene Auflösemechanismen beschrieben. Zerfall des polymeren Werkstoffs, unspezifische Hydrolyse, enzymatische Degradation sowie Dissoziation von Polymer-Clustern.^[125] Diese Mechanismen sollen nachfolgend im Einzelnen betrachtet werden.

Der Zerfall des polymeren Werkstoffs kann auch als physikalische Auflösung bezeichnet werden. Das Polymer schwillt über sein gesamtes Volumen an, wodurch sich seine mechanischen Eigenschaften verändern. Der Zerfall hängt damit von der Probengeometrie, der Zeit und dem Diffusionsvermögen des Mediums ins Polymer ab.^[126]

Bei der unspezifischen Hydrolyse werden chemische Bindungen in der Polymerstruktur (wie Haupt- und Seitenkette) gespalten. Der Prozess wird durch verschiedene Ionen katalysiert und

[†]Flüssigkeit zwischen Zelle und Blutgefäß.

verläuft über folgende Schritte: Mediumadsorption an der Polymeroberfläche, Diffusion des Mediums in das Polymervolumen, chemische Reaktion der Medienbestandteile (z. B. Ionen) mit instabilen Bindungen, Diffusion der Abbauprodukte an die Polymeroberfläche und Desorption der Degradationsprodukte von der Polymeroberfläche.^[127] Je nachdem wie das Verhältnis von Diffusions- zu Spaltungsrate ist, ergeben sich zwei Extremfälle. Ist die Diffusionsrate deutlich größer als die Spaltungsrate, findet die Bindungsspaltung über den gesamten Polymerquerschnitt statt. Dies wird als Massenabtragung (englisch *bulk erosion*) oder homogene Erosion bezeichnet.^[128,129] In der Literatur ist bekannt, dass PLA und PLGA Massenabtragung zeigen.^[130] Ist dagegen die Diffusionsrate deutlich kleiner als die Spaltungsrate, findet die Degradation nur in einer dünnen Oberflächenschicht des Polymers statt und wird als Oberflächenabtragung (englisch *surface erosion*) oder heterogene Erosion klassifiziert.^[128,129] Polymere, die diese Form der Degradation zeigen, sind beispielsweise Polyanhydride und Polyorthoester.^[130] Natürlich gibt es auch Zwischenfälle innerhalb dieser beiden Extreme. Die schematische Illustration von Oberflächenabbau und Massenabtragung nach Kumar *et al.*^[131] ist in Abbildung 3.4 gezeigt.



Abb. 3.4: Schematische Darstellung von (a) Oberflächenabbau und (b) Massenabtragung. Wiedergabe nach Lit. [131] mit Genehmigung von Elsevier.

Für die enzymatische Degradation müssen Enzyme entweder direkt an der Polymeroberfläche in Kontakt mit spaltbaren Gruppen kommen oder erst nachdem Macrophagen kleine Polymerpartikel aufgenommen (phagocytiiert) haben und diese „verdauen“. Enzyme

diffundieren aber aufgrund ihrer Größe nicht in das Polymerinnere, weshalb der Abbau in jedem Fall von der Oberfläche her erfolgt (*surface erosion*).^[2] Für die enzymatische Spaltung ist demnach auch von Bedeutung, ob die zu spaltende Gruppe von der Oberfläche aus in das reaktive Zentrum des Enzyms gelangen kann. Dies wird über die Kettenbeweglichkeit (Flexibilität der Gesamtstruktur) bestimmt.^[132] Hydrolasen und Oxidasen sind die beiden Klassen von Enzymen, die am ehesten in Frage kommen, um Polymerbindungen zu spalten.^[105] Esterasen gehören zu den Hydrolasen und sind relativ unspezifische Enzyme, die viele Arten von Polyestern spalten.^[133] Der Effekt von Enzymen ist in der Literatur jedoch nicht widerspruchsfrei. Es gibt Fälle ohne Effekt, ebenso wie mit beschleunigendem oder verlangsamendem Effekt.^[105] Im letzten Fall wird dies durch die Blockade der Reaktionszentren durch das Enzym erklärt, ohne dass es zu einer Spaltung kommt.^[134,135]

Beim letzten Auflösemechanismus, der Dissoziation von Polymer-Clustern, werden schwache intermolekulare Wechselwirkungen (wie Wasserstoffbrückenbindungen) zwischen Makromolekülen gelöst.^[105] In Lösung liegt dann ein dynamisches Gleichgewicht zwischen den Clustern und deren Komponenten vor.^[125] Für den Fall, dass die Cluster wasserunlöslich sind, die Einzelkomponenten aber wasserlöslich, wird das Gleichgewicht auf die Seite der Dissoziation verschoben. Ursache hierfür ist, dass in einem offenen System (wie dem Körper) lösliche Produkte permanent ausgeschieden werden.^[125] Insgesamt führt dieser Vorgang schließlich zur Auflösung des Objekts.^[105]

Die für diese Arbeit hergestellten Polymere sind so aufgebaut, dass sie potentiell unter physiologischen Bedingungen zerlegt werden können. In den nachfolgenden Kapiteln sollen nun die Mechanismen erläutert werden, die der Synthese dieser Polymere zu Grunde liegen.

3.2 Materialtechnischer Hintergrund

Im Anschluss an die vorangegangenen Ausführungen zum Hintergrund der adressierten Anwendung, werden in den nachfolgenden Kapiteln 3.2.1 bis 3.2.4 die chemischen Grundlagen erläutert, auf denen die Synthesestrategie (vgl. Kap. 4) und der Syntheseweg (vgl. Kap. 4.1 und 4.2) der für diese Arbeit herzustellenden Hybridpolymere basieren. Diese Aspekte sind auch für die Erklärung der grundlegenden Struktur-Eigenschaftsbeziehungen der Materialien (vgl. Kap. 4.3) von Bedeutung.

3.2.1 Veresterung von Carbonsäuren

Wie bereits erwähnt, benötigt ein Polymer hydrolyseempfindliche Gruppen, um im Körper abgebaut werden zu können.^[2] Zu diesen gehören unter anderem Estergruppen, die durch die Reaktion von Säuren und Alkoholen hergestellt werden können. Da Alkohole unter neutralen Bedingungen nicht reaktiv genug sind, um Carbonsäuren anzugreifen, muss die Umsetzung unter Katalyse durchgeführt werden.^[136] Um ein besseres Nukleophil zu erhalten, ist es prinzipiell vorstellbar, den Alkohol zu deprotonieren. Im basischen Milieu wird jedoch auch die Säure deprotoniert, wodurch eine nachfolgende Substitution verhindert wird. Grund hierfür ist, dass die negative Ladung am Sauerstoff die Elektrophilie des Carbonylkohlenstoffatoms erheblich reduziert. Die umgekehrte Reaktion der Veresterung – die Esterspaltung – verläuft infolgedessen unter basischen Bedingungen irreversibel.^[136]

Im sauren Milieu dagegen können Ester aus Carbonsäuren und Alkoholen gebildet werden. Die Carbonsäure wird zwar nur zu einem sehr geringen Anteil protoniert, diese protonierten Moleküle sind aber für den Angriff eines Nukleophils ausreichend aktiviert. Die positive Ladung erhöht die Elektrophilie am Carbonylkohlenstoff deutlich und ermöglicht so den Angriff auch schwacher Nukleophile wie Alkohol. Weiterhin ist Wasser eine viel bessere Abgangsgruppe als das Hydroxidion. Dennoch handelt es um eine Gleichgewichtsreaktion, da das entstandene Wasser einen protonierten Ester wieder angreifen und spalten kann. Die Gleichgewichtskonstante, die das Verhältnis aus dem Produkt der Produktkonzentrationen und dem Produkt der Eduktkonzentrationen ist, liegt in etwa bei eins. Um das Gleichgewicht auf die Seite der Produkte zu verschieben, muss ein großer Überschuss an Alkohol verwendet oder das entstehende Wasser aus dem Reaktionsgemisch entfernt werden.^[136]

Alternativ kann die Veresterung über Carbonsäurechloride durchgeführt werden, die wesentlich reaktiver als Carbonsäuren sind, da sie mit dem Chloridion über eine bessere Abgangsgruppe als das Hydroxidion verfügen. Die Umsetzung von Carbonsäuren zu den entsprechenden Säurechloriden kann beispielsweise mit Hilfe von Thionylchlorid, Phosphorpentachlorid oder Oxalylchlorid in Kombination mit Dimethylformamid (DMF) als Katalysator erfolgen.^[136] Da bei der Reaktion mit Thionylchlorid nur gasförmige Nebenprodukte entstehen und es außerdem kostengünstiger als Oxalylchlorid ist, wurde für die vorliegende Arbeit diese Variante verwendet.

3.2.2 Sol-Gel Prozess und Umesterung im Bereich der Silanstruktur

Die Ester des Siliciums werden als Kieselsäureester oder Alkoxysilane bezeichnet und enthalten eine Sauerstoffbrücke zwischen dem Siliciumatom und einem organischen Rest. Die Kieselsäure, von der sich diese Ester ableiten, besitzt eine große Neigung zur Kondensation, die als exotherme, intermolekulare Reaktion verläuft.^[137] Im Sol-Gel Prozess wird diese Neigung gezielt ausgenutzt.

Dabei werden aus Alkoxysilanen durch Hydrolyse und Kondensation Polysiloxane hergestellt.^[138] Im Wesentlichen laufen im Sol-Gel Prozess die in Abbildung 3.5 gezeigten Reaktionen ab:^[138,139]

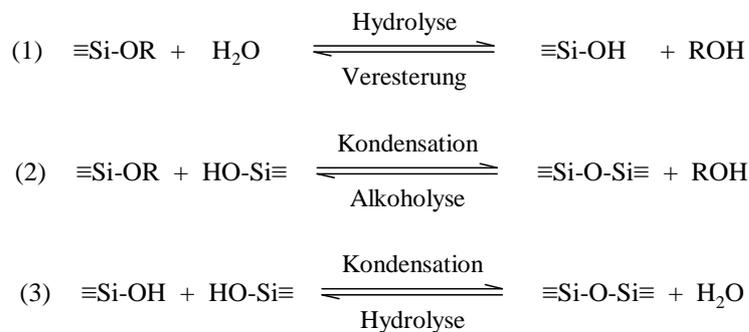


Abb. 3.5: Reaktionen des Sol-Gel-Prozesses nach Brinker^[138,139]. Wiedergabe nach Lit. [138] mit Genehmigung von Elsevier.

Die Struktur und damit die Eigenschaften der entstehenden Siloxane können hierbei durch Kontrolle der Prozess-Parameter, wie Katalysortyp und -konzentration, Verhältnis Wasser zu Silicium, sterische und induktive Effekte, Lösungsmittelleffekte usw. variiert werden.^[138] Eine genauere Ausführung soll in der Einzelbetrachtung der Reaktionsschritte erfolgen.

Der erste Teilschritt, die Hydrolyse, ist sowohl säure- als auch basenkatalysierbar. Bei pH 7 wird daher, analog zur Spaltung von Kohlenstoffestern, die kleinste Reaktionsrate beobachtet.^[140,141] Als Katalysatoren werden zum Beispiel Mineralsäuren oder Ammoniak verwendet. Außerdem werden auch Essigsäure, Kaliumhydroxid, Fluorwasserstoff, Titan- oder Vanadiumalkoxide sowie Oxide in der Literatur angeführt.^[138,139,142] Der Mechanismus verläuft sowohl im sauren als auch im basischen Milieu als bimolekulare nukleophile Substitution ($\text{S}_{\text{N}}2\text{-Si}$)^[139], wie die Abbildung 3.6 zeigt.

Im sauren Milieu wird zunächst eine Alkoxygruppe protoniert, wodurch Elektronendichte vom Siliciumatom abgezogen und dieses somit elektrophiler wird. Nukleophile wie Wasser können dadurch leichter angreifen. Gleichzeitig ist der protonierte Alkohol auch eine bessere

Abgangsgruppe. Der Mechanismus verläuft vermutlich über ein pentakoordiniertes Intermediat mit Inversion am Siliciumatom.^[141]

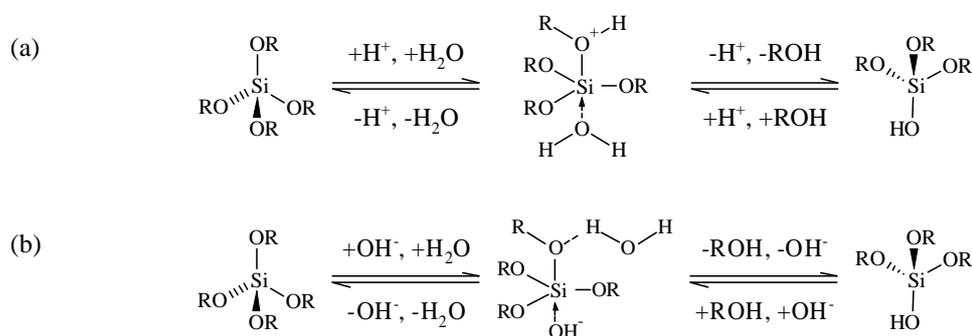


Abb.: 3.6: Mechanismus der Hydrolyse von Alkoxysilanen (a) im sauren Milieu nach Pohl und Osterholtz^[141] bzw. (b) im basischen Milieu nach Iler^[139,143] und Keefe^[144]. Wiedergabe nach Lit. [138] mit Genehmigung von Elsevier.

Im basischen Bereich dissoziiert Wasser zunächst unter der Bildung nukleophiler Hydroxidionen, welche dann das Siliciumatom angreifen. Der Alkoxyrest wird in einer S_N2 -Reaktion ersetzt und der Katalysator durch Reaktion mit Wasser zurückgebildet. Umstritten ist, ob es dabei (wie in Abb. 3.6b dargestellt) zur Inversion^[143,144] kommt oder der Mechanismus über eine stabile fünffach koordinierte Zwischenstufe^[141,145] verläuft.

Sowohl sterische als auch induktive Effekte können sich auf die Geschwindigkeit der Hydrolyse auswirken, wobei sterisch anspruchsvolle Alkoxygruppen die Rate generell verlangsamen.^[138,142] Die Auswirkungen induktiver Effekte hängen vom pH-Wert der Mischung ab. Im sauren Milieu wird die positive Ladung durch elektronenschiebende Substituenten stabilisiert, wodurch die Hydrolyserate beschleunigt wird. Elektronenziehende Substituenten bewirken dagegen eine schnellere Hydrolyse im basischen Milieu.^[138,146]

Durch die Verwendung von Lösungsmitteln (wie z. B. Alkoholen, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Aceton) im Sol-Gel Prozess wird eine flüssig-flüssig Phasenseparation zu Beginn der Reaktion vermieden und die Hydrolyse vereinfacht.^[138,139] Wichtige Faktoren, die ein Lösungsmittel charakterisieren, sind seine Polarität, das Dipolmoment und die Abspaltbarkeit labiler Protonen.^[138,139]

Bei der Rückreaktion der Hydrolyse (vgl. Abb. 3.5) ersetzt ein Alkoholmolekül oder Alkoxidion eine Silanolgruppe, wobei Wasser freigesetzt wird.^[138,139] Da die Protonierung von Silanolen im sauren Milieu ($\text{pH} \approx 1 - 3$) einfacher ist als die Deprotonierung von Alkoholen im schwach basischen ($\text{pH} \approx 8 - 10$), ist das Ausmaß der Rückveresterung unter sauren Bedingungen größer als unter basischen.^[147] Der Hydrolysegrad hängt folglich auch

davon ab, ob das Nebenprodukt (Alkohol) aus der Reaktionsmischung entfernt wird.^[148,149] Wenn bei der Hydrolyse von Siliciumalkoxiden Alkohole mit anderen Alkylgruppen als Lösungsmittel verwendet werden, kann es auch zu Umesterungsreaktionen kommen.^[150]

Die Kondensation ist der zweite Teilschritt im Sol-Gel-Prozess und wird ebenfalls von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst. Der isoelektrische Punkt der Kieselsäure (H_4SiO_4) liegt bei einem pH-Wert ≈ 2 .^[137] Folglich sind Lösungen in diesem pH-Bereich am beständigsten und die Kondensationsgeschwindigkeit wächst bei größeren bzw. kleineren pH-Werten an.^[141] Nach Brinker^[138,139] wird die Kondensation bei pH-Werten unter 2 als säurekatalysiert bzw. oberhalb von 2 als basenkatalysiert bezeichnet. Die entsprechenden Mechanismen sind in Abbildung 3.7 gezeigt. Als Katalysatoren werden – ähnlich wie bei der Hydrolyse – am häufigsten Mineralsäuren, Ammoniak, Alkalimetallhydroxide und Fluoride verwendet.^[138,139]

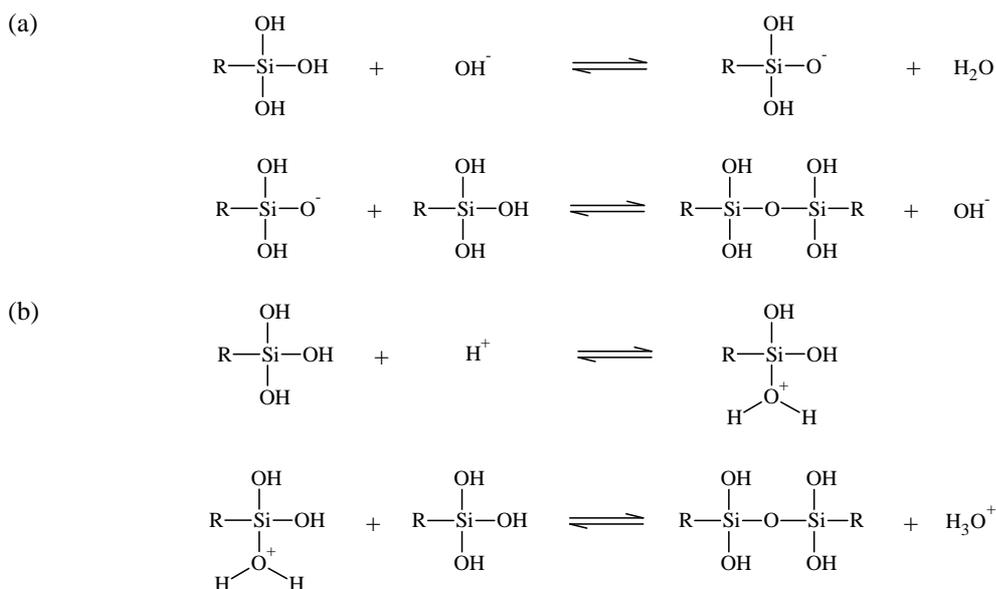


Abb. 3.7: Mechanismus der Kondensation bei pH-Werten (a) oberhalb des isoelektrischen Punkts von Kieselsäure (pH > 2) nach Voronkov *et al.*^[142] bzw. Pohl und Osterholtz^[141] bzw. (b) unterhalb des isoelektrischen Punkts von Kieselsäure (pH < 2) nach Pohl und Osterholtz^[141]. Wiedergabe nach Lit. [138] mit Genehmigung von Elsevier.

Beim basenkatalysierten Mechanismus wird zunächst eine Silanol-Gruppe durch ein Hydroxyanion deprotoniert, wobei ein Silanolat-Anion gebildet wird. Dieses reagiert dann mit einem neutralen Silanol unter Bildung einer Si-O-Si-Bindung und Regeneration des Katalysators.^[141-143]

Der säurekatalysierte Mechanismus verläuft zunächst über die Protonierung einer Silanolspezies, die bewirkt, dass das Silicium elektrophiler wird und so leichter von

Nukleophilen wie anderen Silanolen angegriffen werden kann. Nach diesem Angriff erfolgt die Abspaltung von Wasser und des katalysierenden Protons.^[138,139]

Bei neutralem pH-Wert ist die Kondensationsrate im Gegensatz zur Hydrolyserate am höchsten, da sowohl protonierte als auch deprotonierte Silanole in signifikanten Konzentrationen vorliegen und miteinander reagieren können.^[138,139]

Die Wahl des Lösungsmittels kann sich ebenfalls auf die Kondensation auswirken. Protische Lösungsmittel bilden Wasserstoffbrücken zu nukleophilen, deprotonierten Silanolen und aprotische zu elektrophilen protonierten Silanolen aus. Folglich verlangsamen protische Lösungsmittel die basenkatalysierte ($\text{pH} > 2$) und beschleunigen die säurekatalysierte ($\text{pH} < 2$) Kondensation. Aprotische Lösungsmittel haben einen umgekehrten Effekt.^[138,139]

Das Ausmaß der Rückreaktionen (vgl. Gl. (2) und (3) in Abb. 3.5), Alkohololyse und Hydrolyse, hängt stark vom pH-Wert ab.^[138,139,143] In alkoholischer saurer Lösung ist die Depolymerisationsrate sehr niedrig.^[138] Unter basischen Bedingungen findet dagegen eine Umverteilung von Siloxanbindungen unter Alkohololyse statt.^[151]

Alkoxysilane, welche wie erwähnt die Ausgangsverbindungen für den Sol-Gel-Prozess sind, können auf unterschiedlichen Wegen hergestellt werden. Eine Möglichkeit ist die Herstellung aus Chlorsilanen, wie Abbildung 3.8 zeigt.^[152]

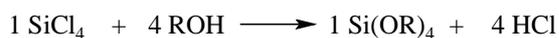


Abb. 3.8: Allgemeine Darstellung von Alkoxysilanen ausgehend von Chlorsilanen und Alkoholen.

Probleme ergeben sich dabei aus der sich selbst fortpflanzenden Nebenreaktion des entstehenden Chlorwasserstoffs mit dem Alkohol, die schließlich zur Polymerbildung führt. Dies ist in Abbildung 3.9 gezeigt.^[152]

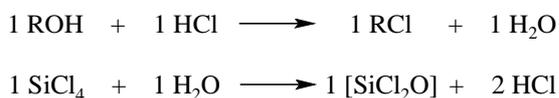


Abb. 3.9: Nebenreaktion bei der Darstellung von Alkoxysilanen aus Chlorsilanen und Alkoholen.

Aus diesem Grund muss der entstehende Chlorwasserstoff abgefangen und die Mischung am Ende des Prozesses destillativ aufgearbeitet werden.^[152]

Seit 1940^[152-154] ist die katalysierte direkte Reaktion von Alkoholen mit Silicium-Metall bekannt, die seit 1990 für kurzkettige Alkohole auch kommerziell genutzt wird und in Abbildung 3.10 dargestellt ist.



Abb. 3.10: Allgemeine Darstellung von Alkoxysilanen aus Silicium-Metall und Alkoholen.

Die Reaktion verläuft für Methanol und Ethanol mit hohen Ausbeuten.^[155,156] In Gegenwart von Methoxyverbindungen, wie z. B. Natriummethanolat als Katalysator und bei moderatem Druck, können diese sogar noch verbessert werden.^[152,157]

Die Umesterung von Alkoxysilanen ist in Abbildung 3.11 gezeigt. Dabei handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, die nur abläuft, wenn der abgehende Alkohol eine kürzere Alkylkette und damit einen höheren Siedepunkt als der zu veresternde Alkohol hat, wodurch jener durch Destillation aus dem Gleichgewicht entfernt werden kann.^[152,158]



Abb. 3.11: Allgemeine Darstellung von Alkoxysilanen durch Umesterungsreaktionen.

Am häufigsten werden bei dieser Reaktion Natriumalkoholate^[159], organische Titanverbindungen und Amine^[152,158] als Katalysatoren verwendet. Die Umsetzung erfolgt in der Regel ohne Lösungsmittel.^[158]

Als Alternative zu Alkoxysilanen können auch Carboxysilane im Sol-Gel-Prozess eingesetzt werden. Sie können zum einen, wie in Abbildung 3.12 gezeigt, aus der Reaktion von Carbonsäureanhydriden mit Chlorsilanen hervorgehen^[152,160], zum anderen soll auch die analoge Umsetzung von Anhydriden mit Alkoxysilanen möglich sein.^[152]

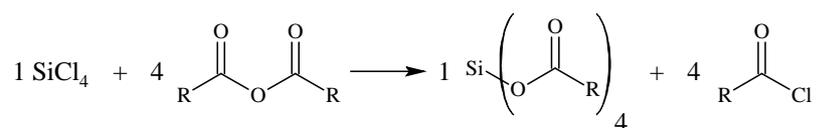


Abb. 3.12: Allgemeine Darstellung von Alkoxysilanen ausgehend von Chlorsilanen und Carbonsäureanhydriden.

Die direkte Reaktion von Carbonsäuren und Siliciumtetrachlorid führt nicht zum Ziel, da die intermediär gebildeten Acyloxysilane ebenfalls mit Siliciumtetrachlorid reagieren können, wobei die Säurechloride und Siliciumdioxid gebildet werden.^[161] Ebenso ist eine Substitution von Alkoxy-Substituenten durch Säuren nicht literaturbekannt.

Durch Umsetzung von bifunktionalen, organisch-modifizierten Siliciumalkoxiden in einer Reaktion, die an den Sol-Gel-Prozess angelehnt ist, erschließt sich eine neue Materialklasse – die der anorganisch-organischen Hybridpolymere. Diese Polymerart soll im nachfolgenden Kapitel vorgestellt werden.

3.2.3 Anorganisch-organische Hybridpolymere

Mit dem Oberbegriff Hybridmaterial werden Substanzen bezeichnet, die sowohl strukturelle Elemente von anorganischen Werkstoffen als auch von organischen Polymeren besitzen. Sie kombinieren damit auch die Eigenschaftsprofile typischer anorganischer Materialien wie eine hohe Härte, chemische und thermische Stabilität sowie Transparenz mit denen von typischen organischen Polymeren wie einfache Verarbeitung bei niedrigen Temperaturen und hohe mechanische Belastbarkeit und Flexibilität.^[26,162]

Es wird zwischen Hybridmaterialien der Klasse I und II unterschieden.^[163] Zur ersten Klasse gehören Hybride mit schwachen Bindungen, wie Van der Waals-Wechselwirkungen, ionischen Bindungen und Wasserstoffbrücken, zwischen der anorganischen und organischen Phase.^[163,164] Beispiele hierfür sind nicht-funktionalisierte anorganische Partikel, die in Polymere eingebettet sind, oder organische Farbstoffe in anorganischen Matrizen.^[26] Hybride mit starken kovalenten Bindungen zwischen den Phasen werden dagegen als Klasse II-Materialien eingestuft.^[163] Dazu gehören beispielsweise sequentiell aufgebaute anorganisch-organische Netzwerke ausgehend von organisch modifizierten Siliciumalkoxiden.^[165] Bei den Hybridmaterialien in der vorliegenden Arbeit handelt es sich ausschließlich um den Typ II. Diese werden auch als ORMOCER[®]e[‡] oder anorganisch-organische Hybridpolymere bezeichnet.

Die Precursoren für anorganisch-organische Hybridpolymere bestehen in der Regel aus drei Teilen: einer organisch vernetzbaren Gruppe, einer organischen Kette (auch Spacer genannt) und einer anorganisch vernetzbaren Einheit. Außerdem ist es möglich, eine Funktionalisierung, z. B. mit Phenylgruppen, Thiolen und Aminen, an die Spacereinheit anzubringen.^[24,26] Der schematische Aufbau möglicher Struktureinheiten für die Precursor-synthese ist in Abbildung 3.13 gezeigt.

Der Aufbau des anorganischen Netzwerks erfolgt über einen Sol-Gel-artigen Prozessschritt durch die Hydrolyse und Kondensation des Siliciumalkoxids, wobei Si-O-Si-Bindungen gebildet werden. Die Produkte dieses Schrittes werden als Harzsysteme bezeichnet. Anschließend erfolgt die Bildung des organischen Netzwerks durch Polymerisationsreaktionen (z. B. radikalische Kettenpolymerisation (vgl. Kapitel 3.2.4), welche durch thermische Energie, elektromagnetische Strahlung oder Redoxreaktionen induziert werden.^[24,26,162]

[‡] Eingetragene Marke der Fraunhofer-Gesellschaft für Angewandte Forschung e. V.

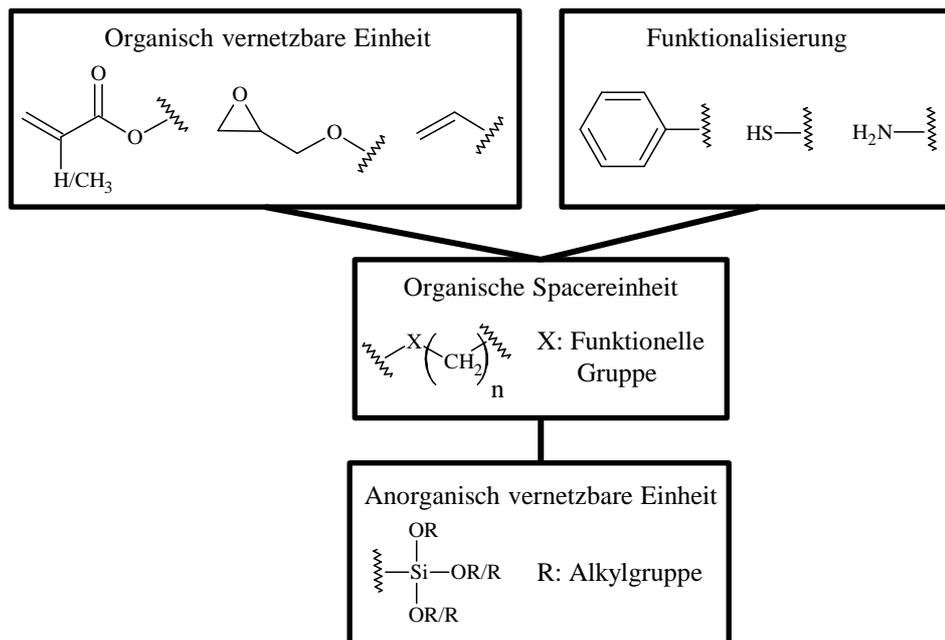


Abb. 3.13: Schematische Darstellung von Strukturelementen für die Precursor-Synthese zum Aufbau anorganisch-organischer Hybridpolymere. Wiedergabe nach Lit. [26] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

Die dabei entstehenden Produkte werden als anorganisch-organische Hybridpolymere bezeichnet. Da die Harzsysteme mit Licht ausgehärtet und die unbelichteten Bereiche durch ein geeignetes Lösungsmittel entfernt werden können, zeigen sie ein sogenanntes Negativ-Resist-Verhalten und sind somit auch für Strukturierungsmethoden wie 2PP (vgl. Kapitel 3.1.1) geeignet. Von Vorteil ist dabei auch, dass sie aufgrund ihres Aufbaus mehr als eine polymerisierbare Gruppe pro Molekül besitzen können.^[45,83]

Durch die Verwendung unterschiedlicher Arten von Vorstufen und die Variation der Zusammensetzung können zahlreiche Eigenschaften der Hybridpolymere wie beispielsweise Dichte, thermische Stabilität, Elastizitätsmodul (E-Modul) sowie dielektrische und optische Eigenschaften variiert werden.^[24,26]

Aufgrund ihrer hohen Variabilität finden Hybridpolymere vielfältige Anwendungen. Sie werden als kratzfeste Schichten,^[166,167] Anti-Schmutz-Schichten,^[168] Barrierschichten,^[169] Passivierungs- und Isolationsschichten,^[170] aber auch als Grundsubstanz für Zahnfüllungen^[23,24,171] eingesetzt. Außerdem sind sie für flexible Elektroniken und Optiken geeignet.^[24,26] Klassische Hybridpolymere weisen eine hohe Stabilität gegenüber Chemikalien und Lösungsmitteln auf,^[24,26] da die Si-C-Bindung äußerst stabil ist und als sehr unreaktiv angesehen werden kann^[152].

In ersten Tests wiesen diverse Vertreter der Hybridpolymere (OC-I,^[172] ORMOCOMP[®]^[25,173] bzw. einige Dentalmaterialien^[23,24,174]) eine zufriedenstellende bzw. gute Biokompatibilität auf, weshalb sie prinzipiell auch als Biomaterialien (vgl. Kap. 3.1.2) geeignet sein sollten.

Nachdem der Aufbau des anorganischen Netzwerks der Harz-Systeme bereits im vorangegangenen Kapitel (vgl. Kap. 3.2.2) erläutert wurde, soll abschließend die radikalische Kettenpolymerisation von (Meth)acrylaten beschrieben werden, da sich der Aufbau der organischen Netzwerkstruktur der Hybridpolymere in der vorliegenden Arbeit auf die Polymerisation dieser funktionellen Gruppe beschränken lässt.

3.2.4 Radikalische Kettenpolymerisation von (Meth)acrylaten

Die Polymerisation von (Meth)acrylaten gehört zu den Kettenwachstumsreaktionen oder Kettenpolymerisationen.^[175] Im Allgemeinen sind die Zwischenprodukte dieser Wachstumsreaktionen hochreaktiv und können sowohl in Form von Ionen als auch von Komplexverbindungen und Radikalen vorliegen.^[175,176] Die Kettenreaktion besteht aus verschiedenen Teilreaktionen: Start-, Wachstum-, Übertragungs- und Abbruchreaktion, bei denen die reaktiven Zwischenstufen zunächst gebildet werden, sich dann fortpflanzen und schließlich vernichtet werden.^[175] Für (Meth)acrylate verläuft die Kettenbildung als radikalische Polymerisation,^[175] weshalb diese nachfolgend näher betrachtet wird.

Für die Startreaktion, auch als Initiation bezeichnet, müssen zunächst reaktive Radikale gebildet werden. Dies kann zum Beispiel durch die Verwendung radikalliefernder Verbindungen, sogenannter Starter oder Initiatoren, realisiert werden, deren Atombindungen gezielt homolytisch gespalten werden können. Neben thermischen Startern wie beispielsweise 2,2'-Azo-di(isobutyronitril) (AIBN) oder Dibenzoylperoxid (DBPO), bei denen die Aktivierungsenergie für die Dissoziation der Bindung durch thermische Energie aufgebracht wird, gibt es auch Verbindungen, die durch die Einwirkung elektromagnetischer Strahlung in Radikale zerfallen. Zu diesen sogenannten Photoinitiatoren gehören unter anderem aromatische Ketone und Aldehyde sowie Azoverbindungen und Alkylhalogenide. Wird Licht derjenigen Wellenlänge eingestrahlt, die der Absorptionsbande des Photoinitiators entspricht,^[177] werden Elektronen durch Absorption auf ein höheres Energieniveau angehoben. Aus diesem angeregten Zustand heraus können sich Radikale bilden.^[175] In dieser Arbeit wurde ausschließlich der Photoinitiator Lucirin-TPO verwendet, welcher zu den Acylphosphinoxiden gehört^[178].

Lucirin-TPO zerfällt nach der Lichtabsorption in einer α -Spaltung (Norrish-Typ I Fragmentierung, vgl. Abb. 3.14) zu einem Benzoyl- und einem Phosphinoyl-Radikal,^[178,179] die beide die Polymerisation von (Meth)acrylaten initiieren können. Das Benzoylradikal ist jedoch stärker von einer Sauerstoffinhibierung betroffen und somit weniger effektiv.^[179]

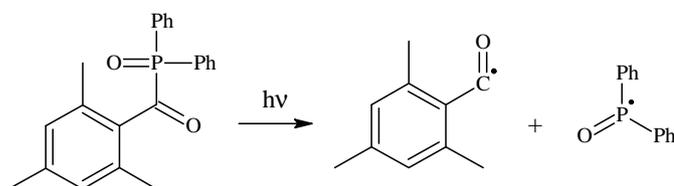


Abb. 3.14: Radikalischer Zerfall von Lucirin-TPO. Wiedergabe nach Lit [178] mit Genehmigung von John Wiley and Sons.

Nach der Bildung der Radikale können diese an die Doppelbindungen von Monomermolekülen addieren, diese Reaktion wird als Startreaktion (Initiation) bezeichnet. Durch Wiederholung (Propagation) dieser Additionsreaktion werden schließlich Makromoleküle gebildet.^[175] Initiation und Propagation sind für den Fall einer Methacrylat-Doppelbindung in Abbildung 3.15 dargestellt.

Sterische Effekte beeinflussen die Geschwindigkeit und Regioselektivität der Wachstumsreaktion. Dabei erfolgt die Addition fast immer von der Seite der geringsten sterischen Hinderung, also der Seite der Doppelbindung, die keinen Substituenten hat.^[175]

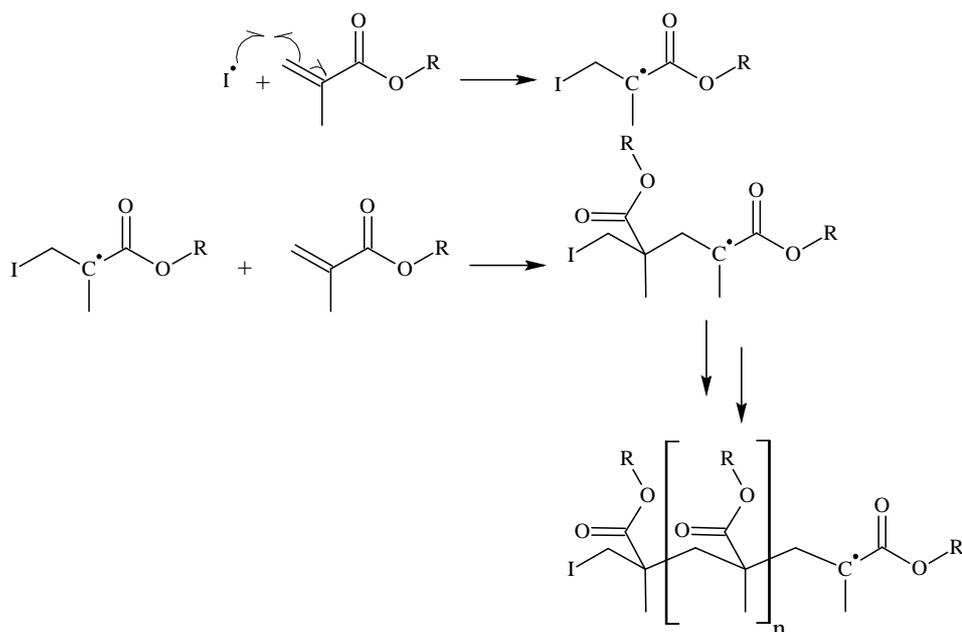


Abb. 3.15: Initiation durch ein Initiatorradikal (I^\cdot) und Propagation der radikalischen Polymerisation von Methacrylaten nach Ledwith^[176].

Während der Polymerisation kann es auch zu Übertragungsreaktionen kommen, wobei das Radikalzentrum des wachsenden Polymers auf ein anderes Molekül übergeht. Dadurch bricht die ursprüngliche Kette ab und das zuvor inaktive Molekül wird zum Startzentrum einer neuen Polymerkette.^[175]

Zum Abbruch der Kettenreaktion (Termination) kommt es dagegen durch gegenseitige Desaktivierung zweier Polymerradikale. Hierfür gibt es zwei Möglichkeiten. Bei der Kombination paaren sich zwei Radikalzentren unter Bildung einer kovalenten Bindung, bei der Disproportionierung wird ein Wasserstoffatom unter Bildung einer neuen Doppelbindung übertragen.^[175] Beide Abbruchreaktionen sind in Abbildung 3.16 gezeigt.

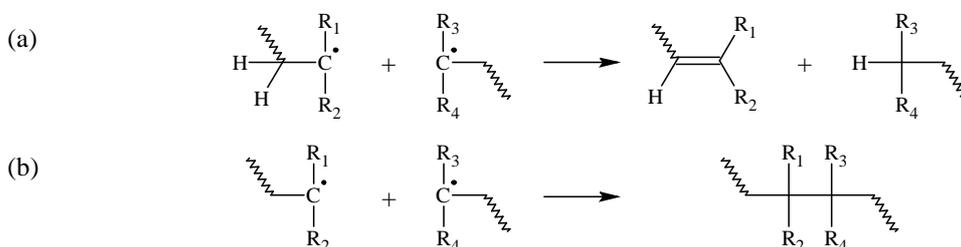


Abb. 3.16: Mögliche Terminationsschritte der radikalischen Polymerisation: (a) Disproportionierung und (b) Kombination.^[180]

Die Abbruchreaktionen an sich verlaufen sehr schnell. Es ist jedoch zunächst erforderlich, dass die beiden Reaktionspartner zueinander diffundieren. Ist die Diffusion langsamer als die eigentliche chemische Reaktion, handelt es sich um eine diffusionskontrollierte Abbruchreaktion.^[175]

Bei der Aushärtung von (Meth)acrylaten kann die Unterdrückung der Polymerisation durch Sauerstoff, auch Inhibierung genannt, problematisch sein. Sauerstoff wird dabei als Biradikal an die Kohlenstoffkette addiert, wodurch ein Peroxidradikal entsteht. Dieses ist so reaktionsträge, dass die weitere Polymerisation inhibiert wird.^[175,181-184] Die Reaktion mit Sauerstoff findet hauptsächlich an der Grenzfläche Luft zu Prepolymer statt, da die Sauerstoffkonzentration dort am höchsten ist.^[185] In der vorliegenden Arbeit wurden daher Belichtungen als Sandwich (Polymer zwischen zwei Deckgläsern) oder abgedeckt durch Polyethylenterephthalat (PET)-Folie durchgeführt, um den Polymer-Luft-Kontakt und damit die Sauerstoffdiffusion ins Polymer einzuschränken.

Die durch TPA induzierte Polymerisationsreaktion beginnt ebenfalls durch die Anregung des Starters. Die meisten kommerziell erhältlichen Photoinitiatoren weisen geringe TPA-Absorptionsquerschnitte auf, was einer ineffizienten Anregung entspricht.^[186] Um mit niedrigen Laserleistungen Mikrostrukturen herstellen zu können, wird daher die Entwicklung

optimierter Initiatoren für TPA-Anwendungen vorangetrieben. Bislang gibt es aber noch keine kommerziell erhältlichen Systeme. Für die vorliegende Arbeit wurde daher Lucirin-TPO verwendet. In der Arbeitsgruppe wurden zuvor bereits zufriedenstellende TPA-Strukturierungsergebnisse mit diesem Initiator erzielt. Dies ist vermutlich auf die hohe Polymerisations-Quantenausbeute von Lucirin-TPO^[187] zurückzuführen, die neben dem TPA-Absorptionsquerschnitt ein wichtiger Faktor für die Effizienz eines Photoinitiators im Hinblick auf seine Leistung bei der 2PP ist.^[188]

4. Ergebnisse und Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden basierend auf dem strukturellen Aufbau klassischer anorganisch-organischer Hybridpolymere neuartige partiell degradierbare Hybridpolymere synthetisiert, die potentiell für Anwendungen im biomedizinischen Bereich geeignet sind. Ausgehend von diesen Hybridpolymeren ist eine Vielzahl weiterer analog aufgebauter Systeme denkbar, deren Eigenschaften durch die Verwendung bestimmter Strukturelemente gezielt eingestellt werden können. Die nachfolgenden Kapitel beschreiben den Entwicklungsprozess, der zur Darstellung dieser partiell degradierbaren Hybridpolymere geführt hat, sowie deren Charakterisierung.

Zur Synthese von Harzsystemen als Vorstufe von partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymeren wurde der in Kapitel 3.2.3 beschriebene Aufbau klassischer Harzsysteme gezielt verändert, indem hydrolytisch labile Gruppen in die Precursoren integriert wurden. Nachfolgend sollen die entsprechenden Modifizierungen für die organisch vernetzbare Einheit, den organischen Spacer und die anorganisch vernetzbare Einheit im Einzelnen erläutert werden.

Als organisch vernetzbare Einheiten für klassische Harzsysteme werden häufig (Meth)acryl-, Styryl-, Epoxy- und Vinylgruppen verwendet.^[24] In der vorliegenden Arbeit wurde dieses Teilstück aus dem klassischen Aufbau übernommen und Methacrylatgruppen als polymerisierbare Funktion eingesetzt. Bei deren radikalischer Polymerisation (vgl. Kapitel 3.2.4) entsteht ein Poly(methacrylat)-Netzwerk, dessen Polymerrückgrad aus langen Kohlenwasserstoffketten besteht, welche per se nicht hydrolytisch zerlegt werden können. Lediglich die von diesen Ketten abzweigenden Ester in den Seitengruppen können in Verbindung mit Wasser gespalten werden, sofern sie nicht zu stark kinetisch oder sterisch gehindert sind. Es besteht folglich keine Möglichkeit, das organische Netzwerk hydrolytisch zu spalten, weshalb die für diese Arbeit hergestellten anorganisch-organischen Hybridpolymere als *partiell* degradierbar bezeichnet werden. Um langfristig zu vollständig degradierbaren Hybridpolymeren zu gelangen, müssen die Methacrylatgruppen durch andere organisch vernetzbare Strukturen ersetzt werden. Die Substitution der klassischen organisch vernetzbaren Einheiten war jedoch nicht Zielsetzung dieser Arbeit, die sich auf den Spacer und die anorganische Teilstruktur konzentrierte. Bei der Verwendung von Methacrylgruppen ist allerdings vorstellbar, dass Teile des Poly(methacrylat)-Netzwerks aus dem Polymervolumen ausgewaschen werden können, sofern sie ausreichend klein sind^[86] oder von Makrophagen

enzymatisch zersetzt werden. Daher wurde der Anteil der organisch vernetzbaren Gruppen in den für diese Arbeit synthetisierten Harzsystemen stark variiert, um so auch sehr geringe Methacrylatgehalte zu realisieren. Dadurch sollten bei deren Aushärtung nur kleine Polymereinheiten gebildet werden, sodass das Potential für eine vollständige Resorbierbarkeit dennoch gegeben ist und mitbetrachtet wird.

Bei konventionellen anorganisch-organischen Hybridpolymeren besteht der Spacer im einfachsten Fall aus einer Kohlenwasserstoffkette, die nicht hydrolytisch spaltbar ist und lediglich der Verknüpfung des organischen und anorganischen Teilstücks dient. Diese Verbindung wird durch eine C-Si-Bindung gebildet, welche äußerst stabil ist und als inert betrachtet werden kann.^[162] In der vorliegenden Arbeit wurden zur Modifizierung sowohl degradierbare Gruppen in Form von Estern als auch hydrophile Gruppen wie Ethylenglykoleinheiten in den Spacer integriert. Dadurch sollte eine schnelle Wasserdiffusion in das Polymervolumen und eine gute Aufnahme der Ionen im Medium gewährleistet werden, die für den hydrolytischen Abbau erforderlich und mit geschwindigkeitsbestimmend sind (vgl. Kap. 3.1.3). Um eine zusätzliche Abbaumöglichkeit zu schaffen, wurde die Anbindung an das Siliciumatom in Form einer Si-O-Bindung realisiert und somit eine zusätzliche Sollbruchstelle geschaffen.

Wie bereits beschrieben (vgl. Kap. 3.2.3) entsteht während der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen bei der Synthese klassischer Harzsysteme eine anorganische Oligomerstruktur. Diese netzwerkartige Struktur besitzt einen hohen Kondensationsgrad, weshalb sie durch Wasser nur unter drastischen Bedingungen gespalten werden kann. Um dennoch einen hydrolytischen Abbau dieser Teilstruktur zu ermöglichen, wurde beim Aufbau des anorganischen Netzwerks für die in dieser Arbeit hergestellten Harzsysteme lediglich eine partielle Hydrolyse und Kondensation angestrebt. Der Grad an Quervernetzung ist daher deutlich geringer und der Abbau sollte somit einfacher möglich sein. Außerdem liegen bei partiell kondensierten Netzwerken noch freie Silanolgruppen vor, wodurch das spätere Hybridpolymer polarer ist und besser Wasser aufnehmen kann, was wiederum einen beschleunigten Abbau erwarten lässt.

Durch die zuvor beschriebenen Modifizierungen des klassischen Aufbaus konnten somit Harzsysteme hergestellt werden, die sich mit der allgemeinen schematischen Darstellung in Abbildung 4.1 beschreiben lassen und die Vorstufen für die gewünschten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere sind.

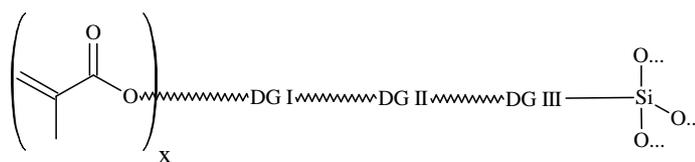


Abb. 4.1: Allgemeine schematische Darstellung der entwickelten anorganisch-organischen Harzsysteme. DG steht hierbei für eine degradierbare Gruppe.

Werden diese Harzsysteme mit Photoinitiatoren versetzt und die Formulierungen anschließend mit Licht geeigneter Wellenlänge bestrahlt, entstehen die additive organische Polymerstruktur und damit die gewünschten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere.

Durch Variation des C=C-Anteils, der Kettenlänge des Spacers und des anorganischen Anteils in den Harzsystemen können die Eigenschaften der entsprechenden Hybridpolymere gezielt modifiziert werden. Um dies zu demonstrieren wurde zunächst ein Grund-Harzsystem (GM-Harz) synthetisiert sowie drei weitere Harzsysteme mit Strukturvarianten (SV I-Harz bis SV III-Harz). Zur gezielten Einstellung bestimmter Materialeigenschaften sind auch Kombinationen der durchgeführten Variationen denkbar.

Im nachfolgenden Kapitel 4.1 wird zunächst die Synthese des Grund-Harzsystems beschrieben. In Kapitel 4.2 werden ausgehend von den dabei gewonnenen Erkenntnissen mögliche Veränderungen im strukturellen Aufbau vorgestellt, die zur Darstellung der Harzsysteme SV I-Harz bis SV III-Harz geführt haben. Die Eigenschaften aller hergestellten Harzsysteme und der entsprechenden Hybridpolymere werden abschließend in Kapitel 4.3 diskutiert.

4.1 Darstellung des Grundharzsystems

4.1.1 Synthese der photochemisch vernetzbaren, organischen Vorstufe Mono-2-(methacryloyloxy)-ethylbernsteinsäure-triethylenglykolester

Zur Darstellung eines Harzsystems als Vorstufe für das erste partiell degradierbare anorganisch-organische Hybridpolymer wurde zunächst eine organische Teilstruktur synthetisiert, um diese anschließend mit dem anorganischen Rückgrat zu verknüpfen. Diese Anbindung sollte erstmalig über eine O–Si-Bindung erfolgen, um eine Degradierbarkeit auch an dieser Stelle zu gewährleisten, da diese im Gegensatz zur C–Si-Bindung in klassischen Harzsystemen hydrolytisch gespalten werden kann. Als organische Verbindungen, die eine

kovalente Verknüpfung mit Silicium über ein Sauerstoffatom erlauben, kommen prinzipiell Alkohole und Carbonsäuren bzw. deren Derivate in Frage. Die Literatur bietet für die Darstellung von Alkoxysilanen vielfache Möglichkeiten (vgl. Kapitel 3.2.2), während die Realisierungswahrscheinlichkeit für ein Carboxysystem nur äußerst gering erscheint. Daher sollte die herzustellende organische Teilstruktur eine Alkoholfunktion für die Anbindung an Silicium enthalten.

Als Ausgangsverbindung wurde die kommerziell erhältliche 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure (MES) gewählt, weil diese bereits eine gewünschte organisch vernetzbare Einheit in Form der Methacrylatgruppe sowie hydrolytisch labile Estergruppen enthält. Da Säurechloride reaktiver als Carbonsäuren sind und leichter verestert werden können, wurde zunächst die von Kristensen *et al.*^[189] beschriebene Umsetzung mit Thionylchlorid (SOCl₂) durchgeführt, welche in Abbildung 4.2 gezeigt und in Anhang A, Abschnitt III.i näher erläutert ist.

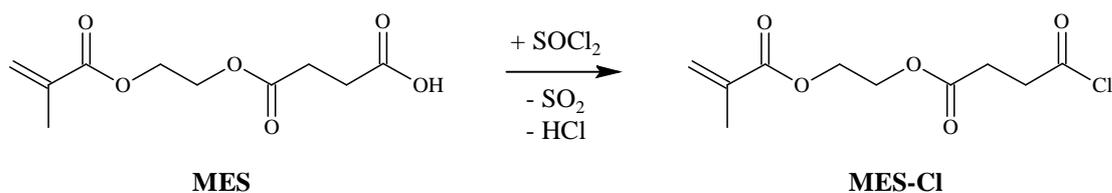


Abb. 4.2: Umsetzung von MES mit Thionylchlorid zu MES-Cl.

Bei der Synthese wurde im Vergleich zur Literaturvorschrift die Zugabereihenfolge von Säure und Thionylchlorid umgekehrt und ein geringerer Überschuss an Thionylchlorid verwendet. Dabei entstehen Chlorwasserstoff und Schwefeldioxid, welche gasförmig sind und sofort aus der Reaktionsmischung entweichen. Die resultierende Gleichgewichtsverschiebung auf die Produktseite liefert die benötigte Triebkraft und ermöglicht somit eine Durchführung innerhalb kurzer Zeit (1,5 h) bei milden Temperaturen (30 – 50 °C).

Die vollständige Umsetzung der Säure zum Säurechlorid kann mit Hilfe der NMR-Spektroskopie nachgewiesen werden. In Abbildung 4.3 sind die charakteristischen Signale aus den ¹H-NMR-Spektren von MES und MES-Cl zwischen 2,6 ppm und 3,3 ppm vergleichend aufgetragen.

Für MES-Cl ist eine deutliche Aufspaltung der Signale 1 und 2 zu erkennen, die den CH₂-Gruppen der Bernsteinsäureeinheit entsprechen. Im Edukt MES erscheinen die beiden CH₂-Gruppen dagegen aufgrund der ähnlichen chemischen Umgebung isochron. Weiterhin sind die Signale von MES-Cl Tieffeld-verschoben. Die Ursache dieser Tieffeldverschiebung liegt

darin, dass die Säurechloridgruppe einen stärkeren -I-Effekt auf die benachbarten CH₂-Gruppen ausübt als die Carbonsäuregruppe. Aus dem gleichen Grund sind auch die Signale der beiden CH₂-Gruppen 1 und 2 im ¹³C-NMR-Spektrum Tieffeld-verschoben. Das Signal der Carbonylgruppe im ¹³C-NMR-Spektrum hingegen wird im Vergleich von Säure (≈ 178 ppm) zu Säurechlorid (≈ 173 ppm) aufgrund der geringeren Elektronegativität von Cl Hochfeld-verschoben.

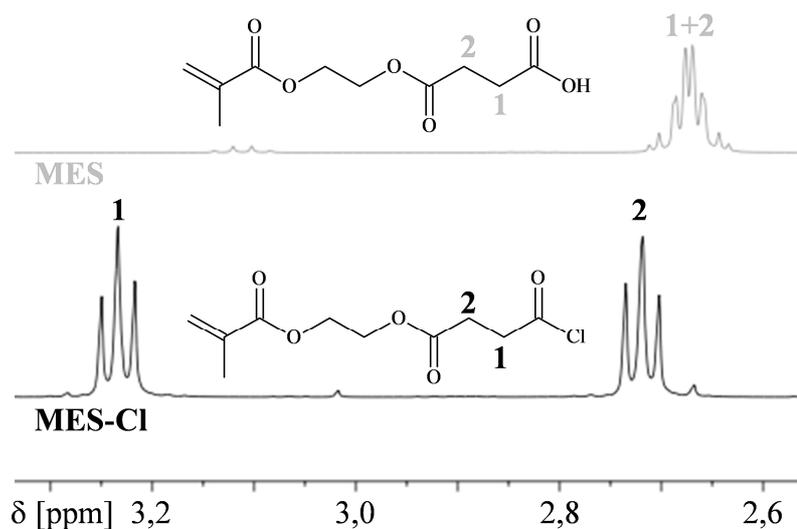


Abb. 4.3: Vergleich der charakteristischen Signale aus den ¹H-NMR-Spektren von MES und MES-Cl zwischen 2,6 ppm und 3,3 ppm.

Weitere Nachweise für die Darstellung der Zielverbindung finden sich in den Fourier Transform-Infrarot (FT-IR)- und μ -Raman-Spektren von MES-Cl, die in Abbildung 4.4 gezeigt sind.

Charakteristisch für das Säurechlorid sind die Schwingungsbanden für die C=O-Streckschwingung $\nu_{(C=O, \text{ Säurechlorid})}$ bei etwa 1795 cm⁻¹ beziehungsweise die C-Cl-Streckschwingung $\nu_{(C-Cl, \text{ Säurechlorid})}$ bei 710 cm⁻¹ im FT-IR- und μ -Raman-Spektrum. Für die Deformationsschwingung $\delta_{(C-Cl, \text{ Säurechlorid})}$ kann außerdem eine Schwingungsbande bei 435 cm⁻¹ im μ -Raman-Spektrum beobachtet werden. Das Fehlen der OH-Streckschwingung der Carbonsäure im FT-IR-Spektrum bei 3260 cm⁻¹ belegt, dass die Säure vollständig zum Säurechlorid umgesetzt wurde.

Um die gewünschte Alkoholfunktion zur Anbindung an das anorganische Rückgrat in den Precursor einzubringen, wurde das Säurechlorid in einem weiteren Schritt mit dem bifunktionalen Alkohol Triethylglykol (TEG) umgesetzt. Dabei wurde ein dreifacher Überschuss an

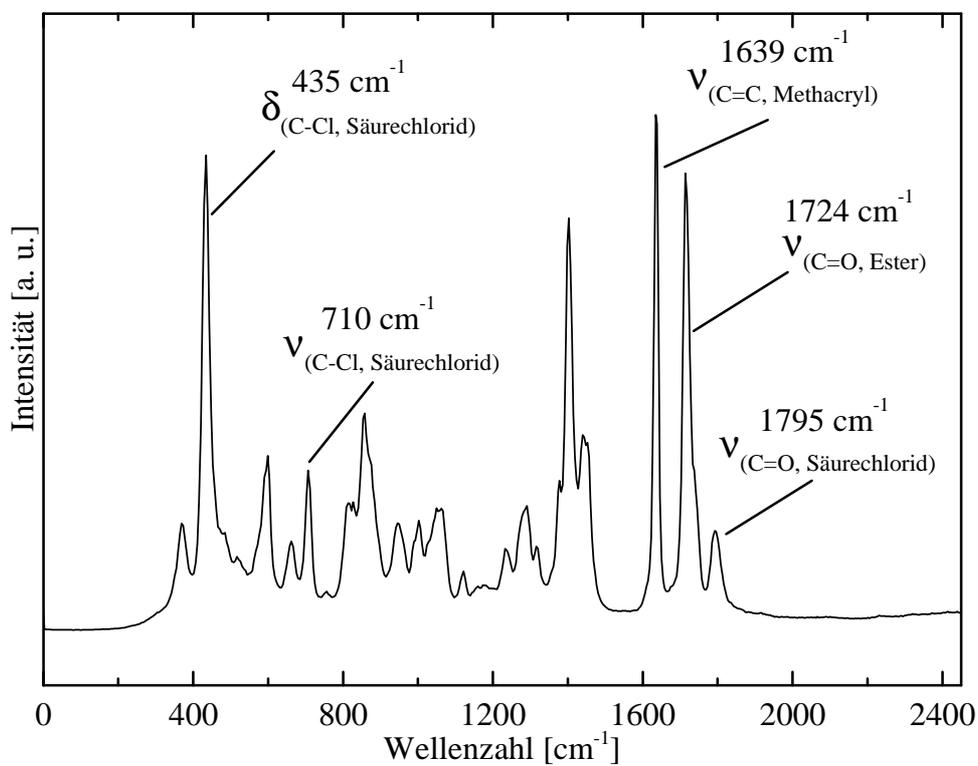
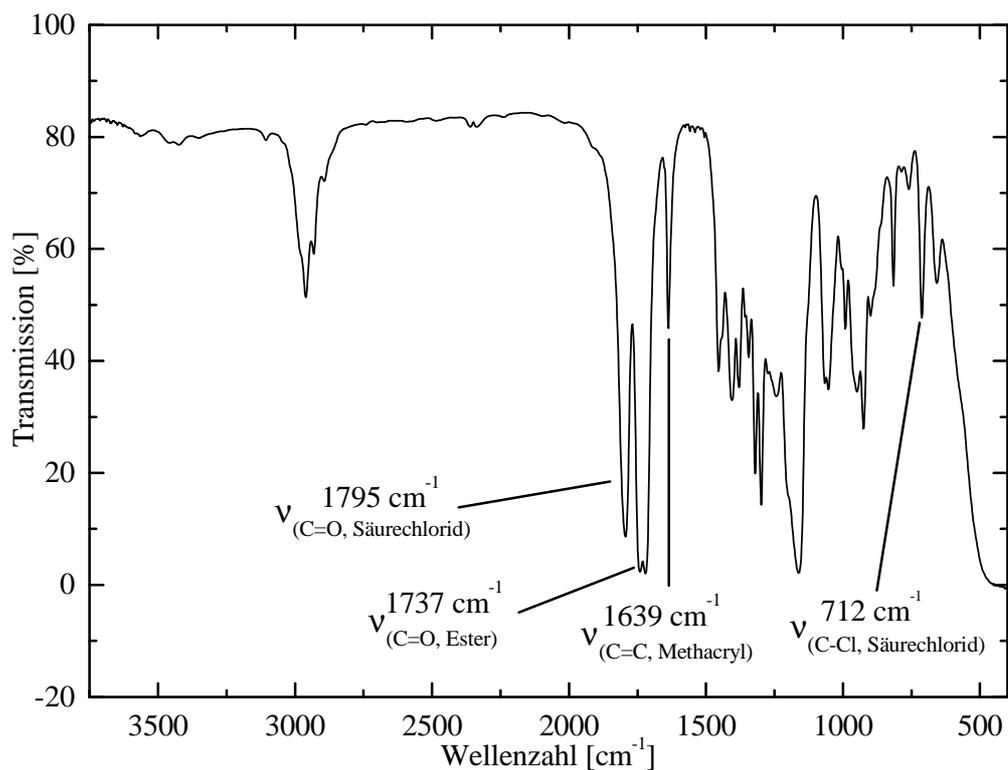


Abb. 4.4: Ausschnitte aus den FT-IR- und μ -Raman-Spektren von MES-Cl mit Zuordnung der charakteristischen Schwingungsbanden.

TEG gewählt, um zu erreichen, dass nur eine der beiden OH-Gruppen verestert wird, damit die zweite theoretisch für die Anbindung an ein Siliciumatom verbleibt. Weitere Vorteile dieser Umsetzung sind, dass bei der Veresterung eine zusätzliche degradierbare Gruppe in das Molekül integriert wird. Außerdem können die Sauerstoffatome der Diethylenglykoleinheiten Wasserstoffbrückenbindungen zu Wassermolekülen ausbilden. Durch die Integration dieser Einheiten in das Molekül lässt sich für die angestrebten Hybridpolymere aufgrund der polaren Gruppen eine gute Wasseraffinität und -aufnahme erwarten.^[190] Polyethylenglykol, das dem TEG strukturell sehr stark ähnelt, wird in der Literatur außerdem als gut biokompatibel^[191, 192] beschrieben, was im Hinblick auf die potentielle Anwendung der angestrebten Hybridpolymere im Bereich *Tissue Engineering* von Vorteil ist. Die Veresterung von MES-Cl und TEG (Anhang A, Abschnitt III.ii) ist in Abbildung 4.5 dargestellt. Die Reaktion erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Wiseman *et al.*^[193], welche die Umsetzung von Polyethylenglykolen mit Benzoylchlorid zur Anbringung einer Schutzgruppe beschreibt. Die darin aufgeführten Reaktionsbedingungen (24 h, 30 °C, Dichlormethan als Lösungsmittel) konnten auf die untenstehende Reaktion übertragen werden. Pyridin wird dabei als Base zugegeben, um den entstehenden Chlorwasserstoff zu Pyridiniumhydrochlorid zu neutralisieren, welches bei der Aufarbeitung abgetrennt werden kann.

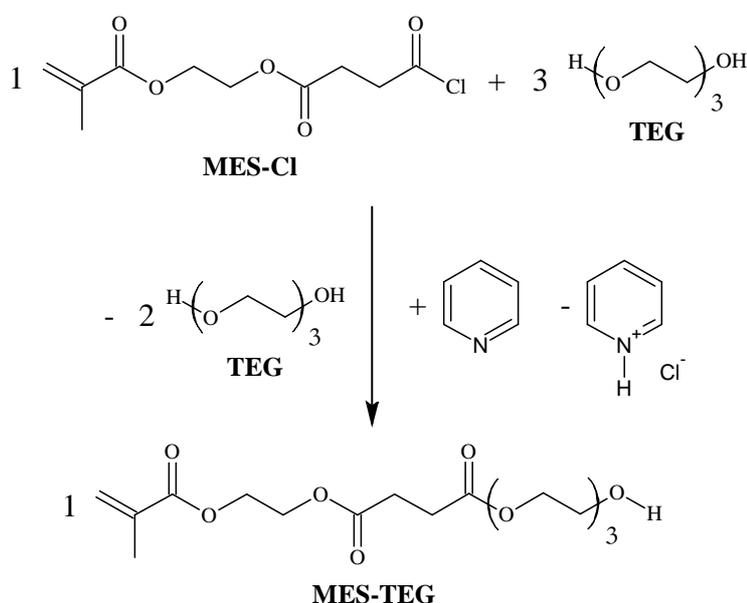


Abb. 4.5: Schematische Darstellung der Umsetzung von MES-Cl zu MES-TEG.

Die Vollständigkeit der Veresterung des Säurechlorids mit TEG zur Herstellung des Produkts 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylenglykolester (MES-TEG) wurde mittels ¹H- und ¹³C-NMR-Spektroskopie überprüft. Abbildung 4.6 zeigt Ausschnitte aus den

^1H -NMR-Spektren von MES-Cl, TEG und MES-TEG zwischen 2,5 ppm und 4,5 ppm im Vergleich.

Im Spektrum von MES-Cl sind wie zuvor beschrieben zwei deutlich getrennte Signale für die Protonen 1 und 2 zu erkennen, die nach der Reaktion jedoch aufgrund der ähnlichen chemischen Umgebung isochron zu 2,67 ppm verschoben sind, was einen guten Nachweis für die Veresterung darstellt. Die C-Atome dieser CH_2 -Gruppen sind in MES-TEG ebenfalls isochron und erzeugen ein Signal bei 28,92 ppm im ^{13}C -NMR-Spektrum. Die Protonen 3 liefern einen weiteren Nachweis für die vollständige Umsetzung. Durch den -M-Effekt der neu entstandenen Estergruppe werden sie von 3,74 ppm zu 4,25 ppm Tieffeld-verschoben.

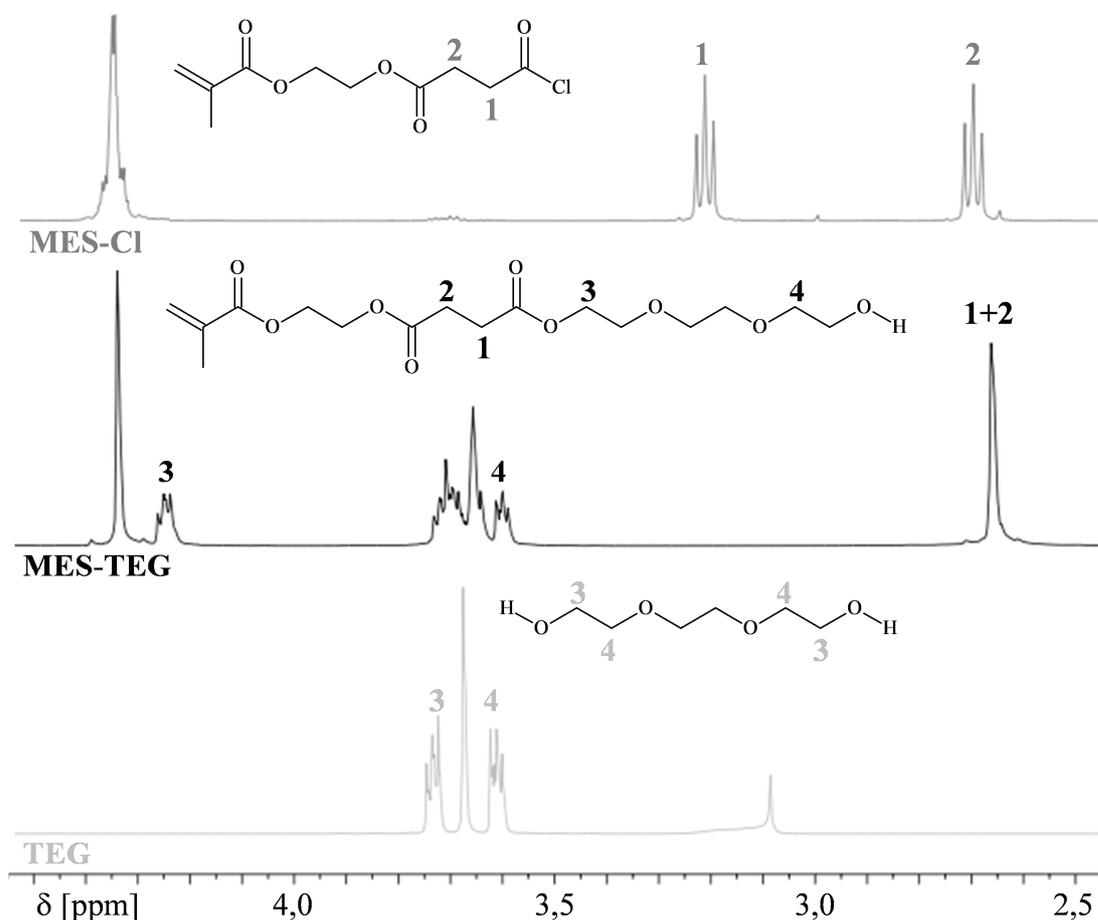


Abb. 4.6: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren von MES-Cl, TEG und MES-TEG zwischen 2,5 ppm und 4,5 ppm mit Zuordnung der charakteristischen Signale.

Anhand des Integrals der CH_2 -Gruppe 4 im ^1H -NMR-Spektrum von MES-TEG bei 3,61 ppm im Vergleich zu den übrigen Integralen zeigt sich auch, dass etwa 15 Mol-% des disubstituierten Nebenprodukts MES_2TEG enthalten sind (für eine detailliertere Beschreibung vgl. Anhang A, Abschnitt III.ii). Da dieses Nebenprodukt jedoch bei der nachfolgenden

Verwendung nicht von Nachteil ist, wurde das Rohprodukt nicht zusätzlich aufgereinigt. Der Anteil des Nebenprodukts muss jedoch bei der weiteren Umsetzung in der Stöchiometrie berücksichtigt werden.

Die charakteristischen Schwingungsbanden in den FT-IR- und μ -Raman-Spektren bestätigen die Umsetzung ebenfalls. In Abbildung 4.7 sind die Spektren von MES-Cl und MES-TEG im Vergleich dargestellt.

Im FT-IR-Spektrum von MES-TEG ist die OH-Streckschwingung, die durch die verbliebene Alkoholgruppe verursacht wird, bei etwa 3465 cm^{-1} zu beobachten. Die zuvor erwähnten charakteristischen Schwingungsbanden des Säurechlorids sind dagegen nach der Umsetzung zu MES-TEG weder im FT-IR- noch im μ -Raman-Spektrum zu erkennen, was ebenfalls für die vollständige Veresterung des Säurechlorids spricht.

Die kommerziell erhältliche Vorstufe MES konnte folglich in zwei Reaktionsschritten mit TEG verestert werden, um die organische Vorstufe MES-TEG herzustellen. Diese besitzt eine freie OH-Funktionalität, die für die Ausbildung einer Si-O-Bindung genutzt werden kann.

Zum Aufbau der anorganischen Teilstruktur und deren Anbindung an die organische Vorstufe sollte ausgehend von der kommerziell erhältlichen Verbindung Tetraethylorthosilicat (TEOS) zunächst eine partielle Hydrolyse und Kondensation in Anlehnung an den Sol-Gel-Prozess (vgl. Kapitel 3.2.2) durchgeführt werden. Anschließend sollten die verbliebenen Ethoxygruppen in einer Umesterungsreaktion durch den zuvor hergestellten Alkohol MES-TEG substituiert werden. Die partielle Hydrolyse und Kondensation von TEOS wird im nachfolgenden Kapitel 4.1.2 diskutiert, die Untersuchung der Umesterung ist in Kapitel 4.1.3 beschrieben.

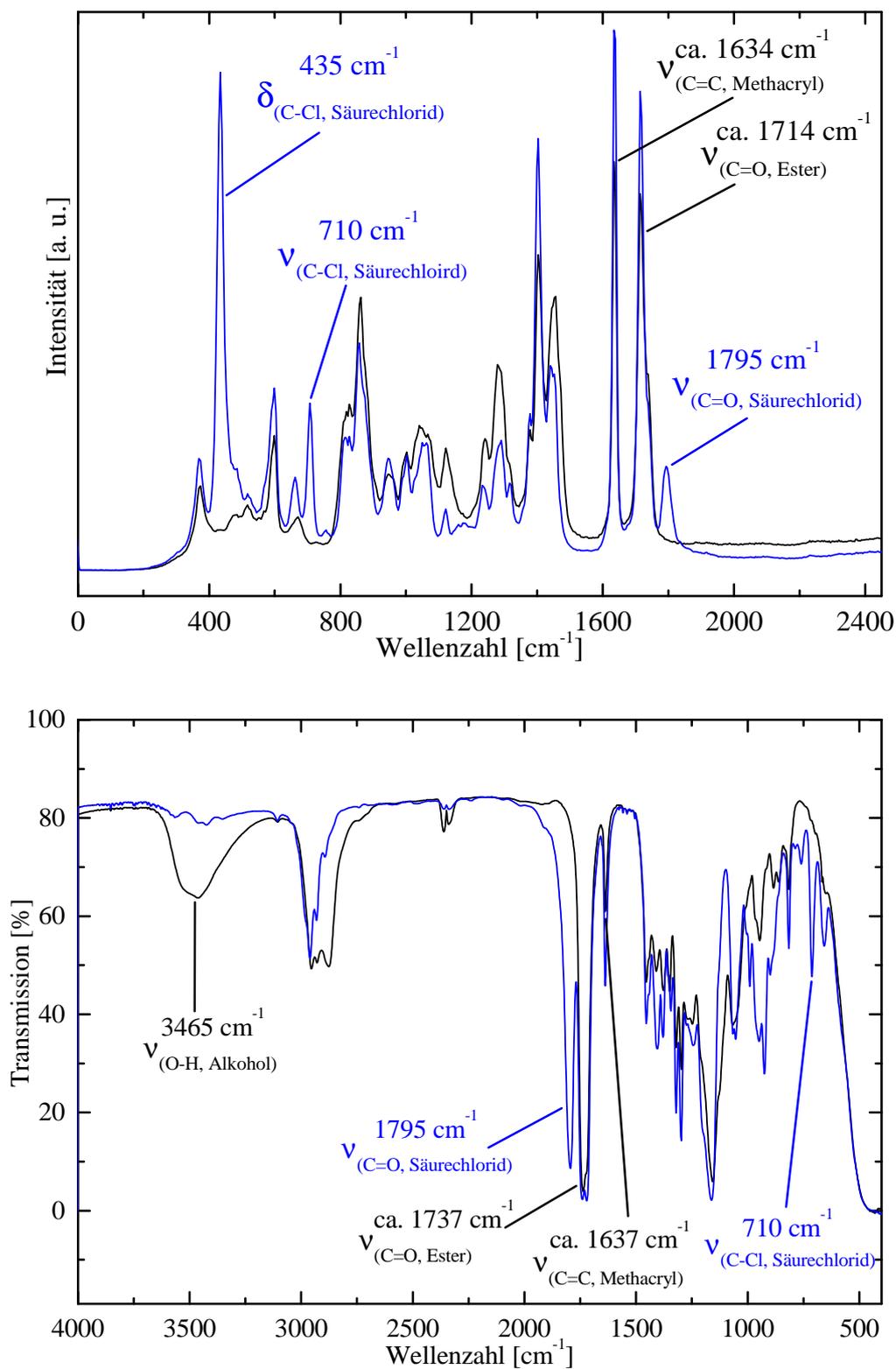


Abb. 4.7: Charakteristische Banden in den FT-IR- und μ -Raman-Spektren von MES-TEG (schwarz) im Vergleich zu MES-Cl (blau).

4.1.2 Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilicat

Zum Aufbau der anorganischen Teilstruktur sollte, wie in Abbildung 4.8 schematisch dargestellt, eine partielle Hydrolyse und Kondensation von TEOS zum Produkt pHK-TEOS durchgeführt werden.

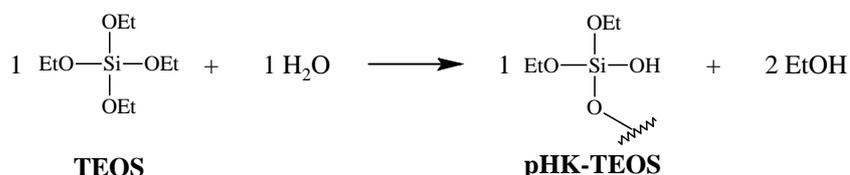


Abb. 4.8: Schematische Darstellung der partiellen Hydrolyse und Kondensation von TEOS.

Für diese Reaktion wurde Ethylacetat als Lösungsmittel verwendet, da es eine gewisse Wasserlöslichkeit aufweist und somit eine Einphasenreaktion erwarten lässt, bei der die Alkoxygruppen für das Wasser gut zugänglich sind. Häufig wird bei der Herstellung von Polysiloxanen Salzsäure als Katalysator verwendet. Bei den Synthesen für die vorliegende Arbeit wurden pro Mol TEOS zunächst vier Äquivalente Ethylacetat und 0,5 – 1,0 Äquivalente Wasser in Form von verdünnter Salzsäure verwendet, um ein stabiles System niederkondensierter Siloxanstrukturen herzustellen. Nach einigen Stunden bildete sich jedoch ein Niederschlag in den Reaktionsmischungen, der auf hochkondensierte, unlösliche Siloxanpezies hinweist. Diese können nicht wie angestrebt weiter in einer Umesterungsreaktion umgesetzt werden, weil sie kaum noch Ethoxygruppen besitzen, da diese während der Hydrolyse- und Kondensationsreaktionen zugunsten von Si–O–Si-Bindungen abgespalten wurden (vgl. Kap. 3.2.2, Abb. 3.5). Eine kovalente Anbindung der organischen Teilstruktur durch Substitution dieser Ethoxygruppen ist daher nicht mehr möglich. Die NMR-spektroskopische Analyse der Reaktionsmischung ergab außerdem, dass ein großer Teil des Edukts gar nicht umgesetzt wurde. Unter den gewählten Bedingungen konnte folglich keine Stabilisierung des Systems erreicht werden. Durch Erhöhung des Lösungsmittelanteils und Verwendung alternativer Katalysatoren in Form von Ammoniumfluorid, Bariumhydroxid oder Natriumhydroxid konnte der hohe Kondensationsgrad ebenfalls nicht vermieden werden.

Laut C. J. Brinker^[138,139] wirkt sich das Lösungsmittel über seine Polarität, das Dipolmoment und die Verfügbarkeit labiler Protonen sowohl auf das Hydrolyse- als auch auf das Kondensationsgleichgewicht des Sol-Gel-Prozesses aus (vgl. Kapitel 3.2.2). Daher wurde in nachfolgenden Versuchen Ethylacetat durch Ethanol substituiert. Dabei ist zu beachten, dass protische Lösungsmittel wie Ethanol die Hydrolyse im sauren Milieu begünstigen. Aus

diesem Grund wäre zunächst zu erwarten, dass die Substitution von Ethylacetat durch Ethanol keine Stabilisierung bewirkt. Bei pH-Werten oberhalb des isoelektrischen Punkts von Kieselsäure ($\text{pH} > 2$) verlangsamen protische Lösungsmittel jedoch die basenkatalysierte Kondensationsreaktion, was für eine Stabilisierung durch Ethanol spricht. Außerdem ist es nicht als Lösungsmittel allein, sondern auch als Hydrolyseprodukt von TEOS zu betrachten. Das Ausmaß der Rückveresterung hängt davon ab, wie groß der Anteil des Hydrolyseprodukts in der Reaktionsmischung ist.^[138,139] Wird dieses als Lösungsmittel verwendet und liegt somit in großem Überschuss vor, ist zu erwarten, dass mehr Rückveresterungsreaktionen ablaufen, was zu einer Stabilisierung der Reaktionsmischung und Einstellung eines Gleichgewichtszustands führen sollte. Außerdem beschleunigen protische Lösungsmittel bei pH-Werten oberhalb des isoelektrischen Punkts von Kieselsäure auch die Depolymerisation (vgl. Kap. 3.2.2),^[138,139] wodurch dieser Effekt noch weiter verstärkt wird.

Bei der Verwendung von vier Äquivalenten Ethanol als Lösungsmittel pro Mol Silan und verdünnter Salzsäure in verschiedenen Konzentrationen ($10^{-3} \text{ M} / 10^{-2} \text{ M} / 10^{-1} \text{ M} / 1 \text{ M}$) konnten bei der partiellen Hydrolyse und Kondensation von TEOS (pHK-TEOS-V1 bis V4) nach 24 h Reaktionszeit klare Lösungen erhalten werden (vgl. Anhang A, Abschnitt III.vii). Durch Integration der Signalfächen für die an Silicium gebundenen Ethoxygruppen bei etwa 3,85 ppm im ^1H -NMR-Spektrum kann bestimmt werden, wie viele der Ethoxygruppen in diesem Zeitraum hydrolysiert wurden. Die Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 weisen nach 24 h einen signifikanten Anteil an hydrolysiertem Edukt auf. In der Reaktionsmischung pHK-TEOS-V1 mit 10^{-3} molarer HCl sind dagegen noch fast alle Si-OEt-Gruppen vorhanden. Ferner wird für diese Reaktionsmischung kein Gleichgewichtszustand erreicht und nach 6 d bildet sich ein Niederschlag, der, wie erläutert, ebenfalls auf die Bildung hochkondensierter Siloxanspezies hindeutet. Dieser Ansatz wurde daher nicht weiter verfolgt. In den übrigen Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 wird über diesen Zeitraum hinweg keine Niederschlagsbildung beobachtet. Daher ist davon auszugehen, dass ein stabiler Gleichgewichtszustand für die Hydrolyse-Reaktion erreicht wird.

Um zu bestimmen, wann das Hydrolyse-Gleichgewicht erreicht war, wurden für die Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 ^1H -NMR-Untersuchungen in kürzeren Zeitabständen durchgeführt. Tabelle 4.1 bietet am Beispiel der Reaktionsmischung pHK-TEOS-V4 einen Überblick über den Anteil der noch vorhandenen Si-OEt-Gruppen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten der Hydrolysereaktion.

Tab. 4.1: Mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmter Anteil noch vorhandener Ethoxygruppen in der Reaktionsmischung pHK-TEOS-V4 über einen Zeitraum von 6 d.

Zeitpunkt	Anteil der Si-OEt-Gruppen [%]
t_0	57
3 h	50
6 h	48
9 h	43
24 h	47
6 d	46

Bereits nach dem Mischen der Komponenten zum Zeitpunkt t_0 hat sich das Hydrolyse-Gleichgewicht beinahe eingestellt und es sind nur noch 57 % der Si-OEt-Gruppen vorhanden. In den folgenden 3 h hydrolysieren weitere 7 %. Da sich dieser Wert anschließend nicht mehr signifikant verändert, kann geschlossen werden, dass ein Hydrolyse-Gleichgewicht erreicht ist, das über mehrere Tage stabil bleibt. Die Analyse für die beiden übrigen Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 und -V3 erfolgte analog. Auch in diesen Fällen ist das Hydrolyse-Gleichgewicht nach etwa 6 h Reaktionszeit erreicht und bleibt danach über den gesamten Untersuchungszeitraum von 6 d konstant.

Zur Bestimmung des Kondensationsgrades wurden $^{29}\text{Si-NMR}$ -Untersuchungen durchgeführt. Dazu wurden aus den Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 nach jeweils 6 h Reaktionszeit Proben entnommen und in Aceton- d^6 als NMR-Lösungsmittel ausgewertet. Von den verwendeten NMR-Röhrchen wurden zuvor Leermessungen aufgenommen, um Hintergrundsignale von den Probenspektren abziehen zu können. Ohne diese Korrektur wären die Integrale der verschiedenen Q-Gruppen zu stark verfälscht und eine zuverlässige Aussage nicht möglich.

Die Anteile der Q-Gruppen, sowie der daraus berechnete Kondensationsgrad K für die Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

Der Kondensationsgrad K wurde dabei nach folgender Formel F4.1 berechnet,

$$K = \frac{1 M^1 + 1 D^1 + 2 D^2 + 1 T^1 + 2 T^2 + 3 T^3 + 1 Q^1 + 2 Q^2 + 3 Q^3 + 4 Q^4}{1 (M^0 + M^1) + 2 (D^0 + D^1 + D^2) + 3 (T^0 + T^1 + T^2 + T^3) + 4 (Q^0 + Q^1 + Q^2 + Q^3 + Q^4)} \quad (\text{F4.1})$$

wobei bei der Hydrolyse und Kondensation von TEOS ausschließlich Q-Gruppen zu berücksichtigen sind.

Tab. 4.2: Verteilung der Q-Gruppen und daraus resultierende Variation des Kondensationsgrads für die partielle Hydrolyse/Kondensation von TEOS in Ethanol bei verschiedenen Katalysator-konzentrationen.

Reaktionsmischung	c(HCl) [mol/l]	Anteil an Q ⁰ -74,17 bis -81,88 ppm [%]	Anteil an Q ¹ -83,56 bis -90,41 ppm [%]	Anteil an Q ² -91,95 bis -96,41 ppm [%]	Anteil an Q ³ -101,26 bis -103,66 ppm [%]	K [%]
pHK-TEOS-V2	10 ⁻²	25	65	10	0	21
pHK-TEOS-V3	10 ⁻¹	1	56	40	3	36
pHK-TEOS-V4	1	0	35	55	10	44

Aus diesen Versuchsreihen geht hervor, dass sich der Kondensationsgrad über die Wahl der Salzsäurekonzentration beeinflussen lässt, wobei bei höheren Konzentrationen tendenziell mehr Kondensation auftritt. Dies ist vermutlich auf die Abhängigkeit der Hydrolyse^[148] und Kondensationsrate^[194] von der Katalysatorkonzentration zurückzuführen. Eine partielle Hydrolyse/Kondensation von TEOS in Ethanol ist folglich möglich. Für die Darstellung eines Harzsystems als Vorstufe für das erste partiell degradierbare anorganisch-organische Hybridpolymer sollte anschließend die Ankopplung der hergestellten photochemisch vernetzbaren, organischen Vorstufe MES-TEG (vgl. Kapitel 4.1.1) an das teilkondensierte anorganische Netzwerk realisiert werden. Die entsprechenden Untersuchungen werden im nachfolgenden Kapitel 4.1.3 beschrieben.

4.1.3 Untersuchung zur Darstellung des Grundharzsystems ausgehend von Tetraethylorthosilicat

Zur Verknüpfung der hergestellten organischen Teilstruktur MES-TEG mit dem anorganischen Netzwerk pHK-TEOS, sollten die restlichen Ethoxygruppen (vgl. Tab. 4.1) in einer Umesterungsreaktion durch MES-TEG substituiert werden. Das Reaktionsschema für diese Umsetzung ist in Abbildung 4.9 gezeigt.

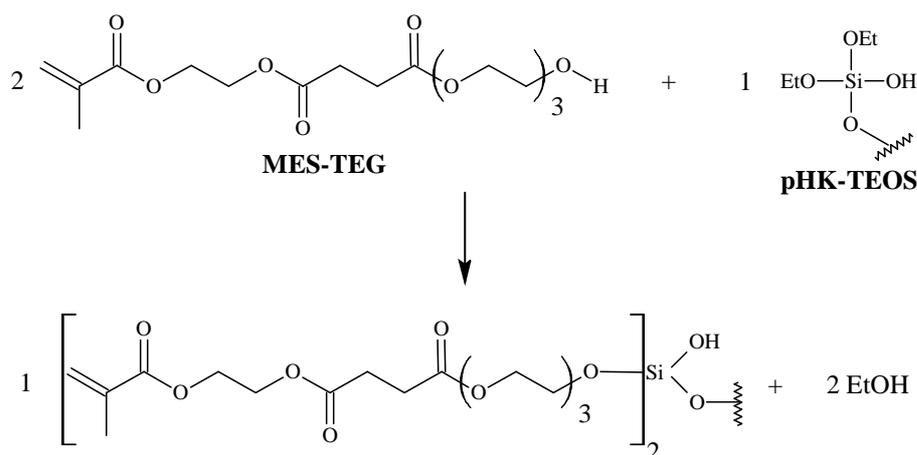


Abb. 4.9: Reaktionsschema zur geplanten Umsetzung von pHK-TEOS mit MES-TEG.

Bei der Umesterung von Alkoxysilanen handelt es sich um eine Gleichgewichtsreaktion, die nur abläuft, wenn der zu veresternde Alkohol einen hohen Siedepunkt hat und der abgehende Alkohol – beispielsweise destillativ – aus dem Gleichgewicht entfernt werden kann (vgl. Kap. 3.2.2).^[152,158] Daher werden solche Umsetzungen standardmäßig bei hohen Temperaturen durchgeführt.^[159,195-197] Bei den in dieser Arbeit verwendeten Systemen ist jedoch zu befürchten, dass es dabei zur thermisch induzierten Polymerisation der Methacrylatgruppen von MES-TEG kommt. Bei alternativen Synthesewegen werden in der Literatur auch basische und saure Katalysatoren eingesetzt.^[198-201] Der mögliche Einsatz von Säuren oder Basen ist im Hinblick auf das zuvor eingestellte Hydrolyse-Gleichgewicht von pHK-TEOS ebenfalls kritisch zu bewerten, da dieses durch die Veränderung des pH-Werts in der Reaktionsmischung beeinflusst wird, wie aus Tabelle 4.2 hervorgeht. Aus diesen Gründen mussten zunächst geeignete Reaktionsbedingungen für die Umesterung ermittelt werden. Um das Gleichgewicht auf die Produktseite zu verschieben, sollte der entstehende Ethanol *in situ* durch Destillation bei relativ milden Temperaturen (max. 80 °C) entfernt und die Reaktion zunächst ohne Verwendung eines Katalysators durchgeführt werden. Für orientierende Untersuchungen wurde TEOS statt pHK-TEOS und 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) anstelle von MES-TEG verwendet, da diese beiden Modellsysteme ein ähnliches chemisches Reaktionsverhalten erwarten lassen und kostengünstig kommerziell erhältlich sind.

Zunächst wurden vier Äquivalente HEMA pro Mol TEOS bei 80 °C unter Normaldruck für 24 h erhitzt (vgl. Anhang A, Abschnitt III.viii). Die anschließend durchgeführte Untersuchung mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ließ jedoch keinerlei Umsetzung erkennen. Bei Erhöhung der Temperatur auf 100 °C entstand ein Feststoff mit gelartiger Konsistenz, der nicht mehr in Lösung gebracht werden konnte. Dies deutet auf eine Polymerisation der Methacrylatgruppen

hin. Diese Annahme konnte aufgrund der Unlöslichkeit und Konsistenz der Verbindung nicht spektroskopisch überprüft werden. Reaktionen bei Temperaturen $> 80\text{ °C}$ wurden infolgedessen ausgeschlossen.

Stattdessen wurden Versuche zur Umesterung von TEOS durch HEMA bei vermindertem Druck und milderen Temperaturen durchgeführt (vgl. Anhang A, Abschnitt III.ix). Bereits bei 40 °C wurde aber ein Teil des TEOS durch Destillation aus dem Reaktionsgemisch entfernt. Der Rückstand wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht, lies jedoch keine Umsetzung erkennen. Daraufhin wurden verschiedene Katalysatoren wie Titan(IV)butoxid, Natriumethanolat, Siliciumtetrachlorid und Triphenylphosphin bei unterschiedlichen Temperaturen und vermindertem Druck getestet. Die Analysen der Reaktionsmischungen zeigten jedoch in allen Fällen, dass TEOS unter den gewählten Bedingungen aus dem Reaktionsgemisch entfernt wurde und/oder eine Umesterung nur in geringem Maße stattgefunden hatte.

Da auf diesem Weg eine Darstellung des Harzsystems nicht möglich war, wurde für die weiteren Untersuchungen mit Siliciumtetraacetat $\text{Si}(\text{OAc})_4$ eine reaktivere Ausgangsverbindung zur Darstellung der anorganischen Teilstruktur gewählt. Das nachfolgende Kapitel 4.1.4 beschreibt die möglichen Synthesewege zur Darstellung der Zielverbindung ausgehend von Siliciumtetraacetat.

4.1.4 Darstellung des Grundharzsystems auf Basis von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylenglykolester (MES-TEG)

4.1.4.1 Betrachtete Syntheserouten zur Darstellung des Grundharzsystems

Die Darstellung eines Harzsystems ausgehend von Siliciumtetraacetat hat im Gegensatz zu TEOS den Vorteil, dass laut Literatur Umesterungsreaktionen mit Alkoholen bei milden Reaktionsbedingungen und ohne Verwendung eines Katalysators möglich sind, die Produkte in signifikanten Ausbeuten ergeben.^[202,203] In Abbildung 4.10 sind schematisch drei verschiedene Synthesewege dargestellt, die prinzipiell alle zur Zielstruktur GM-Harz führen.

Es ist anzumerken, dass bei denjenigen Verbindungen, die durch Umesterungsreaktionen entstehen, Produktgemische mit unterschiedlichen Umesterungsgraden entstehen können. Für die Zielsetzung dieser Arbeit ist eine definierte Zusammensetzung jedoch nicht relevant und das Vorhandensein von Produktgemischen stört bei der weiteren Verwendung nicht. Um derartige

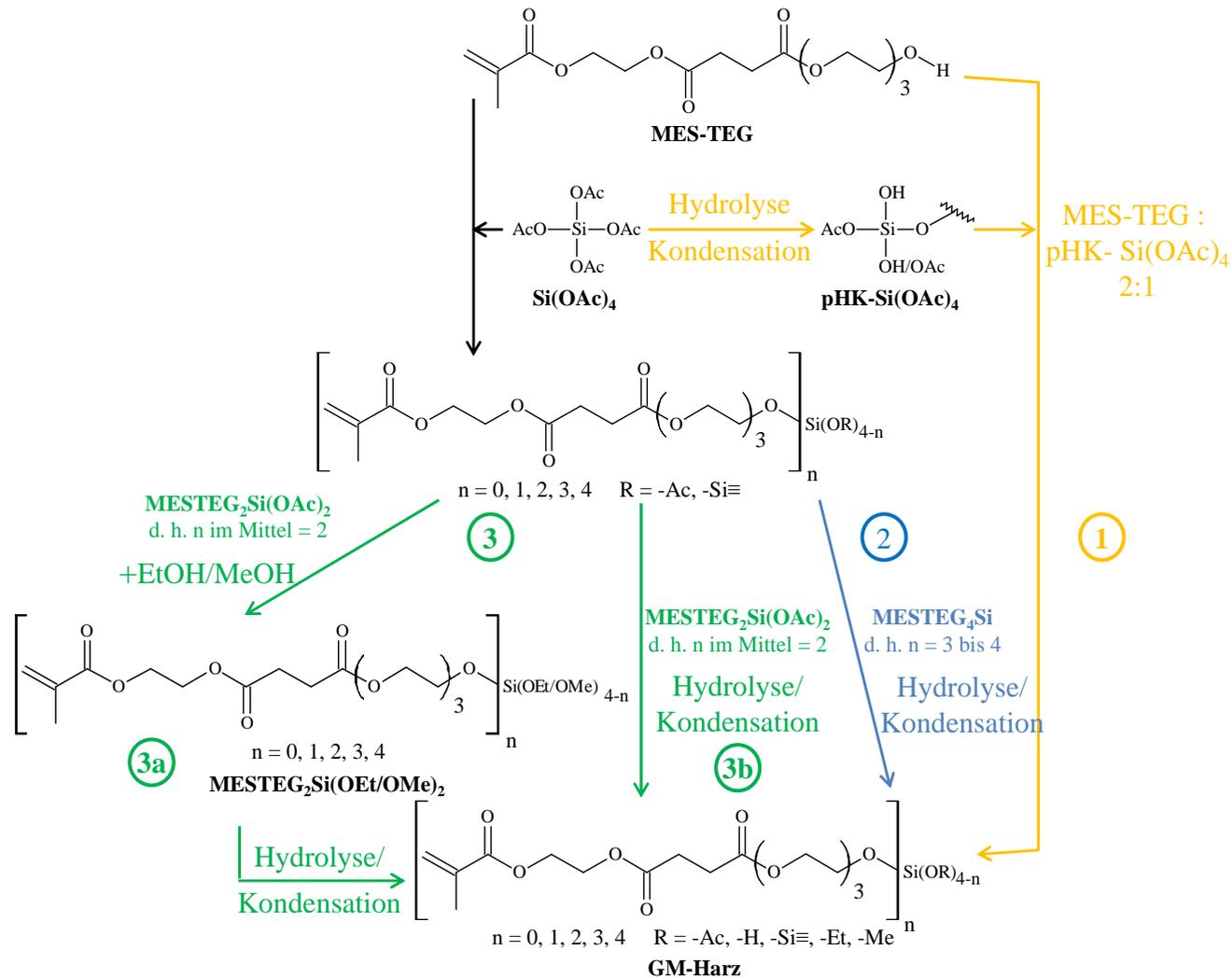


Abb. 4.10: Geplante Darstellung der Zielstruktur ausgehend von MES-TEG und Siliciumtetraacetat auf unterschiedlichen Synthesewegen. Weg 1 (gelb): Partielle Hydrolyse/Kondensation des Siliciumtetraacetats gefolgt von einer Umesterung. Weg 2 (blau): Vollständige Umesterung, gefolgt von einer partiellen Hydrolyse/Kondensation. Weg 3 (grün): Partielle bzw. vollständige Umesterung gefolgt von einer spezifischen Hydrolyse/Kondensation.

Gemische genauer zu analysieren oder sogar aufzutrennen, wäre außerdem ein sehr großer Aufwand notwendig, auf den aus diesen Gründen verzichtet werden kann.

Um die beste Methode zur Darstellung der Zielstruktur zu evaluieren, wurden diese Wege parallel zueinander untersucht. Zur Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen für die notwendigen Umesterungsreaktionen wurde aus den zuvor in Kapitel 4.1.3 genannten Gründen abermals HEMA als Modellsystem für MES-TEG verwendet. Nachfolgend werden die drei verschiedenen Synthesewege in den Kapiteln 4.1.4.2 bis 4.1.4.4 im Detail erläutert.

4.1.4.2 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 1

Entsprechend der geplanten Syntheseroute über TEOS (vgl. Kap. 4.1.2 und 4.1.3) sollte Siliciumtetraacetat auf Syntheseweg 1 (gelb, vgl. Abb. 4.10) zunächst partiell hydrolysiert und kondensiert werden. Anschließend sollten die restlichen Acetoxygruppen in einer Umesterungsreaktion durch die OH-Gruppen der organischen Vorstufe MES-TEG substituiert werden, um so zum Grundharzsystem (GM-Harz) zu gelangen. Im Gegensatz zu TEOS ist die Löslichkeit von Siliciumtetraacetat in organischen Lösungsmitteln jedoch sehr schlecht, sodass ein großer Überschuss an Lösungsmittel benötigt wird. Außerdem kommen Alkohole als Lösungsmittel nicht in Frage, da diese mit $\text{Si}(\text{OAc})_4$ ebenfalls eine Umesterungsreaktion eingehen würden, wodurch Einbußen bei der Ausbeute zu befürchten sind. Von den untersuchten Lösungsmitteln Ethylacetat, Aceton, THF und konzentrierte Essigsäure ist die Löslichkeit in Essigsäure am besten. Bei Zugabe von Wasser zur Hydrolyse von $\text{Si}(\text{OAc})_4$ wird die Lösung jedoch sofort trüb (vgl. Anhang A, Abschnitt III,xviii), was auf die Bildung hochkondensierter Siloxanverbindungen hinweist (vgl. Kap. 4.1.2). Diese sind, wie bereits erläutert, aufgrund der fehlenden Acetoxygruppen nicht für die weitere Umsetzung zu einem Harzsystem geeignet. Als mögliche Alternative zu Tetraacetoxysilan wurde der Einsatz von Ethyltriacetoxysilan $\text{EtSi}(\text{OAc})_3$ im Rahmen von Syntheseweg 1 untersucht. Relevante Ergebnisse aus diesen Untersuchungen werden in Kapitel 4.2.3 diskutiert.

Für Syntheseweg 1 bleibt abschließend festzuhalten, dass die mangelnde Löslichkeit von Siliciumtetraacetat in organischen Lösungsmitteln und die hohe Reaktivität gegenüber Wasser zu Problemen bei der partiellen Hydrolyse/Kondensation der Verbindung führen. Im Weiteren werden daher die Synthesewege 2 und 3 zur Darstellung der Zielverbindung erläutert.

4.1.4.3 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 2

Zur Realisierung von Syntheseweg 2 (blau, vgl. Abb. 4.10) sollten zunächst alle Acetoxygruppen in Siliciumtetraacetat durch die OH-Gruppen der organischen Vorstufe MES-TEG substituiert werden. Das dabei entstehende Produktgemisch sollte anschließend hydrolysiert und kondensiert werden.

Zur Ermittlung geeigneter Reaktionsbedingungen für die Umesterungsreaktion wurde wiederum HEMA als Modellsystem für MES-TEG gewählt. In Anlehnung an eine Vorschrift von Kopylov *et al.*^[202] wurden dabei zunächst vier Äquivalente HEMA mit einem Äquivalent Siliciumtetraacetat für 3 h bei 80 °C unter Rückfluss zur Reaktion gebracht. Die Umsetzung kann durch das Signal der neu entstandenen $\underline{CH}_2\text{OSi}$ -Gruppe bei etwa 4,0 ppm im ^1H -NMR-Spektrum nachgewiesen werden, das aufgrund des -M-Effekts des Siliciums im Vergleich zur $\underline{CH}_2\text{OH}$ -Gruppe im Edukt Tieffeld-verschoben ist. Die aus den Integralen berechnete prozentuale Umsetzung beträgt 85 %.

Bei längeren Reaktionszeiten tritt durch Veresterung von HEMA und Essigsäure, die während der Reaktion freigesetzt wird, die Bildung des Nebenprodukts Acetoxyethylmethacrylat ein, wie durch ^1H -NMR-Untersuchungen nachgewiesen werden kann. Daher wurde die Reaktionszeit für die Umesterungsreaktionen im Rahmen dieser Arbeit auf 3 h begrenzt. Bei der Verwendung eines Überschusses an HEMA konnte die Ausbeute nicht gesteigert werden. Dagegen führte die *in-situ* Entfernung der entstandenen Essigsäure unter vermindertem Druck (60 mbar) zu einer Steigerung des Reaktionsumsatzes auf ca. 95 % (vgl. Anhang A, Abschnitt III.x). Das entsprechende Produkt wird im Folgenden als HEMA₄Si bezeichnet.

Diese Reaktionsbedingungen wurden auf die Umsetzung von Siliciumtetraacetat mit MES-TEG übertragen. Jedoch kam es bedingt durch die hohe Temperatur von 80 °C während der Reaktion oftmals zur Vergelung. Die Reaktionsmischung wurde dabei immer ausgehend vom Kolbenboden fest, während sie an der Oberfläche zunächst noch flüssig war. Dies ist ein Hinweis auf eine anteilige Polymerisation der Methacrylatgruppen und damit auf deren fehlende Stabilisierung aufgrund der fehlenden Inhibierung durch Sauerstoff. Folglich wurden verschiedene Maßnahmen ergriffen, um dies zu vermeiden und eine bessere Sauerstoffzufuhr zu gewährleisten. Zum einen wurde MES-TEG vor der Verwendung unter Rühren in Flaschen aus Polyethylen (PE) gelagert, da diese eine höhere Sauerstoffdurchlässigkeit aufweisen als die zuvor verwendeten Glasflaschen. Durch das Rühren wird für einen gleichmäßigen Kontakt des Materials mit der Luft in der Flasche gesorgt. Außerdem wurde die Verbindung durch Zugabe von 0,2 Gew.-% des Inhibitors Hydrochinonmethylether stabilisiert. Des

Weiteren wurde bei der Umesterung eine niedrigere Temperatur gewählt, um die thermische Initiation der Polymerisation zu vermeiden. Zum Ausgleich wurde der Druck noch weiter erniedrigt, damit die Essigsäure weiterhin *in-situ* entfernt werden konnte. Fortan wurde die Synthese, wie in Anhang A Abschnitt III.xi beschrieben, bei 50 °C und 15 mbar durchgeführt. Durch diese Maßnahmen konnte eine Gelierung vermieden werden. Bei der Verwendung von MES-TEG entsteht ein Produktgemisch mit unterschiedlichem Umesterungsgrad und durchschnittlich drei bis vier organischen Substituenten pro Siliciumatom, welches nachfolgend vereinfachend als MES-TEG₄Si bezeichnet wird. Im Fall von $n = 3$ wurden bereits einige Si-O-Si-Bindungen durch Kondensation gebildet, deren Anteil jedoch sehr gering ist. Zur Darstellung des Grundharzsystems erfolgte weiterhin eine weitere Hydrolyse und Kondensation. Für diese Reaktion sollte zur *in-situ*-Verfolgung der Hydrolyse mittels ¹H-NMR-Spektroskopie ein Lösungsmittel verwendet werden, das mischbar mit Wasser ist und dessen Protonen-Signale die des betrachteten Systems nicht überlagern. Unter diesen Aspekten erschien THF als geeignet. Die partielle Hydrolyse/Kondensation von MESTEG₄Si in vier Äquivalenten THF mit einem Äquivalent Wasser in Form einer 10⁻¹ M Salzsäurelösung ist in Anhang A, Abschnitt III.xi beschrieben. Abbildung 4.11 zeigt Ausschnitte aus den ¹H-NMR-Spektren der Reaktionsmischung zu unterschiedlichen Zeitpunkten. Da die Si-O-Bindung während der Hydrolyse gespalten wird, nimmt das Integral für die CH₂OSi-Gruppe bei 3,87 – 4,07 ppm zunächst ab und bleibt dann während des untersuchten Zeitraums von 6 d auf einem konstanten Wert. Daraus kann geschlossen werden, dass die Reaktion nach 24 h beendet ist und ein Gleichgewichtszustand erreicht wurde, wobei 43 % aller Alkoxygruppen hydrolysiert wurden. Die Darstellung des Grundharzsystems (GM-Harz) ist folglich prinzipiell auf Syntheseweg 2 möglich. Der freigesetzte Alkohol MES-TEG verbleibt jedoch zu einem entsprechenden Anteil als Nebenprodukt im Produktgemisch und es ist davon auszugehen, dass eine Abtrennung nur unter großem Aufwand zu realisieren ist. Bei der Destillation des Produktgemischs könnten beispielsweise hochkondensierte Siloxan-spezies gebildet werden, da die Bildung von Si-O-Si-Bindungen durch Entfernung von Wasser aus dem Reaktionsgemisch und durch die erhöhte Temperatur begünstigt wäre. In nachfolgenden Arbeiten könnte dieser dennoch interessante Ansatz näher untersucht werden. Aufgrund des hohen Optimierungsbedarfs wurde in der vorliegenden Arbeit dagegen zunächst der dritte Syntheseweg näher betrachtet.

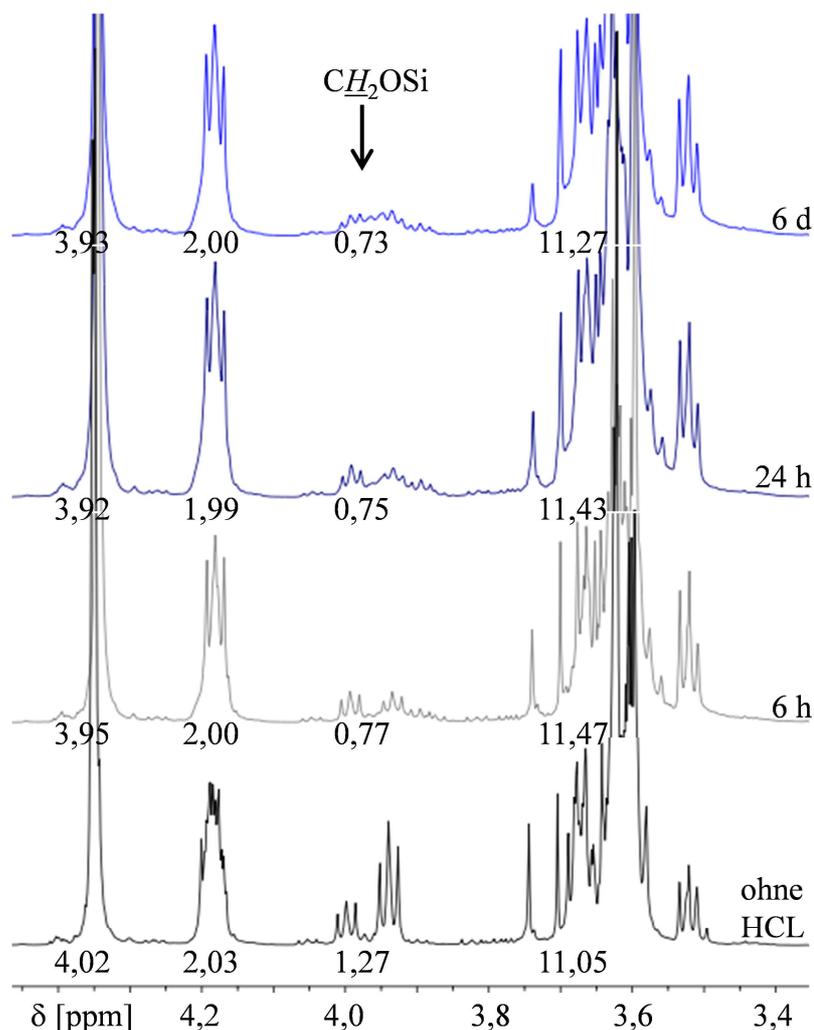


Abb. 4.11: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren zwischen 3,4 ppm und 4,4 ppm für die partielle Hydrolyse/Kondensation von MESTEG_4Si in THF mit 10^{-1} M HCl über einen Zeitraum von 6 d.

4.1.4.4 Untersuchungen zur Darstellung des Grundharzsystems auf Syntheseweg 3

Mit Syntheseweg 3 (grün, vgl. Abb. 4.10) werden zwei weitere Varianten hin zum Grundharzsystem untersucht. In beiden Fällen sollte in einer Umesterungsreaktion zunächst durchschnittlich die Hälfte der Acetoxygruppen an Siliciumtetraacetat durch die OH-Gruppen der organischen Vorstufe MES-TEG substituiert werden (d. h. $n = 2$). Danach könnten die OAc-Gruppen der entstehenden Zwischenstufe mit zwei Äquivalenten Ethanol weiter zu $(\text{MESTEG})_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ umgeestert werden, um nach anschließender selektiver Hydrolyse der kurzkettigeren Ethoxygruppen das gewünschte GM-Harz zu erhalten (Variante 3a). Andererseits ist auch denkbar, dass die verbliebenen Acetoxygruppen der Zwischenstufe selektiv hydrolysiert und kondensiert werden, um so die Zielstruktur zu realisieren (Variante 3b).

Zur Evaluierung des Synthesewegs wurde wiederum HEMA als Modellsystem verwendet. Für die Umsetzung von zwei Äquivalenten HEMA mit Siliciumtetraacetat wurden die in Kapitel 4.1.4.3 für Syntheseweg 2 beschriebenen Bedingungen (3 h, 50 °C, 15 mbar) angewendet. Der Nachweis der Umsetzung erfolgte wiederum über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand des Signals der neu entstandenen $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$ -Gruppe bei 3,95 – 4,15 ppm. Wunschgemäß resultiert ein Produktgemisch mit durchschnittlich zwei Alkoxy- und zwei Acetoxygruppen pro Siliciumatom, welches als $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ bezeichnet wird.

Für die Variante 3a ist die weitere Umsetzung dieses Produktgemischs mit zwei Äquivalenten Ethanol nötig. Diese kann nicht bei vermindertem Druck durchgeführt werden, da Ethanol destillativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt würde. Daher wurde die Reaktion, wie in Anhang A, Abschnitt III.xii(a) erläutert, bei 80 °C unter Rückfluss durchgeführt. Das Signal der Ethoxy-Protonen ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSi}$) erscheint im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum bei 3,80 – 3,95 ppm, woran die gewünschte Umsetzung nachvollzogen werden kann. Das entstehende Produktgemisch $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ weist im Mittel die geplanten zwei kurz- und zwei langkettigen Alkoxygruppen pro Siliciumatom auf. Den anschließenden Hydrolyse- und Kondensationsuntersuchungen liegen folgende Überlegungen zugrunde. Die Hydrolyse von Alkoxysilanen verläuft im sauren Milieu über Inversion am Si-Atom. Unter basischen Bedingungen wird alternativ auch die Bildung einer pentakoordinierten Zwischenstufe diskutiert (vgl. Kapitel 3.2.2). In beiden Fällen werden die Substituenten am Silicium während der Reaktion eng zusammen geschoben. Da die sterische Hinderung am Siliciumatom bei kurzkettingen und somit kleineren Alkoxygruppen (d. h. Si-OEt) weniger stark ausgeprägt ist als bei längerkettingen und somit sterisch anspruchsvolleren wie HEMA-Si, ist anzunehmen, dass erstere schneller hydrolysiert werden.^[138,142] Daher sollte eine selektive Hydrolyse der vergleichsweise kleineren Ethoxygruppen möglich sein.

Für die Hydrolyse und Kondensation des Produktgemischs $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OEt})_2$ wurde aus den erwähnten Gründen (vgl. Syntheseweg 2, Kap. 4.1.4.3) THF als Lösungsmittel gewählt. Die Reaktionsdurchführung mit 10^{-1} molarer Salzsäurelösung ist in Anhang A, Abschnitt III.xii(a) erläutert. Abbildung 4.12 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Reaktionsgemischs nach 24 h im Vergleich zum Spektrum vor der Hydrolyse.

Der Hydrolysegrad der unterschiedlichen Alkoxygruppen kann anhand der Integrale bei 4,18 – 4,36 ppm ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$) bzw. bei 1,15 – 1,30 ppm ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSi}$) nachvollzogen werden. Nach 24 h ist die Signalfläche bei 4,18 – 4,36 ppm um fast 50 % geringer als in der Ausgangsverbindung, was bedeutet, dass rund die Hälfte aller längerkettingen Alkoxygruppen

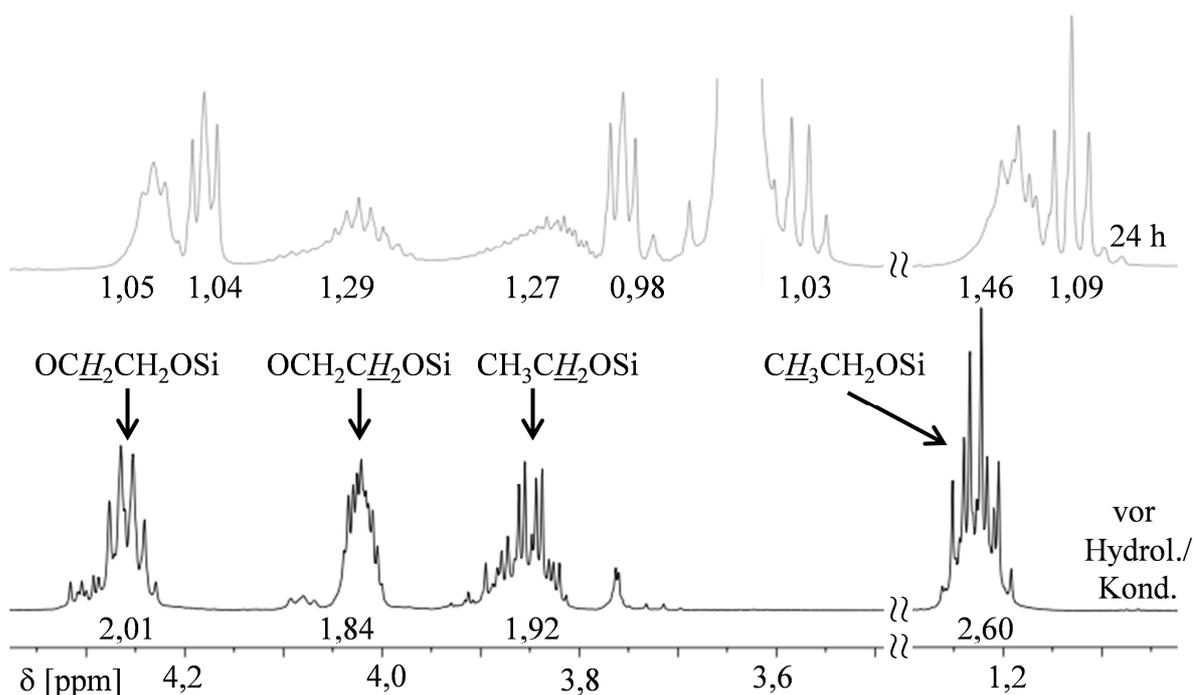


Abb. 4.12: Ausschnitte um 1,2 ppm und im Bereich von 3,6 ppm bis 4,4 ppm aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren des Produktgemischs $\text{HEMA}_2\text{SiOEt}_2$ vor bzw. nach der Hydrolyse/Kondensation nach 24 h.

unter Freisetzung von HEMA hydrolysiert wurde. Die Abnahme des Integrals des $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSi}$ -Signals bei 1,15 – 1,30 ppm veranschaulicht dagegen die Hydrolyse der Ethoxygruppen. Diese beträgt nach 24 h etwa 45 % des Ausgangswerts. Eine selektive Hydrolyse der Ethoxygruppen ist folglich unter diesen Bedingungen nicht möglich, da die länger-kettigen Alkoxygruppen gleichermaßen bei der Hydrolyse abgespalten werden. Bei einer geringeren Hydrolysegeschwindigkeit wäre jedoch eine größere Selektivität zwischen den unterschiedlichen Alkoxygruppen denkbar, weshalb dies nachfolgend auf Grundlage der Ergebnisse von R. Aelion *et al.* ^[148] untersucht wurde.

R. Aelion *et al.* beobachteten, dass die Hydrolyserate von TEOS mit abnehmender Katalysatorkonzentration verlangsamt wird. ^[148] Daher wurde 10^{-2} molare Salzsäurelösung unter ansonsten gleichen Reaktionsbedingungen (vgl. Anhang A, Abschnitt III.xii(a)) verwendet. Die durchgeführte Analyse mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ergab jedoch, dass weiterhin kurz- und langkettige Alkoxygruppen unselektiv durch Wasser hydrolysiert werden.

Die Autoren beschreiben weiterhin, dass schwächere Säuren die Hydrolyserate ebenfalls verlangsamen. ^[148] Daher wurde die Salzsäurelösung im Anschluss durch eine 1 molare Essigsäurelösung (Anhang A, Abschnitt III.xii(a)) ersetzt. Jedoch konnte nach 24 h bei keiner der beiden Alkoxygruppen eine signifikante Veränderung der Integralflächen im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Reaktionsmischung beobachtet werden, was bedeutet, dass der eingesetzte

Katalysator zu schwach ist, um die Hydrolyse zu initiieren. Somit war eine Darstellung der Zielstruktur auf Basis des Modellsystems nicht möglich.

Da MES-TEG sterisch wesentlich anspruchsvoller als HEMA ist und damit trotz der negativen Ergebnisse für das Modellsystem eine langsamere Hydrolyse an dieser Stelle zu erwarten ist, wurden die Untersuchungen mit dem Real-System fortgeführt. Um die Differenz in der Hydrolysegeschwindigkeit noch weiter zu vergrößern, wurden außerdem die Ethoxy- durch Methoxygruppen ersetzt und somit eine noch kleinere Abgangsgruppe verwendet. Das resultierende Produktgemisch $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$ (Synthese vgl. Anhang A, Abschnitt III.xii(b)) hat im Mittel wiederum zwei kurz- und zwei langkettige Alkoxygruppen und ist in Abbildung 4.13 gezeigt.

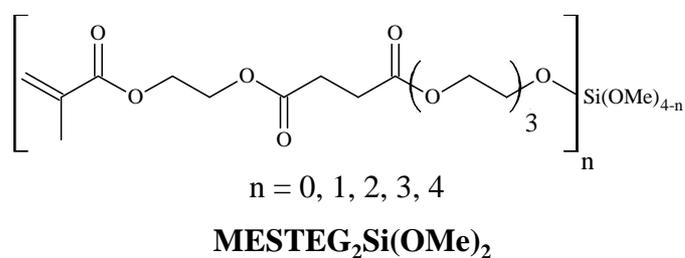


Abb. 4.13: Strukturformel des Produktgemisches $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OMe})_2$.

Bei den Untersuchungen zur Hydrolyse und Kondensation dieses Produktgemischs (vgl. Anhang A, Abschnitt III.xii(b)) konnte ebenfalls keine selektive Hydrolyse der kurzkettigeren Methoxygruppen realisiert werden. Der Syntheseweg 3a wurde daher nicht weiter verfolgt.

Nachfolgend wird Syntheseweg 3b diskutiert. Wie bereits erwähnt, sollte dazu zunächst die Hälfte der Acetoxygruppen in Siliciumtetraacetat durch MES-TEG substituiert werden, um anschließend die verbliebenen Acetoxygruppen selektiv zu hydrolysieren und somit zum GM-Harz zu gelangen. Durch Verwendung des Modellsystems HEMA konnte, wie bereits für Syntheseweg 3a beschrieben, das Produktgemisch $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ als Zwischenstufe synthetisiert werden. Bei dessen Hydrolyse in THF unter Zugabe von einem Äquivalent Wasser in Form einer 10^{-3} molaren Salzsäurelösung ist die Bildung eines Niederschlags zu beobachten. Wie bereits erläutert (vgl. Kap. 4.1.2) deutet dies auf die Bildung hochkondensierter Siloxan-Spezies aufgrund einer unzureichenden Stabilisierung in der Lösung hin.

Bei der partiellen Hydrolyse/Kondensation von TEOS (vgl. Kap. 4.1.2) ergab die Verwendung des Hydrolyseprodukts Ethanol als Lösungsmittel eine Stabilisierung des Systems, wodurch eine Niederschlagsbildung vermieden und ein stabiles Gleichgewicht

eingestellt werden konnte. Infolgedessen wurde für die Hydrolyse von $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ das Hydrolyseprodukt Essigsäure als Lösungsmittel verwendet. NMR-spektroskopische Untersuchungen ergaben jedoch, dass unter diesen Bedingungen nach der Zugabe von Wasser bevorzugt die Alkoxygruppen hydrolysiert werden. Eine selektive Hydrolyse der Acetoxygruppen in Lösung ist somit nicht möglich. Die Hydrolyse und Kondensation kann jedoch prinzipiell auch ohne Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt werden. Die zugrundeliegenden Überlegungen hierzu werden nachfolgend erläutert.

Während der oben beschriebenen gewünschten Umesterungsreaktion reagiert der verwendete Alkohol HEMA im ersten Schritt mit Siliciumtetraacetat unter Substitution der Acetoxygruppen. Dabei wurde beobachtet, dass die freigesetzte Essigsäure *in-situ* unter vermindertem Druck bzw. im Ölpumpenvakuum entfernt werden kann, um den Reaktionsumsatz zu steigern. Ausgehend von dieser Beobachtung entstand folgende Hypothese. Bei der Hydrolyse des Alkoxy-Acetoxy-Systems ohne Lösungsmittel werden vermutlich sowohl die Alkoxy- als auch die Acetoxygruppen hydrolysiert, wobei der entsprechende Alkohol und die Essigsäure freigesetzt werden. Wird nach der Hydrolyse ein Vakuum angelegt, sollte der zuvor freigesetzte Alkohol HEMA wieder über die OH-Gruppe an Silicium binden und die verbliebenen Acetoxygruppen substituieren. Die Reaktion kann ohne Verwendung eines Lösungsmittels durchgeführt werden, da dieses im Vakuum ohnehin entfernt würde.

Um diese Hypothese zu testen, sollte zunächst eine Umesterung von Siliciumtetraacetat mit zwei Äquivalenten MES-TEG durchgeführt werden, um die entstehende Verbindung anschließend weiter zum gewünschten GM-Harz zu hydrolysieren. Die Durchführung der Umesterung ist im Detail in Anhang A, Abschnitt III.xiii erläutert und erfolgte unter den gleichen Bedingungen (50 °C, 15 mbar, 3h), die sich bereits bei den zuvor beschriebenen Umesterungsreaktionen mit HEMA als geeignet erwiesen hatten. Der Nachweis der Umsetzung erfolgte wiederum über ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei 3,88 - 4,12 ppm, das der neu entstandenen CH_2OSi -Gruppe entspricht. Das Produktgemisch $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ liegt als Alkoxy-Acetoxy-System mit unterschiedlichem Umesterungsgrad vor und wurde im Anschluss in mehreren Schritten hydrolysiert. Dazu wurde es jeweils mit einer geringen Menge Wasser versetzt, kurz durch Rühren mit diesem vermischt und anschließend im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen (d. h. im Wesentlichen Essigsäure und Wasser) befreit. Der Hydrolysegrad der Alkoxy- und Acetoxy-Gruppen wurde nach jedem Hydrolyse-Schritt mittels ^1H -NMR-Spektroskopie anhand der Integrale für die

Signale bei 3,88 – 4,12 ppm ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$) bzw. 2,05 – 2,18 ppm (CH_3COOSi), wie in Abbildung 4.14 gezeigt, überprüft.

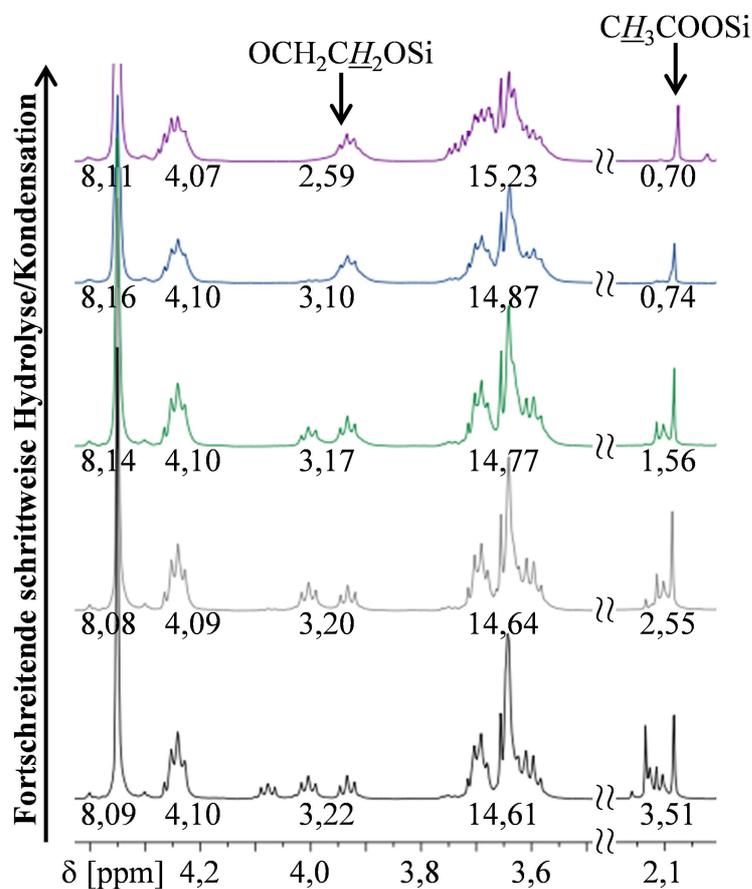


Abb. 4.14: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren inklusive der Angabe der Integrale nach den jeweiligen Hydrolyse-Schritten während der fortschreitenden Hydrolyse und Kondensation von $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$.

Wie deutlich zu erkennen ist, bleibt das Integral der $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$ -Gruppe bei 3,88 - 4,12 ppm bis auf den letzten Schritt annähernd gleich groß, während das Integral der CH_3COOSi -Gruppe bei 2,05 – 2,18 ppm deutlich kleiner wird. Dies bestätigt die zuvor aufgestellte Hypothese, dass unter diesen Bedingungen die gewünschte selektive Hydrolyse der Acetoxygruppen erfolgreich durchgeführt werden kann. Obwohl noch ein kleiner Rest an Acetoxygruppen vorhanden ist, werden während des letzten Schritts vorwiegend Alkoxygruppen hydrolysiert, was nicht erwünscht ist. Der Gehalt an Acetoxygruppen nimmt dagegen kaum mehr ab. Daher wurde die Hydrolyse anschließend abgebrochen. Aufgrund des unterschiedlichen Umesterungsgrads in der Vorstufe $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ handelt es sich auch beim Grundharzsystem um ein Produktgemisch, bei dem im Mittel zwei MES-TEG-Einheiten an ein Siliciumatom gebunden sind. Die Anzahl der Acetoxygruppen ist ebenfalls ein statistischer Wert, der mittels ^1H -NMR-Spektroskopie ermittelt wurde. Das so hergestellte

anorganisch-organische Harzsystem wird nachfolgend mit GM-Harz abgekürzt. Die Basiseinheit des Grundharzsystems ist in Abbildung 4.15 am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$ dargestellt.

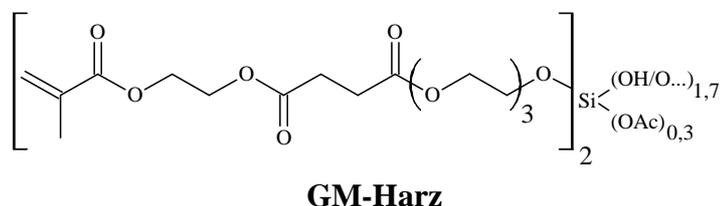


Abb. 4.15: Basiseinheit des Grundharzsystems (GM-Harz), dargestellt am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$.

Die mittlere molare Masse dieser Basiseinheit beträgt für $n = 2$ etwa 781 g/mol. Der Gehalt der restlichen Acetatgruppen im Harz wurde nach dem letzten Hydrolyseschritt auf Grundlage der NMR-Daten nach Formel F4.2 berechnet.

$$\text{Gehalt}(AcO) = \frac{\text{Integral}(CH_3COO) \times \text{Molare Masse}(CH_3COO)}{\text{Molare Masse}(\text{Basiseinheit für } n=2)} \times 100 \text{ Masse} - \% \quad (\text{F4.2})$$

Dazu wurde der Integralwert des CH_3COOSi -Signals bei 2,05 – 2,18 ppm, der dem molaren Gehalt restlicher Acetatgruppen entspricht, auf das Integral des OCH_2CH_2OSi -Signals bei 3,88 – 4,12 ppm referenziert und mit der molaren Masse einer CH_3COO -Einheit multipliziert. Dieses Produkt wurde durch die molare Masse der Basiseinheit für $n = 2$ geteilt und mit 100 Masse-% multipliziert. Der massebezogene Gehalt der restlichen Acetatgruppen im GM-Harz ist mit etwa 2 Masse-% so gering, dass er vermutlich nicht biologisch relevant ist. Nähere Untersuchungen zur Biokompatibilität werden in Kapitel 4.3.3.2 diskutiert.

Mittels ^{29}Si -NMR-Spektroskopie konnte ebenfalls der Kondensationsgrad des Grundharzsystems ermittelt werden. Dafür wurde ein Insettröhrchen verwendet, womit das Harz ohne Verdünnung durch das NMR-Lösungsmittel untersucht werden kann, welches extern zugegeben wurde. Um ein besseres Signal:Rausch-Verhältnis zu bekommen, wurden die Messungen außerdem mit etwa 4100 Scans durchgeführt. Wie bei der partiellen Hydrolyse von TEOS (vgl. Kapitel 4.1.2) beschrieben, wurde zuvor ein Spektrum des leeren NMR-Röhrchens zur Hintergrundsubtraktion aufgenommen. Das so erhaltene Spektrum ist in Abbildung 4.16 gezeigt.

Wie deutlich zu erkennen ist, liegen im GM-Harz hauptsächlich Q^1 - und Q^2 -Spezies vor, welche insgesamt einen Anteil von fast 75 % ausmachen, daneben sind etwa 16 % Q^3 -Spezies im Harz enthalten sowie ein kleiner Anteil an Q^0 -Spezies von etwa 11 %. Die Q^1 -Spezies sind

über eine, die Q^2 -Spezies über zwei und die Q^3 -Spezies über drei Si-O-Si-Brücken in das anorganische Netzwerk eingebunden und liegen somit teilkondensiert vor. Vollständig kondensierte Q^4 -Spezies konnten nicht nachgewiesen werden. Q^0 -Spezies sind nicht kondensiert und somit nicht mit dem anorganischen Netzwerk verknüpft, was jedoch aufgrund des geringen Anteils für die weitere Verwendung nicht von Bedeutung ist. Der Kondensationsgrad K für GM-Harz wurde aus Werten der Integrale für die unterschiedlichen Q-Gruppen nach Formel F4.1 (vgl. Kap. 4.1.2) berechnet und beträgt ca. 40 %, was die angestrebte partielle Kondensation ebenfalls bestätigt.

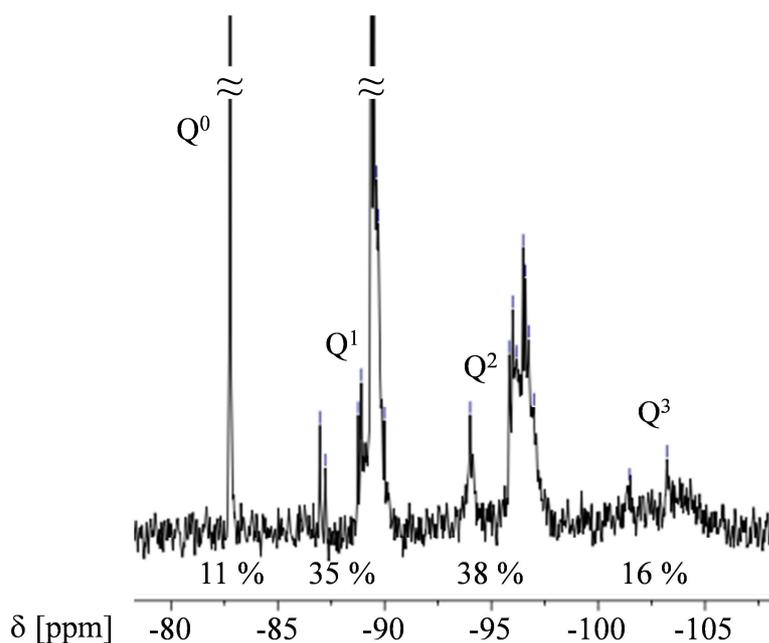


Abb. 4.16: Ausschnitt aus dem hintergrundkorrigierten ^{29}Si -Spektrum des Grundharzsystems zur Ermittlung des Kondensationsgrads.

Durch Reaktion von zwei Äquivalenten MES-TEG mit einem Äquivalent $\text{Si}(\text{OAc})_4$ konnte somit wunschgemäß zunächst das Produktgemisch der mittleren Zusammensetzung $\text{MES-TEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ synthetisiert werden. Nach schrittweiser selektiver Hydrolyse/Kondensation des wesentlichen Anteils der verbliebenen Acetoxygruppen konnte daraus gemäß der Zielsetzung das Grundharzsystem (GM-Harz) mit einem angestrebten partiell kondensierten anorganischen Netzwerk hergestellt werden. Diese Vorstufe ergibt nach der in Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Polymerisation der Methacrylatgruppen das erste partiell degradierbare anorganisch-organische Hybridpolymer, welches nachfolgend als Poly-GM bezeichnet wird.

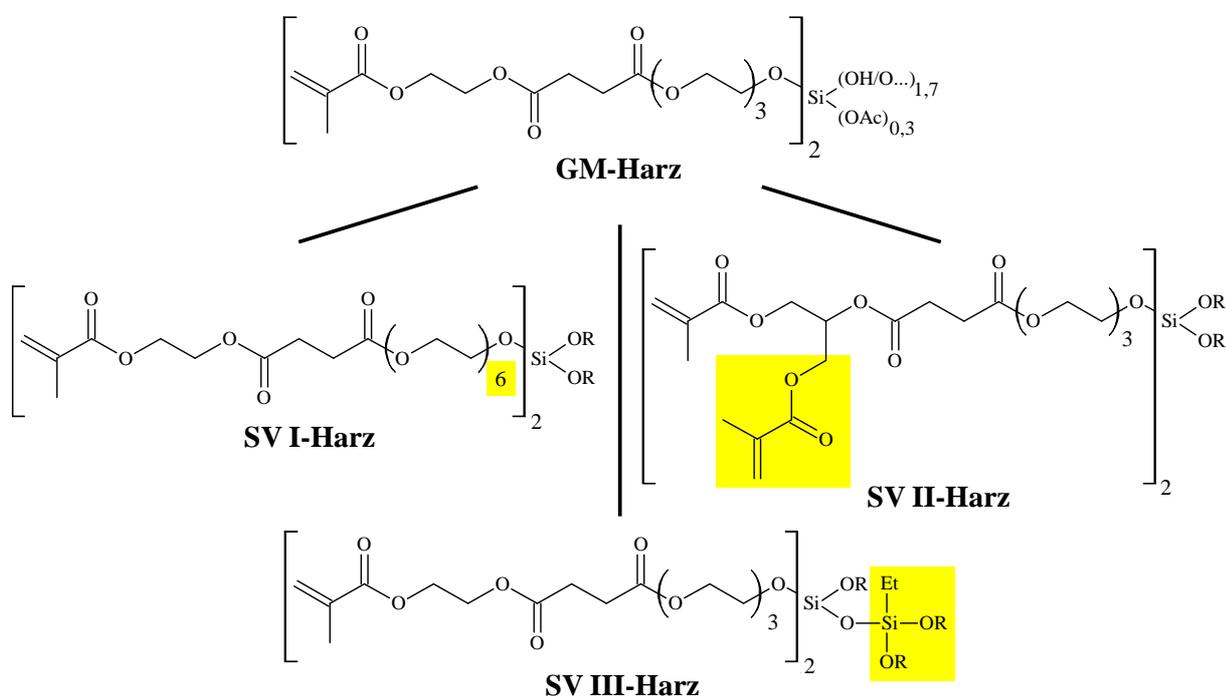
Das auf obigem Weg hergestellte Grundharzsystem ist nur bedingt lagerstabil. Nach der Synthese setzt eine fortschreitende Hydrolyse der Alkoxygruppen ein, die nach etwa 5 d einen

signifikanten Anteil aufweist, was mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie anhand des abnehmenden Integralwerts des $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$ -Signals bei 3,88 – 4,12 ppm nachgewiesen wurde. Dies ist vermutlich dadurch erklärbar, dass die aus den verbliebenen Acetoxygruppen freigesetzte Essigsäure die Hydrolyse katalysiert. Eine Stabilisierung des Systems ist vor allem für die spätere Anwendung interessant und wurde daher modellhaft durch Zusatz einer geringen Menge Triethylamin zur Einstellung eines neutralen pH-Werts im Harz untersucht. $^1\text{H-NMR}$ -Analysen zeigten, dass dies eine verbesserte Hydrolysestabilität und somit eine verlängerte Haltbarkeit des Harzsystems bewirkt, was die Vermutung bestätigt, dass die verbliebenen Acetoxygruppen die Hydrolyse katalysieren. Dies ist ein wichtiger Hinweis für spätere Arbeiten. Die Untersuchungen wurden im Rahmen der Arbeit nicht weiter verfolgt, da im Harzsystem gelöste Basen wie Triethylamin auch den pH-Wert im späteren Hybridpolymer verändern. Da bei den Degradationsuntersuchungen der Hybridpolymere der Einfluss durch den pH-Wert des umgebenden Mediums untersucht werden soll, sind Verfälschungen durch den Zusatz von Basen möglichst zu vermeiden. Bei den Biokompatibilitätsuntersuchungen spielt der pH-Wert ebenfalls eine wichtige Rolle und kann das Zellwachstum beeinflussen. Außerdem können freigesetzte Zusatzstoffe selbst toxisch wirken und die Zellen schädigen, was zu einer negativen Bewertung der Hybridpolymere führen würde. Die Harzsysteme wurden daher ohne weitere Stabilisierung nach der Synthese zügig verarbeitet. Alle Werte bzw. Kenndaten für die in dieser Arbeit beschriebenen Harzsysteme und Hybridpolymere können also frei vom Einfluss stabilisierender Basen diskutiert werden.

Um zu untersuchen wie die Materialeigenschaften der Harzsysteme beziehungsweise der partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere gezielt beeinflusst werden können, wurden auf Basis der Erkenntnisse für das Grundharzsystem drei Harzsysteme mit Strukturvarianten (SV I-Harz bis SV III-Harz) hergestellt. Die diesen Harzsystemen zugrunde liegenden Überlegungen und deren Synthese werden im nachfolgenden Kapitel 4.2 beschrieben. In Kapitel 4.3 werden anschließend die charakteristischen Eigenschaften aller hergestellten Harzsysteme bzw. Hybridpolymere diskutiert.

4.2 Darstellung der Strukturvarianten I bis III des Grundharzsystems

Um das Potential der neu entwickelten Hybridpolymerklasse zu evaluieren, wurden ausgehend vom strukturellen Aufbau von GM-Harz Untersuchungen zur Synthese von drei Strukturvarianten (SV I-Harz bis SV III-Harz) durchgeführt, um so die Eigenschaften der resultierenden Hybridpolymere gezielt zu modifizieren. Abbildung 4.17 zeigt vergleichend die allgemeine schematische Darstellung aller für diese Arbeit synthetisierten Harzsysteme am Beispiel der Grundstrukturen für $n = 2$. Die strukturellen Variationen sind zur Veranschaulichung gelb hinterlegt.



$R = -Ac, -H, -Si\equiv$

Abb. 4.17: Grundharzsystem und Harze der Strukturvarianten I bis III, dargestellt am Beispiel der Grundstrukturen für $n = 2$. Die strukturellen Variationen sind zur Veranschaulichung gelb hinterlegt.

Bei der Strukturvariante I (SV I-Harz) sollte die Spacerlänge und damit der Anteil hydrophiler Gruppen im Harz erhöht werden. Durch diese Modifikation ist zu erwarten, dass nach der Aushärtung ein weiches bzw. flexibleres Hybridpolymer (Poly-SV I) entsteht, welches mehr Wasser aufnehmen kann als das Poly-GM. Die daraus resultierende höhere Wasserkonzentration im Polymervolumen sollte neben dem höheren degradierbaren Anteil bewirken, dass das Hybridpolymer auch schneller abgebaut wird.

Das Harz der Strukturvariante II (SV II-Harz) unterscheidet sich vom GM-Harz durch seine höhere Anzahl an organisch vernetzbaren Gruppen. Das daraus resultierende größere organische Vernetzungspotential bringt eine höhere Quervernetzung im späteren Hybridpolymer Poly-SV II mit sich, wodurch eine höhere mechanische Festigkeit und ein höherer E-Modul und damit ein steiferes Material zu erwarten sind. Andererseits ist das Hybridpolymer durch den höheren organischen Anteil auch weniger polar und kann somit schlechter Wasser aufnehmen. Da außerdem der Anteil degradierbarer Gruppen durch diese Modifikation verringert wird, ist ein langsames Abbauverhalten von Poly-SV II im Vergleich zu Poly-GM zu erwarten.

Im Gegensatz dazu sollte beim Harz der Strukturvariante III (SV III-Harz) der anorganische Anteil erhöht werden. Aufgrund des höheren anorganischen Vernetzungspotentials ist für das spätere Hybridpolymer Poly-SV III im Vergleich zu Poly-GM und insbesondere zu Poly-SV I ebenfalls mit einer höheren mechanischen Festigkeit und einem höheren E-Modul, also einem weniger flexiblen Material zu rechnen. Sowohl durch eine größere Anzahl an organisch vernetzbaren Gruppen, als auch durch die Erhöhung des anorganischen Anteils, sind also in Bezug auf Poly-GM steifere Materialien zu erwarten. Da das anorganische Netzwerk jedoch theoretisch vollständig abgebaut werden kann, wird der degradierbare Anteil des entsprechenden Hybridpolymers Poly-SV III im Gegensatz zu Poly-SV II durch die Modifikation nicht automatisch verringert. Mit einer stärkeren anorganischen Quervernetzung geht aber auch ein höherer Kondensationsgrad einher, der die Abbaugeschwindigkeit von Poly-SV III bei den Degradationsuntersuchungen verlangsamen sollte. Die einzelnen Oligomere sind in diesem Fall stärker miteinander verbunden, wodurch mehr Bindungen gebrochen werden müssen, bevor Spaltprodukte freigesetzt werden können.

In den Kapiteln 4.2.1 bis 4.2.3 wird die Umsetzung dieser Modifikationen, die Charakterisierung relevanter Zwischenstufen sowie der Harzsysteme der Strukturvarianten I bis III im Detail vorgestellt und diskutiert.

4.2.1 Darstellung der Strukturvariante I (SV I-Harz) des Grundharzsystems

Die Realisierung des SV I-Harzes, das heißt des Harz-Systems mit einer längeren Spacereinheit und einem höheren Anteil hydrophiler Gruppen im Vergleich zum Grundharzsystem, sollte durch Einsatz der organischen Vorstufe mit einer doppelt so langen Hexaethylglykol-Einheit anstelle der Triethylglykol-Einheit analog zur Synthese des Grundharzsystems auf Syntheseweg 3b erfolgen. Die organische Vorstufe 4-[2-(Meth-

acryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-hexaethylglykolester (MES-HEG) wurde, wie in Abbildung 4.18 gezeigt, durch Umsetzung von Hexaethylglykol (HEG) mit MES-Cl hergestellt. Die Synthese wurde analog zu der von MES-TEG für 24 h bei 30 °C in Dichlormethan unter trockener Stickstoffatmosphäre und Verwendung von Pyridin zum Abfangen der entstehenden Salzsäure durchgeführt und ist in Anhang A, Abschnitt III.iii näher beschrieben.

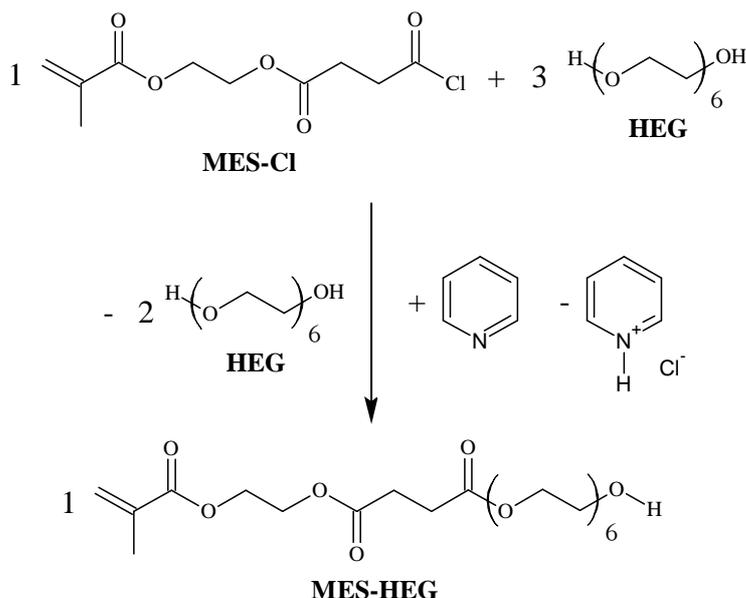


Abb. 4.18: Schematische Darstellung der Umsetzung von MES-Cl mit HEG zu MES-HEG.

Die erfolgreiche Veresterung des Säurechlorids mit HEG kann analog zur Herstellung von MES-TEG, anhand der dort erwähnten Nachweise in den ^1H - und ^{13}C -NMR-, sowie den FT-IR- und μ -Raman-Spektren nachvollzogen werden. In Anhang A, Abschnitt III.iii sind die entsprechenden analytischen Daten für MES-HEG aufgeführt.

Der Anteil des disubstituierten Nebenprodukts MES_2HEG , das bei der Reaktion entsteht, wurde, wie in Anhang A, Abschnitt III.ii beschrieben, anhand der Fläche des Signals bei etwa 3,61 ppm ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) im ^1H -NMR-Spektrum ermittelt und beträgt ca. 5 Mol-%. Das Produkt wurde, wie in Kapitel 4.1.1 erläutert, nicht weiter aufgereinigt, sein Anteil bei der nachfolgenden Harz-Synthese jedoch in der Stöchiometrie berücksichtigt.

Zur Anknüpfung der organischen Vorstufe MES-HEG an Silicium wurde diese, wie in Anhang A, Abschnitt III.xiv beschrieben, entsprechend Syntheseweg 3b (vgl. Kap. 4.1.4.4) im Verhältnis 2 : 1 mit Siliciumtetraacetat umgesetzt. Der Nachweis erfolgte wiederum über ^1H -NMR-Spektroskopie anhand des Signals bei 3,88 – 4,12 ppm, das der neu entstandenen

CH_2OSi -Gruppe zugeordnet wird. Das so entstandene Produktgemisch entspricht der mittleren Zusammensetzung $\text{MES-HEG}_2\text{Si(OAc)}_2$.

Anschließend wurde es analog zur Darstellung des Grundharzsystems schrittweise hydrolysiert und kondensiert und der Hydrolysegrad der Alkoxy- und Acetoxy-Gruppen anhand der entsprechenden Signalflächen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie überprüft. Die Basiseinheit des hergestellten SV I-Harz, die der statistischen Zusammensetzung entspricht, ist in Abbildung 4.19 für $n = 2$ dargestellt und hat eine mittlere molare Masse von etwa 1047 g/mol.

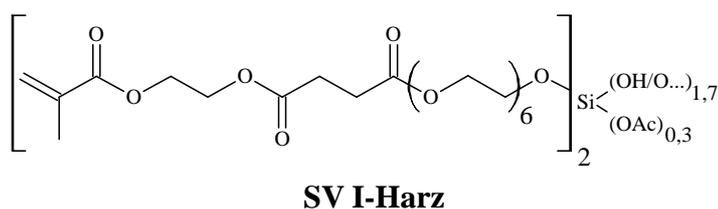


Abb. 4.19: Basiseinheit des Harzes der Strukturvariante I (SV I-Harz), dargestellt am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$.

Die Hydrolyse wurde aus den zuvor in Kapitel 4.1.4.4 für GM-Harz beschriebenen Gründen bei dem mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmten und in Abbildung 4.19 angegebenen molaren Gehalt an restlichen Acetatgruppen abgebrochen. Der massebezogene Gehalt von etwa 2 Masse-% berechnet sich daraus nach Formel F4.2. Der Kondensationsgrad K von SV I-Harz wurde aus den Integralwerten für die unterschiedlichen Q-Gruppen im $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektrum nach Formel F4.1 (vgl. Kap. 4.1.2) berechnet und liegt mit etwa 44 % in einem ähnlichen Bereich wie der von GM-Harz.

Gemäß der Zielsetzung konnte die organische Vorstufe MES-HEG mit Siliciumtetraacetat nach Syntheseweg 3b umgesetzt werden und ergab nach selektiver Hydrolyse und Kondensation des wesentlichen Anteils der verbliebenen Acetoxygruppen das gewünschte SV I-Harz. Dieses hat einen ähnlichen Kondensationsgrad wie das Grundharzsystem und unterscheidet sich somit von diesem wie angestrebt lediglich durch die Spacerlänge und damit im Anteil hydrophiler Gruppen. Das SV I-Harz ergibt nach der in Kapitel 4.3.1.1 beschriebenen Polymerisation der Methacrylatgruppen ein weiteres partiell degradierbares anorganisch-organisches Hybridpolymer, welches nachfolgend als Poly-SV I bezeichnet wird. Wie in Kapitel 4.2 erläutert sollte dieses Hybridpolymer flexibler sein und schneller abgebaut werden als Poly-GM. Die entsprechenden Untersuchungen sind in den Kapiteln 4.3.1.2 und 4.3.2.2 beschrieben.

4.2.2 Darstellung der Strukturvariante II (SV II-Harz) des Grundharzsystems

Beim Harz der Strukturvariante II (SV II-Harz) sollte im Vergleich zum GM-Harz der C=C-Doppelbindungsanteil und damit das organische Vernetzungspotential signifikant erhöht werden. Der höhere Anteil an organisch vernetzbaren Gruppen sollte dabei durch die Verwendung einer Dimethacrylat-Einheit in der organischen Vorstufe und deren Einsatz entsprechend Syntheseweg 3b zur Darstellung von GM-Harz realisiert werden. Zunächst wurde daher die organische Vorstufe 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (GDM-SA-TEG) in einer dreistufigen Synthese (vgl. Anhang A, Abschnitte III.iv bis vi) hergestellt. Im ersten Schritt wurde dazu 1,3-Glycerindimethacrylat (GDM) mit Bernsteinsäureanhydrid (SA) unter Katalyse durch 4-Dimethylaminopyridin (DMAP) zu 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure (GDM-SA) umgesetzt. Als Vorlage für die Reaktionsbedingungen wurde eine Vorschrift von Liu *et al.*^[204] verwendet, welche die Umsetzung von HEMA mit SA beschreibt. Die Synthese ist in Abbildung 4.20 schematisch dargestellt.

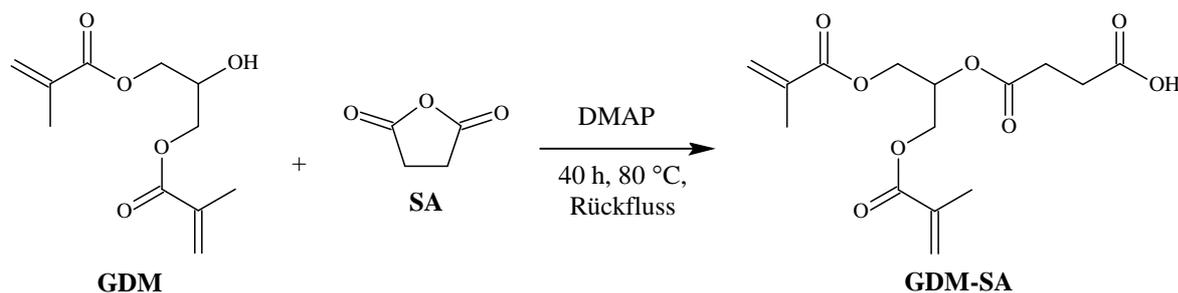


Abb. 4.20: Umsetzung von GDM mit SA zur Darstellung von GDM-SA.

Die Nachweise zur erfolgreichen Darstellung der gewünschten Verbindung finden sich im Vergleich der ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren von SA und GDM-SA (vgl. Abbildung 4.21). Die Hochfeldverschiebung der CH_2 -Gruppen der Bernsteinsäure-Einheit im ^1H -NMR-Spektrum von GDM-SA ist durch einen verminderten Elektronenzug der Ester- im Vergleich zur Anhydrid-Gruppe zu erklären. Das Signal für das Carbonyl-C-Atom des gebildeten Esters im ^{13}C -NMR-Spektrum ist bei 171 ppm zu finden und im Vergleich zum Signal des Edukts bei etwa 173 ppm aus den gleichen Gründen hochfeldverschoben. Das Carbonyl-C-Atom der Säure bei etwa 178 ppm (vgl. Abbildung 4.21) ist dagegen deutlich tieffeldverschoben, da das H-Atom im Vergleich zum Alkylrest einen geringeren +I-Effekt besitzt.

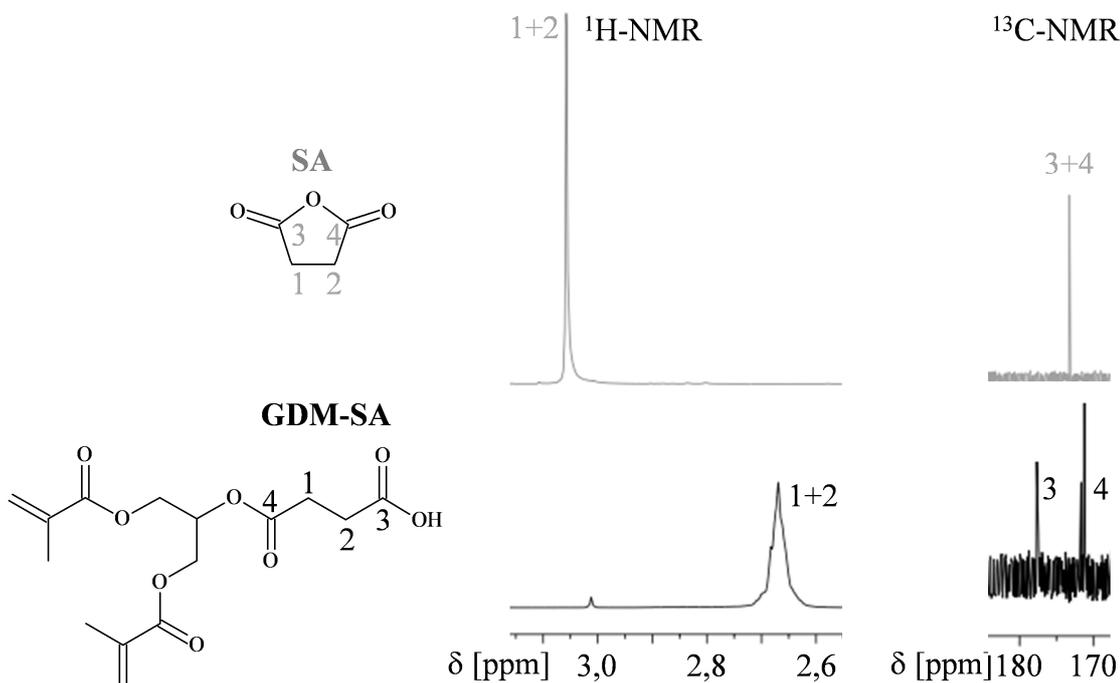


Abb. 4.21: Vergleich der charakteristischen Signale von SA und GDM-SA aus den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren zwischen 2,6 ppm und 3,1 ppm und den $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren zwischen 170 ppm und 180 ppm.

Die FT-IR- und μ -Raman-Spektren von SA und GDM im Vergleich mit denen von GDM-SA zeigen, wie in Abbildung 4.22 dargestellt, ebenfalls die gewünschte Umsetzung. So weist die Verschiebung der Bande für die O–H-Streckschwingung im FT-IR-Spektrum von GDM-SA zu etwa 3265 cm^{-1} sowie die verbreiterte schulterähnliche Form dieser Bande im Bereich von 3640 cm^{-1} bis 3000 cm^{-1} deutlich auf eine Carbonsäure hin. Die fehlenden Carbonylschwingungen der Anhydridgruppe bei etwa 1865 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O sym.}}$) und 1785 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O asym.}}$) im FT-IR- bzw. bei etwa 1845 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O sym.}}$) und 1795 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O asym.}}$) im μ -Raman-Spektrum sprechen für die vollständige Umsetzung des Anhydrids SA zur Säure.

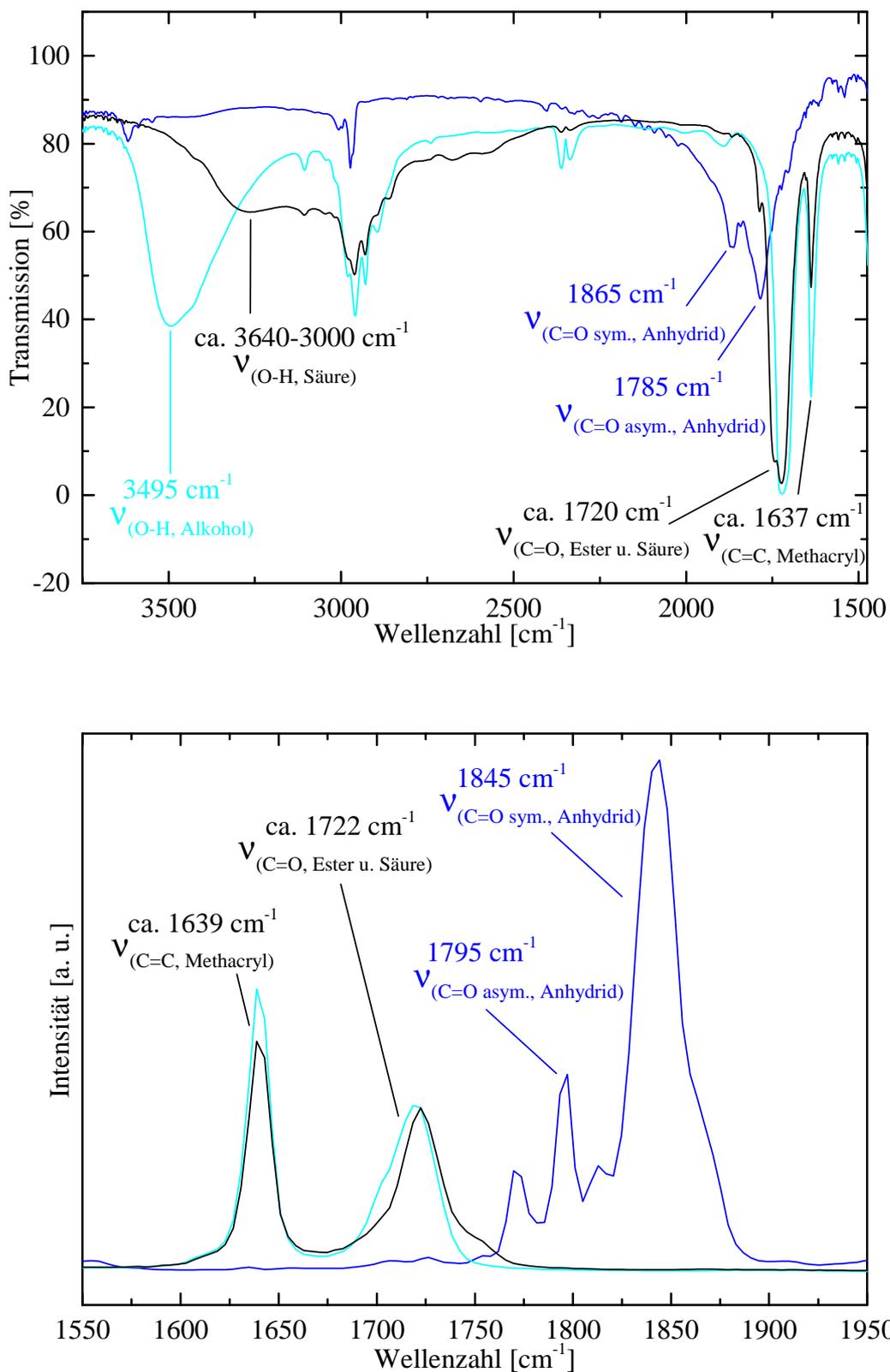


Abb. 4.22: Charakteristische Banden in den FT-IR- und μ -Raman-Spektren von GDM-SA (schwarz) im Vergleich zu GDM (hellblau) und SA (dunkelblau).

Im zweiten Schritt wurde, wie in Anhang A, Abschnitt III.v erläutert und in Abbildung 4.23 gezeigt, GDM-SA mit Thionylchlorid zum Säurechlorid 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäurechlorid (GDM-SA-Cl) umgesetzt und damit für die nachfolgende Veresterung aktiviert. Die Reaktionsbedingungen (30 min bei 30 °C und 1 h bei 50 °C unter trockener Stickstoffatmosphäre) wurden dabei aus der Synthese von MES-Cl übernommen.

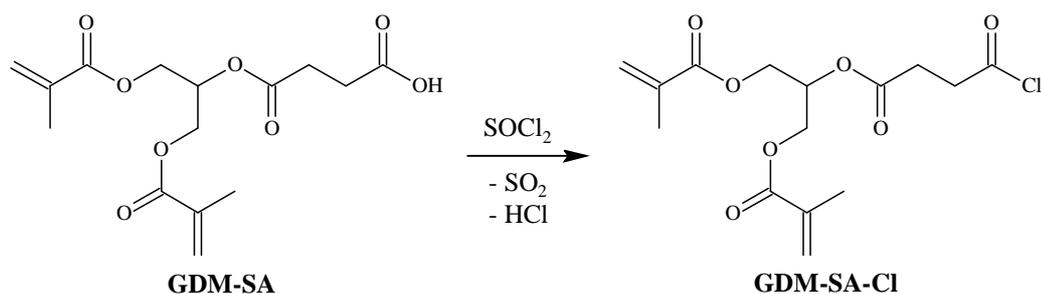


Abb. 4.23: Aktivierung von GDM-SA mit Thionylchlorid zu GDM-SA-Cl.

Die charakteristischen Signale aus den NMR, FT-IR, und μ -Raman-Spektren (vgl. Anhang A, Abschnitt III.v) lassen, wie in Kapitel 4.1.1 für die analoge Darstellung von MES-Cl beschrieben, eindeutig auf die Umsetzung der Edukte zu GDM-SA-Cl schließen. Besonders auffällig ist die Aufspaltung und Tieffeldverschiebung der Signale für die CH_2 -Gruppen der Bernsteinsäureeinheit im ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektrum. Weiterhin fehlt die Schwingungsbande für die OH-Streckschwingung der Carbonsäure bei etwa 3265 cm^{-1} im FT-IR-Spektrum des Produkts. Dafür sind die Banden für die C=O-Streckschwingung bei ca. 1795 cm^{-1} und die C-Cl-Streckschwingung des Säurechlorids bei ca. 710 cm^{-1} im FT-IR- und μ -Raman-Spektrum sowie die Deformationsschwingung bei ca. 440 cm^{-1} im μ -Raman-Spektrum deutlich zu erkennen.

Die Reaktion von GDM-SA-Cl mit Triethylglykol (TEG) ergibt schließlich, wie in Abbildung 4.24 gezeigt und in Anhang A, Abschnitt III.vi beschrieben, im dritten und letzten Schritt die organische Vorstufe GDM-SA-TEG. Die Reaktionsbedingungen (24 h, 30 °C, trockene Stickstoffatmosphäre, Dichlormethan als Lösungsmittel und Zusatz von Pyridin) sind dabei identisch mit denen der Synthese von MES-TEG (vgl. Kap. 4.1.1).

Der Nachweis der Umsetzung zu GDM-SA-TEG erfolgte, wie in Kapitel 4.1.1 für MES-TEG beschrieben, auf Grundlage der NMR-, FT-IR- und μ -Raman-Daten (vgl. Anhang A, Abschnitt III.vi).

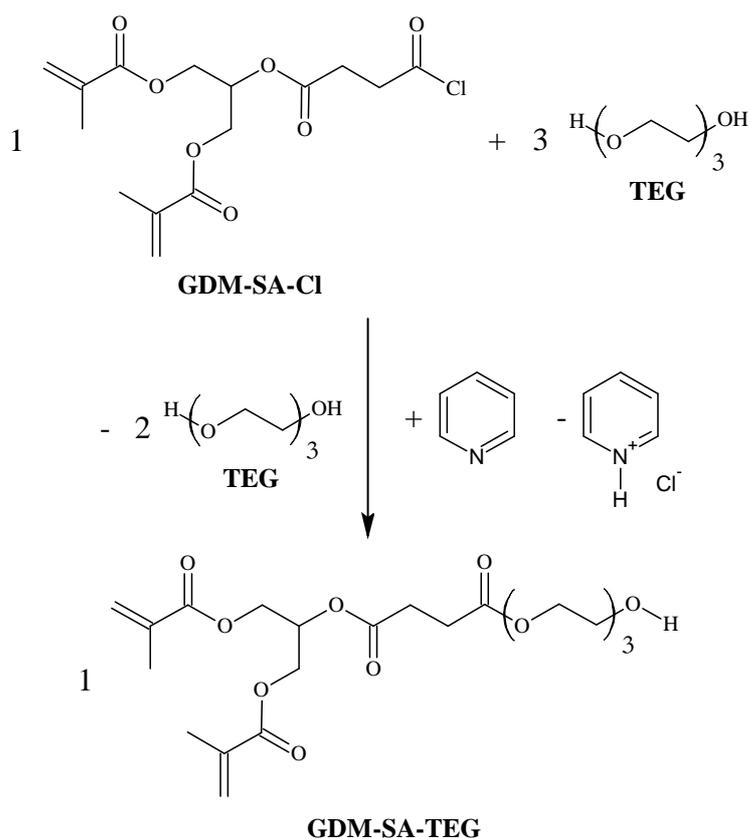


Abb. 4.24: Schematische Darstellung der Umsetzung von GDM-SA-Cl und TEG zu GDM-SA-TEG.

Der Anteil des Nebenprodukts GDMSA₂TEG beträgt ca. 20 Mol-%. Dies lässt sich wiederum anhand des Integrals der \underline{CH}_2CH_2OH -Gruppe bei etwa 3,61 ppm im Vergleich zu den übrigen Integralen im ¹H-NMR-Spektrum von GDM-SA-TEG berechnen. Der Anteil des Nebenprodukts wurde bei der weiteren Umsetzung zu SV II-Harz in der Stöchiometrie berücksichtigt.

Analog zur Synthese des Grundharzsystems auf Syntheseweg 3b (vgl. Kap. 4.1.4.4) wurde dazu die Vorstufe GDM-SA-TEG im Verhältnis 2 : 1 mit Si(OAc)₄ umgesetzt, um eine Anknüpfung an Silicium zu realisieren. Durch das Signal bei 3,88 – 4,12 ppm im ¹H-NMR-Spektrum des Produkts, das der neu entstandenen \underline{CH}_2OSi -Gruppe entspricht, lässt sich die gewünschte Umsetzung nachweisen.

Das entstehende Produktgemisch der mittleren Zusammensetzung GDM-SA-TEG₂Si(OAc)₂ wurde im Anschluss, wie in Kapitel 4.1.4.4 für das Grundharzsystem beschrieben, schrittweise hydrolysiert und kondensiert (vgl. Anhang A, Abschnitt III.xv). Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie wurde dabei der Hydrolysegrad der Alkoxy- und Acetoxy-Gruppen überprüft. Die Basiseinheit des so hergestellten Harzes der Strukturvariante II, die der

4.2.3 Darstellung der Strukturvariante III (SV III-Harz) des Grundharzsystems

Beim Harz der Strukturvariante III (SV III-Harz) wurde eine Erhöhung des anorganischen Anteils im Vergleich zum Grundharzsystem angestrebt. Zu dessen Realisierung sollte das Produktgemisch $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$, welches ebenfalls dem Grundharzsystem zugrunde liegt, vor der Hydrolyse und Kondensation mit der teilkondensierten anorganischen Verbindung $\text{pHK-EtSi}(\text{OAc})_3$ versetzt werden.

Die Darstellung des teilkondensierten Silans sollte über die partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan erfolgen. In diesem Zusammenhang wurde analog zur partiellen Hydrolyse und Kondensation von TEOS (vgl. Kap. 4.1.2) der Einfluss unterschiedlicher Katalysatorkonzentrationen auf die resultierende Zusammensetzung der Reaktionsmischungen untersucht. Dabei ist anzumerken, dass Ethyltriacetoxysilan im Gegensatz zu Siliciumtetraacetat flüssig ist und durch den Alkylrest auch eine deutlich bessere Löslichkeit in organischen Lösungsmitteln aufweist, weshalb die in Kapitel 4.1.4.2 erwähnten Probleme bezüglich der hohen Verdünnung während der Hydrolyse/Kondensation nicht zu erwarten sind. Weiterhin erscheint es plausibel, dass die Verbindung durch das Lösemittel stabilisiert wird und daher nicht so heftig mit Wasser reagiert wie Siliciumtetraacetat.

Die partielle Hydrolyse/Kondensation von Ethyltriacetoxysilan zu $\text{pHK-EtSi}(\text{OAc})_3$ ist in Anhang A, Abschnitt III.xvi beschrieben und das entsprechende Reaktionsschema in Abbildung 4.26 dargestellt.

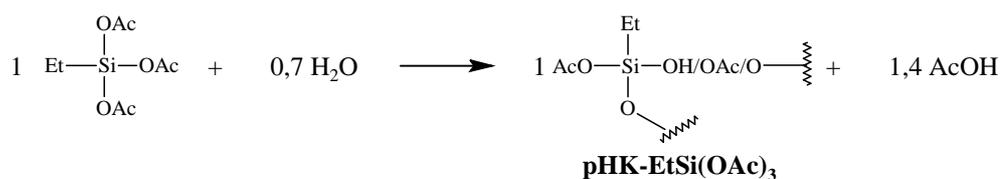


Abb. 4.26: Reaktionsschema für die partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan ($\text{pHK-EtSi}(\text{OAc})_3$).

Für die Reaktion wurde Ethyltriacetoxysilan in drei Äquivalenten Aceton- d^6 gelöst und mit 0,7 Äquivalenten Wasser in Form einer verdünnten Salzsäurelösung versetzt. Durch die Verwendung eines deuterierten Lösungsmittels war es möglich die Hydrolyse der Acetoxygruppen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie *in-situ* zu verfolgen, ohne dass es zur Überlappung des Acetoxypeaks bei etwa 2,05 – 2,15 ppm mit dem Protonensignal von Aceton bei 2,17 ppm^[205] kommt. Die Untersuchungen wurden mit 10^{-2} M, 10^{-1} M und 1 M Salzsäurelösung durchgeführt und werden nachfolgend mit $\text{pHK-EtSi}(\text{OAc})_3$ -V1 bis -V3

bezeichnet. Aus den Reaktionsmischungen wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Proben für ^1H -NMR-Messungen entnommen. Abbildung 4.27 zeigt Ausschnitte aus den Spektren der Mischung $\text{pHK-EtSi(OAc)}_3\text{-V1}$ über einen Zeitraum von 20 d.

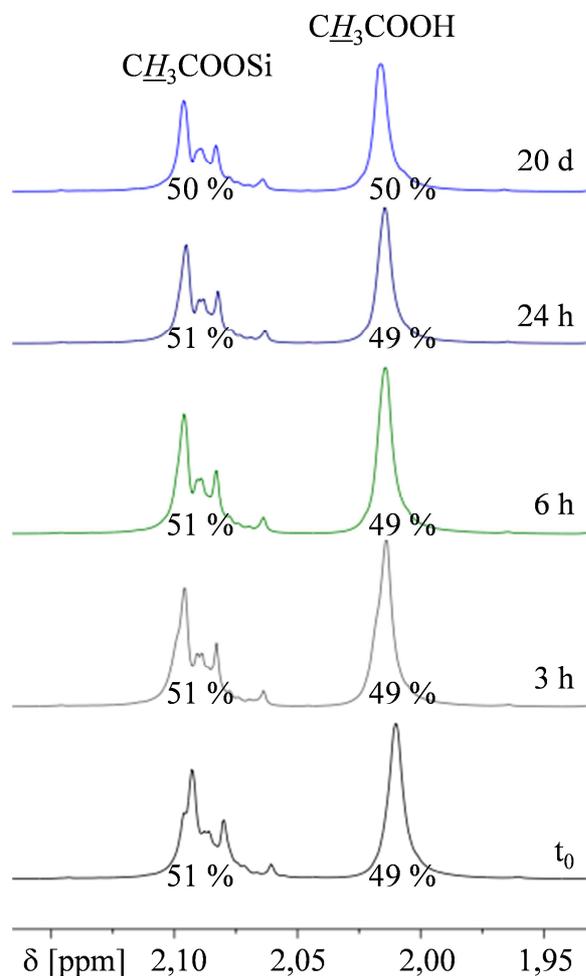


Abb. 4.27: Ausschnitte aus den ^1H -NMR-Spektren zwischen 1,9 ppm und 2,2 ppm mit Angabe der Integralwerte für die partielle Hydrolyse/Kondensation von Ethyltriacetoxysilan in Aceton- d^6 mit 10^{-2} M HCl ($\text{pHK-EtSi(OAc)}_3\text{-V1}$) über einen Zeitraum von 20 d.

Die Integralwerte für die Signale von CH_3COOSi bei 2,05 – 2,15 ppm und CH_3COOH bei 1,97 – 2,03 ppm zeigen deutlich, dass in allen Reaktionsmischungen bereits direkt nach dem Mischen (t_0) ca. 50 % der Acetoxygruppen hydrolysiert sind und als Essigsäure vorliegen. Zu diesem Zeitpunkt ist die Reaktion auch bereits abgeschlossen, was daran zu erkennen ist, dass die Zusammensetzung über den untersuchten Zeitraum von 20 d hinweg konstant bleibt. Dies bestätigt die angestrebte partielle Hydrolyse der Verbindung. Da bei Entfernung des Lösungsmittels unter vermindertem Druck eine Beeinflussung des Hydrolyse-Gleichgewichts zu befürchten war, wurde keine Aufarbeitung durchgeführt.

Mittels ^{29}Si -NMR-Untersuchungen konnte weiterhin der Kondensationsgrad der Reaktionsmischungen pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 nach Formel F4.1 (vgl. Kap. 4.1.2) aus der Verteilung der Siloxanspezies ermittelt werden. Für die Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan sind dabei ausschließlich T-Gruppen zu beachten. Vor der Messung der Proben wurden, wie in Kapitel 4.1.2 beschrieben, zunächst Spektren der leeren NMR-Röhrchen als Hintergrundmessung aufgenommen. Die Verteilung der T-Gruppen und der berechnete Kondensationsgrad sind in Tabelle 4.3 zusammengefasst.

Tab. 4.3: Verteilung der T-Gruppen in den ^{29}Si -NMR-Spektren der Reaktionsmischungen pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 für die partielle Hydrolyse von Ethyltriacetoxysilan nach 6 h.

Reaktionsmischung	c(HCl) [mol/l]	Anteil an T ⁰ -43,91 ppm [%]	Anteil an T ¹ -49,12 bis -52,82 ppm [%]	Anteil an T ² -55,99 bis -60,47 ppm [%]	Anteil an T ³ -66,04 bis -67,20 ppm [%]	K [%]
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V1	10 ⁻²	1	69	15	16	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V2	10 ⁻¹	2	66	16	16	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V3	1	7	59	18	16	48

Die Werte zeigen, dass für alle drei Reaktionsmischungen ein Kondensationsgrad von fast 50 % erreicht wurde, was dem angestrebten Ergebnis entspricht. Im Gegensatz zur Hydrolyse/Kondensation von TEOS weist der Kondensationsgrad von Ethyltriacetoxysilan jedoch keine Abhängigkeit von der Katalysatorkonzentration auf, was vermutlich auf die höhere Reaktivität der Acetoxygruppen gegenüber Wasser zurückzuführen ist. Die partielle Hydrolyse/Kondensation von Ethyltriacetoxysilan ist somit problemlos möglich.

Zur Darstellung des SV III-Harzes mit einem höherem anorganischen Anteil wurde die Reaktionsmischung pHK-EtSi(OAc)₃-V1 mit dem Produktgemisch MES-TEG₂Si(OAc)₂, im Mol-Verhältnis 1:1 versetzt und das Lösungsmittel Aceton unter vermindertem Druck entfernt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch, wie in Anhang A, Abschnitt III.xvii beschrieben, analog zur Darstellung des GM-Harzes in Kapitel 4.1.4.4 schrittweise hydrolysiert und kondensiert. Die Basiseinheit des so hergestellten SV III-Harzes, die der statistischen Zusammensetzung entspricht, hat für n = 2 eine mittlere molare Masse von etwa 849 g/mol und ist in Abbildung 4.28 dargestellt:

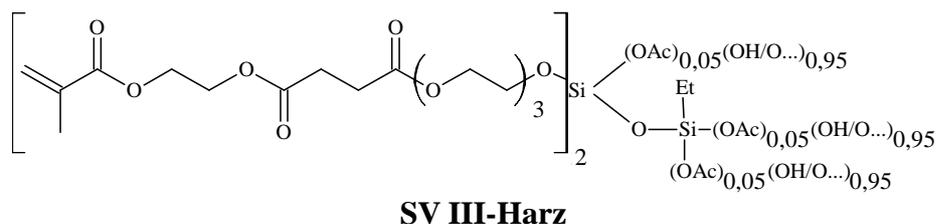


Abb. 4.28: Basiseinheit des Harzes der Strukturvariante III (SV III-Harz), dargestellt am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$.

Um die irreversible Hydrolyse der Alkoxygruppen zu vermeiden (vgl. Kapitel 4.1.4.4) wurde die Hydrolyse bei dem in Abbildung 4.28 angegebenen molaren Gehalt an Acetatgruppen abgebrochen. Nach Formel F4.2 berechnet sich daraus der massebezogene Anteil von nur noch etwa 1 Masse-% an restlichen Acetatgruppen. Der Kondensationsgrad K wurde aus Werten der Integrale für die unterschiedlichen T- und Q-Gruppen im ^{29}Si -NMR-Spektrum von SV III-Harz nach Formel F4.1 (vgl. Kapitel 4.1.2) berechnet und beträgt 53 %. Er ist damit etwas höher als der von GM-Harz und SV I-Harz und fast doppelt so hoch wie der von SV II-Harz.

Die partielle Hydrolyse/Kondensation von Ethyltriacetoxysilan führte erfolgreich zu pHK-EtSi(OAc)_3 , welches anschließend mit dem Produktgemisch $\text{MESTEG}_2\text{Si(OAc)}_2$ versetzt und weiter zum SV III-Harz hydrolysiert/kondensiert wurde. Dieses hat einen höheren Kondensationsgrad als das GM-Harz sowie das SV I-Harz und insbesondere das SV II-Harz. Aufgrund dieser höheren anorganischen Quervernetzung ist für das entsprechende Hybridpolymer Poly-SV III im Vergleich zu Poly-GM und insbesondere zu Poly-SV I mit einer höheren mechanischen Festigkeit und einem höheren E-Modul zu rechnen. In diesem Zusammenhang ist der Vergleich mit Poly-SV II besonders interessant, da hier sehr gut beobachtet werden kann, ob eine Erhöhung des C=C-Anteils oder des anorganischen Anteils und dessen Kondensationsgrad die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Hybridpolymere stärker beeinflusst. Die entsprechenden Ergebnisse werden in Kapitel 4.3.1.2 diskutiert.

4.2.4 Zusammenfassende Darstellung der Daten zum Grundharzsystem und seiner Strukturvarianten I bis III

Die charakteristischen Merkmale der hergestellten, in den vorherigen Kapiteln beschriebenen Harzsysteme GM-Harz und SV I-Harz bis SV III-Harz sind einander in Tabelle 4.4 vergleichend gegenübergestellt.

Tab. 4.4: Zusammenstellung der charakteristischen Merkmale der synthetisierten Harzsysteme.

Kenndaten	GM-Harz	SV I-Harz	SV II-Harz	SV III-Harz
Mittlere Molare Masse der Basiseinheit [g/mol]	≈ 782	≈ 1046	≈ 968	≈ 853
Gehalt restlicher Acetatgruppen bezogen auf die Basiseinheit [Mol]	≈ 0,3	≈ 0,3	≈ 0,1	≈ 0,1
Gehalt restlicher Acetatgruppen bezogen auf die Basiseinheit [Masse-%]	≈ 2	≈ 2	≈ 1	≈ 1
Durchschnittliche Anzahl C=C-Bindungen (pro Basiseinheit)	2	2	4	2
Anteil C=C-Bindungen [mmol/g]	≈ 2,6	≈ 1,9	≈ 4,1	≈ 2,3
Anorganischer Kondensationsgrad [%]	≈ 40	≈ 44	≈ 28	≈ 53
Viskosität (bei 20°C) [Pa·s]	1,35	1,64	31,7	1,8
Theoretisch degradierbarer Anteil [§] [Masse-%]	≈ 82	≈ 87	≈ 71	≈ 84

Gemäß der Zielsetzung konnten vier Harzsysteme (GM-Harz sowie SV I-Harz bis SV III-Harz) mit gezielten Änderungen im strukturellen Aufbau synthetisiert werden. Dies wurde durch die Herstellung verschiedener organischer Vorstufen, deren Anbindung an Silicium durch Umesterung sowie die selektive Hydrolyse und Kondensation des wesentlichen Anteils der Acetoxygruppen in den entsprechenden Produktgemischen realisiert, wobei im Fall von SV III-Harz zuvor zusätzlich die teilkondensierte Verbindung pHK-EtSi(OAc)₃ zugesetzt wurde. Alle Harze haben ein partiell kondensiertes anorganisches Netzwerk, wobei sich der Kondensationsgrad jedoch deutlich unterscheidet. Der Gehalt an restlichen Acetatgruppen in den Harzen erscheint bei Angabe in Mol zunächst relativ hoch, spielt aber bezogen auf den Massenanteil (1–2 %) voraussichtlich eine zu vernachlässigende Rolle, sodass er aus

[§] Berechnung vgl. Kap. 4.3.2.1.

biologischer Sicht nicht relevant sein dürfte. Durch Polymerisation der Methacrylatgruppen (vgl. Kap. 4.3.1.1) können aus den hergestellten Harzen die anorganisch-organischen Hybridpolymere Poly-GM sowie Poly-SV I bis Poly-SV III hergestellt werden.

Für die potentielle Verwendung dieser Hybridpolymere im Bereich *Tissue Engineering* sind deren mechanischen Eigenschaften, das Abbauverhalten und ihre Biokompatibilität von Interesse. Bei den mechanischen Eigenschaften (vgl. Kap. 4.3.1.2) der Hybridpolymere spielt vor allem die organische und anorganische Quervernetzung eine Rolle, die durch den C=C-Anteil der Harze bzw. den Umsatz dieser Bindungen während der Polymerisation sowie den anorganischen Kondensationsgrad beeinflusst wird. Die Unterschiede im theoretisch degradierbaren Anteil, im Kondensationsgrad und im organischen Vernetzungspotential der Harze sollten sich außerdem beim Abbauverhalten der ausgehärteten Hybridpolymere widerspiegeln (s. Kap. 4.3.2.2). Bei den Biokompatibilitätstests, welche in Kapitel 4.3.3.2 beschrieben werden, können die Eigenschaften der Hybridpolymere sowie die Degradationsprodukte, die aus diesen freigesetzt werden, das Zellverhalten beeinflussen. Beispielsweise könnten unvernetzte Monomere den Zellen schaden, weshalb wiederum der Konversionsgrad, d. h. der C=C-Umsatz der Hybridpolymere, von Bedeutung ist (vgl. Kap. 4.3.1.1).

SV I-Harz zeichnet sich durch die längere Spacereinheit und den höheren Anteil hydrophiler Gruppen aus, der sich sowohl auf die Mechanik als auch auf das Abbauverhalten des entsprechenden Hybridpolymers Poly-SV I auswirken sollte. Das SV II-Harz hat mit etwa 4,1 mmol/g einen besonders hohen C=C-Anteil, der für das entsprechende Hybridpolymer eine hohe mechanische Steifigkeit sowie einen relativ langsamen hydrolytischen Abbau erwarten lässt. Es hat außerdem eine deutlich höhere Viskosität als die übrigen Harze, was unter anderem durch das größere Molekulargewicht der organischen Vorstufe erklärt werden kann. Da gleichzeitig der Kondensationsgrad jedoch deutlich niedriger ist, was für eine geringere Viskosität spricht, gibt es vermutlich noch andere Faktoren, wie z. B. die Kondensationsstruktur sowie die Zusammensetzung der Umesterungsgemische und die Anteile der jeweiligen disubstituierten Nebenprodukte, die jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht wurden. SV III-Harz hat die höchste anorganische Quervernetzung, weshalb für das entsprechende Hybridpolymer Poly-SV III ebenfalls mit einer relativ hohen mechanischen Festigkeit und einem hohen E-Modul zu rechnen ist. In diesem Zusammenhang ist auch der Vergleich mit Poly-SV II besonders interessant, da hier sehr gut beobachtet werden kann, ob eine Erhöhung des C=C-Anteils oder des anorganischen Anteils und des

Kondensationsgrads die mechanischen Eigenschaften der resultierenden Hybridpolymere stärker beeinflusst.

Für die Aushärtung zu den jeweiligen Hybridpolymeren werden die Harzsysteme zuvor mit dem im medizinischen Bereich häufig verwendeten Photoinitiator Lucirin-TPO versetzt, der die radikalische Polymerisation der Methacrylatgruppen initiieren kann. Aus den in Kapitel 3.2.4 beschriebenen Gründen wurde Lucirin-TPO auch für alle in dieser Arbeit durchgeführten Zwei-Photonen-Polymerisationen verwendet.

Nachfolgend werden die wichtigsten Eigenschaften der hergestellten Harzsysteme und Hybridpolymere im Hinblick auf ihre charakteristischen Merkmale diskutiert und in Kontext zu den durchgeführten Strukturvarianten gesetzt.

4.3 Charakterisierung der hergestellten Harzsysteme und der entsprechenden Hybridpolymere

Für die anvisierte Verwendung der hergestellten Hybridpolymere im Bereich *Tissue Engineering* sind vor allem das lichtinduzierte Polymerisationsverhalten der entsprechenden Harzsysteme sowie die mechanischen Eigenschaften, das Degradationsverhalten und die Biokompatibilität der Hybridpolymere ausschlaggebend. Ferner sollte die Möglichkeit untersucht werden, aus den Harzsystemen mittels 2PP stabile 3D-Strukturen zu erzeugen. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen werden daher in den nachfolgenden Kapiteln diskutiert, wobei die Abhängigkeit von den jeweiligen strukturellen Varianten von besonderem Interesse ist.

4.3.1 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten (Ein- und Zwei-Photonen-Polymerisation) der hergestellten Harzsysteme sowie zu den mechanischen Eigenschaften der entsprechenden Hybridpolymere

Der während der organischen Polymerisation der Harzsysteme erreichte C=C-Umsatz (Konversionsgrad) ist ein Faktor, der sich entscheidend auf die mechanischen Eigenschaften der entsprechenden Hybridpolymere sowie auf deren Biokompatibilität auswirken kann. Die mechanischen Eigenschaften sind wiederum von entscheidender Bedeutung für die anvisierte Verwendung der hergestellten Hybridpolymere im Bereich *Tissue Engineering*, da für die Regeneration des Gewebes unterstützende Scaffoldstrukturen mit einem passenden E-Modul nötig sind. Zur Herstellung solcher Scaffoldstrukturen bietet die Zwei-Photonen-Polymerisation herausragende Möglichkeiten, weshalb die Herstellung von 3D-Strukturen mit Hilfe der TPA-Technologie untersucht werden sollte. Die entsprechenden Untersuchungen werden in den nachfolgenden Kapiteln 4.3.1.1 bis 4.3.1.3 erläutert.

4.3.1.1 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten der hergestellten Harzsysteme im Hinblick auf die Ein-Photonen-Polymerisation

Wie bereits erwähnt, sind die hergestellten Harzsysteme die Vorstufen für die gewünschten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere, deren mechanische Eigenschaften sehr stark von den C=C-Bindungsanteilen der entsprechenden Harzsysteme abhängen (vgl. Kap. 4.3.1.2). Dabei ist von entscheidender Bedeutung wie viele der vorhandenen Doppelbindungen während der lichtinduzierten Polymerisation tatsächlich

reagiert haben, also umgesetzt wurden, da nur diese zur Quervernetzung beitragen können. Hohe Umsetzungsgrade sind vor allem bei Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III wichtig, da ansonsten bei der Degradation durch Spaltung des Bernsteinsäureesters (vgl. Abbildung 4.29) HEMA freigesetzt werden kann, welches nachweislich zelltoxisch wirkt und den programmierten Zelltod (Apoptose) induziert^[206].

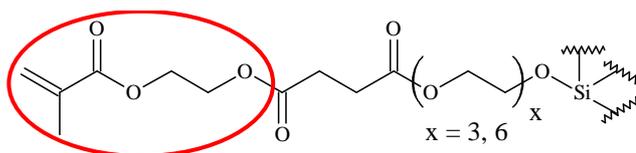


Abb. 4.29: Strukturelement aus den Harzsystemen GM-Harz, SV I-Harz und SV III-Harz. Bei unzureichender C=C-Konversion nach der Polymerisation der Methacrylatgruppen liegt dieses auch in den entsprechenden Hybridpolymeren vor, weshalb daraus nach Hydrolyse des Bernsteinsäureesters HEMA freigesetzt werden kann.

Ein niedrigerer Konversionsgrad von Poly-SV II und eine dadurch bedingte Freisetzung von Glycerindimethacrylat (vgl. Abbildung 4.30) sind dagegen weniger kritisch.

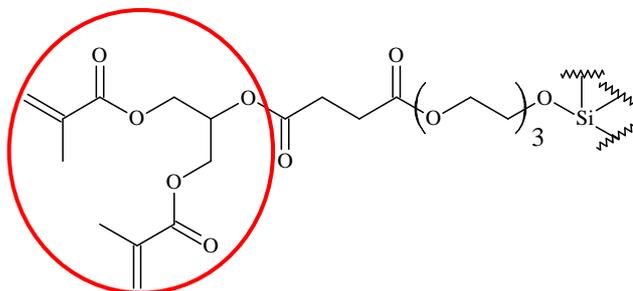


Abb. 4.30: Strukturelement aus dem Harzsystemen SV II-Harz. Bei unzureichender C=C-Konversion nach der Polymerisation der Methacrylatgruppen liegt dieses auch im entsprechenden Hybridpolymer vor, weshalb daraus nach Hydrolyse des Bernsteinsäureesters Glycerindimethacrylat freigesetzt werden kann.

Um die Konversionsgrade für die verschiedenen Harze nach der photochemisch induzierten Härtung zu ermitteln, wurden daher mittels μ -Raman-Spektroskopie Untersuchungen bezüglich des C=C-Umsatzes im Hinblick auf den jeweiligen Anteil der Methacrylatgruppen durchgeführt. Dafür wurden die Harze mit jeweils 1 Gew.-% Lucirin-TPO formuliert. Diese Formulierung wurde als Sandwich zwischen zwei Deckgläsern präpariert, welche durch Abstandhalter separiert wurden, um eine möglichst konstante Schichtdicke zu gewährleisten. Zur Polymerisation und Darstellung der Hybridpolymere wurden die entsprechenden Proben anschließend mit Licht im Wellenlängenbereich 380 – 520 nm bestrahlt. Von den flüssigen Harzen und den photochemisch ausgehärteten Hybridpolymeren wurden dann μ -Raman-

Spektren aufgenommen. Dabei wurde die Laserleistung des Ramanspektrometers so eingestellt, dass keine Polymerisation der Harze bzw. Nachvernetzung (C=C-Konversion) der Hybridpolymere auftrat, was mit Hilfe einer zeitaufgelösten Messung nachgewiesen wurde.

Abbildung 4.31 zeigt die Ausschnitte der μ -Raman-Spektren aller Harze und Hybridpolymere zwischen 1550 cm^{-1} und 1850 cm^{-1} im Vergleich, um den Konversionsgrad durch die Photopolymerisation, d. h. nach der lichtinduzierten Härtung, ermitteln zu können.

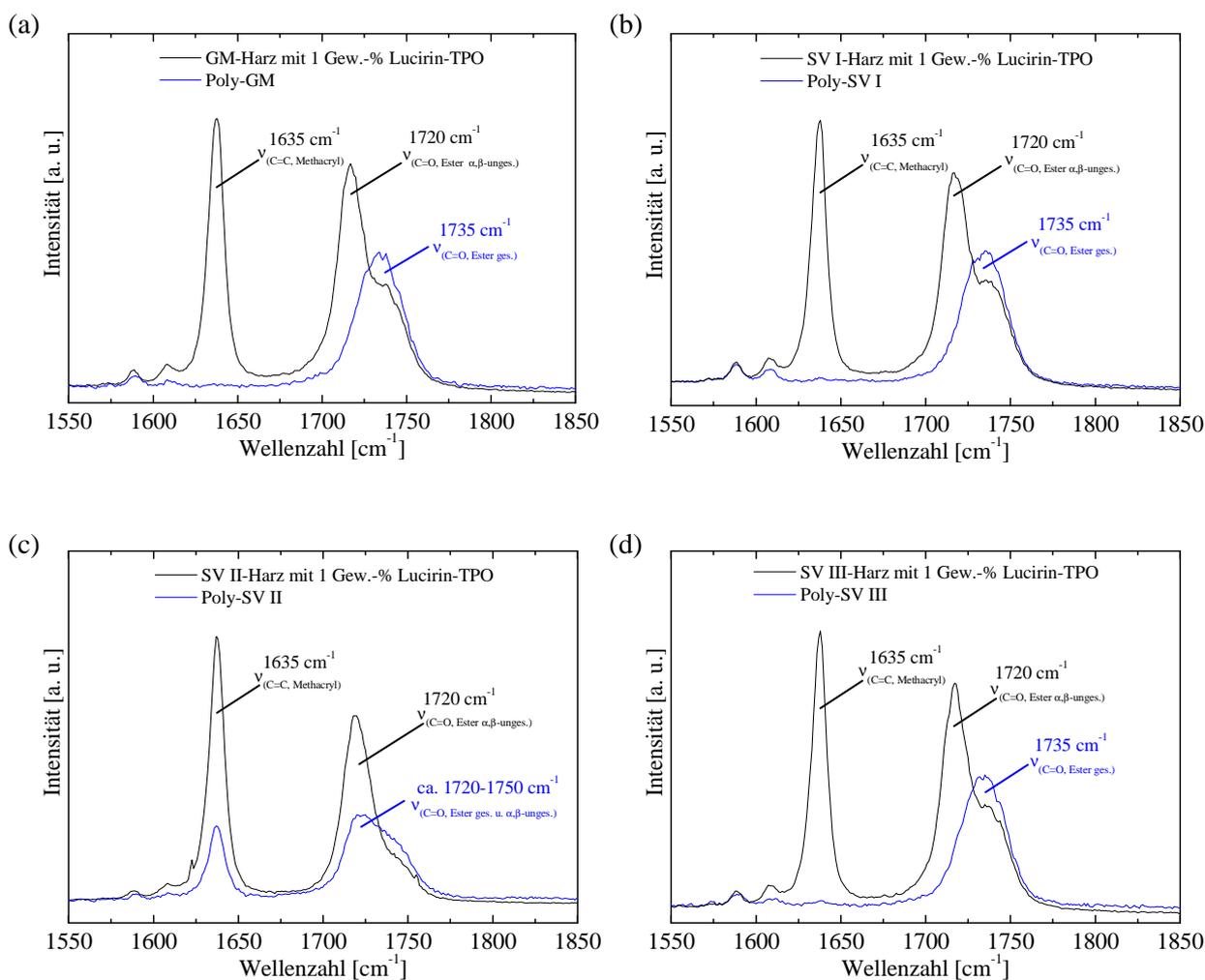


Abb. 4.31: Ausschnitte der μ -Raman-Spektren zwischen 1550 cm^{-1} und 1850 cm^{-1} zum Vergleich von Harzsystem und Hybridpolymer d. h. vor und nach der lichtinduzierten Härtung (a) GM (b) SV I (c) SV II (d) SV III.

Es ist deutlich zu erkennen, dass für Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III nach der lichtinduzierten Härtung keine C=C-Bande bei 1635 cm^{-1} mehr vorhanden ist. Dies zeigt im Rahmen der Messgenauigkeit einen vollständigen Umsatz, d. h. einen Konversionsgrad von 100%. Bei Poly-SV II ist die C=C-Bande dagegen noch deutlich zu erkennen. Das zugrundeliegende SV II-Harz hat mit $4,1\text{ mmol/g}$ (4 C=C pro Struktureinheit) einen doppelt

so hohen molaren C=C-Anteil wie die übrigen Harzsysteme (2 C=C pro Struktureinheit, vgl. Tab. 4.4). Es können somit offensichtlich nicht alle Doppelbindungen während der Polymerisation umgesetzt werden, was wie folgt zu erklären ist. Durch die Vielzahl an C=C-Bindungen pro Struktureinheit tritt während der lichtinduzierten Polymerisation des Harzes eine schnelle und starke Vernetzung ein. Dadurch steigt die Viskosität sehr schnell an und die Beweglichkeit der Oligomere wird stark eingeschränkt (diffusionskontrollierte Reaktion^[83,207]). Die Methacrylatgruppen sind folglich gegen Ende der Polymerisation zu stark sterisch gehindert, um noch miteinander reagieren zu können.^[208]

Eine quantitative Bestimmung des Konversionsgrads für Poly-SV II war allerdings nicht möglich, da es in den μ -Raman-Spektren keine Schwingungsbande gibt, die sich während des Übergangs von Harz zu Hybridpolymer nicht verändert und somit als Referenzbande geeignet wäre. Eine grobe Abschätzung erfolgte dennoch über den Vergleich der Peaks für die C=C- und die C=O-Streckschwingung. Dazu wurden die Spektren so übereinander gelegt, dass die Basislinie für das SV II-Harz und Poly-SV II möglichst ähnlich verläuft und anschließend die relative Höhe der jeweiligen Peaks bestimmt. Eine Entfaltung zur Bestimmung der Peakflächen erfolgte nicht, da diese Werte keine größere Genauigkeit bieten können. Der Grund dafür ist, dass während der Polymerisationsreaktion die Konjugation zur C=C-Gruppe verloren geht, wodurch sich die C=O-Streckschwingung für die entsprechenden Estergruppen zu höheren Wellenzahlen (d. h. von 1720 cm^{-1} zu 1735 cm^{-1}) verschiebt und die Bande für die C=O-Streckschwingung insgesamt stark verbreitert ist. Der über die Peakhöhen abgeschätzte Wert für die C=C-Konversion von Poly-SV II beträgt etwa 57 %.

Die im Hinblick auf die Biokompatibilität nötigen sehr hohen Konversionsgrade für Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III können folglich mit Hilfe der μ -Raman-Spektroskopie nachgewiesen werden. Poly-SV II, dessen entsprechendes Harz einen deutlich höheren C=C-Anteil als die übrigen Harzsysteme hat, erreicht einen C=C-Umsatz von etwa 57 %. In Kapitel 4.3.3.2 muss daher betrachtet werden, ob bzw. wie sich die mögliche Freisetzung reaktiver Spaltprodukte auf die Biokompatibilität von Poly-SV II auswirkt. Bei der nachfolgenden Betrachtung der mechanischen Kenndaten (Zugfestigkeit und Zug-E-Modul) der Hybridpolymere ist der jeweils erreichte Konversionsgrad ebenfalls zu beachten.

4.3.1.2 Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der hergestellten Hybridpolymere im Hinblick auf die Zugfestigkeit und den Zug-E-Modul

Da die E-Moduln der unterschiedlichen Gewebe im Körper sehr stark variieren, sollte im Hinblick auf eine potentielle Verwendung der Hybridpolymere Poly-GM und Poly-SV I bis Poly-SV III im Bereich *Tissue Engineering* durch die strukturellen Varianten ein möglichst großer E-Modul-Bereich abgedeckt werden, um das Potential der neuen Materialklasse zu verdeutlichen. Zur Untersuchung der mechanischen Eigenschaften der Hybridpolymere in Abhängigkeit von deren strukturellen Eigenschaften sollten ursprünglich Drei-Punkt-Biegeversuche durchgeführt werden. Während der Messung wurden einige Prüfkörper jedoch so stark durchgebogen, dass sie durch die Auflage des Messaufbaus rutschten, weshalb sich diese Charakterisierungsmethode als ungeeignet erwies. Für die anvisierte Anwendung ist es jedoch äußerst wünschenswert auch über solche flexiblen Materialien zu verfügen. Um vergleichbare Kenndaten für alle Hybridpolymere zu erhalten, wurden daher die Zug-E-Moduln und die Zugfestigkeit bestimmt (vgl. Anhang A, Abschnitte II.v und II.vi).

Dazu wurden die synthetisierten Harzsysteme zunächst mit jeweils 1 Gew.-% des Photostarters Lucirin-TPO formuliert und Prüfkörper durch Bestrahlung mit Licht im Wellenlängenbereich 380 – 520 nm hergestellt. In Anlehnung an DIN 53504^[209] hatten diese eine Gesamtlänge von 54 mm und einen Querschnitt von 2 x 4 mm². Abbildung 4.32 zeigt die schematische Darstellung dieser Prüfkörper in der Aufsicht.

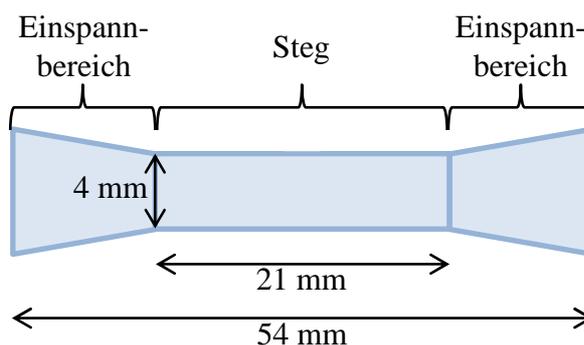


Abb. 4.32: Schematische Darstellung eines Prüfkörpers nach DIN 53504^[209] zur Bestimmung der Zugfestigkeit und des Zug-E-Moduls in der Aufsicht.

Der Zug-E-Modul (E) ist nach Formel F4.3 als Steigung des Graphen im Spannungs-Dehnungs-Diagramm innerhalb des linearen Elastizitätsbereichs definiert.

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \textit{konstant}. \quad (\text{F4.3})$$

σ ist dabei die mechanische Spannung und berechnet sich aus dem Verhältnis von Kraft und Fläche, ϵ ist die Dehnung und definiert als Verhältnis von Längenänderung zu ursprünglicher Länge.

Die Zugfestigkeit (σ_{max}) wird nach Formel F4.4 aus der maximal erreichten Zugkraft F_{max} bezogen auf die ursprüngliche Querschnittsfläche A_0 des Prüfkörpers berechnet.

$$\sigma_{max} = \frac{F_{max}}{A_0}. \quad (F4.4)$$

Um die Kenndaten des Zug-E-Moduls und der Zugfestigkeit bestimmen zu können, ist es folglich nötig, die Querschnittsfläche an der Rissstelle exakt zu kennen. Daher sollten die hergestellten Prüfkörper während der Messung möglichst in der Mitte des Stegs reißen. Bei den Untersuchungen riss jedoch der Großteil am Übergang von der Verdickung zum Steg. An dieser Stelle ist die Querschnittsfläche nicht exakt ermittelbar, was zu fehlerhaften Werten für den Zug-E-Modul und die Zugfestigkeit führt. Aus diesen Gründen wurden die Prüfkörper vor der Wiederholung der Messungen mit einer „Sollbruchstelle“ versehen, indem seitlich auf mittlerer Höhe des Stegs eine Kerbe von jeweils 1 mm Tiefe eingefräst wurde (vgl. Abb. A1 in Anhang A, Abschnitt II.v). An dieser Stelle wurde der Querschnitt vermessen und anschließend wurden die mechanischen Kenndaten bestimmt.

Der Zug-E-Modul und die Zugfestigkeit der Hybridpolymere wurden aus den Mittelwerten von 8 bis 10 Einzelmessungen bestimmt, wobei ausschließlich die Messwerte der Prüfkörper verwendet wurden, die an der gewünschten Stelle gerissen waren. Tabelle 4.5 zeigt die ermittelten Kenndaten der Zugfestigkeit und des Zug-E-Moduls aller vier partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere.

Tab. 4.5: Zugfestigkeit und Zug-E-Moduln der partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere.

Hybridpolymer	Zugfestigkeit [MPa]	Zug-E-Modul [MPa]
Poly-GM	4,3 ± 0,2	43,5 ± 2,6
Poly-SV I	1,8 ± 0,2	18,9 ± 1,1
Poly-SV II	30,3 ± 3,1	615 ± 116
Poly-SV III	12,5 ± 0,6	109 ± 11

Bei den nach dieser Methode ermittelten Kenndaten liegt die Streuung für die Zug-E-Moduln von Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III zwischen 6 % und 10 % bzw. für Poly-SV II bei 19 %. Für die Zugfestigkeit liegt die Streuung aller vier Hybridpolymere zwischen 5 % und 10 % und damit im üblichen Bereich von mechanischen Kenndaten.^[210] Die deutlich höhere prozentuale Abweichung für den Zug-E-Modul von Poly-SV II ist dadurch zu erklären, dass dieses Hybridpolymer spröder als die anderen ist. Überstehende Materialreste konnten daher nach der Aushärtung der Prüfkörper nicht vollständig ohne Kantenschädigung entfernt werden. Während der Messungen platzten diese Reste ab, wodurch kleinere Artefakte in den Messkurven entstanden. Für die Bestimmung des Zug-E-Moduls von Poly-SV II konnte daher nur ein kleiner Bereich im Spannungs-Dehnungs-Diagramm genutzt werden, in dem alle zu berücksichtigenden Kurven im Hook'schen Bereich (vgl. Anhang A, Abschnitt II.vi) lagen.

Die Interpretation bzw. Diskussion der mechanischen Kenndaten erfolgte in Abhängigkeit vom zugrunde liegenden Harztyp und dessen charakteristischen Merkmalen aus Tabelle 4.4. Dabei sind vor allem der Anteil an C=C-Bindungen der Methacrylatgruppen in den Harzsystemen und der anorganische Kondensationsgrad von Interesse, wie nachfolgend erläutert wird.

Beim Vergleich der Kenndaten des Grundsystems Poly-GM mit denen von Poly-SV I fällt auf, dass die Verlängerung des Spacers zwischen der organischen und anorganischen Polymerstruktur als strukturelle Modifikation letztlich zu einer Abnahme der Zugfestigkeit (von 4,3 MPa auf 1,8 MPa) und des Zug-E-Moduls (von 43,5 MPa auf 18,9 MPa) um jeweils etwa 60 % führt. Poly-SV I ist durch die größere Kettenbeweglichkeit erwartungsgemäß flexibler als Poly-GM. Durch den längeren Spacer ist der massebezogene Anteil an C=C-Bindungen im zugrundeliegenden SV I-Harz mit 1,9 mmol/g etwas kleiner als bei GM-Harz (2,6 mmol/g). Das bringt ebenfalls ein geringeres organisches Vernetzungspotential und dadurch bedingt auch kleinere Werte für die Zugfestigkeit und den Zug-E-Modul des entsprechenden Hybridpolymers mit sich. Aufgrund der μ -Raman-Untersuchungen (vgl. Kap. 4.3.1.1) kann nach der lichtinduzierten Polymerisation von einem vollständigen Umsatz aller C=C-Bindungen ausgegangen werden, weshalb keine Unterschiede im Konversionsgrad bei der Diskussion betrachtet werden müssen. Der dritte mögliche Einflussfaktor für die beiden Parameter ist der anorganische Kondensationsgrad der zugrundeliegenden Harzsysteme. Er liegt mit 44 % für das SV I-Harz leicht über den 40 % des GM-Harzes. Somit wäre die anorganische Struktur auch im Hybridpolymer Poly-SV I stärker kondensiert als bei Poly-GM. Dies ist jedoch im Rahmen der Messgenauigkeit der ²⁹Si-NMR-Spektroskopie, auf deren

Basis die Kondensationsgrade bestimmt wurden, kein relevanter Unterschied. Die mechanischen Kenndaten zeigen, dass die beiden zuvor beschriebenen Faktoren überwiegen. Daraus kann gefolgert werden, dass eine längere Spacerkette in Verbindung mit einem geringeren massebezogenen Anteil organisch vernetzbarer Gruppen im Harzsystem bei etwa gleichem Kondensationsgrad nach der Aushärtung in einem flexibleren Hybridpolymer resultiert.

Beim Harzsystem der Strukturvariante II wurde der C=C-Anteil drastisch erhöht gegenüber dem Grundharzsystem und er beträgt für das SV II-Harz 4,1 mmol/g (4 C=C pro Struktureinheit) gegenüber 2,6 mmol/g (2 C=C pro Struktureinheit) für das GM-Harz. Wie bereits erläutert, lässt das dadurch bedingte größere organische Vernetzungspotential von SV II-Harz höhere Werte für den Zug-E-Modul und die Zugfestigkeit des entsprechenden Hybridpolymers Poly-SV II im Vergleich zu Poly-GM erwarten. Zu beachten ist hierbei, dass nach den μ -Raman-Untersuchungen (vgl. Kap. 4.3.1.1) Poly-SV II das einzige hergestellte Hybridpolymer ist, bei dem kein vollständiger C=C-Umsatz erreicht wird. Besonders interessant ist auch, dass der Kondensationsgrad von SV II-Harz mit 28 % ebenfalls wesentlich geringer ist als der von GM-Harz mit 40 %, was im Hinblick auf die mechanischen Kenndaten einen gegenläufigen Trend erwarten lässt. Die bestimmten Kenndaten zeigen, dass das höhere organische Vernetzungspotential und der erreichte C=C-Umsatz von etwa 57 % den geringeren anorganischen Kondensationsgrad in Bezug auf die mechanischen Eigenschaften überkompensiert, d. h. die Zugfestigkeit von Poly-SV II mit 30,3 MPa deutlich über der von Poly-GM mit 4,3 MPa liegt. Gleiches gilt für den Zug-E-Modul von Poly-SV II, der mit 615 MPa sehr viel größer ist als der von Poly-GM mit 43,5 MPa. Durch die signifikante Erhöhung des C=C-Anteils im entsprechenden Harzsystem können daher gezielt Hybridpolymere hergestellt werden, die mechanisch stabiler sind bzw. höhere E-Moduln aufweisen.

Das SV III-Harz hat als dritte Strukturvariante verglichen mit dem GM-Harz einen höheren anorganischen Anteil, woraus ein größeres anorganisches Vernetzungspotential resultiert. So ist der Kondensationsgrad in SV III-Harz mit 53 % gegenüber 40 % im GM-Harz deutlich höher, was für eine größere anorganische Vernetzung spricht. Der massebezogene Anteil an C=C-Bindungen liegt hingegen mit 2,6 mmol/g bzw. 2,3 mmol/g (jeweils 2 C=C pro Struktureinheit) für die beiden Harzsysteme GM-Harz und SV III-Harz in etwa im gleichen Bereich. Gemäß den μ -Ramanuntersuchungen (vgl. Kap. 4.3.1.1) wird außerdem jeweils ein C=C-Umsatz von annähernd 100 % erreicht. Aufgrund des höheren anorganischen Anteils und der

daraus resultierenden stärkeren Vernetzung sind für Poly-SV III im Vergleich zu Poly-GM folglich nach der Aushärtung eine höhere Zugfestigkeit und ein größerer Zug-E-Modul zu erwarten. Dies wird durch die bestimmten Kenndaten bestätigt. Mit 12,5 MPa ist die Zugfestigkeit von Poly-SV III etwa viermal so groß wie die von Poly-GM mit 4,3 MPa. Der Zug-E-Modul von Poly-SV III ist mit 109 MPa etwa 2,5-mal so groß wie das von Poly-GM mit 43,5 MPa. Durch eine Steigerung des anorganischen Anteils und des Kondensationsgrads im entsprechenden Harzsystem ist es folglich ebenfalls möglich, die mechanische Stabilität und den Zug-E-Modul des resultierenden Hybridpolymers zu erhöhen. Der Effekt ist jedoch – was sich schon im Vergleich der Kenndaten für Poly-GM und Poly-SV II zeigte – weniger stark ausgeprägt als der durch die Erhöhung des C=C-Anteils im Harz. Der Vorteil durch die Erhöhung des anorganischen Anteils gegenüber der des C=C-Anteils ist jedoch, dass dabei nicht automatisch ein größerer nicht-degradierbarer Anteil mit einher geht. Die theoretisch degradierbaren Anteile (vgl. Kap. 4.3.2.2) von Poly-GM und Poly-SV II liegen ca. zwischen 80 – 90 %, wohingegen der von Poly-SV II mit etwa 70 % deutlich geringer ist. Die Untersuchungen zur Abbaubarkeit der Hybridpolymere in Abhängigkeit von den strukturellen Eigenschaften werden in Kapitel 4.3.2.2 näher beschrieben.

Wie in Kapitel 3.1.1 beschrieben sollte der E-Modul eines Scaffolds dem des zu ersetzenden Gewebes möglichst ähnlich sein und für weiches Gewebe (Fett-, Muskel-, und Bindegewebe) zwischen 0,4 MPa und 350 MPa bzw. für härteres Gewebe (wie beispielsweise Knorpel) zwischen 10 MPa und 1500 MPa liegen. Hartgewebe wie Knochen und Zähne haben so hohe E-Moduln, dass sie mit den in dieser Arbeit hergestellten Hybridpolymeren nicht adressiert werden. Tabelle 4.6 zeigt exemplarisch einige Literaturwerte für die Zugfestigkeit und die Zug-E-Moduln von natürlichem Gewebe.

Die Zug-E-Moduln der hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III liegen ca. zwischen 19 MPa und 109 MPa und damit im Überlappungsbereich von weichem und härterem Gewebe. Der Zug-E-Modul von Poly-SV II liegt mit 615 MPa deutlich höher als der der übrigen Hybridpolymere und fällt damit in den unteren Bereich von härterem Gewebe. Die Zugfestigkeit von Poly-SV I ähnelt mit 1,8 MPa der von weichem Gewebe, während Poly-GM und Poly-SV II mit 4,3 MPa bzw. 12,5 MPa in den Bereich von härterem Gewebe wie Knorpel fallen, wie aus Tabelle 4.6 hervorgeht. Poly-SV II liegt mit 30,3 MPa wiederum höher als die übrigen Hybridpolymere.

Tab. 4.6: Literaturwerte für die Zugfestigkeit und die Zug-E-Moduln von natürlichem Gewebe.

Natürliches Gewebe	Zugfestigkeit [MPa]
Blase	$0,27 \pm 0,14$
Blutgefäß	1,4 – 11,1
Aorta	$1,72 \pm 0,89$
Knorpel	≈ 5
Natürliches Gewebe	E-Modul [MPa]
Weiches Gewebe	0,4 – 350
Härteres Gewebe	10 – 1500

Die mechanischen Eigenschaften der partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere lassen sich also gezielt beeinflussen bzw. einstellen. Hybridpolymere mit höherem Zug-E-Modul und höherer Zugfestigkeit können durch Erhöhung des C=C-Anteils oder einen höheren anorganischen Kondensationsgrad im entsprechenden Harzsystem hergestellt werden. Zur Verringerung des Zug-E-Moduls und der Zugfestigkeit kann dagegen die Kettenlänge im Spacer verlängert werden. Hinsichtlich ihrer mechanischen Eigenschaften sind die hergestellten Hybridpolymere grundsätzlich für die Anwendung als Scaffoldmaterialien in unterschiedlichen Einsatzgebieten und als Ersatz der strukturellen Funktion der ECM im Bereich *Tissue Engineering* geeignet, wie der Vergleich ihrer mechanischen Kenndaten mit denen von natürlichem Gewebe zeigt. Dabei ist zu beachten, dass die partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere nicht auf die vorgestellten Strukturvarianten I bis III beschränkt sind und die Einstellung bestimmter weiterer E-Modul-Werte durch die Kombination unterschiedlicher struktureller Modifizierungen möglich ist. Ferner können in weiteren Arbeiten der C=C-Anteil sowie der anorganische Anteil noch stärker erhöht oder aber auch deutlich reduziert und noch längere Struktureinheiten im Spacer realisiert werden, wodurch prinzipiell eine noch wesentlich größere Bandbreite abgedeckt werden kann. Somit erscheint es realistisch, in Zukunft den gesamten adressierten E-Modul-Bereich von 0,4 MPa bis 1500 MPa abdecken zu können.

4.3.1.3 Untersuchungen zum lichtinduzierten Polymerisationsverhalten der hergestellten Harzsysteme im Hinblick auf die Zwei-Photonen-Polymerisation mittels TPA-Technologie

Um die Eignung der hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere im Hinblick auf die Herstellung von 3D-Scaffolds mittels TPA-Technologie zu überprüfen, wurden orientierende Untersuchungen zur Strukturierung und Aushärtung der Harzsysteme durchgeführt. Zum Einsatz kamen dabei die synthetisierten, unterschiedlich strukturierten Harzsysteme GM-Harz, SV I-Harz, SV II-Harz und SV III-Harz. Eine Optimierung der Strukturierungs- und Entwicklungsparameter bleibt nachfolgenden Arbeiten vorbehalten.

Die Harzsysteme wurden zunächst mit jeweils 1 Gew.-% Lucirin-TPO versetzt. Anschließend wurde je ein Tropfen auf ein Deckglas gegeben und untersucht, ob mit der in Anhang A, Abschnitt II.viii beschriebenen Apparatur Quaderstrukturen von $(10 \times 10 \times 7,5) \mu\text{m}^3$ erzeugt werden können. Dabei wurden bei konstanter Schreibgeschwindigkeit v von $100 \mu\text{m/s}$ die Laserleistung P und der Rasterabstand r (vgl. Anhang A, Abschnitt II.viii) variiert. Nach der Strukturierung wurde das verbliebene flüssige Harz durch einen Entwicklungsschritt in einer Lösung aus gleichen Teilen Methyl-*iso*-butylketon und *iso*-Propanol entfernt, welche auch standardmäßig für die Entwicklung klassischer anorganisch-organischer Hybridpolymere verwendet wird. Die Zeit im Entwicklerbad wurde dabei relativ kurz gewählt und betrug etwa 1 – 5 min, um zu vermeiden, dass die Lösungsmittel die Hybridpolymere zu stark angreifen oder aufquellen.

Für Poly-SV II und Poly-SV III konnten auf diesem Weg erstmals Strukturen erzeugt werden, die in den Abbildungen 4.33 und 4.34 dargestellt sind. Abbildung 4.33a zeigt eine Übersichtsaufnahme der Quaderstrukturen aus Poly-SV II im Rasterelektronenmikroskop (REM). Bei der Herstellung der Strukturen wurde von links nach rechts die Laserleistung von $1600 \mu\text{W}$ in $100 \mu\text{W}$ -Schritten auf $2000 \mu\text{W}$ erhöht, während von oben nach unten der Rasterabstand (vgl. Anhang A, Abschnitt II.viii) von $0,1 \mu\text{m}$ in $0,1 \mu\text{m}$ -Intervallen auf $0,5 \mu\text{m}$ gesteigert wurde. Die Strukturen, die mit höheren Laserleistungen und kleineren Rasterabständen erzeugt wurden, sind größer als die anderen. Ihre Kanten sind außerdem schärfer und definierter. Dies ist darauf zurückzuführen, dass das Harz in diesen Fällen einer höheren Lichtintensität ausgesetzt wurde und durch den kleineren Rasterabstand mehrfach mit dem Laserlicht in Kontakt kam. Die Photonendosis, der das Harz insgesamt ausgesetzt war, ist folglich höher. Dadurch werden insgesamt mehr Photoinitiatormoleküle gespalten, die

wiederum eine Polymerisationsreaktion initiieren können. Damit wird ein deutlich höherer Umsatz an Methacrylatgruppen möglich als bei niedrigeren Laserleistungen und größeren Rasterabständen, was eine größere Quervernetzung mit sich bringt. Eine Bestätigung dessen wäre gegebenenfalls durch entsprechende Untersuchungen des C=C-Umsatzes möglich. Die Strukturen sind dadurch auch chemisch resistenter und werden beispielsweise weniger stark vom Entwicklermedium angegriffen und aufgeweicht. Einige der Strukturen sind vergrößert in seitlicher Ansicht in Abbildung 4.33b dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist können reale 3D-Strukturen mit diesem Verfahren hergestellt werden. Die Übertragung der ermittelten Parameter für die Laserleistung und den Rasterabstand zur Erzeugung von Scaffolds für den Bereich *Tissue Engineering* sollte in nachfolgenden Arbeiten fortgeführt werden.

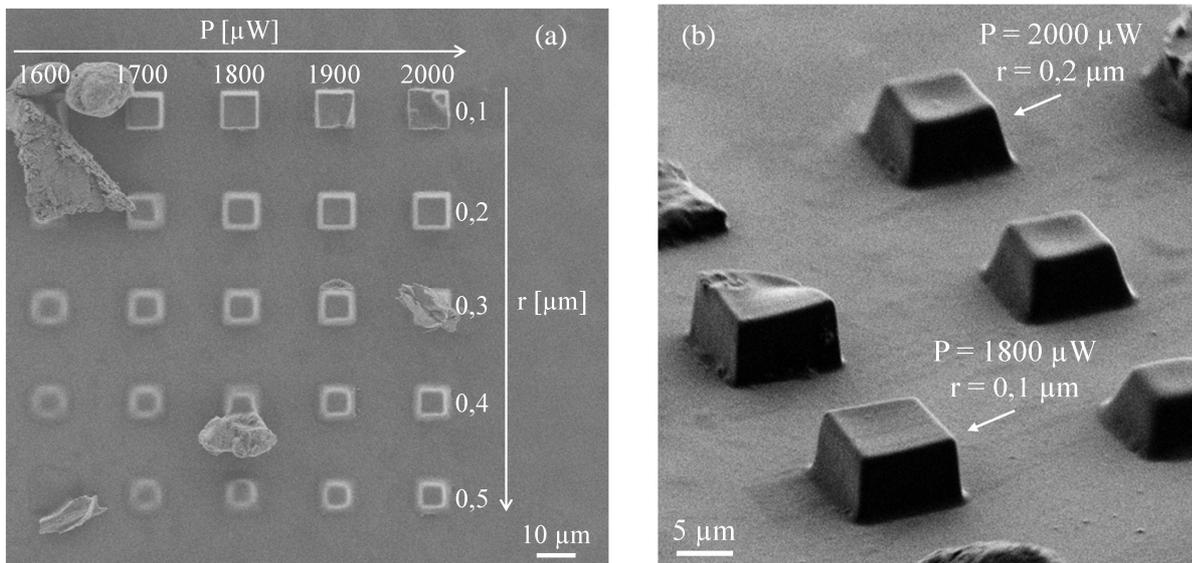


Abb. 4.33: REM-Aufnahmen nach der TPA-Strukturierung von Poly-SV II (a) für 1600 μW bis 2000 μW Laserleistung und 0,1 μm bis 0,5 μm Rasterabstand (b) vergrößert aus seitlicher Ansicht.

Bei der Polymerisation von SV III-Harz wurde ebenfalls die Laserleistung ausgehend von 1600 μW schrittweise erhöht, während der Rasterabstand von 0,1 μm auf 0,5 μm gesteigert wurde. Hier waren nur die Strukturen mit dem kleinsten Rasterabstand von $r = 0,1 \mu\text{m}$ stabil genug, um den Entwicklungsprozess zu überstehen, was durch die zuvor beschriebene Korrelation zwischen Laserleistung bzw. Rasterabstand und C=C-Umsatz erklärt werden kann. Bei höheren Rasterabständen wurde offensichtlich keine ausreichend hohe Vernetzung erreicht. Abbildung 4.34a zeigt die REM-Aufnahme der Strukturen aus Poly-SV III, die mit diesem Rasterabstand erzeugt wurden. In Abbildung 4.34b sind die Quaderstrukturen mit einer Laserleistung zwischen 1750 μW und 1850 μW vergrößert dargestellt.

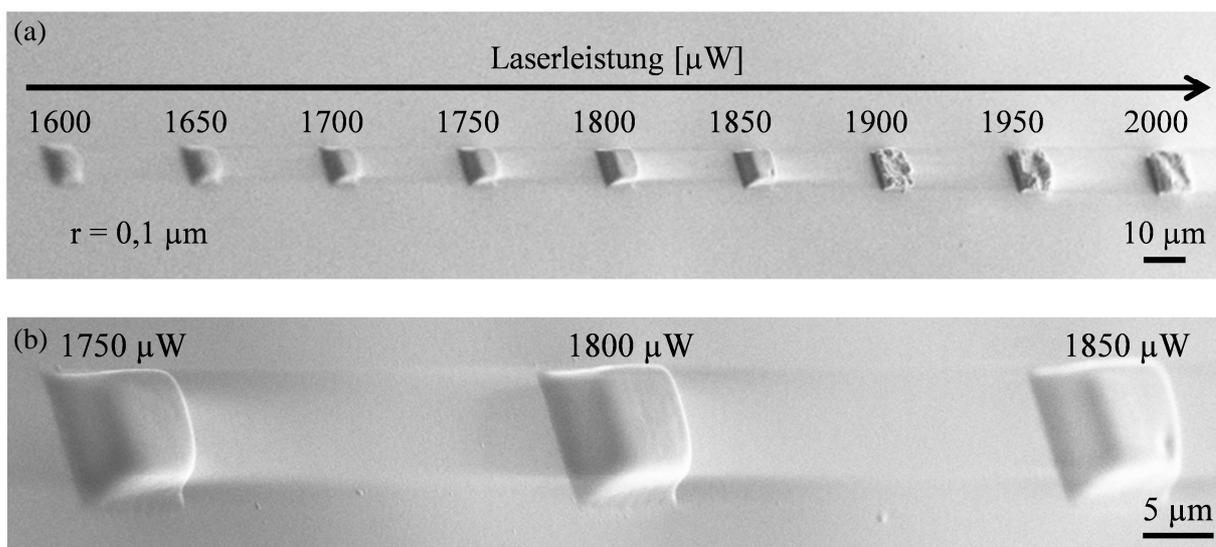


Abb. 4.34: Seitliche REM-Aufnahmen der mittels TPA-Technologie erzeugten Quaderstrukturen aus Poly-SV III (a) bei einem Rasterabstand von $0,1 \mu\text{m}$ und einer Laserleistung zwischen $1600 \mu\text{W}$ und $2000 \mu\text{W}$ (b) Vergrößerung der drei mittleren Strukturen aus (a).

Bei hohen Laserleistungen, d. h. ab $1900 \mu\text{W}$, kommt es zum Verbrennen des Hybridpolymers, was durch den Nachweis von Kohlenstoff mittels μ -Ramanspektroskopie bestätigt wurde. Daher sind die entsprechenden Strukturen nicht glatt, sondern weisen Krater auf. Bei mittleren Laserleistungen zwischen $1750 \mu\text{W}$ und $1850 \mu\text{W}$ ist dies nicht mehr der Fall und die Quader zeigen eine glatte Oberfläche und abgerundete Kanten. Wird die Leistung noch weiter reduziert, so verlieren die Strukturen an Höhe und werden flacher, was nicht erwünscht ist und auf die für Poly-SV II ausgeführte Korrelation der Laserleistung bzw. des Rasterabstands und des C=C-Umsatzes zurückgeführt werden kann.

Die Aushärtung von SV III-Harz mittels 2PP zu realen 3D-Strukturen ist somit ebenfalls möglich, wobei ähnliche Parameter ($P \approx 1800 \mu\text{W}$, $r = 0,1 \mu\text{m}$) wie für das SV II-Harz geeignet sind. Auch in diesem Fall steht die Übertragung der ermittelten Parameter zur Scaffold-Erzeugung noch aus und sollte in nachfolgenden Arbeiten fortgesetzt werden.

Mit Poly-GM und Poly-SV I konnten auf obigem Wege zunächst keine Strukturen hergestellt werden, die stabil genug waren, um den Entwicklungsprozess zu überstehen. Bis auf kleine Reste waren keine Strukturen auf den Trägergläsern zu erkennen, da diese im Wesentlichen während des Entwicklungsprozesses weggelöst wurden. Mögliche Gründe hierfür sind eine mangelnde Haftung der Strukturen auf dem Trägerglas bzw. ein zu aggressives Entwicklermedium. Wie bereits erwähnt, sind die in dieser Arbeit hergestellten Hybridpolymere auf einen variablen degradierbaren Anteil ausgelegt. Daher wurde der Gehalt an Methacrylatgruppen in den entsprechenden Harzen stark variiert und beim Aufbau des

anorganischen Netzwerks nur eine partielle Kondensation angestrebt. Das SV II-Harz hat von allen vier Harzsystemen den höchsten C=C-Doppelbindungsanteil (vgl. Tab. 4.4) und damit das höchste organische Vernetzungspotential. Dagegen sind beim SV III-Harz der anorganische Anteil und der Kondensationsgrad, das heißt die anorganische Vorvernetzung, am größten. Das Zusammenspiel zwischen anorganischer Vorvernetzung und organischer Vernetzung bestimmt neben den schon beschriebenen mechanischen Eigenschaften sicherlich auch die chemische Stabilität der Strukturen und bewirkt offensichtlich, dass die entsprechenden Hybridpolymere Poly-SV II und Poly-SV III eine größere Resistenz gegenüber den polaren Entwicklermedien zeigen als Poly-GM und Poly-SV I.

Zur Verbesserung der Haftung von Poly-GM wurden die Deckgläser vor der Strukturierung mit 3-Methacryloyloxypropyltrimethoxysilan silanisiert. Zusätzlich sollte ein geeigneter Entwickler ermittelt werden, in dem das GM-Harz gut löslich ist, der das entsprechende Hybridpolymer Poly-GM aber nicht angreift. Daher wurde die Löslichkeit von GM-Harz in verschiedenen Lösungsmitteln getestet. Außerdem wurden Stücke einer dünnen Folie aus Poly-GM in diese Medien eingelegt und überprüft, ob sie sich in einem Zeitraum von einem Tag an- bzw. aufgelöst hatten. Als prinzipiell geeignete Entwickler nach der TPA-Strukturierung kamen demnach Aceton, Ethylacetat, THF, Dichlormethan und Dioxan in Frage, während die Alkohole Ethanol und Isopropanol aufgrund der mangelnden Löslichkeit des Harzes nicht geeignet sind. THF wurde für die weiteren Untersuchungen ausgewählt.

Durch diese Modifizierungen (Silanisierung der Deckgläser und THF als Entwickler) konnten mit einer Schreibgeschwindigkeit von 100 $\mu\text{m/s}$ nach Variation der Laserleistung und des Rasterabstands Strukturen aus Poly-GM erzeugt werden, die stabil genug waren, um den Entwicklungsprozess zu überstehen. Dabei ist anzumerken, dass hier wesentlich höhere Laserleistungen als für die Harzsysteme SV II-Harz und SV III-Harz nötig waren, um die 2PP des Harzes zu induzieren. Die Wahrscheinlichkeit für die Anregung des Initiators ist proportional zum Quadrat der Lichtintensität und die Wahrscheinlichkeit, dass ein angeregtes Initiatorradikal eine Polymerisationsreaktion in Gang setzen kann, hängt auch vom Gehalt an C=C-Bindungen pro Volumeneinheit ab. Daher kann erklärt werden, warum für die Aushärtung von GM-Harz mit einem C=C-Anteil von 2,6 mmol/g höhere Lichtintensitäten nötig sind als für die von SV II-Harz mit einem C=C-Anteil von 4,1 mmol/g. Bislang konnte jedoch nicht geklärt werden, warum für die Aushärtung von SV III-Harz, welches mit 2,3 mmol/g einen ähnlichen C=C-Gehalt hat wie das GM-Harz, niedrigere Leistungen ($\approx 1800 \mu\text{W}$) für die Aushärtung ausreichen bzw. warum Poly-GM bei höheren Laser-

leistungen (ab $1800 \mu\text{W}$) im Gegensatz zu Poly-SV III nicht verbrennt. Dies lässt sich sicherlich durch weitere Untersuchungen hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung und des erreichten C=C-Umsatzes der nach der Entwicklung verbleibenden Quaderstrukturen aufklären.

Beginnend bei $2250 \mu\text{W}$ wurde die Laserleistung daher in $50 \mu\text{W}$ -Schritten gesteigert. Der Rasterabstand wurde wie zuvor von $0,1 \mu\text{m}$ auf $0,5 \mu\text{m}$ erhöht. Abbildung 4.35 zeigt die Lichtmikroskopaufnahme einiger Strukturen aus Poly-GM bei einem Rasterabstand von $0,1 \mu\text{m}$ und einer Laserleistung zwischen $2250 \mu\text{W}$ und $2550 \mu\text{W}$.

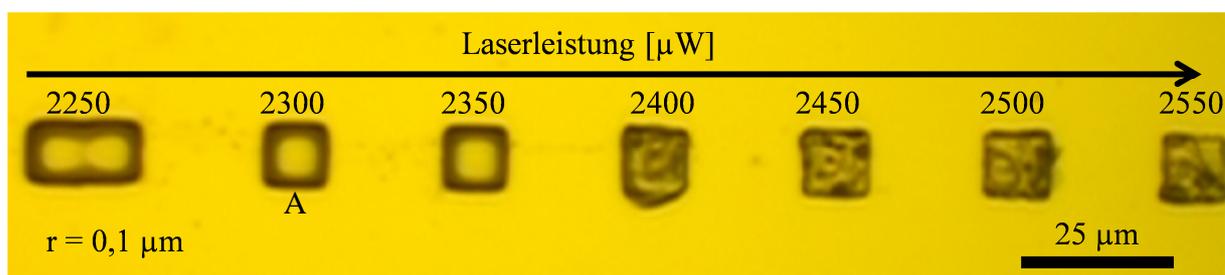


Abb. 4.35: Lichtmikroskopaufnahme der Strukturen aus Poly-GM nach der 2PP auf einem silanisierten Deckglas und Entwicklung in THF bei einem Rasterabstand von $0,1 \mu\text{m}$ und einer Laserleistung zwischen $2250 \mu\text{W}$ und $2550 \mu\text{W}$.

Die Aufnahmen weisen darauf hin, dass das Hybridpolymer Poly-GM bei sehr hohen Laserleistungen (ab $2400 \mu\text{W}$) verbrennt. Die entsprechenden Quaderstrukturen weisen daher Materialverluste und Krater auf. Die Strukturen, die mit Laserleistungen zwischen $2250 \mu\text{W}$ und $2350 \mu\text{W}$ erzeugt wurden, scheinen dagegen glatte Oberflächen aufzuweisen. Um die Strukturen genauer zu analysieren, wurde die obige Probe besputtert und im REM betrachtet. Abbildung 4.36a zeigt die Quaderstruktur A aus Abb. 4.35 im Lichtmikroskop vor der Einwirkung des Vakuums während des Besputterungsprozesses und des Elektronenstrahls im REM. Abbildung 4.36b zeigt die REM-Aufnahme der Quaderstruktur, d. h. nach den erwähnten Einwirkungen. Bei der Betrachtung fällt auf, dass die Struktur in Abbildung 4.36b uneben und „ausgefranst“ ist. Vermutlich ist dies auf die Einwirkung des Vakuums bzw. des Elektronenstrahls zurückzuführen. Mögliche Gründe sind das schnelle Verdampfen flüchtiger Bestandteile wie beispielsweise THF im Vakuum und/oder ein zu geringer 2PP-induzierter C=C-Umsatz (TPA-Konversionsgrad). Eine nähere Betrachtung dieses interessanten Effekts würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten. Jedoch ist es lohnenswert ihn in nachfolgenden Arbeiten näher zu untersuchen. Abhilfe bezüglich des beschriebenen Effekts, aber auch im Hinblick auf das Verbrennen der Hybridpolymere bei zu hohen Laserleistungen könnten neue Initiatoren^[211,212] bieten, die speziell für den TPA-Prozess entwickelt wurden,

einen hohen TPA-Absorptionsquerschnitt besitzen und daher effizienter, d. h. bei niedrigeren Laserleistungen angeregt werden können.

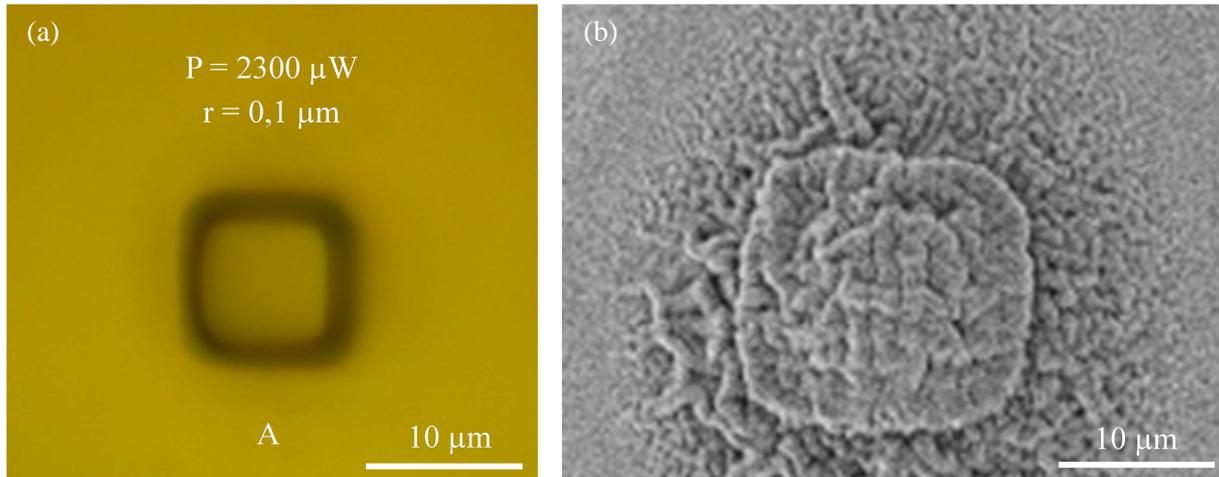


Abb. 4.36: Quaderstruktur A ($P = 2300 \mu\text{W}$, $r = 0,1 \mu\text{m}$), bestehend aus Poly-GM, (a) im Lichtmikroskop vor der Einwirkung von Vakuum und Elektronenstrahl. (b) REM-Aufnahme, d. h. nach Einwirkung von Vakuum und Elektronenstrahl.

Wie bei der obigen Diskussion gezeigt, sind die hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere Poly-SV II und Poly-SV III prinzipiell für die Herstellung dreidimensionaler Strukturen mittels TPA-Technologie geeignet. Eine Optimierung der Haftung auf den Substraten und des Entwicklermediums sowie der TPA-Strukturierungsparameter für Poly-GM und Poly-SV I sollte in folgenden Arbeiten fortgesetzt werden. Insbesondere wäre auch die Untersuchung der Polymerisation mit Hilfe eines Initiators, der speziell für die 2PP-Strukturierung entwickelt wurde, ^[211,212] interessant. Die Verstärkung der Quervernetzung durch Copolymerisation der Harzsysteme mit multifunktionalen Thiolen (Polyaddition) könnte ferner die chemische Stabilität der resultierenden Hybridpolymere verbessern. Die Herstellung von Scaffold-Strukturen aus Poly-SV II und Poly-SV III sowie die Optimierung der TPA-Parameter wie z. B. der Laserleistung, des Rasterabstands und der Schreibgeschwindigkeit sollten ebenfalls weiter verfolgt werden.

4.3.2 Degradationsverhalten der hergestellten Hybridpolymere in Abhängigkeit von ihrem strukturellen Aufbau und dem pH-Wert des Degradationsmediums

Bei der Verwendung abbaubarer Scaffoldmaterialien für das Tissue Engineering besteht durch die Zerlegung der Gerüststruktur unter physiologischen Bedingungen die Möglichkeit, Raum für die Zellmigration und -expansion zu schaffen. Aus diesem Grund wurde das

Degradationsverhalten der hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere in Abhängigkeit von ihrem strukturellen Aufbau und dem Degradationsmedium, d. h. von dessen pH-Wert, untersucht. Dabei sollte das Potential der hergestellten Hybridpolymere in dieser Hinsicht abgeschätzt werden, jedoch ohne Detailuntersuchungen durchzuführen. Um eine Hydrolyse an den integrierten „Sollbruchstellen“ nachzuweisen, sollten zunächst die während der Degradation freigesetzten Spaltprodukte analysiert werden. Außerdem wurden der Gewichtsverlust über die Zeit und die Wasseraufnahme der Hybridpolymere während der Degradation untersucht, da die Degradationsrate, wie in Kapitel 3.1.3 erläutert, stark von der Wasserkonzentration im Polymervolumen abhängt.

4.3.2.1 Untersuchung der aus den hergestellten Hybridpolymeren freigesetzten Degradationsprodukte

Um einen Abgleich mit den theoretischen Überlegungen zu ermöglichen, die dem Aufbau der neuartigen Hybridpolymere zugrunde liegen (vgl. Kap. 4), ist die Bestimmung der während der Degradation freigesetzten Spaltprodukte besonders wichtig. Nur somit ist ein Nachweis der Hydrolyse an den integrierten „Sollbruchstellen“ möglich. Zunächst waren Untersuchungen der Degradationslösungen mittels Gaschromatographie (GC) vorgesehen. Als Referenzwerte für diese GC-Untersuchungen wurden die erwarteten organischen Abbauprodukte Bernsteinsäure, TEG, HEMA und MES festgelegt. Es zeigte sich aber, dass diese Verbindungen keine ausreichende Flüchtigkeit besitzen.^[213] Daher wurde die ¹H-NMR-Spektroskopie als alternative Methode für den Nachweis der Spaltprodukte ausgewählt.

Das Protonensignal von Wasser überlagert die übrigen Signale aufgrund ihrer vergleichsweise niedrigen Konzentration sehr stark. Infolge wurden die wässrigen Degradationslösungen nach 3 d und 7 d sowie die vereinigten Lösungen der Wochen 2 bis 4 sowie 5 bis 16 vorab mit deuteriertem Chloroform extrahiert und die Extrakte mittels ¹H-NMR-Spektroskopie untersucht. Da nicht ausgeschlossen werden kann, dass bei der Extraktion jeweils ein Teil der Degradationsprodukte in der wässrigen Phase verbleibt und daher nicht erfasst wird, ist mit dieser Methode eine quantitative Bestimmung der Degradationsprodukte nicht möglich. Die qualitative Auswertung ist dagegen sehr gut möglich und reicht für den Nachweis der Spaltung an den integrierten „Sollbruchstellen“ gänzlich aus.

Abbildung 4.37 zeigt das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des CDCl_3 -Extrakts aus der ungepufferten Degradationslösung (d. h. VE-Wasser) von Poly-GM nach 7 d, welches als repräsentatives Beispiel ausgewählt wurde, um die Interpretation der Signale zu erläutern.

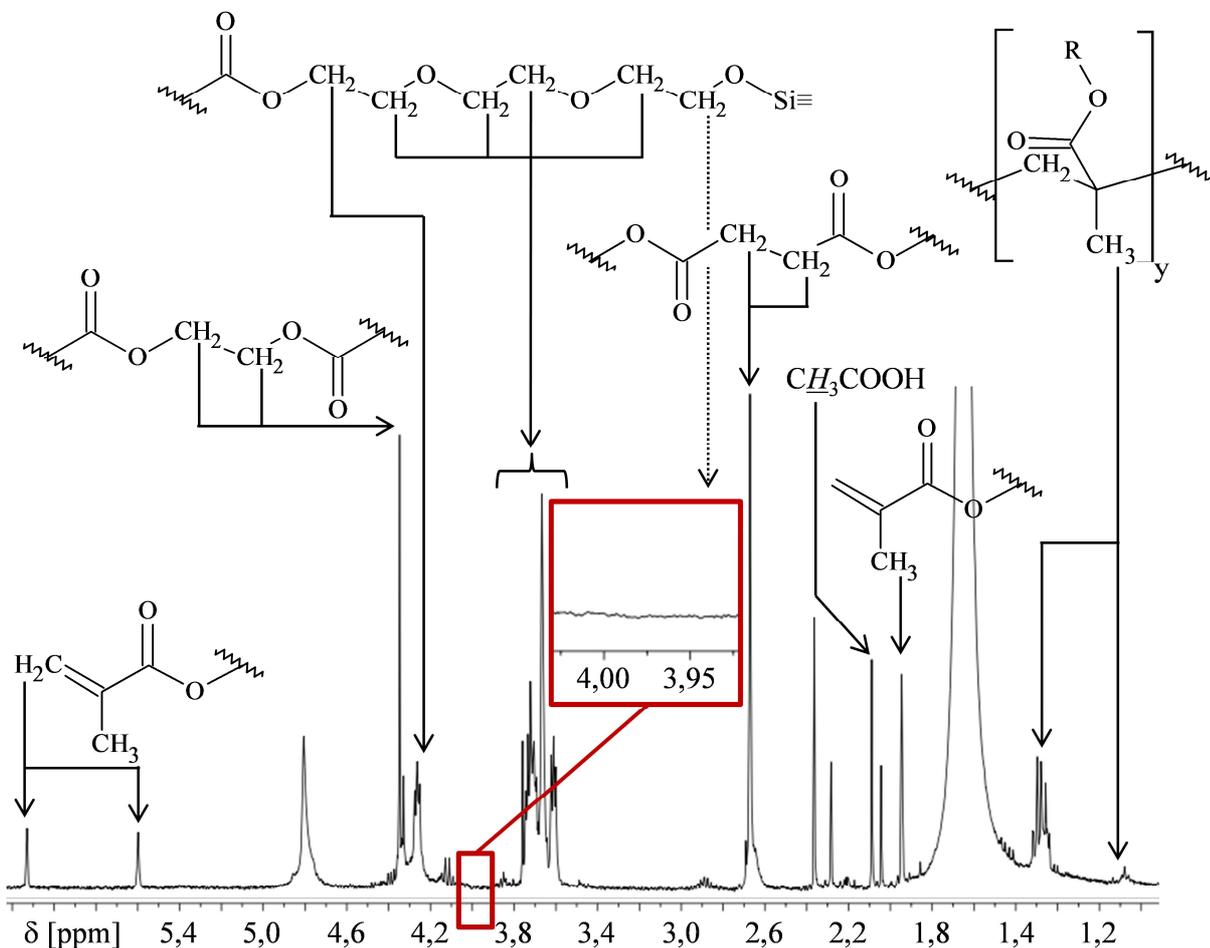


Abb. 4.37: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Extrakts aus der ungepufferten Degradationslösung von Poly-GM nach 7 d mit Zuordnung der charakteristischen Peaks und Vergrößerung des Bereichs zwischen 3,95 ppm und 4,00 ppm.

Die Peaks bei 1,95 ppm (CH_3), 5,60 ppm ($\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$) und 6,13 ppm ($\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$) zeigen, dass noch einige unvernetzte Methacrylatgruppen im Hybridpolymer Poly-GM vorhanden waren und dass die entsprechenden Verbindungen während der Degradation ausgewaschen wurden. Im Extrakt, bei dem nur der lösliche Anteil des Gesamtsystems betrachtet wird, ist folglich ein signifikanter Anteil an $\text{C}=\text{C}$ -haltigen Verbindungen enthalten. Nach 7 d ist jedoch der größte Teil des Polymernetzwerks noch intakt und somit unlöslich. Der auf das Gesamtsystem bezogene Anteil an unumgesetzten $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen ist somit sehr gering. Dies stimmt mit den Konversionsuntersuchungen von Poly-GM mittels μ -Raman-Spektroskopie (vgl. Kapitel 4.3.1.1) überein, bei denen keine unumgesetzten $\text{C}=\text{C}$ -Bindungen mehr nachgewiesen wurden.

Die Signale bei 0,8 – 1,0 ppm und 1,2 – 1,4 ppm (Methylgruppen in der Seitenkette des Polymers) sind auf C-C-Einfachbindungen zurückzuführen, die bei der Polymerisation von Methacrylatgruppen entstehen.^[214] Dies bestätigt die theoretischen Überlegungen, welche dem Aufbau der neuartigen Hybridpolymere zugrunde liegen (vgl. Kap. 4) und besagen, dass auch Fragmente des Polymethacrylat-Netzwerks mit ausgewaschen werden, sofern diese sehr klein sind. Dies wird auch in der Literatur für den Abbau methacrylierter PEG-PCL-Copolymere entsprechend beschrieben.^[86] Dieses Ergebnis ist sehr positiv zu bewerten, da das Auswaschen von Fragmenten des organischen Netzwerks nicht unbedingt zu erwarten war.

Das Signal bei 2,09 ppm ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{COOH}$) kann den Protonen der Essigsäure zugeordnet werden und weist auf deren Freisetzung durch Hydrolyse der verbliebenen Acetoxygruppen am Silicium hin. Ein Vergleich der Extrakt-Spektren zu unterschiedlichen Zeitpunkten zeigt, dass nach den ersten drei Tagen der wesentliche Anteil an Essigsäure freigesetzt wird. Das entsprechende Signal ist danach weniger stark ausgeprägt und nach einer Woche nicht mehr vorhanden.

Da für die potentielle Verwendung der Hybridpolymere im Bereich *Tissue Engineering* von besonderer Bedeutung ist, ob und zu welchen Anteilen die darin enthaltenen Estergruppen während der Degradation gespalten werden, sollen diese nachfolgend einzeln betrachtet werden. Abbildung 4.38 zeigt einen Ausschnitt aus der Polymerstruktur von Poly-GM mit Nummerierung der einzelnen Estergruppen und den Angaben für die chemische Verschiebung der charakteristischen Protonen.

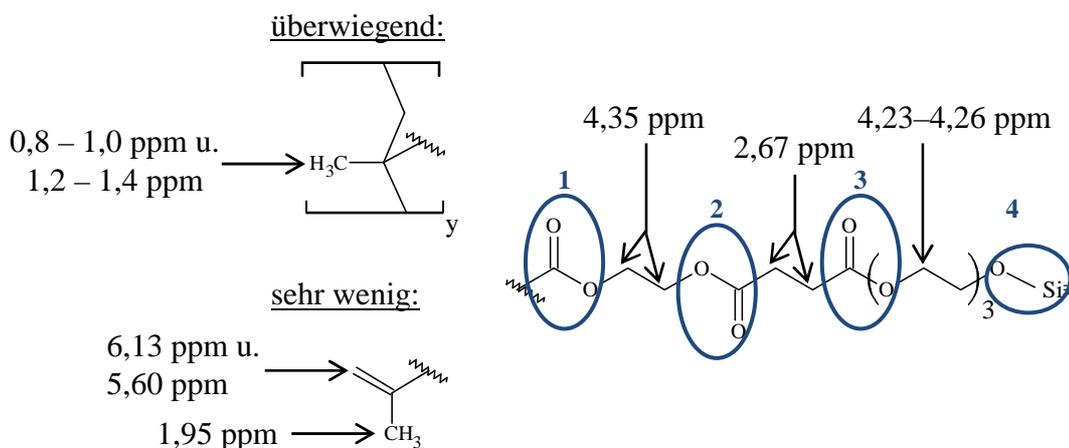


Abb. 4.38: Ausschnitt aus der Polymerstruktur von Poly-GM mit Nummerierung der Esterbindungen und den Angaben für die chemische Verschiebung der charakteristischen Protonen.

Um festzustellen, ob die jeweils betrachtete Estergruppe hydrolytisch gespalten wurde, wird das Verhältnis der Integrale für die jeweiligen Protonen in Nachbarschaft zur Carbonylgruppe zu denen in Nachbarschaft des Sauerstoffs betrachtet (z. B. für die Estergruppe 2 die Protonen bei 4,35 ppm und 2,67 ppm). Aus dem Vergleich mit dem entsprechenden Integralverhältnis im zugrundeliegenden Harz-System GM-Harz (vgl. Anhang A, Abschnitt III.xiii) lässt sich prinzipiell ermitteln, ob die entsprechende Gruppe in Poly-GM gespalten wurde.

Für die Estergruppe 1 ergaben sich bei der Auswertung zunächst jedoch Schwierigkeiten, da hier sowohl die Signale bei 0,8 ppm – 1,0 ppm und 1,2 ppm – 1,4 ppm (Methylgruppen in der Seitenkette des Polymers) als auch die bei 1,95 ppm (CH_3), 5,60 ppm ($\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$) und 6,13 ppm ($\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$) im Verhältnis zu den Protonen für die Ethylenglykoleinheit bei 4,35 ppm ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) betrachtet werden müssen (vgl. Abb. 4.38). Eine Integration der Signale bei 0,8 ppm – 1,0 ppm und 1,2 ppm – 1,4 ppm ist jedoch aufgrund der Überlagerung mit dem Protonensignal von Wasser bei 1,65 ppm nicht möglich. Indirekt kann die Spaltung für Poly-GM an dieser Stelle aber über das Protonensignal von Ethylenglykol bei 3,72 ppm ($\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, vgl. Abb. 4.39) nachgewiesen werden, da für dessen Freisetzung die beiden Estergruppen 1 und 2 gespalten werden müssen.

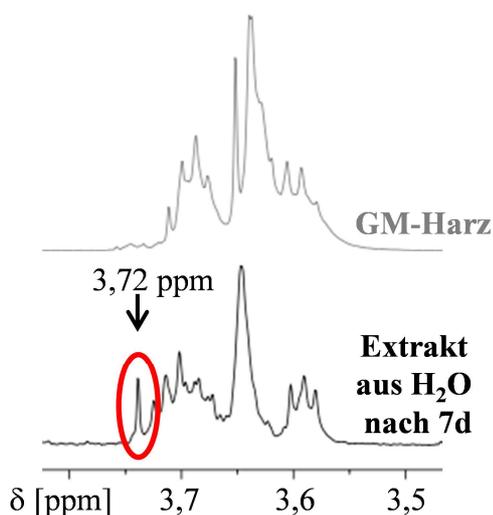


Abb. 4.39: Nachweis von Diethylenglykol im ^1H -NMR-Spektrum des Extrakts aus der ungepufferten Degradationslösung von Poly-GM nach 7 d durch das Signal bei 3,72 ppm.

Für die Hydrolyse der Estergruppe 2 ist somit schon ein Nachweis erbracht. Zusätzlich wurde das Integralverhältnis für die Signale bei 4,35 ppm ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) und 2,67 ppm ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$) betrachtet. Im GM-Harz liegen diese Protonen im Verhältnis 1 : 1 vor. Im Extrakt nach 7 d beträgt das Verhältnis dagegen 0,63 : 1. Daraus kann geschlossen werden, dass ein Teil der Estergruppen gespalten wurde. Die Abweichung vom ursprünglichen Protonenverhältnis kann

nur dadurch erklärt werden, dass entweder eines der beiden Spaltprodukte (d. h. Ethylenglykol oder Bernsteinsäure) bei der Extraktion in der wässrigen Phase verblieben ist oder nach der Hydrolyse nicht aus dem Polymervolumen ins umgebende Medium herausgelöst wurde.

Die Signale bei 2,67 ppm ($C\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$) und 4,23 – 4,26 ppm ($O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) geben Aufschluss über die 3. Estergruppe. Im GM-Harz beträgt das Verhältnis ihrer Integrale 2 : 1, im Extrakt dagegen nur noch 1,3 : 1. Aus den zuvor erläuterten Gründen bedeutet die Abweichung wiederum, dass ein Teil der Estergruppen hydrolysiert wurde.

Für den Siliciumester (Estergruppe 4) kann direkt das Signal bei 3,88 ppm – 4,12 ppm ($(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$) betrachtet werden. Wie im vergrößerten Ausschnitt in Abbildung 4.37 zu erkennen ist, kann in diesem Bereich kein Peak im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum des Extrakts mehr detektiert werden, was bedeutet, dass die O–Si-Bindung vollständig gespalten wurde.

Die Integrale bei 2,67 ppm ($C\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 4,23 – 4,26 ppm ($O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) und 4,35 ppm ($O\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$) haben im GM-Harz ein Verhältnis von 4,00 : 2,00 : 4,00. Im Extrakt beträgt es nur noch 2,60 : 2,00 : 1,65. Estergruppe 2 wurde folglich zu einem größeren Anteil hydrolysiert als Estergruppe 3, was vermutlich darauf zurückzuführen ist, dass sie zwischen zwei anderen Estergruppen liegt und somit elektrophiler ist als Estergruppe 3. Nukleophile wie Wasser können Estergruppe 2 daher besser angreifen und schneller spalten.

Zusammenfassend kann die erwünschte Spaltung von Poly-GM an den integrierten „Sollbruchstellen“ durch den Nachweis der entsprechenden Spaltprodukte bestätigt werden.

Eine entsprechende NMR-Auswertung erfolgte auch für die übrigen Extrakte, sodass die jeweiligen Spaltprodukte aller vier Hybridpolymervarianten in den verwendeten Degradationsmedien nach den zuvor genannten Zeiträumen (3 d, 7 d, 2 - 4 Wochen und 5 - 16 Wochen) analysiert wurden. Zusammenfassend geht aus diesen Untersuchungen hervor, dass die Signale von Polymethacrylat bei 0,8 ppm – 1,0 ppm und 1,2 ppm – 1,4 ppm (Methylgruppen in der Seitenkette des Polymers) über den gesamten betrachteten Zeitraum von 4 Monaten hinweg in allen Extrakten nachgewiesen werden können. Das bedeutet, dass, wie angestrebt, kontinuierlich auch kleine Fragmente des organischen Netzwerks der Hybridpolymere mit in die Degradationslösungen übergehen. Dies ist sehr positiv zu bewerten, da Poly(methacrylat)-Netzwerke im Allgemeinen aus langen Kohlenwasserstoffketten bestehen, welche per se nicht hydrolytisch zerlegt werden können (vgl. Kap. 4). Aus diesem Grund wurde der Anteil an organisch vernetzbaren Gruppen in den Harzsystemen

stark variiert und auch sehr geringe Methacrylatgehalte realisiert. Der Nachweis von Polymethacrylat in den Extrakten belegt nun, dass dadurch bei der Aushärtung zu den entsprechenden Hybridpolymeren sehr kleine und somit lösliche Polymereinheiten gebildet wurden, sodass das Potential für eine vollständige Resorbierbarkeit bestätigt wird. Ferner ist das Spaltprodukt Essigsäure, welches durch Hydrolyse der Si-OAc-Gruppen entsteht, jeweils nur während der ersten Woche in den $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der Extrakte zu sehen und wird vermutlich sehr schnell aus den Hybridpolymeren ausgewaschen. Für alle vier Hybridpolymere kann weiterhin eine partielle Spaltung der Estergruppen 1 bis 3 (vgl. Abb. 4.38 für Poly-GM) nachgewiesen werden. Für Poly-SV I und Poly-SV III kann die Spaltung von Estergruppe 1 analog zu Poly-GM über das Signal von Ethylenglykol, für Poly-SV II über das von Glycerin nachgewiesen werden. Estergruppe 4, d. h. die O-Si-Bindung, wird jeweils sogar vollständig hydrolysiert. Abschließend kann also festgehalten werden, dass die degradierbaren Gruppen, die als „Sollbruchstellen“ in die Hybridpolymere integriert wurden, mit der Zeit in wässrigen Medien zerlegt werden, was die theoretischen Überlegungen, die dem strukturellen Aufbau der Hybridpolymere zugrunde liegen, experimentell belegt.

Eine Analyse der Si-O-Spaltstrukturen mittels $^{29}\text{Si-NMR}$ -Spektroskopie war aufgrund der geringen Konzentration der Spaltprodukte in den Degradationslösungen nicht möglich.

Im nachfolgenden Kapitel wird auf Grundlage der gewonnen Erkenntnisse betrachtet, wie sich die Modifikationen im strukturellen Aufbau der Hybridpolymere sowie unterschiedliche Degradationsmedien und somit unterschiedliche pH-Werte auf den Gewichtsverlust und die Wasseraufnahme der Hybridpolymere auswirken.

4.3.2.2 Gewichtsverlust und Wasseraufnahme der hergestellten Hybridpolymere während der Degradation in Abhängigkeit von ihrem strukturellen Aufbau und dem pH-Wert des Degradationsmediums

Im Körper kann der pH-Wert zwischen 1 und 9 variieren, je nachdem welche Region betrachtet wird.^[123] Wesentlicher Bestandteil der Degradationsuntersuchungen ist daher die Abhängigkeit des Abbaus vom Degradationsmedium, d. h. von dessen pH-Wert und dem strukturellen Aufbau der vier hergestellten Hybridpolymere in Verbindung mit der Wasseraufnahme.

Zu diesem Zweck wurden von jedem Hybridpolymer jeweils neun Prüfkörper in Acetatpuffer (pH 4,65), phosphatgepufferter Saline (pH 7,4), Carbonat-Bicarbonat-Puffer (pH 9,6) und vollentsalztem Wasser (pH 6,5–7,0) eingelegt. Die Proben wurden während des Versuchs mit

einem Wippschüttler in Bewegung gehalten, um eine gleichmäßige Durchmischung des Degradationsmediums und die Umspülung der Prüfkörper zu gewährleisten. Zur Simulation der Körpertemperatur wurden die Versuche bei 37 °C durchgeführt. Um eine Anreicherung von Abbauprodukten und damit eine Beeinflussung der Abbaugeschwindigkeit zu vermeiden, wurden die Degradationslösungen durchschnittlich alle 7 d und in der ersten Woche zusätzlich bereits nach 3 d erneuert. Da sich bei den NMR-Untersuchungen (vgl. Kap. 4.3.2.1) gezeigt hatte, dass in den ersten drei bis sieben Tagen besonders viele saure Produkte (d. h. im Wesentlichen Essigsäure) freigesetzt werden, wurde der pH-Wert der ausgetauschten Lösungen nach jedem Wechsel kontrolliert. In den Wochen 2 bis 16 zeigte sich eine maximale Absenkung auf 4,0 – 4,5 im Acetatpuffer, auf 6,5 – 7,0 in PBS, auf 7,5 – 8,0 im Carbonatpuffer und auf 3,5 – 4,0 im VE-Wasser. Um eine möglichst große Zeitspanne abzudecken, wurden exemplarisch je Pufferlösung und Hybridpolymer drei Prüfkörper nach drei verschiedenen Zeiträumen, das heißt nach 1 Woche, 4 Wochen und 16 Wochen, entnommen. Von diesen Prüfkörpern wurden die Wasseraufnahme und der prozentuale Gewichtsverlust bestimmt. Details der Versuchsdurchführung sind in Anhang A, Abschnitt II.vii beschrieben. Abbildung 4.40 zeigt den prozentualen Gewichtsverlust der Hybridpolymere in Abhängigkeit vom Degradationsmedium, d. h. vom pH-Wert und der Zeit.

Die Streuung der jeweiligen Werte ist als Fehlerbalken in den Diagrammen eingetragen. In vielen Fällen ist diese so gering, dass die Fehlerbalken unter den Datenpunkten liegen. In den Fällen, in denen die Datenpunkte der unterschiedlichen Puffermedien bzw. für VE-Wasser genau übereinander lagen, wurden einige Punkte leicht nach links bzw. rechts versetzt eingetragen, um sie in den Grafiken unterscheiden zu können.

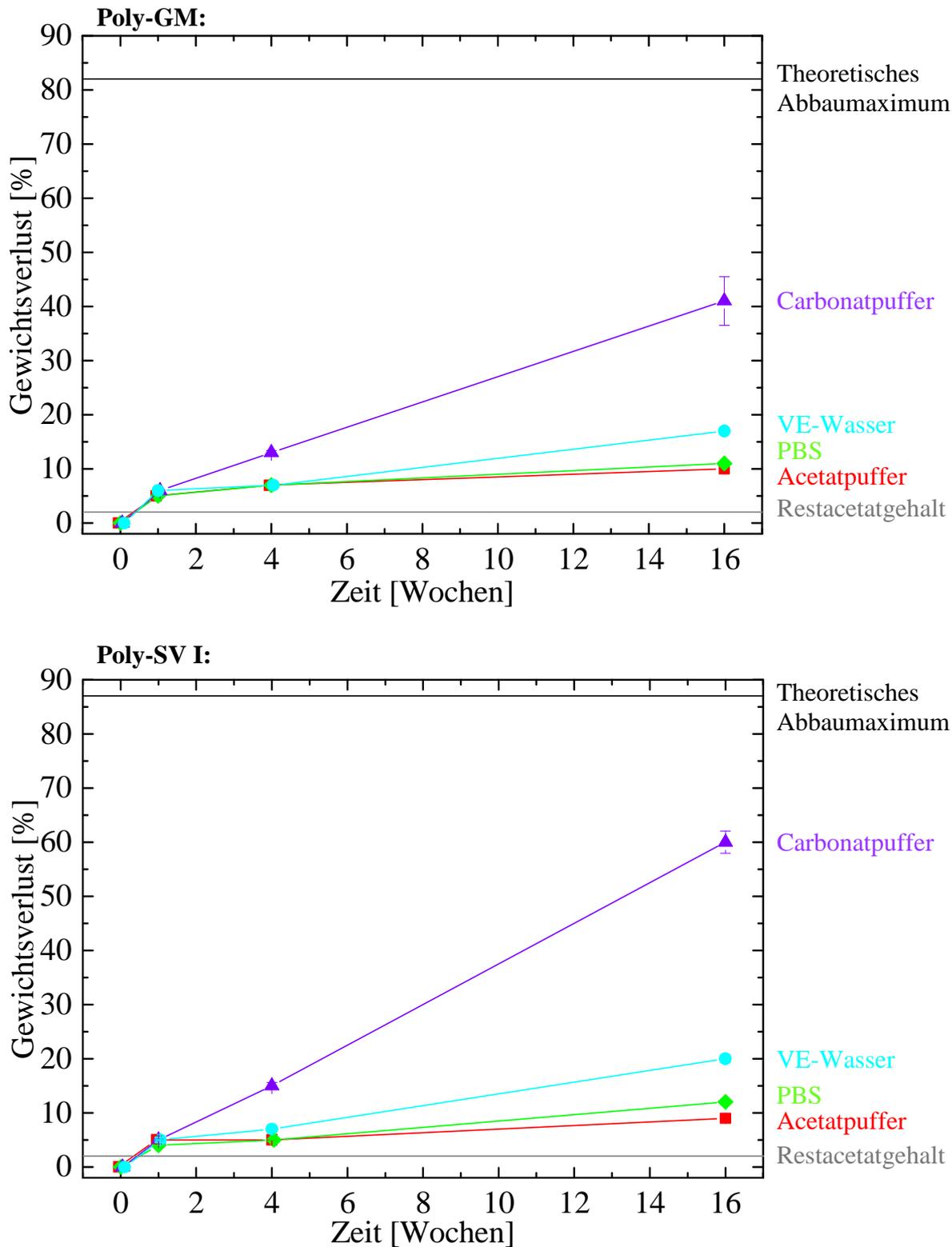


Abb. 4.40: Gewichtsverlust für Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III im Zeitraum von 4 Monaten in unterschiedlichen Degradationsmedien. Die farbigen Linien sind als „Guide to the eye“ eingetragen, die schwarze Linie gibt das theoretische Abbaumaximum des jeweiligen Hybridpolymers, die dunkelgraue Linie den jeweiligen Restacetatgehalt vor der Degradation an.

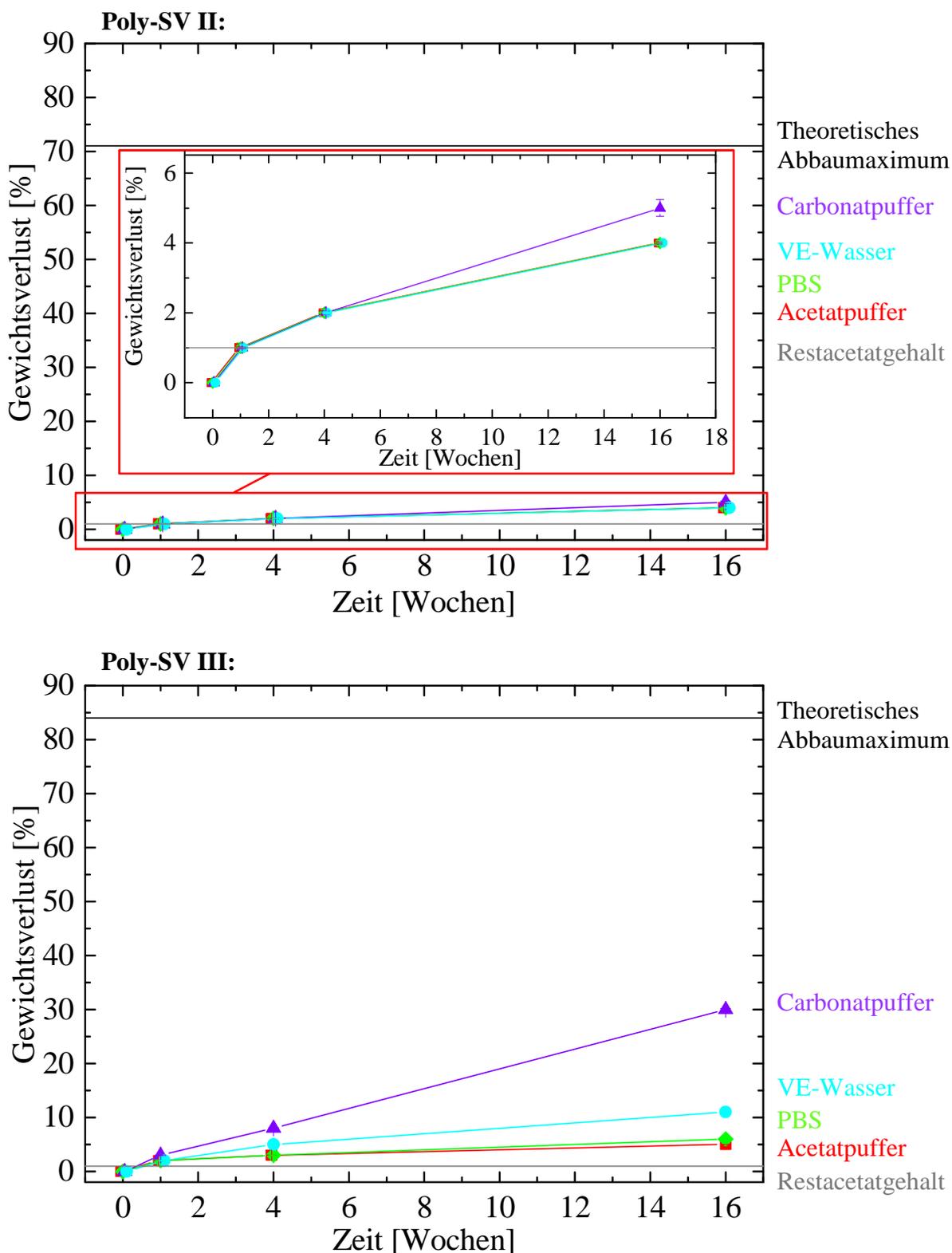


Abb. 4.40 (Fortsetzung): Gewichtsverlust für Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III im Zeitraum von 4 Monaten in unterschiedlichen Degradationsmedien. Die farbigen Linien sind als „Guide to the eye“ eingetragen, die schwarze Linie gibt das theoretische Abbaumaximum des jeweiligen Hybridpolymers, die dunkelgraue Linie den jeweiligen Restacetatgehalt vor der Degradation an.

In den Grafiken ist auch das theoretische Abbaumaximum der Hybridpolymere angegeben. Dieses wurde basierend auf den im vorigen Kapitel bei der NMR-Analyse der Degradationslösungen gewonnenen Erkenntnisse – d. h. unter der Annahme, dass die Esterbindungen 1 bis 4 (vgl. Abb. 4.38 für Poly-GM) sowie das partiell kondensierte anorganische Netzwerk während der Degradation gespalten werden – berechnet. Somit verbleibt mit der Methacrylatgruppe nur noch eine kleine Struktureinheit mit einer molaren Masse von etwa 69 g/mol (vgl. Abbildung 4.41), aus der nach der Polymerisation ein organisches Netzwerk entsteht, welches nicht hydrolytisch zerlegt werden kann.

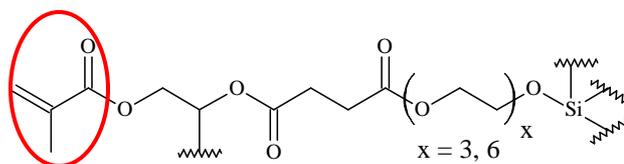


Abb. 4.41: Darstellung der kleinen Struktureinheit in den Harzsystemen, die der Berechnung des nicht-degradierbaren Anteils zugrunde liegt.

Das prozentuale Verhältnis der molaren Masse dieser Struktureinheit und der mittleren molaren Masse der Gesamtstruktur für $n = 2$ wird daher als nicht-degradierbarer Anteil bezeichnet. Die jeweiligen Werte für die Harze können auf die Hybridpolymere übertragen werden, da sich durch die Polymerisation nichts an diesem Verhältnis ändert. Subtrahiert man diesen nicht-degradierbaren Anteil von 100 %, ergibt sich das theoretische Abbaumaximum, welches für alle Hybridpolymere in Tabelle 4.4 zusammengefasst und als schwarze Linie in die Diagramme in Abbildung 4.40 eingetragen ist. Es beträgt für Poly-GM 82 %, für Poly-SV I 87 %, für Poly-SV II 71 % und für Poly-SV III 84 %. Die graue Linie gibt den Gehalt an restlichen Acetatgruppen im jeweiligen Hybridpolymer vor der Degradation an (vgl. Tab. 4.4).

Erwartungsgemäß werden die vier hergestellten Hybridpolymere unterschiedlich schnell abgebaut, wobei alle nach der ersten Woche nur einen geringen Gewichtsverlust zeigen, der für Poly-SV II in etwa dem Restacetatgehalt entspricht und für die übrigen Hybridpolymere nur leicht darüber liegt. Wie bei der Diskussion der Degradationsprodukte in Kapitel 4.3.2.1 erwähnt, wird Essigsäure als Spaltprodukt nur über diesen Zeitraum freigesetzt. Die ungefähre Übereinstimmung des Gewichtsverlusts mit dem massebezogenen Restacetatgehalt bestätigt, dass die restlichen Acetoxybindungen bevorzugt hydrolysiert werden und Essigsäure sehr schnell aus der Polymerstruktur ausgewaschen wird. Im weiteren Verlauf ist zu erkennen, dass die strukturellen Eigenschaften der Hybridpolymere sowie das Degradationsmedium und

damit dessen pH-Wert einen großen Einfluss auf die Abbauraten haben. Letzteres äußert sich auch in den Werten für die Wasseraufnahme der Hybridpolymere während der Degradation. Da die Wasseraufnahme und der Gewichtsverlust hier offensichtlich eng miteinander verknüpft sind (Erklärung vgl. Kap. 3.1.3), werden beide Parameter nachfolgend gemeinsam diskutiert. Die Wasseraufnahme wurde dabei nach folgender Formel (F4.4) berechnet.

$$WA [\%] = \frac{m_{nass} - m_{trocken}}{m_0} \times 100. \quad (F4.4)$$

Dabei ist m_0 die Ausgangsmasse des jeweiligen Prüfkörpers, m_{nass} sein Gewicht nach der Entnahme aus dem Degradationsmedium und Abtupfen mit Zellstoff und $m_{trocken}$ die Masse des Prüfkörpers, nachdem er bis zur Gewichtskonstanz über Silicagel getrocknet wurde. Die Wasseraufnahme der vier Hybridpolymere über den Versuchszeitraum von 4 Monaten ist in Abbildung 4.42 wiedergegeben.

Wie schon bei den Grafiken für den Gewichtsverlust erklärt ist die Streuung auch für die Wasseraufnahme so gering, dass die Fehlerbalken in vielen Fällen unter den jeweiligen Datenpunkten liegen. Bei der Überlappung von Datenpunkten für unterschiedliche Puffersysteme wurden einige Punkte auch in diesem Fall leicht versetzt eingetragen, um sie voneinander unterscheiden zu können.

Bei der Diskussion der Wasseraufnahme und des Gewichtsverlusts wird zunächst die Abhängigkeit von den strukturellen Eigenschaften der Hybridpolymere diskutiert. Die Abhängigkeit vom Degradationsmedium, d. h. von dessen pH-Wert, wird anschließend erläutert.

Wie in Abbildung 4.40 zu erkennen ist, wird Poly-SV II erwartungsgemäß deutlich langsamer zersetzt als die drei anderen Hybridpolymere. Der Gewichtsverlust liegt bei maximal 5 %, also weit unter dem theoretischen Abbaumaximum von 71 %, während die anderen Hybridpolymere je nach Medium sehr viel mehr Masse verlieren. Der geringe Gewichtsverlust kann auf die hohe organische Quervernetzung von Poly-SV II und den vergleichsweise kleineren polaren, hydrophilen Anteil zurückgeführt werden. Dadurch nimmt das Hybridpolymer vergleichsweise sehr wenig Wasser auf (vgl. Abb. 4.42). Während die Wasseraufnahme der übrigen Hybridpolymere bereits nach einer Woche 27 – 85 % beträgt, zeigen die Prüfkörper aus Poly-SV II über den gesamten Zeitraum lediglich eine Wasseraufnahme von 8 – 9 %. Wie in Kapitel 3.1.3 erläutert, ist die Wasserkonzentration im Polymervolumen aber ein entscheidender Faktor für die Abbaurate. Je höher sie ist, umso schneller können labile Bindungen hydrolysiert werden.^[91]

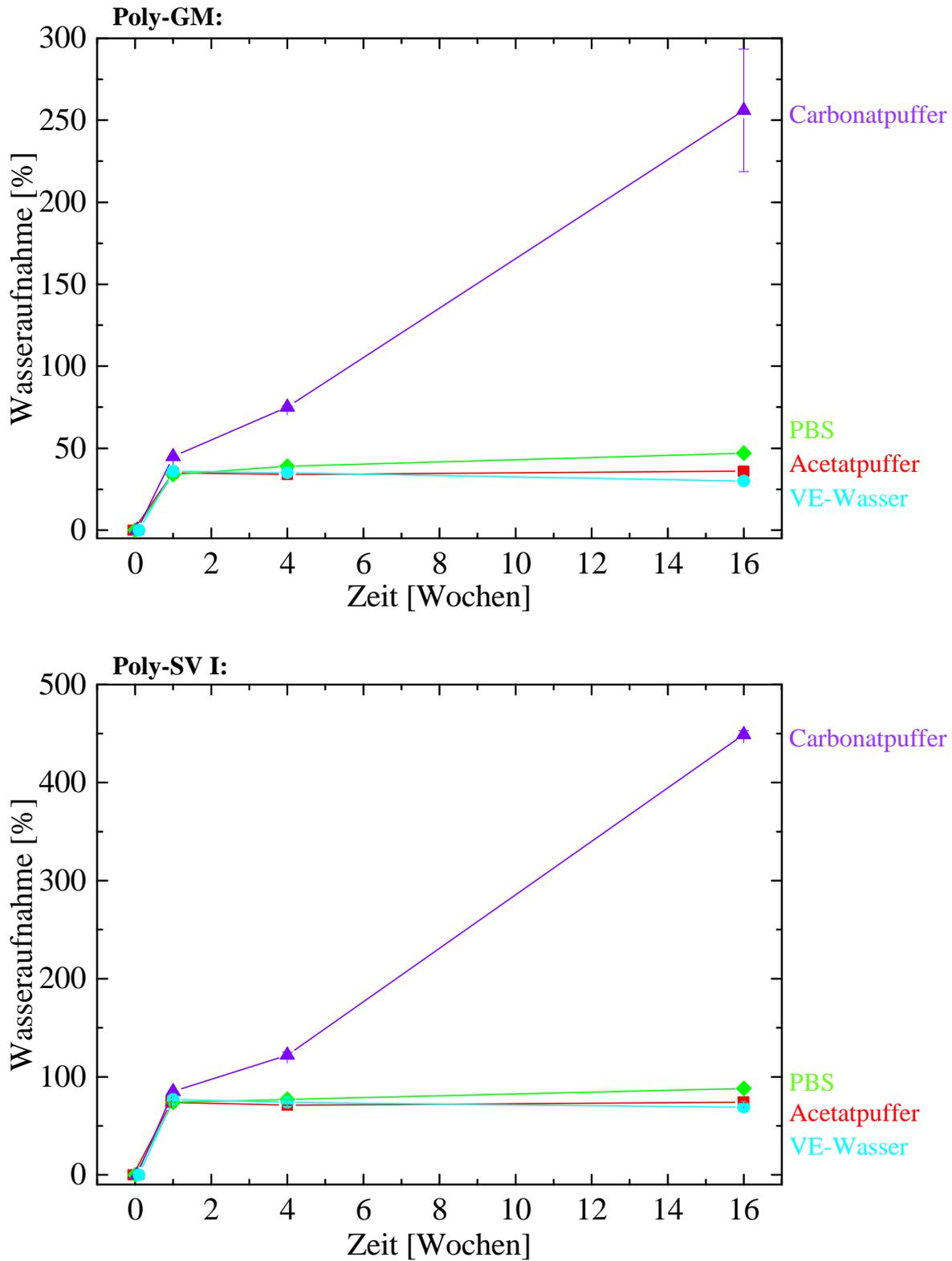


Abb. 4.42: Wasseraufnahme der Hybridpolymere Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III im Zeitraum von 4 Monaten in unterschiedlichen Degradationsmedien. Die farbigen Linien sind als „Guide to the eye“ eingetragen.

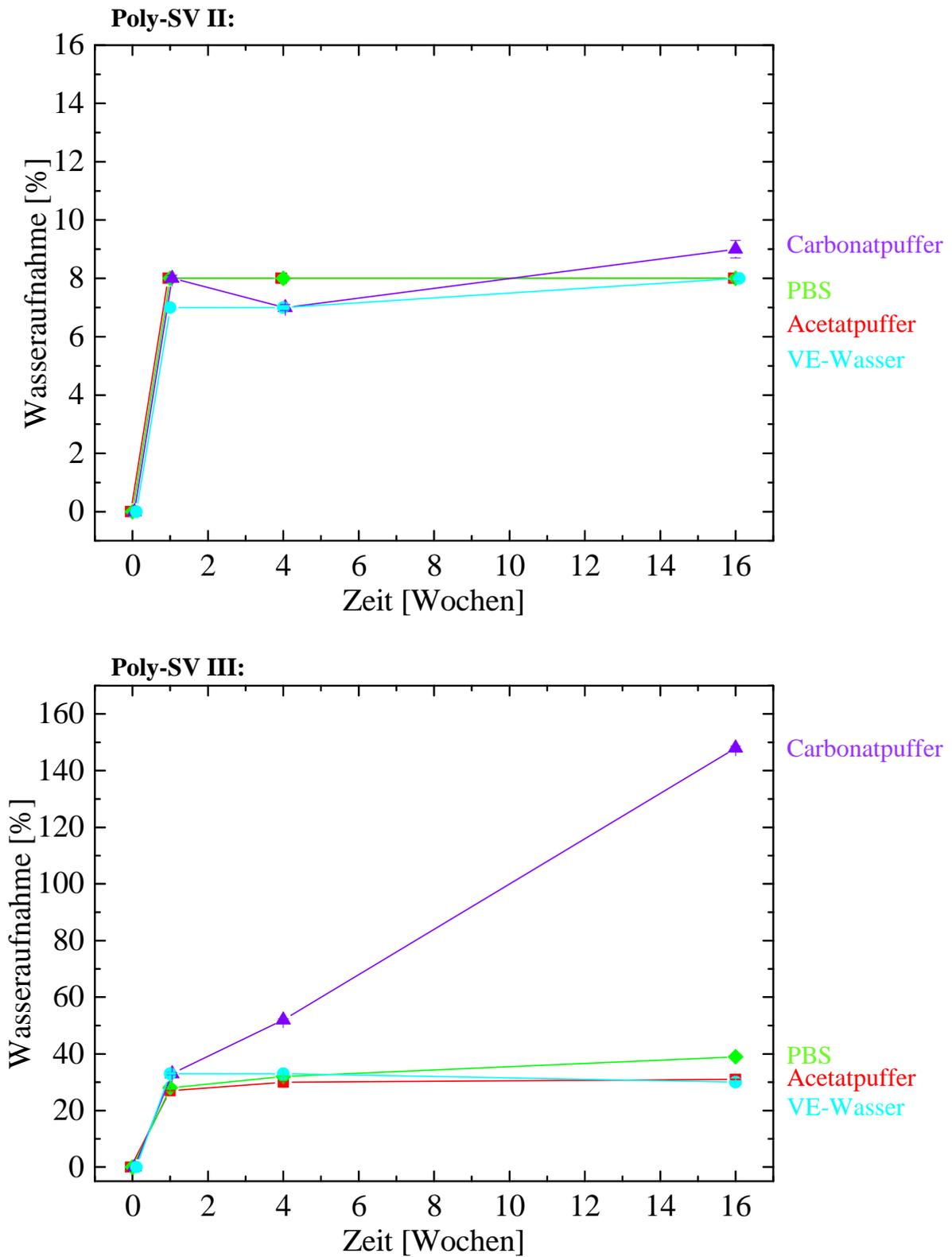


Abb. 4.42 (Fortsetzung): Wasseraufnahme der Hybridpolymere Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III im Zeitraum von 4 Monaten in unterschiedlichen Degradationsmedien. Die farbigen Linien sind als „Guide to the eye“ eingetragen.

Den größten Gewichtsverlust aller hergestellten Hybridpolymere zeigt Poly-SV I. Dieser beträgt nach vier Monaten im Carbonatpuffer sogar 60 % und liegt damit schon nah am theoretischen Abbaumaximum von 87 %. Dies entspricht ebenfalls den Erwartungen, weil dieses Hybridpolymer durch die große Anzahl an Diethylenglykoleinheiten sehr polar und hydrophil ist. Außerdem hat es aufgrund der geringeren organischen Quervernetzung eine offenere Gesamtstruktur. Dadurch bedingt kann es sehr viel Wasser aufnehmen, was dann für die Spaltung der Esterbindungen zur Verfügung steht. Wie in Abbildung 4.42 zu erkennen ist, beträgt die Wasseraufnahme der Prüfkörper aus Poly-SV I nach 16 Wochen im Acetatpuffer, PBS und VE-Wasser etwa 70 – 80 % des Ausgangsgewichts. Dies ist deutlich mehr als bei den Prüfkörpern aus Poly-GM und Poly-SV III, die in diesen Medien mit etwa 30 – 40 % nur halb so viel Wasser aufnehmen. Im Carbonatpuffer beträgt die Gewichtsaufnahme für Poly-SV I sogar das 4,5-fache des ursprünglichen Gewichts, während die Prüfkörper aus Poly-GM in diesem Medium das 2,5-fache und die aus Poly-SV III das 1,5-fache ihrer Masse an Wassermolekülen einlagern. Der Effekt durch die Erhöhung der Diethylenglykoleinheiten setzt sich also durch alle Medien fort und wird vor allem beim Vergleich von Poly-GM und Poly-SV I deutlich, die sich strukturell nur in diesem Punkt unterscheiden (vgl. Kap. 4.2.1). Dieses Ergebnis steht auch im Einklang zur Literatur. Cheng et al.^[215] stellten beispielsweise fest, dass ein Einbau von Diethylenglykoleinheiten die Abbaugeschwindigkeit von aromatischen Polyestern erhöht.

Ferner ist zu beobachten, dass Poly-GM schneller abgebaut wird als Poly-SV III und bis zu 40 % seines Ausgangsgewichts in vier Monaten verliert, während Poly-SV III maximal 30 % Gewichtsverlust zeigt (jeweils im Carbonatpuffer), obwohl beide das nahezu gleiche theoretische Abbaumaximum von 82 % bzw. 84 % aufweisen. Der höhere Kondensationsgrad von Poly-SV III bringt ein höheres Molekulargewicht mit sich und damit gibt es in diesem Hybridpolymer größere Si-O-Si-Strukturen als in Poly-GM. Der geringere Gewichtsverlust von Poly-SV III kann folglich dadurch erklärt werden, dass mehr Bindungen gespalten werden müssen, bevor lösliche Degradationsprodukte entstehen und freigesetzt werden können. Dies korreliert mit den Untersuchungen von A. Göpfrich, die eine abnehmende Degradationsrate mit steigendem Molekulargewicht beschreiben.^[216] Weiterhin ist Poly-SV III aufgrund der zusätzlichen Ethylgruppe hydrophober und die Si-O-Si-Bindungen sind somit schwerer zugänglich für eine hydrolytische Spaltung, was ebenfalls die geringere Degradationsrate gegenüber Poly-GM erklärt.

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass über den gewählten Zeitraum von 4 Monaten ein Gewichtsverlust bei allen vier Hybridpolymeren auftritt, wobei die Degradationsgeschwindigkeit durch strukturelle Änderungen in den Hybridpolymeren stark beeinflusst wird. Für alle vier hergestellten Hybridpolymere übersteigt der Gewichtsverlust spätestens nach der ersten Woche den massebezogenen Restacetatgehalt. Dies bestätigt neben der im vorigen Kapitel erläuterten Analyse der Degradationsprodukte, dass eine Hydrolyse an den integrierten „Sollbruchstellen“ stattfindet (vgl. NMR-Analyse in Kap. 4.3.2.1), die entsprechenden Spaltprodukte herausgelöst werden und somit den Gewichtsverlust der Hybridpolymere verursachen. Dabei bringt eine höhere organische bzw. anorganische Quervernetzung einen langsameren Abbau mit sich, wohingegen der Einbau höherer Anteile an hydrophilen Gruppen, wie Diethylglykoleinheiten, die Abbaurate steigert. Da die Regeneration des natürlichen Gewebes im Körper unterschiedlich schnell erfolgt, sind einstellbare Abbauraten für die Anwendung im Bereich Tissue Engineering von großem Interesse, da die unterstützende Funktion des Scaffolds erst nachlassen darf, wenn das nachwachsende Gewebe diese wieder selbst übernehmen kann. Die Kurvenverläufe lassen ferner vermuten, dass der jeweilige nach 4 Monaten erreichte Gewichtsverlust bei längeren Inkubationszeiten noch weiter zunimmt. In nachfolgenden Arbeiten sollte dies überprüft werden, zumal sich bei der Analyse der Degradationsprodukte (vgl. Kap. 4.3.2.1) gezeigt hat, dass Stücke des Poly(methacrylat)-Netzwerks herausgelöst werden können. Dies lässt vermuten, dass das theoretische Abbaumaximum der jeweiligen Hybridpolymere möglicherweise sogar noch überschritten werden kann.

Aus Abbildung 4.40 geht ferner hervor, dass der pH-Wert des umgebenden Mediums einen sehr starken Einfluss auf die Abbaugeschwindigkeiten hat. Weiterhin wird bei allen vier Hybridpolymeren nach einer Woche keine relevante Zunahme der Wasseraufnahme im Acetatpuffer, PBS und Wasser mehr beobachtet, während die Prüfkörper im Carbonatpuffer – außer bei Poly-SV II wegen der schon beschriebenen starken organischen Vernetzung – über den gesamten Zeitraum von 4 Monaten kontinuierlich Wasser einlagern (s. Abb. 4.42). Die Abhängigkeit des Gewichtsverlusts und der Wasseraufnahme vom umgebenden Medium und damit von dessen pH-Wert werden daher im Anschluss näher betrachtet.

Die spaltbaren Gruppen in den hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymeren sind Carbonsäureester, Alkoxygruppen und Si–O–Si-Bindungen. Die Hydrolyse dieser funktionellen Gruppen wird prinzipiell durch Säuren und Basen katalysiert. Wie in den Kapiteln 3.2.1 und 3.2.2 erläutert, erfolgt die Spaltung von Carbonsäure- und

Siliciumestern bei neutralem pH-Wert (PBS bzw. VE-Wasser) am langsamsten, während die Kondensation (d. h. die Umkehrreaktion der Si–O–Si-Spaltung) bei pH 7 am schnellsten verläuft.^[136,138-140] Aus diesen Gründen sollte der Abbau in PBS und VE-Wasser am langsamsten erfolgen. Im basischen Milieu werden Carbonsäureester irreversibel gespalten und auch das Hydrolyse-Gleichgewicht von Siliciumalkoxiden liegt bei pH > 7 weiter auf der Produktseite als im sauren (vgl. Kap. 3.2.1 und 3.2.2). Außerdem bewirken induktive Effekte, dass die Hydrolyse im basischen Milieu mit jedem weiteren Hydrolyseschritt begünstigt wird, wohingegen im sauren ein gegenläufiger Effekt beobachtet wird.^[138,146] Aus diesen Gründen sollte der Gewichtsverlust für die Prüfkörper, die im Carbonatpuffer eingelegt wurden, am größten sein. Die Depolymerisation von Si–O–Si-Bindungen ist unter diesen Bedingungen ebenfalls stärker ausgeprägt,^[151] was diese Annahme noch untermauert. Da die erwähnten Spaltungsreaktionen auch unter Katalyse von H⁺-Ionen ablaufen, sollte der hydrolytische Abbau im sauren Medium, d. h. mittels Acetatpuffer, ebenfalls schneller als im neutralen erfolgen. Zu beachten ist jedoch, dass für Carbonsäureester – im Gegensatz zur basisch katalysierten Hydrolyse – ein Gleichgewicht zwischen Spaltprodukten und intakten Estern vorliegt, wodurch der Gewichtsverlust langsamer als im basischen Milieu ablaufen sollte. Dies gilt neben den zuvor erwähnten verlangsamernd wirkenden induktiven Effekten entsprechend auch für die sauer katalysierte Hydrolyse von Siliciumalkoxiden. Die Depolymerisationsrate von Si-O-Si-Bindungen ist bei niedrigen pH-Werten sehr gering,^[138] was ebenfalls auf einen langsameren Abbau als im basischen Milieu schließen lässt. Neben dem pH-Wert und den erwähnten induktiven Effekten ist die Löslichkeit der Abbauprodukte im umgebenden Medium eine weitere wichtige Einflussgröße (vgl. Kap. 3.1.3). Nachfolgend werden die zuvor erläuterten theoretischen Überlegungen mit den Ergebnissen der Degradationsuntersuchungen verglichen.

Wie bereits erwähnt, zeigen alle Hybridpolymere in der ersten Woche nur einen geringen Gewichtsverlust, der sich jeweils für die vier verwendeten Medien nicht in einem relevanten Ausmaß unterscheidet. Nach vier Wochen sind dagegen bereits kleinere Unterschiede im Abbauverhalten in den verschiedenen Medien zu erkennen, die nach vier Monaten noch deutlicher ausgeprägt sind. Wie zu erwarten ist, zeigt die Abhängigkeit des Gewichtsverlusts von den Degradationsmedien und damit von deren jeweiligem pH-Wert für alle vier Hybridpolymere die gleiche Tendenz.

Somit ist der Gewichtsverlust der Prüfkörper aus den bereits erläuterten Gründen im basischen Carbonatpuffer jeweils am höchsten. Aufgrund der hohen Wasseraufnahme der

Hybridpolymere (vgl. Abb. 4.42) können OH⁻-Ionen schnell zu den hydrolyselabilen Ester- und Si–O–Si-Bindungen gelangen und diese spalten. Die resultierenden carboxylathaltigen Verbindungen, welche überwiegend als Spaltprodukte entstehen (vgl. NMR-Diskussion in Kap. 4.3.2.1), sind außerdem im wässrigen Medium sehr gut löslich und können daher schnell durch den osmotischen Druck aus dem Polymervolumen herausgelöst und damit wegtransportiert werden. Durch den Abbau der Carbonsäureester im Spacer und der Si-O-Gruppe als Verbindung zwischen der anorganischen und der organischen Polymerstruktur sowie das Auswaschen der Degradationsprodukte wird die Struktur des Polymernetzwerks zunehmend aufgeweitet. Somit lässt sich auch die kontinuierliche Wassereinlagerung für die Prüfkörper in Carbonatpuffer erklären.

Entgegen der Erwartungen ist der Abbau im Acetatpuffer am langsamsten. Eine mögliche Erklärung dafür liegt in der pH-abhängigen Löslichkeit von Carbonsäuren in Wasser, welche überwiegend als Spaltprodukte entstehen. Diese zeigt einen sigmoidalen Kurvenverlauf, das heißt, sie ist bei hohen pH-Werten deutlich größer als bei niedrigen.^[217] Bei den beobachteten pH-Werten von 4,0 bis 4,5 ist die Löslichkeit der Carbonsäuren so gering, dass sie nur schlecht an das umgebende Medium abgegeben werden können und schnell eine Sättigung erreicht ist. Das Gleichgewicht, das im sauren Milieu die Esterspaltungsreaktion bestimmt (vgl. Kap. 3.2.1), verschiebt sich dadurch auf die Eduktseite und der Abbau verzögert sich. Die erwähnten induktiven Effekte, welche die Hydrolyse von Siliciumalkoxiden im sauren Milieu mit jedem Schritt mehr verlangsamen, sowie die geringe Depolymerisationsneigung von Si–O–Si-Bindungen unter diesen Bedingungen verstärken dies zusätzlich.

In neutraler phosphat-gepufferter Saline (PBS) ist der Gewichtsverlust der Prüfkörper kaum größer als im sauren Milieu. Da keine Ionen zur Verfügung stehen, welche die Spaltung von Carbonsäureestern oder Siliciumalkoxiden katalysieren könnten, verläuft die Hydrolyse nur sehr langsam. Die in geringem Maße freigesetzten carboxylathaltigen Spaltprodukte werden sofort durch den Puffer neutralisiert, wodurch sie den weiteren Abbau nicht beeinflussen. Weiterhin ist die Kondensation, die Umkehrreaktion der Si–O–Si-Spaltung, bei pH 7 begünstigt,^[138,139] was einem Abbau des anorganischen Netzwerks entgegenwirkt.

Interessant ist, dass die Degradation in vollentsalztem Wasser deutlich schneller verläuft als in PBS und Acetatpuffer, d. h. dass sie beispielsweise für Poly-GM nach 4 Monaten 17 % in VE-Wasser gegenüber 11 % bzw. 10 % in PBS bzw. Acetatpuffer beträgt. Anfänglich liegt der pH-Wert des Mediums auch hier im neutralen Bereich, wodurch zunächst Ionen für eine katalytische Hydrolyse der Carbonsäureester und der Siliciumalkoxide fehlen. Bei der

Kontrolle des pH-Werts nach dem Lösungswechsel zeigt sich jedoch, dass dieser stark gesunken ist und bei 4,0–4,5 liegt. Dies deutet darauf hin, dass Carbonsäuren durch Esterspaltung entstanden sind. Im Gegensatz zu PBS werden diese aber nicht neutralisiert und können daher die Hydrolyse weiterer Ester- und Alkoxybindungen katalysieren. Dieser Effekt wird als Autokatalyse bezeichnet und ist beispielsweise für die Polyester PLA und PGA literaturbekannt.^[218,219] Eine Sättigung des Mediums mit Spaltprodukten tritt später auf als in Acetatpuffer, da die Löslichkeit der Carbonsäuren zu Beginn bei neutralem pH-Wert noch gut ist. Folglich ist der Gewichtsverlust der Prüfkörper in Wasser höher als der vergleichbare in PBS und Acetatpuffer.

Zusammenfassend lässt sich die Abhängigkeit des Abbaus der Hybridpolymere vom Degradationsmedium und dessen pH-Wert somit durch verschiedene Einflussgrößen erklären. Dazu gehören das Ausmaß der Wasseraufnahme in die Polymerstruktur, das Vorhandensein katalytisch aktiver Ionen, die Löslichkeit der Abbauprodukte im umgebenden Medium, das Ausmaß der jeweiligen Rückreaktion unter den entsprechenden Bedingungen sowie die beschleunigende oder verlangsamende Wirkung induktiver Effekte auf die weitere Hydrolyse. Für eine schnelle Degradation und somit einen schnellen Gewichtsverlust sind eine hohe Wasserkonzentration im Polymervolumen, die Katalyse (insbesondere die basische) der Spaltungsreaktionen durch Ionen sowie eine gute Löslichkeit der Abbauprodukte von Bedeutung. Außerdem beschleunigen induktive Effekte im basischen Milieu den hydrolytischen Abbau von Siliciumalkoxiden mit jedem weiteren Hydrolyseschritt, aber verlangsamen ihn unter sauren Bedingungen.

In folgenden Arbeiten wäre es sinnvoll zu untersuchen, ob bei einem dynamischen Degradationstest, bei dem das Medium kontinuierlich erneuert wird, ein verändertes Abbauverhalten beobachtet wird, da bei einem solchen Aufbau keine Effekte durch Sättigung oder eine Katalyse durch die Spaltprodukte zu erwarten sind. Um sich die pH-Abhängigkeit des Degradationsverhaltens der Hybridpolymere gezielt zu Nutze zu machen, könnten saure bzw. basische Zusätze in den Polymerverband eingebracht werden, damit die katalysierenden Ionen permanent zur Verfügung stehen. In der Literatur sind solche Beispiele bereits bekannt. So kann die Abbaurate von Polyorthoestern unter anderem durch den Einbau von Carbonsäureanhydriden oder anderen sauren Zusätzen beschleunigt werden.^[15,220,221]

Es ist auch denkbar, dass die hergestellten Hybridpolymere bei einer potentiellen Anwendung *in-vivo* durch Makrophagen angegriffen werden. Dies ist besonders interessant, da bei den NMR-Untersuchungen der Degradationsprodukte nachgewiesen wurde, dass es im

Poly(methacrylat)netzwerk kleine Fragmente gibt. Es ist somit denkbar, dass diese von den Makrophagen aufgenommen (phagozytiert) und dann in ihrem Inneren enzymatisch zersetzt und/oder von freigesetzten Enzymen weiter abgebaut werden. Daher sollte dies in weiterführenden Arbeiten untersucht werden.

Als letzte wichtige Aspekte im Hinblick auf die anvisierte Anwendung werden im nachfolgenden Kapitel abschließend orientierende Untersuchungen zur Evaluierung der Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere beschrieben sowie in diesem Zusammenhang die Untersuchungen zur Sterilisierbarkeit.

4.3.3 Untersuchungen zur Auswirkung von Gammastrahlung auf die hergestellten Hybridpolymere und zu deren Biokompatibilität

Da Scaffoldmaterialien im direkten Kontakt mit Zellen verwendet werden, ist die Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere von entscheidender Bedeutung. Um diese zu testen, wurden Prüfkörper der hergestellten Hybridpolymere mit unterschiedlichen Zelltypen besiedelt. Zuvor müssen diese jedoch sterilisiert werden, um eventuell vorhandene Keime abzutöten. Die einfachste der hierfür in Frage kommenden Sterilisationsmethoden ist die Behandlung der Prüfkörper mit γ -Strahlung. Es ist aber nicht auszuschließen, dass die Netzwerkstruktur der Hybridpolymere durch diese hochenergetische Strahlung verändert oder sogar zerstört wird, weshalb dies vorab überprüft werden muss.

4.3.3.1 Untersuchungen zur Auswirkung von Gammastrahlung auf die hergestellten Hybridpolymere

Um die Auswirkungen der γ -Strahlung auf die Hybridpolymere zu überprüfen, wurden zwei unabhängige Methoden gewählt und die Ergebnisse korreliert. Mit Hilfe der μ -Raman-Spektroskopie wurden aussagekräftige Schwingungsbanden der funktionellen Gruppen in den Hybridpolymeren betrachtet, um Hinweise auf eine mögliche Spaltung dieser Funktionen durch γ -Strahlung zu untersuchen. Weiterhin kommt eine nachträgliche Polymerisation von noch nicht umgesetzten C=C-Bindungen in Betracht, was zu einer Steigerung des C=C-Umsatzes führen würde. Dies betrifft im Wesentlichen Poly-SV II, da dieses Hybridpolymer einen Konversionsgrad von etwa 57 % erreicht (vgl. Kap. 4.3.1.1, Abb. 4.31c), während die übrigen Hybridpolymere annähernd 100 % erreichen. Dadurch bedingte Hinweise auf eine mögliche Veränderung der mechanischen Eigenschaften sollten mit E-Modul-Messungen verifiziert werden. Da Druckprüfkörper einen wesentlich geringeren Aufwand bei der

Herstellung erfordern als Zugprüfkörper (vgl. Kap. 4.3.1.2) und nicht die Absolutwerte, sondern lediglich die relativen Werte vor und nach der γ -Sterilisation von Interesse waren, wurden Druck-E-Modul-Untersuchungen durchgeführt.

Zunächst wurden also γ -sterilisierte Hybridpolymer-Proben mittels μ -Raman-Spektroskopie (Aufbau vgl. Anhang A, Abschnitt II.iii) im Bereich zwischen 65 cm^{-1} und 2135 cm^{-1} betrachtet. Die Spektren von Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III vor und nach γ -Sterilisation weisen im gesamten Untersuchungsbereich keinerlei Unterschiede auf und der nahezu hundertprozentige Konversionsgrad dieser Hybridpolymere (vgl. μ -Ramanuntersuchungen in Kap. 4.3.1.1 sowie NMR-Untersuchungen in Kap. 4.3.2.1) wird nicht mehr gesteigert. Dagegen ist für Poly-SV II eine Veränderung zwischen 1550 cm^{-1} und 1850 cm^{-1} , d. h. im Bereich der C=C-Streckschwingung der Methacrylgruppen und der C=O-Streckschwingung der Ester, deutlich zu erkennen wie Abbildung 4.43 zeigt. So wird die Bande für die C=C-Streckschwingung während der Sterilisation deutlich kleiner als die Bande der C=O-Streckschwingung. Dies zeigt eine signifikante Steigerung des C=C-Umsatzes durch die Einwirkung der γ -Strahlung.

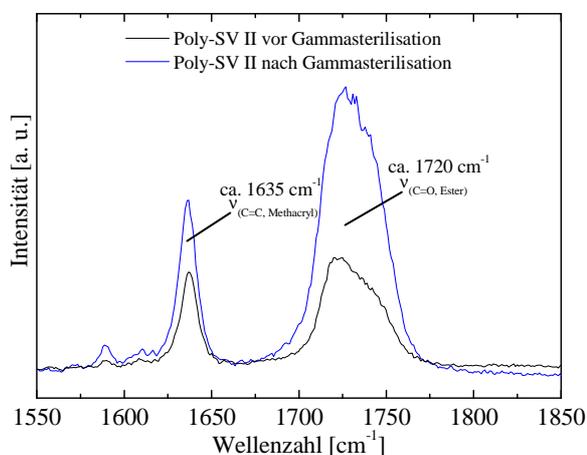


Abb. 4.43: Ausschnitt der μ -Raman-Spektren des Hybridpolymers Poly-SV II zwischen 1550 cm^{-1} und 1850 cm^{-1} vor und nach γ -Sterilisation.

Eine quantitative Bestimmung dieser Nachvernetzung über die Peakhöhen war in diesem Fall nicht möglich, da die Proben nicht am gleichen Tag untersucht werden konnten. Die Justierung der Laserleistung am μ -Raman-Gerät ist aber nur grob möglich, sodass sie an unterschiedlichen Tagen nicht genau übereinstimmt. Dadurch ist die Gesamtintensität aller Signale verschieden, was nur durch eine eindeutige Referenzbande korrigierbar wäre. Eine solche ist jedoch wie in Kapitel 4.3.1.1 beschrieben nicht vorhanden. Die Nachvernetzung

von Poly-SV II lässt sich durch die hochenergetische γ -Strahlung (Quantenenergie > 200 keV) erklären, die ionisierend wirken und das Aufbrechen chemischer Bindungen verursachen kann^[222]. Folglich ist eine räumliche Umstrukturierung im Hybridpolymer-Netzwerk möglich, sodass Doppelbindungen näher zueinander gelangen und miteinander reagieren können, wodurch der Konversionsgrad gesteigert wird.

Abgesehen von der Nachvernetzung restlicher C=C-Bindungen bei Poly-SV II konnten somit im Rahmen der μ -Raman-Untersuchungen keinerlei Auswirkungen der γ -Strahlung auf die vier Hybridpolymervarianten detektiert werden. Die Nachvernetzung ist jedoch nicht problematisch, da es sich dabei um keine unkontrollierte Reaktion handelt. Inwieweit dieses erfreuliche Ergebnis mit den mechanischen Daten der Druck-E-Modul-Untersuchungen korreliert, zeigt die folgende Diskussion.

Für die Bestimmung des Druck-E-Moduls wurden in Anlehnung an DIN EN ISO 604 zylindrische Prüfkörper der Hybridpolymere mit einem Durchmesser von ca. 5 mm und einer Höhe von ca. 7 mm verwendet (Details vgl. Anhang A, Abschnitt II.vi). Die Druckzylinder wurden nur bis in den reversibel elastischen Bereich belastet, d. h. während der Messung nicht zerstört. Somit war es möglich die gleichen Prüfkörper noch einmal nach der γ -Bestrahlung zu untersuchen und kleine Veränderungen durch diese nachzuweisen. Um lagerungsbedingte Einflüsse während des Transport zu erkennen, wurde bei den Untersuchungen von allen vier Hybridpolymervarianten jeweils eine Kontrollcharge (Charge B, ohne γ -Bestrahlung) mitgeführt, die am gleichen Tag hergestellt und unter identischen Bedingungen gelagert wurde wie die eigentlichen Prüfkörper (Charge A1 bzw. A2, d. h. vor bzw. nach γ -Bestrahlung).

Für die in Tabelle 4.6 gezeigten E-Moduln wurden jeweils die Messwerte von 9 bzw. 10 Prüfkörpern gemittelt. Die resultierende Streuung liegt für Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III bei 1 - 3 %, für Poly-SV II bei 5 - 6 % und ist somit im Hinblick auf die verwendete Methode sehr gering und damit nicht relevant.

Für Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV III sind aus den Daten keine relevanten Änderungen durch die γ -Strahlung und ebenso keine Auffälligkeiten bezüglich der Kontrollchargen zu erkennen. Dies bestätigt die Ergebnisse aus den μ -Raman-Untersuchungen. Die γ -Bestrahlung ist folglich als Sterilisationsmethode für diese Hybridpolymere sehr gut geeignet.

Bei der γ -Bestrahlung von Poly-SV II resultiert dagegen eine Steigerung des Druck-E-Moduls, welche für die Kontrollcharge B nicht beobachtet werden kann. Dies deutet darauf

hin, dass die Strahlung zu einer organischen Nachvernetzung im Hybridpolymer geführt hat. Bestätigt werden somit ebenfalls die Ergebnisse der μ -Raman-Spektroskopie, mit der eine Steigerung des Konversionsgrads nach γ -Bestrahlung detektiert wurde. Die Nachvernetzung durch die γ -Strahlung beeinflusst folglich auch die mechanischen Eigenschaften von Poly-SV II. Dies spricht nicht gegen die grundsätzliche Verwendung der Sterilisationsmethode, muss aber berücksichtigt werden, sofern eine gezielte Einstellung des E-Moduls gewünscht wird.

Tab. 4.6: Druck-E-Moduln der Hybridpolymere vor (Charge A1), nach (Charge A2) der γ -Sterilisation und Kontrollcharge (Charge B).

	Druck-E-Modul [MPa]			
	Hybridpolymervariante			
Prüfkörpercharge	Poly-GM	Poly-SV I	Poly-SV II	Poly-SV III
vor γ (A1)	9,3 \pm 0,2	7,3 \pm 0,1	974 \pm 57	13,4 \pm 0,3
nach γ (A2)	9,1 \pm 0,2	6,7 \pm 0,1	1120 \pm 86	13,0 \pm 0,3
Kontrolle nach Transport (B) ohne γ	8,7 \pm 0,1	6,9 \pm 0,1	697 \pm 35	13,8 \pm 0,3

Die grundsätzliche Möglichkeit die hergestellten Hybridpolymere zu sterilisieren ist eine weitere wichtige Voraussetzung für die anvisierte Verwendung als Scaffoldmaterialien.

4.3.3.2 Untersuchungen zur Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere

Wie bereits erwähnt, werden Scaffoldmaterialien im direkten Kontakt mit Zellen verwendet. Daher wurden am Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universitätsklinik Würzburg Zellbesiedlungs- und Eluat-Tests mit verschiedenen Zelltypen durchgeführt, um so eine erste Evaluierung der Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere zu erhalten. Das detaillierte Vorgehen ist in Anhang A, Abschnitt II.x beschrieben.

Bei der NMR-Analyse der Degradationsprodukte (vgl. Kap. 4.3.2.1) wurde beobachtet, dass die restlichen Si-OAc-Gruppen sehr schnell hydrolysiert werden, sodass in den ersten Tagen größere Mengen an Essigsäure freigesetzt werden. Da dies zu einer Absenkung des pH-Werts führt, welche wiederum ein Absterben der Zellen bewirkt, wurden die γ -sterilisierten Prüfkörper vor den Zellbesiedlungs- und Eluat-Tests als Vorsichtsmaßnahme für 48 h in

Zellkulturmedium vorinkubiert, um bereits im Vorfeld einen Großteil der Essigsäure zu entfernen und somit ein frühes Absterben der Zellen zu vermeiden. Für die spätere Verwendung der Hybridpolymere im Bereich Tissue Engineering ist ein solches Vorgehen vor der Applikation aber eher umständlich bzw. wohl nicht akzeptabel. Daher wurde außerdem die Möglichkeit untersucht, die Prüfkörper kurzzeitig in VE-Wasser einzulegen und anschließend wieder zu trocknen (vgl. Anhang A, Abschnitt II.xi). Dabei wurde eine Absenkung des pH-Werts im umgebenden Medium beobachtet, die das Auswaschen der Säure bestätigt. Da die Prüfkörper anschließend rissfrei, also ohne Beschädigungen, getrocknet werden konnten, ist ein solches Vorgehen prinzipiell möglich.

Auf den vorinkubierten Prüfkörpern für die direkten Zellbesiedlungstests wurde anschließend eine dünne Beschichtung aus Gelatine aufgetragen, um die Zellhaftung zu erleichtern. Für die statischen Zellbesiedlungstests (Direktkontakt) wurden sowohl Maus-Fibroblasten der Linie L929 als auch kommerziell erhältliche Endothelzellen der Firma Upcyte (im Folgenden Upcyte-Endothelzellen), sowie Makrophagen verwendet. Nach der Aussiedlung der Zellen wurden diese über einen Zeitraum von 7 d kultiviert, wobei das Zellkulturmedium alle 2 d erneuert wurde. In Ergänzung dazu wurden über den gleichen Zeitraum dynamische Zellkulturtests (Direktkontakt) mit Upcyte-Endothelzellen auf den Hybridpolymeren Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III in einem sogenannten Bioreaktor^[223,224] durchgeführt. Die Zellen wurden anschließend im Lichtmikroskop betrachtet und zusätzlich mit Antikörpern angefärbt, um das Cytoskelett und die Zellkerne in einem Fluoreszenzmikroskop sichtbar zu machen. Außerdem wurden Eluat-Tests mit Maus-Fibroblasten (L929) und Upcyte-Endothelzellen durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Hybridpolymere Stoffe freisetzen, die das Zellwachstum beeinträchtigen. Zur Simulation der Bedingungen in der direkten Kultur wurden die Prüfkörper für die Eluat-Tests ebenfalls über 7 d in Zellkulturmedium eingelegt, welches alle 2 d erneuert wurde. Das entnommene Medium wurde dann jeweils als Eluat verwendet. Da sich die Makrophagen nur schwer kultivieren ließen, wurde auf einen Eluat-Test verzichtet und die Hybridpolymere mit diesen Zellen nur im direkten Kontakt getestet.

Nachfolgend werden die Ergebnisse dieser Tests für die jeweiligen Zelllinien im Einzelnen diskutiert.

Maus-Fibroblasten der Linie L929 sind relativ robuste, stressunempfindliche Zellen und werden daher oft für orientierende Zellbesiedlungsversuche verwendet. Bei der statischen Kultur (Direktkontakt) konnten Zellen auf Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III

nachgewiesen werden, jedoch nicht auf Poly-SV I. Abbildung 4.44 zeigt die Fluoreszenzmikroskop-Aufnahmen der Besiedlungsergebnisse der vier Hybridpolymere im Vergleich. Die Zellkerne wurden dabei mit dem Antikörper DAPI (4',6-Diamidin-2-phenylindol) blau und die Cytoskelette mit Anti-Tubulin β grün angefärbt.

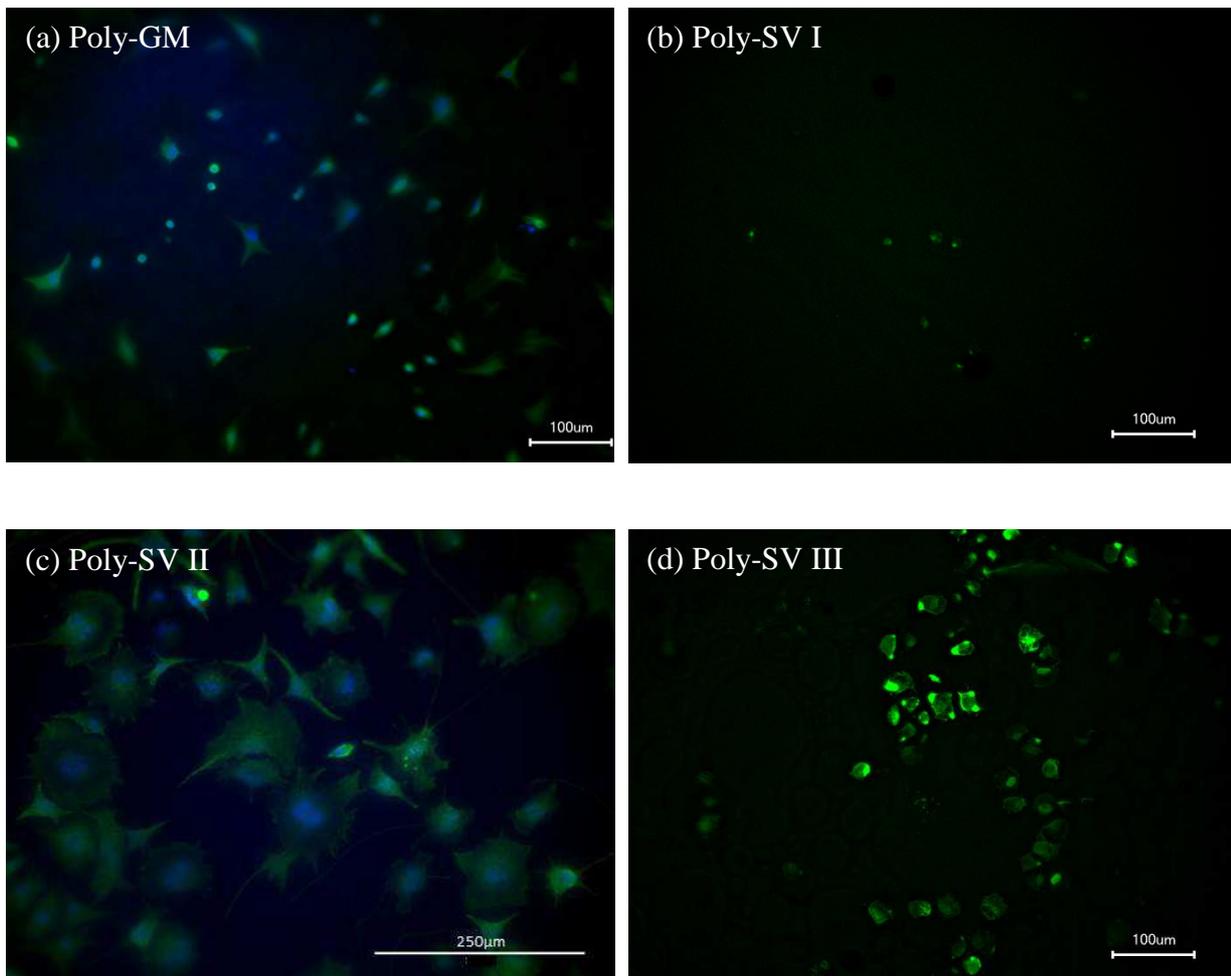


Abb. 4.44: Fluoreszenzmikroskop-Aufnahmen nach der Aussiedlung von Maus-Fibroblasten (L929) auf der Oberfläche von Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III (Direktkontakttest).

Die Zellen auf Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III zeigen jeweils eine gestreckte, aufgeweitete Morphologie, was am grün angefärbten Cytoskelett erkennbar ist. Dies weist darauf hin, dass die Zellen sich wohlfühlen und somit gut mit den Hybridpolymeren kompatibel sind. Auf Poly-SV I sind dagegen kaum Zellen zu sehen. Die vorhandenen Zellen weisen eine kugelförmige Morphologie auf, was bedeutet, dass diese Zellen abgestorben sind. Die Maus-Fibroblasten, die mit dem Eluat der vier Hybridpolymere in Kontakt kamen, zeigen keinerlei Beeinträchtigung durch mögliche freigesetzte Stoffe. Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III sind also gegenüber Mausfibroblasten gut biokompatibel. Die negative

Bewertung von Poly-SV I im direkten Zellkontakt ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass die Zellen nicht auf der Oberfläche des Hybridpolymers anhaften können. PEG wird häufig als inertes Material für biomedizinische Zwecke verwendet, da es eine geringe Zelladhäsion zeigt^[225]. Es wird vermutet, dass dies daran liegt, dass jede PEG-Kette von einer geordneten Wasserhülle umgeben ist, welche die Proteinadsorption und damit auch die Anhaftung von Zellen verhindert.^[226] Da Poly-SV I die längste Kette von Ethylenglykoleinheiten besitzt (vgl. Kap. 4.2, Abb. 4.17), ist es denkbar, dass diese ebenfalls eine Proteinadsorption und damit die Zellanhaftung verhindern. Johnson *et al.*^[227] modifizierten Hydrogele aus Polymethacrylat mit einem speziellen Methacrylat-Monomer, um die Proteinadsorption auf dem Polymer zu verbessern. Dieses Monomer enthält die bekannte Aminosäuresequenz Arginin-Glycin-Asparaginsäure (RGD), die auch in der extrazellulären Matrix vorkommt (vgl. Kap. 3.1.2). Diese Art der Oberflächenmodifizierung wäre auch relativ einfach für Poly-SV I durchführbar und könnte die Zelladhäsion verbessern. An dieser Stelle müssen weiterführende Arbeiten aufklären, ob diese Vermutung bestätigt werden kann.

Endothelzellen sind weniger stressresistent als Maus-Fibroblasten und daher ein empfindlicherer Indikator zur Überprüfung der Biokompatibilität eines Materials. Daher wurden auch Eluat-Tests und statische Zellkulturen (Direktkontakt) mit Upcyte-Endothelzellen durchgeführt.

In Übereinstimmung zu den Eluat-Tests mit Maus-Fibroblasten können auch die Upcyte-Endothelzellen, die mit dem Eluat der vier Hybridpolymere in Kontakt kamen, in diesen Medien wachsen. Anhand der Zellzahlen in den jeweiligen Proben ist zu beobachten, dass die Hybridpolymere zu Beginn der Inkubation offensichtlich mehr toxische Stoffe freisetzen als nach 7 d. Daher ist anzunehmen, dass Zellen, die auf den Hybridpolymeren ausgesiedelt werden, zwar in der Anfangszeit etwas in ihrem Wachstum gehemmt werden, sich jedoch im Verlauf der Inkubation wieder erholen und wieder normal wachsen können. Als Bestätigung dieser Vermutung konnte nach der statischen Kultur (Direktkontakt) mit Upcyte-Endothelzellen bei der Betrachtung der Zellen im Lichtmikroskop ein dichter Rasen lebender Zellen auf Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III nachgewiesen werden. Lediglich auf Poly-SV I konnten wiederum keine Zellen wachsen, was vermutlich auf die oben bezüglich der Maus-Fibroblasten genannten Gründe zurückzuführen ist. In Ergänzung zu den Lichtmikroskop-Aufnahmen wurden die Zellkulturen von Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III wiederum mit den Antikörpern DAPI und Anti-Tubulin β angefärbt. Die entsprechenden Aufnahmen des statischen Direktkontakttests sind in Abbildung 4.45 gezeigt.

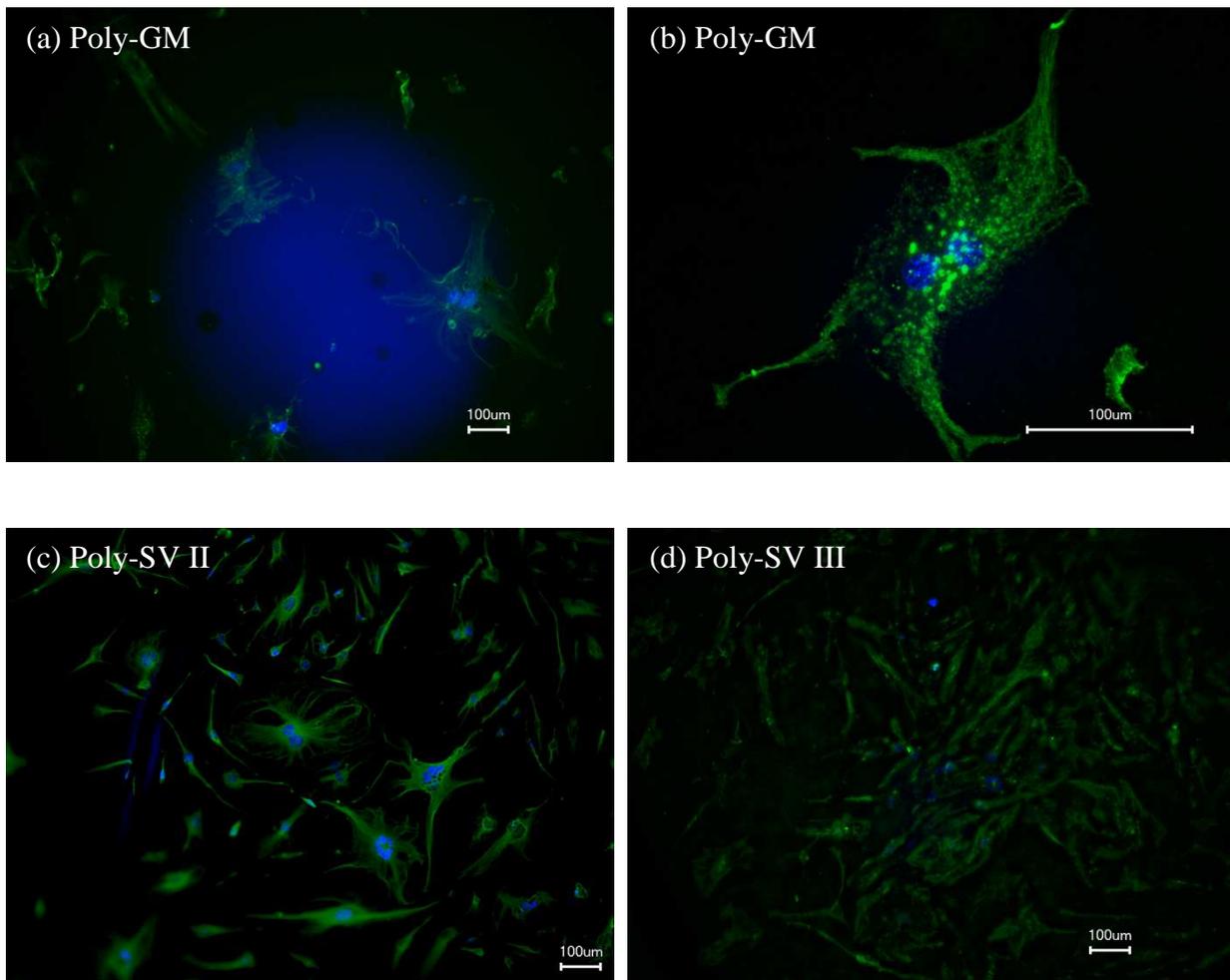


Abb. 4.45: Fluoreszenzmikroskop-Aufnahmen der Zellkulturen mit Upcyte-Endothelzellen auf Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III (Direktkontakttest).

Es ist anzumerken, dass alle Hybridpolymere eine Eigenfluoreszenz bei der verwendeten Wellenlänge haben, sodass der Kontrast zwischen ihnen und den Zellen zum Teil nicht gut darstellbar ist. Dies ist zum Beispiel in Abbildung 4.45 (a) der Fall, weshalb der Untergrund blau wirkt. Präparationsbedingt erscheinen die Zellen außerdem auf Poly-SV III (Abb. 4.45 (d)) etwas weniger definiert. Insgesamt belegen die Aufnahmen die gute Kompatibilität von Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III gegenüber Upcyte-Endothelzellen, da die Zellen gestreckt sind und somit die typische Morphologie für Wohlfühlverhalten zeigen. Abbildung 4.45 (b) zeigt außerdem beispielhaft die Aufnahme einer Zelle, die auf Poly-GM ausgesiedelt wurde und kurz vor der Zellteilung steht. Das Cytoskelett ist stark aufgespannt und es sind bereits zwei Zellkerne zu erkennen. Der Nachweis der Zellteilung bestätigt, dass die Zellen sich auf dem Hybridpolymer wohlfühlen und sich sogar vermehren, was für die anvisierte Verwendung als Scaffoldmaterial besonders günstig ist. Ähnliche Aufnahmen konnten auch von der Kultur auf Poly-SV II angefertigt werden. Für Poly-SV III war dies aufgrund der

erwähnten Präparationsprobleme nicht möglich, jedoch sind die Zellen auf diesem Hybridpolymer sogar konfluent („zusammenfließend“), weshalb es von den drei Hybridpolymeren am besten zu bewerten ist.

Für die Hybridpolymere, die in den statischen Zellkulturtests (Direktkontakt) positiv bewertet wurden (Poly-GM, Poly-SV II u. Poly-SV III), wurden auch dynamische Kulturen mit Upcyte-Endothelzellen in Bioreaktoren durchgeführt, bei denen der Blutfluss und der Puls im Körper simuliert werden. Dabei zeigte sich, dass die Interaktion zwischen den Zellen und der Materialoberfläche noch Potential für Verbesserungen aufweist, da die Zellen sich zum Teil ablösten, wenn sie den Scherkräften durch den Fluss des Mediums ausgesetzt waren und aufgrund dessen eine kugelförmige Morphologie (d. h. tot bzw. abgestorben) zeigten. In nachfolgenden Arbeiten könnte auch hier überprüft werden, ob die angesprochene Modifizierung mit RGD-Peptiden eine Verbesserung der Zelladhäsion bewirkt.

Makrophagen sind Fresszellen, die einen Teil der körpereigenen Immunabwehr bilden. Sie können kleine Partikel in sich aufnehmen (phagozytieren) und mithilfe ihrer Enzyme zersetzen oder diese auch ins umgebende Medium freisetzen und dadurch den Abbau von Polymeren beschleunigen. Um zu überprüfen, wie Makrophagen auf die hergestellten Hybridpolymere reagieren, wurden daher für diesen Zelltyp ebenfalls statische Kulturen (Direktkontakt) angefertigt. Nach 7 d zeigten Lichtmikroskop-Aufnahmen, dass auf allen vier Hybridpolymeren dichte Zellkolonien gebildet wurden, wie in Abbildung 4.46 zu erkennen ist.

Makrophagen haben aufgrund ihrer Funktion im Körper ein gutes Haftungsverhalten, wodurch zu erklären ist, dass sie im Gegensatz zu Maus-Fibroblasten und Upcyte-Endothelzellen auch auf Poly-SV I wachsen können. Dieser Test bestätigt die Vermutung, dass bestimmte Zelltypen (wie beispielsweise Maus-Fibroblasten u. Upcyte-Endothelzellen) Haftungsprobleme auf der Materialoberfläche von Poly-SV I haben und daher absterben. Ob die Hybridpolymere auch durch Makrophagen abgebaut werden, konnte durch diesen Test nicht überprüft werden, da der Testzeitraum von 7 d zu kurz war. Damit kann keine Aussage getroffen werden, ob die in Kapitel 4.3.2.1 erwähnten Polymerfragmente von den Makrophagen aufgenommen und zerlegt werden.

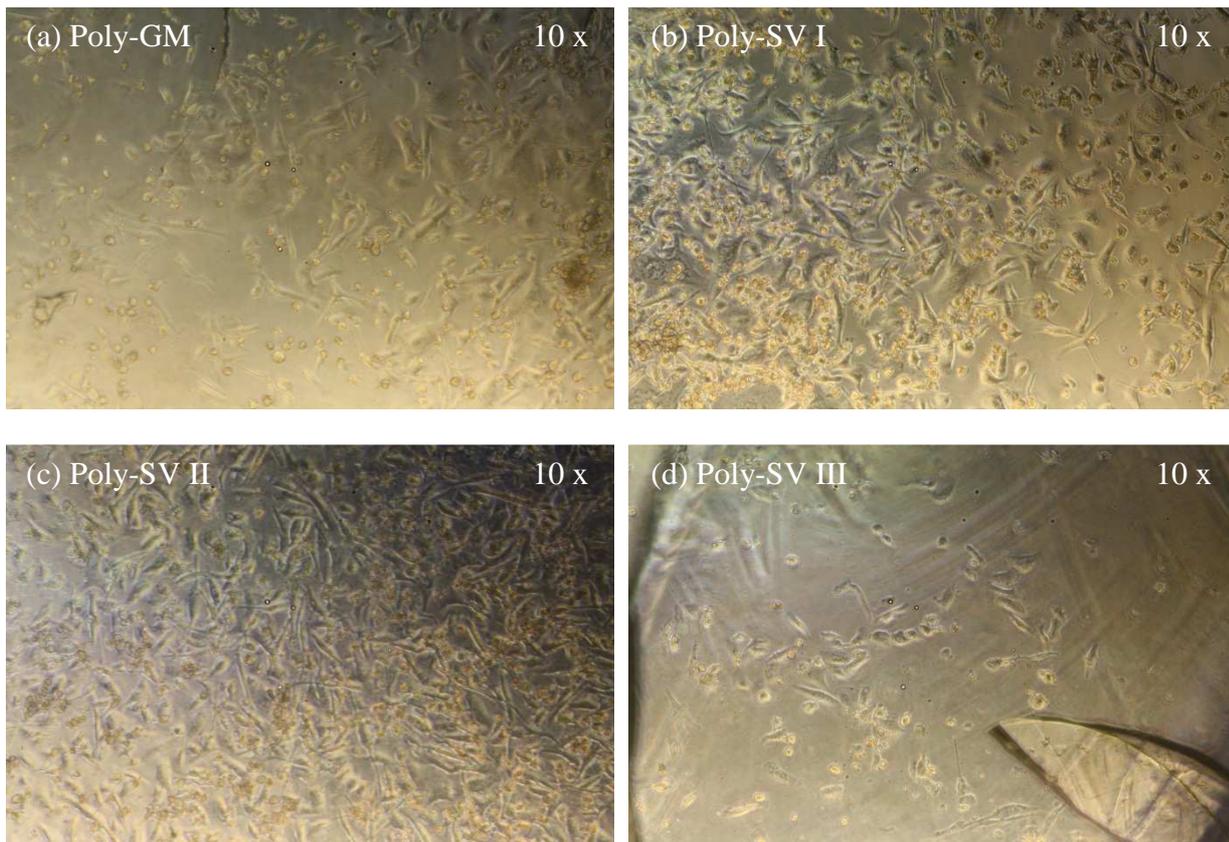


Abb. 4.46: Lichtmikroskop-Aufnahmen der Zellkulturen mit Makrophagen (Direktkontakttest) nach 7 d auf Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III bei 10-facher Vergrößerung.

Da die hergestellten Hybridpolymere alle eine Bernsteinsäureeinheit besitzen, könnten sie wie zuvor in Kapitel 4.3.2.2 erwähnt in das aktive Zentrum des Enzyms Lipase passen und von diesem zerlegt werden. Orientierende Untersuchungen an Prüfkörpern aus Poly-SV II in einer Lösung, die Lipase enthielt, ergaben jedoch, dass die Oberfläche auch über einen Zeitraum von mehreren Wochen keine Veränderungen zeigte, weshalb diese Vermutung nicht bestätigt werden konnte.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die hergestellten Hybridpolymere in orientierenden Untersuchungen zur Biokompatibilität zum Teil sehr gut bewertet wurden, wie Tabelle 4.7 zeigt und dass sogar Zellteilungen beobachtet werden konnten. Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III sind sowohl gegenüber Maus-Fibroblasten der Linie L929 als auch gegenüber Upcyte-Endothelzellen sehr gut biokompatibel. Poly-SV I wird in den Eluat-Tests gut bewertet, hemmt aber vermutlich aufgrund seiner Polarität die Adsorption von Proteinen auf der Oberfläche, wodurch die Anhaftung von Maus-Fibroblasten und Upcyte-Endothelzellen verhindert wurde. Makrophagen, die ein besseres Haftungsverhalten besitzen, konnten im Einklang mit diesen Ergebnissen auf Poly-SV I wachsen. Um die Haftung der anderen Zelltypen (Maus-Fibroblasten und Upcyte-Endothelzellen) zu verbessern, könnte, wie bereits

erwähnt, eine Funktionalisierung mit RGD-Peptiden eingesetzt werden, wodurch auch bessere Ergebnisse in dynamischen Zellkulturen zu erwarten sind. Als Ergänzung zu den getesteten Maus-Fibroblasten, Upcyte-Endothelzellen und Makrophagen könnten auch noch weitere Zelltypen wie beispielsweise Muskelzellen auf den Hybridpolymeren untersucht werden.

Tab. 4.7: Qualitative Übersicht über die Ergebnisse der Zellkulturen (Direktkontakt statisch bzw. dynamisch und Eluat) für die vier hergestellten Hybridpolymere. Auswertung: gutes Zellwachstum (+), schlechtes Zellwachstum/mangelnde Haftung (-), nicht getestet (0).

Zelltyp	Kultur	Hybridpolymer			
		Poly-GM	Poly-SV I	Poly-SV II	Poly-SV III
Maus-fibroblasten	Eluat	+	+	+	+
	Statisch (Direktkontakt)	+	-	+	+
Upcyte-Endothelzellen	Eluat	+	+	+	+
	Statisch (Direktkontakt)	+	-	+	++
	Dynamisch (Direktkontakt)	-	0	-	-
Makrophagen	Statisch (Direktkontakt)	+	+	+	+

5. Zusammenfassung und Ausblick

Zur Züchtung von Gewebe außerhalb des Körpers wird ein struktureller und biologischer Ersatz für die natürliche Extrazelluläre Matrix (ECM) benötigt, der durch künstliche Gerüststrukturen, sogenannte Scaffolds, realisiert wird. Aktuell werden einige natürliche und synthetische biodegradierbare Polymere als Scaffoldmaterialien verwendet, die jedoch alle noch signifikante Nachteile aufweisen, weshalb verstärkt an Alternativen geforscht wird. Das Ziel dieser Arbeit war daher, auf Basis klassischer anorganisch-organischer Hybridpolymere, neuartige biodegradierbare Hybridpolymere zu synthetisieren, die ebenfalls durch einfache Variationen in ihrem strukturellen Aufbau gezielt modifiziert werden können. In diesem Zusammenhang sind Untersuchungen zur Erstellung grundlegender Struktur-Eigenschaftsbeziehungen dieser sogenannten partiell degradierbaren Hybridpolymere von besonderer Bedeutung und daher ein wesentlicher wissenschaftlicher Grundbestandteil dieser Arbeit, um dementsprechend anwendungsbezogene Eigenschaften wie beispielsweise das E-Modul und die Degradationsrate definiert einstellen zu können.

Damit Hybridpolymere degradierbar sind, müssen bei der Synthese gezielt hydrolytisch labile Gruppen in die Precursoren integriert werden. Dazu musste zunächst ein geeigneter Syntheseweg für die erste Grundstruktur (GM-Harz) entwickelt werden. Dabei wurde die kommerziell erhältliche Vorstufe 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure in das entsprechende Säurechlorid überführt und anschließend mit Triethylglykol (TEG) zu 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylglykolester (MES-TEG) verestert. Der Nachweis erfolgte wie auch für alle weiteren Umsetzungen in dieser Arbeit mittels NMR- sowie ggf. FT-IR- und μ -Raman-Spektroskopie. Die Vorstufe MES-TEG besitzt – neben einer organisch polymerisierbaren Methacrylatfunktion zum Aufbau der späteren organischen Netzwerkstruktur und der ersten degradierbaren Struktureinheiten in Form von hydrolytisch spaltbaren Estergruppen – eine freie OH-Gruppe, die zur Ankopplung an ein Siliciumatom genutzt werden kann. Diese innovative Verknüpfung des organischen und des anorganischen Netzwerks über eine Si-O-Bindung bietet eine weitere Degradationsmöglichkeit. Zur Erzeugung eines partiell kondensierbaren anorganischen Netzwerks mit dem Potential für eine hydrolytische Zerlegung wurden drei verschiedene Synthesewege betrachtet. Syntheseweg 3b, bei dem zunächst durchschnittlich zwei der vier Acetoxygruppen in Siliciumtetraacetat durch MES-TEG substituiert wurden und der wesentliche Anteil der restlichen Acetoxygruppen im entstehenden Produktgemisch $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ im Anschluss daran schrittweise hydroly-

siert und kondensiert wurde, stellte sich dabei als beste Alternative heraus. Auf diesem Weg wurde erfolgreich das gewünschte GM-Harz hergestellt.

Zur Untersuchung inwieweit sich die Materialeigenschaften der partiell degradierbaren Hybridpolymere gezielt über Strukturvarianten in den entsprechenden zugrundeliegenden Harzsystemen beeinflussen lassen, wurden drei weitere Harzsysteme entwickelt. Beim Harz der Strukturvariante I (SV I-Harz) wurde durch Verwendung der Hexaethylenglykol- anstatt der Triethylenglykoleinheit die Spacerstruktur in GM-Harz verlängert und damit ebenfalls der Anteil hydrophiler Gruppen erhöht. Zur Synthese des Harzes der Strukturvariante II (SV II-Harz) wurde zunächst der aus Glycerindimethacrylat und Bernsteinsäureanhydrid hergestellte Precursor GDM-SA in das Säurechlorid überführt und mit TEG verestert. Die Anbindung der Vorstufen an Silicium sowie die sich anschließende Hydrolyse und Kondensation erfolgten analog zur Synthese des Grundharzsystems auf Syntheseweg 3b. Durch die Dimethacrylateinheit ist der Anteil an C=C-Bindungen und damit das organische Vernetzungspotential signifikant höher als in GM-Harz und SV I-Harz. Beim Harz der Strukturvariante III (SV III-Harz) wurde der anorganische Anteil erhöht, indem die Vorstufe von GM-Harz vor der Hydrolyse und Kondensation mit partiell hydrolysiertem und kondensiertem Ethyltriacetoxysilan (pHK-EtSi(OAc)₃) versetzt wurde. Die hergestellten Harze (GM-Harz, SV I-Harz, SV II-Harz und SV III-Harz), die einen Viskositätsbereich von 1,35 Pa·s bis 31,7 Pa·s abdecken, lassen sich photoinitiert zu den entsprechenden Hybridpolymeren Poly-GM, Poly-SV I, Poly-SV II und Poly-SV III aushärten. Gemäß der Zielsetzung wurden also insgesamt vier Hybridpolymere mit den beschriebenen gezielten Änderungen im strukturellen Aufbau erfolgreich synthetisiert. Damit konnte eine technologisch umsetzbare Syntheseroute realisiert werden.

Im Anschluss wurden die Materialeigenschaften der hergestellten partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere im Hinblick auf ihre Eignung als Scaffoldmaterialien untersucht. Aufgrund der Anforderungsvielfalt wurden hierbei lediglich grundlegende Untersuchungen durchgeführt, um das Potential der neuen Hybridpolymerklasse zu verdeutlichen und Tendenzen als Grundlage für die weiterführende Entwicklung und detailliertere Untersuchungen aufzuzeigen.

Der variable Anteil an methacrylatbasierten C=C-Bindungen (1,9 mmol/g bis 4,1 mmol/g) in den entsprechenden Harzsystemen ist der Faktor, der die mechanischen Eigenschaften (Zugfestigkeit und E-Modul) der Hybridpolymere am stärksten beeinflusst. Dabei ist der während der Polymerisation der Methacrylatgruppen erreichte Konversionsgrad

(C=C-Umsatz) von Bedeutung. Daher wurde dieser nach der Ein-Photonen-Polymerisation mittels μ -Raman-Spektroskopie betrachtet. Dabei zeigte sich, dass für Poly-GM, Poly-SV-I und Poly-SV III Konversionsgrade von annähernd 100 % erreicht werden, womit keine Gefahr durch die Freisetzung des C=C-haltigen, zelltoxischen Spaltprodukts HEMA besteht. Der durch die höhere Anzahl an Methacrylatgruppen im entsprechenden Harzsystem bedingte niedrigere Konversionsgrad von Poly-SV II (57 %) ist ebenfalls unproblematisch, da Glycerindimethacrylat deutlich weniger zelltoxisch als HEMA ist.

Die mechanischen Eigenschaften eines Scaffoldmaterials sollten denen des zu ersetzenden Gewebes möglichst gut entsprechen. Beim Vergleich der ermittelten E-Modul-Werte mit literaturbekannten Größen für natürliches Gewebe zeigte sich, dass Poly-GM, Poly-SV I sowie Poly-SV III weichem Gewebe wie Fett-, Muskel- oder Bindegewebe und Poly-SV II härterem Gewebe wie Knorpel ähneln. Ferner lassen sich die mechanischen Eigenschaften der Hybridpolymere nachweislich gezielt durch die beschriebenen Änderungen im strukturellen Aufbau der Harze beeinflussen. Dabei führt eine Erhöhung des C=C-Anteils bzw. des anorganischen Anteils und dessen Kondensationsgrads zu einem härteren bzw. steiferen Material, wohingegen eine verlängerte Spacerstruktur einen gegenteiligen Effekt hat. Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang, dass die Einstellung gewünschter E-Modul-Werte auch über den bisher verwirklichten Bereich von 18,9 MPa bis 615 MPa hinaus möglich ist, indem unterschiedliche strukturelle Modifizierungen kombiniert werden. Ferner können der C=C-Anteil und der anorganische Anteil noch stärker erhöht oder aber auch deutlich reduziert und die Struktureinheiten im Spacer noch stärker verlängert werden. Dadurch ist es realistisch, dass in Zukunft der gesamte adressierte E-Modul-Bereich von 0,4 MPa bis 1500 MPa abgedeckt werden kann.

Zur Herstellung anatomisch angepasster, dreidimensionaler Scaffolds bietet die Zwei-Photonen-Polymerisation (2PP) einzigartige Möglichkeiten. Die Aushärtung der hergestellten Harzsysteme mittels 2PP zu stabilen dreidimensionalen Strukturen und die hierbei auftretenden Auswirkungen aufgrund der erwähnten strukturellen Varianten in den Harzsystemen waren wesentlicher Bestandteil der Untersuchungen. Die Optimierung der Laserleistung, des Rasterabstands sowie der Schreibgeschwindigkeit ist ein komplexer Prozess und bleibt daher nachfolgenden Arbeiten vorbehalten. Für Poly-SV II und Poly-SV III wurden bei der 2PP auf Anhieb gute Resultate erzielt, d. h. es konnten definierte quaderförmige Strukturen hergestellt werden. Dagegen weisen die Untersuchungen auf eine noch zu schwache Quervernetzung in Poly-GM und Poly-SV I hin, sodass die hergestellten

Strukturen gewaschen wurden. Möglicherweise kann dieses Defizit durch Polyaddition der Harze in Verbindung mit multifunktionalen Thiolen oder die Verwendung spezieller Initiatoren zur Steigerung des C=C-Umsatzes während der 2PP beseitigt werden. Als besonderer Nebeneffekt ist zu erwarten, dass die Copolymerisation mit bioabbaubaren Thiolen außerdem zu einer abbaubaren organischen Polymerstruktur führt.

Das Degradationsverhalten der hergestellten Hybridpolymere ist für die Anwendung als Scaffoldmaterial von entscheidender Bedeutung. Da dieses von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren beeinflusst wird, konzentrierten sich die Untersuchungen auf die Analyse der Spaltprodukte, die strukturelle Abhängigkeit des Abbaus und den Einfluss des Degradationsmediums (d. h. des pH-Werts). Die mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie nachgewiesenen Degradationsprodukte belegen, dass wie angestrebt alle in den Polymerverband integrierten degradierbaren Gruppen („Sollbruchstellen“) mit der Zeit in den wässrigen Medien hydrolysiert werden und der Anteil an Methacrylatgruppen in den Harzsystemen ausreichend gering ist, dass kontinuierlich auch kleine Stücke des an sich nicht zerlegbaren Polymethacrylat-Netzwerks mit aus der Polymerstruktur der Hybridpolymere heraus gelöst werden können. Ferner zeigte sich, dass es durch Variation der Strukturelemente in den Hybridpolymeren möglich ist die Abbauraten einzustellen, wobei eine höhere organische bzw. anorganische Quervernetzung eine langsamere Abbaurate bewirkt, wohingegen der Einbau hydrophiler Gruppen, unterstützt durch eine wesentlich höhere Wasseraufnahme, diese steigert. Dies ist von großem Vorteil, da die Regeneration des Gewebes im Körper unterschiedlich schnell erfolgt und die unterstützende Funktion des Scaffolds erst nachlassen darf, wenn das nachwachsende Gewebe diese wieder selbst übernehmen kann. Weiterhin könnte die nachgewiesene pH-Abhängigkeit des Degradationsverhaltens in Zukunft gezielt durch das Einbringen saurer bzw. basischer Zusätze in den Polymerverband der Hybridpolymere ausgenutzt werden, wie es in der Literatur bereits für Polyorthoester beschrieben wird.

Die γ -Bestrahlung ist die einfachste Möglichkeit der Sterilisation und wird im medizinischen Bereich häufig verwendet. Untersuchungen mittels μ -Raman-Spektroskopie und Druck-E-Modul-Bestimmung vor bzw. nach γ -Sterilisation zeigten übereinstimmend eine Nachvernetzung (C=C-Konversion) für Poly-SV II, welche unproblematisch ist, da es sich um keine unkontrollierte Reaktion handelt und nur für den Fall, dass ein bestimmter E-Modul eingestellt werden soll, berücksichtigt werden muss. Für die übrigen Hybridpolymere Poly-GM, Poly-SV I und Poly SV III wurden dagegen keine relevanten Auswirkungen durch diese hochenergetische Strahlung nachgewiesen. Da die Polymerstruktur nicht durch die

Behandlung geschädigt wird, kann die γ -Sterilisation grundsätzlich für alle vier Hybridpolymere eingesetzt werden, was eine weitere wichtige Voraussetzung für die anvisierte Verwendung als Scaffoldmaterialien ist.

Im letzten Teil der vorliegenden Arbeit wurden am Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin orientierende Untersuchungen zur Biokompatibilität der Hybridpolymere mit Maus-Fibroblasten der Linie L929, Upcyte-Endothelzellen und Makrophagen durchgeführt. Poly-GM, Poly-SV II und Poly-SV III sind gegenüber diesen Zellen sehr gut biokompatibel wie die Auswertung mittels Antikörperfärbung und Fluoreszenzmikroskopie zeigt. Mit dieser Methode konnten sogar Hinweise auf Zellteilung und somit –vermehrung gefunden werden. Lediglich Poly-SV I erscheint zunächst bedenklich. Die gute Bewertung in den Eluat-Tests mit Maus-Fibroblasten und Upcyte-Endothelzellen zeigt jedoch, dass dies vermutlich auf Haftungsprobleme auf der Polymeroberfläche zurückzuführen ist und voraussichtlich z. B. durch eine Funktionalisierung mit RGD-Peptiden verbessert werden kann. In weiteren Arbeiten sollte geklärt werden, ob die Makrophagen auch zur Zersetzung der Hybridpolymere bzw. zum Abbau kleinerer Polymerstücke wie z. B. der erwähnten Poly-(methacrylat)fragmente beitragen. Die Möglichkeit eines enzymatischen oder oxidativen Abbaus sollte ebenso wie die Biokompatibilität der Hybridpolymere gegenüber anderen Zelltypen wie z. B. Muskelzellen in zukünftigen Arbeiten näher untersucht werden.

Zusammenfassend konnte im Rahmen dieser Arbeit gezeigt werden, dass die hergestellten neuartigen, partiell degradierbaren anorganisch-organischen Hybridpolymere aufgrund der Einstellbarkeit ihrer mechanischen Kenndaten (speziell des E-Moduls) und ihres Abbauverhaltens, ihrer Sterilisierbarkeit sowie der bislang getesteten Biokompatibilität als potentielle Scaffoldmaterialien sehr aussichtsreich sind. Poly-SV III ist nach diesen Kriterien von allen hergestellten Hybridpolymeren am besten zu bewerten, aber auch die Weiterentwicklung der anderen Hybridpolymere ist sehr vielversprechend. Poly-SV II zeigt zwar die geringsten Degradationsraten, jedoch sind solche für Lanzeitanwendungen durchaus erwünscht. Es ist daher ebenso aussichtsreich wie Poly-GM, dessen 2PP-Strukturierbarkeit durch die erwähnten Maßnahmen (Polyaddition in Verbindung mit Thiolen, Verwendung spezieller 2PP-Initiatoren) sicherlich noch verbessert werden kann. Gleiches gilt für Poly-SV I, für das eine RGD-Funktionalisierung eine bessere Biokompatibilität auch im Direktkontakt bewirken sollte.

Detailuntersuchungen der angesprochenen Aspekte und die Weiterentwicklung der Systeme müssen jetzt zeigen, ob das dargestellte Potential der partiell degradierbaren anorganisch-

organischen Hybridpolymere für die Anwendung als Scaffoldmaterialien und Ersatz der strukturellen Funktion der ECM im Bereich *Tissue Engineering* umgesetzt werden kann. Dabei sollte neben der erwähnten Oberflächenfunktionalisierung zur Verbesserung der Zelladhäsion auf der Materialoberfläche vorrangig die Substitution der Methacrylatgruppen durch andere organisch vernetzbare Gruppen untersucht werden, da bei deren Polymerisation noch kleinere und damit besser lösliche Polymereinheiten entstehen. Diese Weiterentwicklung sollte zu vollständig degradierbaren Hybridpolymeren mit einer sehr guten Biokompatibilität führen.

6. Summary

In order to grow tissue outside of the body a structural and biological substitute for the natural extracellular matrix (ECM) is needed which can be realized by so-called scaffold structures. Currently some natural and synthetic biodegradable polymers are used as materials for these scaffolds, but all of them have significant disadvantages, which is why there is a strong need for alternative materials. Therefore, the objective of this work was to synthesize novel biodegradable hybrid polymers which can be varied in their structural setup by simple modifications using the material concept of conventional inorganic-organic hybrid polymers as a starting point. In this context the fundamental relations between the structure of these so-called partially degradable hybrid polymers and their properties are of outstanding importance and therefore form a further fundamental academic element of this work. Thus, it is possible to adjust use-oriented properties, i. e. the Young's modulus and the degradation rate, as predefined by the specific application.

During the synthesis of the named hybrid polymers it is necessary to integrate hydrolytically labile functional groups systematically in their structural setup in order to create biodegradable materials. Therefore, a suitable synthesis had to be developed and was tested on the first basic material which is called GM-resin. For that purpose commercially available 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-succinic acid was transferred into the respective acid chloride and esterified with triethylene glycol (TEG) to yield 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-succinic acid-triethylene glycol ester (MES-TEG). As for all reactions in this work the conversions were verified by NMR spectroscopy and supported by FT-IR and μ -Raman spectroscopy if applicable. The precursor MES-TEG contains an organically crosslinkable methacrylate functionality in order to build up later the organic network as well as the first degradable structural element in the form of a hydrolytically cleavable ester group. Besides this it comprises a free hydroxyl group which can be used for the coupling to a silicon atom. This innovative conjunction between the inorganic and organic network via a Si-O-bond offers another possibility for degradation. In order to create a partially condensed inorganic network which offers the potential for a hydrolytic cleavage, three different synthetic pathways were investigated. It turned out that pathway 3b, i. e. the substitution of two out of four acetoxy groups in silicon tetraacetate by MES-TEG followed by the selective hydrolysis and condensation of the essential part of the residual acetoxy groups in the resulting product

mixture $\text{MESTEG}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$, was the best alternative. This approach led to the successful synthesis of the desired GM-resin.

In order to investigate how the material properties of partially degradable hybrid polymers can be influenced selectively by structural variations in the respective underlying resins, three further resins were developed. The resin of structural variation I (SV I-resin) was realized by choosing hexaethylene glycol instead of triethylene glycol, thereby extending the spacer structure as well as the portion of hydrophilic groups in GM-resin. For the synthesis of the resin of structural variation II (SV II-resin), glycerol 1,3-dimethacrylate and succinic anhydride were esterified to GDM-SA, transferred into the respective acid chloride and esterified with triethylene glycol. The precursors' conversion with silicon tetraacetate and the following hydrolysis/condensation were performed as described before for the synthesis of GM-resin following synthetic pathway 3b. Due to the dimethacrylate unit in SV II-resin, the portion of C=C-groups and therefore the potential for organic crosslinking is significantly higher compared to GM-resin and SV I-resin. For the resin of structural variation III (SV III-resin) the inorganic content was increased by adding partially hydrolyzed and condensed ethyl triacetoxysilane ($\text{pHK-EtSi}(\text{OAc})_3$) to the precursor for GM-resin before the hydrolysis and condensation step in pathway 3b. The synthesized resins (GM-resin, SV I-resin, SV II-resin and SV III-resin), whose viscosities range from 1.35 Pa·s to 31.7 Pa·s, can be cured photo-chemically to yield the respective hybrid polymers (poly-GM, poly-SV I, poly-SV II and poly-SV III). In accordance with the objective of this work four hybrid polymers with the named systematic modifications in their structural setup were successfully synthesized. Thereby, a synthetic pathway with the potential for use on a commercial scale was realized.

Subsequently the material properties of the synthesized hybrid polymers were investigated with regard to their suitability as scaffold materials. As the diversity of requirements for the named purpose is very broad, only basic investigations were performed in order to depict general tendencies that can be used for a further development of materials as well as more detailed studies of the respective issues.

The factor that influences the mechanical properties (i. e. tensile strength and Young's modulus) of the hybrid polymers the most, is the variable C=C-content of 1.9 mmol/g to 4.1 mmol/g. In this context the degree of C=C-conversion during the polymerization of the methacrylate groups is of major importance, too. Therefore, the named resins were cured via one photon polymerization and investigated via μ -Raman spectroscopy subsequently. It

turned out that poly-GM, poly-SV I and poly-SV III reach degrees of C=C-conversion of approximately 100 %. This means that concerns pertaining to the release of the C=C-containing, cytotoxic decomposition product HEMA can be neglected. As glycerol 1,3-dimethacrylate is less cytotoxic than HEMA, the lower C=C-conversion of poly-SV II (57 %), which can be attributed to the higher content of methacrylate groups in SV II-resin, does neither pose a problem.

The mechanical properties of a scaffold material should match those of natural tissue as good as possible. A comparison of the hybrid polymers' measured Young's moduli with values for natural tissue indicated in the literature showed that poly-GM, poly-SV I and poly-SV III resemble soft tissue (i. e. blood vessels, muscles or connective tissue) while poly-SV II is more similar to harder tissue like cartilage. Furthermore, the mechanical properties of the hybrid polymers are influenced selectively by the specified modifications in their structural setup. The higher the C=C-content or the inorganic content and the degree of conversion the harder and stiffer the material but the longer the spacer structure the softer and more flexible it is. In this context it is important to emphasize that the adjustment of a specific Young's modulus, even above the range of 18.9 MPa to 619 MPa that was realized so far, can be achieved by the combination of different structural modifications. Moreover, the C=C-content as well as the inorganic content can be increased even further or reduced significantly and the spacer structure can as well be elongated even more. Therefore it seems realistic, that in the future the whole range of Young's moduli from 0.4 MPa to 1500 MPa, that is addressed by the application, can be covered.

Two photon polymerization (2PP) is a technique that offers unique possibilities for the manufacturing of atomically adapted scaffolds. Thus, the possibility to generate stable three-dimensional structures from the synthesized resins by 2PP as well as the implications of the named structural variation were investigated. The optimization of laser power, grid space and writing speed is a complex process and is therefore beyond the scope of this work. Poly SV II and Poly-SV III showed good results straightaway, which means that stable and defined prismatic structures could be generated. In contrast, the investigations hint yet at a too weak crosslinking for poly-GM and poly SV I so that the compounded structures were washed away in the subsequent development process. Potentially this deficit can be eliminated by a polyaddition of the named resins with multifunctional thiols or the application of special initiator systems in order to increase the degree of C=C-conversion during 2PP. As a

co-benefit it is expected that a completely biodegradable organic polymer structure can be obtained if biodegradable thiols are used for the polyaddition.

The degradation behavior of the synthesized hybrid polymers is of outstanding importance for their potential use as scaffold materials. As it can be influenced by a multitude of factors, the investigation focused on the analysis of degradation products as well as the impact of the structural variation and the degradation media (i. e. the specific pH value) on the degradation rates. The degradation products detected via $^1\text{H-NMR}$ -spectroscopy prove that all hydrolytically labile functional groups that were integrated in the polymer structure as “predetermined breaking points” are cleaved gradually in aqueous media. Furthermore, the content of methacrylate groups in the resins is so low, that small fragments of the polymethacrylate network that cannot be cleaved per se are continuously washed out from the polymer structure of the hybrid polymers. Furthermore, it was shown that it is possible to adjust the degradation rates of the hybrid polymers by the named structural variations in the respective resins. The higher the organic or inorganic crosslinking, the slower the degradation rate, while the integration of hydrophilic groups and the coherent water absorption have a reverse effect. The possibility to adjust the degradation rate is a large advantage as the supporting function of a scaffold should not abate before the regenerated tissue is able to fulfill this function on its own again. Moreover, it is possible to take advantage of the evidenced pH dependence in the degradation rates by the incorporation of acidic or alkaline additives in the polymer network, as it is already described in the literature for poly(ortho ester).

The simplest way of sterilization that is also routinely used in the medical sector is γ irradiation. Investigations of the Young's moduli and via μ -Raman spectroscopy before and after γ irradiation revealed concordantly that poly-SV II shows a subsequent C=C-conversion after the treatment. As this is a controlled reaction, it has to be kept in mind if specific Young's moduli are desired but does not imply any complications for the application. The other hybrid polymers poly-GM, poly-SV I and poly-SV III show no effects after this high energy treatment at all. As the polymer structure is not harmed by the irradiation γ sterilization can generally be used for all four hybrid polymers which displays another major advantage for their potential application as scaffold materials.

The last part of this work was devoted to the preliminary biocompatibility tests with mouse fibroblasts (cell line L929), endothelial cell from the Upcyte company (i. e. Upcyte endothelial cells) and macrophages at the Chair Regenerative Medicine and Tissue

Engineering. Poly-GM, poly-SV II and poly-SV III prove excellent biocompatibility towards these cells as was shown via antibody staining in combination with fluorescence microscopy and even evidence for cell division (i. e. proliferation) was found. Merely poly-SV I appears to be critical at first glance but the good cell growth in eluate tests with mouse fibroblasts and Upcyte endothelial cells lead to the assumption that this is due to a lack of adhesion at the polymer surface. In this case, a functionalization with RGD peptides could be a simple way to improve that. Further works should clarify whether macrophages contribute to the decomposition of the hybrid polymers or small organic polymer fragments like those found in the NMR analysis of the degradation products. Furthermore, a potential enzymatic or oxidative degradation next to the biocompatibility of the hybrid polymers towards other cell types, e. g. muscle cells, should be investigated.

In conclusion, this work showed that the synthesized novel partially degradable hybrid polymers are very promising candidates for scaffold applications due to their adjustable Young's moduli, their degradation behavior, the possibility to sterilize them via γ irradiation and their biocompatibility. According to these criteria poly-SV III shows the best prospects but the further development of the other hybrid polymers is auspicious. Poly-SV II has slow degradation rates, but these are desired for long term applications. Therefore it is as promising as poly-GM whose 2PP performance can surely be improved by the named polyaddition in combination with thiols or the application of special 2PP-initiators. The same holds true for poly-SV I whose biocompatibility, especially in direct contact tests, should be much better after a surface functionalization with RGD peptides.

Detailed investigations of the above-mentioned aspects next to a further material development have to prove now whether the potential can be transferred into the implementation of the partially degradable inorganic-organic hybrid polymers as scaffold materials for tissue engineering. In this context a substitution of the methacrylate groups by other organically crosslinkable functions should lead to smaller and therefore more soluble organic polymer entities and should therefore be investigated foremost next to the named surface functionalization to improve the cell adhesion. This should account for completely degradable hybrid polymers with an excellent biocompatibility.

7. Literaturverzeichnis

- [1] *Daten des Statistischen Bundesamts zur Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland, 1871/1881 - 2009/2011.*
- [2] E. Wintermantel, S.-W. Ha, *Medizintechnik - Life Science Engineering*, Springer, Berlin, **2004**.
- [3] J. S. Young, K. D. Gonzales, K. S. Anseth, *Biomaterials* **2000**, *21*, 1181.
- [4] R. Langer, J. P. Vacanti, *Science* **1993**, *260*, 920.
- [5] J. Jagur-Grodzinski, *Polym. Advan. Technol.* **2006**, *17*, 395.
- [6] E. Sachlos, J. T. Czernuszka, *Eur. Cells Mater.* **2003**, *5*, 29.
- [7] S. M. Peltola, F. P. W. Melchels, D. W. Grijpma, M. Kellomaki, *Ann. Med.* **2008**, *40*, 268.
- [8] A. Seidi, M. Ramalingam, *Protocols for Biomaterial Scaffold Fabrication in "Integrated Biomaterials in Tissue Engineering"*, Scivener Publishing LLC, United States of America, **2012**.
- [9] L. Bacakova, E. Filova, F. Rypacek, V. Svorcik, V. Stary, *Physiol. Res.* **2004**, *53*, 35.
- [10] J. F. Mano, G. A. Silva, H. S. Azevedo, P. B. Malafaya, R. A. Sousa, S. S. Silva, L. F. Boesel, J. M. Oliveira, T. C. Santos, A. P. Marques, N. M. Neves, R. L. Reis, *J. R. Soc. Interface* **2007**, *4*, 999.
- [11] J. C. Middleton, A. J. Tipton, *Biomaterials* **2000**, *21*, 2335.
- [12] Y. S. Wong, C. Y. Tay, F. Wen, S. S. Venkatraman, L. P. Tan, *Curr. Tissue Eng.* **2012**, *1*, 41.
- [13] M. S. Shoichet, *Macromolecules* **2010**, *43*, 581.
- [14] G. X. Shi, Q. Cai, C. Y. Wang, N. Lu, S. G. Wang, J. Z. Bei, *Polym. Advan. Technol.* **2002**, *13*, 227.
- [15] T. H. Barrows, *Clin. Mater.* **1986**, *1*, 233.
- [16] P. A. Gunatillake, R. Adhikari, *Eur. Cell Mater.* **2003**, *5*, 1.
- [17] P. P. Wang, J. Frazier, H. Brem, *Advanced Drug Delivery Reviews* **2002**, *54*, 987.
- [18] K. K. Mallick, S. c. Cox, *Front. Biosci. Elite* **2013**, *5*, 341.
- [19] K. R. Meade, F. H. Silver, *Biomaterials* **1990**, *11*, 176.
- [20] A. K. Lynn, I. V. Yannas, W. Bonfield, *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials* **2004**, *71B*, 343.
- [21] P. P. Lizymol, P. V. Mohanan, A. Sabareeswaran, V. K. Krishnan, *Journal of Applied Polymer Science* **2012**, *125*, 620.
- [22] S. Sharma, B. K. Padda, V. Choudhary, *J. Conserv. Dent.* **2012**, *15*, 161.
- [23] M. T. Firla, *Dental Spiegel* **1999**, *8*, 48.
- [24] K.-H. Haas, K. Rose, *Rev. Adv. Mater. Sci.* **2003**, *5*, 47.
- [25] S. Schlie, A. Ngezahayo, A. Ovsianikov, T. Fabian, H. A. Kolb, H. Haferkamp, B. N. Chichkov, *J. Biomater. Appl.* **2007**, *22*, 275.
- [26] K. H. Haas, *Adv. Eng. Mater.* **2000**, *2*, 571.
- [27] J. M. Anderson, *J. Mater. Sci. - Mater.M.* **2006**, *17*, 1025.
- [28] H. Suh, *Yonsei Med. J.* **2000**, *41*, 681.

- [29] *Annual Report of the U. S. Scientific Registry for Organ Transplantation and The Organ Procurement and Transplant Network, United Network for Organ Sharing and The Division of Organ Transplantation, Health Resources and Services Administration, Richmond and Bethesda, 1990.*
- [30] C. Cuono, R. Langdon, J. McGuire, *Lancet* **1986**, *1*, 1123.
- [31] H. Suh, *Biomater. Res.* **1998**, *2*, 1.
- [32] B. S. Kim, C. E. Baez, A. Atala, *World J. Urol.* **2000**, *18*, 2.
- [33] B. Alberts, D. Bray, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, J. D. Watson, *Molecular biology of the cell*, Garland, New York, **1994**.
- [34] M. H. Zheng, J. Chen, Y. Kirilak, C. Willers, J. Xu, D. Wood, *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* **2005**, *73B*, 61.
- [35] T. W. Gilber, J. M. Freund, S. F. Badylak, *J. Surg. Res.* **2009**, *152*, 135.
- [36] X. H. Liu, P. X. Ma, *Ann. Biomed. Eng.* **2004**, *32*, 477.
- [37] S. Yang, K.-F. Leong, Z. Du, C.-K. Chua, *Tissue Eng.* **2001**, *7*, 679.
- [38] D. W. Hutmacher, *J. Biomater. Sci. - Polym. Ed.* **2001**, *12*, 107.
- [39] J. Bonadio, E. Smiley, P. Patil, S. Goldstein, *Nat. Med.* **1999**, *5*, 753.
- [40] L. A. Cyster, D. M. Grant, S. M. Howdle, F. R. A. J. Rose, D. J. Irvine, D. Freeman, C. A. Scotchford, K. M. Shakesheff, *Biomaterials* **2005**, *26*, 697.
- [41] S. Slomkowski, *Macromol. Symp.* **2007**, *253*, 47.
- [42] D. W. Hutmacher, T. Schantz, I. Zein, K. W. Ng, S. H. Teoh, K. C. Tan, *J. Biomed. Mater. Res.* **2001**, *55*, 203.
- [43] F. J. O'Brien, B. A. Harley, I. V. Yannas, L. J. Gibson, *Biomaterials* **2005**, *26*, 433.
- [44] S. J. Hollister, R. D. Maddox, J. M. Taboas, *Biomaterials* **2002**, *23*, 4095.
- [45] T. Weiss, R. Schade, T. Laube, A. Berg, G. Hildebrand, R. Wyrwa, M. Schnabelrauch, K. Liefeth, *Adv. Eng. Mater.* **2011**, *13*, B264.
- [46] P. X. Ma, "Tissue Engineering" in *Encyclopedia of Polymer Science and Technology*, John Wiley & Sons, New Jersey, **2004**.
- [47] S. L. IshaugRiley, G. M. Crane, A. Gurlek, M. J. Miller, A. W. Yasko, M. J. Yaszemski, A. G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.* **1997**, *36*, 1.
- [48] L. E. Freed, G. Vunjak-Novakovic, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **1998**, *33*, 15.
- [49] S. Terada, M. Sato, A. Sevy, J. P. Vacanti, *Yonsei Med. J.* **2000**, *41*, 685.
- [50] E. C. Novosel, C. Kleinhans, P. J. Kluger, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2011**, *63*, 300.
- [51] P. Carmeliet, R. K. Jain, *Nature* **2000**, *407*, 249.
- [52] R. Y. Kannan, H. J. Salacinski, K. Sales, P. Butler, A. M. Seifalian, *Biomaterials* **2005**, *26*, 1857.
- [53] Y. Cao, G. Mitchell, A. Messina, L. Price, E. Thompson, A. Penington, W. Morrison, A. O'Connor, G. Stevens, J. Cooper-White, *Biomaterials* **2006**, *27*, 2854.
- [54] J. A. Thomson, J. Itskovitz-Eldor, S. S. Shapiro, M. A. Waknitz, J. J. Swiergiel, V. S. Marshall, J. M. Jones, *Science* **1998**, *282*, 1145.
- [55] B. E. Reubinoff, M. F. Pera, C. Y. Fong, A. Trounson, A. Bongso, *Nature Biotechnol.* **2000**, *18*, 399.
- [56] J. P. Vacanti, R. Langer, *Lancet* **1999**, *354*, Si32.
- [57] http://de.wikipedia.org/wiki/Tissue_Engineering.
- [58] T. Weigel, G. Schinkel, A. Lendlein, *Expert Rev. Med. Devic.* **2006**, *3*, 835.

- [59] W. Y. Yeong, C. K. Chua, K. F. Leong, M. Chandrasekaran, *Trends Biotechnol.* **2004**, 22, 643.
- [60] T. B. F. Woodfield, M. Guggenheim, B. von Rechenberg, J. Riesle, C. A. van Blitterswijk, V. Wedler, *Cell Prolif.* **2009**, 42, 485.
- [61] L. Lin, S. Ju, L. Cen, H. Zhang, Q. Hu, "Fabrication of porous beta-TCP scaffolds by combination of rapid prototyping and freeze drying technology" in *Asian-Pacific Conference on Medical and Biological Engineering, Vol. 7*, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg, **2008**.
- [62] D. W. Huttmacher, M. Sittinger, M. V. Risbud, *Trends Biotechnol.* **2004**, 22, 354.
- [63] C. K. Chua, S. M. Chou, T. S. Wong, *Int. J. Adv. Manuf. Tech.* **1998**, 14, 146.
- [64] R. Landers, A. Pfister, U. Hubner, H. John, R. Schmelzeisen, R. Mulhaupt, *J. Mater. Sci.* **2002**, 37, 3107.
- [65] L. C. Hieu, N. Zlatov, J. V. Sloten, E. Bohez, L. Khanh, P. H. Binh, P. Oris, Y. Toshev, *Assembly Autom.* **2005**, 25, 284.
- [66] H. S. Tuan, D. W. Huttmacher, *Comput. Aided Design* **2005**, 37, 1151.
- [67] W. Sun, P. Lal, *Comput. Meth. Prog. Bio.* **2002**, 67, 85.
- [68] W. Sun, A. Darling, B. Starly, J. Nam, *Biotechnol. Appl. Bioc.* **2004**, 39, 29.
- [69] W. Sun, B. Starly, A. Darling, C. Gomez, *Biotechnol. Appl. Bioc.* **2004**, 39, 49.
- [70] C. Hull, *Method for production of three-dimensional objects by stereolithography* **1990**, U. S. Patent 4929402.
- [71] C. K. Chua, K. F. Leong, C. M. Cheah, S. W. Chua, *Int. J. Adv. Manuf. Tech.* **2003**, 21, 291.
- [72] P. X. Ma, *Materials Today* **2004**, 7, 30.
- [73] J. Stampfl, S. Baudis, C. Heller, R. Liska, A. Neumeister, R. Kling, A. Ostendorf, M. Spitzbart, *J. Micromech. Microeng.* **2008**, 18, 125014.
- [74] D. Coutinho, P. Costa, N. Neves, M. E. Gomes, R. L. Reis, "Micro- and nanotechnology in tissue engineering" in *Tissue engineering: from lab to clinic*, Springer-Verlag, Berlin und Heidelberg, **2011**.
- [75] S. Kawata, H. B. Sun, T. Tanaka, K. Takada, *Nature* **2001**, 412, 697.
- [76] M. T. Raimondi, S. M. Eaton, M. M. Nava, M. Lagana, G. Cerullo, R. Osellame, *J. Appl. Biomater. Function. Mater.* **2012**, 10, 56.
- [77] A. Ovsianikov, S. Schlie, A. Ngezahayo, A. Haverich, B. N. Chichkov, *J. Tissue Eng. Regen. Med.* **2007**, 1, 443.
- [78] S. Steenhusen, *Diplomarbeit* **2008**, Universität Würzburg.
- [79] M. Farsari, G. Filippidis, K. Sambani, T. S. Drakakis, C. Fotakis, *J. Photoch. Photobio. A* **2006**, 181, 132.
- [80] B. J. Postnikova, J. Currie, T. Doyle, R. E. Hanes, E. V. Anslyn, J. B. Shear, D. E. Vanden Bout, *Microelectron. Eng.* **2003**, 69, 459.
- [81] M. Goeppert-Mayer, *Ann. Phys.* **1931**, 9, 273.
- [82] S. H. Wu, J. Serbin, M. Gu, *J. Photoch. Photobio. A* **2006**, 181, 1.
- [83] M. Beyer, *Dissertation* **2014**, Universität Würzburg.
- [84] A. Ovsianikov, B. N. Chichkov, "Three-Dimensional Microfabrication by Two-Photon Polymerization Technique" in *Computer-Aided Tissue Engineering*, Springer Science and Business Media, New York, **2012**.

- [85] A. Lendlein, D. Hofmann, N. Scharnagl, *Nachr. Chem.* **2011**, 59, 117.
- [86] M. A. Rice, K. S. Anseth, *Tissue Eng.* **2007**, 13, 683.
- [87] D. S. W. Benoit, A. R. Durney, K. S. Anseth, *Tissue Eng.* **2006**, 12, 1663.
- [88] Y. Park, M. P. Lutolf, J. A. Hubbell, E. B. Hunziker, M. Wong, *Tissue Eng.* **2004**, 10, 515.
- [89] F. Rosso, G. Marino, A. Giordano, M. Barbarisi, D. Parmeggiani, A. Barbarisi, *J. Cell. Physiol.* **2005**, 203, 465.
- [90] J. Wang, H. Q. Mao, K. W. Leong, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9480.
- [91] M. Martina, D. W. Hutmacher, *Polym. Int.* **2007**, 56, 145.
- [92] H. R. Allcock, N. L. Morozowich, *Polymer Chemistry* **2012**, 3, 578.
- [93] M. Deng, S. G. Kumbar, Y. Q. Wan, U. S. Toti, H. R. Allcock, C. T. Laurencin, *Soft Matter* **2010**, 6, 3119.
- [94] A. Nathan, J. Kohl, *Amino Acid Derived Polymers in "Biomedical Polymers Designed to Degrade Systems"*, Hanser, New York, **1994**.
- [95] R. J. Zdrachala, I. J. Zdrachala, *J. Biomater. Appl.* **1999**, 14, 67.
- [96] D. Park, W. Wu, Y. D. Wang, *Biomaterials* **2011**, 32, 777.
- [97] J. P. Santerre, K. Woodhouse, G. Laroche, R. S. Labow, *Biomaterials* **2005**, 26, 7457.
- [98] E. M. Christenson, J. M. Anderson, A. Hiltner, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2004**, 70A, 245.
- [99] C. R. Nuttelman, M. C. Tripodi, K. S. Anseth, *Matrix Biol.* **2005**, 24, 208.
- [100] Z. Ma, Z. Mao, C. Gao, *Colloid Surface B* **2007**, 60, 137.
- [101] E. Ruoslahti, M. D. Pierschbacher, *Science* **1987**, 238, 491.
- [102] IUPAC, IUB, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 595.
- [103] T. Fan, S. K. Singh, *Controlled Release - A Quantitative Treatment*, Springer-Verlag, Berlin, **1989**.
- [104] S. Pulapura, C. Li, J. Kohn, *Biomaterials* **1990**, 11, 666.
- [105] A. L. Iordanskii, T. E. Rudakova, G. E. Zaikov, "Polymer biodegradation: kinetics and mechanism" in *Interaction of Polymers with Bioactive and Corrosive Media*, VSP-Verlag, Utrecht, **1994**.
- [106] C. G. Pitt, Y. Cha, S. S. Shah, K. J. Zhu, *J. Control. Release* **1992**, 19, 189.
- [107] V. A. Bershtein, L. M. Egorova, V. V. Solov'era, *Mechan. Polim.* **1977**, 5, 854.
- [108] Z. A. Rogovin, E. E. Khait, I. L. Knunyants, Y. L. Romashevskaya, *Zh. Obshch. Khim.* **1974**, 17, 1316.
- [109] N. V. Trostenyuk, *Vysokomol. Soedin. A* **1981**, 23, 2268.
- [110] A. A. Khokhlov, *Kinetics of Hydrolytical Degradation of Polycarbonates*, Fizika, Moskau, **1981**.
- [111] A. Gopferich, *Biomaterials* **1996**, 17, 103.
- [112] A. Gopferich, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **1996**, 42, 1.
- [113] J. Heller, D. W. Penhale, B. K. Fritzing, S. Y. Ng, *J. Control. Release* **1987**, 5, 173.
- [114] I. Villuendas, I. Molina, C. Regano, M. Bueno, A. M. de Ilarduya, J. A. Galbis, S. Munoz-Guerra, *Macromolecules* **1999**, 32, 8033.
- [115] G. E. Zaikov, A. L. Iordanskii, *Diffusion - Friend and Enemy*, Znание, Moskau, **1982**.
- [116] G. E. Zaikov, V. S. Markin, A. L. Iordanskii, *Plastmassy* **1982**, 11, 587.

- [117] A. L. Iordanskii, A. L. Shterenzon, Y. V. Moiseev, G. E. Zaikov, *Uspek. Khim.* **1979**, *48*, 1460.
- [118] Y. V. Moiseev, V. S. Markin, G. E. Zaikov, *Uspek. Khim.* **1976**, *45*, 510.
- [119] N. M. Emanuel, G. E. Zaikov, Z. K. Maizus, *Role of Media in Radical-Chain Reactions of Oxidation of Organic Compounds*, Nauka, Moskau, **1973**.
- [120] N. M. Emanuel, G. E. Zaikov, Z. K. Maizus, *Oxidation of Organic Compounds. Effect of Medium*, Pergamon Press, Oxford, **1984**.
- [121] S. D. Razumovskii, G. E. Zaikov, *Ozone and its Reaction with Organic Compounds*, Elsevier, Amsterdam, **1984**.
- [122] R. M. Aseeva, G. E. Zaikov, *Flammability of Polymeric Materials*, Nauka, Moskau, **1980**.
- [123] G. E. Zaikov, *J. Macromol. Sci. R. M. C.* **1985**, *C25*, 551.
- [124] M. Vert, J. Feijen, A. Albertson, G. Scott, E. Chiellini, *Degradable Polymers and Plastics*, Redwood Press Ltd., United Kingdom, **1992**.
- [125] G. E. Zaikov, V. S. Livshits, *Khim. Farm. Zh.* **1984**, *18*, 416.
- [126] J. Crank, *Diffusion in Polymers*, Academic Press, New York, **1968**.
- [127] G. E. Zaikov, *Development in Polymer Degradation*, Elsevier Applied Science Publishers, London, **1985**.
- [128] Y. V. Moiseev, G. E. Zaikov, *Review of Ministry of Medical Industry* **1979**.
- [129] Y. V. Moiseev, G. E. Zaikov, *Chemical Resistance of Polymers in Reactive Media*, Plenum Press, London, **1984**.
- [130] R. Langer, N. Peppas, *J. Macromol. Sci. R. M. C.* **1983**, *C23*, 61.
- [131] N. Kumar, R. S. Langer, A. J. Domb, *Adv. Drug Deliver. Rev.* **2002**, *54*, 889.
- [132] K. Herzog, R. J. Muller, W. D. Deckwer, *Polym. Degrad. Stabil.* **2006**, *91*, 2486.
- [133] M. Okada, K. Tsunoda, K. Tachikawa, K. Aoi, *J. Appl. Polym. Sci.* **2000**, *77*, 338.
- [134] T. E. Lipatova, G. A. Pkhakadze, *Application of Polymers in Surgery*, Naukova Dumka, Kiev, **1977**.
- [135] V. S. Livshits, *Diffusion in Polymers Part I*, Zinatne, Riga, **1977**.
- [136] J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press Inc., New York, **2005**.
- [137] A. F. Holleman, E. Wiberg, N. Wiberg, *Lehrbuch der Anorganischen Chemie, Vol. 102*, Walter de Gruyter, Berlin, **2007**.
- [138] C. J. Brinker, *J. Non-Cryst. Solids* **1988**, *100*, 31.
- [139] C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science, The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*, Academic Press Inc., New York, **1990**.
- [140] K. J. McNeil, J. A. Dicaprio, D. A. Walsh, R. F. Pratt, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1859.
- [141] E. R. Pohl, F. D. Osterholtz, *Molecular characterization of composite interfaces*, Plenum, New York, **1985**.
- [142] M. G. Voronkov, V. P. Mileshevich, Y. A. Yuzhelevski, *The siloxane bond*, Consultants Bureau, New York, **1978**.
- [143] R. K. Iler, *The Chemistry of Silica*, Wiley, New York, **1979**.
- [144] K. D. Keefer, *Better Ceramics Through Chemistry*, North-Holland, New York, **1984**.
- [145] R. J. P. Corriu, C. Guerin, B. J. L. Henner, Q. Wang, *Organometallics* **1991**, *10*, 3200.

- [146] H. Schmidt, H. Scholze, A. Kaiser, *J. Non-Cryst. Solids* **1984**, 63, 1.
- [147] D. W. Schaefer, J. E. Martin, A. J. Hurd, K. D. Keefer, *Physics of finely divided matter*, Springer, Berlin, **1985**.
- [148] R. Aelion, A. Loebel, F. Eirich, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 5705.
- [149] R. Aelion, A. Loebel, F. Einrich, *Rec. Trav. Chim.* **1950**, 72, 5705.
- [150] C. J. Brinker, K. D. Keefer, D. W. Schaefer, R. A. Assink, B. D. Kay, C. S. Ashley, *J. Non-Cryst. Solids* **1984**, 63, 45.
- [151] W. G. Klemperer, S. D. Ramamurthi, *Better Ceramics through Chemistry III*, Pittsburgh, **1988**.
- [152] K. Othmer, "Silicon Esters" in *Encyclopedia of Chemical Technology*, John Wiley and Sons Inc., **1997**.
- [153] E. G. Rochow, *Preparation of Tetramethyl Silicate* **1946**, U. S. Patent 2473260.
- [154] N. d. Wit, *Process for Producing Silanes* **1963**, U. S. Patent 3072700.
- [155] B. Kanner, K. M. Lewis, *Catalyzed Direct Reactions of Silicon*, Elsevier Science Inc., New York, **1993**.
- [156] J. F. Montle, H. J. Markowski, P. D. Lodewyck, D. F. Schneider, *Method of Making Silicate Esters* **1982**, U. S. Patent 4323690.
- [157] G. Kreuzberg, A. Lenz, W. Rogher, *Method of Preparing Orthosilicic Acid Alkyl Esters* **1978**, U. S. Patent 4113761.
- [158] H. Steimann, G. Tschernko, H. Hamann, *Z. Chem.* **1977**, 17, 89.
- [159] P. D. George, J. R. Ladd, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 987.
- [160] M. Nasim, A. K. Saxena, I. P. Pal, L. M. Pande, *Syn. React. Inorg. Met.* **1987**, 17, 1003.
- [161] M. G. Voronkov, A. V. Vlasov, L. I. Belousova, O. Y. Grigor'eva, N. N. Vlasova, *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 318.
- [162] G. Schottner, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 3422.
- [163] P. Judeinstein, C. Sanchez, *J. Mater. Chem.* **1996**, 6, 511.
- [164] C. Sanchez, F. Ribot, *New J. Chem.* **1994**, 18, 1007.
- [165] H. Schmidt, B. Seiferling, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **1986**, 73, 739.
- [166] S. Amberg-Schwab, E. Arpac, W. Glaubitt, K. Rose, G. Schottner, U. Schubert, *Materials Science Monographs - High Performance Ceramic Films and Coatings, Vol. 67*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.
- [167] K.-H. Haas, S. Amberg-Schwab, K. Rose, G. Schottner, *Gummi Fasern Kunstst.* **1997**, 50, 102.
- [168] K. Rose, *Proc. Zweites Symposium "Zukunft Glas - von der Tradition zum High-Tech-Produkt"*, Ostbayrisches Technologie-Transfer-Institut e. V. OTTI, Regensburg, **1999**.
- [169] S. Amberg-Schwab, *Kunststoffe* **1996**, 86, 660.
- [170] M. Popall, J. Kappel, M. Pilz, J. Schulz, G. Feyder, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **1994**, 2, 157.
- [171] H. Wolter, W. Storch, H. Ott, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **1994**, 346, 143.
- [172] A. Doraiswamy, T. Patz, R. Narayan, B. Chichkov, A. Ovsianikov, R. Houbertz, R. Modi, R. Auyeung, D. B. Chrisey, *Mater. Res. Soc. Symp. Proc.* **2005**, 845, 51.
- [173] A. Doraiswamy, C. Jin, R. J. Narayan, P. Mageswaran, P. Mente, R. Modi, R. Auyeung, D. B. Chrisey, A. Ovsianikov, B. Chichkov, *Acta Biomater.* **2006**, 2, 267.

- [174] H. Wolter, W. Storch, S. Schmitzer, W. Geurtsen, G. Leyhausen, R. Maletz, *Tagungsband Werkstoffwoche, 4. Symp.*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**.
- [175] J. Ulbricht, *Grundlagen der Synthese von Polymeren*, Hüthig und Wepf, Heidelberg, **1992**.
- [176] A. Ledwith, *Pure Appl. Chem.* **1977**, *49*, 431.
- [177] M. G. Neumann, W. G. Miranda, C. C. Schmitt, F. A. Rueggeberg, I. C. Correa, *J. Dent.* **2005**, *33*, 525.
- [178] C. Decker, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, *21*, 593.
- [179] J. E. Baxter, R. S. Davidson, *Makromol. Chem.* **1988**, *189*, 2769.
- [180] F. Würthner, *Seminar zum Organisch-Chemischen Praktikum II*, Würzburg, **2006**.
- [181] J. G. Kloosterboer, *Adv. Polym. Sci.* **1988**, *84*, 1.
- [182] K. S. Anseth, S. M. Newman, C. N. Bowman, *Adv. Polym. Sci.* **1995**, *122*, 177.
- [183] H. J. Hageman, in *Photopolymerization and photoimaging science and technology*, Elsevier Applied Science, London, New York, **1989**.
- [184] R. S. Davidson, in *Radiation curing in polymer science and technology*, Elsevier Applied Science, London, **1989**.
- [185] E. Andrzejewska, *Prog. Polym. Sci.* **2001**, *26*, 605.
- [186] K. J. Schafer, J. M. Hales, M. Balu, K. D. Belfield, E. W. Van Stryland, D. J. Hagan, *J. Photoch. Photobio. A* **2004**, *162*, 497.
- [187] M. G. Neumann, C. C. Schmitt, G. C. Ferreira, I. C. Correa, *Dent. Mater.* **2006**, *22*, 576.
- [188] C. R. Mendonca, D. S. Correa, T. Baldacchini, P. Tayalia, E. Mazur, *Appl. Phys. A - Mater.* **2008**, *90*, 633.
- [189] T. E. Kristensen, K. Vestli, K. A. Fredriksen, F. K. Hansen, T. Hansen, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2968.
- [190] Y. W. Chen, Z. H. Jia, A. Schaper, M. Kristiansen, P. Smith, R. Wombacher, J. H. Wendorff, A. Greiner, *Biomacromolecules* **2004**, *5*, 11.
- [191] G. Bayramoglu, E. Batislam, M. Y. Arica, *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *112*, 1012.
- [192] M. Y. Arica, D. Tuglu, M. M. Basar, D. Kilic, G. Bayramoglu, E. Batislam, *J. Biomed. Mater. Res. - B* **2008**, *86B*, 18.
- [193] R. L. Wiseman, S. M. Johnson, M. S. Kelker, T. Foss, I. A. Wilson, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5540.
- [194] L. V. Ng, P. Thompson, J. Sanchez, C. W. Macosko, A. V. McCormick, *Macromolecules* **1995**, *28*, 6471.
- [195] T. G. Khonina, O. N. Chupakhin, L. P. Larionov, T. G. Boyakovskaya, A. L. Suvorov, E. V. Shadrina, *Parm. Chem. J.* **2008**, *42*, 609.
- [196] R. Piekos, R. Sujecki, M. Sankowski, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1979**, *454*, 187.
- [197] G. H. Wang, L. M. Zhang, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 2688.
- [198] E. Kupce, E. Liepins, A. Lapsina, I. Urtane, G. Zelcans, E. Lukevics, *J. Organomet. Chem.* **1985**, *279*, 343.
- [199] D. F. Peppard, W. G. Brown, W. C. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 73.
- [200] R. H. Kriehle, C. A. Burkhard, *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2689.
- [201] D. Ravaine, A. Seminel, Y. Charbouillot, M. Vincens, *J. Non-Cryst. Solids* **1986**, *82*, 210.

- [202] V. M. Kopylov, V. V. Kireev, V. V. Ivanov, G. Y. Astaf'ev, Y. V. Kozlov, *Russ. J. Gen. Chem.* **2001**, *71*, 1924.
- [203] Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 500.
- [204] J. H. Liu, D. S. Wu, K. Y. Tseng, *Macromol. Chem. Physic.* **2004**, *205*, 2205.
- [205] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.
- [206] A. Paranjpe, L. C. F. Bordador, M. Y. Wang, W. R. Hume, A. Jewett, *J. Dent. Res.* **2005**, *84*, 172.
- [207] L. G. Lovell, S. M. Newman, C. N. Bowman, *J. Dent. Res.* **1999**, *78*, 1469.
- [208] K. Dusek, M. Duskov-Smrckova, *Prog. Polym. Sci.* **2000**, *25*, 1215.
- [209] *Prüfung von Kautschuk und Elastomeren - Bestimmung von Reißfestigkeit, Zugfestigkeit, Reißdehnung und Spannungswerten im Zugversuch DIN 53504:2009-10.*
- [210] F. Häusler, *mündliche Mitteilung* **2014**.
- [211] N. Pucher, A. Rosspeintner, V. Satzinger, V. Schmidt, G. Gescheidt, J. Stampfl, R. Liska, *Macromolecules* **2009**, *42*, 6519.
- [212] Z. Li, M. Siklos, N. Pucher, K. Cicha, A. Ajami, W. Husinsky, A. Rosspeintner, E. Vauthey, G. Gescheidt, J. Stampfl, R. Liska, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **2011**, *49*, 3688.
- [213] A. Schmitt, *mündliche Mitteilung* **2012**.
- [214] M. Fuller, *J. Soc. Cosmet. Chem.* **1982**, *33*, 51.
- [215] G. X. Cheng, Z. J. Cai, L. Wang, *J. Mater. Sci. - Mater. M.* **2003**, *14*, 1073.
- [216] A. Gopferich, *Macromolecules* **1997**, *30*, 2598.
- [217] A. Gopferich, R. Langer, *J. Polym. Sci. Polym. Chem.* **1993**, *31*, 2445.
- [218] S. M. Li, H. Garreau, M. Vert, *J. Mater. Sci. - Mater. M.* **1990**, *1*, 123.
- [219] L. Lu, C. A. Garcia, A. G. Mikos, *J. Biomed. Mater. Res.* **1999**, *46*, 236.
- [220] J. Heller, A. U. Daniels, "Poly(orthoesters)" in *Biomedical polymers - Designed to degrade systems*, Hanser, New York **1994**.
- [221] J. Kohn, R. Langer, "Bioresorbable and bioerodible materials" in *Biomaterials science*, Academic Press, New York, **1996**.
- [222] G. Goretzki, *Medizinische Strahlenkunde - Physikalisch technische Grundlagen*, Urban & Schwarzenberg, München, **1987**.
- [223] J. Pusch, M. Votteler, S. Göhler, J. Engl, M. Hampel, H. Walles, K. Schenke-Layland, *Biomaterials* **2011**, *32*, 7469.
- [224] S. Hinderer, N. Shen, L.-J. Ringuette, J. Hansmann, D. P. Reinhardt, S. Y. Brucker, E. C. Davis, K. Schenke-Layland *Biomed. Mater.* **2015**, *10*, 034102.
- [225] E. W. Merrill, E. W. Salzman, S. Wan, N. Mahmud, L. Kushner, J. N. Lindon, J. Curme, *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs* **1982**, *28*, 482.
- [226] S. R. Sheth, D. Leckband, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1994**, *94*, 8399.
- [227] C. Johnson, L. Perlin, P. Wyman, B. Zhao, N. J. Fullwood, S. MacNeil, S. Rimmer, *Macromol. Symp.* **2010**, *291-292*, 314.
- [228] *Kunststoffe - Bestimmung von Druckeigenschaften DIN EN ISO 604:2003-12.*
- [229] R. Houbertz, S. Steenhusen, T. Stichel, G. Sextl, "Two-photon polymerization of inorganic-organic hybrid polymers as scalable technology using ultra-short laser pulses" in *Coherence and Ultrashort Pulse Laser Emission*, **2010**.

-
- [230] J. Hümmer, *Projektarbeit 2014, Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin Universitätsklinik Würzburg.*
- [231] G. Jurado, *Mündliche Mitteilung 2014.*

Anhang A - Experimentalteil

I. Verwendete Materialien

Alle eingesetzten Chemikalien und Lösungsmittel wurden ohne vorherige Trocknung oder Aufreinigung verwendet. Sie sind mit Angabe des Herstellers und der Reinheit in Tabelle A1 aufgelistet. Die Herstellung und Umsetzung der Säurechloride erfolgte unter Feuchtigkeitsausschluss d. h. unter Einsatz einer trockenen Stickstoffatmosphäre und ausgeheizten Glasapparaturen. Der hierfür verwendete Stickstoff 5.0 der Firma Linde wurde ohne weitere Trocknung benutzt. Die Substanzen wurden im Stickstoffgegenstrom oder über Einwegspritzen durch Septen zugegeben. Bei dem für die Versuche verwendeten Wasser handelt es sich ausschließlich um vollentsalztes Wasser. Zum Ansetzen der Pufferlösungen wurden kommerziell erhältliche Kapseln (Carbonat-Bicarbonat-Pufferlösung) beziehungsweise Salzttabletten (Phosphat gepufferte Saline) benutzt. Die Pufferlösungen und das vollentsalzte Wasser für die Degradationsuntersuchungen wurden bei 37 °C gelagert. Die deuterierten NMR-Lösungsmittel, Tetramethylsilan und Chrom(III)acetylacetonat wurden bei ca. 4 °C aufbewahrt. Tetraacetoxysilan wurde in einer Glovebox unter Argonatmosphäre portionsweise in Schlenkkolben überführt und bis zur Verwendung bei Raumtemperatur in diesen gelagert. Die übrigen Chemikalien wurden entsprechend der Herstellerangaben aufbewahrt.

Tab. A1: Verwendete Chemikalien und Lösungsmittel mit Angabe des Herstellers und Reinheitsgrades, sofern bekannt.

Hersteller	Stoff, Reinheit
ABCR	Hexaethylenglykol (HEG), 96 %
	Tetraacetoxysilan, 95 %
	Tetramethylsilan (TMS), 99,9 %
	Triacetoxyethylsilan, 97 %
	Triethylenglykol (TEG), 99 %
Aldrich	Aceton-d ⁶ , 99,9 %
	Carbonat-Bicarbonat-Puffer, k. A.

Hersteller	Stoff, Reinheit
Aldrich	Bernsteinsäureanhydrid (Succinic anhydride, SA), > 99 %
	Deuteriumoxid, 99,9 %
	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid, 99 %
	Hydrochinonmethylether (HQME), 99 %
	4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure (MES), k. A.
BASF	Lucirin-TPO, k. A.
Evonik Industries	2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA), 98 %
Fluka	Acetat-Pufferlösung, k. A.
	4-Dimethylaminopyridin (DMAP), k. A.
	Pyridin, > 99,8 %
Momentive Performance Materials	3-Methacryloyloxypropyltrimethoxysilan (MEMO), k. A.
Sigma-Aldrich	Dichlormethan, $\geq 99,8$ %
	1,4-Dioxan, $\geq 99,0$ %
	Chrom(III)acetylacetonat, 97 %
	Glycerindimethacrylat (Isomerengemisch) (GDM), 85 %
	Kaliumbromid, ≥ 99 %
	Natriumsulfat, $\geq 99,0$ %
	Tetrahydrofuran (THF), > 99 %
	Thionylchlorid, > 99 %
Sigma	Phosphat-gepufferte Saline (PBS), k. A.

II. Messmethoden und Versuchsroutinen

II.i Magnetische Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

Die Messungen zur magnetischen Kernspinresonanzspektroskopie (englisch: *Nuclear Magnetic Resonance*, NMR) wurden an einem Bruker-Spectrospin 400 UltrashieldTM-Gerät bei 22 °C durchgeführt. Die Messfrequenzen betragen 400 MHz (¹H), 100 MHz (¹³C) und 76 MHz (²⁹Si). Als Lösungsmittel für die ¹H- und ¹³C-Spektren wurde CDCl₃ (interner Standard TMS, $\delta = 0,00$ ppm), für die ²⁹Si-Spektren Aceton-d⁶ (interner bzw. externer Standard TMS, $\delta = 0,00$ ppm) verwendet. Bei einigen Proben für ²⁹Si-NMR-Messungen wurde Chrom(III)acetylacetonat zur Verkürzung der Relaxationszeit zugegeben. Alle ¹³C- und ²⁹Si-Spektren wurden ¹H-Breitband-entkoppelt aufgenommen. Die angegebenen chemischen Verschiebungen (δ) wurden auf den jeweiligen Standard referenziert und sind in ppm angegeben. Die Signalmultiplizitäten sind mit folgenden Abkürzungen und deren Kombinationen angegeben: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett. Die durchgeführten Messungen dienten der Qualitätskontrolle der Ausgangsstoffe, zur Strukturaufklärung der hergestellten Verbindungen sowie zur Verfolgung der Hydrolyse und Bestimmung des Kondensationsgrades während bzw. nach den Harzsynthesen.

II.ii Fourier-Transform Infrarot-Spektroskopie (FT-IR)

Zur Messung der Fourier-Transform Infrarot (FT-IR) Spektren wurde ein Gerät vom Typ Nicolet Magna-IR 760 in einem Wellenzahlbereich von 400 – 4000 cm⁻¹ bei einer Auflösung von 4 cm⁻¹ verwendet. Flüssige Proben wurden als dünner Film zwischen Natriumchloridplatten vermessen, feste Proben wurden mit Kaliumbromid vermischt und als Presslinge präpariert. Die Spektren wurden mit 32 Wiederholungen gemessen, wobei die Probenkammer kontinuierlich mit entwässelter und CO₂-gefilterter Luft gespült wurde. Zur Angabe der Bandenintensitäten wurden folgende Abkürzungen benutzt: s = stark, m = mittel, w = schwach. Die Messungen dienten zur Identifizierung der funktionellen Gruppen der Verbindungen.

II.iii Konfokale μ -Raman-Spektroskopie und Lichtmikroskopie

Für die Aufnahme der μ -Raman-Spektren wurde ein WiTec alpha300-Gerät verwendet. Dabei wurden Spektren zur Ergänzung und zum Vergleich mit der FT-IR-Spektroskopie in einem Bereich von 0 bis 4000 cm⁻¹ mit einem Gitter der Gitterkonstanten $g = 1/600$ mm (spektrale

Auflösung 4 cm^{-1}) aufgenommen. Für die Bestimmung von Konversionsgraden wurde dagegen ein Gitter der Gitterkonstanten $g = 1/1800 \text{ mm}$ (spektrale Auflösung 2 cm^{-1}) verwendet, wobei das spektrale Zentrum bei 1640 cm^{-1} lag. Alle Spektren wurden mit 10 Akkumulationen und 5 s Integrationszeit gemessen. Vor der Aufnahme der eigentlichen Spektren wurde mit Hilfe einer zeitaufgelösten Messung sichergestellt, dass die verwendete Laserleistung keine Polymerisation der Harzsysteme bzw. Nachvernetzung (C=C-Konversion) der Hybridpolymere bewirkt. Es wurde ein frequenzverdoppelter Nd:YAG-Laser mit einer Wellenlänge von 532 nm benutzt. Durch den integrierten Mikroskopaufbau können mit diesem Gerät auch Lichtmikroskopaufnahmen angefertigt werden, was zur Dokumentation der TPA-Strukturierungsergebnisse genutzt wurde.

II.iv Rheologische Messungen

Für die Scherviskositätsmessungen wurde ein Bohlin CVO 10-Gerät der Firma Malvern mit Luftlager verwendet. Dabei wurde ein Kegel-Platte-System der Abmessung $4^\circ/40 \text{ mm}$ bei $20 \text{ }^\circ\text{C}$, $40 \text{ }^\circ\text{C}$ und $50 \text{ }^\circ\text{C}$ eingesetzt. Alle Harzsysteme wurden bei einer konstanten Scherrate von 10 s^{-1} vermessen.

II.v Herstellung der Prüfkörper für mechanische Charakterisierungen (Zug- und Druckversuche), Degradationsuntersuchungen, Biokompatibilitäts- und Vorinkubationstests

Die zu untersuchenden Harzsysteme wurden jeweils mit 1 Gew.-% des Photoinitiators Lucirin-TPO versetzt und solange bei $30 \text{ }^\circ\text{C}$ bzw. $40 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt, bis der Initiator gelöst war (ca. 24–48 h).

Für die Zugfestigkeitsmessungen wurden in Anlehnung an DIN 53504^[209] Prüfkörper mit einer Gesamtlänge von 54 mm und einem Querschnitt von 2 mm x 4 mm (s. Abbildung A.1) hergestellt. Die Enden wurden dabei 30 s und der Steg insgesamt 100 s pro Seite mit einer Blaulicht-Lampe der Firma VOCO im Wellenlängenbereich 380 – 520 nm bestrahlt. Nach der photochemischen Aushärtung wurden die Prüfkörper vor der Messung in der Mitte des Stegs von beiden Seiten ca. 1 mm weit angefräst, um ein Reißen an dieser Sollbruchstelle zu

gewährleisten.** Die schematische Darstellung (Aufsicht) dieser Prüfkörper ist in Abbildung A.1 gezeigt.

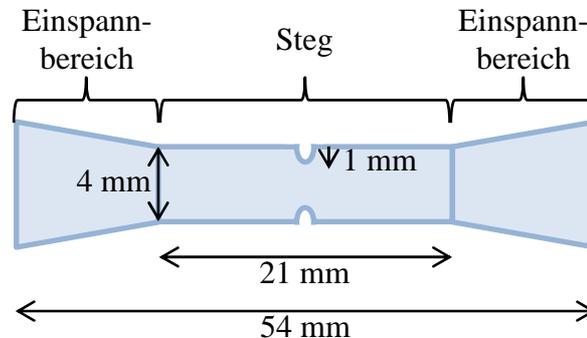


Abb. A.1: Schematische Darstellung (Aufsicht) eines Prüfkörpers für die Zugfestigkeitsmessungen nach dem Anfräsen.

Für die Degradationsuntersuchungen, Biokompatibilitäts- und Vorinkubationstests wurden Prüfkörper in Scheibenform (Durchmesser ca. 10 mm, Höhe ca. 2 mm) mit einem Gewicht von je etwa 200 mg durch Bestrahlung der Harzsysteme mit obiger Lichtquelle hergestellt. Jede Scheibenseite wurde 100 s lang belichtet, der Rand weitere 30 s.

Ebenso wurden zylindrische Prüfkörper (Durchmesser ca. 5 mm, Höhe ca. 7 mm) für die Messungen der Druck-E-Moduln hergestellt.

II.vi Mechanische Untersuchungen (Zug- und Druckversuche)

Die Messungen der Zugfestigkeit und der Zug-E-Moduln erfolgten in Anlehnung an DIN 53504^[228] an einer Universalprüfmaschine Z100 der Firma Zwick mit einer 100 N-Kraftmessdose. Dabei wurde eine Prüfgeschwindigkeit von 15 mm/min und ein Anfangsabstand der Prüfwerkzeuge von 21 mm eingestellt. In Anlehnung an DIN EN ISO 604^[228] wurden die Messungen der Druck-E-Moduln mit derselben Prüfmaschine mit einer Prüfgeschwindigkeit von 3 mm/min durchgeführt. Für Poly-GM, Poly-SV I und Poly-SV II wurde dabei eine 100 N-, für Poly-SV II eine 5 kN-Kraftmessdose verwendet. Die Zug- bzw. Druck-E-Moduln wurden dabei im Hook'schen Bereich, d. h. im linear-elastischen Bereich, in dem die Spannung proportional zur Dehnung ist, bestimmt. Diese Bereiche sind in nachstehender Tabelle A.2 zusammengefasst.

** In vorangegangenen Versuchen rissen die Prüfkörper ohne diese Sollbruchstellen immer am Übergang von der Verdickung zum Steg, sodass eine exakte Bestimmung des Querschnitts nicht gewährleistet war. Dies konnte durch das Anfräsen vermieden werden.

Tab. A.2: Bereiche, in denen der Zug- und Druck-E-Modul der Hybridpolymere bestimmt wurden.

Hybridpolymer	Zug-E-Modul-Bereich [N]	Druck-E-Modul-Bereich [MPa]
Poly-GM	5,0 – 7,0	0,5 – 1,0
Poly-SV I	4,0 – 6,0	0,4 – 0,8
Poly-SV II	65 – 75	14 – 21
Poly-SV III	20 – 25	1,2 – 1,4

II.vii Degradationsuntersuchungen

Um die Degradationseigenschaften der hergestellten Hybridpolymere in Abhängigkeit des pH-Werts der umgebenden Lösungen zu untersuchen, wurden Versuche zum Abbauverhalten in vier wässrigen Medien bei 37 °C über einen Zeitraum von vier Monaten durchgeführt. Bei den Lösungen handelt es sich um Acetatpuffer (pH 4,65 bei 20 °C), phosphatgepufferte Saline (pH 7,4 bei 25 °C), Carbonat-Bicarbonat-Puffer (pH 9,6 bei 25 °C) und vollentsalztes Wasser (pH 6,5–7,0 bei 20°C).

Die einzelnen Prüfkörper wurden vor dem Einlegen gewogen, anschließend in ein 3 ml-Schnappdeckelglas gegeben und mit 1 ml Degradationslösung überschichtet. Während des Versuchs wurden die Lösungen mittels eines Wippschüttlers in Bewegung gehalten, um eine gleichmäßige Durchmischung des Mediums und Umspülung der Prüfkörper zu gewährleisten. Jeweils drei der Prüfkörper wurden nach einer Woche, vier Wochen und vier Monaten aus der Lösung entnommen. Zur Bestimmung der Wasseraufnahme und des Gewichtsverlusts wurde zunächst das Gewicht der Prüfkörper nach Abtupfen mit Zellstoff bestimmt. Danach wurden sie bei 37 °C über Silicagel bis zur Gewichtskonstanz getrocknet und der prozentuale Gewichtsverlust bestimmt. Die Degradationslösungen wurden durchschnittlich alle 7 d und in der ersten Woche zusätzlich bereits nach 3 d erneuert, um eine Anreicherung von Abbauprodukten und eine dadurch bedingte Autokatalyse zu vermeiden. Dazu wurde die überstehende Lösung mit einer Pipette entfernt, die Prüfkörper mit 1 ml frischem Degradationsmedium abgespült, welches hiernach verworfen wurde und dann mit 1 ml weiteren Mediums bedeckt. Der pH-Wert der entnommenen Lösung wurde bestimmt, um Hinweise auf Säuren und somit auf freigesetzte Spaltprodukte zu erhalten. Außerdem wurden die Degradationslösungen nach 3 d und 7 d sowie die vereinigten Lösungen der Wochen 2 bis 4 sowie 5 bis 16 mit deuteriertem Chloroform extrahiert. Der Extrakt wurde mittels ¹H-NMR-

Spektroskopie auf mögliche Degradationsprodukte hin untersucht. Ein direktes Vermessen der Lösungen mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie war dagegen wenig aufschlussreich, da das Protonensignal von Wasser die übrigen Signale zu stark überlagerte.

II.viii Strukturierung durch Zwei-Photonen-Polymerisation

Für die Strukturierung der Harzsysteme nach Formulierung mit einem Photoinitiator durch laserinduzierte Zwei-Photonen-Polymerisation wurde folgender Aufbau verwendet^[229]. Die von einem gepulsten Ytterbiumlaser mit einer Wellenlänge von 1030 nm und einer durchschnittlichen Laserleistung von 2,5 W erzeugten 325 fs-Pulse wurden frequenzverdoppelt (engl.: *second harmonic generation*, SHG). Das so entstandene grüne Licht mit einer Wellenlänge von 515 nm wurde über ein Objektiv mit einer Numerischen Apertur (NA) von 1,4 fokussiert. Dieses Objektiv kann in z-Richtung bewegt werden, wodurch der Fokus senkrecht zur Materialebene (xy-Ebene) verschoben werden kann. Bewegungen in der xy-Ebene können mit einer Genauigkeit von 1 μm über ein luftgelagertes Achsensystem realisiert werden. Um dreidimensionale Strukturen zu erzeugen, wird der Fokus in allen drei Raumrichtungen durch das flüssige Harz bewegt, wodurch dieses durch Zwei-Photonen-Polymerisation vernetzt wird. Um die Haftung der hergestellten Strukturen auf dem Substrat zu verbessern, wurden die Deckgläser vor der Verwendung zum Teil mit 3-Methacryloyloxypropyltrimethoxysilan silanisiert. Durch Variation der Schreibgeschwindigkeit, der Laserleistung und des Rasterabstand – d. h. des Abstands zwischen zwei Linien, die der Laserstrahl abfährt – können die Strukturierungseigenschaften der Materialien genauer untersucht werden. Nach der Strukturierung wird das verbliebene flüssige Harz durch einen Entwicklungsschritt in einer Lösung aus gleichen Teilen Methyl-*iso*-butylketon und *iso*-Propanol bzw. in Tetrahydrofuran (THF) entfernt.

II.ix Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Zur optischen Untersuchung TPA-strukturierter Proben wurden Rasterelektronenmikroskop (REM)-Aufnahmen an einem Gerät vom Typ Supra25 der Firma Zeiss bei einer Beschleunigungsspannung von 3 kV angefertigt. Zur Vermeidung von Aufladungen wurden die Proben vorher 8 s lang bei 30 mA mit Gold an einer SCD040 Sputteranlage der Firma Balzers Union beschichtet.

II.x Untersuchungen zur Biokompatibilität

Zur Evaluierung der Biokompatibilität der hergestellten Hybridpolymere wurden am Lehrstuhl für Tissue Engineering und Regenerative Medizin der Universitätsklinik Würzburg Zellbesiedlungsuntersuchungen und Eluat-Tests durchgeführt.

Da es bei der Aussiedlung von Zellen außerhalb des Körpers kein Immunsystem gibt, war es nötig, die Versuche unter sterilen Bedingungen durchzuführen. Instrumente und Lösungen wurden vor ihrer Verwendung autoklaviert und Oberflächen mit Ethanol gesäubert.

Die Prüfkörper für die Biokompatibilitätstests (Herstellung vgl. Anhang A, II.v) wurden zunächst einzeln in Plastikfolie eingeschweißt und dann durch γ -Bestrahlung mit einer Intensität von 30,7 kGy sterilisiert, um vorhandene Keime abzutöten. Die individuelle Verpackung der Prüfkörper wurde jeweils unter sterilen Bedingungen geöffnet und bei allen anschließenden Maßnahmen wurde ebenfalls steril gearbeitet.

Da sich während der Degradationsuntersuchungen gezeigt hatte, dass in den ersten Tagen besonders viel Essigsäure freigesetzt wird, welche die Zellen in hoher Konzentration schädigen könnte, wurden die Prüfkörper zunächst für 48 h in Zellkulturmedium vorinkubiert.^[230]

Die Prüfkörper für die Zellkultivierung wurden außerdem mit Gelatine überzogen, um die Haftung der Zellen zu verbessern^[231]. Dazu wurden die Prüfkörper in einer 24-Well-Platte mit je 1 ml einer autoklavierten und damit sterilen 1 %-igen Gelatinelösung bedeckt und für 30 min bei 37 °C inkubiert. Anschließend wurden in der Mitte jedes Prüfkörpers 20.000 Zellen in 60 μ l Zellkulturmedium aufgebracht und für maximal 1 h bei 37 °C inkubiert. Nach dieser Zeit haften die Zellen auf der Oberfläche und müssen anschließend mit 1 ml weiteren Zellkulturmediums bedeckt werden, um ein Austrocknen zu vermeiden. Die Kultur wurde über einen Zeitraum von 7 d fortgeführt, wobei das Zellkulturmedium alle 2 d erneuert wurde. Es wurden sowohl Maus-Fibroblasten der Linie L929 als auch Upcyte-Endothelzellen sowie Makrophagen für statische Kulturen verwenden. In Ergänzung dazu wurden auch dynamische Zellkulturtests in einem Bioreaktor mit Upcyte-Endothelzellen auf denjenigen Hybridpolymeren durchgeführt, die in den statischen Tests positiv bewertet wurden.

Die Zellen wurden nach 7 d hinsichtlich ihrer räumlichen Orientierung und Vermehrung (Proliferation) im Lichtmikroskop betrachtet und anschließend auf den Prüfkörpern fixiert, um Färbungen mit Protein-Antikörpern durchführen zu können. Mit Anti-Tubulin β kann beispielsweise das Cytoskelett der Zellen sichtbar gemacht werden, während DAPI

(4',6-Diamidin-2-phenylindol) die Zellkerne anfärbt. Die Zellen wurden dazu in einem Fluoreszenzmikroskop betrachtet.

Um zu verifizieren, ob die Hybridpolymere Stoffe freisetzen, die das Zellwachstum beeinträchtigen, wurden in Ergänzung zu den Zellbesiedlungsuntersuchungen Eluat-Tests durchgeführt. Hierfür wurden Maus-Fibroblasten (L929) und Upcyte-Endothelzellen verwendet. Dafür wurde zunächst eine geeignete Zellzahl für den Test bestimmt, indem eine steigende Anzahl von Zellen in den Kammern einer 96-Well Platte für 48 h gezüchtet wurde. Die Zellaktivität kann durch den Stoffwechselindikator ATP (Adenosintriphosphat) mit Hilfe eines kommerziell erhältlichen Zell-Titer-Lumineszenztests quantifiziert werden. Der Bereich in dem die Lumineszenz linear zur ausgesiedelten Zellzahl verläuft, gibt die geeignete Zellzahl für den Eluat-Test vor.

Wie bereits erwähnt, wurden auch die Prüfkörper für den Eluat-Test zunächst für 48 h in Zellkulturmedium inkubiert, um die freigesetzte Essigsäure auszuwaschen. Anschließend wurden sie für 7 d in frischem Zellkulturmedium eingelegt, das alle 2 d erneuert wurde. Das entnommene Zellkulturmedium wurde tiefgefroren und für den eigentlichen Test aufbewahrt.

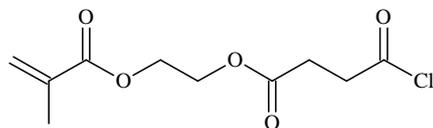
Dieser Test dauerte drei Tage. Am ersten Tag wurden die Zellen in einer 96-Well Platte ausgesiedelt. Am zweiten Tag wurde das Zellkulturmedium entfernt und durch das jeweilige Eluat ersetzt. Am dritten Tag wurde wiederum das Eluat entfernt und durch eine 1:1-Mischung aus Zellkulturmedium und Lumineszenz-Titer-Lösung ersetzt. Anschließend wurde die Aktivität der Zellen bestimmt.

II.xi Untersuchungen zur Vorinkubation von Prüfkörpern in VE-Wasser und anschließender Trocknung

Poly-GM-Prüfkörper in Scheibenform (Herstellung vgl. Anhang A, II.v, Durchmesser ca. 10 mm, Höhe ca. 2 mm) wurden für 10 min, 20 min und 30 min in je 1 ml VE-Wasser eingelegt, mit Zellstoff abgetupft und bis zur Gewichtskonstanz über Silicagel getrocknet. Alle Prüfkörper waren anschließend rissfrei. Der pH-Wert der Überstände lag bei etwa 3,5.

III. Synthesen und Analytik

III.i Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäurechlorid (MES-Cl)



MES-Cl

Die Synthese von MES-Cl wurde in geringfügiger Abwandlung (umgekehrte Zugabereihenfolge und geringerer Überschuss an Thionylchlorid) nach Kristensen *et al.*^[189] durchgeführt. Dazu wurden 69,83 g (303,3 mmol, 1,0 Äquiv.) 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure (MES) unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre, Rühren und Rückfluss mit 72,62 g (610,4 mmol, 2,0 Äquiv.) Thionylchlorid versetzt. Die klare farblose Lösung wurde für 30 min bei 30 °C und 1 h bei 50 °C gerührt. Daraufhin wurden das überschüssige Thionylchlorid sowie weitere flüchtige Bestandteile unter vermindertem Druck bzw. im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute: 75,88 g (305,2 mmol, 100%)

$M_{\text{ber.}} (\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{ClO}_5) = 248,66 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 3 H, CH_3), 2,70 – 2,73 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}} = 6,52 \text{ Hz}$), 3,22 – 3,25 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}} = 6,53 \text{ Hz}$), 4,35 – 4,40 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,61 – 5,62 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 18,26 (CH_3), 29,24 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$), 41,69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$), 62,19 u. 62,85 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 126,23 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,84 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 167,09 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 170,67 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}$) u. 172,96 ($\text{C}(\text{O})\text{Cl}$).

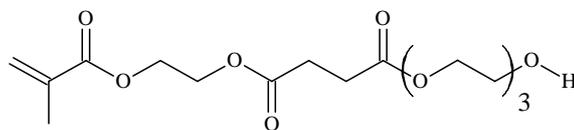
FT-IR:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2961 (m, ν_{CH}), 1794 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Säurechlorid), 1721 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1637 (m, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl), 712 (m, $\nu_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 u. 2928 (vs, ν_{CH}), 1793 (w, $\nu_{\text{C=O}}$, Säurechlorid), 1714 (s, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1639 (s, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl), 707 (m, $\nu_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid), 434 (s, $\delta_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid).

III.ii Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-triethylenglykol-ester (MES-TEG)



MES-TEG

Zur Orientierung für die Synthese von MES-TEG diene eine Vorschrift von Wiseman *et al.*^[193]. Unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 47,99 g (319,6 mmol, 3,2 Äquiv.) Triethylenglykol (TEG) in 100 ml Dichlormethan gelöst und mit 9,17 g (115,6 mmol, 1,1 Äquiv.) Pyridin versetzt. Zu der eisgekühlten farblosen Lösung wurden unter Rühren 24,81 g (99,8 mmol, 1,0 Äquiv.) MES-Cl gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 30 °C gerührt und danach mit 800 ml kaltem Ethylacetat versetzt, woraufhin Pyridinhydrochlorid als weißer Niederschlag ausfiel, welcher bei der anschließenden Extraktion entfernt wurde. Die organische Phase wurde durch dreimaliges Waschen mit je 200 ml kaltem Wasser gereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das Produkt wurde destillativ vom Lösungsmittel und 3 h im Ölpumpenvakuum von weiteren flüchtigen Bestandteilen befreit und zur Stabilisierung mit 0,2 Gew.-% Hydrochinonmethylether (HQME) versetzt. Unlösliche Bestandteile wurden durch Filtration über einen Spritzenfilter mit 5 µm-Porengröße entfernt. Das Produkt wurde bis zur weiteren Verwendung unter Rühren in einer PE-Flasche gelagert.

Roh-Ausbeute: 37,34 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Triethylenglykol (MES₂TEG), der bei der Synthese als Nebenprodukt entsteht, wenn beide OH-Gruppen verestert werden, nicht berücksichtigt. Dieser Anteil wurde mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt. Dazu wurde das Signal bei etwa 3,60 ppm, welches der CH₂-Gruppe in beta-Stellung zur Alkoholfunktionalität in MES-TEG entspricht und allein durch das Hauptprodukt erzeugt wird, als Referenz definiert. Aus dem Verhältnis des Integrals für dieses Signal zu denen der übrigen Signale, welche aus der Überlagerung von Haupt- und Nebenprodukt entstehen, kann der Anteil an MES₂TEG berechnet werden. Er beträgt ca. 15 Mol-%. Da das Nebenprodukt bei der weiteren Umsetzung nicht von Nachteil ist, wurde das Produktgemisch nicht weiter aufgetrennt. Wird der Anteil an MES₂TEG rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 29,18 g (80,5 mmol, 81%).

$M_{\text{ber.}}(\text{MES-TEG}, \text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_9) = 362,37 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 3 H, CH_3), 2,67 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,61 (m, 2 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,65 – 3,73 (m, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$) 4,25 – 4,28 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OH}$), 4,35 (s, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 – 5,61 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 18,28 (CH_3), 28,92 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 61,75, 62,34, 62,40, 63,74, 69,04, 70,33, 70,58 u. 72,48 (4x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 126,13 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,89 ($\text{H}_2\text{C}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 167,13 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 172,09 u. 172,23 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$).

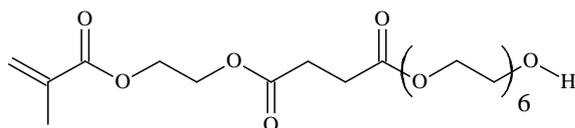
FT-IR:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3463 (m, ν_{OH} , Alkohol), 2955 u. 2876 (m, ν_{CH}), 1737 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1637 (m, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2955 u. 2928 (vs, ν_{CH}), 1714 (s, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1634 (s, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl).

III.iii Synthese von 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxo-butansäure-hexaethylglykolester (MES-HEG)



MES-HEG

Die Synthese von MES-HEG erfolgte analog zur Umsetzung in III.ii. In einer trockenen Stickstoffatmosphäre wurden 85,90 g (304,3 mmol, 3,2 Äquiv.) Hexaethylglykol (HEG) und 8,71 g (110,1 mmol, 1,1 Äquiv.) Pyridin in 100 ml Dichlormethan gelöst. Unter Eiskühlung und Rühren wurden 23,68 g (95,2 mmol, 1,0 Äquiv.) MES-Cl zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 30 °C gerührt und das Produkt wie in III.ii beschrieben gereinigt, isoliert und stabilisiert.

Roh-Ausbeute: 32,74 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Hexaethylglykol (MES_2HEG), der bei der Synthese als Nebenprodukt entsteht, nicht berücksichtigt. Dieser Anteil wurde wie

unter III.ii beschrieben mit Hilfe der $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt und beträgt ca. 5 Mol-%. Da das Nebenprodukt bei der weiteren Umsetzung nicht von Nachteil ist, wurde das Produktgemisch nicht weiter aufgetrennt. Wird der Anteil an MES_2HEG rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 30,45 g (61,6 mmol, 65%).

$$M_{\text{ber.}}(\text{MES-HEG}, \text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_9) = 494,53 \text{ g/mol}$$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 3 H, CH_3), 2,67 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,61 (m, 2 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 3,65 – 3,73 (m, 20 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$), 4,23 – 4,26 (m, 2 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OH}$), 4,35 (s, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 – 5,61 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 1 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 18,27 (CH_3), 28,92 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 61,70, 62,34, 62,38, 63,89, 69,03, 70,33, 70,56, 70,60 u. 72,52 (7x $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 126,12 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,88 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 167,09 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 172,04 u. 172,19 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$).

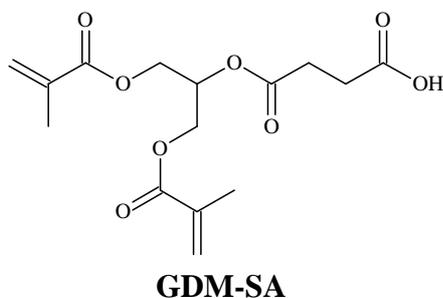
FT-IR:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3466 (m, ν_{OH} , Alkohol), 2873 (s, ν_{CH}), 1737 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1637 (m, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2935 u. 2888 (vs, ν_{CH}), 1722 (m, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1643 (m, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl).

III.iv Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure (GDM-SA)



Die Synthese von GDM-SA erfolgte in Anlehnung an eine Vorschrift von Liu *et al.*^[204]. Zu einer Lösung aus 32,10 g (320,8 mmol, 1,0 Äquiv.) Bernsteinsäureanhydrid und 665 mg

(5,5 mmol, 0,02 Äquiv.) 4-Dimethylaminopyridin als Katalysator in 300 ml 1,4-Dioxan wurde eine weitere Lösung aus 73,21 g (320,8 mmol, 1,0 Äquiv.) 1,3-Glycerindimethacrylat und 110 mg (0,2 Gew.-%) HQME als Stabilisator in 120 ml 1,4-Dioxan gegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 40 h bei 80 °C refluxiert und innerhalb von 1 h auf Raumtemperatur abgekühlt. Danach wurde sie mit 460 ml kaltem Dichlormethan verdünnt, zweimal mit je 330 ml kaltem Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Flüchtige Bestandteile wurden unter vermindertem Druck und im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute: 96,97 g (295,4 mmol, 92 %)

$M_{\text{ber.}}(\text{GDM-SA}, \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_8) = 328,31 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,94 (s, 6 H, CH_3), 2,67 (m, 4 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 4,19 – 4,45 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CHORCH}_2\text{O}$), 5,36 – 5,45 (m, 1 H, CH) 5,61 – 5,62 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 18,23 (CH_3), 28,73 u. 28,78 ($\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 62,48 u. 67,05 ($\text{OCH}_2\text{CHORCH}_2\text{O}$), 69,51 (CH), 126,51 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,61 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 166,82 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 171,20 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 177,71 ($\text{C}(\text{O})\text{OH}$).

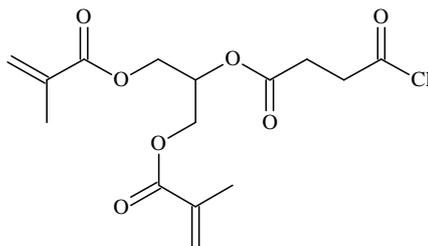
FT-IR:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 3265 (m, $\nu(\text{OH}, \text{Carbonsäure})$), 2961 u. 2930 (m, $\nu(\text{CH})$), 1724 (vs, $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{Ester u. Carbonsäure})$), 1638 (m, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Methacryl})$).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}$ [cm^{-1}] = 2965 u. 2932 (vs, $\nu(\text{C-H})$), 1722 (s, $\nu(\text{C}=\text{O}, \text{Ester u. Carbonsäure})$), 1639 (s, $\nu(\text{C}=\text{C}, \text{Methacryl})$).

III.v Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäurechlorid (GDM-SA-Cl)



GDM-SA-Cl

Die Synthese von GDM-SA-Cl wurde analog zur Synthese in III.i durchgeführt. Dazu wurden 90,30 g (275,0 mmol, 1,0 Äquiv.) GDM-SA unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre und Rühren mit 65,27 g (551,4 mmol, 2,0 Äquiv.) Thionylchlorid versetzt, für 30 min bei 30 °C und 1 h bei 50 °C gerührt. Hierauf wurden das überschüssige Thionylchlorid und weitere flüchtige Bestandteile unter vermindertem Druck bzw. im Ölpumpenvakuum entfernt.

Ausbeute: 92,64 g (267,2 mmol, 97 %)

$M_{\text{ber.}}(\text{GDM-SA-Cl}, \text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{ClO}_7) = 346,76 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH_3), 2,70 – 2,73 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}} = 6,9 \text{ Hz}$), 3,21 – 3,24 (t, 2 H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$, $^3J_{\text{HH}} = 6,8 \text{ Hz}$), 4,25 – 4,44 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CHORCH}_2\text{O}$), 5,34 – 5,46 (m, 1 H, CH), 5,60 – 5,63 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100,6 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 18,25 (CH_3), 29,32 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$), 41,69 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{Cl}$), 62,38 ($\text{OCH}_2\text{CHORCH}_2\text{O}$), 70,05 (CH), 126,57 ($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,58 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 166,77 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 170,04 ($\text{C}(\text{O})\text{OR}$) u. 172,81 ($\text{C}(\text{O})\text{Cl}$).

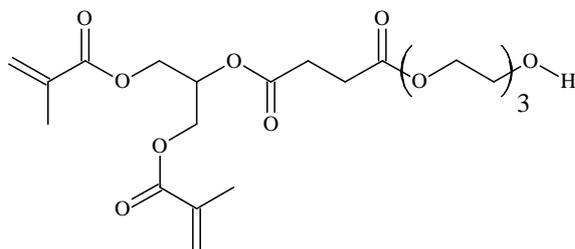
FT-IR:

$\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 2961$ u. 2930 (m, ν_{CH}), 1794 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Säurechlorid), 1724 (vs, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1638 (m, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl), 712 (m, $\delta_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] = 2965$ u. 2932 (vs, $\nu_{\text{C-H}}$), 1797 (w, $\nu_{\text{C=O}}$, Säurechlorid), 1722 (s, $\nu_{\text{C=O}}$, Ester), 1639 (s, $\nu_{\text{C=C}}$, Methacryl), 712 (w, $\nu_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid), 439 (s, $\delta_{\text{C-Cl}}$, Säurechlorid).

III.vi Synthese von 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylenglykolester (GDM-SA-TEG)



GDM-SA-TEG

Die weitere Umsetzung von GDM-SA-Cl zu GDM-SA-TEG erfolgte analog zur Synthese in III.ii. Dazu wurden 48,88 g (325,5 mmol, 3,4 Äquiv.) TEG und 9,32 g (117,8 mmol, 1,2 Äquiv.) Pyridin unter einer trockenen Stickstoffatmosphäre in 100 ml Dichlormethan gelöst. 33,37 g (96,2 mmol, 1,0 Äquiv.) GDM-SA-Cl wurden unter Eiskühlung und Rühren zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 24 h bei 30 °C gerührt und das Produkt anschließend wie unter III.ii beschrieben gereinigt, isoliert und stabilisiert.

Roh-Ausbeute: 37,20 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Alkohol (GDMSA₂TEG), der bei der Synthese als Nebenprodukt entsteht, nicht berücksichtigt. Dieser Anteil wurde, wie unter III.ii beschrieben, mit Hilfe der ¹H-NMR-Spektroskopie ermittelt und beträgt ca. 20 Mol-%. Da das Nebenprodukt bei der weiteren Umsetzung nicht von Nachteil ist, wurde das Produktgemisch nicht weiter aufgetrennt. Wird der Anteil an GDMSA₂TEG rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 26,23 g (57,0 mmol, 59 %).

M_{ber.} (GDM-SA-TEG, C₂₁H₃₂O₁₁) = 460,47 g/mol

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,94 (s, 6 H, CH₃), 2,67 (s, 4 H, CCH₂CH₂C), 3,61 (m, 2 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OH), 3,65 – 3,74 (m, 8 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂-CH₂OH), 4,25 – 4,45 (m, 6 H, OCH₂CHORCH₂O u. OCH₂CH₂-(OCH₂CH₂)₂OH), 5,36 – 5,43 (m, 1 H, CH), 5,61 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,12 – 6,13 (m, 2 H, H₂C=, trans).

¹³C-NMR (100,6 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 18,26 (CH₃), 28,89 u. 29,02 (CCH₂CH₂C), 61,74, 62,47, 63,75, 69,03, 70,33, 70,57 u. 72,47 (3x OCH₂CH₂O u. OCH₂CHORCH₂O), 69,37 (CH), 126,46

($\text{H}_2\text{C}=\text{}$), 135,64 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 166,78 ($=\text{C}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 171,40 u. 172,06 ($\text{OC}(\text{O})\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{O}$).

FT-IR:

$\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] =$ 3473 (m, $\nu_{(\text{OH}, \text{Alkohol})}$), 2957, 2929 u. 2877 (m, $\nu_{(\text{CH})}$), 1725 (vs, $\nu_{(\text{C}=\text{O}, \text{Ester})}$), 1638 (m, $\nu_{(\text{C}=\text{C}, \text{Methacryl})}$).

μ -Raman:

$\tilde{\nu}[\text{cm}^{-1}] =$ 2962 u. 2932 (vs, $\nu_{(\text{C}-\text{H})}$), 1722 (s, $\nu_{(\text{C}=\text{O}, \text{Ester})}$), 1639 (s, $\nu_{(\text{C}=\text{C}, \text{Methacryl})}$).

III.vii Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilicat

5,00 g (24,0 mmol, 1,0 Äquiv.) Tetraethylorthosilicat (TEOS) wurden in 4,43 g (96,2 mmol, 4,0 Äquiv.) Ethanol gelöst und zur Hydrolyse und Kondensation unter Rühren bei 30 °C mit 435 μl (24,0 mmol, 1,0 Äquiv.) Wasser in Form einer 10^{-3} molaren Salzsäurelösung versetzt. Die Reaktionsmischung (pHK-TEOS-V1) wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nicht weiter aufgearbeitet, um das Gleichgewicht nicht zu beeinflussen.

Die Synthese wurde analog mit 10^{-2} , 10^{-1} und 1 molarer Salzsäurelösung durchgeführt (pHK-TEOS-V2, -V3 und -V4). Die Auswertung der entsprechenden ^1H -NMR-Spektren für die Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V1 bis -V4 ist in der nachstehenden Tabelle A3 zusammen gefasst.

Tab. A3: Mittels ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmte Anteile der Ethoxygruppen in den Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V1 bis -V4 nach partieller Hydrolyse und Kondensation von TEOS in Ethanol nach 24 h.

Reaktionsmischung	$c(\text{HCl})$ [mol/l]	Anteil an $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OSi}$ 3,78 – 3,83 ppm [%]
pHK-TEOS-V1	10^{-3}	98
pHK-TEOS-V2	10^{-2}	61
pHK-TEOS-V3	10^{-1}	52
pHK-TEOS-V4	1	47

Ferner wurden von den Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 ^{29}Si -NMR-Spektren nach jeweils 6 h Reaktionszeit aufgenommen, da das Hydrolyse-Kondensations-Gleichgewicht zu diesem Zeitpunkt erreicht war. Über die Verteilung der Q-Gruppen sollte der Kondensationsgrad in den Reaktionsmischungen ermittelt werden. Die entsprechenden Ergebnisse sind in Tabelle A4 dargestellt.

Der Kondensationsgrad K wurde dabei nach folgender Formel (A.F1) berechnet,

$$K = \frac{1 M^1 + 1 D^1 + 2 D^2 + 1 T^1 + 2 T^2 + 3 T^3 + 1 Q^1 + 2 Q^2 + 3 Q^3 + 4 Q^4}{1 (M^0 + M^1) + 2 (D^0 + D^1 + D^2) + 3 (T^0 + T^1 + T^2 + T^3) + 4 (Q^0 + Q^1 + Q^2 + Q^3 + Q^4)} \quad (\text{A.F1})$$

wobei bei der Hydrolyse und Kondensation von TEOS nur Q-Gruppen zu berücksichtigen sind.

Für die Reaktionsmischung pHK-TEOS-V1, d. h. in Verbindung mit 10^{-3} M HCl, wurde kein stabiler Gleichgewichtszustand erreicht. Nach 6 d bildete sich ein Niederschlag. Dieser Ansatz wurde daher nicht weiter verfolgt.

Tab. A4: Mittels ^{29}Si -NMR-Spektroskopie bestimmte Anteile der Q-Gruppen in den Reaktionsmischungen pHK-TEOS-V2 bis -V4 nach partieller Hydrolyse und Kondensation von TEOS in Ethanol nach 6 h.

Reaktionsmischung	c(HCl) [mol/l]	Anteil an Q ⁰ -74,17 bis -81,88 ppm [%]	Anteil an Q ¹ -83,56 bis -90,41 ppm [%]	Anteil an Q ² -91,95 bis -96,41 ppm [%]	Anteil an Q ³ -101,26 bis -103,66 ppm [%]	K [%]
pHK-TEOS-V2	10^{-2}	25	65	10	0	21
pHK-TEOS-V3	10^{-1}	1	56	40	3	36
pHK-TEOS-V4	1	0	35	55	10	44

III.viii Untersuchung zur Umesterung von Tetraethylorthosilicat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) bei Normaldruck

5,00 g (24,0 mmol, 1,0 Äquiv.) TEOS wurden zusammen mit 12,54 g (96,4 mmol, 4,0 Äquiv.) HEMA auf 80 °C erhitzt und für 24 h gerührt. Da eine ^1H -NMR-Messung nach

dieser Zeit noch keine Umesterung erkennen ließ, wurde das Reaktionsgemisch weitere 21,5 h bei 100 °C erhitzt, wobei es zur Polymerisation der Methacrylatgruppen kam, weshalb keine weiterführende Charakterisierung möglich war.

III.ix Untersuchung zur Umesterung von Tetraethylorthosilicat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat bei vermindertem Druck

5,00 g (24,0 mmol, 1,0 Äquiv.) TEOS wurden mit 12,52 g (96,2 mmol, 4,0 Äquiv.) HEMA für 7 h bei 125 mbar auf 40 °C erhitzt. Die anschließende ¹H-NMR-Untersuchung ergab, dass TEOS unter diesen Bedingungen destillativ aus dem Reaktionsgemisch entfernt wird und damit keine Umesterung erfolgt.

III.x Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat

5,01 g (19,0 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 9,91 g (76,1 mmol, 4,0 Äquiv.) HEMA versetzt und für 3 h bei 60 mbar auf 80 °C erhitzt. Anschließend wurden flüchtige Bestandteile für 3 h im Ölpumpenvakuum entfernt. Das farblose, flüssige Produkt wird nachfolgend mit HEMA₄Si bezeichnet.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,94 (s, 2,9 H, CH₃), 4,00 – 4,02 (m, 1,9 H, OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,25 (m, 1,9 H, OCH₂CH₂OSi), 5,57 – 5,58 (m, 1,0 H, H₂C=, cis), 6,13 (m, 1,0 H, H₂C=, trans).

III.xi Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxobutansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Hydrolyse/Kondensation

0,85 g (3,2 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 5,97 g MES-TEG, das ca. 15 Mol-% disubstituiertes Nebenprodukt (MES₂TEG) enthält, versetzt. Dies entspricht einem Anteil an MES-TEG von 4,66 g (12,9 mmol, 4,0 Äquiv.). Diese Reaktionsmischung wurde zunächst 1 min bei Raumtemperatur gerührt, daraufhin 3 h bei 15 mbar auf 50 °C erhitzt und anschließend für 3 h im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit. Es liegt ein Produktgemisch (unterschiedlicher Umesterungsgrad) mit drei bis vier Alkoxygruppen am Siliciumatom vor. Es wird nachfolgend als MES-TEG₄Si abgekürzt. Im Fall von n = 3 wurden bereits einige Si-O-Si-Bindungen durch Kondensation gebildet, deren Anteil jedoch sehr gering ist.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 12 H, CH_3), 2,66 – 2,67 (s, 16 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,55 – 3,77 (m, 32 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 5 – 6 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,21 – 4,27 (m, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSi}$), 4,35 (m, 16 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 – 5,61 (m, 4 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, cis), 6,13 (m, 4 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, trans).

Zur Hydrolyse und Kondensation wurde das Produktgemisch in 0,93 g (13,0 mmol, 4,0 Äquiv.) THF gelöst und mit 57,8 μl (3,2 mmol, 1,0 Äquiv.) Wasser in Form einer 10^{-1} molaren Salzsäurelösung versetzt. Die Lösung wurde 4 d bei 30 °C gerührt und die fortschreitende Hydrolyse mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie untersucht. Das Reaktionsgemisch wurde nicht weiter aufgearbeitet, um das Hydrolyse-Gleichgewicht nicht zu beeinflussen.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3) nach 6 d:

δ [ppm] = 1,92 (s, 12 H, CH_3), 2,63 (m, 16 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,51 – 3,75 (m, 32 – 36 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 3 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,17 – 4,19 (m, 8 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSi}$), 4,35 (m, 16 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,65 (m, 4 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, cis), 6,09 (m, 4 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, trans).

III.xii(a) Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 2-Hydroxyethylmethacrylat und Ethanol und Hydrolyse/Kondensation

5,15 g (19,5 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 5,08 g (39,0 mmol, 2,0 Äquiv.) HEMA versetzt. Diese Reaktionsmischung wurde zunächst 1 min bei Raumtemperatur gerührt, daraufhin 3 h bei 15 mbar auf 50 °C erhitzt und für 3 h im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit. Es liegt ein Produktgemisch mit unterschiedlichem Umesterungsgrad vor, bei dem im Mittel je zwei Alkoxy- und zwei Acetoxygruppen an ein Siliciumatom gebunden sind, weshalb es nachfolgend als $\text{HEMA}_2\text{Si}(\text{OAc})_2$ bezeichnet wird.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,94 – 1,96 (m, 6 H, CH_3), 2,05 – 2,18 (m, 6 H, CH_3COOSi), 4,00 – 4,19 (m, 4 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,23 – 4,29 (m, 4 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 5,57 – 5,59 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, cis), 6,13 – 6,16 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{}$, trans).

Zu dem Produktgemisch wurden 1,80 g (39,1 mmol, 2,0 Äquiv.) Ethanol hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 3 h bei 80 °C unter Rückfluss erhitzt und anschließend für 3 h im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit. Dabei entsteht ein weiteres

Produktgemisch, bei dem vier Alkoxygruppen an ein Siliciumatom gebunden sind, wobei im Mittel zwei aus der Umesterung durch HEMA und zwei aus der Umesterung durch Ethanol resultieren, weshalb die Abkürzung HEMA₂Si(OEt)₂ gewählt wurde.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,15 – 1,30 (m, 6 H, CH₃CH₂), 1,94 – 1,97 (m, 6 H, =CRCH₃), 3,80 – 3,95 (m, 4 H, CH₃CH₂), 3,95 – 4,15 (m, 4 H OCH₂CH₂OSi), 4,20 – 4,35 (m, 4 H OCH₂CH₂OSi), 5,58 – 5,62 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,15 – 6,16 (m, 2 H, H₂C=, trans).

Zur Hydrolyse und Kondensation wurden 7,00 g des Produktgemischs HEMA₂Si(OEt)₂ in 5,36 g (74,3 mmol, 4,0 Äquiv.) THF gelöst und mit 335 µl (18,6 mmol, 1,0 Äquiv.) Wasser in Form einer 10⁻¹ molaren Salzsäurelösung versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei 30 °C gerührt und der Fortschritt der Hydrolyse-Reaktion über diesen Zeitraum hinweg mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃) nach 24 h:

δ [ppm] = 1,15 – 1,30 (m, 2 – 3 H, CH₃CH₂), 1,94 – 1,97 (m, 6 H, =CRCH₃), 3,80 – 3,95 (m, 2 – 3 H, CH₃CH₂), 3,95 – 4,15 (m, 2 – 3 H OCH₂CH₂OSi), 4,18 – 4,36 (m, 2 H OCH₂CH₂OSi), 5,60 – 5,61 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,07 – 6,11 (m, 2 H, H₂C=, trans).

Die Hydrolyse und Kondensation wurde außerdem analog mit Wasser in Form einer 10⁻² molaren Salzsäurelösung bzw. einer 1 molaren Essigsäurelösung durchgeführt.

III.xii(b) Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxobutansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Methanol und Hydrolyse/Kondensation

Die Reaktion wurde analog mit MES-TEG anstelle von HEMA und Methanol statt Ethanol durchgeführt und ergab das Produktgemisch (MESTEG)₂Si(OMe)₂.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH₃), 2,66 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,50 – 3,80 (m, 22 H, OCH₂CH₂-OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi u. SiOCH₃), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, (OCH₂CH₂)₂-OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi), 4,35 (m, 8 H, OCH₂CH₂O), 5,60 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,13 (m, 2 H, H₂C=, trans).

Zur Hydrolyse und Kondensation wurde Produktgemisch (MESTEG)₂Si(OMe)₂, wie für HEMA₂Si(OEt)₂ beschrieben, in THF gelöst und mit Wasser in Form einer 10⁻³ molaren Salzsäurelösung versetzt. Die Lösung wurde 24 h bei 30 °C gerührt und der Fortschritt der Hydrolyse-Reaktion über diesen Zeitraum hinweg mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃) nach 24 h:

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH₃), 2,66 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,50 – 3,80 (m, 24 – 25 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi, OCH₃ u. SiOCH₃), 3,88 – 4,12 (m, 1 – 2 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi u. OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OH), 4,35 (m, 8 H, OCH₂CH₂O), 5,60 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,13 (m, 2 H, H₂C=, trans).

III.xiii Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxobutansäure-triethylglykolester (MES-TEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Grundharzsystems (GM-Harz)

10,37 g (39,2 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 36,40 g MES-TEG, das ca. 15 Mol-% disubstituiertes Nebenprodukt (MES₂TEG) enthält, versetzt. Dies entspricht einem Anteil an MES-TEG von 28,44 g (78,5 mmol, 2,0 Äquiv.). Diese Reaktionsmischung wurde zunächst 1 min bei Raumtemperatur gerührt und daraufhin 3 h bei 15 mbar auf 50 °C erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde 8 h im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und mit Hilfe von Druckluft über einen Filter mit 30 µm Porengröße filtriert. Bei dem entstehenden Produktgemisch sind durchschnittlich zwei Alkoxygruppen und zwei Acetoxygruppen an ein Siliciumatom gebunden, weshalb es nachfolgend mit Abkürzung MES-TEG₂Si(OAc)₂ bezeichnet wird.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH₃), 2,05 – 2,18 (m, CH₃COOSi), 2,67 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OSi), 4,24 – 4,25 (m, 4 H, OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi), 4,35 (m, 8 H OCH₂CH₂O), 5,60 – 5,61 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,14 (m, 2 H, H₂C=, trans).

Das Produktgemisch wurde im Anschluss bei 30 °C in mehreren Schritten hydrolysiert. Dazu wurde es jeweils mit 100 µl Wasser versetzt, 5 min gerührt, 5 h im Ölpumpenvakuum von flüchtigen Bestandteilen befreit und bis zum nächsten Intervall weiter gerührt. Der Hydrolysegrad der Si-OAc- und der Si-OAlk-Gruppen wurde jeweils mittels ¹H-NMR-Spektroskopie überprüft. Die Wasserzugabe wurde solange wiederholt, bis der restliche Acetatgehalt und die Alkoholhydrolyse möglichst gering waren.

Roh-Ausbeute: 33,96 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Alkohol (MES₂TEG), der in MES-TEG enthalten (s. Abschnitt III.ii) und bei obiger Synthese nicht zugänglich ist, nicht berücksichtigt. Wird dieser Anteil rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 26,00 g (32,4 mmol, 83 %).

M(GM)_{ber.} ≈ 802 g/mol

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH₃), 2,05 – 2,18 (m, CH₃COOSi), 2,66 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi), 4,35 (m, 8 H, OCH₂CH₂O), 5,60 (m, 2 H, H₂C=, cis), 6,13 (m, 2 H, H₂C=, trans).

²⁹Si-NMR (75,5 MHz, Aceton-d⁶):

δ [ppm] = -82,76 (Q⁰, ≈ 11 %), -86,97 bis -89,99 (Q¹, ≈ 35 %), -94,00 bis -96,99 (Q², ≈ 38 %), -101,47 bis -103,22 (Q³, ≈ 16 %).

III.xiv Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxobutansäure-hexaethylglykolester (MES-HEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante I (SV I-Harz)

Die Umsetzung von MES-HEG erfolgte analog zur in III.xiii beschriebenen Synthese. 14,09 g (53,3 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 56,82 g MES-HEG, das ca. 5 Mol-% disubstituiertes Nebenprodukt enthält, versetzt (Anteil an MES-HEG: 52,76 g (106,7 mmol, 2,0 Äquiv.)) und wie in III.xiii beschrieben umgesetzt, von flüchtigen Bestandteilen befreit und druckfiltriert. Das entstehende Produktgemisch wird gemäß seiner statistischen Zusammensetzung nachfolgend mit MES-HEG₂Si(OAc)₂ bezeichnet.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH_3), 2,05 – 2,18 (m, CH_3COOSi), 2,67 (s, 8 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,55 – 3,77 (m, 40 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OSi}$), 4,35 (m, 8 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

Die anschließende Hydrolyse/Kondensation des Produktgemischs erfolgte wie in III.xiii erläutert schrittweise bei 30 °C und wurde mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie kontrolliert.

Roh-Ausbeute: 54,48 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Alkohol (MES_2HEG), der in MES-HEG enthalten (s. Abschnitt III.iii) und bei obiger Synthese nicht zugänglich ist, nicht berücksichtigt. Wird dieser Anteil rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 50,42 g (47,0 mmol, 88 %).

$M(\text{SV I})_{\text{ber.}} \approx 1073 \text{ g/mol}$

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 1,95 (s, 6 H, CH_3), 2,05 – 2,18 (m, CH_3COOSi), 2,67 (s, 8 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,55 – 3,77 (m, 40 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_5\text{OSi}$), 4,35 (m, 8 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 – 5,61 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{, trans}$).

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75,5 MHz, Aceton-d^6):

δ [ppm] = -82,79 u. -83,47 (Q^0 , $\approx 7\%$), -86,02 bis -90,09 (Q^1 , $\approx 30\%$), -93,63 bis -97,40 (Q^2 , $\approx 44\%$), -100,60 bis -104,96 (Q^3 , $\approx 19\%$).

III.xv Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-{1,3-Bis[(methacryloyl)oxy]propan-2-yloxy}-4-oxo-butansäure-triethylenglykolester (GDM-SA-TEG) und Hydrolyse/Kondensation zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante II (SV II-Harz)

Die Umesterung an Siliciumtetraacetat durch GDM-SA-TEG erfolgte analog zur in III.xiii beschriebenen Synthese. 7,91 g (29,9 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat wurden mit 40,13 g GDM-SA-TEG, das ca. 20 Mol-% disubstituiertes Nebenprodukt enthält (Anteil an GDM-SA-TEG: 28,29 g (61,4 mmol, 2,0 Äquiv.)), umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend von flüchtigen Bestandteilen befreit und druckfiltriert. Das entstehende

Produktgemisch wird gemäß seiner statistischen Zusammensetzung nachfolgend mit GDM-SA-TEG₂Si(OAc)₂ bezeichnet.

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,94 (s, 12 H, CH₃), 2,05 – 2,18 (m, CH₃COOSi), 2,66 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,45 (m, 12 H, OCH₂CHORCH₂O u. OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi), 5,33 – 5,47 (m, 2 H, CH), 5,61 (m, 4 H, H₂C=, cis), 6,12 (m, 4 H, H₂C=, trans).

Die Hydrolyse/Kondensation des Produktgemischs erfolgte, wie in III.xiii erläutert, schrittweise bei 30 °C und wurde mittels ¹H-NMR-Spektroskopie kontrolliert.

Roh-Ausbeute: 32,01 g

Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Alkohol (GDMSA₂TEG), der in GDM-SA-TEG enthalten (s. Abschnitt III.vi) und bei obiger Synthese nicht zugänglich ist, noch nicht berücksichtigt. Wird dieser Anteil rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 20,17 g (20,6 mmol, 69 %).

M(SV II)_{ber.} = ≈ 980 g/mol

¹H-NMR (400,1 MHz, CDCl₃):

δ [ppm] = 1,94 (s, 12 H, CH₃), 2,05 – 2,18 (m, CH₃COOSi), 2,66 (s, 8 H, CCH₂CH₂C), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, OCH₂CH₂OCH₂CH₂OCH₂CH₂OSi), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, (OCH₂CH₂)₂OCH₂CH₂OSi), 4,23 – 4,45 (m, 12 H, OCH₂CHOCH₂O u. OCH₂CH₂(OCH₂CH₂)₂OSi), 5,37 – 5,46 (m, 2 H, CH), 5,61 (m, 4 H, H₂C=, cis), 6,12 (m, 4 H, H₂C=, trans).

²⁹Si-NMR (75,5 MHz, Aceton-d⁶):

δ [ppm] = -82,80 (Q⁰, ≈ 30 %), -89,4 bis -89,51 (Q¹, ≈ 38 %), -96,51 bis -96,78 (Q², ≈ 24 %), -98,77 bis -110,12 (Q³, ≈ 8 %).

III.xvi Partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan

5,00 g (21,4 mmol, 1,0 Äquiv.) Ethyltriacetoxysilan wurden in 3,72 g (64,0 mmol, 3,0 Äquiv.) Aceton-d⁶ gelöst und unter Rühren bei 30 °C mit 285 µl (15,8 mmol, 0,7 Äquiv.) Wasser in Form einer 10⁻² molaren Salzsäurelösung versetzt (pHK-EtSi(OAc)₃-V1). Die Reaktionsmischung wurde für 24 h bei Raumtemperatur gerührt und nicht weiter aufgearbeitet, um das Gleichgewicht nicht zu beeinträchtigen.

Die Synthese wurde analog mit 10^{-1} und 1 molarer Salzsäurelösung durchgeführt (pHK-EtSi(OAc)₃-V2 u. -V3). Die Auswertung der entsprechenden ¹H-NMR-Spektren für pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 ist in der nachfolgenden Tabelle A5 zusammengefasst.

Tab. A5: Mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmte Anteile der Acetoxygruppen bzw. der Essigsäure in den Reaktionsmischungen pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 nach partieller Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan in Aceton-d⁶ nach 24 h.

Reaktionsmischung	c(HCl) [mol/l]	Anteil an CH ₃ COOSi 2,06 – 2,10 ppm [%]	Anteil an CH ₃ COOH 2,01 ppm [%]
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V1	10 ⁻²	51	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V2	10 ⁻¹	51	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V3	1	54	46

Die Ergebnisse der ²⁹Si-NMR-Messungen für pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 zur Ermittlung des Kondensationsgrads der Reaktionsmischungen sind in Tabelle A6 zusammengefasst. Der Kondensationsgrad wurde nach Formel A.F1 (vgl. Abschnitt III.vii) ermittelt. Für die Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan sind lediglich T-Gruppen zu beachten.

Tab. A6: Mittels ²⁹Si-NMR-Spektroskopie bestimmte Anteile der T-Gruppen in den Reaktionsmischungen pHK-EtSi(OAc)₃-V1 bis -V3 nach partieller Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan nach 6 h.

Reaktionsmischung	c(HCl) [mol/l]	Anteil an T ⁰ -43,91 ppm [%]	Anteil an T ¹ -49,12 bis -52,82 ppm [%]	Anteil an T ² -55,99 bis -60,47 ppm [%]	Anteil an T ³ -66,04 bis -67,20 ppm [%]	K [%]
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V1	10 ⁻²	<1	69	15	16	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V2	10 ⁻¹	2	66	16	16	49
pHK-EtSi(OAc) ₃ -V3	1	7	59	18	16	48

III.xvii Umesterung von Siliciumtetraacetat mit 4-[2-(Methacryloyloxy)ethoxy]-4-oxobutansäure-triethylglykolester (MES-TEG), sowie partielle Hydrolyse und Kondensation von Ethyltriacetoxysilan mit anschließender Cokondensation der jeweiligen Produktmischungen zur Darstellung des Harzes der Strukturvariante III (SV III-Harz)

Zunächst wurden 9,56 g (36,2 mmol, 1,0 Äquiv.) Siliciumtetraacetat, wie in III.xiii beschrieben, mit 33,55 g (85,1 mmol) MES-TEG, das ca. 15 Mol-% disubstituiertes Nebenprodukt enthält, versetzt (Anteil an MES-TEG: 26,21 g (72,3 mmol, 2,0 Äquiv.), umgesetzt und das Reaktionsgemisch von flüchtigen Bestandteilen befreit. Außerdem wurden 8,49 g (36,2 mmol, 1,0 Äquiv.) Ethyltriacetoxysilan in 6,32 g (108,8 mmol, 3,0 Äquiv.) Aceton gelöst, mit 480 μ l Wasser (26,6 mmol, 0,74 Äquiv.) in Form einer 10^{-2} molaren Salzsäurelösung versetzt und für 24 h bei 30 °C gerührt. Daraufhin wurden beide Reaktionsmischungen vereinigt und flüchtige Bestandteile unter vermindertem Druck bzw. im Ölpumpenvakuum entfernt.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0,71 – 1,05 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 1,95 (s, 6 H, CH_3), 2,05 – 2,18 (m, CH_3COOSi), 2,67 (s, 8 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,23 – 4,27 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSi}$), 4,35 (m, 8 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 – 5,61 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{trans}$).

Die Reaktionsmischung wurden danach, wie in III.xiii näher erläutert, schrittweise bei 30 °C hydrolysiert und cokondensiert und die Reaktion mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie kontrolliert.

$^1\text{H-NMR}$ (400,1 MHz, CDCl_3):

δ [ppm] = 0,64 – 1,00 (m, 5H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{Si}$), 1,95 (s, 6 H, CH_3), 2,05 – 2,18 (m, CH_3COOSi), 2,66 (s, 8 H, $\text{CCH}_2\text{CH}_2\text{C}$), 3,55 – 3,77 (m, 16 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 3,88 – 4,12 (m, 4 H, $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OSi}$), 4,23 – 4,26 (m, 4 H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{OSi}$), 4,35 (m, 8 H $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 5,60 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{cis}$), 6,13 (m, 2 H, $\text{H}_2\text{C}=\text{trans}$).

$^{29}\text{Si-NMR}$ (75,5 MHz, Aceton- d^6):

δ [ppm] = -50,12 bis -61,44 (T^1 , $\approx 20\%$), -58,06 bis -61,44 (T^2 , $\approx 28\%$), -66,87 bis -67,26 (T^3 , $\approx 5\%$), -82,81 (Q^0 , $\approx 3\%$), -86,10 bis -89,42 (Q^1 , $\approx 9\%$), -93,70 bis -96,25 (Q^2 , $\approx 22\%$), -100,74 bis -103,34 (Q^3 , $\approx 12\%$), -109,67 (Q^4 , $< 1\%$).

Roh-Ausbeute: 33,21 g

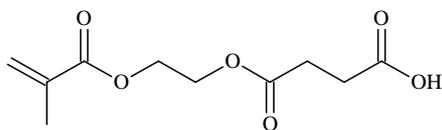
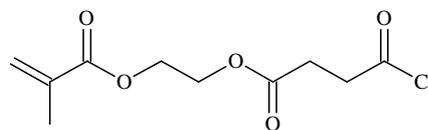
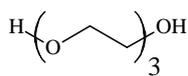
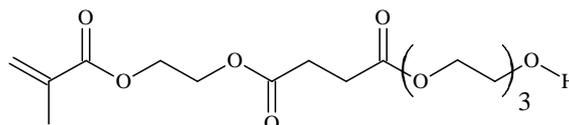
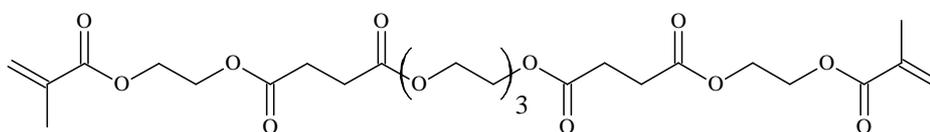
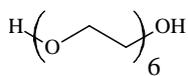
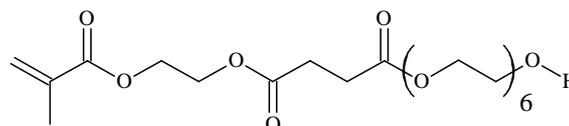
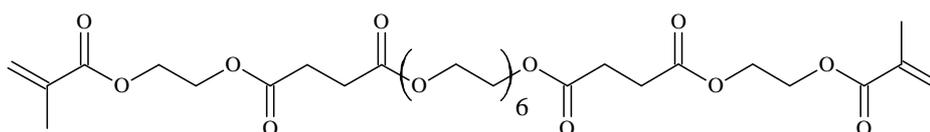
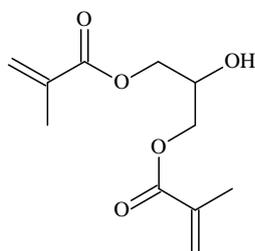
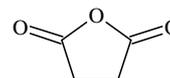
Bei der Roh-Ausbeute ist der Anteil an disubstituiertem Alkohol (MES_2TEG), der in MES-TEG enthalten ist (s. Abschnitt III.ii) und bei obiger Synthese nicht zugänglich ist, nicht berücksichtigt. Wird dieser Anteil rechnerisch abgezogen, beträgt die Ausbeute 25,87 g (60,2 mmol, 83 %).

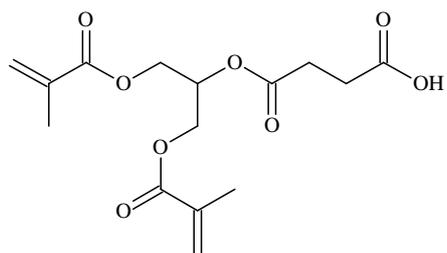
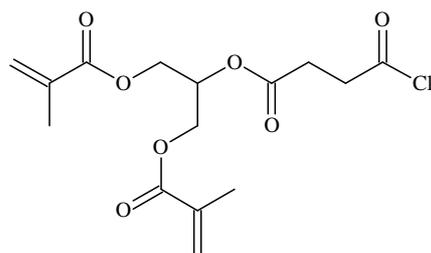
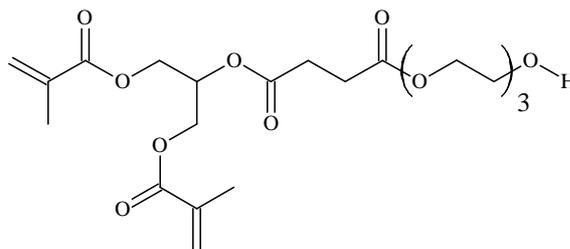
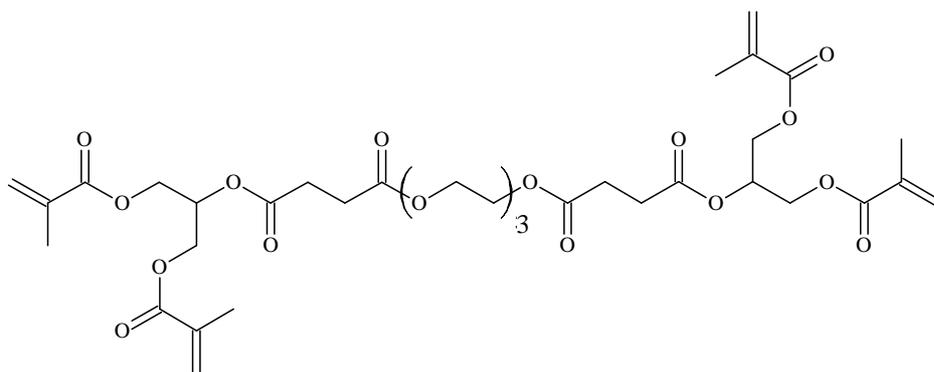
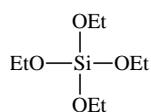
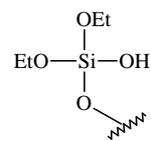
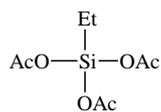
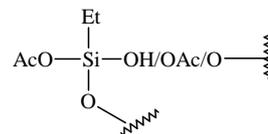
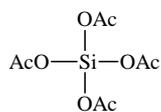
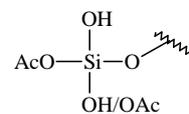
$M(\text{SV III})_{\text{ber.}} \approx 860 \text{ g/mol}$

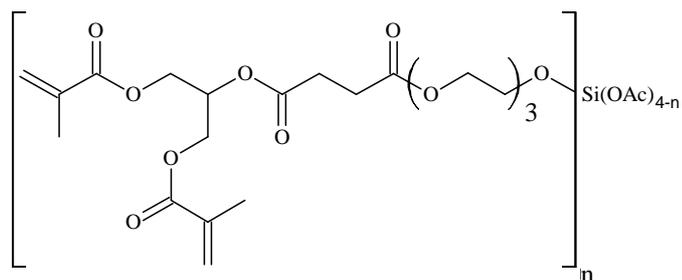
III.xviii Partielle Hydrolyse und Kondensation von Tetraacetoxysilan

500 mg (2,0 mmol, 1,0 Äquiv.) Tetraacetoxysilan wurden in 10 ml Ethylacetat gelöst und unter Rühren bei 30 °C mit 26 μl (1,4 mmol, 0,8 Äquiv.) Wasser versetzt, woraufhin die Lösung sofort trüb wurde. Aufgrund der Unlöslichkeit der entstandenen Verbindungen in organischen und anorganischen Lösemitteln konnte keine Analyse mittels NMR-Spektroskopie durchgeführt werden.

Die Reaktion wurde analog mit Aceton, THF und konzentrierter Essigsäure als Lösemittel durchgeführt, wobei immer unlösliche Verbindungen entstanden.

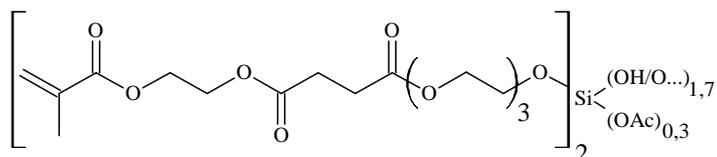
Anhang B – Strukturformelverzeichnis**MES****MES-Cl****TEG****MES-TEG****MES₂TEG****HEG****MES-HEG****MES₂HEG****GDM****SA**

**GDM-SA****GDM-SA-Cl****GDM-SA-TEG****GDMSA₂TEG****TEOS****pHK-TEOS****EtSi(OAc)₃****pHK-EtSi(OAc)₃****Si(OAc)₄****pHK-Si(OAc)₄**



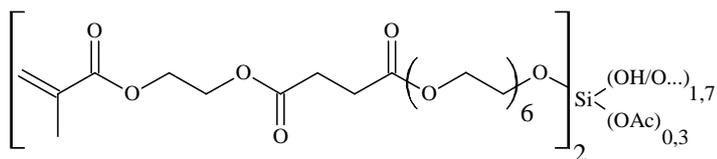
$n = 0, 1, 2, 3, 4$; im Mittel 2

GDMSATEG₂Si(OAc)₂



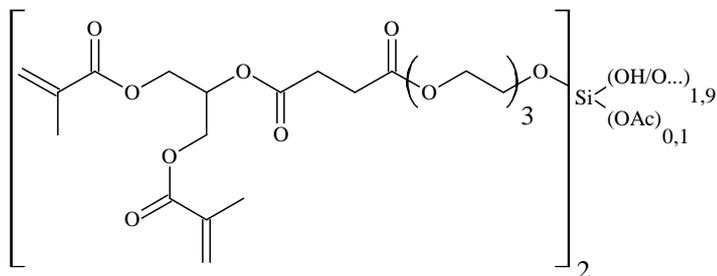
GM-Harz

am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$



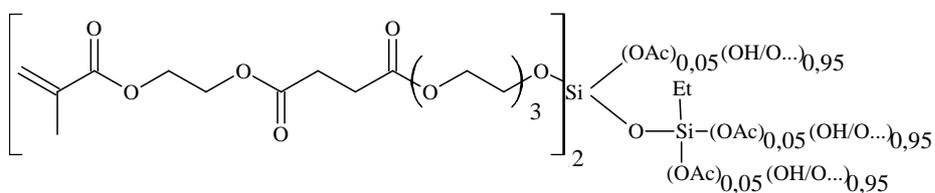
SV I-Harz

am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$



SV II-Harz

am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$



SV III-Harz

am Beispiel der Grundstruktur für $n = 2$

Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die Dissertation „Synthese und Charakterisierung partiell degradierbarer Hybridpolymere für biomedizinische Anwendungen“ selbstständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe.

Ich erkläre außerdem, dass diese Dissertation weder in gleicher oder anderer Form bereits in einem anderen Prüfungsverfahren vorgelegen hat.

Ich habe früher außer den mit dem Zulassungsgesuch urkundlich vorgelegten Graden keine weiteren akademischen Grade erworben oder zu erwerben versucht.

Würzburg, den _____

(Kerstin Obel)

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich die Gelegenheit nutzen mich herzlich bei allen zu bedanken, die mich während meiner Promotionszeit in vielfältiger Weise unterstützt und zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Gerhard Sextl dafür, dass ich die vorliegende Arbeit am Fraunhofer-Institut für Silicatforschung in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Chemische Technologie der Materialsynthese durchführen durfte.

Frau Dr. Ruth Houbertz danke ich für die Bereitstellung des interessanten und anspruchsvollen Promotionsthemas und das in mich gesetzte Vertrauen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Herrn Dr. Herbert Wolter und Herrn Dr. Somchith Nique für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit. Ich danke euch, dass ihr euch immer die Zeit für wissenschaftliche Diskussionen genommen habt, jederzeit ein offenes Ohr für mich hattet und mir die nötige Rückendeckung gegeben habt. Die vielen Anregungen, eure Übersicht, aber auch eure kritischen Anmerkungen habe ich stets als äußerst wertvoll empfunden!

Herrn Gerhard Domann gilt mein Dank dafür, dass er stets einen Weg gefunden hat, die nötigen finanziellen Mittel für diese Arbeit bereitzustellen sowie für die entspannte Stimmung und angenehme Arbeitsatmosphäre in der Gruppe unter seiner Leitung. Außerdem danke ich ihn für den zusätzlichen Blickwinkel, den er in einigen Diskussionen mit eingebracht hat.

Bei den beiden Arbeitsgruppen OE 440 und OE 450 möchte ich mich ebenfalls ganz herzlich für die angenehme Arbeitsatmosphäre bedanken sowie für die vielen kleinen und größeren Hilfestellungen, die ihr mir entgegen gebracht habt. Besonders hervorheben möchte ich dabei Somchith, Helma und Mona, die meine zahlreichen NMR-Proben gemessen haben und dafür stets bereit waren ihre eigene Arbeit zu unterbrechen. Somchith danke ich außerdem für die Hilfe bei der Interpretation der Spektren und seine Tipps zur Vermessung besonders verdünnter Proben. Florian und Jeanette danke ich für die Durchführung der mechanischen Messungen sowie die wertvollen Hinweise zur Auswertung der Daten. Bei Sönke bedanke ich mich für die TPA-Experimente, die Aufnahme der REM-Bilder sowie die Diskussionen zur Verbesserung der Strukturierungsergebnisse. Außerdem danke ich ihm für die Erläuterungen zum μ -Raman-Gerät und Hinweise zur Software des Geräts. Mein Dank gilt auch Helma, Somchith und Carola für die Durchführung der Viskositätsmessungen sowie Heidi für die Silanisierung der Deckgläser. Helma und Jeanette danke ich für die Einweisung zur

Herstellung der Prüfkörper und dafür, dass ich den Blaulichtstrahler immer ausleihen durfte. Außerdem möchte ich mich bei Heidi, Carola und Matthias für die vielen praktischen Tipps bedanken und dass sie immer das passende Gerät zur Hand hatten oder mir beim Improvisieren geholfen haben. Jonas danke ich für seine Unterstützung beim Laborumzug und bei der ein oder anderen Reparaturarbeit.

Bei den Mitarbeitern des Lehrstuhls für Tissue Engineering und Regenerative Medizin von Frau Prof. Dr. Heike Walles bedanke ich mich für die gute Kooperation. Besonders möchte ich Julia Hümmer danken, die entscheidende Vorarbeiten mit meinen Materialien geleistet hat sowie Gabriel Jurado und Sebastian Kammann, die weiterführende Experimente zur Evaluierung der Biokompatibilität durchgeführt haben. Außerdem bedanke ich mich für die Hilfe bei der Interpretation der Daten und dass ich die Licht- und Fluoreszenzmikroskop-Aufnahmen in dieser Arbeit verwenden darf.

Bastian Christ danke ich für den regen Austausch bezüglich der Degradations- und Biokompatibilitätsuntersuchungen, durch den einige Ideen entstanden.

Den Mitarbeiterinnen in den Sekretariaten, vor allem Sonja Herold, gilt mein Dank für die Unterstützung bei allen Anliegen in diesem Bereich und dass sie immer ein offenes Ohr und eine helfende Hand für mich hatten.

Meinem Bruder Florian danke ich für die schnelle und zuverlässige Versorgung mit Literatur über die Universität Mainz.

Bei allen, die diese Arbeit Korrektur gelesen haben, bedanke ich mich zunächst für die Zeit, die sie sich dafür genommen haben. Außerdem bin ich für ihre wertvollen Hinweise und kritischen Anmerkungen dankbar, die mir geholfen haben, die richtigen Worte und Formulierungen zu finden.

Meinen Bürokollegen Andi, Anne, Dani, Daniela, Henning, Jochen, Kerstin M., Matthias, Mona und Nicola danke ich für die angenehme Atmosphäre. Anne, Dani und Matthias danke ich außerdem für die wissenschaftlichen Diskussionen und Hilfestellungen, gerade in der Anfangszeit meiner Promotion und die unterhaltsamen Kaffeepausen. Bei Jochen und Henning bedanke ich mich für die Erläuterungen zur Fehlerrechnung. Der Mensagruppe möchte ich für die nötige Zerstreuung in den Mittagspausen und die nette Gesellschaft danken, ebenso wie Heidi, Carola und Sigrid für den oft lustigen Mittagskaffeeklatsch in der mensafreien Zeit.

Meinen Eltern danke ich ganz herzlich für ihre unschätzbare Unterstützung. Ihr habt mich nicht nur während meiner Promotionszeit in schwierigen Phasen immer wieder aufgebaut, mir Kraft gegeben und den Rücken gestärkt. Dafür, dass ihr immer da wart und an mich geglaubt habt, danke ich euch von ganzem Herzen.

Besonders danke ich auch Lukas, der stets an meiner Seite steht und für mich da ist, wenn ich ihn brauche. Du hast mich immer aufgefangen, wenn es mir schlecht ging und mir Mut zugesprochen, weiter zu machen. Ich danke dir auch dafür, dass du mir geholfen hast, abzuschalten und den Kopf frei zu bekommen, um wieder neue Kraft zu schöpfen. Für dein Verständnis, deine Geduld und die Sicherheit, die du mir gibst, bin ich dir unendlich dankbar.