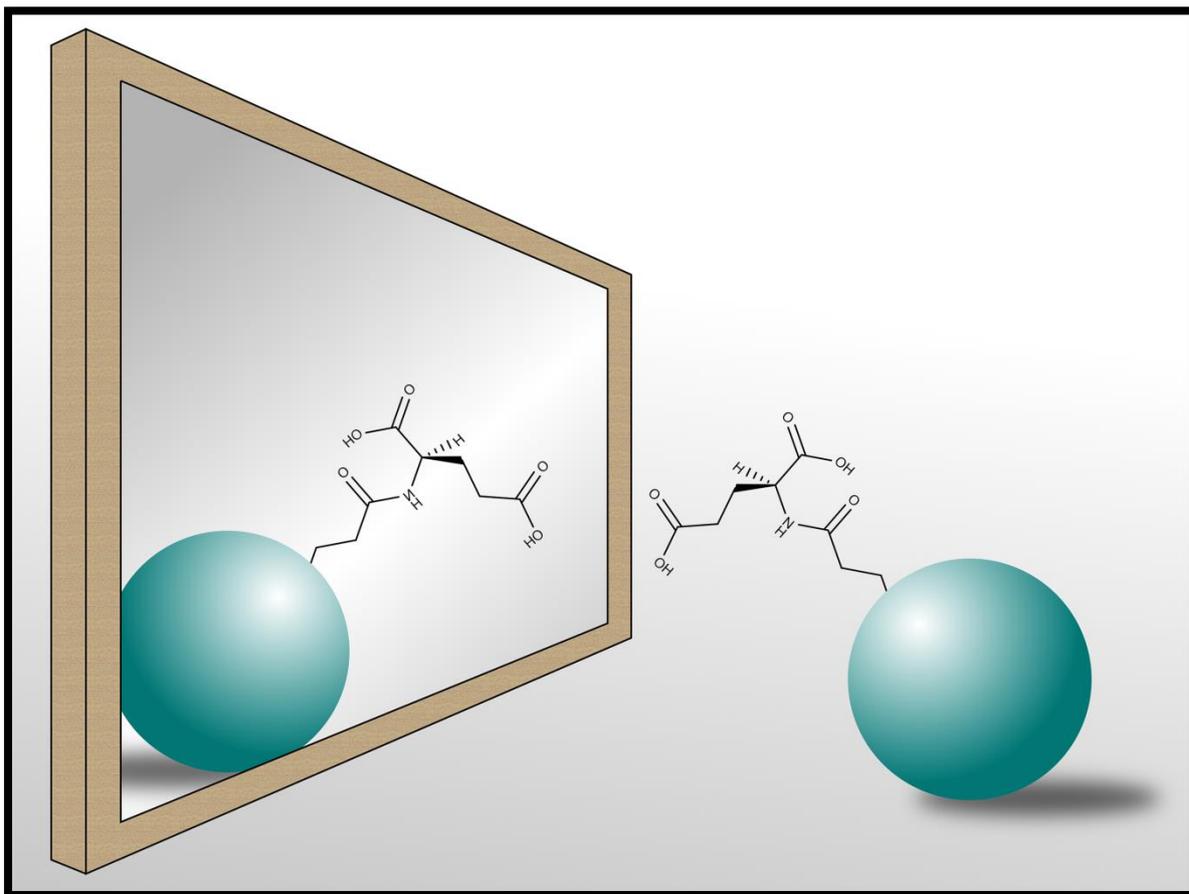


2015

Laura Preiss

Max-Planck-Institut für Polymerforschung

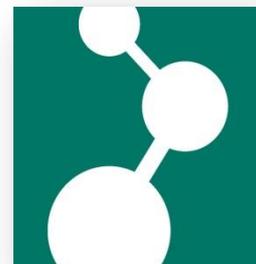


***CHIRALE NANOPARTIKEL UND IHRE  
ANWENDUNG IN  
KRISTALLISATIONSPROZESSEN***





Max-Planck-Institut für Polymerforschung



# **Chirale Nanopartikel und ihre Anwendung in Kristallisationsprozessen**

## **Dissertation**

zur Erlangung des Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“  
im Promotionsfach Chemie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
der Johannes Gutenberg-Universität

vorgelegt von  
Laura Preiss  
Geboren in Landau

Mainz 2015



JOHANNES GUTENBERG  
UNIVERSITÄT MAINZ



Tag der Prüfung:

Dekan:

1.Gutachter:

2.Gutachter



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Theoretische Grundlagen</b> .....	<b>15</b>
2.1	Chiralität .....	15
2.2	Tenside.....	21
2.2.1	Polymerisierbare Tenside.....	23
2.3	Kristallisation.....	26
2.3.1	Primäre Nukleation .....	28
2.3.1.1	Homogene Nukleation.....	28
2.3.1.2	Heterogene Nukleation.....	30
2.3.2	Sekundäre Nukleation.....	32
2.3.3	Kristallwachstum .....	33
2.3.4	Bevorzugte Kristallisation .....	35
2.3.5	Kristallisation mit „Tailor-made“-Additiven.....	36
<b>3</b>	<b>Methoden</b> .....	<b>38</b>
3.1	Synthetische Methoden.....	38
3.1.1	Miniemulsion .....	38
3.1.2	Festphasenpeptidsynthese .....	39
3.2	Charakterisierungsmethoden.....	44
3.2.1	Zirkulardichroismus (CD).....	44
3.2.2	Polarimetrie.....	48
3.2.3	Dynamische Lichtstreuung .....	49
3.2.4	Rasterelektronenmikroskopie (REM).....	51
3.2.5	Partikelladungsdetektion.....	51
3.2.6	Isotherme Titrationskalorimetrie .....	52
<b>4</b>	<b>Ergebnisse und Diskussion</b> .....	<b>55</b>
4.1	Partikel aus chiralem Polymer .....	55
4.2	Chiral funktionalisierte Partikel.....	73
4.2.1	Synthese von Undecanoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT1) und Undecenoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT2).....	74
4.2.2	Synthese von Methacrylamino-undecanoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT3).....	75
4.2.3	Herstellung der chiralen Nanopartikel mit den geschützten Tensiden .....	75
4.2.4	Entschützung der Tenside .....	80
4.2.5	Herstellung der chiralen Nanopartikel mit den entschützten Tensiden .....	83
4.2.6	Anwendung in der enantioselektiven Kristallisation .....	90
4.3	Peptid-funktionalisierte chirale Nanopartikel .....	94
4.3.1	Herstellung der chiralen Nanopartikel .....	95

4.3.2	Mineralisation von Calciumcarbonat.....	97
<b>5</b>	<b>Experimenteller Teil .....</b>	<b>101</b>
5.1	Verwendete Chemikalien .....	101
5.2	Monomere.....	102
5.3	Synthese der chiralen Nanopartikel .....	104
5.4	Synthese der Polymethylmethacrylat Nanopartikel .....	105
5.5	Trübungsmessungen .....	105
5.6	Chirale Tenside.....	106
5.6.1	Synthese von Undecanoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure und Undecenoyl- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure .....	106
5.6.2	Synthese von Methacryl-aminoundecansäure- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure .....	108
5.6.2.1	Methacryl-aminoundecansäure .....	108
5.6.2.2	Methacyloyl-aminoundecansäurechlorid .....	109
5.6.2.3	Methacryl-aminoundecansäure-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure .....	109
5.6.3	Herstellung der Nanopartikel.....	110
5.7	Entschützung der Tenside.....	111
5.7.1	Herstellung der Nanopartikel.....	113
5.8	Enantioselektive Kristallisationen .....	113
5.8.1	Durchführung.....	113
5.9	Peptidsynthese .....	114
5.9.1	Herstellung der chiralen peptidischen Nanopartikel .....	118
5.9.2	Kristallisation von Calciumcarbonat .....	118
5.10	Charakterisierung und Meßmethoden .....	119
5.10.1	Dynamische Lichtstreuung .....	119
5.10.2	Rasterelektronenmikroskopie .....	119
5.10.3	Zirkulardichroismus.....	119
5.10.4	Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie) .....	119
5.10.5	Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie .....	120
5.10.6	Isotherme-Titrationskalorimetrie (ITC).....	120
5.10.7	Zeta-Potential.....	120
5.10.8	$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Diffusion-Ordered NMR-Spectroscopy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY).....	120
5.10.9	Partikel Ladungsdetektion .....	120
5.10.10	ESI-Massenspektrometrie .....	121
5.10.11	Röntgendiffraktometrie.....	121
5.10.12	Konfokales Laser Rastermikroskop (CLSM) .....	121
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick .....</b>	<b>123</b>
<b>7</b>	<b>Referenzen .....</b>	<b>125</b>
<b>Anhang .....</b>		<b>130</b>
A.1	Tabellenverzeichnis .....	130

A.2	Abbildungsverzeichnis.....	131
A.3	Abkürzungsverzeichnis.....	134
	<b>Danksagung.....</b>	<b>137</b>
	<b>Veröffentlichungen.....</b>	<b>139</b>
	<b>Konferenzbeiträge.....</b>	<b>139</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>141</b>
	<b>Erklärung.....</b>	<b>143</b>

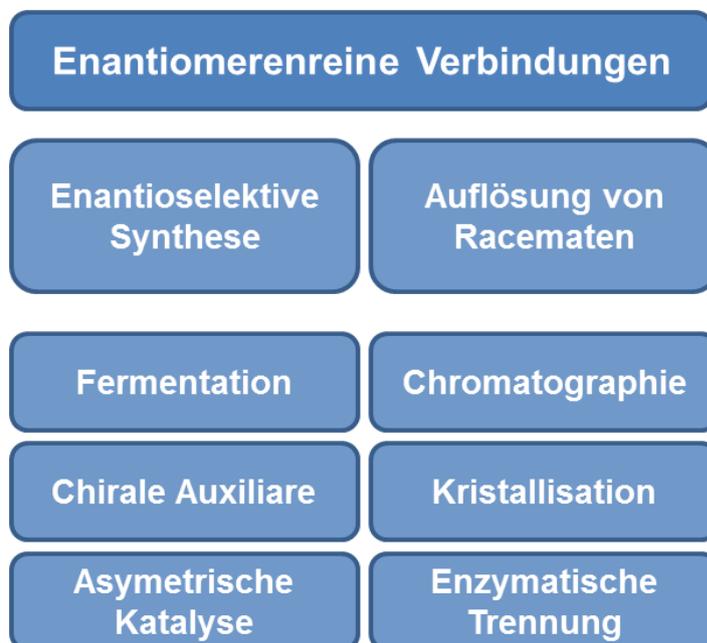


# 1 Einleitung

Die Chiralität spielt seit Jahren nicht nur in der Chemie eine große Rolle.<sup>[1]</sup> Im Jahre 1811 wurde die Chiralität und damit die optische Aktivität von François Arago entdeckt. Er beobachtete den Durchgang der Farben im Sonnenlicht entlang einer optischen Achse im Quarzkristall, der sich in einem gekreuzten Polarisator befand.<sup>[2]</sup> Darauf folgende Experimente von Jean-Baptiste Biot zeigten, dass die Farben durch die Rotation der Polarisations Ebene von linear polarisiertem Licht zustande kamen. Er stellte fest, dass einige Quarzkristalle die Schwingungsebene von linear polarisiertem Licht nach rechts und andere diese nach links drehen. Ebenso entdeckte er auch die optische Aktivität der Weinsäure, des Camphers und der Saccharose. Nach seiner Entdeckung von zirkular polarisiertem Licht im Jahre 1824 konnte Fresnel die optische Aktivität auf verschiedenen Brechungsindices für rechts- und linkszirkular polarisiertes Licht zurückführen, welche wiederum in linear polarisiertes Licht zerlegt werden können. Dies führte ihn zur Annahme, dass die optische Aktivität aus einer schraubenförmigen Anordnung der Moleküle im Medium resultiert und diese inverse Eigenschaften besitzt. Die vorangegangenen Arbeiten über die optische Aktivität führten Pasteur 1848 zur Trennung von Kristallen des Natriumammoniumtartrats.<sup>[3]</sup> Er fand heraus, dass zwei Arten von Kristallen im Salz der Weinsäure vorlagen. Er trennte beide Arten unter dem Mikroskop und stellte fest, dass sie sich wie Bild und Spiegelbild verhielten. Es wurde somit auch die erste Enantiomerentrennung durchgeführt. Beim Lösen in Wasser erkannte er, dass die spiegelbildlichen Kristalle die Ebene von linear polarisierten Lichts um den gleichen Betrag, aber in entgegengesetzte Richtung drehten. Vermischte er die beiden Kristalle, war die Lösung optisch inaktiv, eine sogenannte racemische Verbindung. Erst ein halbes Jahrhundert nach Pasteurs ersten Erkenntnissen, nachdem Duschinsky seine Arbeit über die Effizienz der Separation von Histidinmonohydrochlorid veröffentlichte, begann die Separation von Enantiomeren, das Interesse der Industrie zu wecken.<sup>[4]</sup>

Von immer größer werdender Bedeutung sind Verfahren mit denen man enantiomerenreine Verbindungen erhalten kann.<sup>[5, 6]</sup> Es bieten sich mehrere Möglichkeiten (Abbildung 1.1). Auf der einen Seite können die Verbindungen direkt, in so genannten enantioselektiven Synthesen hergestellt werden, während sie auf der anderen Seite durch Racematspaltung, wie chromatographischen Methoden,

Kristallisation und enzymatische Trennung, erhalten werden können.<sup>[7]</sup> Zur selektiven Synthesen gehört neben der Fermentation und Benutzung chiraler Auxiliaren auch die asymmetrische Katalyse. Fermentationsmethoden machen Gebrauch vom natürlichen Stoffwechsel der Mikroorganismen, um optisch reine Aminosäuren im großen Maßstab herzustellen.<sup>[8, 9, 10]</sup> Ein Beispiel hierfür wäre die Produktion von L-Lysin durch Fermentation der Zell-Linien des *Corynebacterium glutamicum*. Ein übliches Verfahren in der Verwendung von chiralen Auxiliaren ist die Umwandlung von Enantiomeren in Diastereomere, um sich die unterschiedliche Reaktivität zu Nutze zu machen.<sup>[11]</sup> Chirale Auxiliare bilden Addukte mit dem Ausgangstoff, welches die ungewünschte Seite der Trajektorie physikalisch blockiert. Ist das chirale Auxiliar enantiomerenrein, verläuft die Reaktion nicht äquivalent und die Reaktion kann zu unterschiedlichen Produkten führen. Um dies anzuwenden bedarf es einen Reaktionsschritt um das chirale Auxiliar beizufügen und einen um es zu entfernen, was die Ausbeute mindert und die Kosten steigert. Die Anwendung der asymmetrischen Katalyse zur Erhaltung enantiomerenreiner Verbindungen erfordert kleine Mengen chiraler Katalysatoren, welche die Reaktionen in eine gewünschte Richtung fördern und zu einer Bildung enantiomerenreiner Produkte führen.<sup>[12, 13, 14]</sup>



**Abbildung 1.1:** Mögliche Verfahren, um reine Enantiomere zu gewinnen.

Die herausragende Wichtigkeit der Trennung eines Racemats zeigt sich vor allem in der Pharmazie.<sup>[15, 16]</sup> Die Enantiomere besitzen unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften. Auch wenn ein Enantiomer toxisch ist, kann das andere heilende Wirkung haben. Trotz vieler Methoden, um racemische Gemische in die reinen Enantiomere aufzulösen, werden heute Methoden gesucht, die kostengünstiger sind, und auch existierende Methoden, die weiterentwickelt werden müssen. Eine wichtige, schon bestehende Praxis ist die sogenannte „bevorzugte Kristallisation“ (im engl. „preferential crystallization“), in der ein Enantiomer im Überschuss angereichert wird, welches dann kristallisiert.<sup>[17]</sup> Eine Bedingung hierfür ist es, dass die racemische Verbindung als Konglomerat, welche sich durch enantiomerenreine Kristalle der jeweiligen gleichen Molekül-Konfiguration im gleichen Verhältnis auszeichnen, kristallisiert. Nur 5 bis 10% aller racemischen Verbindungen können in dieser Form kristallisieren. Nicht nur Racemattrennungen sind durch Kristallisationstechniken verfügbar, sondern auch Reinigungsschritte für nicht-racemische Verbindungen, die durch selektive Synthese oder Chromatographie erhalten wurden. Verglichen mit der asymmetrischen Synthese oder Chromatographie wird die Kristallisation oft als „unzeitgemäß“ angesehen. Schaut man sich jedoch die Herstellungsverfahren vieler enantiomerenreiner Medikamente an, stellt man sehr schnell fest, dass viele heutzutage noch über die klassische Kristallisation hergestellt werden. Im Prinzip ist Pasteurs Technik des Trennens von Kristallen der Enantiomere noch heute eine angewandte Technik, um racemische Verbindungen, die in Form von Konglomeraten kristallisieren, zu trennen. Beispiele für chirale Medikamente die heutzutage industriell über bevorzugte Kristallisation hergestellt werden, sind Breitbandantibiotika wie Chloramphenicol und  $\beta$ -Lactame.<sup>[18]</sup>

Die ersten Additive, die in der bevorzugten Kristallisation eingesetzt wurden, waren maßgeschneiderte Verbindungen („tailor-made additives“) von Lahav und Leiserowitz.<sup>[19, 20]</sup> Einen sehr wichtigen Beitrag zur bevorzugten Kristallisation hat Seidel-Morgensterns Forschungsgruppe geliefert, die sich mit mehreren Konglomerat-Systemen beschäftigt und erfolgreich getrennt hat.<sup>[21, 22, 23]</sup> Mit der Trennung von *rac*-Threonin mit Verunreinigungen von L-Threonin beschäftigte sich die Gruppe von Matsuoka.<sup>[24]</sup> Auch Methionin konnte über bevorzugte Kristallisation getrennt werden.<sup>[25, 26]</sup> Die Trennung von *rac*-Alanin durch funktionalisiertes Graphenoxid wurde von der Gruppe um Yang untersucht.<sup>[27, 28]</sup> Diese setzten auch zum ersten Mal chirale Hybridpartikel aus Polyacetylen und Silica in der enantioselektiven Kristallisation ein.<sup>[29, 30, 31]</sup> Unsere

Kooperationspartner aus Israel, die Gruppe Mastai, zeigten erste Erfolge mit chiralen Mikropartikeln als Additive für die bevorzugte Kristallisation.<sup>[32, 33]</sup> Die Mikropartikel zeichnen sich durch eine relativ kleine Oberfläche und eine Chiralität ihrer Oberfläche aus. Die vielversprechenden neuen Resultate mit chiralen Mikropartikeln waren die Motivation, die Oberfläche von Partikel noch weiter zu erhöhen und die Erkenntnisse in den Nanometerbereich auszuweiten. Die Chiralität von Nanopartikeln ist ein neues spannendes Gebiet, welches physikalische und chemische Oberflächenforschung vereint.

Das Ziel dieser Arbeit war es somit, chirale Nanopartikel, basierend auf Aminosäuren herzustellen und diese in der enantioselektiven Kristallisation einzusetzen. Zum einen wurden über eine Schotten-Baumann-Reaktion hergestellte chirale Monomere in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt und somit chirale Nanopartikel erhalten (Kapitel 4.1). Zum anderen wurden chiral funktionalisierte Partikel auf der Basis von drei unterschiedlichen chiralen Tensiden hergestellt, wobei ein Tensid polymerisierbare Eigenschaften besitzt und somit kovalent an den Partikel gebunden werden konnte (Kapitel 4.2). Mit allen Partikeln wurde der Einfluss in der enantioselektiven Kristallisation von *rac*-Asparagin getestet. Des Weiteren wurden chirale Nanopartikel auf der Grundlage von Peptiden synthetisiert und diese in der Mineralisation von Calciumcarbonat eingesetzt (Kapitel 4.3).

## 2 Theoretische Grundlagen

### 2.1 Chiralität

Aminosäuren und Aminosäurederivate sind chiral, was bedeutet, dass sie mit ihrem Spiegelbild nicht zur Deckung gebracht werden können. Bild und Spiegelbild werden dabei als Enantiomere bezeichnet. In der Natur und auch in unserem Alltag gibt es viele Gegenstände, die sich wie ein Enantiomerenpaar verhalten, wie zum Beispiel die rechte und die linke Hand oder rechts- oder linksgewundene Schneckenhäuser. Enantiomere haben dieselben physikalischen und chemischen Eigenschaften und unterscheiden sich lediglich in der Drehung der Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht. Aufgrund der chemisch und physikalisch gleichen Eigenschaften können sie nicht durch einfache chemische Verfahren wie Umkristallisation oder Destillation getrennt werden.<sup>[34]</sup>

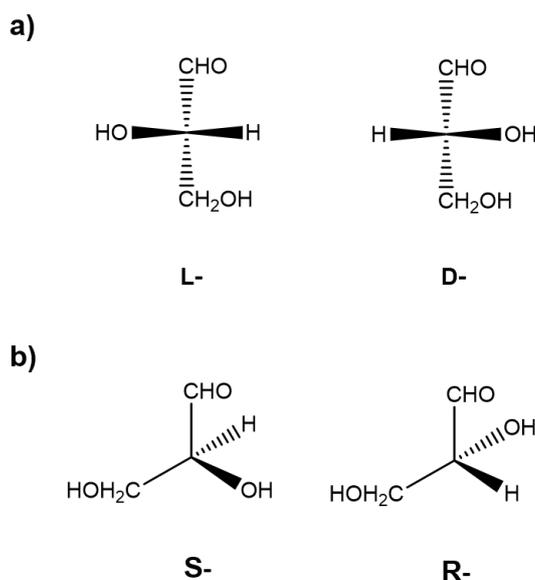
Zum Beschreiben der Molekülstruktur von Enantiomeren gibt es verschiedene Möglichkeiten. Die älteste Methode ist hierbei die Bestimmung der absoluten Konfiguration. Bei der Untersuchung von Glyceraldehyd postulierte Emil Fischer, dass das Enantiomer, welches linear polarisiertes Licht<sup>1</sup> nach rechts dreht, eine Struktur aufweist, die als D-(+)-Glyceraldehyd bezeichnet wurde.<sup>[35]</sup> Dieser Zucker wurde somit als Referenzverbindung für chirale Moleküle festgelegt. Das Kapitälchen D leitet sich hierbei von dem lateinischen Wort *dexter* (rechts) ab. Entsprechend wurde das linksdrehende Enantiomer als L-(-)-Glyceraldehyd von *laevulus* (links) bezeichnet. Ohne die räumliche Anordnung der Hydroxygruppen am Glyceraldehyd zu kennen, wurde diese Annahme vorausgesetzt.

Die Bezeichnungen L und D werden heute meist nur noch für Aminosäuren und Zucker verwendet. Der Drehwert des polarisierten Lichts wird mit dem Vorzeichen + oder – angegeben. Erst 50 Jahre später gelang es anhand der Röntgenstrukturanalyse die absolute Konfiguration zu ermitteln. Dabei wurde festgestellt, dass die willkürlich angenommene

---

<sup>1</sup> Die Eigenschaft, die Polarisationssebene von linear polarisiertem Licht zu drehen, wird auch als optische Aktivität bezeichnet.

Konfiguration der tatsächlichen entsprach. Um Enantiomere eindeutig zu bezeichnen, eignet sich die CIP-Konvention (nach Cahn, Ingold und Prelog) oder das *R/S*-System. Mit Hilfe von Sequenzregeln können den Substituenten am chiralen Kohlenstoffatom Prioritäten zugeordnet werden. Der Substituent mit niedrigster Priorität steht dabei nach hinten. Dreht man nun vom Substituent mit höchster Priorität zu dem mit niedrigster Priorität, ergibt sich eine *R*-Konfiguration für das Molekül. Gegen den Uhrzeigersinn ist es *S* konfiguriert (Abbildung 2.1).



**Abbildung 2.1:** a) Fischer-Projektion und b) CIP-Projektion des Glycerinaldehyds.

Ein äquimolares Gemisch von Enantiomeren gleicher Konstitution wird als racemisches Gemisch bezeichnet und kann linear polarisiertes Licht nicht drehen, was bedeutet, dass es optisch inaktiv sind.<sup>[36]</sup>

Ein indirektes Maß für die Enantiomerenreinheit einer Verbindung ist der Enantiomerenüberschuss (*e.e.*: *enantiomeric excess*):

$$\% e. e. = \frac{|[E_1] - [E_2]|}{[E_1] + [E_2]} \cdot 100 \quad (2.1)$$

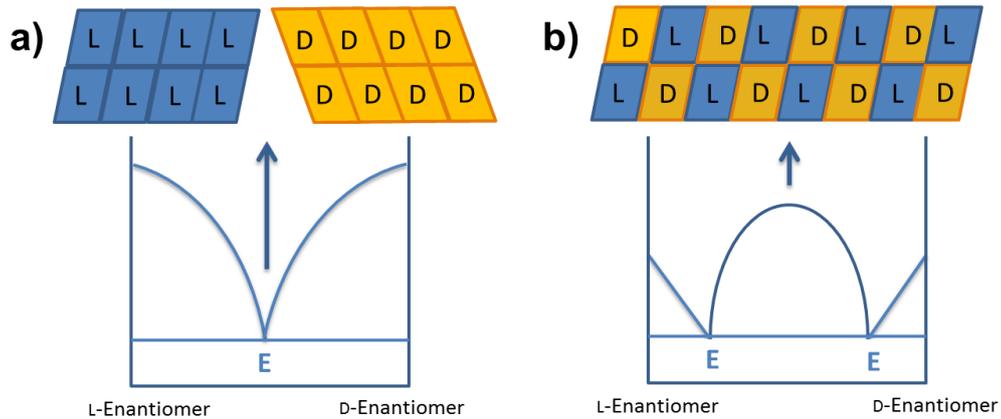
Dabei sind  $[E_1]$  und  $[E_2]$  die Massen der entsprechenden Enantiomere. Im Idealfall ist der Enantiomerenüberschuss identisch mit der optischen Reinheit. Von optischer Reinheit kann jedoch nur gesprochen werden, wenn die Bestimmung über eine Drehwertmessung, der sogenannten Polarimetrie, erfolgt:

$$\text{optische Reinheit \%} = \frac{[\alpha]}{[\alpha_{\text{max}}]} 100 \quad (2.2)$$

Kristallisiert ein racemisches Gemisch aus der Lösung, so kann es in Form eines Racemates, eines Konglomerates oder eines Pseudoracemates kristallisieren. Jaques et al gaben an, dass nur unter 10% aller racemischen Gemische als Konglomerat kristallisieren.<sup>[17]</sup> Seit 1979 wurden nur 250 Fälle dokumentiert. Dies zeigt, dass homochirale Wechselwirkungen in Bezug auf die Bildung racemischer Gemische schwächer sind als heterochirale Wechselwirkungen. Die Wechselwirkungen können alle mit einem Phasendiagramm erklärt werden. 1899 charakterisierte Roozeboom diese drei grundlegenden Typen von racemischen Gemischen anhand der Phasenregel.<sup>[37]</sup> Kristallisiert ein System bestehend aus einer oder mehreren Substanzen, stellt es ein heterogenes System dar. Nach einer bestimmten Zeit und bestimmten Bedingungen, wie Druck und Temperatur, erreicht das System ein Gleichgewicht. Jeder Teil dieses Systems ist homogen, mechanisch separierbar und wird als Phase bezeichnet. Das Verhältnis zwischen der Anzahl der Phasen und der Anzahl der einzelnen Komponenten wird als Phasenregel bezeichnet. Besteht ein System aus zwei Komponenten C mit den Phasen  $\phi$ , ergibt sich die Zahl der Freiheitsgrade zu:

$$\nu = C - \phi + 1 \quad (2.3)$$

Konglomerate sind 1:1-Mischungen aus separaten Kristallen der reinen Enantiomere. Eine Elementarzelle besteht demnach nur entweder aus dem L- oder dem D-Enantiomer. Konglomerate besitzen nur einen eutektischen Punkt. Racemate zeichnen sich durch Kristalle aus, in denen beide Enantiomere in der Elementarzelle nebeneinander existieren. Sie besitzen zwei eutektische Punkte (Abbildung 2.2)



**Abbildung 2.2:** Binäre Phasendiagramme von a) Konglomerat und b) Racemat. E steht hierbei für eutektischen Punkt.

Um die Stabilität von Racematen thermodynamisch zu erklären, wird die freie Bildungsenergie  $\Delta G^\phi$  betrachtet, welche mit der Reaktion zwischen den D- und L-Kristallen zusammenhängt und direkt zur racemischen Verbindung führt:



Die Änderung der freien Bildungsenergie  $\Delta G^\phi$  ist nahezu negativ und liegt in der Größenordnung von  $-0,2$  bis  $-1$  kcal/mol. Die freie Bildungsenergie kann auch als Funktion der Änderung der Enthalpie  $\Delta H^\phi$  und der Entropie  $\Delta S^\phi$  ausgedrückt werden:

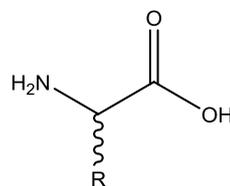
$$\Delta G^\phi = \Delta H^\phi - T\Delta S^\phi \quad (2.5)$$

Nimmt man die Mischung zweier Enantiomeren im festen Zustand als ideal an, ist  $\Delta G^\phi$  gleich null und die Entropie  $\Delta S = -R(x_D \ln x_D + x_L \ln x_L)$ . Für ein Racemat mit  $x_D = x_L = 0,5$  gilt:  $\Delta S = R \ln 2$ . Die Kristallisation von Konglomeraten ist eine spontane Separation. Die Trennung von Enantiomeren allein ist verantwortlich für eine Abnahme der Bildungsenergie von  $R \ln 2$ , was zu einer Erhöhung der freien Bildungsenergie um  $RT \ln 2$

= 0,4 kcal/mol bei Raumtemperatur führt. Dies bedeutet, dass Konglomerate relativ zu Racematen am Anfang der Kristallisation einen Nachteil der Bindungsenergie von 0,4 kcal/mol besitzen.

Eine weitere Erklärung der größeren Stabilität des Racemats gegenüber einem Konglomerat ist die Symmetrie. Auf der Grundlage von statistischen Daten kann gefolgert werden, dass in den meisten Fällen, D- und L-Moleküle in einem Kristallgitter eines Racemats über ein Symmetriezentrum paarweise vorliegen. Da dieses Symmetrieelement mit einer dichtesten Kugelpackung verträglich ist, trägt dieser Faktor zur höheren Stabilität des Konglomerates bei.<sup>[17]</sup>

Auch Aminosäuren können als Konglomerat kristallisieren. Diese sind Carbonsäuren mit einer Aminofunktion (Abbildung 2.3). Die gebräuchlichsten 20 Aminosäuren sind aufgrund ihrer primären, vicinalen Aminogruppe am  $\alpha$ -C-Atom als  $\alpha$ -Aminosäuren bekannt. Die Bezeichnung Aminosäure wird bedeutungsgleich für die proteinogenen Aminosäuren verwendet. Sie sind neben Nukleinsäuren die Grundbausteine des Lebens und unterscheiden sich anhand ihrer Seitenreste R, welche sich in ihrer Struktur, Größe, Ladung und Löslichkeit differenzieren.<sup>[38]</sup>

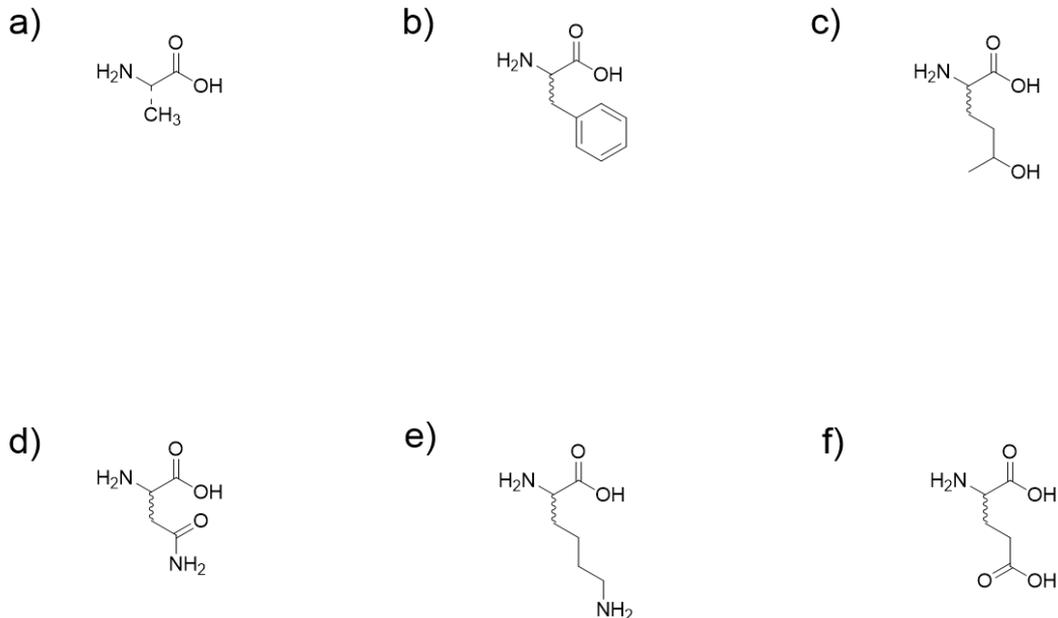


**Abbildung 2.3:** Schematischer Aufbau einer Aminosäure mit R als Seitenkette.

Basierend auf diesen Eigenschaften werden Aminosäuren in fünf Klassen eingeteilt:

1. Die Seitenkette R ist eine unpolare, aliphatische Gruppe wie z.B. bei Alanin.
2. Die Seitengruppe ist eine aromatische Gruppe, wie z.B. bei Phenylalanin.
3. Die Seitenkette R ist eine ungeladene polare Gruppe, wie z.B. bei Threonin und Asparagin.
4. Die Seitenkette R ist eine positiv geladene Gruppe, wie z.B. bei Lysin.
5. Die Seitenkette ist eine negativ geladenen Gruppe, wie z.B. bei Glutaminsäure.

Abbildung 2.4 zeigt einen Auszug aus den verschiedenen Klassen, um die Klassifizierung verständlicher zu machen. Mit Ausnahme von Lysin wurden alle hier gezeigten Aminosäuren in dieser Arbeit verwendet.



**Abbildung 2.4:** Auszug aus einem Überblick der Aminosäuren, zur näheren Erläuterung des Klassifizierungsschema mit a) Alanin, b) Phenylalanin, c) Threonin, d) Asparagin, e) Lysin und f) Glutaminsäure.

Abgesehen von Glycin zeigen alle Aminosäuren optische Aktivität. Sie drehen die Ebene von linear polarisiertem Licht entweder nach rechts (+) oder nach links (-). Des Weiteren existieren von allen Aminosäuren, mit Ausnahme von Glycin, zwei Enantiomere. Die Stereoisomere einer Aminosäure besitzen identische Eigenschaften und reagieren bis auf zwei Ausnahmen chemisch gleich:

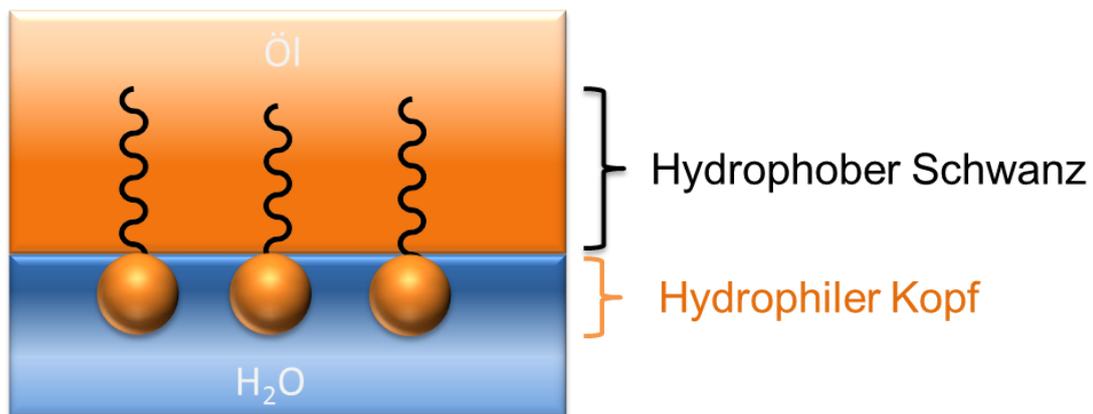
1. Sie drehen die Ebene von polarisiertem Licht zwar in entgegengesetzter Richtung, jedoch um den gleichen Betrag.
2. Sie reagieren ungleich schnell mit asymmetrischen Substanzen.

Zwei bis zu 1000 verknüpfte Aminosäuren bezeichnet man als Peptide. Die Aminosäuren sind hierbei kovalent über eine Peptidbindung gebunden. Auf die Herstellung von Peptiden wird in Kapitel 3.1.2 näher eingegangen.

## 2.2 Tenside

Tenside spielen eine sehr wichtige Rolle in vielen Prozessen der chemischen Industrie, wie zum Beispiel in Motorenölen in der Automobilindustrie und in verschiedenen Pharmaka. Die wichtigste und größte Anwendung finden sie in der Lebensmittel-<sup>[39, 40]</sup> und Kosmetikindustrie.<sup>[41, 42, 43]</sup> In den letzten Jahren ist ein immer größer werdendes Interesse an Tensiden im Bereich der Biotechnologie<sup>[44, 45]</sup>, Mikroelektronik<sup>[46]</sup> und der Virenforschung<sup>[47, 48]</sup> zu beobachten.

Von einem Tensid spricht man, wenn eine Substanz die Fähigkeit besitzt, die Grenzflächenspannung zwischen zwei Phasen zu senken. Unter Grenzfläche versteht man eine Grenze zwischen zwei sich nicht mischbaren Phasen. Die Grenzflächenenergie ist die minimalste Arbeit die verrichtet werden muss, um eben diese Grenzfläche zu bilden. Der Grund dieses Verhaltens ist die amphile Struktur von Tensiden. Dies bedeutet, dass das Tensid einen hydrophilen Kopf und einen hydrophoben Schwanz besitzt (Abbildung 2.5).



**Abbildung 2.5:** Schematische Darstellung eines Tensids mit hydrophiler Kopfgruppe und hydrophoben Schwanz.

In den meisten Fällen ist der hydrophobe Teil eine aliphatische Kette bestehend aus zehn bis 20 C-Atomen. Wird nun ein Tensid in einem Lösemittel wie Wasser gelöst, wird die Struktur von Wasser, durch Aufbrechen der Wasserstoffbrückenbindungen gestört und somit die Freie Energie erhöht. Dadurch wird ein Teil der Tensidmoleküle zur Grenzfläche gedrängt. Die Oberfläche des Wassers ist somit mit einer Schicht aus Tensidmolekülen bedeckt, wobei sich die hydrophoben Schwanzgruppen vorwiegend zur

Luft/Öl ausrichten. Die amphile Struktur begründet hierbei nicht nur die Erniedrigung der Grenzflächenspannung von Wasser, sondern auch die Ausrichtung der Moleküle an der Oberfläche. Ein einziges Tensidmolekül in wässriger Lösung strebt somit aufgrund der Abstoßung des hydrophoben Teils in wässriger Lösung an die Oberfläche. Weitere Tensidmoleküle schließen sich dem an. Ist die Oberfläche schon von Tensidmolekülen besetzt, so bilden sich Mizellen aus.

Tenside können allgemein entsprechend der hydrophilen Kopfgruppe eingeteilt werden: *Anionische Tenside* sind Tenside, deren hydrophiler Kopf eine negative Ladung trägt. Das wohl bekannteste Beispiel in der Kolloidchemie ist Natriumdodecylsulfat (SDS), welches vor allem in Handspülmitteln und flüssigen Waschmitteln eingesetzt wird. *Kationische Tenside* enthalten hydrophile Kopfgruppen mit einer positiven Ladung. Bei *zwitterionischen Tensiden* enthält der hydrophile Kopf eine positive und eine negative Ladung. Ein bekanntes Beispiel hierfür sind Betaine. Eine weitere Gruppe sind die *nicht-ionischen Tenside*, welche an ihrer Kopfgruppe keine Ladung aufweisen und meist auf Oligoethylenglykolen oder auch auf Glykosiden beruhen.

Um eine Aussage treffen zu können, welches Tensid verschiedene Zweiphasensystem stabilisieren kann, muss das Verhältnis von hydrophilen Kopfgruppen zu hydrophilen Schwanzgruppen bestimmt werden. Eine oft genutzte Methode ist der sogenannte HLB-Wert (HLB: *hydrophile-lipophile balance*). Griffin entwickelte eine empirische Formel, die im Zusammenhang mit dem Gleichgewicht zwischen dem hydrophilen und hydrophoben Teil des Tensides steht.<sup>[49]</sup> Die Normierung erfolgte willkürlich mit einem Maximalwert von 20:

$$\text{HLB} = 20 (1 - M_l/M_g) \quad (2.6)$$

$M_l$  ist hierbei die Molmasse des lipophilen, also dem hydrophoben Anteil, wobei  $M_g$  der Gesamtmolmasse entspricht. Mit Formel (2.6) können die HLB-Werte für nicht-ionische Tenside berechnet werden. Tabelle 2.1 fasst die HLB-Werte zur Einteilung der Tenside und ihrer Anwendung zusammen.

**Tabelle 2.1:** HLB-Werte von Tensiden und ihre möglichen Anwendungen.

HLB-Wert	Verwendungszweck
1,5 – 3	Antischaummittel
3 - 8	W/O-Emulsion
7 - 9	Netzmittel
8 - 18	O/W-Emulsion
13 - 15	Waschaktive Substanz
12 - 18	Lösungsvermittler für wässrige Systeme

Nach Davies lassen sich die HLB-Werte mit Formel (2.7) von ionischen Tensiden berechnen:<sup>[50]</sup>

$$HLB = 7 + m H_h - n H_l \quad (2.7)$$

Dabei ist  $m$  die Anzahl der hydrophilen Gruppen,  $n$  die Anzahl der lipophoben Gruppen,  $H_h$  der Wert der hydrophilen Gruppe und  $H_l$  der Wert der lipophilen Gruppe (empirische Werte). Die HLB-Werte, die man nach Davies erhalten kann, können größer als 20 (Maximalwert nach Griffin) sein.

### 2.2.1 Polymerisierbare Tenside

Ein großes Interesse gilt den polymerisierbaren Tensiden, auch Surfmerer genannt. Dieser Begriff stammt aus dem Englischen und ist ein Acronym von *surface-active monomer*. Vor allem in der Miniemulsionspolymerisation bringt der Einsatz von polymerisierbaren Tensiden, die kovalent an die Partikeloberfläche gebunden sein können, eine Reihe von Vorteilen wie z.B die Verbesserung der Latex Stabilität.<sup>[51]</sup> Vergleicht man hierbei die Bindung des Tensids in einer Emulsion mit konventionellen Tensiden, wird klar, dass diese nur auf der Partikeloberfläche adsorbiert sind und bei verschiedenen Reaktionsbedingungen wieder desorbieren können, was zu einem Stabilitätsverlust der Emulsion führen kann

Wird ein polymerisierbares Tensid als Comonomer in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt, stellt sich die Frage der Strukturkontrolle. Zudem ist zu klären, wie man die Reaktivität steuern kann, damit die Bindung auf der Partikeloberfläche optimiert wird und

die Emulsion stabil bleibt. Die Einbaurrate hängt von den im nun Folgenden aufgeführten Parametern ab:

1. Die Position der polymerisierbaren Gruppe: Liegt diese am Ende des hydrophoben Schwanzes, am Ende des hydrophilen Kopfes oder in deren Mitte. Es scheint offensichtlich, dass die polymerisierbare Gruppe am Ende der hydrophoben Kette liegen sollte, da die hydrophobe Gruppe vorzugsweise absorbiert wird. Die meisten polymerisierbaren Tenside sind auf diese Weise aufgebaut<sup>[52, 53]</sup>, jedoch lassen sich auch Surfmere finden, bei denen sich die polymerisierbare Einheit am lipophilen Kopf<sup>[54]</sup> oder auch in der Mitte befindet.<sup>[55]</sup> Eine direkte Studie dazu wurde jedoch erst 1993 angefertigt.<sup>[56]</sup> Ein weiterer Beleg dazu lieferten Sherrington und dessen Mitarbeiter.<sup>[57]</sup> Alkylethoxylate wurden mit Acryl-Derivaten, welche durch Veresterung der Alkoholgruppe am Ende der Polyethylensequenz erhalten wurde, verglichen.
2. Der HLB-Wert: Dieser trifft zum einen, eine Aussage über die Stabilität von Emulsionen und vermittelt Informationen über die Verteilung des Tensides in der wässrigen und organischen Phase. Generell sollte das Tensid in der wässrigen Phase löslicher als in der organischen Phase sein.
3. Die relative Reaktivität der polymerisierbaren Gruppe im Vergleich zur Reaktivität des Monomers: Dazu kann das  $Q$ - $e$ -Schema nach Alfred und Price zu Rate gezogen werden.<sup>[58]</sup> Dieses erlaubt, die auf experimenteller Basis ermittelten Werte der Copolymerisationsparameter unbekannter Monomerpaare abzuschätzen und so die Copolymerisationsfähigkeit qualitativ zu beurteilen. Jedem Monomer wird dabei eine Polarität ( $E$ -Wert) und eine Resonanz ( $Q$ -Wert) zugeordnet. Das Monomer Styrol dient als Bezugssubstanz (mit  $Q = 1,0$  und  $e = 0,8$ ). Schon kleine Modifizierungen können in der Reaktivität der Tenside einen bedeutenden Einfluss ausüben. So zeigten Goebel und Stahler, dass in der Emulsionspolymerisation von Styrol Fumerat-Tensiden am Anfang des Prozesses und Maleat-basierte Tenside vorzugsweise am Ende polymerisieren.<sup>[59]</sup>

1958 publizierte Freedman et al. die erste Synthese von Vinyl-Monomeren, welche auch als Tenside genutzt wurden.<sup>[60]</sup> Seit dieser Zeit genießen polymerisierbare Tenside ein großes Interesse in allen möglichen Bereichen. Die frühen Arbeiten von Greene et al. zeigen ebenfalls das größer werdende Interesse auf diesem Gebiet. Diese nutzten

Natriumacrylamidostereat als polymerisierbares Tensid und copolymerisierten dieses mit Styrol und Butadien.<sup>[55]</sup> Nur kleine Mengen an Tensid wurden beigelegt, so dass das Tensid hauptsächlich auf den Partikeln absorbiert ist.<sup>[61]</sup> Das von Tsaur entwickelte Surfmer war das erste Surfmer, welches eine endständige polymerisierbare Gruppe besaß und erfolgreich mit Styrol polymerisiert werden konnte. Die polymerisierbare Einheit befindet sich in der Mitte des hydrophoben Schwanzes, da sie durch Additionsreaktion an die Ölsäure gebunden wurde. Ein polymerisierbares Tensid mit polymerisierbarer Gruppe am Ende wurde von Chen et al. publiziert.<sup>[62]</sup> Die kritische Mizellbildungskonzentration (CMC) der Surfmer wurde bestimmt und es wurde versucht, die Surfmer in der Emulsionspolymerisation von Styrol einzusetzen. Eine umfassende Arbeit über polymerisierbare Tenside wurde von El-Aasser und seiner Arbeitsgruppe vorgestellt.<sup>[63, 64]</sup> Sie verglichen das kommerziell erhältliche polymerisierbare Tensid Natriumalkylallylsulfosuccinat (SAAS) mit dem nicht-polymerisierbaren Analogon (H-SAAS) und fanden heraus, dass das polymerisierbare Tensid als Transfereagenz wirkt, während das Analogon keinerlei Transfer-Vermögen zeigt. Die Größe der Partikel steigt dabei mit wachsender Initiatorkonzentration. In Anwesenheit von H-SAAS hat der Initiator dagegen keinen Einfluss auf die Größe der Partikel. Auf dem Gebiet der nicht-ionischen Tenside wurde wegweisende Arbeit von der Gruppe um Ottewill geleistet.<sup>[65, 66, 67]</sup> Diese nutzte ein Polyethylenglycol-basiertes Methacryl-Macromonomer, welches auch heute kommerziell verfügbar ist. Dieses reaktive Tensid soll ein nicht-reaktives Tensid auf der Oberfläche der Partikel ersetzen.

### **Tenside basierend auf Aminosäuren**

Tenside aus erneuerbaren Materialien sind heutzutage die bevorzugte Wahl in der Lebensmittel-, pharmazeutischen und kosmetischen Industrie.<sup>[68]</sup> Sie zeigen eine geringe Toxizität und sind bioabbaubar.<sup>[69, 70]</sup> Die Praxis, Aminosäuren zur Herstellung von Tensiden einzusetzen, reicht bis in die 30er Jahre zurück.<sup>[71]</sup> Anfangs wurden sie als Konservierungsstoffe für medizinische und kosmetische Materialien benutzt. Mittlerweile weiß man, dass sie gegen verschieden Bakterien und Viren aktiv sind.<sup>[72]</sup> Die Kombination von polaren Aminosäuren oder auch Peptiden und einer nicht-polaren Alkylkette kann Moleküle mit einer hohen Oberflächenaktivität hervorbringen. Die Alkylketten können in Länge, Struktur und Anzahl variieren. Daraus kann eine große Anzahl an verschiedenen Tensiden mit unterschiedlichen physiochemischen und

biologischen Eigenschaften entstehen.<sup>[73, 74]</sup> Kationische, anionische und zwitterionische Tenside können abhängig von der funktionellen Gruppen der Aminosäuren erhalten werden. Weitere Modifizierungen dieser Gruppen erlauben eine genaue Einstellung der Eigenschaften, wodurch die Tenside in einem breit gefächerten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können. Eine weitere interessante Klasse der Aminosäure basierten Tenside stellen die Zwillings („Gemini“-Tenside dar.<sup>[75]</sup> Diese bestehen aus zwei hydrophoben Ketten und zwei hydrophilen Köpfen, welche über einen Zwischenteil (Spacer) miteinander verbunden sind. Eine breit gefächerte Auswahl an Gemini-Tensiden wurde in den letzten Jahren durch Änderung der Länge des hydrophoben Schwanzes oder der Art des hydrophilen Kopfes synthetisiert. Des Weiteren lässt sich auch die Länge und Beweglichkeit des Zwischenstücks variieren.<sup>[76]</sup>

Die ersten auf Aminosäuren basierten Tenside wurden 1989 von Dobashi et al. entwickelt.<sup>[77, 78]</sup> Die Tenside beruhen auf Dodecanoyl-Aminosäuren und wurden für die Mizellare elektrokinetische Chromatographie (MEKC) mit dem Ziel hergestellt, enantiomere Verbindungen zu trennen.<sup>[79]</sup> Ebenso wurde von Foley in der MEKC das synthetisierte Tensid Dodeoxycarbonylvalin angewendet.<sup>[80]</sup> Nicht nur reine Tenside wurden synthetisiert, sondern auch polymerisierbare Tenside. Shamsi et al. stellten über Mikroemulsion chirale Mizellen aus Undecenoyl-Valin her und setzen die Tenside und polymerisierbaren Tenside ebenfalls in der MEKC ein.<sup>[14, 81, 82]</sup> Eine weitere Anwendung der Aminosäure-basierten Tenside ist die Herstellung von chiralem mesoporösen Siliziumdioxid.<sup>[83, 84]</sup> Die Möglichkeit, chirale Tenside in der Miniemulsionspolymerisation zu nutzen, bringt neue Erkenntnisse im Gebiet der Chiralität auf Nanometer-Ebene. Mastai et al. nutzten die chiralen Tenside erstmalig in der inversen Miniemulsionspolymerisation und setzten die erhaltenen Partikel zur Trennung von racemischen Verbindungen durch Kristallisation ein.<sup>[32]</sup>

## 2.3 Kristallisation

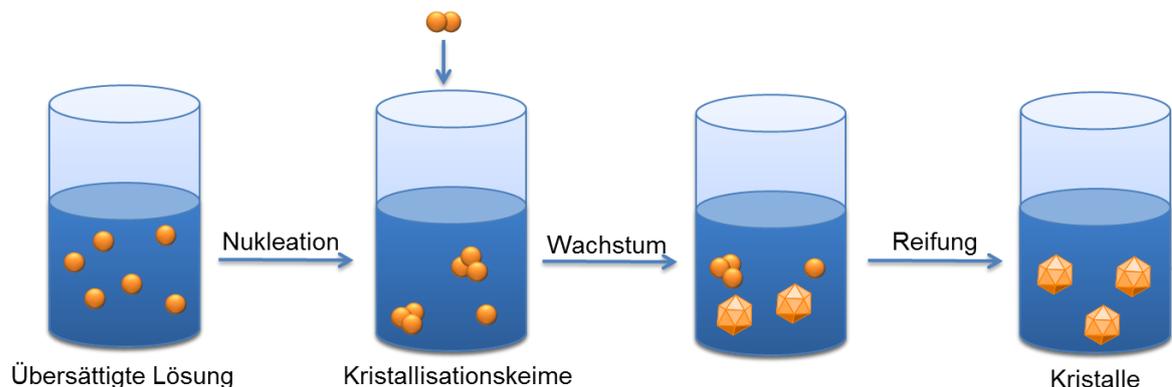
Die Kristallisation geht von einer Bildung von Kristallen aus Schmelzen, Lösungen, Dampf oder Umwandlungen von Feststoffen aus und kann somit als Phasenänderung angesehen werden.<sup>[85]</sup> In der vorliegenden Arbeit wird nur von der Lösung als Flüssigkeit ausgegangen. Eine Voraussetzung direkt aus der Lösung zu kristallisieren, ist die Übersättigung der Lösung.<sup>[86]</sup> Bei einer gegebenen Temperatur gibt es eine bestimmte

Menge an Substanz, die sich gerade noch in einer bestimmten Menge von Lösemittel lösen kann. Ist dieses Maximum erreicht, spricht man von einer übersättigten Lösung. Es existieren vier Methoden, um eine Übersättigung hervor zu rufen:

- Änderung der Temperatur
- Verdampfung des Lösemittels
- Chemische Reaktion
- Änderung der Lösemittelzusammensetzung

Neben dem Prozess der Temperaturänderung ist die Lösemittelverdampfung die am häufigsten angewandte Methode.

Abbildung 2.6 zeigt eine schematische Darstellung eines Kristallisationsprozesses. Wird eine übersättigte Lösung hergestellt, so können sich Kristallisationskeime in einem sogenannten Nukleationsschritt bilden, an denen somit spontanes Kristallwachstum stattfinden kann.



**Abbildung 2.6:** Schematische Darstellung des Kristallisationsprozesses.

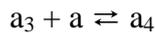
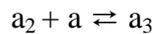
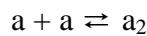
Die Übersättigung der Lösung alleine reicht nicht aus, um eine Lösung zur Kristallisation zu zwingen. Damit Kristalle entstehen können, müssen sogenannte Kristallisationskeime vorliegen, welche als Kristallisationszentrum agieren. Die Nukleation kann primär oder sekundär erfolgen. Von primärer homogener Nukleation wird gesprochen, wenn Keime nur aufgrund der Übersättigung der Lösung aus dem gelösten Stoff gebildet werden, während die primäre heterogene Nukleation auftritt, wenn die Keimbildung durch Verunreinigungen oder Fremdstoffe ausgelöst wird. Die sekundäre Nukleation kann

zustände kommen durch das Zusammenstoßen der Kristalle untereinander, mit der Gefäßwand oder auch durch die Zugabe von Impfkristallen.

### 2.3.1 Primäre Nukleation

#### 2.3.1.1 Homogene Nukleation

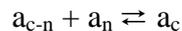
Die homogene Nukleation kommt durch die Bildung von Clustern kritischer Größe zustande. Die klassische Nukleationstheorie nach Volmer und Nielsen nimmt an, dass die Bildung der Cluster eine bimolekulare Additionsreaktion ist:<sup>[87]</sup>



⋮

⋮

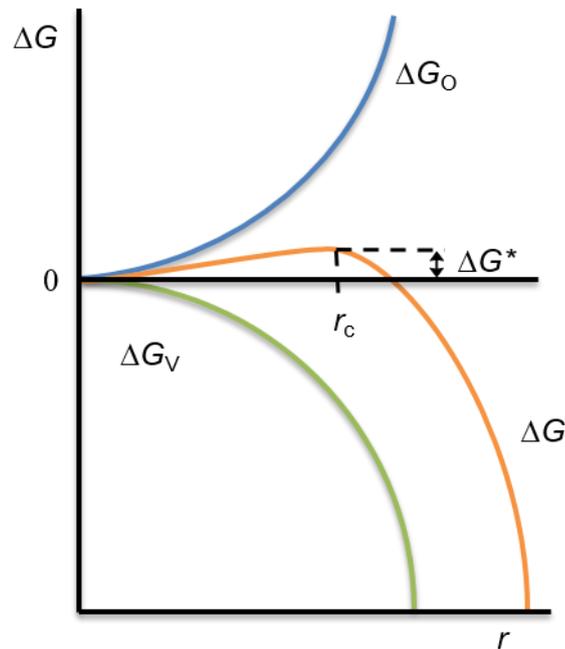
⋮



Um einen stabilen Nukleus zu bilden, muss eine Energiebarriere überwunden werden. Die Änderung der freien Reaktionsenthalpie  $\Delta G$  der Bildung dieser neuen Phase setzt sich zusammen aus der freien Enthalpie der Bildung der Oberfläche  $\Delta G_O$  des Nukleationskeimes und der freien Enthalpie der Phasentransformation  $\Delta G_V$ . Nimmt man an, dass sphärische Nukleationskeime mit dem Radius  $r$  gebildet werden, ergibt sich die Änderung der freien Reaktionsenthalpie  $\Delta G$  zu:

$$\Delta G = \Delta G_O + \Delta G_V = \frac{4}{3} \pi r^3 \Delta G_V + 4 \pi r^2 \gamma \quad (2.8)$$

Dabei entspricht  $\gamma$  der Grenzflächenspannung zwischen der entstandenen Kristalloberfläche und der Umgebung der übersättigten Lösung.  $\Delta G_V$  kommt gleich mit der Energiedifferenz der Phasenänderung pro Volumeneinheit. Die freien Enthalpie Änderungen und ihre Resultate sind qualitativ für sphärische Nuklei in Abbildung 2.7 zusammengefasst.



**Abbildung 2.7:** Änderung der freien Reaktionsenthalpie bei Bildung eines Nukleus als Funktion des Radius  $r$ .

Aus dieser Abbildung wird klar, dass Nuklei, die größer als die kritische Größe sind, stabil sind, einen Abfall der freien Reaktionsenthalpie zur Folge haben und somit einen Nukleationsprozess herbeiführen. Die kritische Größe kann dann nach Ableitung des Radius herausgefunden werden:

$$\frac{d(\Delta G)}{dr} = 4\pi r_c^2 \Delta G_v + 8\pi r_c \gamma = 0 \quad (2.9)$$

Es ergibt sich somit für den kritischen Nukleationsradius:

$$r_c = \frac{-2\gamma}{\Delta G_v} \quad (2.10)$$

Setzt man Gleichung (2.10) in (2.9) ein, wird ein Ausdruck für die kritische freie Reaktionsenthalpie erhalten:

$$\Delta G^* = \frac{16\pi\gamma^3}{3(\Delta G_v)^2} = \frac{4\pi\gamma r_c^2}{3} \quad (2.11)$$

Das Verhalten des neu gebildeten Kristalls in einer übersättigten Lösung hängt von seiner Größe ab. Er kann entweder wachsen oder sich wieder auflösen, jedoch sollte der Prozess in einer Abnahme der freien Enthalpie enden. Die kritische Größe (Nukleationsradius)

präsentiert somit die minimalste Größe eines stabilen Nukleationskeimes. Nukleationskeime kleiner als  $r_c$  werden sich wieder auflösen, da nur so eine Abnahme der freien Enthalpie erzielt wird. Nukleationskeime größer als  $r_c$  wachsen weiter, und es bildet sich eine neue Phase.

Die Nukleationsrate einer solchen Reaktion ist durch eine Arrheniusgleichung gegeben:

$$J = A \exp\left(\frac{\Delta G}{kT}\right) \quad (2.12)$$

Mit  $k$  der Boltzmannkonstante und  $T$  der Temperatur.  $A$  entspricht einem exponentiellen Faktor mit einem theoretischen Wert von  $10^{30}$  Nukleationskeime/cm<sup>3</sup>s. Das Wachstum eines Nukleationskeimes ist gegeben durch die Gibbs-Thomson-Gleichung, wobei  $S$  dem Sättigungsgrad entspricht:

$$\ln S = \frac{2\gamma v}{kTr} \quad (2.13)$$

Gleichung (2.13) kann wiederum in Gleichung (2.11) eingesetzt werden:

$$\Delta G_c = \frac{16\pi\gamma^3 v^2}{3(kT \ln S)^2} \quad (2.14)$$

Die Nukleationsrate ergibt sich somit zu:

$$J = A \exp\left[\frac{-16\pi\gamma^3 v^2}{3k^3 T^3 (\ln S)^2}\right] \quad (2.15)$$

Die Nukleationsrate erhöht sich mit zunehmender Übersättigung und Temperatur und nimmt durch eine Erhöhung der freien Reaktionsenthalpie ab.<sup>[88]</sup>

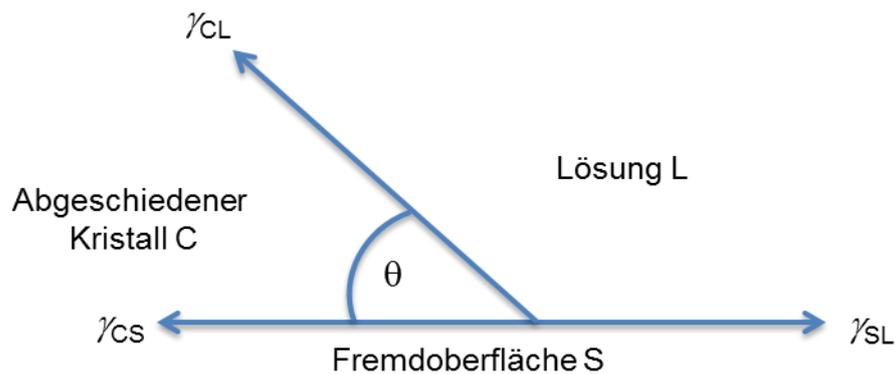
### 2.3.1.2 Heterogene Nukleation

Heterogene Nukleation kommt durch Verunreinigungen zustande. Nukleation in einem heterogenen System passiert bei geringerer Übersättigung früher als in einem homogenen System. Die Energiebarriere, die überwunden werden muss, ist höher als bei der homogenen Nukleation. Die konventionelle Theorie der heterogenen Nukleation behandelt den Nukleus als eine sphärische Kugel auf einem ebenen Substrat.<sup>[89]</sup> Volmer fand heraus, dass der Anstieg der freien Reaktionsenthalpie abhängig vom Kontaktwinkel des Substrates ist.<sup>[90]</sup>

Die Anwesenheit einer Verunreinigung, einer sogenannten Fremdoberfläche verringert die Nukleation bei der heterogenen Keimbildung und somit muss die freie Reaktionsenthalpie in Verbindung mit der Bildung eines kritischen Nukleus unter heterogenen Bedingungen niedriger sein als die freie Reaktionsenthalpie der homogenen Nukleation (2.16).

$$\Delta G_{\text{hetero}} = \phi \Delta G_{\text{homo}} \quad (2.16)$$

Der Faktor  $\phi$  kann dabei einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen. Die Grenzflächenspannung  $\gamma$  ist ebenfalls eine wichtige Größe im Nukleationsprozess. Abb zeigt die unterschiedlichen Grenzflächenspannungen zwischen den drei Phasen:  $\gamma_{CS}$  ist die Grenzflächenspannung zwischen dem Kristall C und der Fremdoberfläche S.  $\gamma_{CL}$  ist die Grenzflächenspannung zwischen dem Kristall C und der Lösung L und  $\gamma_{SL}$  die Grenzflächenspannung zwischen der Fremdoberfläche S und der Lösung L.



**Abbildung 2.8:** Grenzflächenspannung zwischen den drei Phasen ( Lösung, Kristall und Fremdoberfläche).

Somit ergibt sich für den Kontaktwinkel, der dem Winkel zwischen dem abgeschiedenen Kristall und der Fremdoberfläche entspricht, folgender Zusammenhang:

$$\cos \theta = \frac{\gamma_{SL} - \gamma_{CS}}{\gamma_{CL}} \quad (2.17)$$

Der Faktor  $\phi$  kann nach Volmer ausgedrückt werden als<sup>[90]</sup>:

$$\phi = \frac{(2 + \cos \theta)(1 - \cos \theta)^2}{4} \quad (2.18)$$

Bei einem Kontaktwinkel von  $180^\circ$ , das heißt im Falle einer vollständigen Nichtbenetzung und somit keiner Affinität zwischen Cluster und Fremdoberfläche ergibt sich für  $\phi = 1$ . Die freie Reaktionsenthalpie entspricht somit der der homogenen Nukleation, dies bedeutet, dass die Cluster in Lösung gebildet werden.

$$\Delta G_{\text{hetero}} = \Delta G_{\text{homo}} \quad (2.19)$$

Ergibt sich der Kontaktwinkel zu  $0^\circ$ , erfolgt eine komplette Benetzung, die freie Reaktionsenthalpie ist gleich null. Dieser Fall tritt bei der Kristallisation aus übersättigter Lösung ein.

$$\Delta G_{\text{hetero}} = 0 \quad (2.20)$$

Liegt der Kontaktwinkel zwischen  $0^\circ$  und  $180^\circ$  ist die freie Reaktionsenthalpie der heterogenen Nukleation kleiner als die der homogenen Nukleation, wodurch die Oberfläche des Fremdkörpers die Nukleationsenergie verringert und somit die Nukleation stattfindet.

$$\Delta G_{\text{hetero}} \leq \Delta G_{\text{homo}} \quad (2.21)$$

### 2.3.2 Sekundäre Nukleation

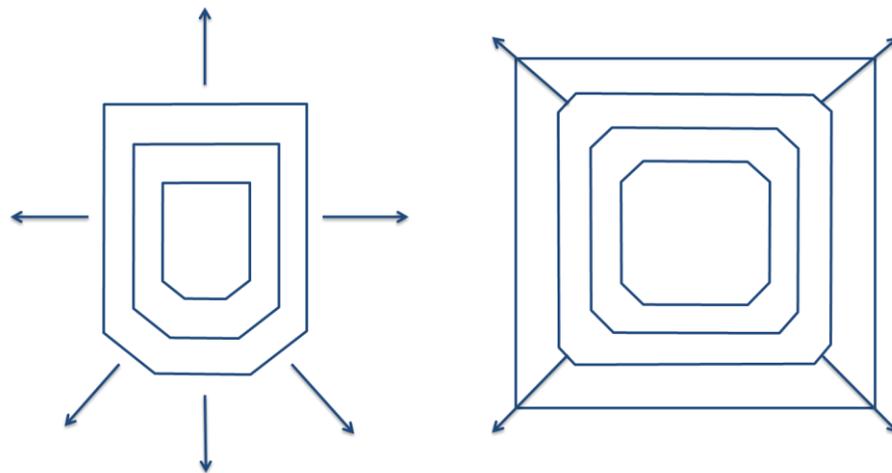
Sekundäre Nukleation resultiert aus der Anwesenheit von Kristallen in der übersättigten Lösung. Diese Kristalle haben einen katalysierenden Effekt auf die Nukleation und dementsprechend geschieht die Nukleation früher als die spontane (primäre) Nukleation. Mehrere Theorien wurden vorgeschlagen, um die sekundäre Nukleation zu erklären. Hierzu zählen, „initial-breeding“, „needle-breeding“ und „collision-breeding“.

Während des Prozesses des „initial-breeding“ werden sehr kleine Kristallite auf der Kristalloberfläche geformt. Diese sind größer als die kritische Größe und haben zur Folge, dass die Nukleationsrate unabhängig von der Übersättigung der Lösung ist. Bei einer hohen Übersättigung bilden sich nadelförmige oder dendritische Kristalle, die in der Kristallisationslösung fragmentieren und als Nukleationskeime dienen. Dieser Prozess wird als „needle-breeding“ bezeichnet. Durch hohe Rührgeschwindigkeiten kommt es zu einem Abrieb der Kristalle in der Lösung und die Kristalle fragmentieren ebenfalls und dienen als Nukleationsstelle. Dieses Phänomen nennt sich collisions-breeding. Diese

unterschiedlichen Theorien zeigen, dass sekundäre Nukleation entweder durch Keime oder durch eine Grenzschicht in der Nähe des wachsenden Kristalls entsteht.<sup>[88]</sup>

### 2.3.3 Kristallwachstum

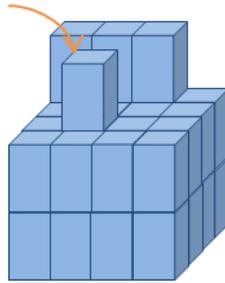
Sobald ein stabiler Nukleationskeim in einer übersättigten Lösung gebildet wird, beginnen die Keime auf eine sichtbare Größe zu wachsen. Die Wachstumsrate wird in der Literatur durch viele verschiedene Theorien beschrieben. In dieser Arbeit wird sich die Erklärung dazu jedoch auf die Theorie der Oberflächenenergie und der Diffusionstheorie beschränken. Die Theorie der Oberflächenenergie beruht auf der Annahme, dass ein wachsender Kristall immer die Größe annimmt, welche die geringste Oberflächenenergie besitzt. Die Geschwindigkeit des Wachstums wird senkrecht zur Oberfläche gemessen. Um im Kristall konstante Grenzflächenwinkel (Häüys-Gesetz) zu erhalten, muss die aufeinanderfolgende Verschiebung der Kristalloberflächen während des Wachstums und die Auflösung der Kristalle parallel zu einander zu sein. Abbildung 2.9 zeigt auf dem linken Bild den idealen Fall eines Kristalls, der sein geometrisches Muster während des Wachstums erhält. Die Flächen wachsen mit gleicher Geschwindigkeit, während rechts ein Kristall mit verschiedenen Wachstumsstufen zu sehen ist.



**Abbildung 2.9:** Geschwindigkeiten während des Kristallwachstums. Links: invarianter Kristall; rechts: überlagerter Kristall.<sup>[88]</sup>

Die Diffusionstheorie setzt eine kontinuierliche Abscheidung der Substanz auf der Kristalloberfläche voraus. Das Konzept dieses Wachstumsmechanismus thermodynamischen Ursprungs wurde 1939 von Volmer vorgeschlagen. Sobald Teile der

zu kristallisierenden Substanz die Kristalloberfläche erreichen, sind diese nicht direkt im Kristallgitter integriert, sondern sind frei um und wandern über die Kristalloberfläche. Dieser Schritt wird als Oberflächendiffusion bezeichnet. Aufgrund dieser adsorbierten und freien Schicht auf der Oberfläche besteht ein dynamisches Gleichgewicht zwischen dieser freien Schicht und den Teilchen in Lösung. Atome, Ionen und Moleküle werden an den Positionen im Kristallgitter integriert, an der die attraktiven Kräfte am größten sind (Abbildung 2.10).



**Abbildung 2.10:** Kristallwachstum durch Diffusion der zu kristallisierenden Substanz an der Kristalloberfläche.<sup>[88]</sup>

Für weitere Schichten muss sich erst ein Kristallisationszentrum bilden (zweidimensionale Nukleation). Nach Gibbs-Vollmer lässt sich dieses thermodynamisch analog zu Gleichung (2.9) erklären:

$$\Delta G_c = v\Delta G + a\gamma = \pi r^2 h \Delta G + 2\pi r h \gamma \quad (2.22)$$

Mit  $a$  der Fläche des Nukleationskeims und  $v$  das Volumen des Nukleationskeimes. Analog zu Kapitel 2.3.1.1 ergibt sich für den kritischen Nukleationsradius somit:

$$r_c = -\frac{\gamma}{\Delta G_v} \quad (2.23)$$

Bevor das Wachstum an der Kristalloberfläche stattfinden kann, muss der Nukleationskeim eine kritische Größe und eine kritische freie Reaktionsenthalpie  $\Delta G_c$  erreichen.

$$\Delta G_c = -\frac{\gamma^2 \pi h}{\Delta G_v} \quad (2.24)$$

Setzt man Gleichung (2.13) in Gleichung (2.24) ein erhält man einen Ausdruck für die kritische freie Reaktionsenthalpie  $\Delta G_c$  in Abhängigkeit des Sättigungsgrades  $S$ .

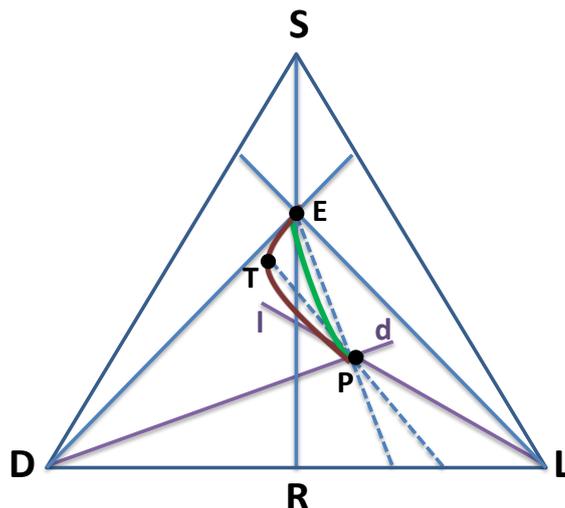
$$\Delta G_c = \frac{\gamma^2 \pi h \nu}{k_B T \ln S} \quad (2.25)$$

Vergleicht man Gleichung (2.25) mit Gleichung (2.14), wird klar, dass die zweidimensionale Nukleation bei gleichen Reaktionsbedingungen einen geringeren Sättigungsgrad benötigt als die dreidimensionale Nukleation.

### 2.3.4 Bevorzugte Kristallisation

Die bevorzugte Kristallisation ist eine Methode zur Trennung von Konglomeraten, die auf der aufeinanderfolgenden Kristallisation der einzelnen Enantiomere beruht. Die ersten Beobachtungen zur bevorzugten Kristallisation lieferte Gernez, eine Studentin Pasteurs, im Jahre 1866.<sup>[17]</sup> Sie fand heraus, dass eine übersättigte Lösung der L-Enantiomere von Natriumammoniumtartrat nur in Anwesenheit des linksdrehenden Salzes kristallisiert und das D-Enantiomer nur in Anwesenheit der rechtsdrehenden Salze von Natriumammoniumtartrat kristallisiert. Aufgrund dieser Beobachtungen führte sie die gleichen Versuche mit dem Racemat von Natriumammoniumtartrat durch und stellte fest, dass bei Zugabe von reinen Enantiomeren zu einer übersättigten Lösung von Natriumammoniumtartrat nur jenes Enantiomer kristallisiert, welches man vorher als Verunreinigung zugegeben hatte.

Um ein Racemat durch bevorzugte Kristallisation zu trennen, ist die Voraussetzung, dass das Racemat als Konglomerat vorliegt.<sup>[23]</sup> Ist dies der Fall, kann die Trennung nach zwei unterschiedlichen Methoden erfolgen. Die erste Methode ist die sogenannte *simultane Kristallisation*. Beide Enantiomere kristallisieren gleichzeitig in der Mutterlauge, jedoch lokal getrennt aus, während die Mutterlauge immer in ihrer racemischen Zusammensetzung bleibt. Die zweite Methode ist die bevorzugte Kristallisation, mit welcher sich in den letzten drei Jahren auch beschäftigt wurde. Bei diesem Prozess kristallisieren die Enantiomere nacheinander aus einer übersättigten Lösung, jedoch ohne den Gleichgewichtszustand zu erreichen. Es handelt sich hierbei um eine kinetische Separation, die von den unterschiedlichen Kristallisationsraten der Enantiomere abhängt. Deutlich gemacht werden kann das Prinzip der bevorzugten Kristallisation durch Abbildung 2.11.



**Abbildung 2.11:** Dreiecksdiagramm zur Erklärung des Prinzips der bevorzugten Kristallisation, nach Jacques.<sup>[91]</sup>

Hierbei stehen D und L jeweils für die beiden Enantiomere und R für das Racemat. P ist die Mischung, die kristallisiert werden soll, welche in Lösung übersättigt vorliegt und einen Überschuss an L enthält. Ist ein Gleichgewicht in der Lösung erreicht, besitzt die Lösung die Zusammensetzung E. Kristallisiert nun zuerst das L-Enantiomer, dann verschiebt sich die Zusammensetzung der Lösung von P nach I. Kristallisiert im Gegensatz dazu das D-Enantiomer zuerst, verschiebt sich die Zusammensetzung der Lösung von P nach d. Kristallisieren jedoch L und D gleichzeitig, resultiert für die Zusammensetzung der Lösung eine Kurve am Endpunkt E. Diese Kurve hängt von dem Verhältnis der Kristallisationsraten der zwei Enantiomere ab. Sind die Raten gleich, verläuft die Kristallisation gemäß der grünen Kurve. Kristallisiert zum Beispiel das L-Enantiomer schneller als das D-Enantiomer, verläuft die Kristallisation nach der roten Kurve. In diesem Fall ändert die Lösung das Vorzeichen während der Kristallisation. Die Lösung ist erst links drehend am Punkt P und geht dann über 0 zu rechts drehend. Der ausfallende Niederschlag mit Zusammensetzung T enthält somit mehr L als D.<sup>[92]</sup>

### 2.3.5 Kristallisation mit „Tailor-made“-Additiven

Ein weiterer Ansatz der bevorzugten Kristallisation ist die Kristallisation mit sogenannten „Tailor-made“ Additiven. Die Additive werden so gewählt, dass sie stereochemisch ähnlich zu einem Enantiomer des Konglomerates sind. Das Additiv wirkt als

Verunreinigung, adsorbiert während der Kristallisation stereoselektiv auf die Oberfläche des ähnlichen Enantiomers und hindert so seinen Wachstumsprozess. Somit kristallisiert stereochemisch entgegengesetzte Enantiomer aus.<sup>[93]</sup> Dieser Mechanismus nennt sich auch „Rule of Reversal“. Lahav und Leiserowitz et al. zeigen, dass die Kristallisation von *rac*-Asparagin in Gegenwart von Glutaminsäure, Asparaginsäure und Glutamin genau zur Kristallisation des entgegengesetzten Enantiomers führt.<sup>[94, 95]</sup> Auch Kubota et al. studierten die Kristallisation in Anwesenheit von „Tailor-made“-Additiven und demonstrierten somit ebenfalls die Kristallisation von *rac*-Asparagin mit mehreren Aminosäuren als Verunreinigung.<sup>[96]</sup> Damit dieser Mechanismus auftritt, müssen folgende Voraussetzungen erfüllt sein:<sup>[97]</sup>

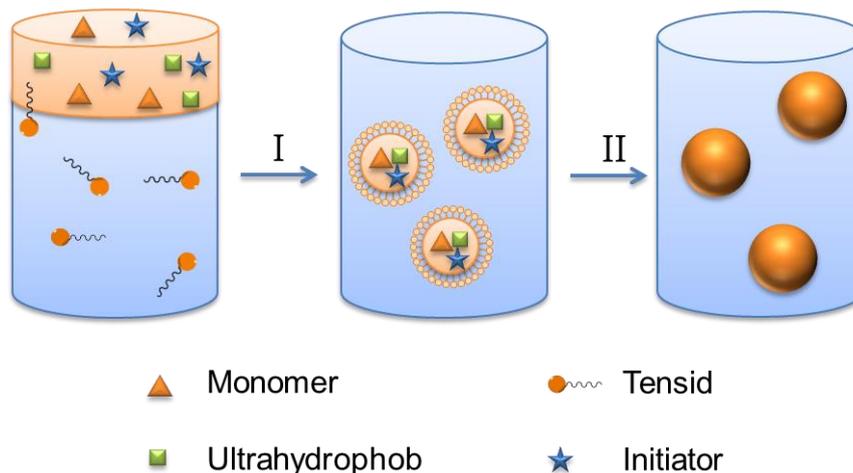
- Das Additiv muss stereochemisch ähnlich zu einem Enantiomer sein, so dass es bevorzugt auf die Oberfläche dieses Enantiomers adsorbieren kann und den Wachstumsprozess hindert. Dieses Enantiomer sollte allerdings in der zweiten Anreicherung zu finden sein.
- Das Additiv agiert als Inhibitor der Kristallisation und sollte auch als Inhibitor der Auflösung des betroffenen Enantiomers agieren. Dies sollte zu einer höheren Anreicherung des Enantiomers mit entgegengesetzter Konfiguration führen.
- Die Wachstumsgeschwindigkeit des Enantiomers, auf dem das Additiv adsorbiert ist, wird in verschiedene Richtungen beeinflusst. Dies sollte sich auch in einer Änderung der Morphologie zeigen.
- Die Kristallisation einer optisch reinen Substanz in Anwesenheit einer racemischen Verunreinigung muss in einer bevorzugten Adsorption des verunreinigten Enantiomers mit derselben Chiralität enden.<sup>[98]</sup>

## 3 Methoden

### 3.1 Synthetische Methoden

#### 3.1.1 Miniemulsion

Miniemulsionen sind eine spezielle Klasse von Emulsionen. Mit der Miniemulsionstechnik können Tröpfchen, mit einer Größe von 50 bis 500 nm hergestellt werden.<sup>[99]</sup> Es wird zwischen direkter (Öltröpfchen-in-Wasser) und inverser (Wassertröpfchen-in-Öl) Miniemulsion unterschieden. In der vorliegenden Arbeit liegen die Partikelherstellungen einer direkten Miniemulsion zu Grunde (Abbildung 3.1).



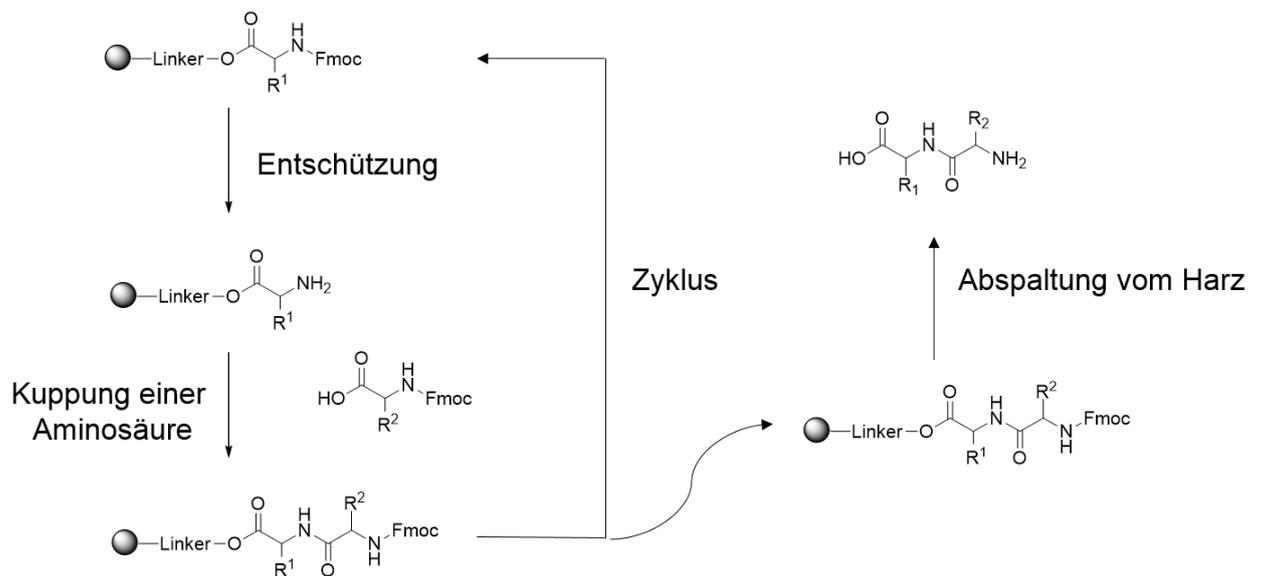
**Abbildung 3.1:** Schematische Darstellung des Miniemulsions-Prozess. In der dispersen Phase (orange) befinden sich der Initiator und das Hydrophob. Durch Ultraschall werden die disperse Phase und die kontinuierliche Phase (blau), welche das Tensid enthält, homogenisiert und dann polymerisiert.

Die Herstellung der Miniemulsion erfolgt durch Homogenisierung zweier Phasen, einer dispersen und einer kontinuierlichen Phase. Um Koaleszenz entgegenzuwirken, wird der kontinuierlichen Phase ein Tensid zugesetzt, welches die Tröpfchen gegen Kollision elektrostatisch, im Falle von ionischen Tensiden und sterisch im Falle von nicht-ionischen Tensiden abschirmt. Eine weitere Destabilisierung der Miniemulsion kann durch Ostwald-Reifung erfolgen. Um dies zu verhindern, wird der dispersen Phase bei direkten Emulsionen ein Hydrophob, z.B. Hexadekan, hinzugefügt. Das Hydrophob bedingt den Aufbau eines osmotischen Drucks, welcher die Tröpfchen stabilisiert, indem er dem

Laplace-Druck entgegen wirkt. Beide Phasen werden durch Ultraschall homogenisiert und dadurch in eine Miniemulsion überführt.<sup>[100]</sup> Gestartet wird die Polymerisation durch einen Initiator, welcher wasser- oder öllöslich sein kann.

### 3.1.2 Festphasenpeptidsynthese

Die von Merrifield entwickelte Festphasenpeptidsynthese beruht auf einer aufeinander folgenden Anbindung von verschiedenen Aminosäuren an ein polymeres Harz.<sup>[101]</sup> Durch mehrfache Durchführung des unten beschriebenen Zyklus kann ein Peptid bis auf eine gewünschte Länge synthetisiert werden. Die Anbindung erfolgt an der Säuregruppe, was voraussetzt, dass die Aminogruppe der Aminosäuren über eine Schutzgruppe geschützt ist. Diese Schutzgruppe kann typischerweise eine Fmoc (9-Fluorenylmethoxycarbonyl)- oder Boc (*tert*-Butyloxycarbonyl)-Schutzgruppe sein. Ausgehend von der ersten, nämlich der Aminogruppe-geschützten Aminosäure, die über einen Linker mit dem Harz verknüpft ist, ist der erste Schritt der Festphasenpeptidsynthese die Entschützung der Aminogruppe der Aminosäure durch Piperidin, um somit die Kupplung zu ermöglichen (Abbildung 3.2).



**Abbildung 3.2:** Prinzip der Festphasenpeptidsynthese.

Im zweiten Schritt wird nun die nächste Aminosäure, welche vorher durch DIPEA deprotoniert wurde, unter zu Hilfenahme eines Kupplungsreagenzes angebinden. Der

bekannteste Vertreter ist hierbei HBTU (*O*-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumhexafluoro-phosphat). Durch Zugabe von Oxyma Pure (Ethyl-2-cyano-2-(hydroxyimino)acetat) zu HBTU kann zusätzlich die Ausbeute erhöht und der Racemisierungsgrad erniedrig werden. Die Abspaltung vom Harz und die Entschützung der Aminosäure erfolgt durch TFA, Wasser und Triisopropylsilan.

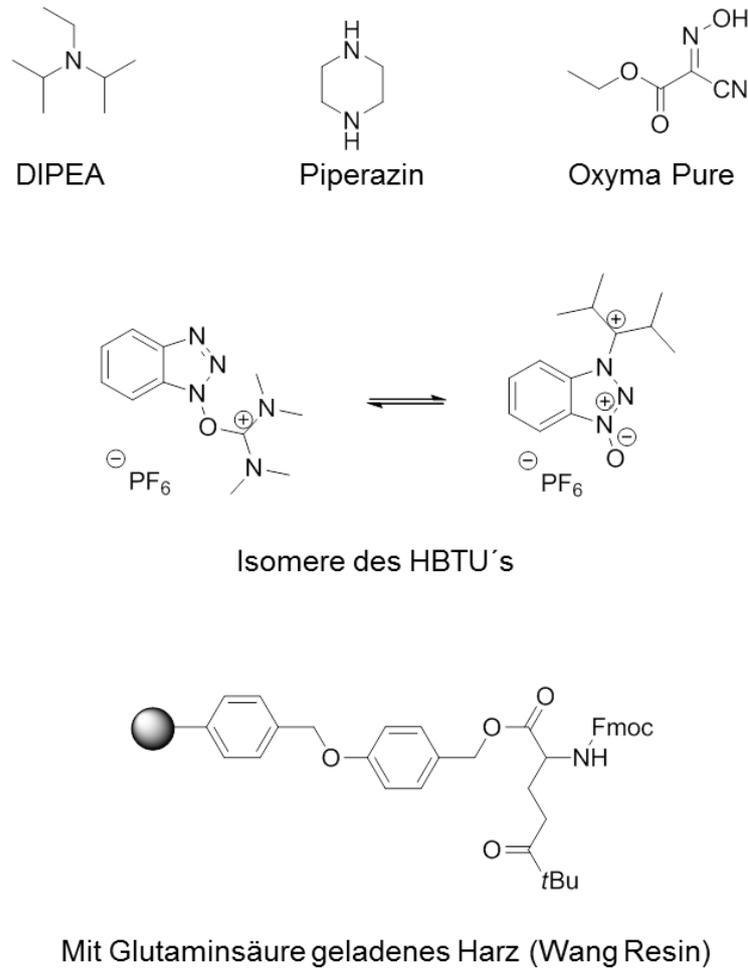
Die Peptide wurden über eine mikrowellengesteuerte Festphasenpeptidsynthese hergestellt. Diese repräsentiert eine einfache Alternative zur klassischen organischen Synthese von Peptiden in Lösung. Die Festphasenpeptidsynthese stellt folgende Vorteile in Aussicht:

- Die wachsende Peptidkette muss in keinem Lösemittel gelöst werden können.
- Die Temperatur kann schnell und homogen durch das Mikrowellenfeld erhöht werden.
- Durch die Polarität des Peptidrückgrates und der *N*-terminalen Aminogruppe, richten diese sich im elektrischen Feld der Mikrowellen ständig neu aus. Somit kann die Aggregation der Peptidketten reduziert werden.
- Die Reaktion kann durch einen Überschuss an Reagenzien nahezu quantitativ durchgeführt werden.
- Kaum Produktverlust durch die kovalente Anbindung der Aminosäuren.
- Nebenprodukte können durch Waschen des Harzes entfernt werden.
- Geringerer Arbeitsaufwand und immense Zeitersparnis.

Blickt man auf die geschichtliche Entwicklung der Peptidsynthese zurück, stellt man fest, dass diese zurück bis zu 1900 reicht. Fischer und Fourneau entwickelten damals die erste Peptidsynthese.<sup>[102]</sup> 1953 brachte Du Vigneaud die erste klassische Peptidsynthese eines aktiven Peptids in Lösung zustande.<sup>[103]</sup> In den 1960er Jahren hatte Merrifield die Idee, einen auf Polystyrol basierten Harz für die Peptidsynthese zu nutzen. 1963 führte er die erste Festphasenpeptidsynthese durch.<sup>[104]</sup> Nach knapp 10 Jahren der Modifizierung der Festphasenpeptidsynthese wurde 9-Flourenylmethoxycarbonyl (Fmoc) als Schutzgruppe des *N*-Terminus der Aminosäure in der Festphasenpeptidsynthese eingeführt.<sup>[105]</sup> In den folgenden Jahren wurde die Peptidsynthese stetig verbessert. Die mikrowellengesteuerte

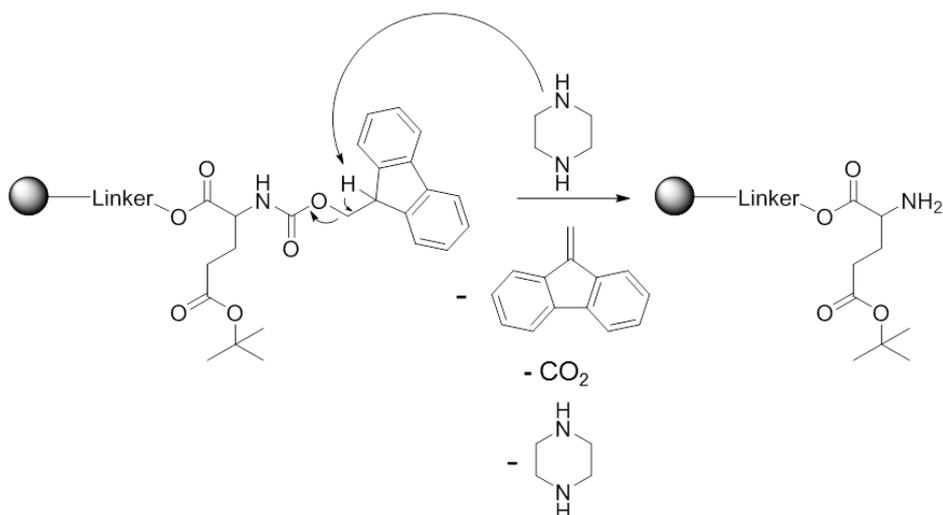
Peptidsynthese wurde 1992 zum ersten Mal getestet. Schnell wurden automatisierte mikrowellengesteuerte Peptidsynthesizer auf den Markt gebracht.<sup>[106]</sup>

Alle verwendeten Chemikalien die zur Peptidsynthese gebraucht wurden sind in Abbildung 3.3 zu finden.



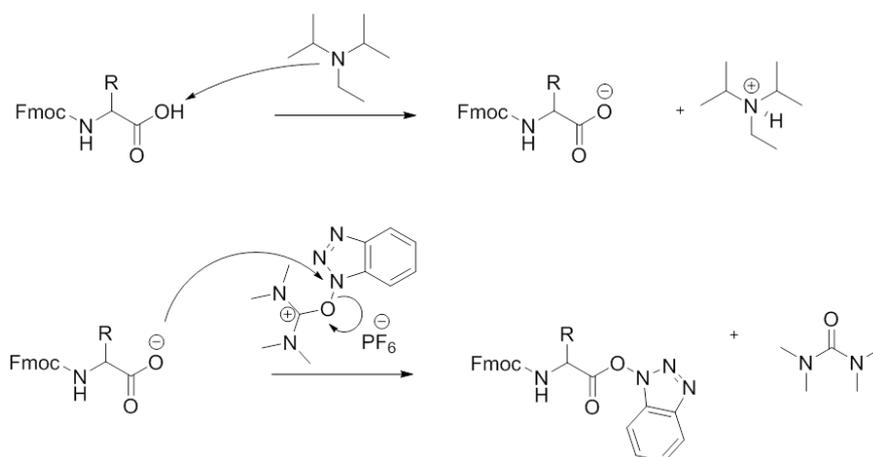
**Abbildung 3.3:** Verwendete Chemikalien in der Festphasenpeptidsynthese.

Abbildung 3.4 zeigt den ersten Schritt des Mechanismus der Peptidsynthese. Das in DMF gelöste geladene Harz wird mit Piperazin versetzt, um die Fmoc-Schutzgruppe abzuspalten, welche in CO<sub>2</sub> und 9-Methylenfluoren zerfällt.



**Abbildung 3.4:** Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe.

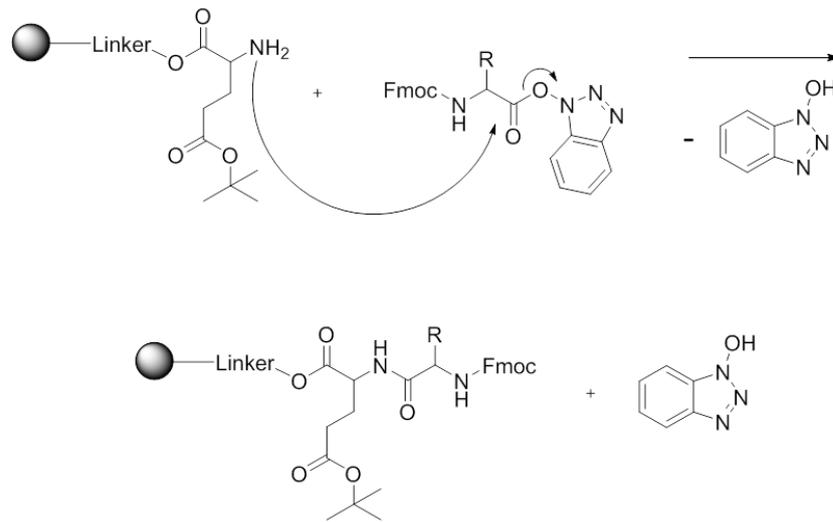
Währenddessen wird aus der nächsten Aminosäure ein Aktivester gebildet. Dazu wird die Fmoc geschützte Aminosäure von DIPEA, eine Base mit geringer Nucleophilie, deprotoniert. Im darauffolgenden Schritt kann nun das Kupplungsreagenz HBTU nucleophil am Sauerstoffatom der Carboxylgruppe angreifen und der reaktive Aktivester der Aminosäure wird erhalten (Abbildung 3.5). Die treibende Kraft dieser Reaktion ist die Bildung des Tetramethylharnstoffs.



**Abbildung 3.5:** Bildung des Aktivesters.

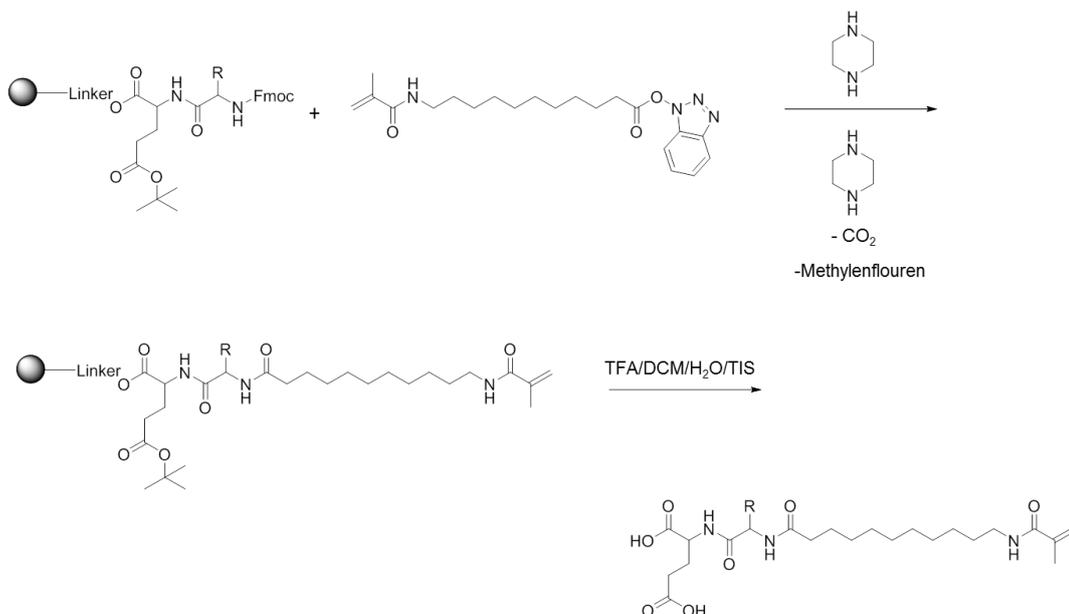
Die Kupplung der nächsten Aminosäure erfolgt nun durch den nucleophilen Angriff durch das freie Amin der am Harz verbundenen Aminosäure an das Carboxyl-C-Atom des Aktivesters. Hierbei garantiert die Fmoc Schutzgruppe des Aktivesters, dass die

Kupplung ausnahmslos an der am Harz verbundenen Aminosäure gebildet wird (Abbildung 3.6).



**Abbildung 3.6:** Kupplung des Aminosäureaktivesters an die am Harz gebundene Aminosäure.

Als letzter Schritt wird anstatt einer Aminosäure das selbst synthetisierte *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (Kapitel 4.2.2) an die letzte Aminosäure angebunden, um somit ein polymerisierbares Tensid zu erhalten (Abbildung 3.7). Die Abspaltung vom Harz und die Entschützung der anderen Schutzgruppe wurden im Labor manuell durchgeführt. Dazu wurden die Peptide mit einer Mischung aus TFA, DCM, H<sub>2</sub>O und TIS versetzt.

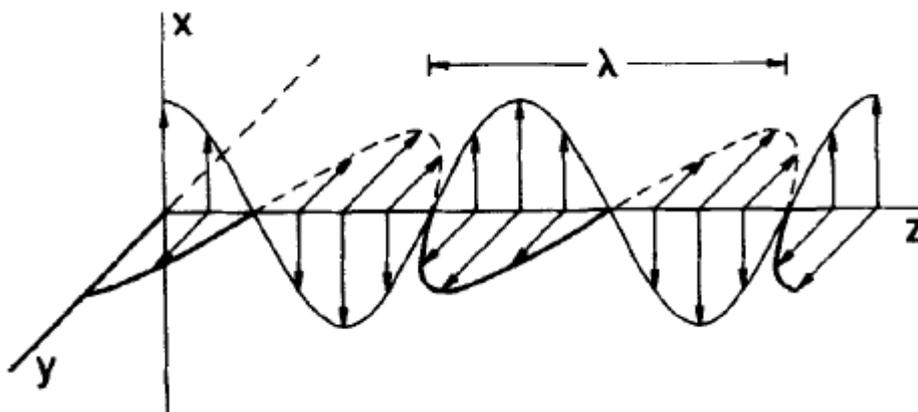


**Abbildung 3.7:** Anbindung der Methacrylamino-undecansäure an das Peptid und Abspaltung vom Harz.

## 3.2 Charakterisierungsmethoden

### 3.2.1 Zirkulardichroismus (CD)

Licht ist eine transversale Welle mit rechten Winkeln zwischen dem Wellenvektor  $k$  und den Vektoren des elektrischen und magnetischen Feldes  $E$  und  $H$ . Unter einer Polarisation versteht man die Orientierung des  $E$ - oder  $H$ -Feldes (Abbildung 3.8).



**Abbildung 3.8:** Schematische Darstellung einer elektromagnetischen.<sup>[107]</sup> With the permission of John Wiley and Sons, Inc.

Man kann drei Arten von Polarisation unterscheiden:

1. Lineare Polarisation:

Die Schwingung des Feldes findet nur in eine einzige Richtung statt, die Auslenkung ändert ihren Betrag und ihr Vorzeichen periodisch. Die gebräuchlichste Methode, um linear polarisiertes Licht zu erzeugen, besteht im Einsatz von Polarisationsfiltern. In diesen aus speziellen Kunststofffolien bestehenden Polarisationsfiltern sind die einzelnen Molekülketten parallel zueinander angeordnet und zusätzlich mit einer Iodverbindung dotiert. Durch die Dotierung werden Elektronen eingelagert, die sich nur entlang der Ketten bewegen können. Sobald Licht mit einem elektrischen Feldvektor parallel zu den Molekülketten auf die Folie trifft, resultiert eine Beschleunigung der Elektronen entlang der Molekülketten. Ein Polarisationsfilter ist demnach nur für Licht

durchlässig, dessen elektrischer Feldvektor senkrecht zu den Molekülketten ausgerichtet ist.

## 2. Zirkulare Polarisation:

Zirkulare Polarisation entsteht durch die Überlagerung zweier linear polarisierten Wellen. Bei Voranschreiten der Welle dreht sich der elektrische Feldvektor mit konstanter Winkelgeschwindigkeit um den Wellenvektor ohne Änderung seines Betrages. Eine Möglichkeit, zirkular polarisiertes Licht zu erzeugen, ist linear polarisiertes Licht auf einen Kristall zu strahlen, in dem die Ausbreitungsgeschwindigkeit von der Polarisationsrichtung abhängt. Diese Kristalle sind meist doppelbrechende Materialien, wie z.B. Quarz. Diese doppelbrechende Beschaffenheit des Kristalls führt dazu, dass die senkrechte Komponente des elektrischen Feldvektors sich schneller durch den Kristall ausbreitet als die Waagrechte. Durch die Länge des  $\lambda/4$ -Plättchens zeigt sich beim Austritt eine Phasenverschiebung zwischen den beiden Komponenten. Werden diese beiden addiert, ergibt sich eine polarisierte Welle, die mit konstanter Amplitude um die Ausbreitungsachse zirkuliert.

## 3. Elliptische Polarisation:

Die Wechselwirkung zweier senkrecht zueinander stehender linear polarisierter Wellen ergibt elliptisch polarisiertes Licht, dabei rotiert der elektrische Feldvektor um den Wellenvektor und ändert periodisch den Betrag. Die Spitze des elektrischen Feldvektors bewegt sich auf einer Ellipse.

Wenn Licht eine optisch aktive Substanz durchdringt, bewegen sich die links und rechts polarisierten Strahlen nicht nur mit unterschiedlicher Geschwindigkeit fort, sondern auch mit unterschiedlichem Extinktionskoeffizient  $\varepsilon_L \neq \varepsilon_R$ . Die Differenz  $\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$  nennt sich Zirkulardichroismus. Um den Zirkulardichroismus quantitativ zu beschreiben, nutzt man das Lambert-Beer-Bouguer Gesetz aus (Gleichung(3.1)).<sup>[108]</sup>

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \varepsilon cd \quad (3.1)$$

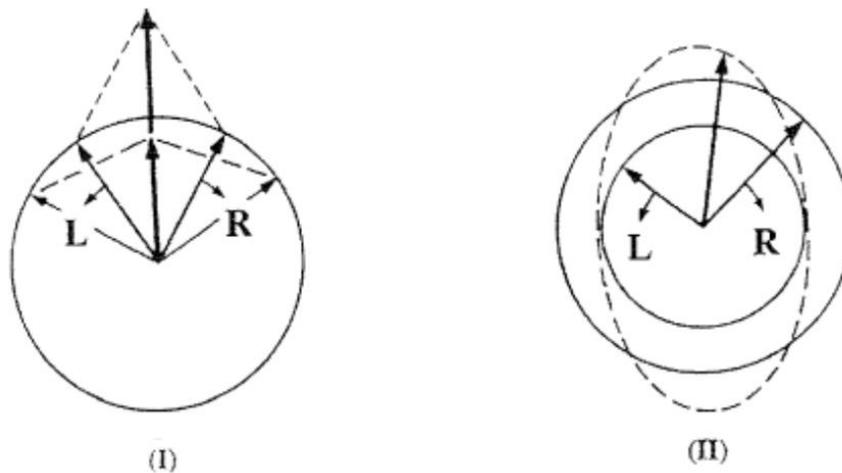
Wenn  $I_0$  die Intensität des einfallende Lichtstrahls und  $I$  die Intensität des ausfallenden Lichtstrahls ist, dann ist die Absorption  $A$  proportional zur Konzentration  $c$ , dem Absorptionskoeffizient  $\varepsilon$  und der Schichtdicke  $d$  des durchstrahlten Körpers. In einem optisch aktiven Medium kann man zwei Absorptionen verzeichnen, eine für links und die andere für rechts zirkular polarisiertes Licht. Es wird die Änderung der Absorption von rechts und links zirkular polarisiertem Licht gemessen (Gleichung (3.2)):

$$\Delta A = A_l - A_r = \log \frac{I_L}{I_R} \quad (3.2)$$

Um den Zirkulardichroismus auszuwerten wird die Änderung der Absorptionskoeffizienten aufgetragen (Gleichung (3.3)). Es gilt somit:

$$\Delta \varepsilon = \frac{1}{cd} \Delta A \quad (3.3)$$

Ein weiterer Effekt der den Zirkulardichroismus begründet, ist die Elliptizität. Linear polarisiertes Licht gliedert sich in rechts und links zirkular polarisiertes Licht,  $R$  und  $L$ . Sind die Intensitäten und die Phasen der zwei zirkular polarisierten Komponenten gleich, liegt ihr Produkt auf einer Ebene und oszilliert im Betrag (Abbildung 3.9 a).



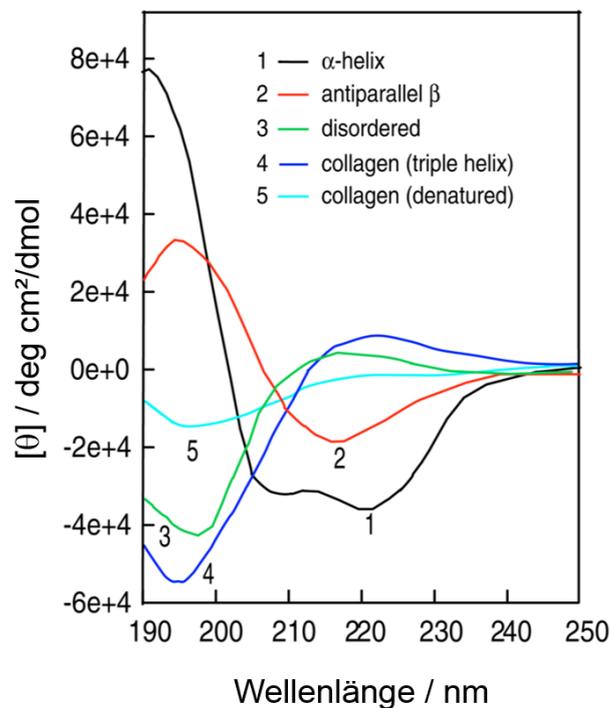
**Abbildung 3.9:** Vektor- und Winkelbeziehungen bei der CD-Spektroskopie beim Durchgang linear polarisierten Lichtes durch ein optisch aktives Medium. (I) beschreibt den hypothetischen Fall der reinen optischen Rotation bei zwei Komponenten mit gleicher Amplitude. (II) zeigt die entsprechende Elliptizität als Folge unterschiedlicher Absorption beider zirkularpolarisierter Wellen.<sup>[109]</sup> Reprinted from *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics*, Vol. 1751, 2728-2732, 2005, with permission from Elsevier.

Absorbiert die rechts zirkular polarisierte Komponente mehr als die links zirkular polarisierte Komponente, folgt der elektrische Feldvektor einem elliptischen Weg, entsprechend zum elliptisch polarisierten Licht (Abbildung 3.9 b). Der Winkel  $\theta$  ist die Elliptizität, die proportional zum Zirkulardichroismus steht. Für die spezifische Elliptizität (Gleichung (3.4) bzw. die molare Elliptizität mit  $M$  der molare Masse (Gleichung (3.5) gilt:

$$[\theta]_{\lambda}^T = \frac{\theta}{cd} \quad (3.4)$$

$$[\theta_M]_{\lambda}^T = \frac{M}{100} \frac{\theta}{cd} \quad (3.5)$$

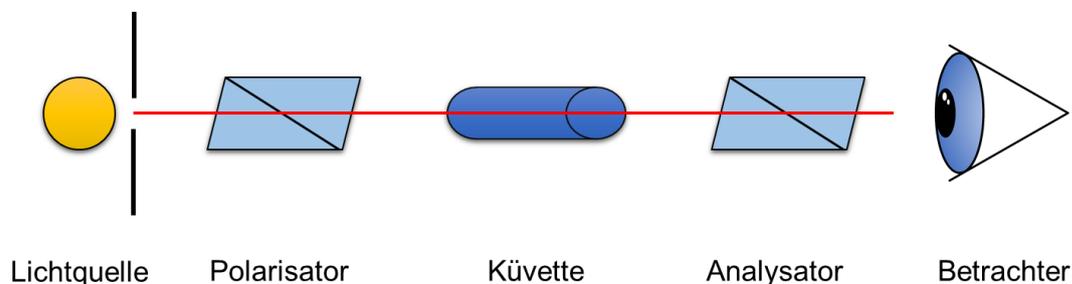
Mit der CD-Spektroskopie kann Auskunft über den Anteil von Sekundärstrukturen in Proteinen gegeben werden. Wie man in Abbildung 3.10 erkennen kann, unterscheidet sich der Dichroismus für die verschiedenen Sekundärstrukturen. Die Sekundärstruktur von Proteinen kann eine  $\alpha$ -Helix, ein  $\beta$ -Faltblatt oder ein statistisches Knäuel sein.



**Abbildung 3.10:** CD-Spektrum für verschiedene Sekundärstrukturen. Die verschiedenen Sekundärstrukturen sind  $\alpha$ -Helix (schwarze Kurve);  $\beta$ -Faltblatt (rote Kurve) und statistisches Knäuel (grüne Kurve).<sup>[110]</sup> Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Protocols, 2007.

### 3.2.2 Polarimetrie

Eine weitere optische Methode, um die Chiralität nachzuweisen, stellt neben dem Zirkulardichroismus die Polarimetrie dar. Mit einem Polarimeter kann die Drehung der Polarisationssebene von Licht durch optisch aktive Substanzen gemessen werden. Wechselwirkt linear polarisiertes Licht mit einem optisch aktiven Molekül, bewegt sich ein Lichtstrahl langsamer als der andere. Die Phase des einen Lichtstrahls verschiebt sich, wodurch sich die Anteile der Vektoren ändern. Es entsteht eine neue Schwingungsebene. Der Winkel, um den sich die Ebene dreht, wird als optische Drehung bezeichnet. Das Polarimeter setzt sich zusammen aus einer Lichtquelle, einem Polarisator, einem Analysator, der nur für Licht einer Polarisationssebene durchlässig ist, und einem Detektor (Abbildung 3.11). Trifft unpolarisiertes Licht mit einer festen Wellenlänge auf den Polarisator, wird nur Licht mit einer bestimmten Polarisation durchgelassen. Befindet sich eine optisch aktive Substanz im Strahlengang, dreht diese die Polarisation so, dass nur das Licht den Analysator passiert, welches parallel zur Ebene des Analysators schwingt. Der Drehwert der Substanz wird ermittelt, indem der Analysator so weit gedreht wird, dass der dunkelste Zustand erreicht wird. Der Analysator steht dann senkrecht zur Ebene des polarisierten Lichts, das durch die Probe gedreht wurde.



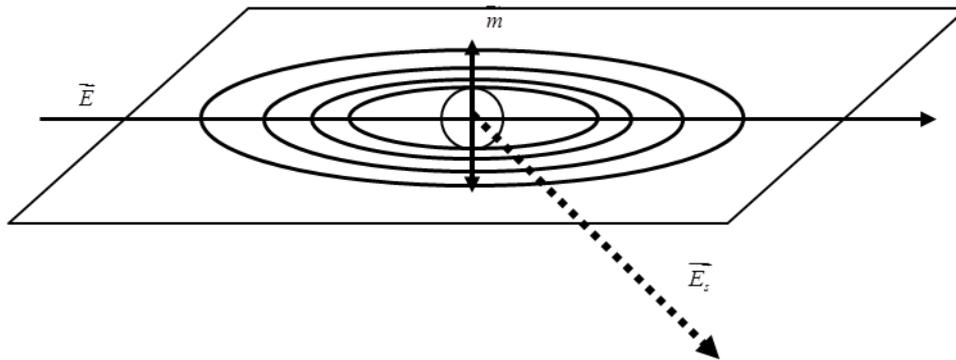
**Abbildung 3.11:** Schematischer Aufbau eines Polarimeters, bestehend aus Lichtquelle, Polarisator, Küvette, Analysator und Detektor.

Der Drehwert  $\alpha$  ist der Winkel, um den der Analysator gedreht werden muss, bis das minimalste Detektorsignal erreicht wird. Dieser kann daraufhin in den spezifischen Drehwert umgerechnet werden. Es gilt für den spezifischen Drehwert mit  $\lambda$  der Wellenlänge,  $c$  der Konzentration,  $l$  der Küvettenlänge und  $\alpha$  dem gemessenen Drehwert:

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \frac{\alpha}{c l} \quad (3.6)$$

### 3.2.3 Dynamische Lichtstreuung

Mit der dynamischen Lichtstreuung (DLS) kann über die Größe von Partikeln Auskunft gegeben werden. Trifft Licht auf ein Streuzentrum, werden die Elektronen der Moleküle periodisch gegen die Kerne verschoben und es entstehen oszillierende Dipole. Diese Dipole wirken als Sender einer elektrischen Welle und strahlen kreisförmig Wellen der gleichen Wellenlänge wie die des einfallenden Lichtstrahls aus (Abbildung 3.12).



**Abbildung 3.12:** Elektrische Dipole werden durch Licht induziert. Die Dipole wirken als Sender und strahlen Lichtwellen kreisförmig und senkrecht zur Oszillationsebene ab.<sup>[111]</sup> With kind permission from Springer Science and Business Media.

Partikel, die dispergiert sind, zeigen aufgrund der thermischen Dichtefluktuation des Lösemittels eine Brownsche-Molekularbewegung. Diese führt zur zeitlichen Fluktuationen interpartikulärer Interferenzen und somit zur zeitlichen Fluktuation der Streuintensität. Die zeitliche Veränderung der Teilchen wird durch die van-Hove-Autokorrelationsfunktion  $G_s(\vec{r}, \tau)$  beschrieben. Um aus einem Zeitsignal ein Spektrum zu erhalten, wird eine Fourier-Transformation  $F_s(\vec{q}, \tau)$  angewendet. Man erhält das zugehörige DLS-Signal:

$$G_s(\vec{r}, \tau) = \langle n(\vec{0}, t) n(\vec{r}, t + \tau) \rangle_{V,T} \leftrightarrow F_s(\vec{q}, \tau) = \int G_s(\vec{r}, \tau) \exp(i\vec{q}\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.7)$$

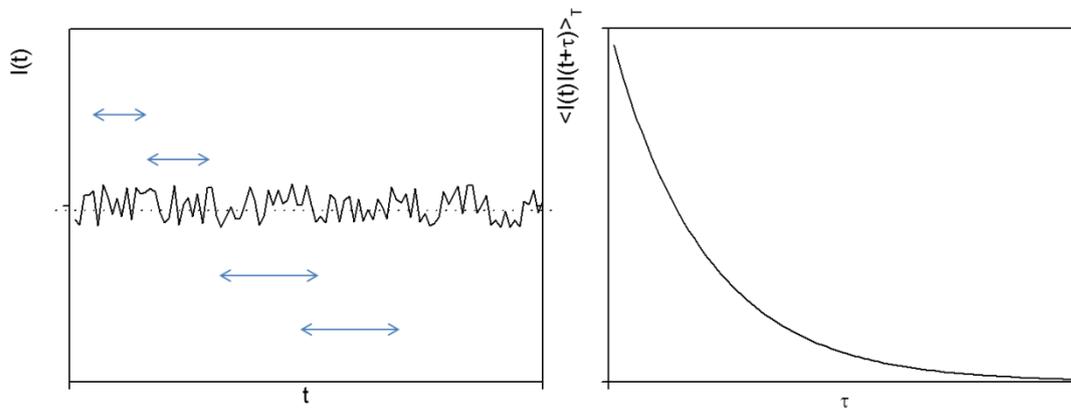
Die Anzahl der streuenden Teilchen am Ort  $r$  bei einer gegebenen Zeit  $t$  wird durch  $n(\vec{r}, t)$  repräsentiert. Die Zeit nach der zeitlichen Fluktuation wird durch  $\tau$  beschrieben.

Die Bewegung der Teilchen kann durch eine „Random-Walk-Bewegung“ beschrieben werden. Der „Random-Walk“ wiederum wird über das mittlere Verschiebungsquadrat  $\langle \Delta R^2 \rangle$  und den Selbstdiffusionskoeffizienten  $D_s$  charakterisiert:

$$\langle \Delta R(\tau)^2 \rangle = 6 D_s \tau \quad (3.8)$$

Experimentell kann die Amplituden-Korrelationsfunktion  $F_s(\vec{q}, \tau)$  aus der zeitabhängigen Streuintensität  $I(t)$  sowie der Intensitätskorrelation  $\langle I(t) \cdot I(t + \tau) \rangle$  bestimmt werden. Die gemessene Intensitätskorrelation wird über die Siegert-Relation in eine normierte Amplitudenkorrelationsfunktion überführt. Dazu werden alle Produkte der Intensität zum Zeitpunkt  $I(t)$  mit der Intensität nach einem bestimmten Zeitpunkt  $I(t + \tau)$  gebildet und aufsummiert (Abbildung 3.13).

$$F_s(q, t) = \exp(-D_s q^2 \tau) = \langle E_s(q, t) E_s^*(q, t + \tau) \rangle = \sqrt{\frac{I(q, t) I(q, t + \tau)}{\langle I(q, t) \rangle^2} - 1} \quad (3.9)$$



**Abbildung 3.13:** Schematischer Ablauf der DLS. Die Intensitätskorrelation wird in eine normierte Amplitudenkorrelationsfunktion umgewandelt.<sup>[111]</sup> With kind permission from Springer Science and Business Media.

Trägt man die Amplitudenkorrelation nach Gleichung (3.9) logarithmisch auf, ergibt sich eine Gerade, aus deren Steigung man den Diffusionskoeffizienten erhält. Aus diesem lässt sich über die Stokes-Einstein-Gleichung (3.10, mit der Viskosität  $\eta$  und der Boltzmann-Konstante  $k$ , der hydrodynamische Radius  $R_H$  der streuenden Partikel bestimmen:

$$D_s = \frac{kT}{6\pi\eta R_H} \quad (3.10)$$

### 3.2.4 Rasterelektronenmikroskopie (REM)

Das Rasterelektronenmikroskop ist ein Mikroskop, das eine Oberfläche mit einem Elektronenstrahl abtastet. Dabei kann eine Auflösung bis in den Nanometerbereich erzielt werden. In einer Elektronenkathode wird ein Elektronenstrahl erzeugt, der durch einen Steuerzylinder fokussiert und dann durch eine Anode beschleunigt wird. Durch eine angelegte Spannung zwischen Anode und Kathode im Bereich von 1 bis 30 kV erhalten die Elektronen ihre Energie. Eine weitere Fokussierung erhält der Elektronenstrahl durch elektromagnetische Linsen und trifft dadurch gebündelt auf das Objekt auf. Linsen, Probe und Elektronen müssen sich im Hochvakuum befinden, um Stöße der Elektronen mit Gasteilchen zu vermeiden. Der Elektronenstrahl rastert die Probe Punkt für Punkt ab, wobei abhängig von der Probenbeschaffenheit Sekundärelektronen entstehen, die zurückgestreut werden. Die Anzahl der Elektronen ist proportional zur Helligkeit, die detektiert wird. Das Signal wird durch einen Elektronenvervielfacher verstärkt und auf den Bildschirm eines Monitors übertragen. Vom Elektronenstrahl abgewandte Stellen erscheinen dunkler als Stellen, die dem Elektronenstrahl zugewandt sind. Dies bedingt den dreidimensionalen Effekt der REM-Aufnahmen.<sup>[112]</sup>

### 3.2.5 Partikelladungsdetektion

Die Partikelladungsdetektion erfolgt nach dem Prinzip der elektrochemischen Doppelschicht. Befindet sich ein geladener Partikel in einer Elektrolytlösung ist dieser von einer Schicht entgegengesetzt geladener Ionen umgeben. Diese Schicht besteht wiederum aus zwei Schichten: Der inneren Schicht, der sogenannten Helmholtzschicht und einer diffusen Schicht. Die Helmholtzschicht, welche sich in eine innere und eine äußere Schicht aufteilt, beinhaltet Ionen, die sehr stark an die Oberfläche des Partikels gebunden sind. In der diffusen Schicht sind die Ionen durch elektrostatische Kräfte und zufälliger thermischer Bewegung verteilt. Der Potentialverlauf entspricht linearem Verhalten. Nachdem das Potential ein Maximum in der inneren Helmholtzschicht erfährt, erniedrigt es sich in der äußeren Helmholtzschicht (Stern-Potential) und geht dann in der diffusen Schicht Richtung Null.

Zur experimentellen Bestimmung der Anzahl an funktionellen Gruppen auf der Oberfläche der Partikel, wird die verdünnte Dispersion mit einer wässrigen Lösung eines

entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten titriert. Im Falle von negativ geladenen Partikeln, so wie in dieser Arbeit, wurde ein kationischer Polyelektrolyt, Polydiallyldimethylammoniumchlorid, Poly(DADMAC), eingesetzt. Durch ionische Wechselwirkungen agieren die Partikel mit dem Polyelektrolyt. Während der Titration wird ein Signal der Zugabemenge an Polyelektrolyt bis zu einem PCD-Meßwert =  $\pm 0$  verfolgt.

Die Menge an geladenen Gruppen pro Gramm Polymer wurde nach folgender Gleichung berechnet:

$$\left[ \frac{\text{Gruppen}}{g_{\text{Polymer}}} \right] = \frac{V \cdot M \cdot N_A}{\text{FG}} \quad (3.11)$$

In Gleichung (3.11) steht V dabei für das Volumen an verbrauchter Polyelektrolytlösung, M für die Konzentration der Polyelektrolytlösung,  $N_A$  für die Avogadro-Konstante und FG für den Feststoffgehalt der Dispersion. Die Menge an geladenen Gruppen pro Partikel und pro Oberflächeneinheit in  $\text{nm}^2$  wurde wiederum nach folgenden Gleichungen berechnet:

$$\left[ \frac{\text{Gruppen}}{\text{Partikel}} \right] = \left[ \frac{\text{Gruppen}}{g_{\text{Polymer}}} \right] \cdot \frac{\rho \cdot \pi \cdot D_h^3}{6} \quad (3.12)$$

$$\left[ \frac{\text{Gruppen}}{\text{nm}^2} \right] = \left[ \frac{\text{Gruppen}}{g_{\text{Polymer}}} \right] \cdot \frac{\rho \cdot 10^{-18} \cdot D_h}{6} \quad (3.13)$$

$D_h$  entspricht dem hydrodynamischen Durchmesser der Partikel und  $\rho$  der Dichte des Polymers. Zur Näherung wurde die Dichte von Polystyrol angenommen ( $\rho = 1,045 \text{ g/cm}^3$ ).

### 3.2.6 Isotherme Titrationskalorimetrie

Die Isotherme Titrationskalorimetrie dient zur thermodynamischen Beschreibung von inter- und intramolekularen Wechselwirkungen und zur quantitativen Untersuchung. Voraussetzung zur Anwendung der Methode ist, dass das Molekül in Lösung vorliegt. Das Kalorimeter besteht aus zwei Zelle, einer Mess- und einer Referenzzelle. In der Messzelle befindet sich die zu messende Lösung und in der Referenzzelle das Lösemittel

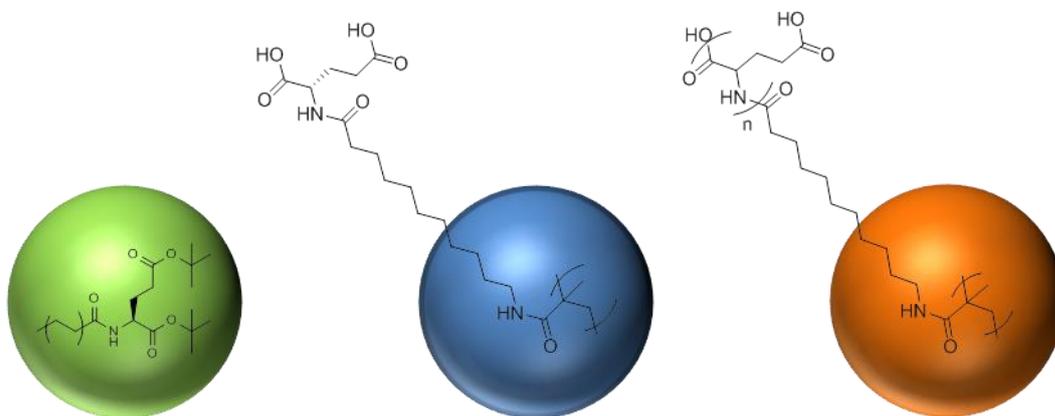
der Probe. Mit einer Spritze wird nun ein definiertes Volumen des Lösemittels in die Messzelle titriert. Während der gesamten Messung wird die Temperaturdifferenz zwischen Mess- und Referenzzelle gemessen und konstant gehalten. Dies wird erreicht, indem beide Zellen aufgeheizt oder abgekühlt werden. Die Temperaturänderung der exothermen oder endothermen Reaktion wird als Signal erhalten.



## 4 Ergebnisse und Diskussion

In diesem Kapitel werden die auf drei verschiedenen Wegen hergestellten chiralen Nanopartikel vorgestellt (Abbildung 4.1):

- (1) Die Partikel bestehen aus einem chiralen Polymer, welches über eine radikalische Polymerisation in Miniemulsion durch ein chirales Monomer erhalten wurde.
- (2) Die Partikel bestehen aus Polystyrol und wurden an der Oberfläche mit einem chiralen Tensid funktionalisiert.
- (3) Die Partikel bestehen ebenfalls aus Polystyrol und wurden an der Oberfläche mit chiralen Tensiden, basierend auf Peptiden, funktionalisiert.



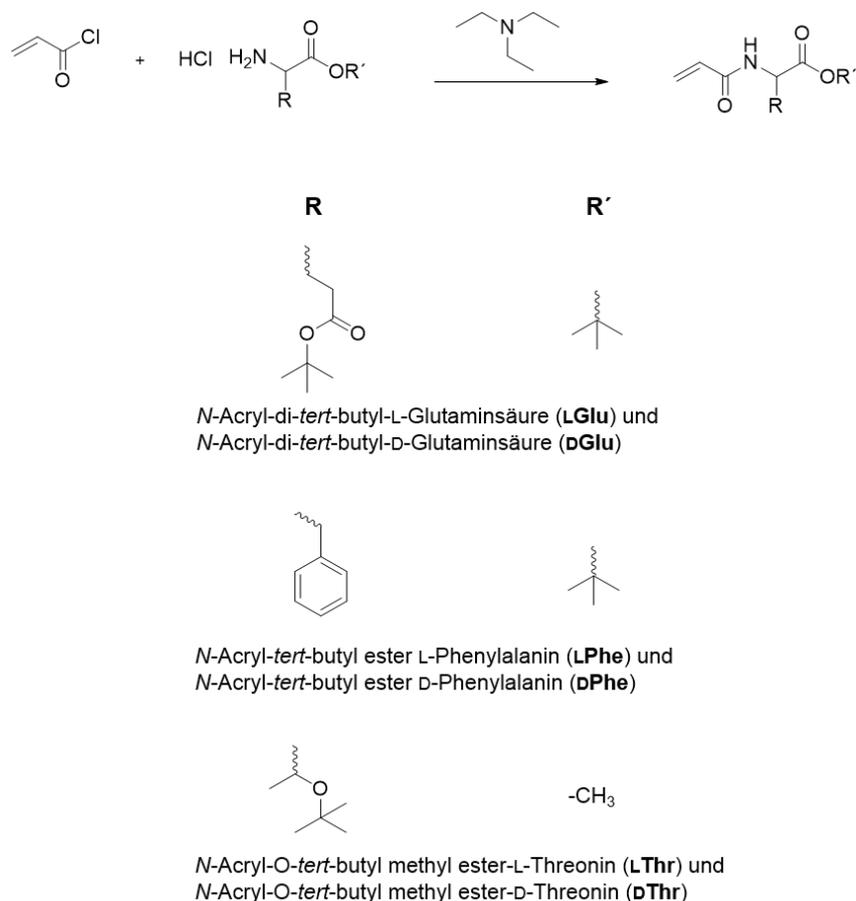
**Abbildung 4.1:** Übersicht der verschiedenen hergestellten Partikel.

### 4.1 Partikel aus chiralem Polymer

Dieser Teil der Arbeit ist bereits in *Advanced Materials*, 2015, 27, 2728-2732 veröffentlicht.<sup>[113]</sup>

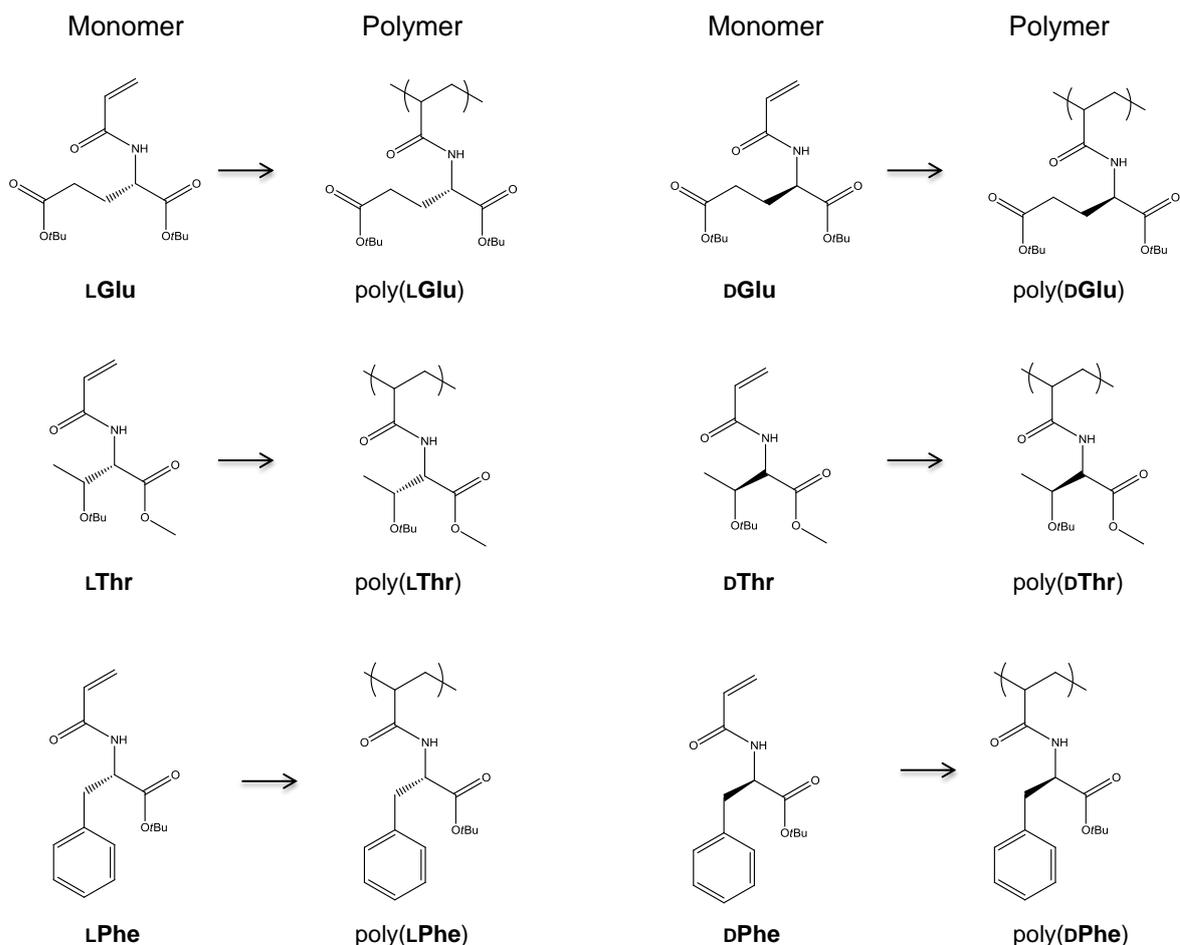
Um Partikel herzustellen die vollständig aus chiralen Molekül bestehen, wurden als erstes die chiralen Monomere basierend auf verschiedenen Aminosäuren hergestellt. Abbildung 4.2 zeigt die Syntheseroute zur Monomerherstellung. Diese optisch aktiven Monomere wurden anhand einer Einhorn-Variation der Schotten–Baumann–Reaktion synthetisiert.<sup>[114]</sup> Dazu wurde Acrylsäurechlorid mit dem jeweiligen geschützten Aminosäure-Hydrochlorid mit Triethylamin als Hilfsbase umgesetzt. Die Hydrochloride sind im Vergleich zu den freien Aminosäuren in Triethylamin oder einer Mischung aus

Triethylamin und Dichlormethan löslich. Es bildet sich Triethylammoniumchlorid, welches einfach durch Filtration abgetrennt werden kann. Die Monomere wurden durch säulenchromatographische Aufreinigung mit Ethylacetat/Hexan (1:1) in guten Ausbeuten erhalten. Im Folgenden werden die Monomere mit der in Abbildung 4.2 und Abbildung 4.3 gezeigten Nomenklatur abgekürzt.



**Abbildung 4.2:** Syntheseroute zur Herstellung der Monomere. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Zur Herstellung der chiralen Nanopartikel wurden die synthetisierten Monomere durch Miniemulsionspolymerisation polymerisiert. Dabei bildet das jeweilige Monomer mit Azobis-isobutyronitril (AIBN) als Initiator und Hexadekan als Ultrahydrophob in Toluol gelöst, die disperse Phase. Die kontinuierliche Phase besteht aus Natriumdodecylsulfat (SDS) in Wasser. Nach dem Voremulgieren beider Phasen und Behandlung im Ultraschall wurde die Emulsion über Nacht für 16 Stunden polymerisiert.



**Abbildung 4.3:** Überblick der hergestellten Monomere und Polymere mit Abkürzungen, die über die komplette Arbeit verwendet werden. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Die Größen der erhaltenen Partikel, welche durch dynamische Lichtstreuung bestimmt wurde, reichen von 150–200 nm. Das Zahlenmittel des Molekulargewichts befindet sich im Bereich von 30.000 g/mol (Tabelle 4.1). Die Aufnahmen der Partikel am Rasterelektronenmikroskop zeigen Partikel mit einer einheitlichen Größe. Die Größe im Rasterelektronenmikroskop stimmt mit den durch DLS erhaltenen Größen sehr gut überein (Abbildung 4.4).

Tabelle 4.1: Erhaltene Partikelgrößen und Molekulargewichte.

Monomer	Monomer Abkürzung	$D_h$ /nm	Molekulargewicht [g·mol <sup>-1</sup> ]	
			$M_n$	$M_w$
<i>N</i> -acryl-di- <i>tert</i> -butyl-L-Glutaminsäure	<b>LGlu</b>	220 ± 60	27.400	56.300
<i>N</i> -acryl-di- <i>tert</i> -butyl-D-Glutaminsäure	<b>DGlu</b>	220 ± 30	28.200	83.100
<i>N</i> -acryl- <i>tert</i> -butyl ester L-Phenylalanin	<b>LPhe</b>	230 ± 40	28.300	181.500
<i>N</i> -acryl- <i>tert</i> -butyl ester D-Phenylalanin	<b>DPhe</b>	200 ± 70	27.100	63.600
<i>N</i> -acryl-O- <i>tert</i> -butyl methyl ester-L-Threonin	<b>LThr</b>	260 ± 60	31.000	75.300
<i>N</i> -acryl-O- <i>tert</i> -butyl methyl ester-D-Threonin	<b>DThr</b>	150 ± 20	31.900	92.600

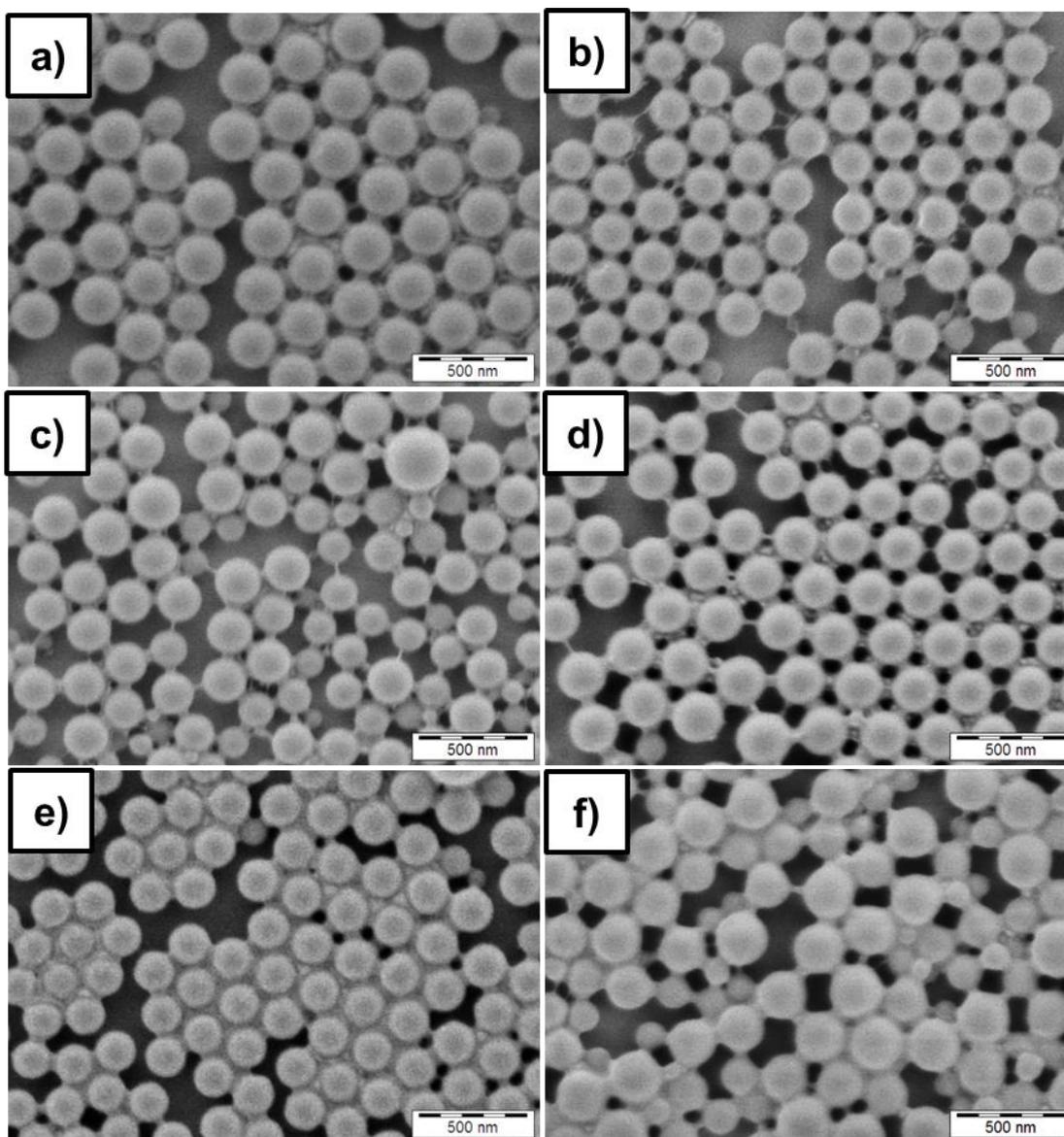
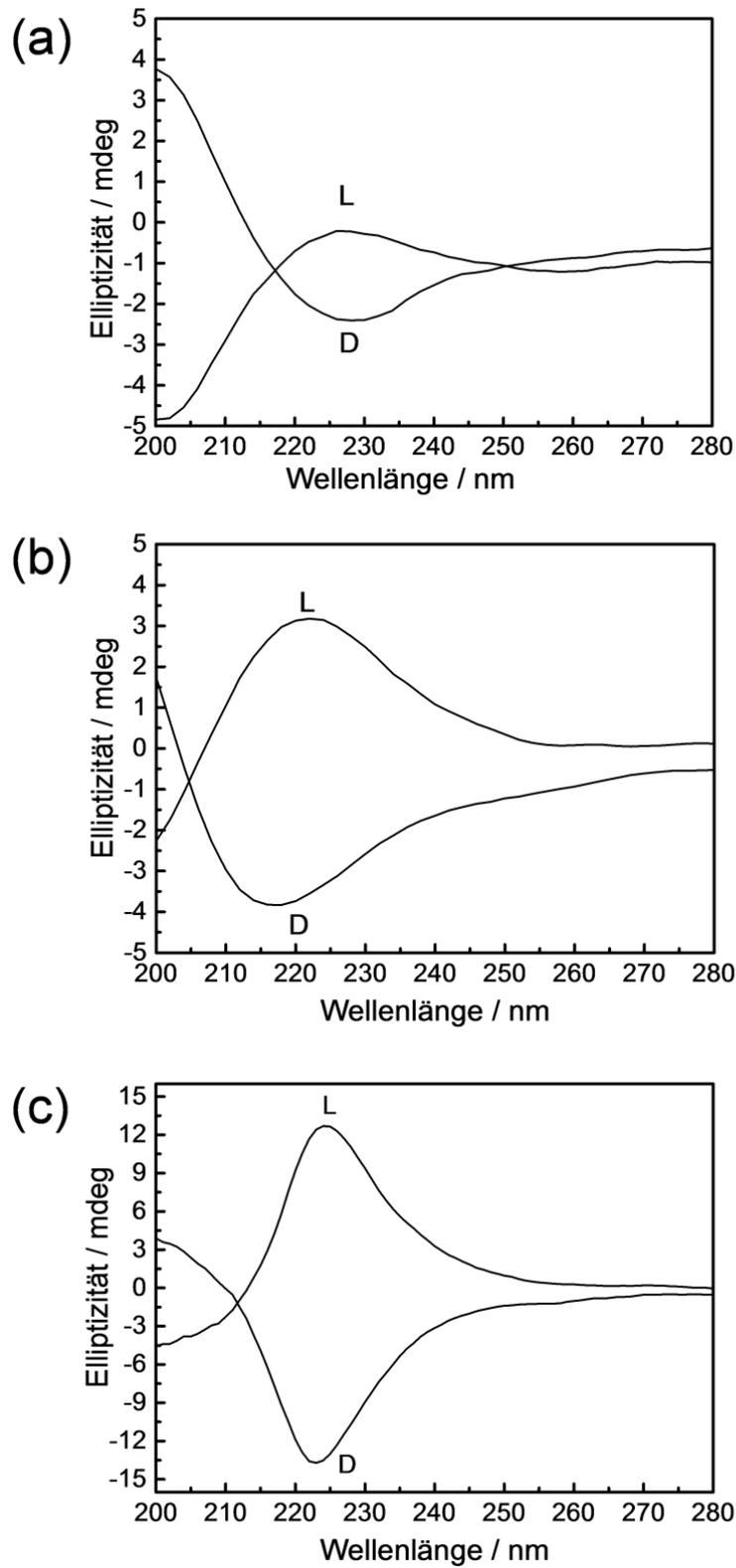


Abbildung 4.4: REM-Aufnahmen von a) poly(**LGlu**), b) poly(**DGlu**), c) poly(**LThr**), d) poly(**DThr**), e) poly(**LPhe**) and f) poly(**DPhe**)-Nanopartikeln. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Die optische Aktivität und somit die Chiralität der Nanopartikel wurde anhand von Zirculardichroismus-Spektroskopie (CD-Spektroskopie) bestimmt. In Abbildung 4.5 sind die CD-Spektren der L- und D-Partikel in wässriger Lösung zu sehen. Jedes Enantiomerenpaar weist ein Maximum der Intensität bei einer Wellenlänge von ~ 225 nm auf. Wie erwartet zeigen die jeweiligen Enantiomerenpaare der Nanopartikel eine Elliptizität von unterschiedlichem Vorzeichen.

Um die Stereoselektivität der hergestellten Partikel zu demonstrieren, wurden die Partikel in der enantioselektiven Kristallisation eingesetzt. In den letzten Jahren wurden viele Prozesse zur Auflösung racemischer Substanzen bestätigt, doch die am weitesten angewendete Technologie, basiert immer noch auf dem Prinzip der enantioselektiven Kristallisation. Das Ziel hierbei war es, diese chiralen Partikel zu nutzen, um racemische Substanzen, durch enantioselektive Kristallisation zu trennen. Unsere Hypothese ist, dass die hergestellten chiralen Nanopartikel als selektiver chiraler Keim agieren und somit zur enantioselektiven Kristallisation von nur einem Enantiomers des Racemates auf dem chiralen Partikel führen. Diese Annahme wird durch vorangegangene Forschung, wie zum Beispiel die Kristallisation von L-Glutaminsäure auf chirale selbstorganisierende Multilagen-Oberflächen unterstützt.<sup>[115]</sup> Als racemische Verbindungen wurden Aminosäuren gewählt, da Aminosäuren die Basis aller Lebensprozesse sind und die Kristallisation zu einem der wichtigsten Prozesse ihrer Herstellung gehört.<sup>[10]</sup>

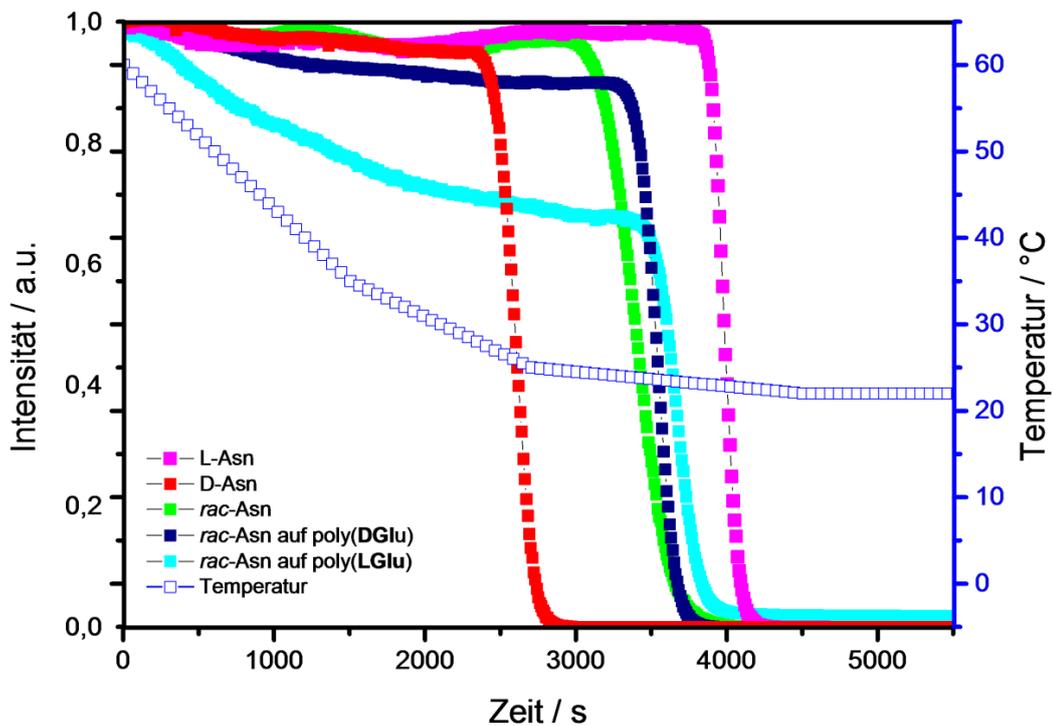
Chirale Verbindungen kristallisieren, wie in der Einleitung erwähnt, in drei verschiedenen Formen: als Konglomerate, racemische Verbindungen und Pseudoracemate. Aufgrund der Zusammensetzung der Konglomerate, welche sich durch separate Kristalle der reinen Enantiomere auszeichnen, können diese am einfachsten kristallisiert und aufgelöst werden. In dieser Arbeit wird die Kristallisation des repräsentativen Konglomerat Systems, *rac*-Asparagin, aufgezeigt.



**Abbildung 4.5:** CD Spektren von a) poly(LGlu) und poly(DGlu), b) poly(LThr) und poly(DThr), und c) poly(LPhe) und poly(DPhe)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Um die optimalen Kristallisationsparameter, wie Kristallisationsgeschwindigkeit und Induktionszeit herauszufinden, wurden Trübungsmessungen durchgeführt. Dazu wurde das transmittierte Licht der Probe während der Kristallisation gemessen. Die Trübungsmessung wurde für *rac*-Asparagin, L-Asparagin, D-Asparagin, *rac*-Asparagin auf L-Glutaminsäure-Partikel und *rac*-Asparagin auf D-Glutaminsäure-Partikel durchgeführt (Abbildung 4.6).

Die übersättigte Lösung aus dem Racemat von Asparagin bzw. die jeweiligen Enantiomere in Wasser wurden auf 60 °C erhitzt und mit kontrollierten Parametern abgekühlt. Das Kühlungsprofil wurde so gewählt, dass die Abkühlungskurve der spontanen Abkühlung auf Raumtemperatur entspricht.



**Abbildung 4.6:** Trübungsmessung von reinem *rac*-Asparagin, reinem L-Asparagin, reinem D-Asparagin, *rac*-Asparagin auf poly(LGlu) und *rac*-Asparagin auf poly(DGlu). Dazu wurde während der Kristallisation das transmittierte Licht gegen die Zeit aufgenommen. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Das transmittierte Licht wurde gegen die Zeit aufgenommen. Die Kurve zeigt eine Induktionsperiode, in der die Nukleationskeime gebildet werden, bis eine kritische Größe erreicht wird. Auf diese Induktionsperiode folgt ein Abfall und die Lösung beginnt zu

kristallisieren. Wenn die Kristallisation beendet ist, tendiert die Kurve zu einem Gleichgewichtszustand, welcher der Löslichkeit der Aminosäure entspricht.

Die Kurven wurden jeweils mit folgender Gleichung angepasst:

$$I(t) = t_0 + (t_{\text{end}} - t_0) \frac{t^n}{k^n + t^n} \quad (4.1)$$

Die Geschwindigkeitskonstanten ergaben sich mit folgender Gleichung:

$$r = \frac{dI(t)}{dt} = (t_{\text{end}} - t_0) \frac{nk^n t^{(n-1)}}{(k^n + t^n)^2} \quad (4.2)$$

Dabei entsprechen  $t_0$  und  $t_{\text{end}}$  der Start und Endzeit der Trübung und  $k$  und  $n$  den Anpassungskonstanten.

Tabelle 4.2 zeigt die Kristallisationsparameter, die durch die Trübungsmessung erhalten wurden. Die Induktionszeit ist für die Systeme unterschiedlich: *rac*-Asparagin liegt mit einer Induktionszeit von 50 min zwischen der von L-Asparagin (60 min) und D-Asparagin (39 min).

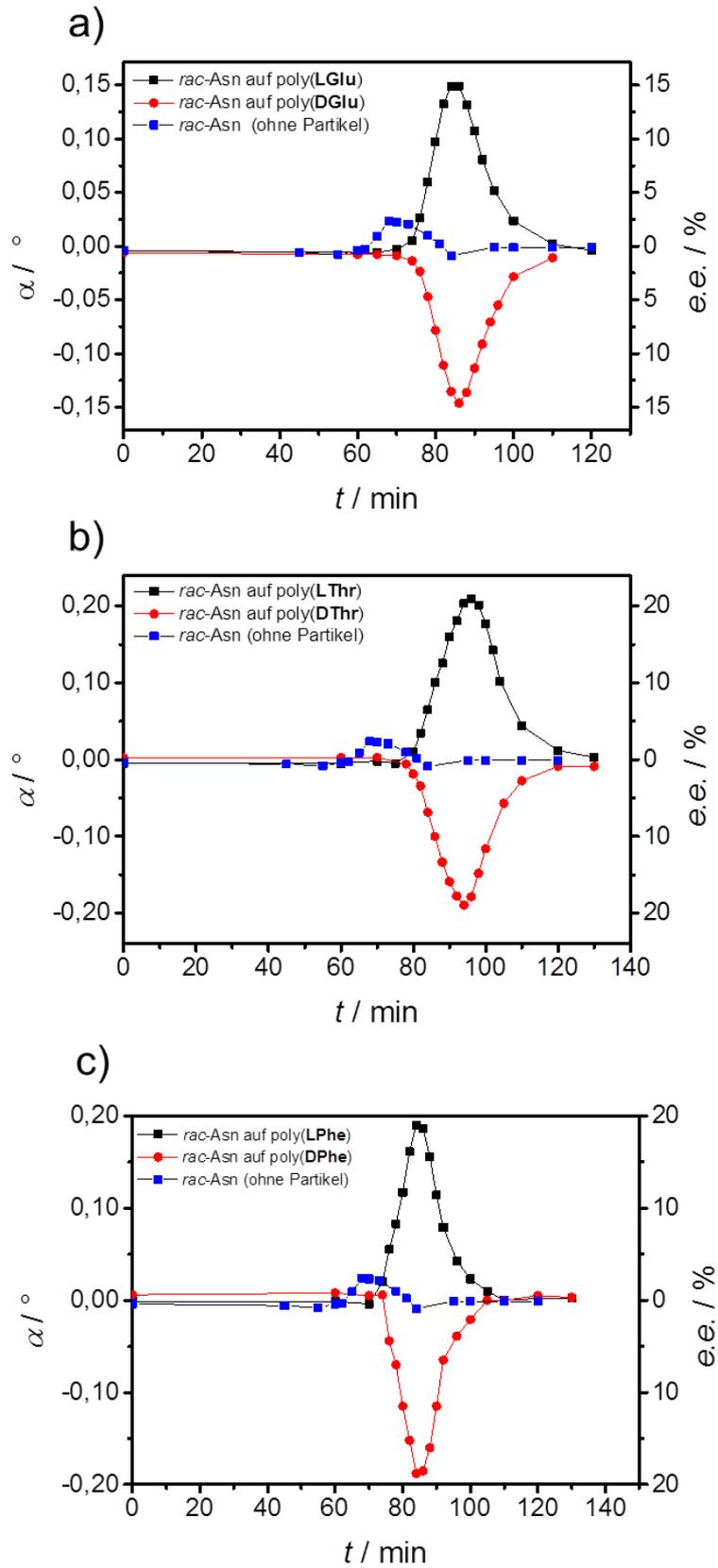
**Tabelle 4.2:** Kristallisationsparameter, die durch die Trübungsmessung erhalten wurden.

System	$r_{\text{max}} / \text{s}^{-1} \times 10^{-3}$	$t_{\text{ind}} / \text{min}$	Startpunkt der Kristallisation (min)
<i>rac</i> -Asparagin	2.3	50	~50
L-Asparagin	5.7	60	~60
D-Asparagin	4.4	39	~39
<i>rac</i> -Asparagin auf poly(LGlu)			
Partikel	2.6	-	~5
<i>rac</i> -Asparagine auf poly(DGlu)			
Partikel	4.0	-	~55

Man könnte erwarten, dass die Induktionszeit von reinem *rac*-Asparagin die kürzeste ist, da es die stabilste Form ist, die aus dem „Bulk“ kristallisiert. Jedoch muss man bedenken, dass *rac*-Asparagin in Form des Konglomerates kristallisiert, was bedeutet, dass die Enantiomere aufgrund der gleichen physikalischen Zusammensetzung der einzelnen homochiralen Kristalle der Enantiomere nacheinander kristallisieren können. In

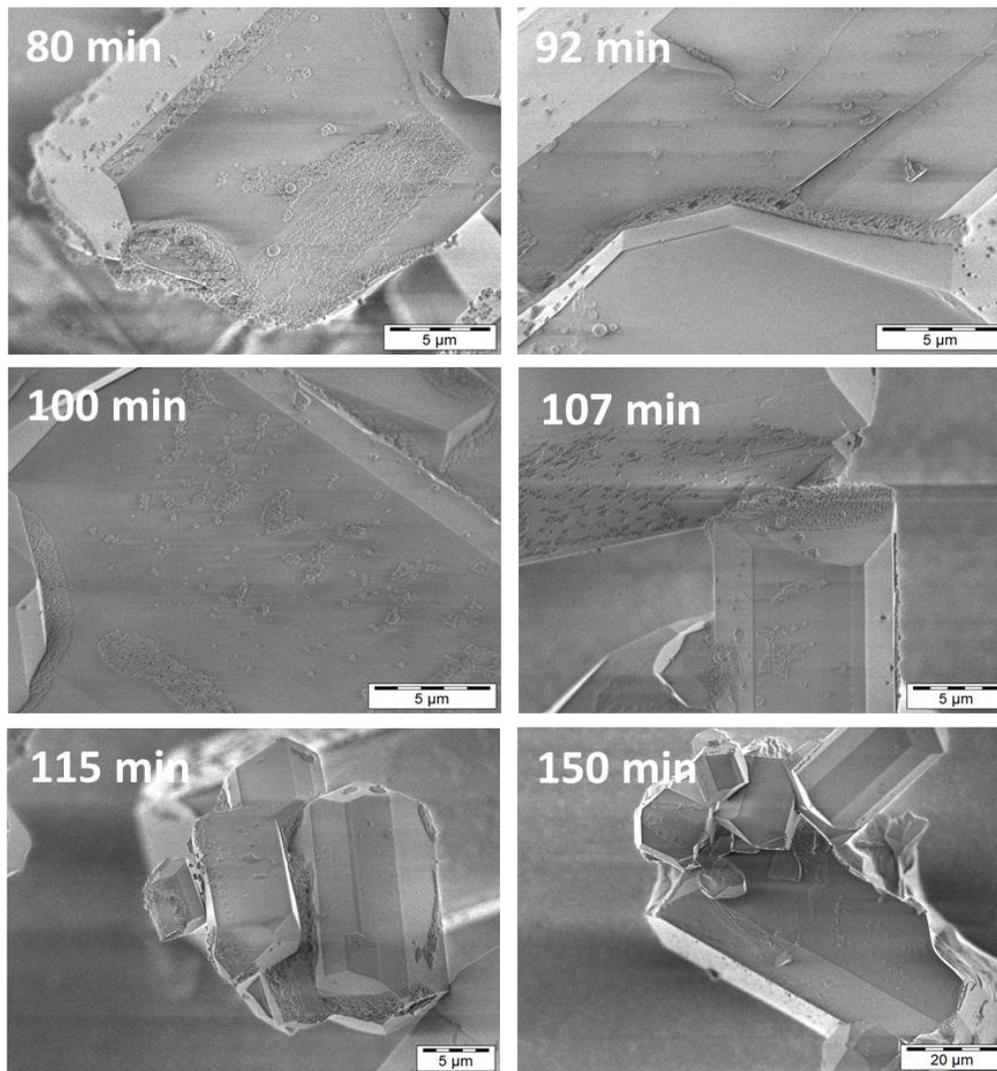
Anwesenheit von poly(**LGlu**)-Partikeln und poly(**DGlu**)-Partikeln beginnt die Kristallisation 5–8 min später, was darauf hinweist, dass die chiralen Partikel leichter als Kristallisations-Hemmer fungieren. Vergleicht man die berechneten Geschwindigkeitskonstanten wird deutlich, dass in Anwesenheit von poly(**LGlu**) Partikeln und poly(**DGlu**) Partikeln die Geschwindigkeitskonstanten höher sind als zu reinem *rac*-Asparagin.

Die enantioselektive Auflösung wurde anhand von Polarimetriemessungen überprüft. Die chiralen Nanopartikel agieren als Kristallisationskeim in der übersättigten Lösung von *rac*-Asparagin und führen zur bevorzugten Kristallisation von einem Enantiomer. Abbildung 4.7 zeigt die gemessenen optischen Aktivitäten und den daraus errechneten Enantiomerenüberschuss (*e.e.*) während der Kristallisation von reinem *rac*-Asparagin und in Anwesenheit von a) poly(**LGlu**)- und poly(**DGlu**)-, b) poly(**LThr**)- und poly(**DThr**)- und c) poly(**LPhe**)- und poly(**DPhe**)-Nanopartikel.



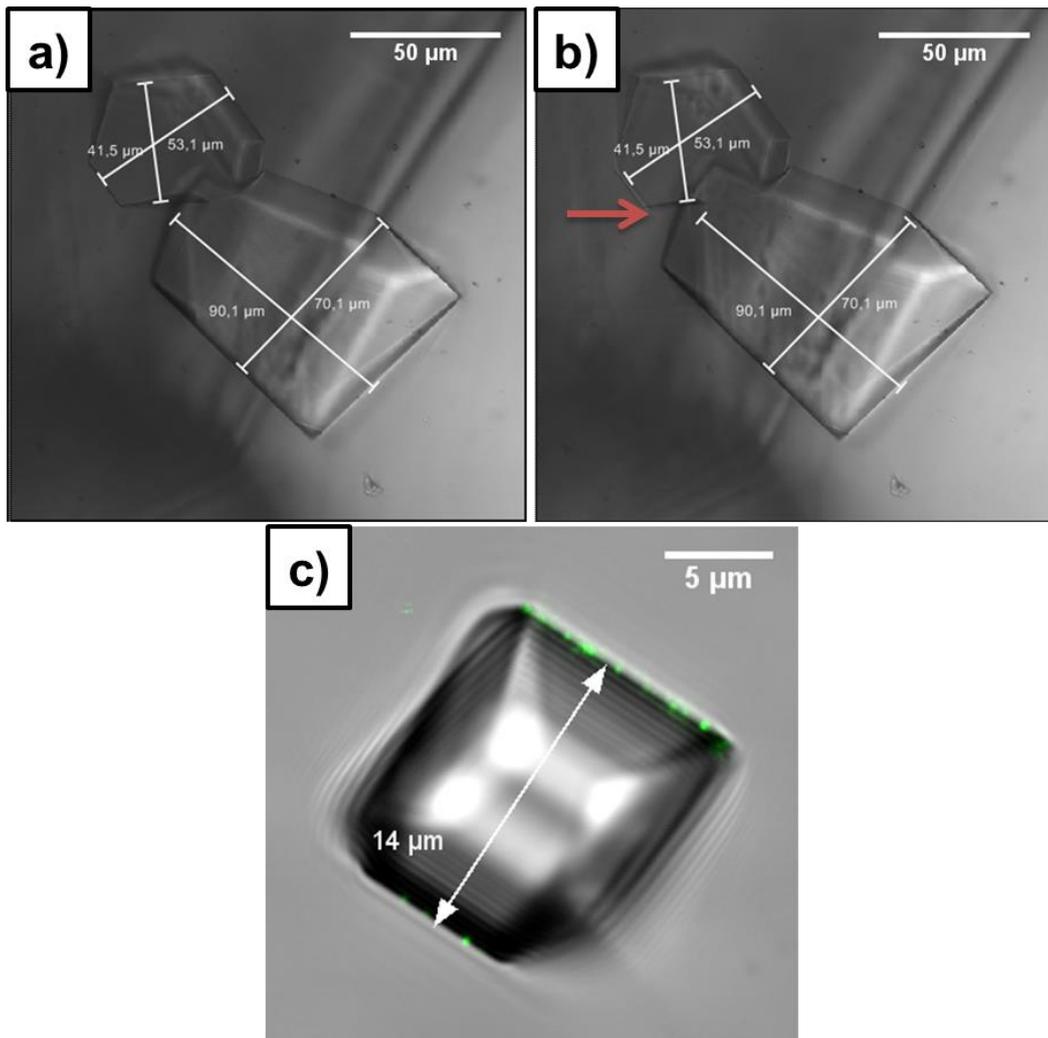
**Abbildung 4.7:** Kristallisation von *rac*-Asparagin auf a) poly(LGlu) und poly(DGlu), b) poly(LThr) und poly(DThr), und c) poly(LPhe) und poly(DPhe)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Kristallisiert reines *rac*-Asparagin alleine, das bedeutet in Abwesenheit der chiralen Nanopartikel, erfolgt eine gering spontan bevorzugte Kristallisation von 3% in die positive Richtung (D). Durch die einzelnen Enantiomere in einer Einheitszelle kann ein Enantiomer spontan alleine kristallisieren, während das andere in Lösung bleibt.<sup>[116]</sup> In Anwesenheit der chiralen Nanopartikel, z.B. L-Partikel, konnte man beobachten, dass L-Asparagin bevorzugt auf L-Partikel adsorbiert und somit als Nukleationskeim für L-Asparagin-Kristalle wirkt. Der Anstieg des optischen Drehwerts nach ca. 75 min deutet auf den Start des Wachstumsprozesses hin. Am höchsten Punkt der Kurve beginnt ebenfalls D-Asparagin zu kristallisieren und der optische Drehwert geht zurück zu einem Wert von 0, sobald die Kristallisation vollständig ist. In Anwesenheit von D-Partikeln wird die gleiche Kurve als Spiegelbild beobachtet. Der optische Drehwert hat hier ein negatives Vorzeichen, welches die bevorzugte Kristallisation von D-Asparagin andeutet. Die bevorzugte Kristallisation konnte für alle hergestellten chiralen Partikel gezeigt werden. Der Enantiomerenüberschuss beträgt in allen Kristallisationen 15% bis 23% (Tabelle 4.3). Während der Kristallisation wurden nach charakteristischen Zeiten (80, 92, 100, 107, 115 und 150 min) Aliquote zentrifugiert und der Feststoff getrocknet. Es sollte untersucht werden, was genau während der Kristallisation geschieht. Abbildung 4.8 zeigt die REM-Aufnahmen, die während der Kristallisation von *rac*-Asparagin auf poly(LGlu)-Partikel aufgenommen wurden. Die verschiedenen Zeiten wurden so gewählt, dass in jeder Kristallisationsstufe ein Bild aufgenommen werden konnte. Nach 80 min sollte die Lösung bereits angefangen haben zu kristallisieren. Es wird deutlich, dass sich bereits einige Partikel willkürlich auf der Kristalloberfläche angelagert haben. Nach ca. 92–100 min sollte das Maximum des Enantiomerenüberschusses erreicht sein. Anhand der Bilder kann vermutet werden, dass die chirale Partikel sich nur an bestimmten Seiten des Kristalls anlagern, was bedeuten würde, dass die Partikel in diesem Fall das Wachstum in eine Richtung fördern bzw. hemmen. Man kann ebenso erkennen, dass mit der Zeit immer weniger Partikel sich auf der Kristalloberfläche ansammeln. Der Grund hierfür könnte sein, dass zu dieser Zeit der Kristallisation das D-Enantiomer von *rac*-Asparagin zu kristallisieren beginnt. Die Partikel lagern sich jedoch nur aufgrund der gleichen Chiralität auf dem L-Enantiomer von Asparagin an.



**Abbildung 4.8:** REM-Aufnahmen während der Kristallisation nach 80, 92, 100, 107, 115 und 150 min.

Des Weiteren wurde der Kristallisationsprozess im konfokalen Laser-Rastermikroskop (CLSM) untersucht. Dazu wurden die Partikel mit einem Farbstoff, Cumarin 6, funktionalisiert. Abbildung 4.9 a) und b) zeigt die Transmissions-Aufnahmen bei Kristallisationsbeginn und nach 7 min Kristallwachstum. Der gezeigte Kristall wächst nur in eine Richtung (siehe roter Pfeil.). Abbildung 4.9 c) lässt erkennen, dass sich die Partikel, wie vermutet, nur an einer Seite des Kristalls anlagern und somit die Kristallisation an dieser Stelle hindern.

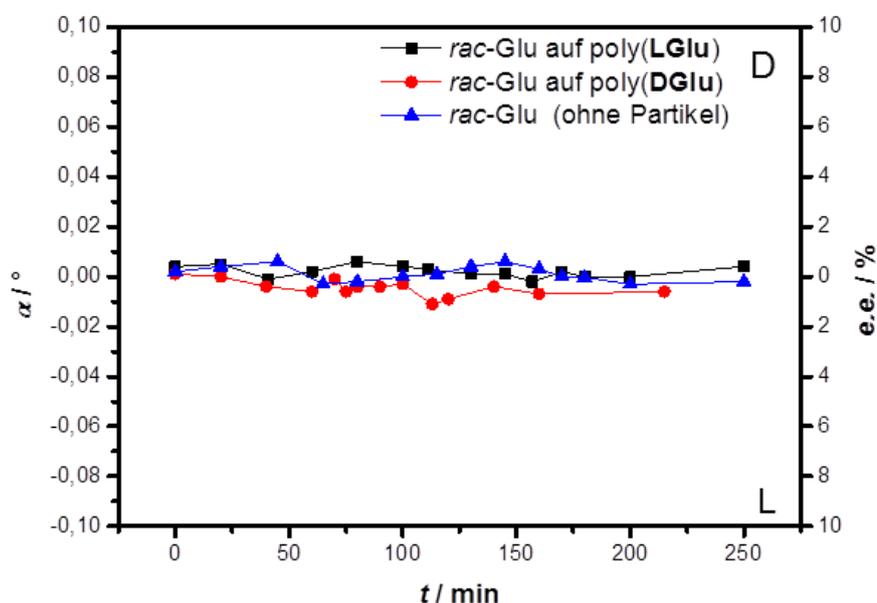


**Abbildung 4.9:** CLSM-Aufnahmen während des Kristallisationsprozesses. a) Beginn der Kristallisation, b) Aufnahme nach 7 min Wachstum und c) Überlagerung von Transmission und Fluoreszenz.

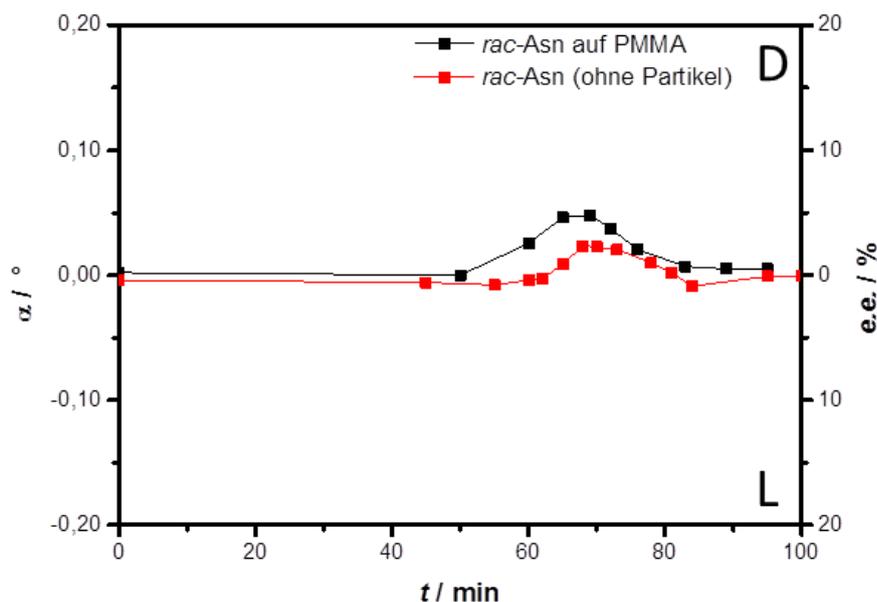
Ebenso wurde die Kristallisation von *rac*-Glutaminsäure auf poly(LGlu)- und poly(DGlu)-Partikel durchgeführt, jedoch wurde hier keine bevorzugte Kristallisation beobachtet (Abbildung 4.10). Eine mögliche Erklärung könnte folgende sein: *rac*-Glutaminsäure kann aus der Lösung in zwei temperaturabhängigen Formen kristallisieren. Und zwar zum einen in einer metastabilen Konglomerat-Form und zum anderen in der thermodynamisch stabilsten racemischen Form.<sup>[117]</sup> In unseren Experimenten bildete sich die thermodynamisch stabilere racemische Monohydrat-Form, was erklärt, warum die Kristallisation nicht erfolgreich war. Dies ist ein typisches Beispiel von Polymorphie. Racemate sind wie erwähnt stabiler als die Konglomerat-Form. Die Änderung der freien Energie der Reaktion ist somit immer negativ.

**Tabelle 4.3:** Kristallisationsexperimente von *rac*-Asparagin und *rac*-Glutaminsäure.

Konglomerat	Partikel	Enantiomerenüberschuß/ %
<i>rac</i> -Asparagin	poly(LThr)	21 D
<i>rac</i> -Asparagin	poly(DThr)	19 L
<i>rac</i> -Asparagin	poly(LGlu)	15 D
<i>rac</i> -Asparagin	poly(DGlu)	15 L
<i>rac</i> -Asparagin	poly(LPhe)	23 D
<i>rac</i> -Asparagin	poly(DPhe)	12 L
<i>rac</i> -Glutaminsäure	poly(LGlu)	0
<i>rac</i> -Glutaminsäure	poly(DGlu)	0

**Abbildung 4.10:** Kristallisation von *rac*-Glutaminsäure auf poly(LGlu)- und poly(DGlu)-Partikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

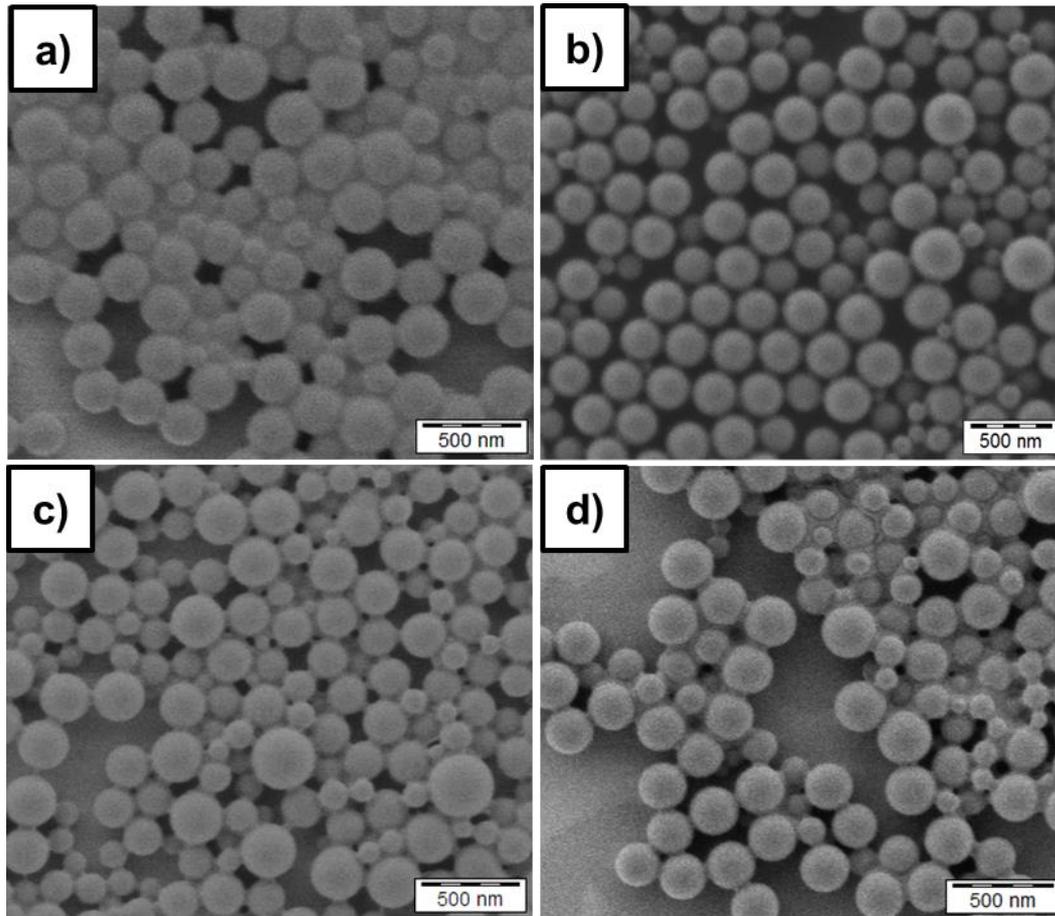
Als Kontrollexperiment diente die Kristallisation von *rac*-Asparagin auf Polymethylmethacrylat-Partikel. Es wurden PMMA-Partikel gewählt, da diese eine ähnliche Struktur zu den Aminosäurepartikeln haben und eine unspezifische Oberfläche besitzen. In Abbildung 4.11 erkennt man den Verlauf der Kristallisation von *rac*-Asparagin auf die PMMA-Partikel. Der Enantiomerenüberschuss beträgt hierbei ca. 5%. Im Vergleich zur Kristallisation ohne Partikel ist dies nur ein kleiner Unterschied, was im Fehlerbereich der Messung liegt. Wie zu erwarten, agieren die PMMA-Partikel aufgrund der fehlenden Chiralität nicht als chirale Keime.



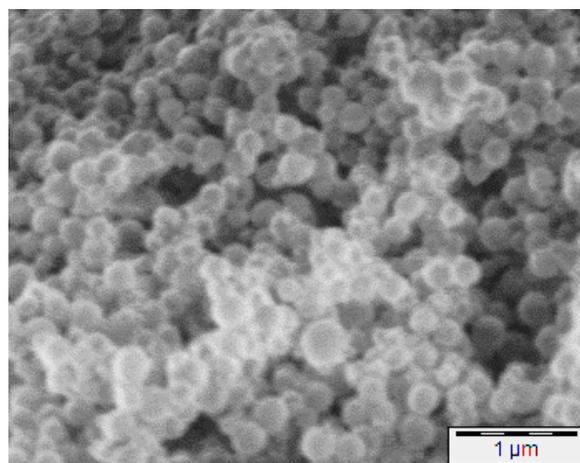
**Abbildung 4.11:** Kristallisation von *rac*-Asparagin auf Polymethylmethacrylatpartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Um den Einfluss der Schutzgruppen an den Säuregruppen der Aminosäure zu untersuchen, wurden vernetzte chirale Partikel hergestellt, welche in einem darauf folgenden Schritt entschützt wurden. Die vernetzten Partikel wurden ebenfalls über eine Miniemulsionspolymerisation mit 1,4 Butandiol diacrylat als Vernetzer hergestellt. Abbildung 4.12 zeigt die REM-Aufnahmen der vernetzten poly(LGlu)-, poly(DGlu)-, poly(LThr)- und poly(DThr)-Nanopartikel. Die Größen entsprechen den Größen der nicht vernetzten Nanopartikel (~200 nm).

Nach der Entschützung mit TFA und DCM im Mischungsverhältnis 1:1 wurden die Partikel ebenfalls im SEM aufgenommen (Abbildung 4.13). Durch die freien Säuregruppen luden sich die Partikel im Rasterelektronenmikroskop sehr stark auf.

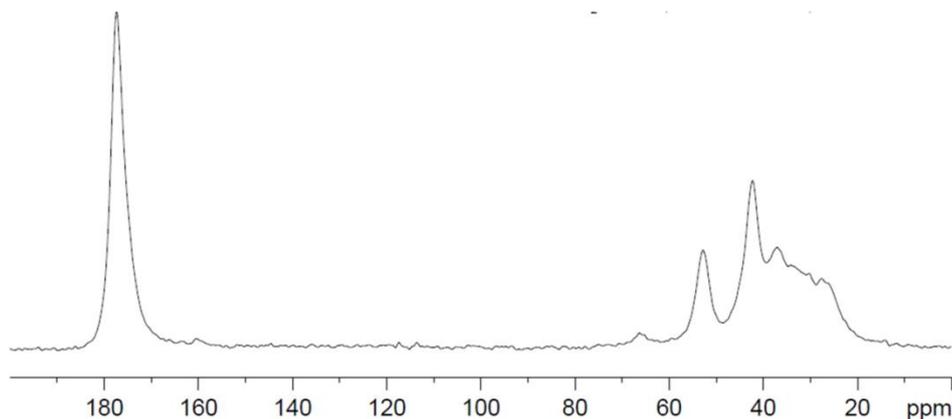


**Abbildung 4.12:** REM Aufnahmen von vernetzten a) poly(LGlu), b) poly(DGlu), c) poly(LThr) und d) poly(DThr)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.



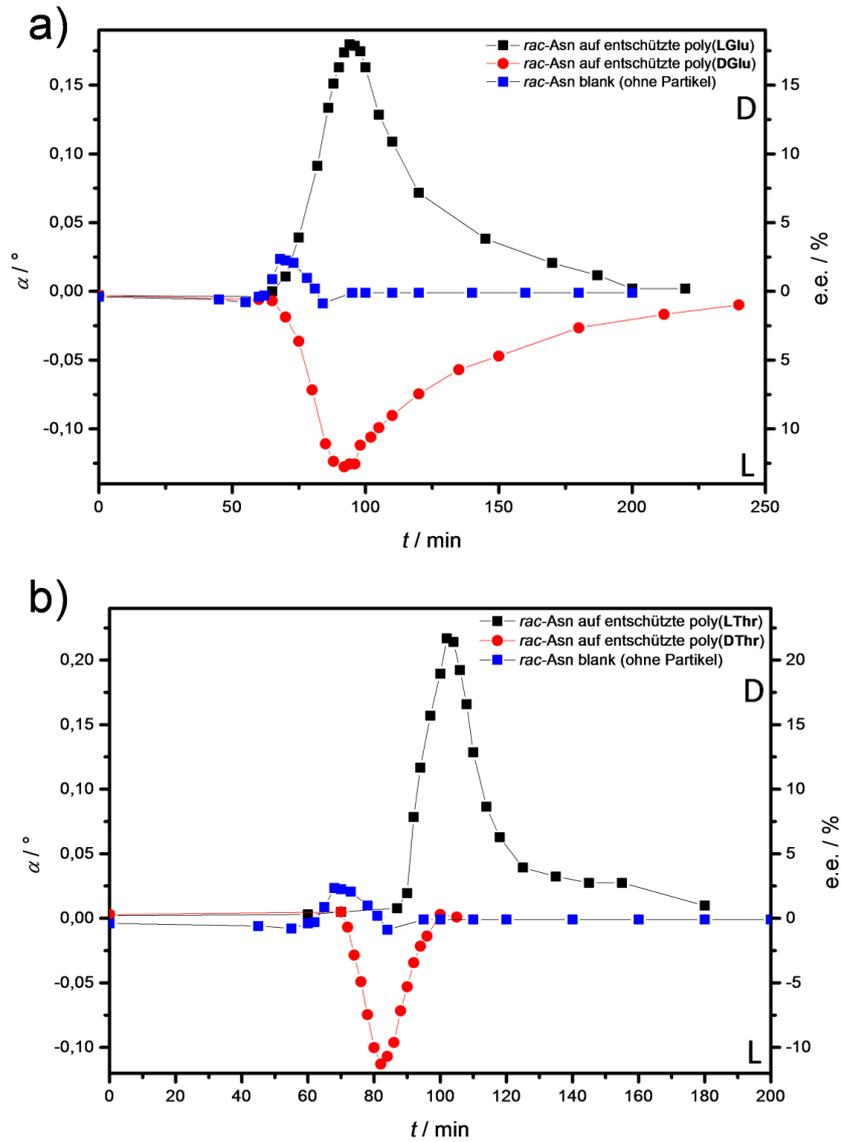
**Abbildung 4.13:** SEM-Aufnahme von entschützten poly(LGlu) Partikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

Um die Entschützung zu überprüfen wurde Festkörper-NMR-Spektren gemessen (Abbildung 4.14). Die verschiedenen Peaks zeigen eindeutig, dass die Entschützung erfolgreich war. Wäre die Entschützung unvollständig würde man einen eindeutigen Peak der *tert*-Butyl Schutzgruppe bei ca. 30 ppm (-CH<sub>3</sub>) und 80 ppm (-C-CH<sub>3</sub>) sehen. Auch die Wiederholungseinheit des Polymers lässt sich leicht bei ca. 40 ppm erkennen. Die beiden Carbonyl-Kohlenstoffe befinden sich bei ca. 180 ppm.



**Abbildung 4.14:** Feststoff-NMR-Spektrum der entschützten poly(**L**Glu) Partikel. <sup>13</sup>C-NMR (10 kHz) δ: 178.2 (C=O), 53.42 (C-H), 42.35 (Wiederholungseinheit), 22.10-38.98 (CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>).

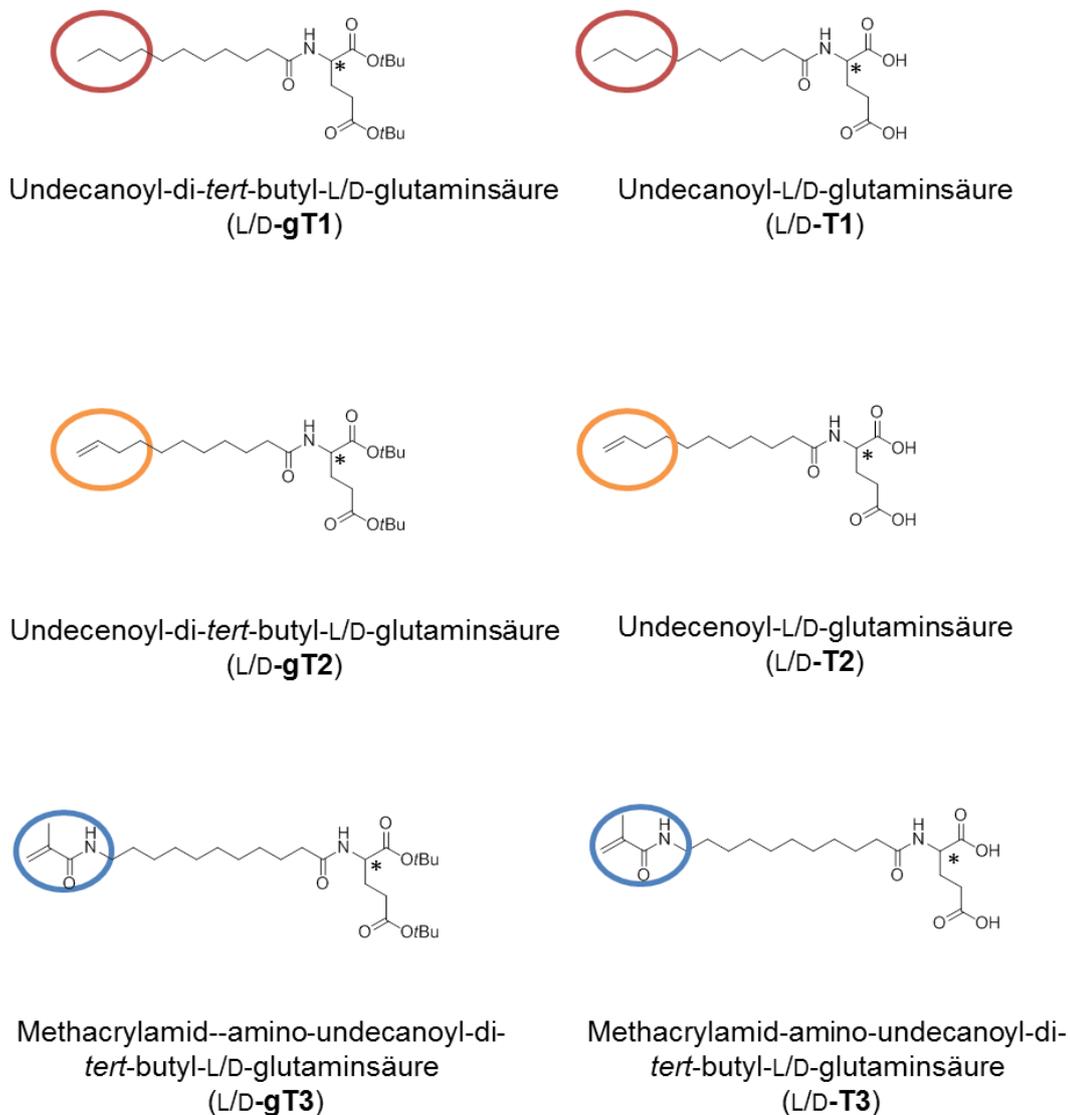
Die entschützten chiralen Nanopartikel wurden ebenfalls in der enantioselektiven Kristallisation von *rac*-Asparagin eingesetzt. Abbildung 4.15 zeigt, dass die entschützten chiralen Nanopartikel ebenfalls als chirale Keime agieren. Durch die Agglomeration nach der Entschützung war es schwierig die poly(**L**Thr) Partikel zu redispersieren. Aufgrund dieser Tatsache sind die Kurven in Abbildung 4.15 b) nicht so eindeutig reproduzierbar wie die der nicht vernetzten Partikel. Jedoch kann man eindeutig sehen, dass die entschützten Partikel ebenfalls eine Trennung durch Kristallisation induzieren können. Die entschützten Partikel führen zu einem Enantiomerenüberschuß von über 20%, was bedeutet, dass sie genauso wirksam in der chiralen Trennung sein können wie die geschützten Partikel.



**Abbildung 4.15:** Kristallisation von *rac*-Asparagin auf entschützte a) poly(LGlu) und poly(LGlu) und b) poly(LThr)- und poly(DThr)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.

## 4.2 Chiral funktionalisierte Partikel

In diesem Kapitel werden chirale Nanopartikel vorgestellt, die an der Oberfläche durch Anwendung verschiedener chiraler Tenside bzw. polymerisierbarer Tenside funktionalisiert wurden. Die Tenside wurden mit L- und D-Glutaminsäure als hydrophile Kopfgruppe und Undecanoyl-, Undecenoyl- und Methacrylamino-undecansäure als hydrophober Schwanz hergestellt. Dabei wurden alle Tenside jeweils in der L- und D-Form und auch an der Säurefunktion ge- und entschützt synthetisiert. Auch hier werden zum leichteren Verständnis und leichterem Lesen der Arbeit die Tenside im Folgenden abgekürzt, wobei die an der Säurefunktion der Aminosäure geschützten Tenside mit einem „g“ versehen sind (Abbildung 4.16).

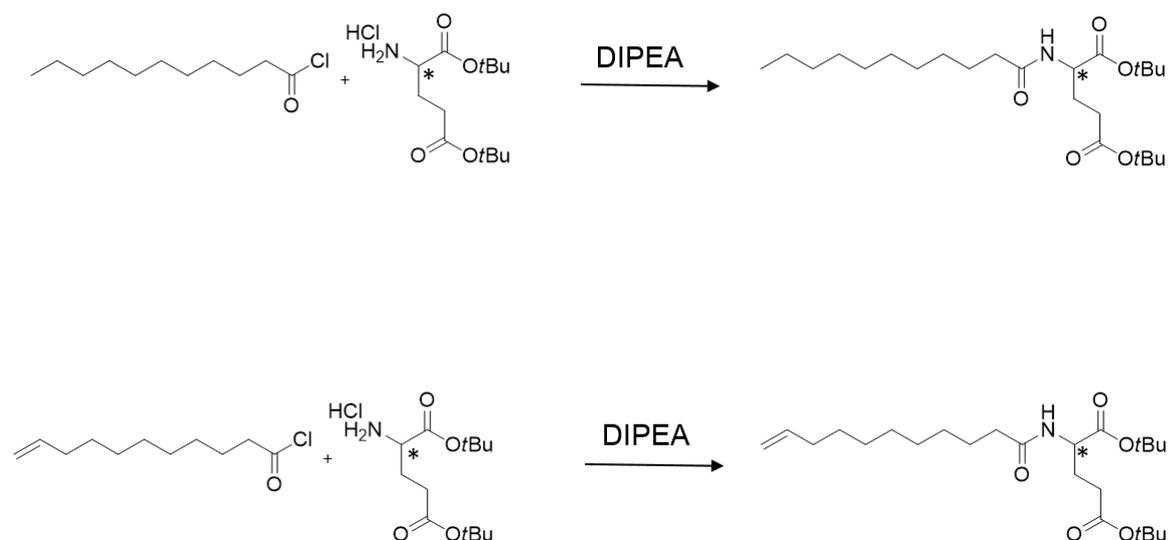


**Abbildung 4.16:** Übersicht der hergestellten geschützten (mit „g“ markiert) und entschützten Tenside.

Die an der Säurefunktion ge- und entschützten Tenside wurden jeweils in ihrer D- und L-Form in der Miniemulsionspolymerisation mit Styrol eingesetzt. Es soll gezeigt werden, welchen Einfluss die Partikel, basierend auf den verschiedenen Tensiden, in der enantioselektiven Kristallisation haben. Der Unterschied der Tenside ist hierbei die Anbindung an die Oberfläche der Partikel. Im Falle des Tensides **T1** kann nur eine Adsorption des Tensides erfolgen, während sich im Falle von **T2** und **T3** eine kovalente Anbindung der Tenside an die Oberfläche der Partikel ausbilden kann.

#### 4.2.1 Synthese von Undecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT1) und Undecenoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT2)

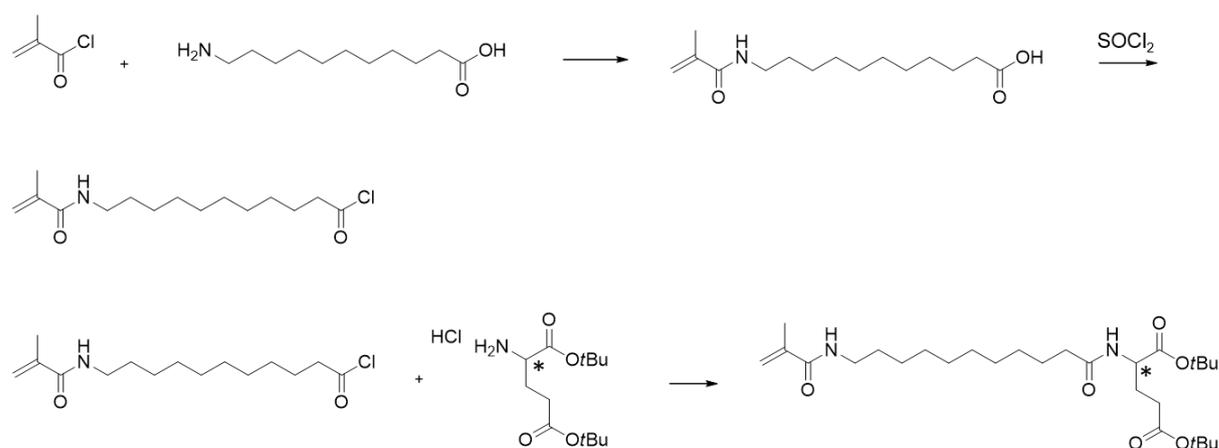
Abbildung 4.17 zeigt die Syntheseroute zur Herstellung von L/D-gT1 und L/D-gT2. Das Di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure-hydrochlorid wurde mit der Hünig-Base, Diisopropylethylamin in Dichlormethan vorgelegt und Undecansäurechlorid bzw. Undecensäurechlorid wurde zugegeben. Die Hünig-Base diente dabei als Protonenfänger. Aufgrund der sterischen Abschirmung und einer sehr geringen Nucleophilie vermeidet es unerwünschte Nebenreaktionen. Es entsteht Salzsäure, die durch den basischen Stickstoff gebunden wird und als Ammoniumsalz entfernt werden kann. Nach Aufarbeitung und säulenchromatographischer Reinigung konnten die Monomere in guten Ausbeuten erhalten werden.



**Abbildung 4.17:** Syntheseroute zur Herstellung von Undecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT1) und Undecenoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT2).

#### 4.2.2 Synthese von Methacrylaminoundecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT3)

Die Synthese von L/D-gT3 erforderte zwei Vorstufen. Zuerst musste *N*-Methacryl-11-aminoundecansäure über eine Schotten–Baumann-Reaktion hergestellt werden. Die Reaktion verläuft bei basischem pH. Methacrylsäurechlorid wird langsam zu Aminoundecansäure getropft und anschließend die Lösung bei Raumtemperatur gerührt. Zur Neutralisation der entstandenen Säure dient die wässrige NaOH-Lösung. Das primäre Amin der Aminoundecansäure addiert an Methacrylsäurechlorid und es entsteht nach Deprotonierung und Abspaltung eines Chlorid-Ions die gewünschte Methacrylaminoundecansäure. In der zweiten Stufe wird die entstandene Methacrylaminoundecansäure mit Thionylchlorid unter Schutzgas chloriert. Um den Umsatz der Reaktion zu steigern, wurde Thionylchlorid im Überschuss und katalytische Mengen DMF zugegeben. Im letzten Schritt der Synthese wird das hergestellte Methacryloylaminoundecansäurechlorid wie bei der Synthese von L/D-gT1 und L/D-gT2 umgesetzt und es wird nach säulenchromatographischer Aufarbeitung Methacrylaminoundecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure(L/D-gT3) erhalten (Abbildung 4.18).

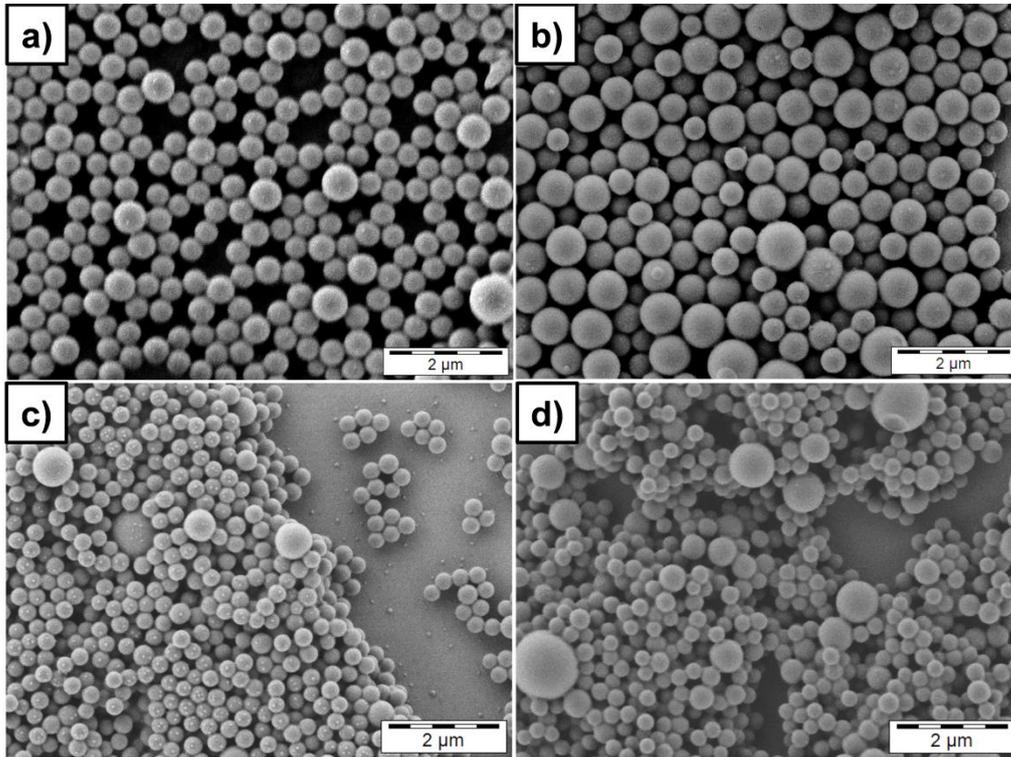


**Abbildung 4.18:** Synthesroute zur Herstellung von Methacrylaminoundecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure L/D-gT3.

#### 4.2.3 Herstellung der chiralen Nanopartikel mit den geschützten Tensiden

Die in diesem Kapitel erhaltenen unterschiedlichen Tenside wurden in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt. Dazu wurden die Tenside (5 Gew.% und 10 Gew.% bezüglich der disperen Phase) in Styrol mit Hexadekan als Ultrahydrophob und

AIBN als Initiator gelöst und mit der kontinuierlichen Phase, die in diesem speziellen Fall nur aus Wasser besteht, vereint. Nach Behandlung mit Ultraschall und Polymerisation konnten Nanopartikel mit chiraler Oberfläche erhalten werden. Abbildung 4.19 zeigt die mit **L-gT1** und **D-gT1** hergestellten Nanopartikel. Tabelle 4.4 zeigt die erhaltenen hydrodynamischen Durchmesser, gemessen durch DLS.



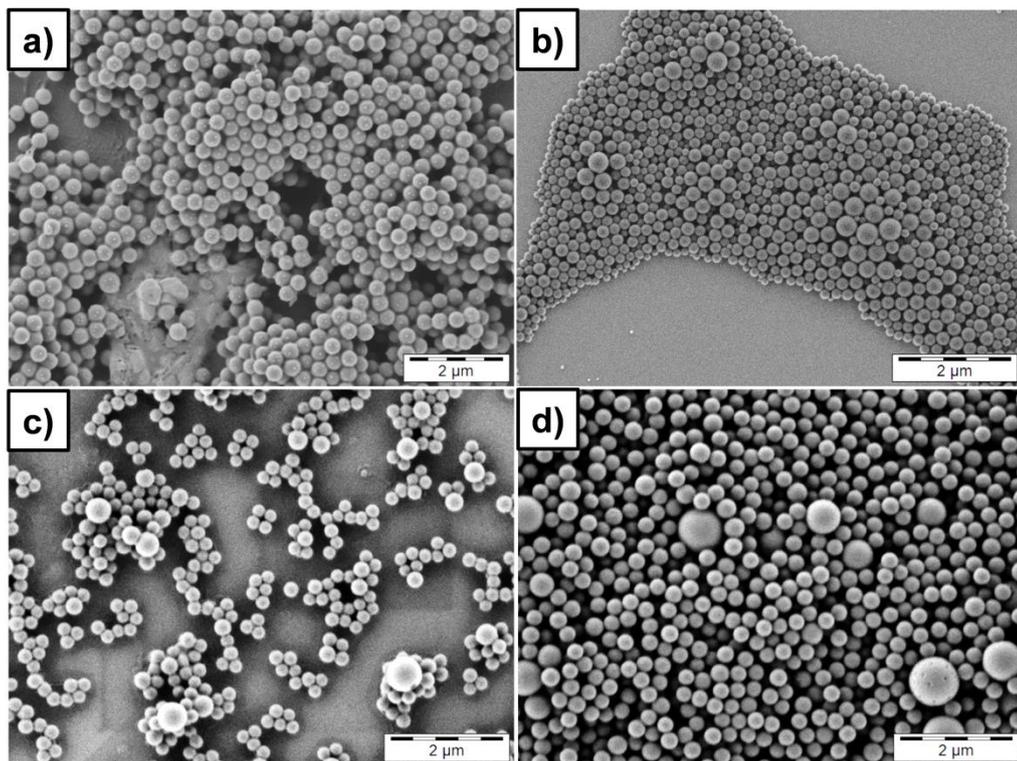
**Abbildung 4.19:** REM-Aufnahmen von a)poly(**L-gT1**) und b)poly(**D-gT1**) mit 10 Gew.% bzgl. der dispersen Phase eingesetzten Tensid und c) poly(**L-gT1**) und d) poly(**D-gT1**) mit 5 Gew.% bzgl. der dispersen Phase eingesetzten Tensid.

**Tabelle 4.4:** Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit **L - gT1** und **D-gT1** hergestellten Nanopartikel.

	Menge Tensid bzgl. der dispersen Phase /Gew.%	$D_h$ / nm
poly( <b>L-gT1</b> )	5	300 ± 50
poly( <b>L-gT1</b> )	10	345 ± 65
poly( <b>D-gT1</b> )	5	370 ± 60
poly( <b>D-gT1</b> )	10	460 ± 90

Die durch DLS ermittelten Werte für den hydrodynamischen Durchmesser stimmen sehr gut mit dem erkennbaren Durchmesser auf den REM-Aufnahmen überein.

Um nicht nur ein reines Tensid, sondern ein polymerisierbares Tensid einzusetzen, welches kovalent an die Oberfläche der Partikel gebunden werden kann, um somit unerwünschte Effekte wie Desorption z.B. während der Kristallisation zu umgehen, wurden die mit einer Vinylgruppe versehenen, polymerisierbaren Tenside **L-gT2** und **D-gT2** in der Miniemulsionspolymerisation mit Styrol genutzt. Es konnten mit 5 Gew.% und 10 Gew.% Tensid bezüglich der dispersen Phase Partikel erhalten werden. Abbildung 4.20 zeigt die REM-Aufnahmen von **L/D-gT2** mit jeweils 5 Gew.% und 10 Gew.% eingesetztem Tensid. Die Partikel besitzen alle einen hydrodynamischen Durchmesser von ca. 300 nm. Im Vergleich zu den mit den nicht-polymerisierbaren Tensiden **L-** und **D-T1** hergestellten Partikeln, sind die Partikel monodispers, was an der besseren Stabilisierung durch die polymerisierbare Vinylgruppe der Tenside liegen kann.

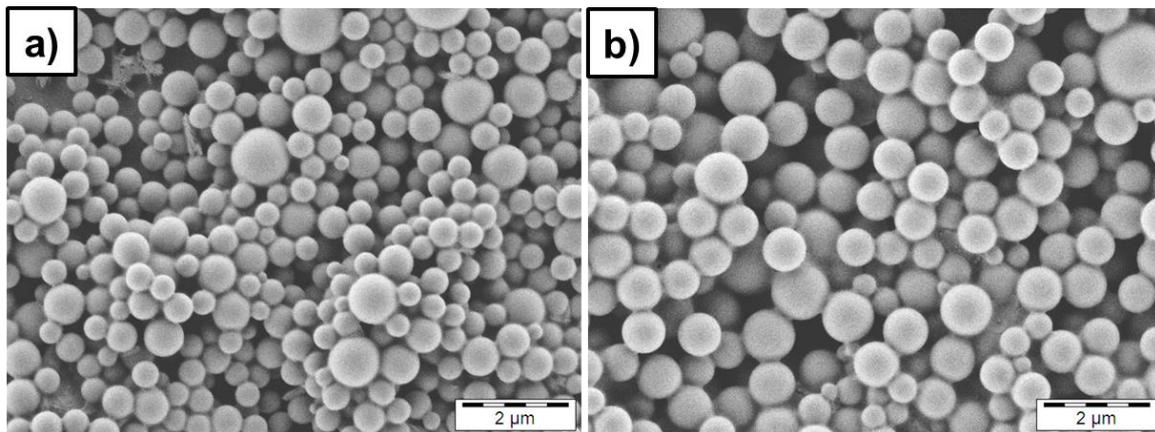


**Abbildung 4.20:** REM-Aufnahmen von a) poly(**L-gT2**)- und b) poly(**D-gT2**)-Partikel mit 10 Gew.% eingesetztem Tensid und c) poly(**L-gT2**)- und d) poly(**D-gT2**)-Partikel mit 5 Gew.% eingesetztem Tensid.

**Tabelle 4.5:** Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit **L-gT2** und **D-gT2** hergestellten Nanopartikel.

	Menge Tensid bzgl. der dispersen Phase / Gew.%	$D_h$ / nm
poly( <b>L-gT2</b> )	5	275 ± 65
poly ( <b>L-gT2</b> )	10	310 ± 70
poly ( <b>D-gT2</b> )	5	330 ± 53
poly ( <b>D-gT2</b> )	10	300 ± 52

Auch mit dem polymerisierbaren Tensid, mit endständiger Methacrylgruppe, **L-gT3** konnten stabile Emulsionen erzielt werden. Abbildung 4.21 zeigt die REM-Aufnahmen der Partikel mit 5 Gew.% und 10 Gew.% **L-gT3**. Tabelle 4.6 gibt die durch DLS bestimmten hydrodynamischen Durchmesser wieder.



**Abbildung 4.21:** REM-Aufnahmen von poly(**L-gT3**)-Partikel mit a) 5% eingesetztem Tensid und b) 10% eingesetzten Tensid.

**Tabelle 4.6:** Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit **L-gT3** und **D-gT3** hergestellten Nanopartikel.

	Menge Tensid bzgl. der dispersen Phase / Gew.%	$D_h$ / nm
poly( <b>L-gT3</b> )	5	325 ± 86
poly( <b>L-gT3</b> )	10	400 ± 94

Das besondere an diesen direkten Miniemulsionen ist, dass das wasserunlösliche Tensid nicht in der kontinuierlichen Phase gelöst wird, sondern sich aufgrund der Schutzgruppen (*tert*-Butyl) an der Säuregruppe der Aminosäure in der dispersen Phase befindet. Die wasserunlöslichen Tenside werden somit in Styrol gelöst und halten sich nicht direkt an der Wasser/Styrol-Grenzfläche auf. Aufgrund der geringen Hydrophilie der Kopfgruppe wird nur ein sehr kleiner Teil des Tensides an die Grenzfläche wandern. Die Tropfen werden dadurch von innen durch das Tensid stabilisiert. Jedoch wurde nur ein relativ niedriger Feststoffanteil von 1,5% erzielt und der Koagulumanteil (bis zu 80%), welcher durch Auswiegen des zurückgebliebenen Feststoffes (Koagulum) nach der Polymerisation bestimmt wurde, war ebenfalls sehr hoch (Tabelle 4.7). Dies kann wie erwähnt an der Stabilisierung der Tropfen von innen liegen, da nur ein geringer Teil des Tensids an die Grenzfläche wandern kann.

**Tabelle 4.7:** Bestimmte Feststoffgehalte der hergestellten Emulsionen.

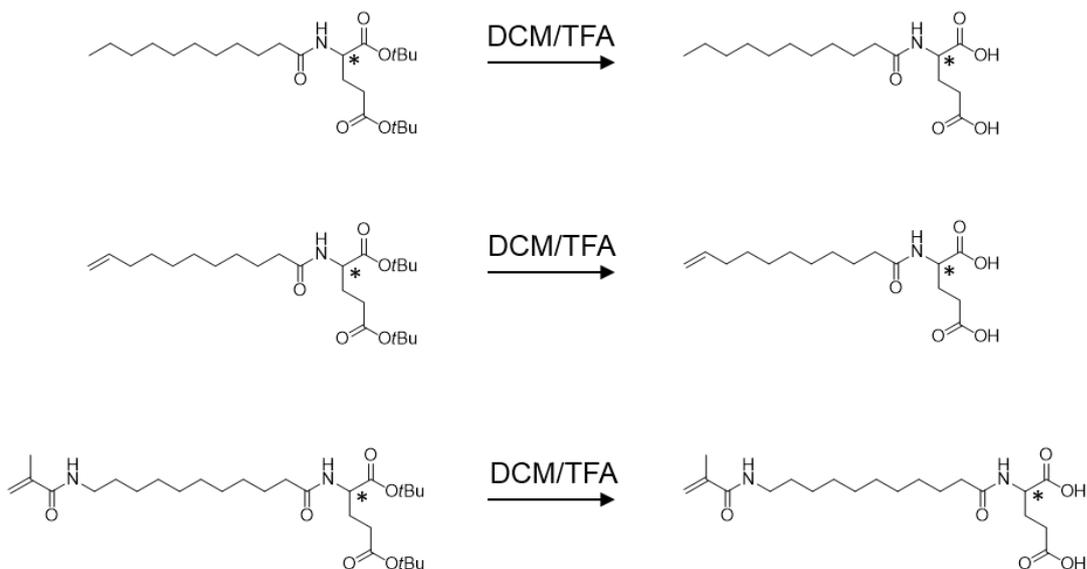
	<b>Menge Tensid bzgl. der dispersen Phase / Feststoffgehalt / % Gew.%</b>	
poly(L-gT1)	5	0,6
poly(L-gT1)	10	0,4
poly(D-gT1)	5	0,3
poly(D-gT1)	10	0,5
poly(L-gT2)	5	0,4
poly(L-gT2)	10	1,5
poly(D-gT2)	5	0,7
poly(D-gT2)	10	0,9
poly(L-gT3)	5	0,3
poly(L-gT3)	10	0,6

Mit allen Tensiden konnten Nanopartikel mit einem hydrodynamischen Durchmesser um die 300 nm erhalten werden. Ein Problem waren die niedrigen Feststoffanteile und die hohen Koagulum-Anteile. Anhand dieser Werte zeigt sich, dass die Tropfen während des Miniemulsionsprozesses nicht komplett gegen Koaleszenz und Ostwaldreifung stabil waren. Koaleszenz kommt aufgrund der Brownschen Molekularbewegung zustande. Die

Tröpfchen fließen zusammen und kollidieren, daraus entstehen größere Tröpfchen. Durch das Zusammenfließen wird die Grenzflächenspannung reduziert. Tenside sollten diesen Vorgang verhindern, da durch sterische Wechselwirkungen und das Ausbilden einer ionischen Doppelschicht eine Abstoßung der Tröpfchen erzielt werden kann. Destabilisierung kann ebenso durch Ostwald-Reifung erfolgen. Bei diesem Prozess kommt es zu einer Monomerdiffusion, wodurch sich größere Tröpfchen auf Kosten kleinerer Tröpfchen bilden. Die treibende Kraft ist hierbei der Laplace-Druck. Dieser ist in größeren Tröpfchen niedriger, weshalb diese thermisch stabiler sind als kleinere Tröpfchen. Die Ostwald-Reifung kann durch die Zugabe eines Ultrahydrophobs, wie beispielsweise Hexadekan, unterdrückt werden. Die Erhöhung von Hexadekan in den hier gezeigten Emulsionen, führte nicht zu einer höheren Stabilität.

#### 4.2.4 Entschützung der Tenside

Um all diese Nachteile zu umgehen, mussten die Tenside hydrophiler gestaltet werden, so dass sie in der kontinuierlichen Phase gelöst werden können. Somit lag die Entschützung der Säurefunktionen der Aminosäure nahe. Die vorhandene *tert*-Butyl-Schutzgruppe wurde entfernt, indem die Tenside bei Raumtemperatur mit einer Mischung aus TFA und DCM und TIS gerührt wurden (Abbildung 4.22).<sup>[118]</sup>



**Abbildung 4.22:** Entschützung der drei unterschiedlichen Tenside.

Der Erfolg der Entschützung konnte mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie überprüft werden. Abbildung 4.23 zeigt anhand des  $^1\text{H-NMR}$ -Spektrums des geschützten und entschützten Tensides **L-T2** ein Beispiel für den Erfolg der Entschützung. Die obere Kurve gibt das geschützte Tensid **L-T2** wieder, wobei die untere Kurve das entschützte Tensid zeigt. Man kann eindeutig erkennen, dass die *tert*-Butyl gruppe, welche bei 1,4 ppm (*k*) im oberen Spektrum erscheint, im unteren Spektrum nicht mehr zu finden ist.

Des Weiteren wurde die Entschützung mittels  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektroskopie überprüft und konnte ebenso bestätigt werden. Abbildung 4.24 zeigt das  $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des Tensides **L-T2**. Die *tert*-Butylgruppe wurde vollständig entfernt. Im unteren Spektrum sind die Signale mit *j* (80 ppm) und *h* (28 ppm) markiert, welche jeweils für das tertiäre Kohlenstoffatom und die sechs  $\text{CH}_3$ -Gruppen stehen, nicht mehr zu sehen.

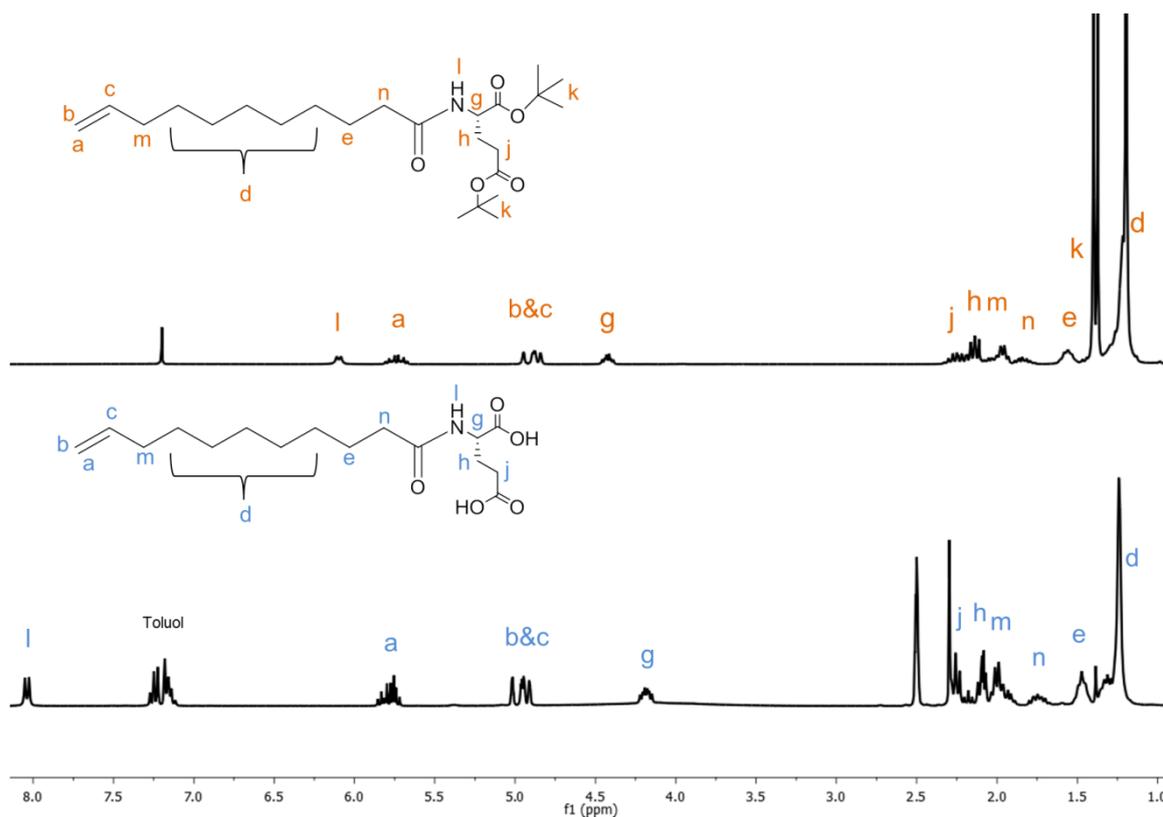
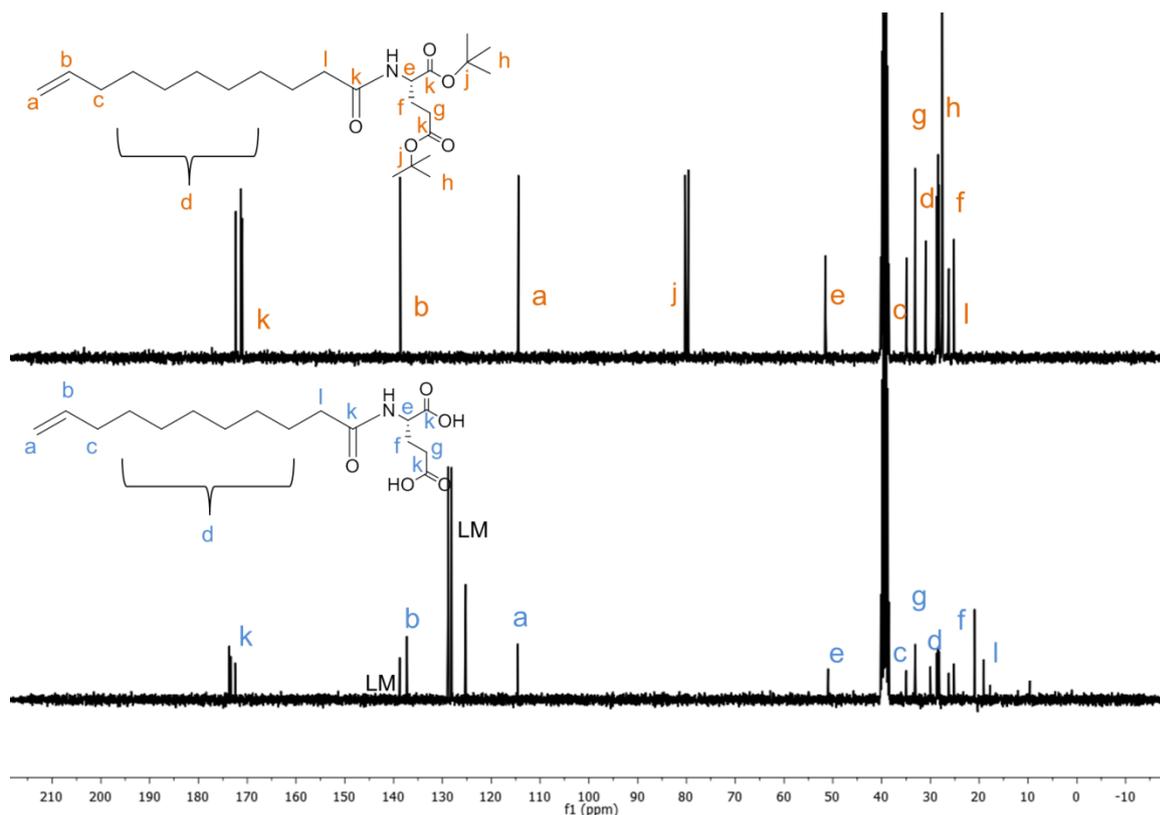


Abbildung 4.23:  $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von entschützten (unten) und geschützten (oben) Tensid **L-T2**.



**Abbildung 4.24:**  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren von entschützten (unten) und geschützten (oben) Tensid L-T2.

Zunächst wurde von allen Tensiden die kritische Mizellenbildungskonzentration (CMC) durch isotherme Titrationskalorimetrie (ITC) bestimmt (Tabelle 4.8). Bei der kritischen Mizellenbildungskonzentration (CMC) handelt es sich um die Konzentration von Mizellen bei der die Grenzfläche zu Luft vollständig mit Tensid besetzt ist und ebenfalls die kontinuierliche Phase mit Tensid gesättigt ist. Bei Zugabe von zusätzlichem Tensid, bilden sich Mizellen aus. Dazu wurden Lösungen der jeweiligen Tenside mit einer Konzentration von 1 g/L hergestellt und zur Deprotonierung mit NaOH versetzt. Die Messungen erfolgten bei 15 °C. Die niedrige Temperatur war notwendig, um in den endothermen Bereich zu gelangen, um somit den Wendepunkt in der Kurve besser zu erkennen. Die CMC stellt genau den Wendepunkt der integrierten und normierten Reaktionswärme in Abhängigkeit der Tensid Konzentration dar.

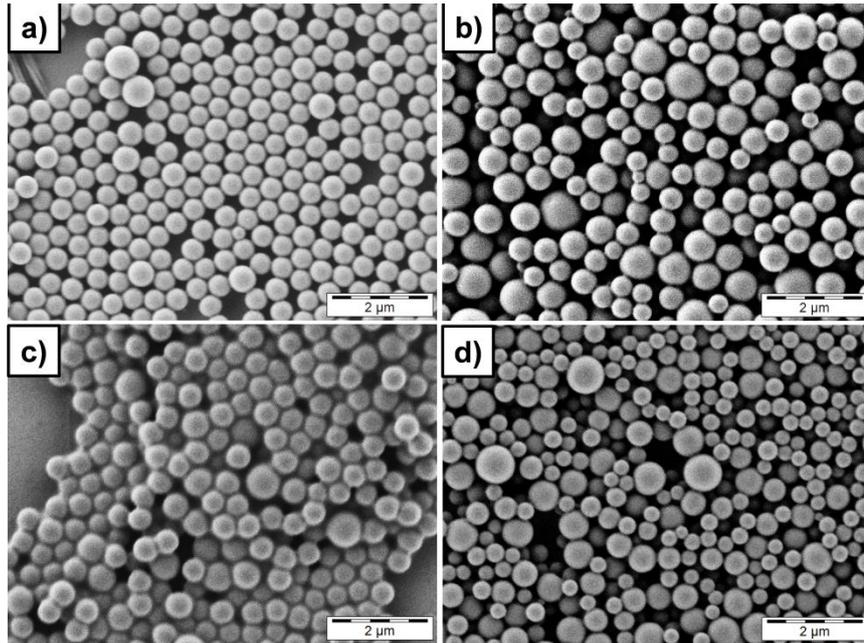
**Tabelle 4.8: Erhaltene kritische Mizellenbildungskonzentrationen. Bestimmt durch ITC.**

<b>Tensid</b>	<b>CMC / mmol/L</b>
<b>L-T1</b>	<0,01
<b>D-T1</b>	0,1
<b>L-T2</b>	<0,05
<b>D-T2</b>	0,1
<b>L-T3</b>	<0,05
<b>D-T3</b>	<0,05

Die CMC aller hergestellten Tenside sind sehr gering und aus diesem Grund konnte teilweise nur der Bereich, in der die CMC liegt, angegeben werden. Im Vergleich zu SDS, welches eine CMC von 8,2 mmol/L besitzt, sind die CMC um eine Größenordnung kleiner. Sehr auffällig ist die CMC der Tenside **D-T1** und **D-T2**, diese sind um eine Größenordnung höher als die der Tenside **L-T1** und **L-T2**. Die niedrigen CMCs könnten durch die Zugabe von NaOH zustande kommen, welche notwendig war, um das Tensid komplett in Wasser zu lösen. Die Tenside sind vermutlich keine guten Mizellbildner, reichen jedoch aus, um Emulsionen zu stabilisieren.

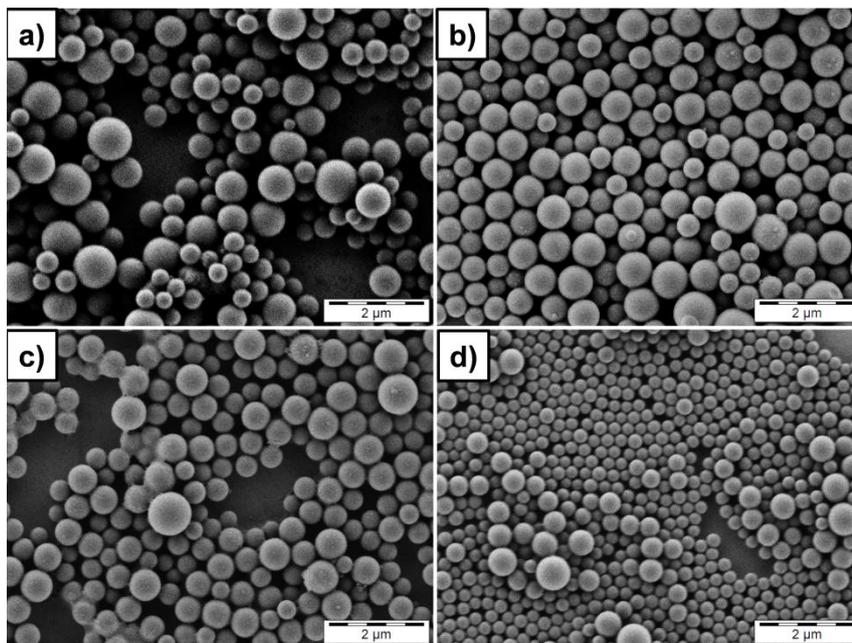
#### **4.2.5 Herstellung der chiralen Nanopartikel mit den entschützten Tensiden**

Die hergestellten entschützten Tenside wurden ebenfalls in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt. Im Vergleich zu den geschützten Tensiden konnten diese Tenside mit katalytischen Mengen NaOH in der wässrigen Phase gelöst werden. Die Miniemulsionen wurden mit einer Tensidkonzentration von 0,2 Gew.% und 0,3 Gew.% bezüglich der kontinuierlichen Phase angesetzt. Nach dem Mischen mit der dispersen Phase, die Styrol, Hexadekan und AIBN enthält, wurde mit Ultraschall homogenisiert. Abbildung 4.25 zeigt die REM-Aufnahmen von poly(**L-T1**)- und poly(**D-T1**)-Partikel mit jeweils 0,2 Gew.% und 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid.



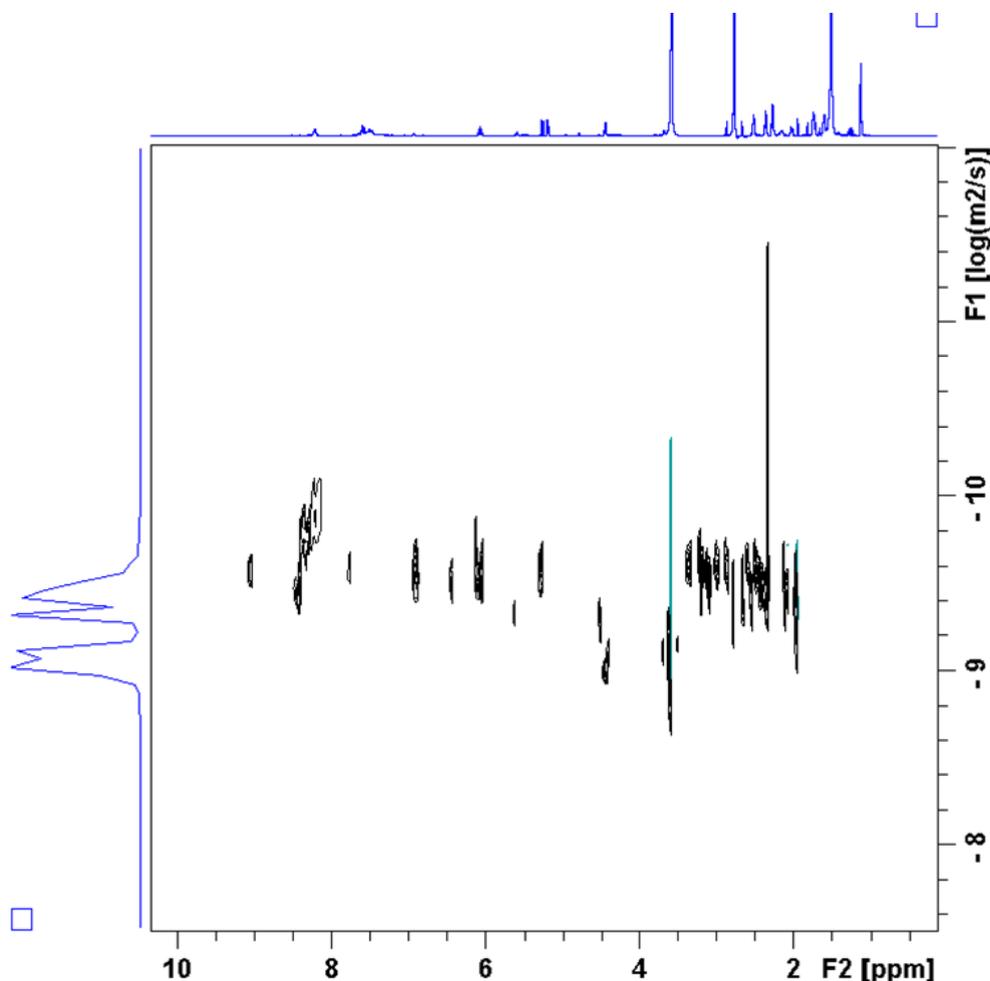
**Abbildung 4.25:** REM-Aufnahmen von a) poly(L-T1) und b) poly(D-T1) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-T1) und d) poly(D-T1) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid.

Ebenso die Tenside L-T2 und D-T2 wurden in der Miniemulsionpolymerisation eingesetzt. In Abbildung 4.26 wird deutlich, dass die Partikel mit diesen Tensiden größer und die Größenverteilungen nicht so einheitlich sind, wie dies der Fall bei den Partikeln mit L-T1 und D-T1 ist.



**Abbildung 4.26:** REM-Aufnahmen von a) poly(L-T2) und b) poly(D-T2) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-T2) und d) poly(D-T2) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid

Die Copolymerisation des polymerisierbaren Tensides mit Vinylgruppe, **L-T2**, zusammen mit Styrol wurde anhand von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY (Diffusion-Ordered NMR-Spectroscopy) überprüft. Abbildung 4.27 zeigt das  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY der Miniemulsion mit Styrol und dem Tensid **L-T2**.

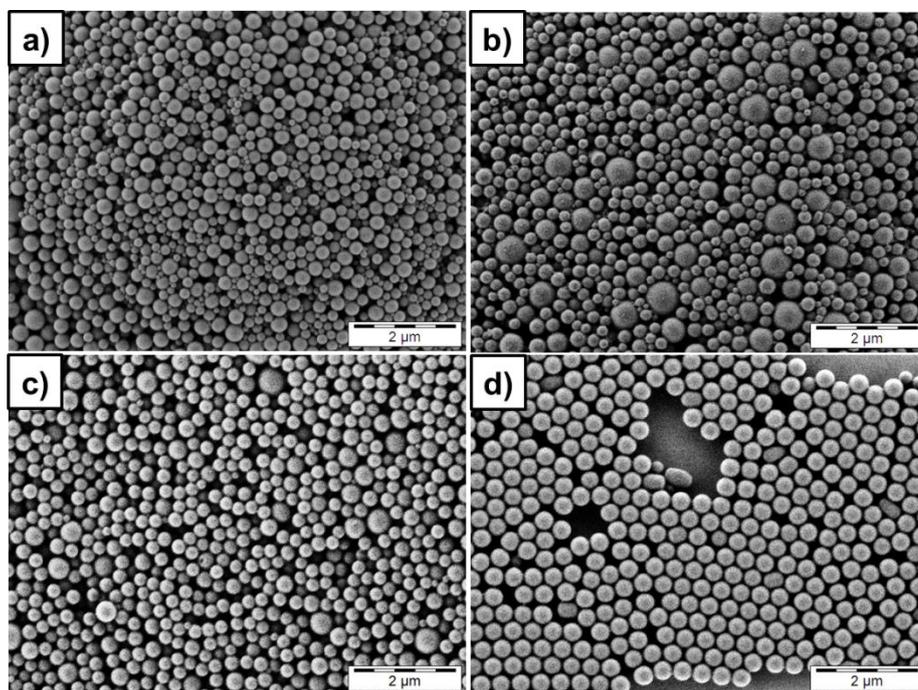


**Abbildung 4.27:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY-Spektrum des Polymers aus Styrol und dem Tensid **L-T2**.

Wie man erkennen kann, ist kein Copolymer von Styrol und **L-T2** vorhanden, da die Vinylgruppe des Tensides noch zu sehen ist. Betrachtet man sich dabei die Copolymerisationsparameter der zwei Verbindungen wird klar, dass **L-T2** und Styrol kein Copolymer bilden können. Das Copolymerisationsdiagramm ( $Q$ - $e$ -Schema) nach Alfrey und Price dient, wie in den theoretischen Grundlagen erwähnt, zur semiempirischen Ermittlung der Reaktivitätsverhältnisse. Im  $Q$ - $e$ -Schema wird jedem Reaktionspartner eine bestimmte Polarität  $e$  und eine Reaktivität  $Q$  zugeordnet. Für Styrol wurde willkürlich  $Q_1 = 1$  und  $e_1 = -0,8$  bestimmt. Nimmt man nun aufgrund der endständigen

Doppelbindung für das Tensid **L-T2** an, dass es sich wie Propylen verhält, erkennt man anhand der Copolymerisationsparameter nur ein Blockcopolymer entstehen könnte. Der  $Q$ -Wert für Propylen beträgt  $Q_1 = 0,002$ , während der  $e$ -Wert  $e_1 = 0,78$  ist. Aufgrund der unreaktiven endständigen Vinylgruppe besteht möglicherweise keine Chance mit Styrol und auch mit sich selbst zu polymerisieren.

Die Partikel, welche mit den polymerisierbaren Tensiden **L-T3** und **D-T3** hergestellt wurden, sind wiederum kleiner und monodisperser (Abbildung 4.28). Vergleicht man diese Aussagen mit den über DLS ermittelten hydrodynamischen Durchmessern, findet man eine gute Übereinstimmung (siehe Tabelle 4.9).

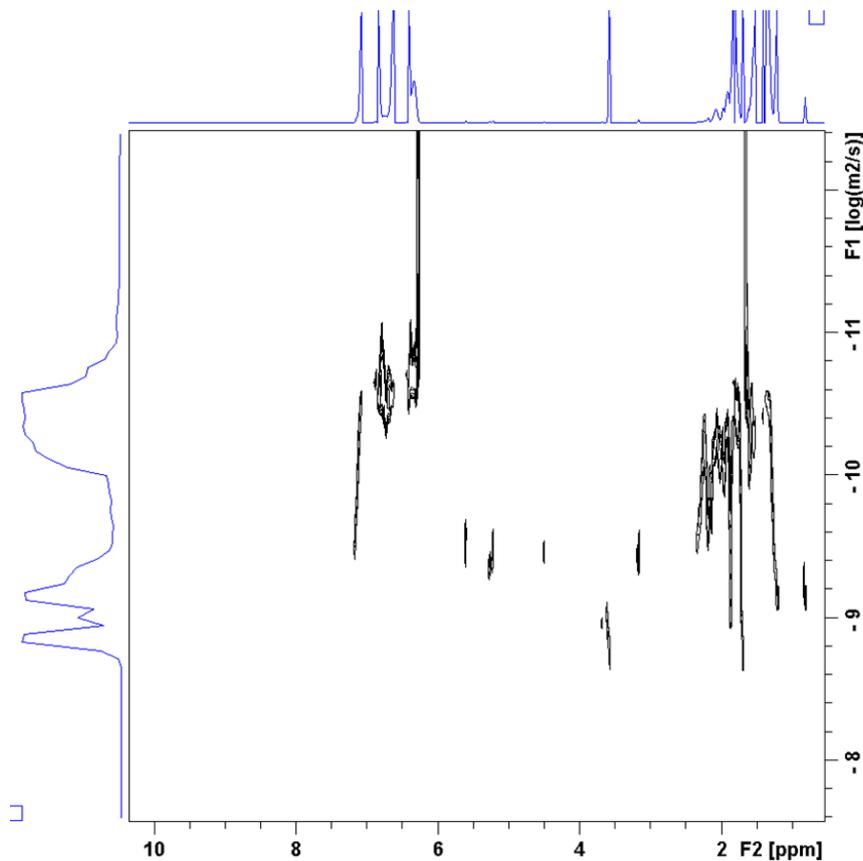


**Abbildung 4.28:** REM-Aufnahmen von a) poly(**L-T3**) und b) poly(**D-T3**) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(**L-T3**) und d) poly(**D-T3**) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid.

Die Schwierigkeiten beim Einsetzen polymerisierbarer Tenside bestehen in der mizellaren Nukleation und der Diffusion zwischen Mizellen und Monomertropfen. Die Reaktivität des polymerisierbaren Tensids spielt hierbei eine sehr große Rolle. Der Einbau des polymerisierbaren Tensids in den Partikeln wird durch den Einfang von Oligoradikalen, die in der kontinuierlichen Phase wachsen, kontrolliert. Terminieren sich die Oligoradikale in Wasser, bevor sie durch einen Partikel eingefangen werden, wird eine wasserlösliche Kette gebildet. Diese wasserlöslichen Ketten führen dann eher zu

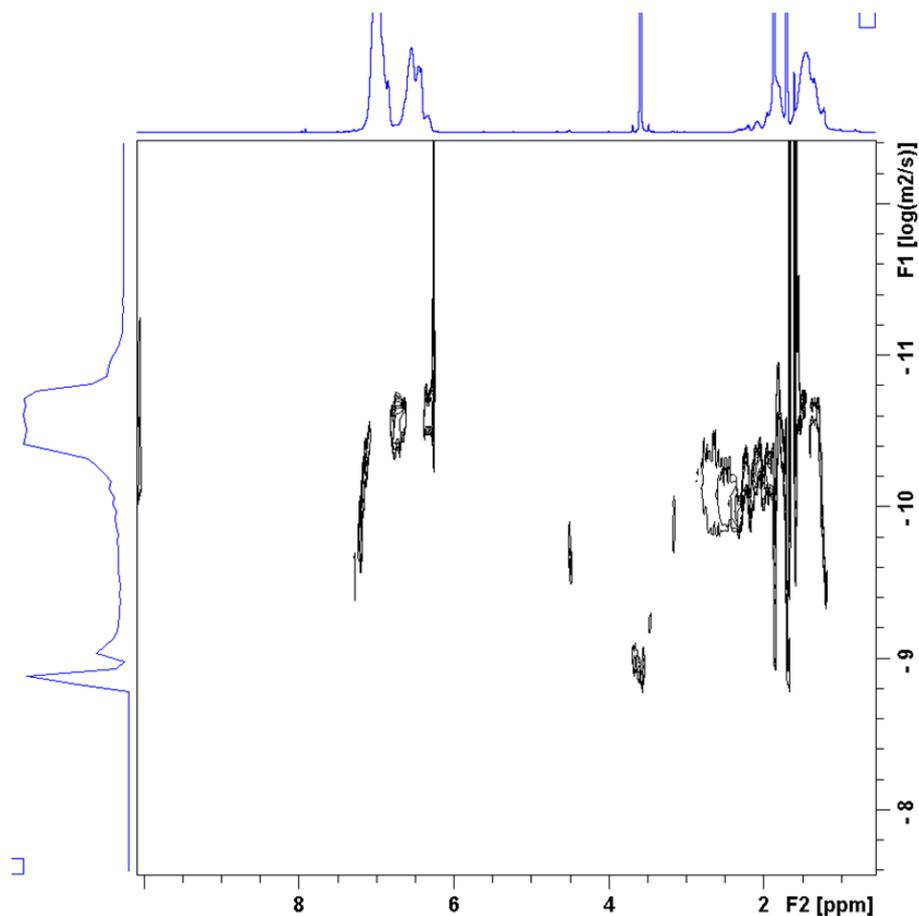
Flockulation. Hat das polymerisierbare Tensid die Eigenschaft, sehr reaktiv zu sein, und besitzt es eine niedrige CMC, wird es zu Beginn der Reaktion homopolymerisieren. Dies führt zwar zum Ergebnis durch immer nachdiffundierendes Monomer eingebaut zu sein, jedoch geschieht dies zum Nachteil der Stabilisierung der Emulsion.<sup>[119]</sup> Auf der anderen Seite enden zu geringe Reaktivitäten in einem ungenügendem Einbau.

Die Copolymerisation des polymerisierbaren Tensids L-T3 mit Styrol wurde ebenfalls anhand von  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY überprüft. Die zu anfangs nur mit AIBN als Initiator hergestellten Emulsionen zeigten im DOSY, dass das polymerisierbare Tensid nicht polymerisierte. In Abbildung 4.29 wird klar, dass die beiden Signale der Methacryloylgruppe noch eindeutig zu sehen sind. Des Weiteren erkennt man unterschiedliche Diffusionskoeffizienten für Styrol und das Tensid L-T3. Dies bedeutet, dass weder ein Copolymer mit Styrol, noch ein Homopolymer des reinen polymerisierbaren Tensids entstanden ist. Das polymerisierbare Tensid, fungiert zwar als reines Tensid, da stabile Partikel erhalten wurden, jedoch nicht als Surfmer.



**Abbildung 4.29:**  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY-Spektrum des Polymers mit dem polymerisierbaren Tensid L-T3, zur Überprüfung der Copolymerisation mit Styrol. In dieser Emulsionspolymerisation wurde nur AIBN als Initiator genutzt.

Betrachtet man wiederum die Copolymerisationsparameter im  $Q$ - $e$ -Schema und nimmt für **L-T3** die Werte für Methacrylamid an, wird klar, dass Styrol ( $Q_1 = 1$  und  $e_1 = -0,8$ ) und Methacrylamid ( $Q_1 = 1,5$  und  $e_1 = 1,3$ ) ähnliche Werte für die Reaktivität  $Q$  aufweisen. Dies bedeutet, dass Styrol und das Tensid **L-T3** miteinander copolymerisieren sollten. Aus diesem Grund wurde versucht, dass polymerisierbare Tensid zum polymerisieren zu zwingen, indem zusätzlich ein zweiter Initiator in der kontinuierlichen Phase eingesetzt wurde. Als wasserlöslicher Initiator wurde Kaliumperoxodisulfat (KPS) gewählt und dieser wurde erst nach Behandlung mit Ultraschall, aufgrund der großen Hitzeentwicklung während des Ultraschall-Prozesses zugesetzt. Abbildung 4.30 zeigt, das  $^1\text{H}$  –  $^1\text{H}$ -DOSY-Spektrum des Polymers, welches zeigt dass die Doppelbindung der Methacrylgruppe nicht mehr vorhanden ist, was bedeutet, dass das Tensid polymerisiert ist.



**Abbildung 4.30:**  $^1\text{H}$ – $^1\text{H}$ -DOSY-Spektrums des Polymers mit dem polymerisierbaren Tensid **L-T3**, zur Überprüfung der Copolymerisation mit Styrol. In dieser Emulsionspolymerisation wurde AIBN und KPS als Initiator genutzt.

Um die Oberflächenladungen auf den Partikeln zu bestimmen, wurden PCD-Messungen durchgeführt. Dazu wurden 0,1%ige Lösungen der jeweiligen Tenside hergestellt und mit Polydiallyldimethylammoniumchlorid (Poly-DADMAC) gegentitriert. Vergleicht man die Werte der Gruppen pro Polymer, Partikel oder  $\text{nm}^2$  für 0,2 Gew.% und 0,3 Gew.% eingesetztes Tensid, erkennt man die geringeren Werte für die mit 0,2 Gew.% Tensid hergestellten Nanopartikel (Tabelle 4.9). Auffällig sind auch die hohen Werte von 6,20 und  $6,22 \cdot 10^5$  Gruppen pro Partikel für die polymerisierbare Tebside poly(L-T3) und poly(D-T3). Diese Werte kommen möglicherweise durch die Zugabe von KPS zustande. KPS kann zusätzlich Sulfat-Gruppen mit einbringen. Es kann hierbei jedoch nicht unterschieden werden, ob diese Werte wirklich von den Sulfatgruppen abhängen oder durch die kovalente Bindung des polymerisierbaren Tensids entstehen. Wie erwartet zeigen alle Emulsionen ein negatives Zeta-Potential um die -60 mV.

**Tabelle 4.9:** Ergebnisse der DLS, PCD- und Zeta Potential-Messungen der hergestellten Partikel.

	<b>Tensid bzgl. der kontin.Phase e/ Gew.%</b>	<b><math>D_h</math> /nm</b>	<b>Gruppen / g Polymer <math>10^{19}</math></b>	<b>Gruppen / Partikel <math>10^5</math></b>	<b>Gruppen / <math>\text{nm}^2</math></b>	<b>Zeta- Potential / mV</b>
poly(L-T1)	0,2	340 ± 80	0,98 ± 0,08	2,1 ± 0,2	0,58 ± 0,05	58 ± 9
poly(L-T1)	0,3	310 ± 70	1,17 ± 0,03	4,2 ± 0,2	0,98 ± 0,06	59 ± 7
poly(D-T1)	0,2	366 ± 85	0,90 ± 0,04	2,4 ± 0,2	0,57 ± 0,03	61 ± 9
poly(D-T1)	0,3	330 ± 95	1,14 ± 0,02	3,9 ± 0,3	0,78 ± 0,06	63 ± 8
poly(L-T2)	0,2	423 ± 65	0,79 ± 0,03	3,3 ± 0,1	0,58 ± 0,03	62 ± 8
poly(L-T2)	0,3	450 ± 95	0,72 ± 0,04	3,6 ± 0,3	0,57 ± 0,08	67 ± 6
poly(D-T2)	0,2	418 ± 90	0,81 ± 0,04	3,2 ± 0,3	0,57 ± 0,07	64 ± 8
poly(D-T2)	0,3	362 ± 60	1,32 ± 0,04	3,7 ± 0,3	0,85 ± 0,05	66 ± 7
poly(L-T3)	0,2	254 ± 75	1,46 ± 0,09	1,4 ± 0,2	0,66 ± 0,04	63 ± 9
poly(L-T3)	0,3	286 ± 60	2,69 ± 0,22	6,2 ± 0,5	1,63 ± 0,05	64 ± 8
poly(D-T3)	0,2	213 ± 45	1,47 ± 0,02	0,8 ± 0,3	0,54 ± 0,06	68 ± 8
poly(D-T3)	0,3	300 ± 45	4,34 ± 0,42	6,2 ± 0,5	2,24 ± 0,09	70 ± 10

Tabelle 4.10 gibt die Feststoffgehalte und Koagulumanteile der hergestellten Emulsionen wieder. Man kann erkennen, dass alle Emulsionen mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid einen höheren Feststoffgehalt und einen niedrigeren Koagulumanteil aufweisen. Dies bedeutet, je mehr Tensid eingesetzt wurde, desto stabiler die Emulsionen sind.

**Tabelle 4.10:** Erhaltene Feststoffgehalte der hergestellten Emulsionen.

	Menge Tensid bzgl. der dispersen Phase / Gew.%	Feststoffgehalt / %
poly(L- <b>T1</b> )	0,2	1,6
poly(L- <b>T1</b> )	0,3	5,3
poly(D- <b>T1</b> )	0,2	1,2
poly(D- <b>T1</b> )	0,3	3,2
poly(L- <b>T2</b> )	0,2	1,2
poly(L- <b>T2</b> )	0,3	3,4
poly(D- <b>T2</b> )	0,2	1,7
poly(D- <b>T2</b> )	0,3	6,3
poly(L- <b>T3</b> )	0,2	2,1
poly(L- <b>T3</b> )	0,3	6,5
poly(D- <b>T3</b> )	0,2	2,2
poly(D- <b>T3</b> )	0,3	2,3

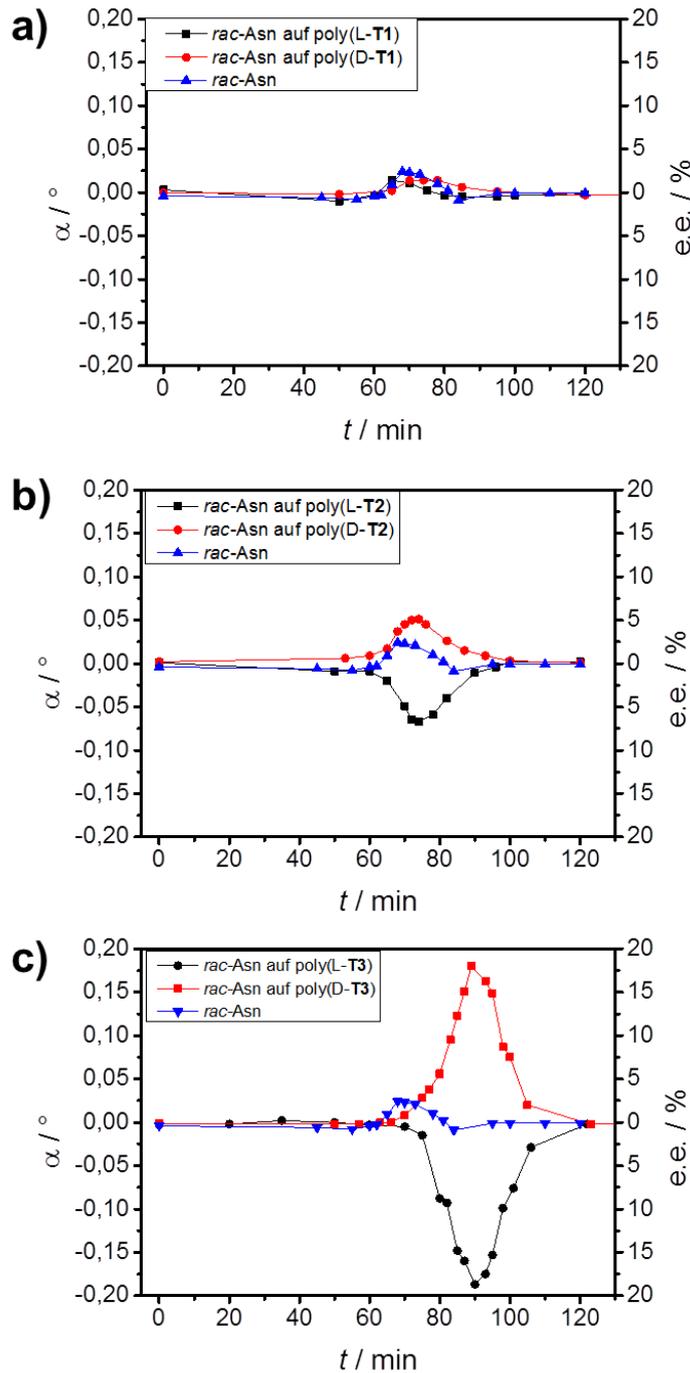
#### 4.2.6 Anwendung in der enantioselektiven Kristallisation

Nach erfolgreicher Charakterisierung wurden alle oberflächenfunktionalisierten chiralen Nanopartikel in der enantioselektiven Kristallisation eingesetzt. Dabei stellte sich heraus, dass die chiralen Nanopartikel aus den Tensiden L-**T1** und D-**T1** in der chiralen Kristallisation nicht als Nukleationszentrum agieren. Der Wert für die optische Reinheit liegt bei nur 5%, was dem Wert für die spontane Kristallisation von *rac*-Asparagin entspricht (Abbildung 4.31 a). L-**T1** und D-**T1** wirken als reine Tenside und sind nicht kovalent an das Styrol gebunden. Während der Kristallisation desorbieren die Tenside möglicherweise in Lösung und stellen somit kein chirales Nukleationszentrum dar. Werden nun die Partikel mit der endständigen Vinylgruppe, L-**T2** und D-**T2** in der

enantioselektiven Kristallisation von *rac*-Asparagin getestet, stellt man fest, dass sie nur eine optische Reinheit von ca. 7% erzielen (Abbildung 4.31 b). Dies ist ein sehr geringer Wert für die optische Reinheit, jedoch kann man die Partikel als Nukleationszentrum ansehen, da die Kurven in unterschiedliche Richtungen gehen. Die Partikel mit L-**T3** und D-**T3** als polymerisierbare Tenside zeigen eine optische Reinheit von 20%. Dies bedeutet, dass die Partikel als Nukleationszentrum agieren und eine chirale Trennung bewirken können. Interessanterweise agieren die Partikel im Vergleich zu den in Kapitel 4.1 hergestellten Tensiden als *Tailor-made*-Additive. In diesen Fall adsorbieren die Partikel auf das stereoselektiv ähnliche Enantiomer und verhindern somit das Wachstum. Das gegenständige Enantiomer kristallisiert und man misst das zu dem kristallisierten entgegengesetzte Enantiomer im Polarimeter.

Eine Voraussetzung für das Wirken als *Tailor-made*-Additiv ist die stereochemische Ähnlichkeit des Additivs zum Racemat. Lahav et al. postulierten bereits, dass in der enantioselektiven Kristallisation von *rac*-Asparagin Glutaminsäure als *tailor-made* Additiv wirken kann und somit die *Rule of Reversal* bestätigt wird.<sup>[97]</sup> In Abbildung 4.31 c) wird dies noch einmal deutlich.

Nach etwa 70 min beginnen die mit dem polymerisierbaren Tensid L-**T3** hergestellten Partikel auf das L-Enantiomer von *rac*-Asparagin zu adsorbieren. Das Wachstum dieses Enantiomers wird somit gehindert und das D-Enantiomer von *rac* - Asparagin beginnt zu kristallisieren. Wird hierbei ein Aliquot der Lösung entnommen und filtriert, misst man im Polarimeter wiederum das L-Enantiomer mit negativem Wert für die optische Drehung  $\alpha$ , da die Kristalle des D-Enantiomers im Filter zurückbleiben. Der Wert für die optische Drehung steigt solange an bis das D-Enantiomer im Idealfall verbraucht ist und auch L-Asparagin anfängt zu kristallisieren. Der Wert für die optische Drehung fällt wieder in Richtung  $\alpha = 0$  bis im Idealfall beide Enantiomere nacheinander kristallisiert sind. Das erfolgreiche Agieren als Nukleationzentrum könnte hierbei auf die Copolymerisation von L-**T3** bzw D-**T3** und Styrol zurück zu führen sein. L - **T3** und D-**T3** sind kovalent an die Partikeloberfläche gebunden. Im Falle der D-**T3** -Partikel ist der Mechanismus genau derselbe, nur in entgegengesetzte Richtung. Hier adsorbieren die mit D-**T3** hergestellten Partikel auf D-Asparagin und L-Asparagin kristallisiert. Nach Filtration der Lösung und somit auch der Kristalle von L-Asparagin, misst man das zurückbleibende D-Asparagin im Polarimeter.



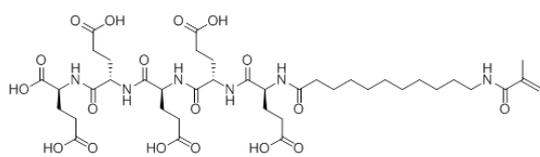
**Abbildung 4.31:** Kristallisation von *rac*-Asparagin auf a) poly(L-T<sub>1</sub>) und poly(D-T<sub>1</sub>); b) poly(L-T<sub>2</sub>) und poly(D-T<sub>2</sub>) und c) poly(L-T<sub>3</sub>) und poly(D-T<sub>3</sub>).

Die unterschiedliche Wirkung der drei verschiedenen Tenside in der enantioselektiven Kristallisation ist auf chemische Eigenschaften zurück zu führen. Die Tenside, die keine Copolymerisation mit Styrol eingehen können, zeigen auch keine chirale Wirkung in der enantioselektiven Kristallisation. Im Falle der mit L/D-T<sub>2</sub> hergestellten Partikel kann man

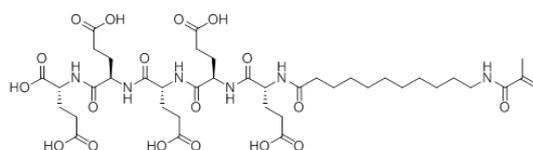
eine geringe chirale Auflösung beobachten. Möglicherweise konnte ein geringer Teil der Tenside mit Styrol copolymerisieren. Die mit L/D-**T3** hergestellten Partikel waren aufgrund der höheren Reaktivität und Polarität in der Lage mit Styrol zu copolymerisieren und somit auch als chirales Additiv in der enantioselektiven Kristallisation zu agieren. Eine Copolymerisation zwischen Tensid und Styrol ist somit nötig, damit die Partikel als chirale Additive wirken.

### 4.3 Peptid-funktionalisierte chirale Nanopartikel

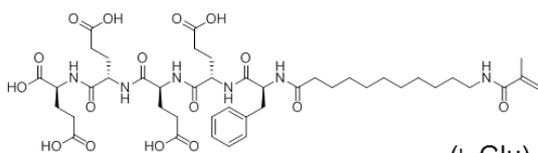
In diesem Abschnitt wird die Synthese von Peptiden beschrieben. Die Peptide sollen als polymerisierbare Tenside, die kovalent an der Partikeloberfläche gebunden sind, in der Miniemulsion agieren. Nach Herstellung der chiralen Peptid-basierten Nanopartikel sollte deren Einfluss in der Mineralisation von Calciumcarbonat untersucht werden. Abbildung 4.32 zeigt die hergestellten Tenside.



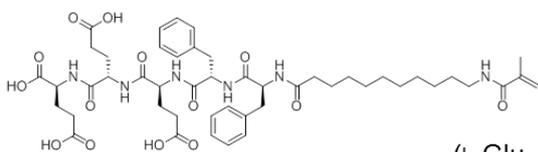
(L-Glu)<sub>5</sub>-Methacryl-aminoundecansäure  
(L-P1)



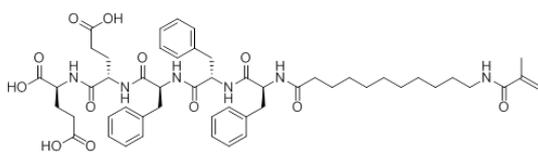
(D-Glu)<sub>5</sub>-Methacryl-aminoundecansäure  
(D-P1)



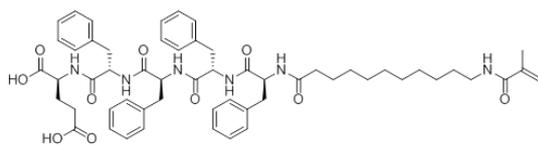
(L-Glu)<sub>4</sub>-(L-Phe)-Methacryl-aminoundecansäure  
(L-P2)



(L-Glu)<sub>3</sub>-(L-Phe)<sub>2</sub>-Methacryl-aminoundecansäure  
(L-P3)



(L-Glu)<sub>2</sub>-(L-Phe)<sub>3</sub>-Methacryl-aminoundecansäure  
(L-P4)



(L-Glu)-(L-Phe)<sub>4</sub>-Methacryl-aminoundecansäure  
(L-P5)

**Abbildung 4.32:** Übersicht der hergestellten Peptide.

Es wurden alle Tenside in L-Form hergestellt. Das Peptid (L-Glu)<sub>5</sub>-methacrylaminoundecansäure wurde ebenso in der D-Form hergestellt, da mit diesen Peptiden die unterschiedliche Wechselwirkung von L- und D- in der Mineralisation von Calciumcarbonat untersucht wurde. Der hydrophobe Anteil der Tenside, basierend auf den Peptiden, steigt von **P1** zu **P5** an. Berechnet man die HLB-Werte mit Gleichung (2.6) nach Griffin erhält man die in Tabelle 4.11 gezeigten Werte.

**Tabelle 4.11:** Berechnete HLB-Werte nach Griffin.

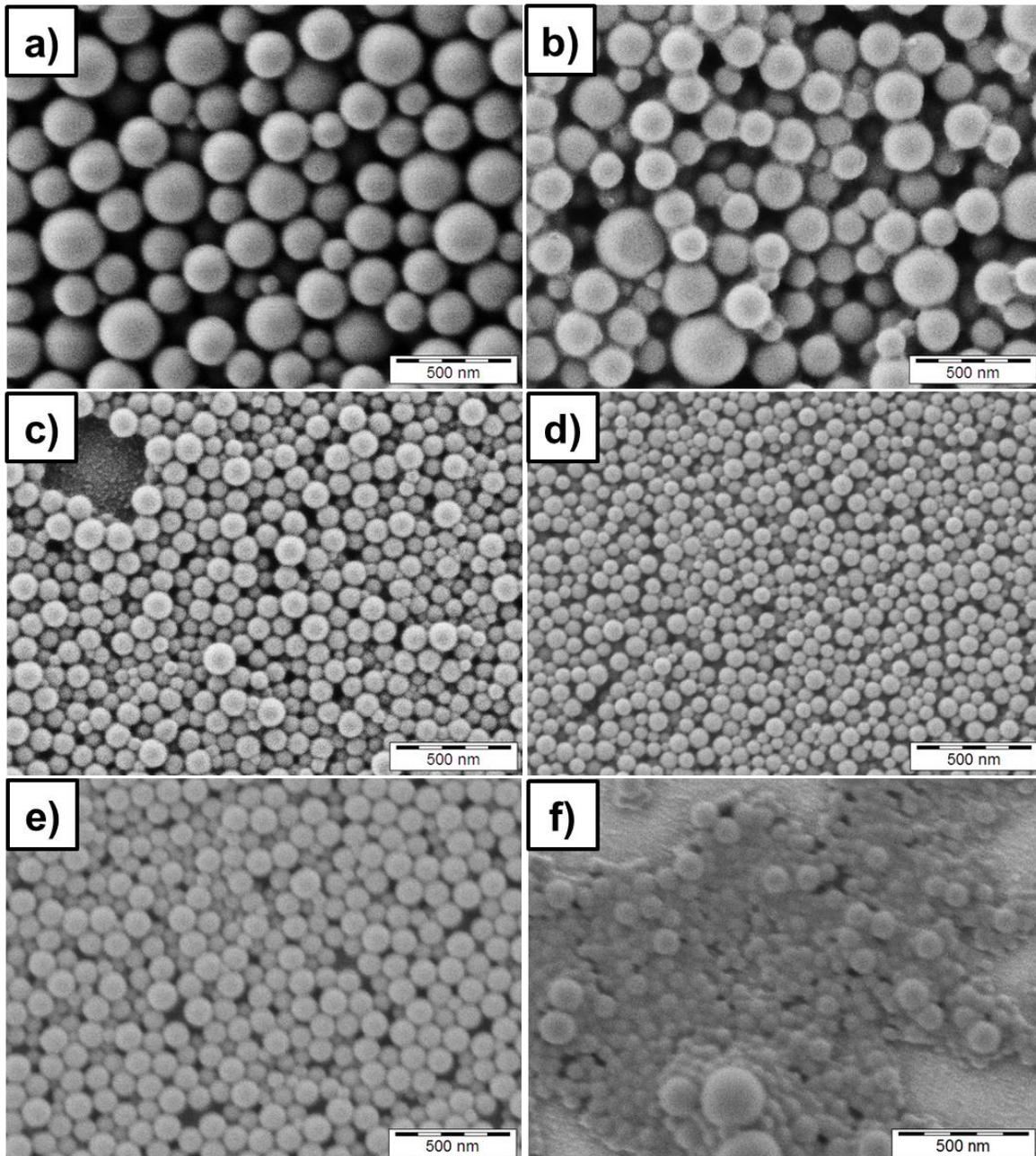
Peptid	HLB
L- <b>P1</b>	14,5
L- <b>P2</b>	11,4
L- <b>P3</b>	8,5
L- <b>P4</b>	5,6
L- <b>P5</b>	2,9

Vergleicht man diese Werte mit Tabelle 2.1 stellt man fest, dass nur die ersten drei Peptide für eine direkte Emulsion geeignet sind. L-**P4** und L-**P5** eignen sich somit eher für die inverse Emulsionspolymerisation. Jedoch muss bedacht werden, dass die Berechnung der HLB-Werte nach Griffin für nicht-ionische Tenside, typischerweise für Tenside mit (Poly)-Ethylenoxid als Kopfgruppe gilt.<sup>[49]</sup> Da die Peptide allerdings in Wasser bei einem bestimmten pH-Wert ionisch vorliegen, müsste der HLB-Wert nach Davies berechnet werden.<sup>[50]</sup> Die Werte zur Berechnung waren für unsere Peptide jedoch nicht bekannt. Somit kann mit der vorliegenden Berechnung keine genauere Aussage, sondern nur eine grobe Einschätzung getroffen werden.

### 4.3.1 Herstellung der chiralen Nanopartikel

Alle Peptide wurden in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt und sollten als polymerisierbares Tensid, welches kovalent an die Partikeloberfläche gebunden ist, dienen. Dazu wurden die Peptide in Wasser (0,5% der kontinuierlichen Phase) mit wenigen Tropfen Natriumhydroxid-Lösung gelöst und zur dispersen Phase, bestehend aus Styrol, AIBN und Hexadekan, gegeben. Nach Behandlung mit Ultraschall und

Polymerisation wurden stabile Partikel erhalten. Nach einer gewissen Polymerisationszeit wurde der wasserlösliche Initiator KPS zugesetzt, da AIBN wie schon bei den zuvor hergestellten Partikeln nicht ausreichte um die Reaktion zu initiieren. Es konnten mit allen Peptiden Partikel erhalten werden. L-P4 und L-P5 sind gemäß den HLB-Werten nicht mehr für die direkte Miniemulsionspolymerisation geeignet. Betrachtet man dazu die REM-Aufnahmen, kann man erkennen, dass mit L-P5 keine stabilen Partikel mehr erhalten werden konnten (Abbildung 4.33).



**Abbildung 4.33:** REM-Aufnahmen von a) poly(L-P1), b) poly(D-P1), c) poly(L-P2), d) poly(L-P3), e) poly(L-P4) und f) poly(L-P5).

Tabelle 4.12 zeigt die gemessenen hydrodynamischen Durchmesser und Molekulargewichte der mit den Peptiden hergestellten Miniemulsionen. Betrachtet man die Molekulargewichte und bezieht Stellung zu den HLB-Werten, lässt sich wiederum eine Übereinstimmung erkennen. Für die Partikel mit L-P5 erhält man ein Zahlenmittel von 8000 g/mol und ein Gewichtsmittel von 36.000 g/mol. Dies deutet darauf hin, dass die Polymerisation im Vergleich zu den mit den anderen Peptiden hergestellten Emulsionen, nicht vollständig war und somit ein Polymer mit sehr geringem Molekulargewicht entstand.

**Tabelle 4.12:** Erhaltene hydrodynamischen Durchmesser, Feststoffgehalte und Molekulargewichte.

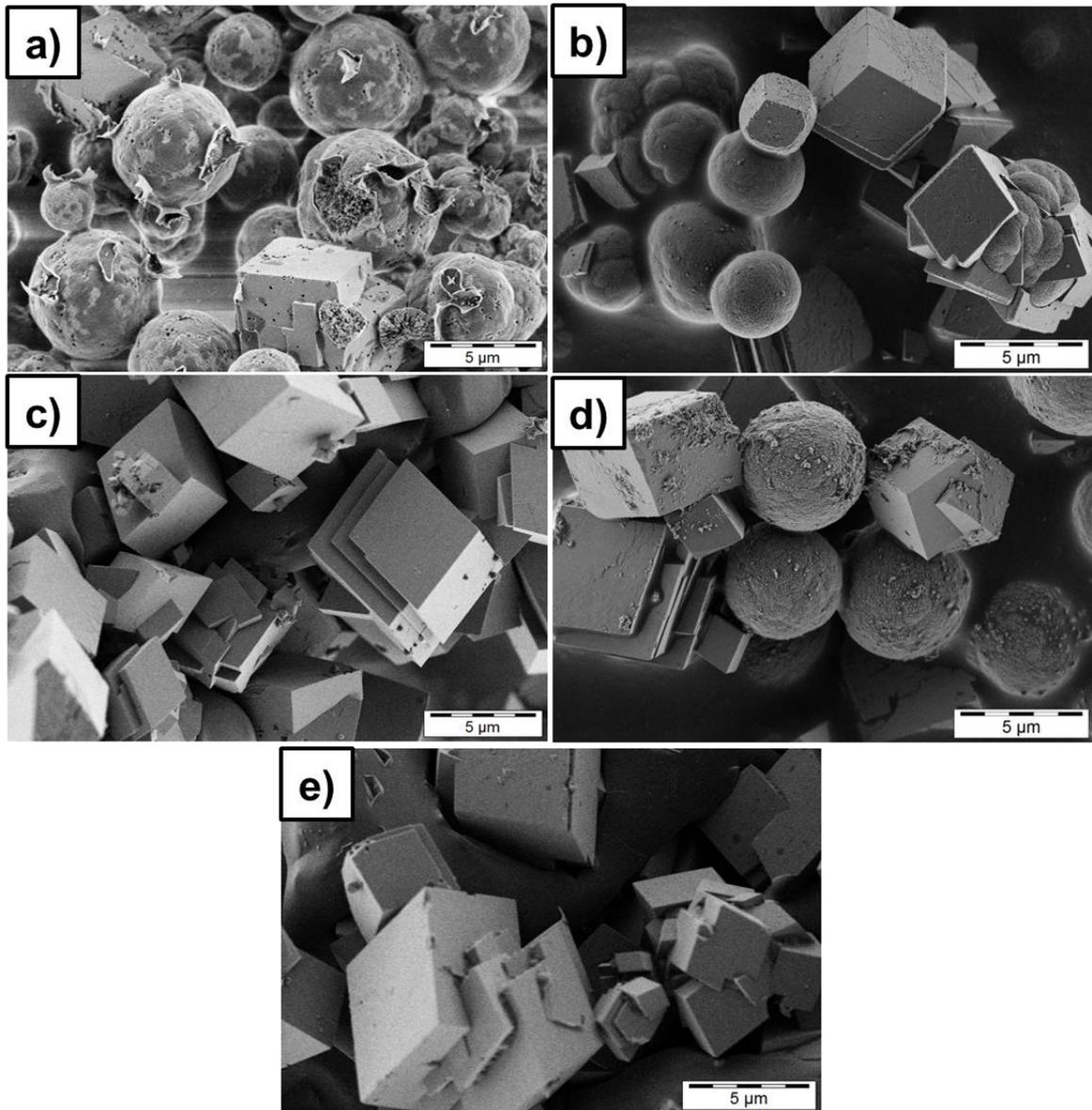
Peptid	$D_n$ / nm	Feststoffgehalt / %	Molekulargewicht / g·mol <sup>-1</sup>	
			$M_n$	$M_w$
poly(L-P1)	251 ± 65	4,3	21.000	165.000
poly(D-P1)	236 ± 78	4,3	20.000	203.000
poly(L-P2)	105 ± 46	6,3	19.200	154.000
poly(L-P3)	92 ± 32	6,5	18.800	133.000
poly(L-P4)	120 ± 30	5,0	15.700	67.800
poly(L-P5)	150 ± 80	1,2	8000	36.000

### 4.3.2 Mineralisation von Calciumcarbonat

In der Natur findet die Bildung von anorganischen Kristallen in Anwesenheit von biogenen Makromolekülen statt, welche imstande sind die Kristallisation zu kontrollieren. Diese Fähigkeit die Morphologie und Polymorphie zu steuern, ist wichtig in biologischen Materialien wie zum Beispiel in Eierschalen. Um den Biomineralisationsprozess besser zu verstehen, wurden von mehreren Forschungsgruppen Peptide aus Schalen von Weichtieren extrahiert und untersucht, welche Eigenschaften dafür verantwortlich sind die Calciumcarbonat Kristallisation zu kontrollieren. Eine große Anzahl an säurehaltigen Substanzen, die reich an Glutaminsäure und Asparaginsäure sind, wurden beobachtet.<sup>[120, 121]</sup> Diese säurehaltigen funktionellen Gruppen zeigten eine starke Bindung zu Calcium-Ionen und geladenen Calciumcarbonat-Oberflächen. Die bevorzugte Anbindung der säurehaltigen Gruppen an Metall-Ionen resultiert in einer Unterdrückung des Calcit-

Wachstums.<sup>[122, 123, 124]</sup> Frühere Arbeiten zeigten, dass Vaterit durch verschiedene Biomakromoleküle, wie Aminosäuren und Peptide, stabilisiert werden kann.<sup>[125]</sup> Weiner et al. untersuchten den stereochemischen Einfluss säurehaltiger Proteinen in der Biomineralisation von Calciumcarbonat.<sup>[126]</sup> Von der Arbeitsgruppe Tremel wurde der Einfluss der Chiralität in der Kristallisation von Calciumcarbonat diskutiert und bestätigt.<sup>[127, 128]</sup> Calciumcarbonat findet sich zum Beispiel in Muscheln,<sup>[129]</sup> Schalen von Weichtieren<sup>[130, 131]</sup> und Korallen.<sup>[132, 133]</sup> Auch in der chemischen Industrie,<sup>[134, 135]</sup> Kosmetikindustrie,<sup>[136]</sup> Landwirtschaft<sup>[137, 138]</sup> und in der Wasseraufbereitung<sup>[139]</sup> besteht ein großer Anwendungsbedarf. In der Biomineralisation ist es eine der wichtigsten anorganischen Feststoffkomponente. Typischerweise kristallisiert Calciumcarbonat in drei polymorphen Phasen: Calcit, welches bei Standardbedingungen die stabilste Phase darstellt, Vaterit und Aragonit.

Aufgrund dieser vorangegangenen Arbeiten wurde in diesem Teil der Arbeit der Einfluss von Peptid-funktionalisierten Partikeln in der Mineralisation von Calciumcarbonat im Hinblick auf die Morphologie und Kristallstruktur untersucht. Als Vergleich dienten Polystyrol-Nanopartikel, die keine Chiralität aufweisen, und ein Oligomer L-Glu<sub>5</sub>. Abbildung 4.34 zeigt die REM-Aufnahmen und Abbildung 4.35 die röntgenstrukturanalytischen Daten der Mineralisation von Calciumcarbonat. Ohne Additiv und im Falle von Polystyrol-Nanopartikeln wird reines Calcit erhalten, welches sich in den REM-Aufnahmen in einer rhomboedrischen Struktur widerspiegelt. In Anwesenheit von poly(L-**P1**) und poly(D-**P1**) und dem Oligomer L-Glu<sub>5</sub> wird eine Mischung aus Calcit und Vaterit erhalten.



**Abbildung 4.34:** Kristallisation von  $\text{CaCO}_3$  in Anwesenheit von a) poly(L-P1), b) poly(D-P1), c) PS, d) L-Glu<sub>5</sub> und e) ohne Additiv.

Es zeigte sich, dass mit poly(L-P1) mehr Vaterit erhalten wurde als mit poly(D-P1). Tremel et al fanden ebenfalls heraus, dass in diesem Falle L-Alanin vorzugweise Vaterit stabilisiert.<sup>[140]</sup> Jedoch wurde diese Arbeit sehr stark diskutiert und ein Missachten der Symmetrieregeln bemängelt.<sup>[141]</sup> Es bleibt immer noch eine offene Frage, ob die Chiralität einen eindeutigen Einfluss auf die Morphologie und die Kristallstruktur von Calciumcarbonat hat oder ob mögliche Verunreinigungen, die durch die Partikelherstellung möglicherweise zustande kamen, die Ergebnisse verfälschen. Aber unabhängig davon, haben wir ohne Zweifel bestätigt, dass die Peptid-basierten Partikel zur Stabilisierung von Vaterit beitragen.

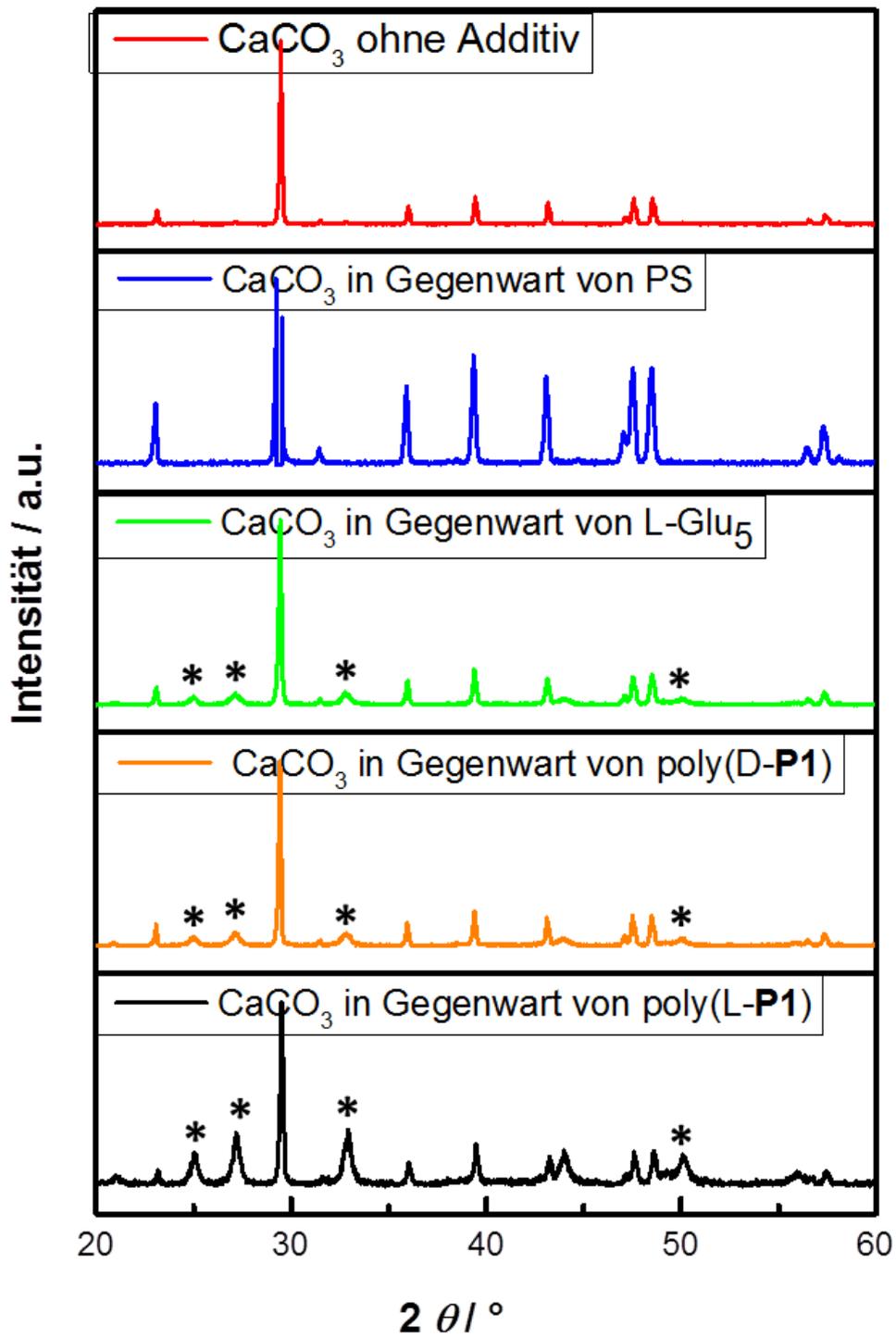


Abbildung 4.35: Röntgenspektrum von  $\text{CaCO}_3$  in Anwesenheit verschiedener Additive (\* Vaterit).

## 5 Experimenteller Teil

### 5.1 Verwendete Chemikalien

Di-*tert*-butylester-L-glutaminsäure-hydrochlorid (Merck), Di-*tert*-butylester-D-glutaminsäure-hydrochlorid (Orpegen Peptide Chemicals), *tert*-Butylester-L-phenylalanin-hydrochlorid (Sigma Aldrich), *tert*-Butylester-D-phenylalanin-hydrochlorid (Iris Biotech) O-*tert*-Butyl-L-threonin-methylester-hydrochlorid (Merck), O-*tert*-Butyl-D-threonin-methylester-hydrochlorid (Iris Biotech), 1,4-Butandioldiacrylat (Sigma Aldrich) Trifluoressigsäure (Acros Organics; 99,5%), Acrylsäurechlorid (Sigma Aldrich; 97%), Methacrylsäurechlorid (Sigma Aldrich; 97%), Undecensäurechlorid (Merck; for pharma synthesis), Undecensäurechlorid (Acros; 98%), Oxalylchlorid (Acros, 98%) Triethylamin (Fluka; 99,5%), Ethylacetat (Sigma Aldrich, p.a), Dimethylformamid (Sigma Aldrich;  $\geq 99,8\%$ ), Ethanol (VWR; p.a), Dichlormethan (Sigma Aldrich;  $\geq 99,8\%$ ), Tetrahydrofuran (Sigma Aldrich;  $\geq 99,9\%$ ), Methanol (VWR; HPLC grade), Toluol (Sigma Aldrich; 99,7%), Chloroform (Sigma Aldrich, 99%), 1,2-Dichlorbenzol (Sigma Aldrich), Hexadekan (Sigma Aldrich; 99%), Styrol (Sigma Aldrich,  $\geq 99\%$ ) 11-Aminoundecansäure (Acros, 97%), Diisopropylethylamin (Fluka;  $\geq 98\%$ ), Natriumlauryl (SDS, Carl Roth, 99%), Azo-bis-(isobutyronitril) (AIBN, Fluka), Natriumhydrogensulfat (Acros; 92%), Natriumhydrogencarbonat (Fisher Scientific) Natriumchlorid (Sigma Aldrich; p.a.), NaOH (Sigma Aldrich; 98%), *rac*-Asparagin (Sigma Aldrich) und Cumarin 6 (Lambda Physik) wurden käuflich erworben.

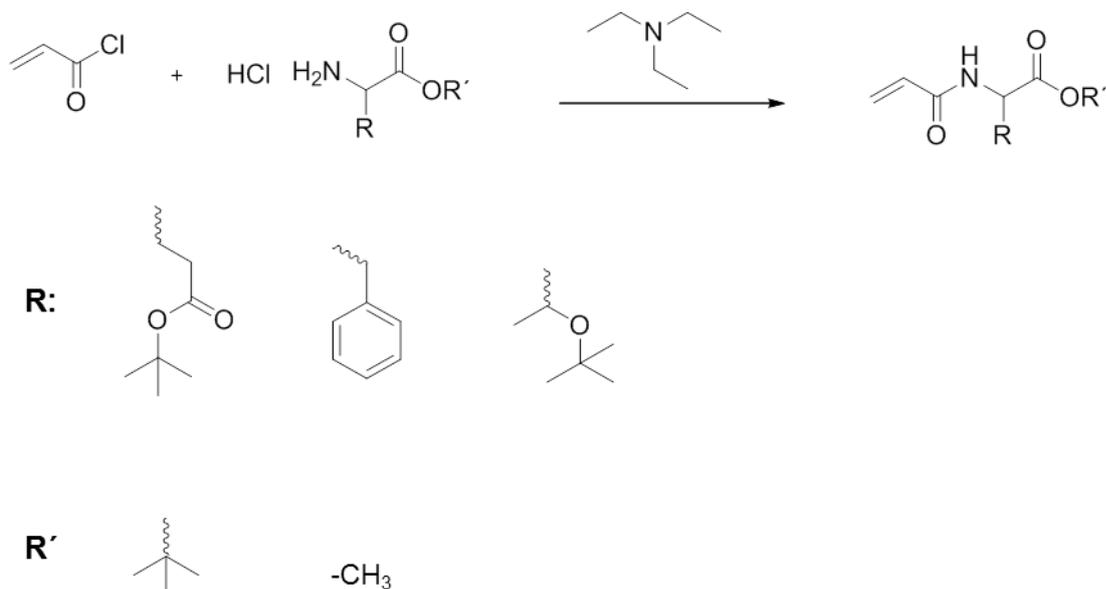
Für die Peptidsynthese wurden folgende Chemikalien benötigt: Harz (Wang-Resin 0,64 mol Äquivalente, Novabiochem), Fmoc geschützte L-Glutaminsäure (Novabiochem), (1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumhexafluoro-phosphat (HBTU, Novabiochem), Ethyl-2-cyano-2-(hydroxyimino)acetat (Oxyma Pure, Novabiochem), Piperidin (Alfa Aesar, 99%), Dimethylformamid (Sigma Aldrich;  $\geq 99,8\%$ ), *N*-Methyl-2-pyrrolidon (Sigma Aldrich, 99%), Diisopropylethylamin (Fluka;  $\geq 98\%$ ), Trifluoressigsäure (Acros Organics; 99,5%) und Triisopropylsilan (Sigma Aldrich, 98%).

Zur Mineralisation von Calciumcarbonat wurde Calciumchlorid Dihydrat (Sigma Aldrich;  $\geq 99\%$ ) und Natriumcarbonat (Deutero GmbH; 99,5%) genutzt.

Bis auf Styrol, welches vorher über eine Aluminiumoxidsäule gegeben wurde, wurden alle Chemikalien ohne weitere Aufreinigung genutzt.

## 5.2 Monomere

### Durchführung



Das Aminosäurederivat (5 g) und Triethylamin (2,5 Äquivalente) wurden in Dichlormethan (50 mL) gelöst. Die Lösung wurde im Eisbad auf 0 °C abgekühlt und über 30 min tropfenweise Acrylsäurechlorid (1,5 Äquivalente) zugegeben. Anschließend wurde das Eisbad entfernt und die Lösung 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Unter vermindertem Druck wurde Dichlormethan im Rotationsverdampfer abgezogen. Das zurückgebliebene Rohprodukt wurde in Ethylacetat (100 mL) aufgenommen und das entstandene Triethylamoniumchlorid durch Filtration entfernt. Nach Waschen mit 1 M Natriumbisulfatlösung, 1 M Natriumhydrogencarbonatlösung und 1 M Natriumchloridlösung wurde die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde anschließend säulenchromatographisch mit einem Hexan-Ethylacetat-Gemisch (1:1) aufgereinigt.

***N*-Acryl-di-*tert*-butyl-L-glutaminsäure:**

Ausbeute: 3,84 g, 73% der theretischen Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 6.40 – 6.17 (m, 2H), 6.06 (dd,  $J = 17.0$ , 10.2 Hz, 1H), 5.60 (dd,  $J = 10.2$ , 1.5 Hz, 1H), 4.51 (td,  $J = 7.9$ , 4.5 Hz, 1H), 2.42 – 2.01 (m, 3H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 12.2$  Hz, 18H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 171.73 (d,  $J = 87.2$  Hz), 165.17, 130.55, 126.84, 82.41, 52.28, 31.56, 28.01 (d,  $J = 5.5$  Hz), 27.67.

***N*-Acryl-di-*tert*-butyl-D-glutaminsäure:**

Ausbeute: 3,95 g, 75% der theoretischen Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 6.51 – 6.31 (m, 1H), 6.23 (dd,  $J = 17.1$ , 1.6 Hz, 1H), 6.06 (dd,  $J = 17.0$ , 10.1 Hz, 1H), 5.59 (dd,  $J = 10.1$ , 1.6 Hz, 1H), 4.51 (td,  $J = 8.0$ , 4.6 Hz, 1H), 2.40 – 2.02 (m, 3H), 1.95 – 1.74 (m, 1H), 1.39 (d,  $J = 12.2$  Hz, 18H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 172.37, 171.13, 165.16, 130.55, 126.91, 82.47, 52.31, 31.57, 28.02 (d,  $J = 5.5$  Hz), 27.69.

***N*-Acryl-*tert*-butylester-L-phenylalanin:**

Ausbeute: 4,08 g, 76% der theoretischen Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 7.29 – 6.99 (m, 5H), 6.21 (dd,  $J = 17.0$ , 1.5 Hz, 1H), 6.15 – 6.09 (m, 1H), 6.06 – 5.96 (m, 1H), 5.58 (dd,  $J = 10.2$ , 1.5 Hz, 1H), 4.77 (dt,  $J = 7.7$ , 5.9 Hz, 1H), 3.06 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

<sup>13</sup>C-NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 170.64, 164.78, 136.10, 131.27 – 126.14 (m), 82.53, 53.52, 38.00, 27.96.

***N*-Acryl-*tert*-butylester-D-phenylalanin:**

Ausbeute: 3,80 g, 71% der theoretischen Ausbeute.

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 7.27 – 7.02 (m, 5H), 6.22 (dd,  $J = 17.0$ , 1.5 Hz, 1H), 6.03 (dd,  $J = 17.0$ , 10.2 Hz, 2H), 5.59 (dd,  $J = 10.2$ , 1.5 Hz, 1H), 4.77 (dt,  $J = 7.7$ , 5.8 Hz, 1H), 3.07 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 1.34 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 170.62, 164.77, 136.09, 130.55, 129.55, 128.34, 126.92 (d,  $J = 6.2$  Hz), 82.54, 53.52, 38.00, 27.96.

#### ***N*-Acryl-*O*-*tert*-butylmethylester-*L*-threonin**

Ausbeute: 3,50 g, 65% der theoretischen Ausbeute.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 6.26 – 6.20 (m, 1H), 6.18 – 6.11 (m, 1H), 5.63 (dd,  $J = 9.8, 2.1$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 9.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.19 (qd,  $J = 6.3, 1.9$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 171.18, 165.74, 130.59, 127.03, 74.15, 67.52, 57.80, 52.17, 28.29, 20.94.

#### ***N*-Acryl-*O*-*tert*-butylmethylester-*D*-threonin:**

Ausbeute: 3,10 g, 58% der theoretischen Ausbeute.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 6.38 – 6.07 (m, 3H), 5.64 (dd,  $J = 9.8, 1.9$  Hz, 1H), 4.56 (dd,  $J = 9.4, 1.8$  Hz, 1H), 4.19 (qd,  $J = 6.3, 1.8$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 1.12 (d,  $J = 6.2$  Hz, 3H), 1.06 (s, 9H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta$ /ppm]= 171.21, 165.73, 130.51, 127.04, 74.15, 67.52, 57.73, 52.18, 28.30, 20.96.

## **5.3 Synthese der chiralen Nanopartikel**

Der Ansatz für die Miniemulsionen wurde anhand der Mengen des Standard-Ansatzes für eine Miniemulsion mit Styrol berechnet.<sup>[142]</sup> Für die disperse Phase wurden Monomer (500 mg), AIBN (10 mg) und Hexadekan (10 mg) in Toluol (1 g) gelöst. Als kontinuierliche Phase wurde SDS (12 mg; 0,3 Gew% bezüglich der dispersen Phase) in  $\text{H}_2\text{O}$  (4 g) eingesetzt. Die Phasen wurden gemischt, 30 min voremulgiert und anschließend unter Eiskühlung im Ultraschall behandelt ( $\frac{1}{4}$ " Spitze, 70% Amplitude, 3 min, 10 s Puls, 2 s Pause). Danach wurde die Emulsion für 16 Stunden bei 60 °C im Ölbad polymerisiert. Nach Beendigung der Polymerisation wurde die Emulsion durch einen Faltenfilter mit einem Durchmesser von 110 mm der Firma Whatmann filtriert.

Zur Anwendung der chiralen Nanopartikel in Kristallisations- oder Trübungsprozessen, musste sowohl Toluol als auch SDS entfernt werden. Dazu wurde die Emulsion über Nacht bei 60 °C abgedampft und gegen Wasser dialysiert. Im Falle der mit dem Farbstoff Cumarin 6 markierten Nanopartikel wurde der dispersen Phase 2 mg Cumarin 6 zugefügt.

### **Entschützung der chiralen Nanopartikel:**

Um die chiralen Partikel zu entschützen, mussten sie zuerst vernetzt werden. Die Herstellung erfolgte auf gleiche Weise, jedoch wurde zur dispersen Phase 5 mol% 1,4-Butandioldiacrylat als Vernetzer gegeben.

Die chiralen Nanopartikel wurden mit einer Mischung aus TFA und DCM (1:1) versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Am nächsten Tag wurden die entschützten Nanopartikel in kaltem Diethylether gefällt und bei Raumtemperatur unter Vakuum getrocknet.

## **5.4 Synthese der Polymethylmethacrylat Nanopartikel**

Um ein Kontrollexperiment mit Partikeln ohne Chiralität durchzuführen wurden Polymethylmethacrylat-Partikel hergestellt. Dazu wurden Hexadekan (40 mg) und AIBN (17 mg) in Methylmethacrylat (1 g) gelöst. Die kontinuierliche Phase bestand aus SDS (12 mg) in Wasser (4 g). Nach Vereinen der zwei Phasen und Behandlung mit Ultraschall wurde die Emulsion für 16 Stunden bei 60 °C polymerisiert.

## **5.5 Trübungsmessungen**

Um die Trübung zu messen wurden 100 g/L *rac*-Asparagin in Wasser gelöst und bei 60 °C gerührt bis auch der kleinste Kristall gelöst war. Die Lösung wurde dann mit folgenden Parametern unter Rührung abgekühlt:

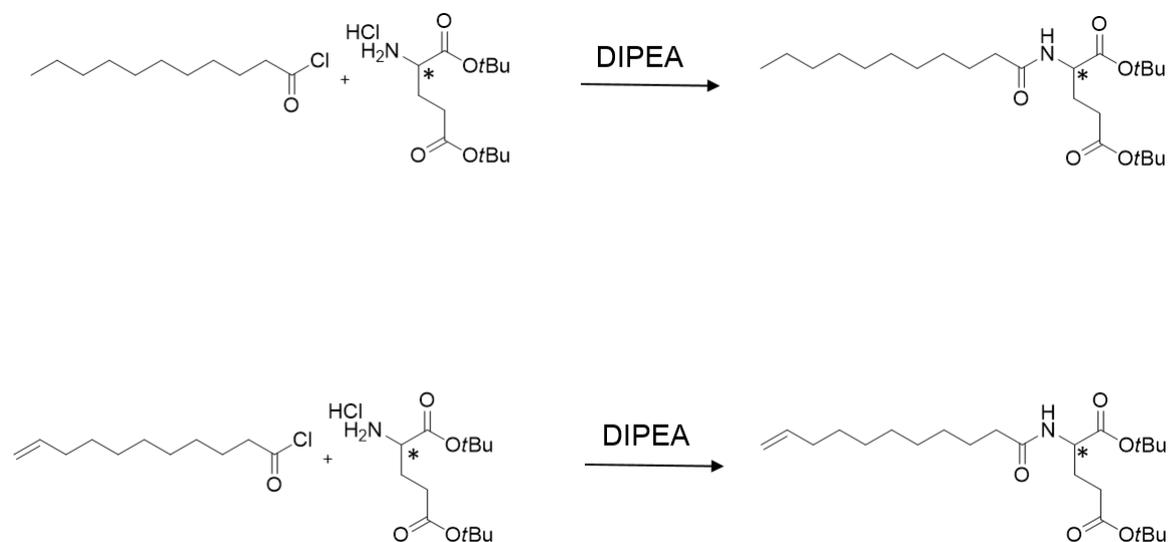
60 °C → 45 °C in 15 min; 45 °C → 35 °C in 10 min; 35 °C → 30 °C in 10 min; 30 °C → 25 °C in 10 min; 25 °C → 22 °C in 30 min.

Die Messungen wurden in der Dunkelheit in An- und Abwesenheit der chiralen Nanopartikeln durchgeführt. Das Trübungsmessgerät besteht aus einem Laser (He-Ne, JDSU, Modell 1145P, 633 nm, 25 mW), einem Filter (Schott), der die Intensität des

transmittierten Lichtes um den Faktor 100 reduziert und einem Photodiodendetektor. Die detektierte Intensität wird durch einen Transimpedanz-Verstärker verstärkt und über ein Multimeter (Keithley 2010) an den Computer weitergeben. Die Temperatur und die Intensität wurden in Abhängigkeit der Zeit aufgetragen.<sup>[143]</sup>

## 5.6 Chirale Tenside

### 5.6.1 Synthese von Undecanoyl-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure und Undecenoyl-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure



Di-*tert*-butylester-L/D-glutaminsäurehydrochlorid (4,3 g; 14.5 mmol) und DIPEA (19.4 mmol) wurden in trockenem Dichlormethan gelöst und tropfenweise Undecansäurechlorid bzw. Undecensäurechlorid (14.8 mmol) zugegeben. Anschließend wurde die Lösung über Nacht gerührt. Am darauffolgenden Tag wurde das Lösemittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der bleibende Rest wurde in Wasser aufgenommen und dreimal mit Dichlormethan gewaschen. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und das Lösemittel abermals am Rotationsverdampfer entfernt.

**Undecanoyl-di-*tert*-butyl-L-glutaminsäure**

Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Petrolether / Ethanol 10:1,  $R_f = 0,48$ ) gereinigt und es wurden 4,0 g (9,3 mmol, 65% d.Th.) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.48 (td,  $J = 8.0$ , 4.8 Hz, 1H), 2.36 (s, 1H), 2.51 – 1.98 (m, 4H), 1.89 (dtd,  $J = 14.4$ , 8.5, 6.0 Hz, 1H), 1.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 18H), 1.25 (s, 14H), 0.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 174.38, 172.35, 171.90, 84.41, 81.21, 52.31, 37.52, 31.09, 30.70, 29.80 – 29.02, 28.14, 27.75, 23.71, 22.83, 14.10.

**Undecanoyl-di-*tert*-butyl-D-glutaminsäure**

Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Petrolether / Ethanol 10:1,  $R_f = 0,48$ ) gereinigt und es wurden 4,5 g (10,5 mmol, 73% d.Th.) des Produktes als farbloses Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.25 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.48 (td,  $J = 8.0$ , 4.8 Hz, 1H), 2.31 (dd,  $J = 7.1$ , 2.2 Hz, 1H), 2.28 – 2.13 (m, 3H), 2.09 (dddd,  $J = 13.5$ , 8.5, 6.6, 4.8 Hz, 1H), 1.88 (dtd,  $J = 14.5$ , 8.5, 6.1 Hz, 1H), 1.61 (p,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.44 (d,  $J = 7.7$  Hz, 18H), 1.30 – 1.20 (m, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 173.33, 172.49, 171.48, 82.41, 80.85, 52.29, 36.72, 32.00, 31.70, 29.76 – 29.09, 28.14, 27.78, 25.72, 22.79, 14.22.

**Undecenoyl-di-*tert*-butyl-L-glutaminsäure**

Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Laufmittel: Toluol/Ethanol 20:1,  $R_f = 0,46$ ) gereinigt und es wurden 4,0 g (9,2 mmol, 65% d.Th.) des Produktes als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.90 – 5.70 (m, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 2H), 4.48 (td,  $J = 8.0$ , 4.8 Hz, 1H), 2.39 – 2.21 (m, 3H), 2.26 – 2.14 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 2H), 1.89 (dddd,  $J = 14.1$ , 9.1, 8.1, 6.0 Hz, 1H), 1.70 – 1.54 (m, 2H), 1.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 18H), 1.29 (d,  $J = 3.7$  Hz, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 172.36, 171.49, 170.32, 138.87, 113.84, 82.09, 53.04, 36.30, 33.49, 30.58, 29.18 – 28.47, 27.66, 25.28.

### Undecenoyl-di-*tert*-butyl-D-glutaminsäure

Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Laufmittel: Hexan/Ethanol 10:1,  $R_f = 0,45$ ) gereinigt und es wurden 4,7 g (11,0 mmol, 77% d.Th.) des Produktes als gelbes Öl erhalten.

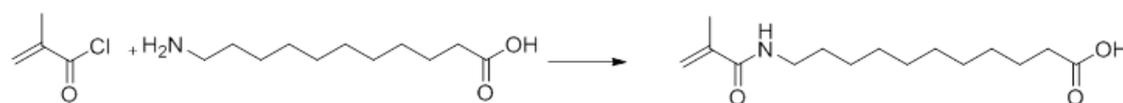
$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.16 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.80 (ddt,  $J = 16.9, 10.1, 6.7$  Hz, 1H), 5.06 – 4.86 (m, 2H), 4.48 (td,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 2.42 – 2.21 (m, 2H), 2.20 (dd,  $J = 9.0, 7.2$  Hz, 2H), 2.11 – 1.95 (m, 2H), 1.89 (dtd,  $J = 14.5, 8.5, 6.0$  Hz, 1H), 1.63 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 18H), 1.26 (s, 14H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 173.12, 172.47, 171.51, 139.29, 114.25, 82.38, 52.26, 36.76, 33.90, 31.71, 29.52 – 29.33, 29.19, 29.02, 28.16, 27.83, 25.69.

### 5.6.2 Synthese von Methacryl-aminoundecansäure-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure

Methacrylamid-aminoundecansäure-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure konnte über eine dreistufige Synthese hergestellt werden.

#### 5.6.2.1 Methacryl-aminoundecansäure



NaOH (1,74 g; 43,50 mmol) wurden in 70 mL Wasser gelöst und auf 0°C abgekühlt. 11-Aminoundecansäure (4,17 g; 20,71 mmol) wurde zur NaOH-Lösung gegeben und wiederum auf 0 °C abgekühlt. In einem Zeitraum von 30 Minuten wurde Methacrylsäurechlorid (3 mL; 31 mmol) zugetropft und die Lösung 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde am nächsten Tag bei pH 2 mit 1 M HCl gefällt und dreimal aus Aceton umkristallisiert. Es wurden 4,87 g (18,0 mmol, 87% d.Th.) des Produktes als farbloser pulveriger Feststoff erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 7.87 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H), 5.62 (t,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.30 (m,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 3.14 – 3.01 (m, 2H), 2.19 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.84 (d,  $J = 1.2$  Hz, 3H), 1.53 – 1.34 (m, 2H), 1.25 (s, 16H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 174.50, 167.30, 140.16, 118.58, 50.39, 38.84, 30.69, 29.54 – 28.26 (m), 26.47, 24.52, 18.71.

**FT-IR** (KBr,  $\tilde{\nu}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 3316 (OH), 2924, 2855, 1703 (Amid), 1650 (C=C), 1613 (C=O), 1532, 1474, 1432, 1187, 1153, 1034, 919, 718.

### 5.6.2.2 Methacryloyl-aminoundecansäurechlorid



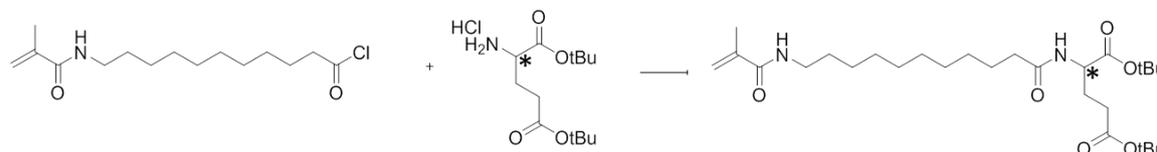
*N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäure (2 g, 7,4 mmol) wurde in 10 mL trockenem Dichlormethan unter Argon gelöst. Danach wurde Thionylchlorid (1,32 g; 11,09 mol; 1,5 Äquivalente) zugegeben und alles unter Schutzgas und Rückfluss erhitzt bis die Gasentwicklung (ca 2,5 h) beendet war. Das Lösemittel und noch vorhandenes Thionylchlorid wurde am Rotationsverdampfer entfernt. Es wurden 1,9 g (6,6 mmol, 89% d.Th.) des Produktes als gelbliches Öl erhalten.

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, Chloroform- $d$ ): [ $\delta$ /ppm]= 5.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.29 (q,  $J$  = 6.7 Hz, 2H), 2.87 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 2.43 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.91 (m, 3H), 1.77 – 1.56 (m, 2H), 1.52 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 1.28 (d,  $J$  = 4.3 Hz, 12H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 174.20, 167.00, 139.87, 118.28, 50.86, 38.28, 30.39, 28.79 – 27.89, 26.16, 24.19, 18.41.

**FT-IR** (KBr,  $\tilde{\nu}$  /  $\text{cm}^{-1}$ ): 2928, 2856, 1824 (Cl), 1730 (Amid), 1540, 1455, 1398, 1216, 1172, 1033, 932, 731.

### 5.6.2.3 Methacryl-aminoundecansäure-di-*tert*-butyl-L/D-glutaminsäure



L/D-Glutaminsäure-di-*tert*-butylester-hydrochlorid (2.5 g, 8.5 mmol) und DIPEA (1.9 mL, 11.5 mmol) wurden in 50 mL trockenem Dichlormethan vorgelegt und langsam *N*-Methacryloyl-11-aminoundecansäurechlorid (2.6 g, 9 mmol) zugetropft. Die resultierende Lösung wird über Nacht gerührt und das Lösemittel im Vakuum entfernt.

Der Rückstand wurde in 250 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit 100 mL Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösemittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde säulenchromatographisch aufgereinigt.

### **Methacryl-aminoundecansäure-di-*tert*-butyl-L-glutaminsäure**

Das Produkt wurde mittels Flashchromatographie (Laufmittel: Toluol/Aceton 10:3,  $R_f = 0,50$ ) gereinigt und es wurden 1,5 g (3,0 mmol, 36% d.Th.) des Produktes als gelbes Öl erhalten.

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.12 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.65 (p,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.30 (p,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.48 (td,  $J = 8.0, 4.8$  Hz, 1H), 3.36 – 3.22 (m, 2H), 2.40 – 2.23 (m, 2H), 2.24 – 2.16 (m, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.96 (dd,  $J = 1.6, 1.0$  Hz, 3H), 1.72 – 1.45 (m, 4H), 1.45 (d,  $J = 7.7$  Hz, 18H), 1.26 (d,  $J = 5.5$  Hz, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 173.04, 172.39, 171.41, 168.49, 140.38, 119.10, 82.26, 80.76, 52.21, 39.72, 36.66, 31.67, 29.62, 29.48 – 29.21 (m), 28.13, 28.06, 27.74, 26.99, 25.61, 18.80.

### **Methacryl-aminoundecansäure-di-*tert*-butyl-D-glutaminsäure**

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 6.10 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 5.72 – 5.55 (m, 1H), 5.28 (p,  $J = 1.5$  Hz, 1H), 4.46 (td,  $J = 8.0, 4.7$  Hz, 1H), 3.36 – 3.15 (m, 2H), 2.33 (s, 2H), 2.22 – 2.14 (m, 3H), 2.08 (tdd,  $J = 8.6, 6.6, 3.3$  Hz, 1H), 1.94 (q,  $J = 2.1, 1.3$  Hz, 3H), 1.61 (q,  $J = 6.7, 5.7$  Hz, 4H), 1.43 (d,  $J = 7.6$  Hz, 18H), 1.31 – 1.22 (m, 10H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*): [ $\delta/\text{ppm}$ ]= 172.99, 172.18, 171.27, 168.41, 140.22, 118.92, 81.98, 80.54, 52.06, 39.63, 36.41, 31.51, 29.45, 29.31, 29.23, 29.16, 29.11, 27.49, 26.84, 25.49, 18.66.

## **5.6.3 Herstellung der Nanopartikel**

Zur Herstellung der dispersen Phase wurden das geschützte Tensid (50 bzw. 100 mg) mit AIBN (20 mg) und Hexadekan (40 mg) in Styrol (0,95 bzw. 0,90 g) gelöst. Als kontinuierliche Phase diente reines  $\text{H}_2\text{O}$  (4 g). Die Phasen wurden gemischt, 30 min voremulgiert und anschließend unter Eiskühlung im Ultraschall behandelt ( $\frac{1}{4}$ " Spitze,

70% Amplitude, 3 min, 10 s Puls, 2 s Pause). Die Polymerisation erfolgte über Nacht bei 60 °C im Ölbad unter Rührung. Am nächsten Tag wurde die Emulsion durch einen Faltenfilter mit einem Durchmesser von 110 mm der Firma Whatmann filtriert

## 5.7 Entschützung der Tenside

Die Tenside wurden mit einer Mischung aus TFA und DCM (1:1) versetzt und vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wurde dann dreimal mit Toluol gewaschen, um überschüssige TFA zu entfernen und dreimal mit Dichlormethan gewaschen, um Toluol zu entfernen.

### Undecanoyl-L-glutaminsäure

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $[\delta/\text{ppm}] = 8.10$  (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 4.17 (ddd,  $J = 9.2, 7.7, 4.9$  Hz, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.93 (dtd,  $J = 13.0, 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 1.80 – 1.65 (m, 1H), 1.45 (q,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.22 (s, 14H), 0.90 – 0.76 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  177.50 – 170.84 (m), 50.99, 35.04, 31.32, 30.09, 28.91 – 28.53 (m), 25.25, 22.13, 13.98.

### Undecanoyl-D-glutaminsäure

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $[\delta/\text{ppm}] = 8.04$  (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.18 (ddd,  $J = 9.3, 7.8, 5.0$  Hz, 1H), 2.30 – 2.21 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.94 (dtd,  $J = 13.0, 7.8, 5.0$  Hz, 2H), 1.81 – 1.66 (m, 1H), 1.47 (p,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 1.24 (s, 14H), 0.91 – 0.80 (m, 3H).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ):  $[\delta/\text{ppm}] = 173.61, 173.33, 172.44, 50.89, 34.93, 31.18, 29.95, 28.86, 28.68, 28.60, 28.44, 26.17, 25.13, 21.99, 13.82$ .

### Undecenoyl-L-glutaminsäure

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{Chloroform-}d$ ):  $[\delta/\text{ppm}] = 6.39$  (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.89 – 5.69 (m, 1H), 5.05 – 4.85 (m, 2H), 4.65 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 2.23 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.02 (q,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.61 (t,  $J = 6.7$  Hz, 3H), 1.29 – 1.26 (m, 14H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 173.61, 173.33, 172.42, 125.16, 114.47, 50.88, 34.91, 33.05, 29.95, 28.64, 28.62, 28.40, 28.35, 28.14, 26.17, 25.10.

### **Undecenoyl-D-glutaminsäure**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 8.04 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.90 – 5.66 (m, 1H), 5.10 – 4.85 (m, 2H), 4.19 (ddd,  $J$  = 9.4, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 2H), 2.27 – 2.14 (m, 1H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 2.05 – 1.94 (m, 2H), 1.82 – 1.66 (m, 1H), 1.53 – 1.41 (m, 2H), 1.24 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 12H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 173.58, 173.34, 172.25, 124.98, 114.35, 50.72, 34.81, 32.89, 29.78, 28.54, 28.49, 28.39, 28.35, 28.03, 26.12, 25.17.

### **Methacryl-aminoundecansäure-L-glutaminsäure**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 8.03 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 5.60 (t,  $J$  = 1.3 Hz, 1H), 5.28 (p,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.18 (ddd,  $J$  = 9.3, 7.7, 5.0 Hz, 1H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.36 – 2.19 (m, 3H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.94 (dtd,  $J$  = 13.0, 7.9, 5.1 Hz, 1H), 1.83 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.56 – 1.29 (m, 4H), 1.23 (s, 8H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 173.68, 173.40, 172.52, 165.32, 140.01, 118.68, 50.95, 40.21, 34.98, 39.65, 39.49, 39.24, 38.94, 38.75, 38.65, 38.45, 34.94, 29.96, 28.95, 28.88, 28.70, 28.49, 28.43, 25.18, 18.59.

### **Methacryl-aminoundecansäure-D-glutaminsäure**

$^1\text{H}$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ): [ $\delta$ /ppm]= 8.03 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 5.60 (t,  $J$  = 1.2 Hz, 1H), 5.28 (p,  $J$  = 1.6 Hz, 1H), 4.18 (ddd,  $J$  = 9.3, 7.7, 5.0 Hz, 1H), 3.15 – 2.98 (m, 2H), 2.30 – 2.22 (m, 3H), 2.13 – 2.04 (m, 2H), 1.94 (dtd,  $J$  = 13.0, 7.8, 5.0 Hz, 1H), 1.82 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 3H), 1.52 – 1.38 (m, 4H), 1.23 (s, 8H).

$^{13}\text{C}$ -NMR (75 MHz, DMSO): [ $\delta$ /ppm]= 173.64, 173.35, 172.49, 167.38, 139.96, 118.64, 50.91, 40.08, 39.80, 39.52, 39.24, 38.96, 38.75, 38.68, 38.41, 34.94, 29.96, 28.91, 28.84, 28.66, 28.45, 26.32, 26.17, 25.14, 18.54.

### 5.7.1 Herstellung der Nanopartikel

Die Miniemulsionen mit den entschützten Tensiden wurden folgendermaßen durchgeführt. Die Tenside (8 und 12 mg, bzw. 0,2% und 0,3% der kontinuierlichen Phase) wurden in H<sub>2</sub>O (4 g) mit Tropfen von NaOH gelöst und zur dispersen Phase, die aus Styrol (0,5 g), AIBN (10 mg) und Hexadekan (20 mg) bestand gegeben. Nach Behandlung mit Ultraschall (¼" Spitze, 70% Amplitude, 3 min, 10 s Puls, 2 s Pause) wurde über Nacht bei 60 °C polymerisiert. Während der Ultraschallbehandlung wurde mit einem Eis-Wasser-Bad gekühlt, um das Erhitzen der Probe so gering wie möglich zu halten. Im Falle von L/D-T3 wurde nach drei Stunden Polymerisationszeit noch KPS zugesetzt.

## 5.8 Enantioselektive Kristallisationen

Die Kristallisationen wurden alle mit filtriertem MilliQ-Wasser durchgeführt, um eventuelle Kristallisationskeime, wie Staub und mögliche Verunreinigungen zu entfernen. Des Weiteren wurden alle Aliquote durch einen 0,2 µm Nylonfilter (Firma Chromacol) filtriert, um die Partikel und das darauf kristallisierte Enantiomer zu entfernen, somit wurde nur das Filtrat im Polarimeter gemessen.

### 5.8.1 Durchführung

Es wurden übersättigte Lösungen der jeweiligen racemischen Aminosäure in Wasser hergestellt (100 g/L) und bei 60 °C gerührt bis alles gelöst war. Darauf folgend wurden 16 mg der chiralen Nanopartikel als Emulsion zur Lösung gegeben. Die Menge der Zugabe wurde über den Feststoffgehalt berechnet und dementsprechend das Racemat in so viel Wasser gelöst, um immer ein konstantes Volumen von 40 mL zu erreichen. Die Lösung wurde dann gemäß den in 5.5 angegebenen Parametern abgekühlt. Um die Kristallisation nach zu verfolgen, wurden über eine bestimmte Zeit 2 mL Aliquote entnommen. Die Aliquote wurden gefiltert und der optische Drehwert der Filtrierten Lösung im Polarimeter bei einer Temperatur von 60 °C und einer Wellenlänge von 365 nm gemessen (Rudolph Research Analytical Autopol IV).

Kleinere Partikel, die durch den Filter gehen könnten, hatten keine Auswirkung auf die Messung, da das Polarimeter vorher geeicht wurde. Die Partikel wurden als Emulsion zugegeben. Die Menge der Zugabe wurde über den Feststoffgehalt berechnet und dementsprechend das Racemat in so viel Wasser gelöst, um immer ein konstantes Volumen von 40 mL zu erreichen. Die Messungen, um den optischen Drehwert zu erhalten, erfolgten in einem Polarimeter (Rudolph Research Analytical Autopol IV) bei einer Temperatur von 60 °C und einer Wellenlänge von 365 nm. Der optische Drehwert wird gegen die Zeit aufgetragen, um so die Kristallisation zu verfolgen.

## 5.9 Peptidsynthese

Die mikrowellengesteuerte Peptidsynthese erfolgte an einem Gerät der Firma CEM (Liberty Peptidsynthesizer). Es wurden folgende Lösungen benötigt:

- Das Harz wurde eine Stunde vor Reaktionsbeginn in DMF gequollen;
- Zur Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe wurde eine 20%ige Piperazin-Lösung in DMF hergestellt;
- Die Aktivatorlösung bestand aus einer 0,5 M Lösung eines Gemisches von HBTU und Oxyma Pure in DMF;
- Als Aktivatorbase diente eine 2 M DIPEA-Lösung in NMP.

Die genauen Einwaagen für die einzelnen Peptide finden sich in Tabelle 5.1 wieder. Es muss dabei beachtet werden, dass ein vorbeladener Harz genutzt wurde, so dass jeweils eine Aminosäure schon am Harz ist. Alle Lösungen wurden kurz vor Versuchsbeginn frisch hergestellt und an die vorgesehenen Plätze am Peptidsynthesizer angeschlossen. In der Mikrowelleneinheit befindet sich das Reaktionsgefäß, welches so konzipiert ist, dass der Durchmesser genau der Wellenlänge der Strahlung entspricht. Am unteren Teil des Reaktionsgefäßes befindet sich ein Filter, dessen Porengröße der des Harzes entspricht. Um eine Homogenisierung des Reaktionsmediums zu garantieren, wird das Reaktionsgefäß während der Reaktion mit Stickstoff umspült. Das gequollene Harz wird in einem ersten Schritt in das Reaktionsgefäß transportiert. Danach wird die 5%-ige Piperazin-Lösung zugegeben und aufgeheizt. Die Anbindung der Aminosäure verläuft über die Zugabe der Aminosäure, der Base und des Kupplungsreagenz. Das

Reaktionsgemisch wird noch einmal aufgeheizt und das Harz mit DMF gewaschen. Der komplett beschriebene Vorgang wird so lange wiederholt bis das gewünschte Peptid erzielt wurde. Der letzte Schritt besteht aus der Abtrennung der Fmoc-Schutzgruppe an der letzten Aminosäure. Um das Peptid vom Harz abzuspalten, wurde das Produkt mit einer Lösung aus TFA/TIS/H<sub>2</sub>O (95:2,5:2,5) versetzt und über Nacht geschüttelt. Am nächsten Tag wurde TFA abdestilliert und die zurückgebliebene Lösung durch Zugabe von kaltem Diethylether ausgefällt und zentrifugiert (5 min, 4000 rpm). Der Bodensatz wurde noch dreimal mit kaltem Diethylether gewaschen und das resultierende Peptid im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

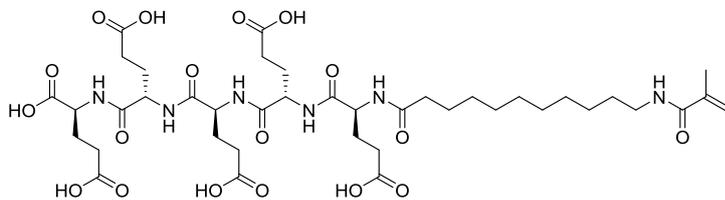
**Tabelle 5.1:** Genaue Einwaagen zur Herstellung der Peptide.

	Reagenzien	L-P1	D-P1	L-P2	L-P3	L-P4	L-P5
<b>Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH</b> (0,2 M)	L-Glu / g	1,02	-	0,76	0,51	0,42	-
	DMF / mL	12	-	9	6	5	-
<b>Fmoc-D-Glu(OtBu)-OH</b> (0,2 M)	D-Glu / g	-	1,02	-	-	-	-
	DMF / mL	-	12	-	-	-	-
<b>Fmoc-L-Phe-OH</b> (0,2 M)	L-Phe / g	-	-	0,38	0,46	0,69	0,93
	DMF / mL	-	-	5	6	9	12
<b>Harz</b>	Wang-Resin / g	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15	0,15
<b>Methacrylamid-aminoundecansäure</b> (0,2 M)	Meth- / g	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26	0,26
		5	5	5	5	5	5
<b>Aktivator</b> (0,5%)	OxymaPure / g	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42	0,42
	HBTU / g	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13
	DMF / mL	12	12	12	12	12	12
<b>Aktivatorbase</b> (2 M)	DIEA / g	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04	1,04
	NMP / g	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95	1,95
	DMF / mL	3	3	3	3	3	3
<b>Entschützungslösung</b> (5%)	Piperazin / g	4,41	4,41	4,41	4,41	4,41	4,41
	DMF / mL	93	93	93	93	93	93

**Tabelle 5.2: Genaue Einwaagen zur Herstellung des Peptids (L-Glu)<sub>5</sub>**

	Reagenzien	L-Glu <sub>5</sub>
<b>Fmoc-L-Glu(OtBu)-OH</b>	L-Glu / g	1,02
<b>(0,2 M)</b>	DMF / mL	12
<b>Harz</b>	Wang-Resin / g	0,15
<b>Aktivator</b>	OxymaPure / g	0,35
<b>(0,5%)</b>	HBTU / g	0,94
	DMF / mL	10
<b>Aktivatorbase</b>	DIEA / g	1,04
<b>(2 M)</b>	NMP / g	1,95
	DMF / mL	3
<b>Entschützungslösung</b>	Piperazin / g	3,66
<b>(5%)</b>	DMF / mL	77

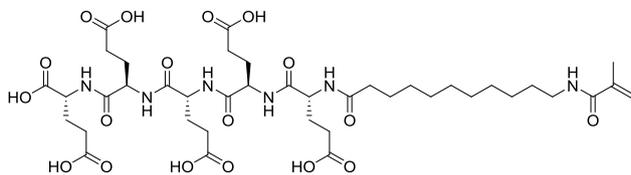
**(L-Glu)<sub>5</sub>-Methacrylamino-undecansäure (L-P1):**



Ausbeute: 25 mg

ESI-Masse: 915,43 [M+H]; berechnet: 915,41 [M+H]

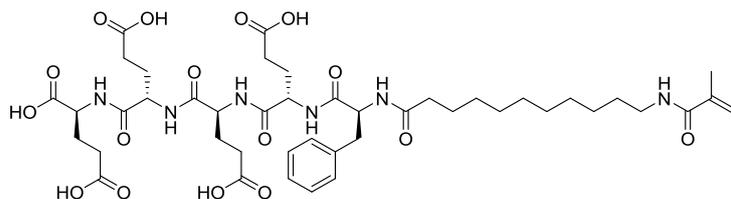
**(D-Glu)<sub>5</sub>-Methacrylamino-undecansäure (D-P1):**



Ausbeute: 28 mg

ESI-Masse: 915,36 [M+H]; berechnet: 915,41 [M+H]

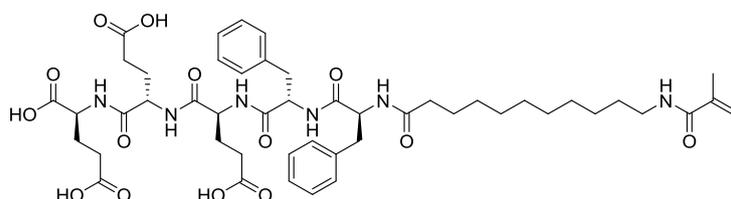
**(L-Glu)<sub>4</sub>-(L-Phe)-Methacrylaminoundecansäure (L-P2):**



Ausbeute: 20 mg

ESI-Masse: 933,50 [M+H]; berechnet: 932,44 [M+H]

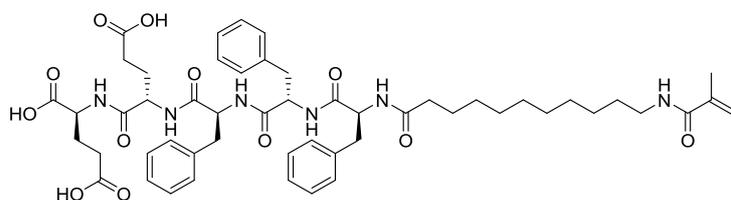
**(L-Glu)<sub>3</sub>-(L-Phe)<sub>2</sub>-Methacrylaminoundecansäure (L-P3):**



Ausbeute: 25 mg

ESI-Masse: 951,45 [M+H]; berechnet: 951,46 [M+H]

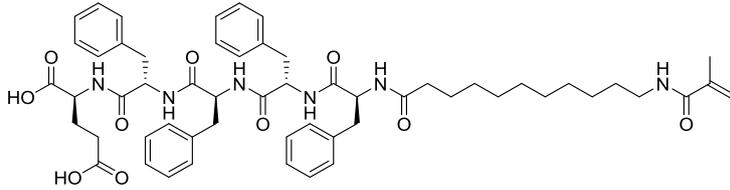
**(L-Glu)<sub>2</sub>-(L-Phe)<sub>3</sub>-Methacrylaminoundecansäure (L-P4):**



Ausbeute: 30 mg

ESI-Masse: 968,57 [M+H]; berechnet: 968,49 [M+H]

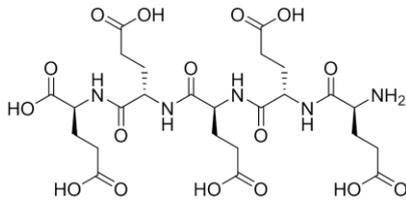
**(L-Glu)-(L-Phe)<sub>4</sub>-Methacrylaminoxidodekansäure (L-P5):**



Ausbeute: 27 mg

ESI-Masse: 987,13 [M+H]; berechnet: 987,52 [M+H]

**(L-Glu)<sub>5</sub>**



Ausbeute: 35 mg

ESI-Masse: 664,31 [M+H]; berechnet: 664,22 [M+H]

**5.9.1 Herstellung der chiralen peptidischen Nanopartikel**

Die hergestellten Peptide wurden in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt. Dazu wurde das Peptid (10 mg) in Wasser gelöst und mit der kontinuierlichen Phase, die aus Styrol (0,25 g), Hexadekan (20 mg) und AIBN (10 mg) versetzt, eine halbe Stunde voremulgiert und mit Ultraschall behandelt (1/4“, 3 min, 70 % Amplitude, 3 s Puls, 2 s Pause). Die Polymerisation erfolgte bei 60 °C über Nacht. Nach 3 h Polymerisationszeit wurde KPS (5 mg in 250 µL Wasser) zugegeben.

**5.9.2 Kristallisation von Calciumcarbonat**

Es wurden jeweils 1M Lösungen von Natriumcarbonat und Calciumchlorid in Wasser hergestellt. Die Calciumchlorid-Lösung wurde zusätzlich mit 20 mg L- oder D-Methacrylaminoxidodecanoyl-(Glutaminsäure)<sub>5</sub>-Partikel versetzt. Beide Lösungen wurden entsprechend mit 0,1 M HCl und 0,1 M NaOH auf pH 11 eingestellt. Darauf wurden die Lösungen in zwei Messkolben überführt und mit MilliQ-Wasser auf 50 mL aufgefüllt.

Beide Lösungen wurden bei 150 rpm vereint und zentrifugiert (Rotixa 50 RS, Firma Hettich). Nach zweimaligem Waschen wurde das erhaltene Calciumcarbonat im Ofen getrocknet.

## **5.10 Charakterisierung und Meßmethoden**

### **5.10.1 Dynamische Lichtstreuung**

Um die Größe und die Morphologie der Partikel zu untersuchen wurde DLS mit einem Submicron Particle Sizer (Nicom 380) gemessen.

### **5.10.2 Rasterelektronenmikroskopie**

Um die Morphologie der Partikel zu erfassen, wurden Aufnahmen am Rasterelektronenmikroskop (LEO Gemini 1530 Zeiss) durchgeführt. 25 µL der Emulsionen wurden in 3 mL dispergiert und auf einen Siliziumwafer aufgetragen.

### **5.10.3 Zirkulardichroismus**

Des Weiteren wurden mit einem Zirkulardichroismus-Spektrometer der Firma Jasco (J-815) CD-Spektren aufgenommen, um die Partikel auf ihre Chiralität zu überprüfen. Es wurde für jede Emulsion eine Lösung mit einer Konzentration von 0,01 g/L hergestellt. Die Lösung wurde in eine 400 µL Glasküvette gefüllt und dreimal vermessen, wobei vorher das entsprechende Referenzspektrum von reinem Wasser gemessen und vom jeweiligen Probenspektrum abgezogen wurde. Der Messbereich betrug dabei von 200 bis 300 nm mit einer Messgeschwindigkeit von 50 nm/min und einer Temperatur von 20 °C.

### **5.10.4 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR-Spektroskopie)**

Zur Messung von  $^1\text{H}$  und  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurden 20 mg Substanz im entsprechenden deuterierten Lösemittel gelöst und an einem Bruker DRX Avance300 Spektrometer bei 298.3 K die Spektren aufgenommen.

### 5.10.5 Fourier-Transformations-Infrarot-Spektroskopie

Eine weitere Charakterisierungsmethode der Vorstufen des Surfmere erfolgte durch FTIR. Die Messung wurde an einem FTIR-Spektrometer der Marke Perkin Elmer in einem Bereich von:  $\tilde{\nu} = 400\text{--}4000\text{ 1/cm}$  durchgeführt. Die Feststoffe wurden zu einem KBr-Pressling angefertigt.

### 5.10.6 Isotherme-Titrationskalorimetrie (ITC)

Um die kritische Mizellenkonzentration zu bestimmen, wurde ITC (NanoITC Low Volume (TA Instruments, Eschborn, Germany)). Das NanoITC ist ausgerüstet mit einer Goldzelle mit einem Zellvolumen von 170  $\mu\text{L}$ . Die Tenside wurden mit einer Konzentration von 1 g/L in Wasser mit mit 10  $\mu\text{L}$  NaOH hergestellt und vermessen. Als Referenzlösung diente MilliQ-Wasser. Um die Daten auszuwerten, wurde die Software NanoAnalyze<sup>TM</sup> von TA Instruments benutzt.

### 5.10.7 Zeta-Potential

Die Bestimmung des Zeta-Potentials der Partikel erfolgte in einem ZetaSizer Nano-Z der Firma Malvern Instruments. Die Emulsion wurden vor der Messung mit 3mM KCl verdünnt.

### 5.10.8 $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Diffusion-Ordered NMR-Spectroscopy ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY)

Die  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -DOSY-Spektren wurden an einem Bruker Avance III 700 MHz gemessen. Dazu wurde die gefriergetrocknete Emulsion im entsprechenden deuterierten Lösemittel gelöst.

### 5.10.9 Partikel Ladungsdetektion

Zur Messung der Oberflächenladung der Partikel wurden mit einem Partikelladungsdetektor (Particle Charge Detector: Müttek PCD-04, BTG Müttek GmbH) 0,1 gewichtsprozentige Emulsionen mit einem Polyelektrolyt gegentitriert. Als positivgeladener Polyelektrolyt diente Polydiallyldimethylammoniumchlorid (PolyDADMAC).

#### **5.10.10 ESI-Massenspektrometrie**

Die Charakterisierung der synthetisierten Peptide erfolgte mit Massenspektrometrie. Dazu wurde 1 mg der Peptide in einem Gemisch aus Acetonitril, Wasser und TFA gelöst und in einem Navigator Instrument der Firma ThermoElectron, Boston (USA), bei Verwendung von einer Probenkonzentration von 0.1 mg/mL, einer Flussrate von 0.75 mL/min, einer Cone-Voltage von 70 V, 45 V oder 35 V und einem N<sub>2</sub> Strom von 300 L/h gemessen.

#### **5.10.11 Röntgendiffraktometrie**

Das polymorphe Calciumcarbonat wurde an einem Röntgendiffraktometer (Philips PW 1820) mit monochromatischer CuK $\alpha$  Strahlung ( $\lambda = 1.5418 \text{ \AA}$ , 40 -kV, 30 mA, 5 s,  $\Delta\theta = 0.02$ ) gemessen.

#### **5.10.12 Konfokales Laser Rastermikroskop (CLSM)**

Die CLSM Messungen erfolgten an einem konfokalen Laser Rastermikroskop der Firma Leica (Leica TCS SP5, Wetzlar). Die Beobachtung der Fluoreszenz erfolgte durch Anregung mit 514 nm und Detektion der Emission im Bereich von 556 bis 666 nm. Die Dispersion (20  $\mu\text{L}$ ) wurde auf einer Ibischale vorgelegt und 1 mL der auf 60 °C erhitzten Racemat-Lösung zugegeben und eine Zeitserie gestartet.



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurden drei Arten von Nanopartikeln hergestellt, die auf verschiedenen Monomeren basieren. Im ersten Teil dieser Arbeit wurden Acryloyl-aminosäure basierte Monomere über eine Schotten–Baumann–Reaktion synthetisiert. Diese Monomere wurden in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt und somit stabile Nanopartikel mit einem Durchmesser von 200 nm erhalten. Um die Chiralität der Nanopartikel zu untersuchen, wurden Messungen des Zirkulardichroismus durchgeführt. Die entsprechenden Parameter zur Kristallisation wurden über Trübungsmessungen studiert. Der Einsatz dieser chiralen Nanopartikel in der enantioselektiven Kristallisation von *rac*-Asparagin konnte mit Erfolg durchgeführt werden und es konnte eine optische Reinheit der Trennung von bis zu 20% erzielt werden. Als Referenz dienten PMMA-Partikel, welche wie erwartet keine Trennung verursachten. Um den Einfluss der Schutzgruppe an der Aminosäure im Kristallisationsprozess zu untersuchen, wurden die Partikel entschützt und ebenfalls in der enantioselektiven Kristallisation eingesetzt. Nach Behebung der Schwierigkeiten bei der Redispergation der Partikel in der Kristallisationslösung konnte hier am Ende eine optische Reinheit von bis 20% erreicht werden.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden drei verschiedene Tenside, basierend auf L- und D-Glutaminsäure hergestellt. Die chiralen Tenside sollten anstelle von Natriumdodecylsulfat (SDS) in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt werden, um somit chiral-funktionalisierte Partikel zu erhalten. Der hydrophile Teil des Tensides wurde dabei von der Glutaminsäure repräsentiert, während der hydrophobe Teil zum einen ein Undecansäure-, Undecensäure und ein Methacrylamino-undecansäurerest darstellte. Zu Beginn wurden an der Säuregruppe der Aminosäure geschützte Tenside synthetisiert und in der Miniemulsionspolymerisation eingesetzt. Durch die wasserunlösliche Schutzgruppe an der Aminosäure wurden die Tenside direkt in der dispersen Phase gelöst, was sehr untypisch für die Herstellung einer direkten Miniemulsion ist. Es hält sich somit nur ein geringer Anteil der Tenside an der Wasser/Öl-Grenzfläche auf und die Partikel werden somit von innen stabilisiert. Da der Feststoffgehalt sehr gering war, der Koagulumanteil hoch und auf Dauer die Emulsionen nicht stabil waren, wurde die Säuregruppe der Aminosäure entschützt, um somit den

hydrophileren Anteil zu erhöhen. Die Tenside konnten dann entsprechend direkt in der kontinuierlichen Phase eingesetzt werden. Der Feststoffgehalt der Emulsionen konnte somit erhöht und die Koagulumanteile reduziert werden. Es stellte sich heraus, dass das polymerisierbare Tensid mit Metharylamino-undecansäurerest Schwierigkeiten bei der Copolymerisation zeigte. Es wurde somit ein weiterer Initiator (KPS) zugesetzt, um das Tensid zum polymerisieren zu zwingen. Die Copolymerisation wurde anhand von DOSY-Messungen bestätigt. Die Anwendung in der enantioselektiven Kristallisation zeigte, dass nur das polymerisierbare Tensid als chirales Nukleationszentrum agierte und eine optische Reinheit bei der Trennung von 20% erzielte.

Im dritten Teil der Arbeit wurden chirale Nanopartikel basierend auf Peptiden hergestellt. Die Peptide wurden über eine Mikrowellengesteuerte Festphasenpeptidsynthese synthetisiert und im letzten Schritt mit einem Methacrylamino-undecansäurerest versehen. Nach dem Einsatz in der Miniemulsionspolymerisation wurden stabile chirale Nanopartikel erhalten. Vorangegangene Arbeiten zeigten, dass die Chiralität eine bestimmte Phase in der Kristallisation von Calciumcarbonat stabilisieren kann. Durch den Einsatz in der Mineralisation von Calciumcarbonat konnte der Einfluss von L- und D-Glutaminsäure<sub>5</sub>-Metharylamino-undecansäure-Partikel auf die Morphologie und Kristallstruktur von Calciumcarbonat untersucht werden. Es stellte sich heraus, dass die Partikel die Stabilisation des Vaterits begünstigen. Ohne Additiv und mit reinen Polystyrolpartikeln bildet sich nur Calcit. In Anwesenheit des Oligomers L-Glu<sub>5</sub> zeigt sich ebenso Vaterit. Als nächsten Schritt könnten längere Glutaminsäuresequenzen synthetisiert werden, um die Ergebnisse in Abhängigkeit der Kettenlänge zu untersuchen.

Fern von der Anwendung in der chiralen Kristallisation wäre der Einsatz chiraler Partikel auch in chiralen Katalysen, chirale Chromatographiesäueln oder in der Trennung von biologischen Makromolekülen interessant. Die Aussicht, chirale Nanopartikel mit verschiedenen Architekturen und chemischen Funktionalitäten herzustellen, öffnet neue experimentelle Möglichkeiten, um weitere Mechanismen zwischen Polymeren und chiralen Oberflächen zu studieren. Studien zur Chiralität im Nanometerbereich wecken die Hoffnung neue Einblicke und Prinzipien zu gewinnen, die die Chiralität und vor allem das Phänomen der chiralen Wechselwirkungen zwischen Molekülen genauer erklären.

## 7 Referenzen

- [1] Y. Mastai, *Chem Soc Rev* **2009**, 38, 772-780.
- [2] H. D. Flack, *Acta Crystallographica Section A* **2009**, 65, 371-389.
- [3] L. Pasteur, *Annales de Chimie et de Physique* **1848**, 24, 442.
- [4] R. Duschinsky, *Festschrift Emil Barel* **1934**, 10, 375.
- [5] H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Angewandte Chemie International Edition* **2014**, 53, 1218-1250.
- [6] J. T. F. Keurentjes, F. J. M. Voermans, *Chirality in Industry 2: Developments in the Manufacture of Optically Active Compounds*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [7] P. Franco, C. Minguillon, *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach*, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [8] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angewandte Chemie* **2004**, 116, 806-843.
- [9] M. Breuer, K. Ditrich, T. Habicher, B. Hauer, M. Keßeler, R. Stürmer, T. Zelinski, *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, 43, 788-824.
- [10] W. Leuchtenberger, K. Huthmacher, K. Drauz, *Applied Microbiology and Biotechnology* **2005**, 69, 1-8.
- [11] G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, Academic Press, New York, **2002**.
- [12] R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley VCH, New York, **1994**.
- [13] E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer, Berlin, **1999**.
- [14] R. Iqbal, S. A. A. Rizvi, C. Akbay, S. A. Shamsi, *Journal of Chromatography A* **2004**, 1043, 291-302.
- [15] A. M. Rouhi, *Chemical & Engineering News* **2003**, 81, 56-61.
- [16] R. A. Sheldon, *Industrial Synthesis of Optically Active Compounds*, Maecel Dekker, Inc, New York, **1993**.
- [17] J. Jacques, A. Collet, S. H. Willen, *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley-VCH, New York, **1981**.
- [18] A. Collet, *Enantiomer* **1999**, 4, 157-172.
- [19] L. Addadi, S. Weinstein, E. Gati, I. Weissbuch, M. Lahav, *Journal of the American Chemical Society* **1982**, 104, 4610-4617.
- [20] L. Addadi, Z. Berkovitch-Yellin, I. Weissbuch, J. Van Mil, L. J. W. Shimon, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angewandte Chemie* **1985**, 97, 476-496.
- [21] A. A. Rodrigo, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Chirality* **2004**, 16, 499-508.
- [22] K. Petruševska-Seebach, A. Seidel-Morgenstern, M. P. Elsner, *Crystal Growth & Design* **2011**, 11, 2149-2163.
- [23] M. P. Elsner, D. Fernandez Menendez, E. A. Muslera, A. Seidel-Morgenstern, *Chirality* **2005**, 17 Suppl, S183-195.
- [24] V. M. Profir, M. Matsuoka, *Colloids and Surfaces a-Physicochemical and Engineering Aspects* **2000**, 164, 315-324.
- [25] W. Srimahaprom, A. E. Flood, *Journal of Crystal Growth* **2013**, 362, 88-92.
- [26] T. Shiraiwa, H. Miyazaki, T. Watanabe, H. Kurokawa, *Chirality* **1997**, 9, 48-51.
- [27] W. Li, X. Liu, G. Qian, J. Deng, *Chemistry of Materials* **2014**, 26, 1948-1956.
- [28] W. Li, J. Liang, W. Yang, J. Deng, *ACS Applied Materials & Interfaces* **2014**.
- [29] B. Chen, J. Deng, W. Yang, *Advanced Functional Materials* **2011**, 21, 2345-2350.

- [30] B. Chen, J. Deng, L. Tong, W. Yang, *Macromolecules* **2010**, *43*, 9613-9619.
- [31] D. Zhang, C. Song, J. Deng, W. Yang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 7329-7338.
- [32] T. Menahem, Y. Mastai, *New Journal of Chemistry* **2008**, *32*, 925.
- [33] D. D. Medina, J. Goldshtein, S. Margel, Y. Mastai, *Advanced Functional Materials* **2007**, *17*, 944-950.
- [34] D. L. Nelson, *Principles of Biochemistry*, 4 ed., W. H. Freeman & Company, United States of America, **2005**.
- [35] K. P. C. Vollhardt, *Organische Chemie*, VCH, Weinheim, **1990**.
- [36] *Organikum*, 22 ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [37] H. W. B. Roozeboom, *Zeitschrift für Physikalische Chemie* **1899**, *28*.
- [38] W. Müller-Esterl, *Biochemie*, Elsevier, Italien, **2004**.
- [39] M. E. Leser, M. Michel, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **1999**, *4*, 239-244.
- [40] D. E. Evans, M. C. Sheehan, *Journal of the American Society of Brewing Chemistry* **2002**, *60*, 47-57.
- [41] A. R. Mainkar, C. I. Jolly, *International Journal of Cosmetic Science* **2001**, *23*, 59-62.
- [42] W. Umbach, *Progress in Colloid & Polymer Science, Vol. 111*, Darmstadt, **1998**.
- [43] R. Schueller, P. Romanowski, *Cosmetic Toiletries* **1998**, *113*, 39-44.
- [44] J. D. Van Hamme, A. Singh, O. P. Ward, *Biotechnology Advances* **2006**, *24*, 604-620.
- [45] J. K. Madsen, R. Pihl, A. H. Møller, A. T. Madsen, D. E. Otzen, K. K. Andersen, *Frontiers in Microbiology* **2015**, *6*.
- [46] J. M. Ilardi, G. Schwartzkopf, G. G. Dailey, Google Patents, **1995**.
- [47] J. H. Kügler, M. Le Roes-Hill, C. Syldatk, R. Hausmann, *Frontiers in Microbiology* **2015**, *6*.
- [48] L. Shi, G. Sanyal, A. Ni, Z. Luo, S. Doshna, B. Wang, T. L. Graham, N. Wang, D. B. Volkin, *Journal of Pharmaceutical Sciences* **2005**, *94*, 1538-1551.
- [49] W. C. Griffin, *Journal of Cosmetic Science* **1949**, *1*, 311-326.
- [50] J. T. Davies, in *2nd International Congress of Surface Activity*, London, **1957**, p. 426.
- [51] A. Guyot, *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **1996**, *1*, 580-586.
- [52] M. J. Unzue, H. A. S. Schoonbrood, J. M. Asua, A. M. Goni, D. C. Sherrington, K. Stahler, K. H. Goebel, K. Tauer, M. Sjoberg, K. Holmberg, *Journal of Applied Polymer Science* **1997**, *66*, 1803-1820.
- [53] M. Herold, H. Brunner, G. E. M. Tovar, *Macromolecular Chemistry and Physics* **2003**, *204*, 770-778.
- [54] L. Caillier, E. Taffin de Givenchy, R. Levy, Y. Vandenberghe, S. Geribaldi, F. Guittard, *Journal of Colloid and Interface Science* **2009**, *332*, 201-207.
- [55] B. W. Greene, D. P. Sheetz, T. D. Filer, *Journal of Colloid and Interface Science* **1970**, *32*, 90-95.
- [56] H. Uyama, Y. Honda, S. Kobayashi, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **1993**, *31*, 123-128.
- [57] P. Ferguson, D. C. Sherrington, A. Gough, *Polymer* **1993**, *34*, 3281-3292.
- [58] B. Tieke, *Makromolekulare Chemie*, 2 ed., Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [59] K. H. Goebel, K. Stahler, *Polymers for Advanced Technologies* **1995**, *6*, 452-454.
- [60] H. H. Freedman, J. P. Mason, A. I. Medalia, *Journal of Organic Chemistry* **1958**, *23*, 76-82.
- [61] S. L. Tsaur, R. M. Fitch, *Journal of Colloid and Interface Science* **1987**, *115*, 450-462.

- [62] S. A. Chen, H. S. Chang, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **1985**, *23*, 2615-2630.
- [63] M. B. Urquiola, V. L. Dimonie, E. D. Sudol, M. S. El-Aasser, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **1992**, *30*, 2619-2629.
- [64] M. B. Urquiola, V. L. Dimonie, E. D. Sudol, M. S. Elaasser, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **1992**, *30*, 2631-2644.
- [65] R. H. Ottewill, R. Satgurunathan, *Colloid and Polymer Science* **1987**, *265*, 845-853.
- [66] R. H. Ottewill, R. Satgurunathan, F. A. Waite, M. J. Westby, *British Polymer Journal* **1987**, *19*, 435-440.
- [67] R. H. Ottewill, R. Satgurunathan, *Colloid and Polymer Science* **1995**, *273*, 379-386.
- [68] M. C. Moran, A. Pinazo, L. Perez, P. Clapes, M. Angelet, M. T. Garcia, M. P. Vinardell, M. R. Infante, *Green Chemistry* **2004**, *6*, 233-240.
- [69] M. Infante, A. Pinazo, J. Seguer, *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1997**, *123-124*, 49-70.
- [70] T. Furutani, H. Ooshima, J. Kato, *Enzyme and Microbial Technology* **1997**, *20*, 214-220.
- [71] W. Heutrich, H. Keppler, K. Hintzmann, *Vol. 635522*, **1936**.
- [72] H. Yokota, K. Sagawa, C. Eguchi, M. Takehara, K. Ogino, T. Shibayama, *Journal of the American Oil Chemists' Society* **1985**, *62*, 1716-1719.
- [73] M. Takehara, *Colloids and Surfaces* **1989**, *38*, 149-167.
- [74] P. Presenz, *Pharmazie* **1996**, *51*, 755-758.
- [75] L. Pérez, A. Pinazo, R. Pons, M. Infante, *Advances in Colloid and Interface Science* **2014**, *205*, 134-155.
- [76] Y. Liang, Z. Hu, D. Cao, *Journal of Surfactants and Detergents* **2014**, *17*, 693-701.
- [77] A. Dobashi, T. Ono, S. Hara, J. Yamaguchi, *Analytical Chemistry* **1989**, *61*, 1984-1986.
- [78] A. Dobashi, T. Ono, S. Hara, J. Yamaguchi, *Journal of Chromatography* **1989**, *480*, 413-420.
- [79] K. Otsuka, S. Terabe, *Journal of Chromatography A* **2000**, *875*, 163-178.
- [80] A. G. Peterson, E. S. Ahuja, J. P. Foley, *Journal of Chromatography B-Biomedical Applications* **1996**, *683*, 15-28.
- [81] J. Hou, J. Zheng, S. A. A. Rizvi, S. A. Shamsi, *Electrophoresis* **2007**, *28*, 1352-1363.
- [82] S. A. A. Rizvi, J. Zheng, R. P. Apkarian, S. N. Dublin, S. A. Shamsi, *Analytical Chemistry* **2007**, *79*, 879-898.
- [83] T. Yokoi, Y. Yamataka, Y. Ara, S. Sato, Y. Kubota, T. Tatsumi, *Microporous and Mesoporous Materials* **2007**, *103*, 20-28.
- [84] B. Di, L. Cheng, Q. Jiang, M. Su, W. Hao, *New Journal of Chemistry* **2013**, *37*, 1603-1609.
- [85] A. M. Schwartz, A. S. Myerson, in *Handbook of Industrial Crystallization (Second Edition)* (Ed.: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann, Woburn, **2002**, pp. 1-31.
- [86] G. Coquerel, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 2286-2300.
- [87] A. E. Nielsen, *Kristall und Technik* **1969**, *4*, 17-38.
- [88] A. S. Myerson, R. Ginde, in *Handbook of Industrial Crystallization (Second Edition)* (Ed.: A. S. Myerson), Butterworth-Heinemann, Woburn, **2002**, pp. 33-65.
- [89] J. E. Burke, D. Turnbull, *Progress in Metal Physics* **1952**, *3*, 220-292.

- [90] D. Beischer, *Zeitschrift für Elektrochemie und angewandte physikalische Chemie* **1940**, *46*, 327-327.
- [91] A. Collet, M. J. Brienne, J. Jacques, *Chemical Reviews* **1980**, *80*, 215-230.
- [92] I. Angelov, J. Raisch, M. P. Elsner, A. Seidel-Morgenstern, *Chemical Engineering Science* **2008**, *63*, 1282-1292.
- [93] L. Gou, H. Lorenz, A. Seidel-Morgenstern, *Crystal Growth & Design* **2012**, *12*, 5197-5202.
- [94] L. Addadi, E. Gati, M. Lahav, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1251-1252.
- [95] L. Addadi, Z. Berkovitchyellin, N. Domb, E. Gati, M. Lahav, L. Leiserowitz, *Nature* **1982**, *296*, 21-26.
- [96] N. Doki, M. Yokota, S. Sasaki, N. Kubota, *Crystal Growth & Design* **2004**, *4*, 1359-1363.
- [97] L. Addadi, J. Van Mil, M. Lahav, *Journal of the American Chemical Society* **1981**, *103*, 1249-1251.
- [98] Y. Sakata, K. Takenouchi, *Agricultural and Biological Chemistry* **1963**, *27*, 610-&.
- [99] K. Landfester, *Annual Review of Materials Research* **2006**, *36*, 231-279.
- [100] K. Landfester, *Angewandte Chemie-International Edition* **2009**, *48*, 4488-4507.
- [101] R. B. Merrifield, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149-&.
- [102] E. Fischer, E. Fourneau, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft* **1901**, *34*, 2868-2877.
- [103] G. W. Anderson, J. Blodinger, A. D. Welcher, *Journal of the American Chemical Society* **1952**, *74*, 5309-5312.
- [104] R. B. Merrifield, *Journal of the American Chemical Society* **1963**, *85*, 2149-2154.
- [105] L. A. Carpino, G. Y. Han, *The Journal of Organic Chemistry* **1972**, *37*, 3404-3409.
- [106] J. D. Ferguson, *Molecular Diversity* **2003**, *7*, 281.
- [107] W. C. Johnson, in *Methods of Biochemical Analysis*, John Wiley & Sons, Inc., **2006**, pp. 61-163.
- [108] N. Berova, K. Nakanishi, R. W. Woody, *Circular Dichroism*, 2 ed., Canada, **2000**.
- [109] S. M. Kelly, T. J. Jess, N. C. Price, *Biochimica Et Biophysica Acta-Proteins and Proteomics* **2005**, *1751*, 119-139.
- [110] N. J. Greenfield, *Nature Protocols* **2006**, *1*, 2876-2890.
- [111] W. Schärtl, *Light Scattering from Polymer Solutions and Nanoparticle Dispersions*, Berlin, **2007**.
- [112] L. Reimer, *Scanning electron microscopy*, 2 ed., Springer, Heidelberg, **1998**.
- [113] L. C. Preiss, L. Werber, V. Fischer, S. Hanif, K. Landfester, Y. Mastai, R. Munoz-Espi, *Advanced Materials* **2015**, *27*, 2728-2732.
- [114] A. Bentolila, I. Vlodaysky, R. Ishai-Michaeli, O. Kovalchuk, C. Haloun, A. J. Domb, *Journal of Medicinal Chemistry* **2000**, *43*, 2591-2600.
- [115] D. H. Dressler, Y. Mastai, *Chirality* **2007**, *19*, 358-365.
- [116] C. Viedma, *Origins of Life and Evolution of Biospheres* **2001**, *31*, 501-509.
- [117] M. Ejgenberg, Y. Mastai, *Chemical Communications* **2011**, *47*, 12161-12163.
- [118] A. Isidro-Llobet, M. Álvarez, F. Albericio, *Chemical Reviews* **2009**, *109*, 2455-2504.
- [119] J. L. Guillaume, C. Pichot, J. Guillot, *Journal of Polymer Science Part a-Polymer Chemistry* **1990**, *28*, 137-152.
- [120] B. A. Gotliv, L. Addadi, S. Weiner, *A European Journal of Chemical Biology, Synthetic Biology, and Bio-Nanotechnology* **2003**, *4*, 522.

- [121] L. Addadi, D. Joester, F. Nudelman, S. Weiner, *Chemistry-a European Journal* **2006**, *12*, 980.
- [122] C. A. Orme, A. Noy, A. Wierzbicki, M. T. McBride, M. Grantham, H. H. Teng, P. M. Dove, J. J. DeYoreo, *Nature* **2001**, *411*, 775.
- [123] J. M. Didymus, P. Oliver, S. Mann, A. L. DeVries, P. V. Hauschka, P. Westbroek, *Journal of the Chemical Society, Faraday Transactions* **1993**, *89*, 2891.
- [124] P. Krattiger, N. Nassif, A. Völkel, Y. Mastai, H. Wennemers, H. Cölfen, *Colloids and Surfaces A* **2010**, *354*, 218.
- [125] M. A. Hood, K. Landfester, R. Muñoz-Espí, *Crystal Growth & Design* **2014**, *14*, 1077-1085.
- [126] L. Addadi, S. Weiner, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1985**, *82*, 4110-4114.
- [127] S. E. Wolf, N. Loges, B. Mathiasch, M. Panthofer, I. Mey, A. Janshoff, W. Tremel, *Angewandte Chemie-International Edition* **2007**, *46*, 5618-5623.
- [128] N. Loges, S. E. Wolf, M. Panthofer, L. Muller, M. C. Reinnig, T. Hoffmann, W. Tremel, *Angewandte Chemie-International Edition* **2008**, *47*, 3683-3686.
- [129] I. M. Weiss, N. Tuross, L. Addadi, S. Weiner, *J. Exp.Zool.* **2002**, *293*, 478-491.
- [130] S. Raz, O. Testeniere, H. A., S. L. Weiner, G., *The Biological Bulletin* **2002**, *203*, 269-274.
- [131] J. Aizenberg, G. Lambert, S. Weiner, L. Addadi, *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 32-39.
- [132] S. Weiner, L. Addadi, *Journal of Materials Chemistry* **1997**, *7*, 689-702.
- [133] E. Bäuerlein, *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42*, 614-641.
- [134] C. C. Briggs, *Plastics Additives, Vol. 1. Auflage*, Pritchard, G., London, **1998**.
- [135] H.-G. Elias, *Makromoleküle, Vol. 2*, Hüthig & Wepf Verlag, Basel, **1992**.
- [136] K. Bodendorf, *Kurzes Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie*, Springer Verlag Berlin Heidelberg, **1939**.
- [137] F. W. Tegethoff, in *Calciumcarbonat* (Ed.: F. W. Tegethoff), Birkhäuser Basel, **2001**, pp. 276-311.
- [138] C. Naydowski, P. Hess, D. Strauch, R. Kuhlmann, J. Rohleder, *Calcium Carbonat- Von der Kreidezeit ins 21. Jahrhundert*, Tegethoff, F. W. , Basel, **2001**.
- [139] K. Hancke, *Wasseraufbereitung: Chemie und chemische Verfahrenstechnik*, 5 ed., Springer Verlag Berlin Berlin, **2000**.
- [140] S. E. Wolf, N. Loges, B. Mathiasch, M. Panthofer, I. Mey, A. Janshoff, W. Tremel, *Angewandte Chemie International Edition* **2007**, *46*, 5618-5623.
- [141] M. Lahav, L. Leiserowitz, *Angewandte Chemie International Edition* **2008**, *47*, 3680-3682.
- [142] K. Landfester, N. Bechthold, F. Tiarks, M. Antonietti, *Macromolecules* **1999**, *32*, 5222-5228.
- [143] V. Fischer, K. Landfester, R. Munoz-Espi, *Crystal Growth & Design* **2011**, *11*, 1880-1890.

# Anhang

## A.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 2.1: HLB-Werte von Tensiden und ihre möglichen Anwendungen. ....	23
Tabelle 4.1: Erhaltene Partikelgrößen und Molekulargewichte. ....	58
Tabelle 4.2: Kristallisationsparameter, die durch die Trübungsmessung erhalten wurden. ....	62
Tabelle 4.3: Kristallisationsexperimente von <i>rac</i> -Asparagin und <i>rac</i> -Glutaminsäure. ....	68
Tabelle 4.4: Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit L - gT1 und D-gT1 hergestellten Nanopartikel. .....	76
Tabelle 4.5: Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit L-gT2 und D-gT2 hergestellten Nanopartikel. .....	78
Tabelle 4.6: Erhaltene hydrodynamische Durchmesser der mit L-gT3 und D-gT3 hergestellten Nanopartikel. .....	78
Tabelle 4.7: Bestimmte Feststoffgehalte der hergestellten Emulsionen. ....	79
Tabelle 4.8: Erhaltene kritische Mizellenbildungskonzentrationen. Bestimmt durch ITC. ....	83
Tabelle 4.9: Ergebnisse der DLS, PCD- und Zeta Potential-Messungen der hergestellten Partikel. ....	89
Tabelle 4.10: Erhaltene Feststoffgehalte der hergestellten Emulsionen. ....	90
Tabelle 4.11: Berechnete HLB-Werte nach Griffin. ....	95
Tabelle 4.12: Erhaltene hydrodynamischen Durchmesser, Feststoffgehalte und Molekulargewichte. ....	97
Tabelle 5.1: Genaue Einwaagen zur Herstellung der Peptide. ....	115
Tabelle 5.2: Genaue Einwaagen zur Herstellung des Peptids (L-Glu) <sub>5</sub> . ....	116

## A.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Mögliche Verfahren, um reine Enantiomere zu gewinnen. ....	12
Abbildung 2.1: a) Fischer-Projektion und b) CIP-Projektion des Glycerinaldehyds.....	16
Abbildung 2.2: Binäre Phasendiagramme von a) Konglomerat und b) Racemat. E steht hierbei für eutektischen Punkt.....	18
Abbildung 2.3: Schematischer Aufbau einer Aminosäure mit R als Seitenkette. ....	19
Abbildung 2.4: Auszug aus einem Überblick der Aminosäuren, zur näheren Erläuterung des Klassifizierungsschema mit a) Alanin, b) Phenylalanin, c) Threonin, d) Asparagin, e) Lysin und f) Glutaminsäure. ....	20
Abbildung 2.5: Schematische Darstellung eines Tensids mit hydrophiler Kopfgruppe und hydrophoben Schwanz. ....	21
Abbildung 2.6: Schematische Darstellung des Kristallisationsprozesses. ....	27
Abbildung 2.7: Änderung der freien Reaktionsenthalpie bei Bildung eines Nukleus als Funktion des Radius r. ....	29
Abbildung 2.8: Grenzflächenspannung zwischen den drei Phasen ( Lösung, Kristall und Fremdoberfläche). 31	
Abbildung 2.9: Geschwindigkeiten während des Kristallwachstums. Links: invarianter Kristall; rechts: überlagerter Kristall. <sup>[88]</sup> ....	33
Abbildung 2.10: Kristallwachstum durch Diffusion der zu kristallisierenden Substanz an der Kristalloberfläche. <sup>[88]</sup> ....	34
Abbildung 2.11: Dreiecksdiagramm zur Erklärung des Prinzips der bevorzugten Kristallisation, nach Jacques. <sup>[91]</sup> ....	36
Abbildung 3.1: Schematische Darstellung des Miniemulsions-Prozess. In der dispersen Phase (orange) befinden sich der Initiator und das Hydrophob. Durch Ultraschall werden die disperse Phase und die kontinuierliche Phase (blau), welche das Tensid enthält, homogenisiert und dann polymerisiert. ....	38
Abbildung 3.2: Prinzip der Festphasenpeptidsynthese. ....	39
Abbildung 3.3: Verwendete Chemikalien in der Festphasenpeptidsynthese. ....	41
Abbildung 3.4: Abspaltung der Fmoc-Schutzgruppe. ....	42
Abbildung 3.5: Bildung des Aktivesters.....	42
Abbildung 3.6: Kupplung des Aminosäureaktivesters an die am Harz gebundene Aminosäure.....	43
Abbildung 3.7: Anbindung der Metharylaminooundecansäure an das Peptid und Abspaltung vom Harz.....	43
Abbildung 3.8: Schematische Darstellung einer elektromagnetischen. <sup>[107]</sup> With the permission of John Wiley and Sons, Inc. ....	44
Abbildung 3.9: Vektor- und Winkelbeziehungen bei der CD-Spektroskopie beim Durchgang linear polarisierten Lichtes durch ein optisch aktives Medium. (I) beschreibt den hypothetischen Fall der reinen optischen Rotation bei zwei Komponenten mit gleicher Amplitude. (II) zeigt die entsprechende Elliptizität als Folge unterschiedlicher Absorption beider zirkularpolarisierter Wellen. <sup>[109]</sup> Reprinted from Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Proteins and Proteomics, Vol. 1751, 2728-2732, 2005, with permission from Elsevier.....	46

Abbildung 3.10: CD-Spektrum für verschiedene Sekundärstrukturen. Die verschiedenen Sekundärstrukturen sind $\alpha$ -Helix(schwarze Kurve); $\beta$ -Faltblatt (rote Kurve) und statistisches Knäuel (grüne Kurve). <sup>[110]</sup> Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: Nature Protocols, 2007. ....	47
Abbildung 3.11: Schematischer Aufbau eines Polarimeters, bestehend aus Lichtquelle, Polarisator, Küvette, Analysator und Detektor. ....	48
Abbildung 3.12: Elektrische Dipole werden durch Licht induziert. Die Dipole wirken als Sender und strahlen Lichtwellen kreisförmig und senkrecht zur Oszillationsebene ab. <sup>[111]</sup> With kind permission from Springer Science and Business Media. ....	49
Abbildung 3.13: Schematischer Ablauf der DLS. Die Intensitätskorrelation wird in eine normierte Amplitudenkorrelationsfunktion umgewandelt. <sup>[111]</sup> With kind permission from Springer Science and Business Media. ....	50
Abbildung 4.1: Übersicht der verschiedenen hergestellten Partikel. ....	55
Abbildung 4.2: Syntheseroute zur Herstellung der Monomere. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	56
Abbildung 4.3: Überblick der hergestellten Monomere und Polymere mit Abkürzungen, die über die komplette Arbeit verwendet werden. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH.....	57
Abbildung 4.4: REM-Aufnahmen von a) poly(LGlu), b) poly(DGlu), c) poly(LThr), d) poly(DThr), e) poly(LPhe) and f) poly(DPhe)-Nanopartikeln. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	58
Abbildung 4.5: CD Spektren von a) poly(LGlu) und poly(DGlu), b) poly(LThr) und poly(DThr), und c) poly(LPhe) und poly(DPhe)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	60
Abbildung 4.6: Trübungsmessung von reinem <i>rac</i> -Asparagin, reinem L-Asparagin, reinem D-Asparagin, <i>rac</i> -Asparagin auf poly(LGlu) und <i>rac</i> -Asparagin auf poly(DGlu). Dazu wurde während der Kristallisation das transmittierte Licht gegen die Zeit aufgenommen. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	61
Abbildung 4.7: Kristallisation von <i>rac</i> -Asparagin auf a) poly(LGlu) and poly(DGlu), b) poly(LThr) and poly(DThr), und c) poly(LPhe) and poly(DPhe)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	64
Abbildung 4.8: REM-Aufnahmen während der Kristallisation nach 80, 92, 100, 107,115 und 150 min. ....	66
Abbildung 4.9: CLSM-Aufnahmen während des Kristallisationsprozesses. a) Beginn der Kristallisation, b) Aufnahme nach 7 min Wachstum und c) Überlagerung von Transmission und Fluoreszenz. ....	67
Abbildung 4.10: Kristallisation von <i>rac</i> -Glutaminsäure auf poly(LGlu)- und poly(DGlu)-Partikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	68
Abbildung 4.11: Kristallisation von <i>rac</i> -Asparagin auf Polymethylmethacrylatpartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	69
Abbildung 4.12: REM Aufnahmen von vernetzten a) poly(LGlu), b) poly(DGlu), c) poly(LThr) und d) poly(DThr)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	70
Abbildung 4.13: SEM-Aufnahme von entschützten poly(LGlu) Partikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	70
Abbildung 4.14: Feststoff-NMR-Spektrum der entschützten poly(LGlu) Partikel. <sup>13</sup> C-NMR (10 kHz) $\delta$ : 178.2 (C=O), 53.42 (C-H), 42.35 (Wiederholungseinheit), 22.10-38.98 (CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> ). ....	71

Abbildung 4.15: Kristallisation von <i>rac</i> -Asparagin auf entschützte a) poly(LGlu) und poly(LGlu) und b) poly(LThr)- und poly(DThr)-Nanopartikel. Mit Genehmigung von Advanced Materials, Wiley-VCH. ....	72
Abbildung 4.16: Übersicht der hergestellten geschützten (mit „g“ markiert) und entschützten Tenside. ....	73
Abbildung 4.17: Syntheseroute zur Herstellung von Undecanoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT1) und Undecenoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure (L/D-gT2). ....	74
Abbildung 4.18: Syntheseroute zur Herstellung von Methacrylaminoundecanoyl-di- <i>tert</i> -butyl-L/D-glutaminsäure L/D-gT3. ....	75
Abbildung 4.19: REM-Aufnahmen von a)poly(L-gT1) und b)poly(D-gT1) mit 10 Gew.% bzgl. der dispersen Phase eingesetzten Tensid und c) poly(L-gT1) und d) poly(D-gT1) mit 5 Gew.% bzgl. der dispersen Phase eingesetzten Tensid. ....	76
Abbildung 4.20: REM-Aufnahmen von a) poly(L-gT2)- und b) poly(D-gT2)-Partikel mit 10 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-gT2)- und d) poly(D-gT2)-Partikel mit 5 Gew.% eingesetztem Tensid. ....	77
Abbildung 4.21: REM-Aufnahmen von poly(L-gT3)-Partikel mit a) 5% eingesetztem Tensid und b) 10% eingesetzten Tensid. ....	78
Abbildung 4.22: Entschützung der drei unterschiedlichen Tenside. ....	80
Abbildung 4.23: <sup>1</sup> H-NMR-Spektren von entschützten (unten) und geschützten (oben) Tensid L-T2. ....	81
Abbildung 4.24: <sup>13</sup> C-NMR-Spektren von entschützten (unten) und geschützten (oben) Tensid L-T2. ....	82
Abbildung 4.25: REM-Aufnahmen von a) poly(L-T1) und b) poly(D-T1) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-T1) und d) poly(D-T1) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid. ....	84
Abbildung 4.26: REM-Aufnahmen von a) poly(L-T2) und b) poly(D-T2) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-T2) und d) poly(D-T2) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid. ....	84
Abbildung 4.27: <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-DOSY-Spektrum des Polymers aus Styrol und dem Tensid L-T2. ....	85
Abbildung 4.28: REM-Aufnahmen von a) poly(L-T3) und b) poly(D-T3) mit 0,2 Gew.% eingesetzten Tensid und c) poly(L-T3) und d) poly(D-T3) mit 0,3 Gew.% eingesetztem Tensid. ....	86
Abbildung 4.29: <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-DOSY-Spektrum des Polymers mit dem polymerisierbaren Tensid L-T3, zur Überprüfung der Copolymerisation mit Styrol. In dieser Emulsionspolymerisation wurde nur AIBN als Initiator genutzt. ....	87
Abbildung 4.30: <sup>1</sup> H- <sup>1</sup> H-DOSY-Spektrums des Polymers mit dem polymerisierbaren Tensid L-T3, zur Überprüfung der Copolymerisation mit Styrol. In dieser Emulsionspolymerisation wurde AIBN und KPS als Initiator genutzt. ....	88
Abbildung 4.31: Kristallisation von <i>rac</i> -Asparagin auf a) poly(L-T1) und poly(D-T1);b) poly(L-T2) und poly(D-T2) und c) poly(L-T3) und poly(D-T3). ....	92
Abbildung 4.32: Übersicht der hergestellten Peptide. ....	94
Abbildung 4.33: REM-Aufnahmen von a) poly(L-P1), b) poly(D-P1), c) poly(L-P2), d) poly(L-P3), e) poly(L-P4) und f) poly(L-P5). ....	96
Abbildung 4.34: Kristallisation von CaCO <sub>3</sub> in Anwesenheit von a) poly(L-P1), b) poly(D-P1), c) PS, d) L - Glu <sub>5</sub> und e) ohne Additiv. ....	99
Abbildung 4.35: Röntgenspektrum von CaCO <sub>3</sub> in Anwesenheit verschiedener Additive (* Vaterit). ....	100

### A.3 Abkürzungsverzeichnis

AIBN	Azobis(isobutyronitril)
A	Absorption
$\alpha$	optische Aktivität
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyl
c	Konzentration
CD	Zirkulardichroismus
CMC	kritische Mizellenbildungskonzentration
$\delta$	Chemische Verschiebung
DCM	Dichlormethan
$\Delta G$	Änderung der freien Reaktionsenthalpie
$\Delta G^*$	Kritische freie Reaktionsenthalpie
$\Delta G_O$	Freien Enthalpie der Bildung der Oberfläche
$\Delta G_V$	Freien Enthalpie der Phasentransformation
$\Delta G_n$	Energiedifferenz der Phasenänderung pro Volumeneinheit
$\Delta H$	Änderung der Enthalpie
$D_H$	Hydrodynamischer Durchmesser
DLS	Dynamische Lichtstreuung
$\Delta S$	Änderung der Enthalpie
E	Elektrisches Feld
$\varepsilon$	Extinktionskoeffizient
<i>e.e.</i>	Enantiomerenüberschuß ( <i>enantiomeric excess</i> )
FG	Feststoffgehalt
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
HBTU	O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-teramethyluroniumhexafluorophosphat
$H_h$	Wert der hydrophilen Gruppe

---

$H_l$	Wert der lipophilen Gruppe
HLB	<i>hydrophile-lipophile balance</i>
$I$	Intensität des ausfallenden Lichtstrahls
$I_0$	Intensität des einfallenden Lichtstrahls
$J$	Nukleationsrate
$k$	Boltzmann-Konstante $k = 1,38 \cdot 10^{-23} \text{ J/K}$
KPS	Kaliumperoxodisulfat
$l$	Küvettenlänge
$m$	Anzahl der hydrophilen Gruppen
M	Molarität (mol/L)
$M$	Molmasse
$M_g$	Gesamtmolmasse
$M_l$	Molmasse des lipophilen Anteils
$n$	Anzahl der lipophilen Gruppen
$N_A$	Avogadro-Konstante $N_A = 6,022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
Poly(DADMAC)	Polydiallyldimethylammoniumchlorid
$R$	Gaskonstante $R = 8,31 \text{ J/mol K}$
$r^*$	kritischer Nukleationsradius
REM	Rasterelektronenmikroskopie
$r_H$	Hydrodynamischer Radius
S	Sättigungsgrad
SDS	Natriumdodecylsulfat
$T$	Temperatur
TIS	Triisopropylsilan
TFA	Trifluoressigsäure
V	Volumen

---

# Danksagung

Gelöscht aus Datenschutzgründen



## Veröffentlichungen

- R. Muñoz-Espí, F. Graf, L. C. Preiss, K. Landfester.  
Crystallization of transition metal oxides in inverse miniemulsion  
Proceedings BIWIC 2010 (Ed.: T. Stelzer, J. Ulrich), Cuvillier Verlag, Göttingen,  
**2010**, pp. 71–77.
- L. C. Preiss, K. Landfester, R. Muñoz-Espí  
Biopolymer Colloids for Controlling and Templating Inorganic Synthesis  
*Beilstein Journal of Nanotechnology* **2014**, 5, 2129–2138
- L. C. Preiss, L. Werber, V. Fischer, S. Hanif, K. Landfester, Y. Mastai, R. Muñoz-Espí  
Amino-Acid-Based Chiral Nanoparticles for Enantioselective Crystallization  
*Advanced Materials*. **2015**, 27, 2728–2732
- L. Werber, L. C. Preiss, , K. Landfester, R. Muñoz-Espí, Y. Mastai,  
Isothermal Titration Calorimetry of chiral Polyeric Nanoparticles  
*Chirality* **2015**, 9, 613615
- Laura C. Preiss, Manfred Wagner, Katharina Landfester, Yitzhak Mastai,  
Rafael Muñoz-Espí  
Amino-Acid-Based Surfmers for the Synthesis of Chiral Nanoparticles  
*in Vorbereitung*

## Konferenzbeiträge

### Poster

- Laura Preiss, Liora Werber, Viktor Fischer, Sadaf Hanif, Yitzhak Mastai, Katharina Landfester, Rafael Muñoz-Espí: “Chiral poly(amino acid) nanoparticles and their

application in enantioselective crystallization” 4th Granada International School of Crystallization, 25.05.14-30.05.14 in Granada (Spanien);

- Laura Preiss, Liora Werber, Viktor Fischer, Sadaf Hanif, Yitzhak Mastai, Katharina Landfester, Rafael Muñoz-Espí: “Chiral poly(amino acid) nanoparticles and their application in enantioselective crystallization”; Doktorandenworkshop: chemtogether@evonik, , Evonik, , 09.-11.10.14 in Darmstadt
- Laura Preiss, L. Werber, Y. Mastai, K. Landfester, and R. Muñoz-Espí: “Chiral nanoparticles for enantioselective crystallization”, 14th Bayreuth Polymer Symposium, 20.-22.09.15 in Bayreuth
- Laura Preiss, L. Werber, Y. Mastai, K. Landfester, and R. Muñoz-Espí: “Chiral nanoparticles for enantioselective crystallization”, Covestro Doktorandenworkshop, 24.09.15 in Bayreuth

### **Vorträge**

- L.C. Preiss, L. Werber, Y. Mastai, K. Landfester, and R. Muñoz-Espí: “Chiral poly amino acid nanoparticles and their application in enantioselective crystallization” 15<sup>th</sup> Conference of the International Association of Colloid and Interface Scientists, 24.05-29.05.15 in Mainz;
- L.C. Preiss, L. Werber, Y. Mastai, K. Landfester, and R. Muñoz-Espí: “Chiral poly amino acid nanoparticles and their application in enantioselective crystallization” 5th International Colloids Conference, 21.06-24.06.15 in Amsterdam (Holland)

### **Preise**

- Posterpreis: “Chiral poly(amino acid) nanoparticles and their application in enantioselective crystallization” 4th Granada International School of Crystallization, 25.05.14-30.05.14 in Granada (Spanien);
- Posterpreis: Chiral nanoparticles for enantioselective crystallization”, Covestro Doktorandenworkshop, 24.09.15 in Bayreuth

# Lebenslauf

Gelöscht aus Datenschutzgründen

---

## Erklärung

Die vorliegende Dissertation wurde im Zeitraum von November 2012 bis Oktober 2015 im Arbeitskreis Physikalische Chemie der Polymere bei ... am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz erstellt.

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig angefertigt habe. Es wurden nur die in der Arbeit ausdrücklich benannten Quellen und Hilfsmittel benutzt. Wörtlich oder sinngemäß übernommenes Gedankengut habe ich als solches kenntlich gemacht.

---

Datum, Ort

---

Unterschrift