



**TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DRESDEN**

Fakultät Umweltwissenschaften

Synthese und Charakterisierung neuartiger Cellulosederivate und deren Einsatz als Verkapselungsmaterialien

Dissertation zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Dipl.-Chem. Juta Rohowsky
geboren am 22.01.1986
in Ratibor (Racibórz, Polen)

Gutachter:

Herr Prof. Dr. Steffen Fischer
TU Dresden Fakultät für Umweltwissenschaften

Herr Prof. Dr. Hans-Peter Fink
Fraunhofer Institut für Angewandte Polymerforschung

Herr Prof. Dr. Markus Biesalski
TU Darmstadt Makromolekular Chemie und Papierchemie

Dresden, 20. August 2014

Erklärung des Promovenden

Die Übereinstimmung dieses Exemplars mit dem Original der Dissertation zum Thema:

„Synthese und Charakterisierung neuartiger Cellulosederivate und deren Einsatz als Verkapselungsmaterialien“

wird hiermit bestätigt.

Potsdam, 13.03.2015
.....
Ort, Datum

Bohorstky Jata
.....
Unterschrift

Danksagung

Ich danke:

Herrn Prof. Dr. Hans-Peter Fink für die Möglichkeit der Durchführung meiner Doktorarbeit an dem von ihm geleiteten Fraunhofer Institut für Angewandte Polymerforschung in Potsdam-Golm und ebenso für die Bereitschaft zur Begutachtung der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Steffen Fischer für die Möglichkeit als externer Doktorand am Lehrstuhl für Holzchemie der Technischen Universität Dresden meine Dissertation ablegen zu können sowie für die Betreuung und Begutachtung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. Markus Biesalski für die Begutachtung der Arbeit.

Ganz besonders Herrn Dr. Kay Hettrich, der als Spezialist auf dem Gebiet der Cellulosesulfate für die direkte Betreuung meiner Arbeit verantwortlich war und mir mit seiner Erfahrung zur Seite stand.

Herrn Dr. Bert Volkert, dem Leiter der Abteilung Lignocellulose, sowie allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe. Für eure Unterstützung, die gute Zusammenarbeit und das kollegiale Miteinander.

Frau Dipl.-Lebensmittelchem. Katja Heise, Frau Dr. Anne Tehen und Frau Dr. Katja Uhlig, Herrn Dr. Wetzels, Herrn Dr. Pinnow, Herrn Dr. Ebert, Frau Engelmann, Frau Grunst und Herrn Weber für die Unterstützung und Durchführung ausgewählter Messungen und Experimente.

Meiner Familie und Falko, weil ihr immer für mich da seid.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung und Zielstellung	1
2.	Grundlagen.....	4
2.1	Struktur und Reaktivität von Cellulose	4
2.2	Celluloseether	6
2.3	Cellulosesulfate	8
2.4	¹³ C-NMR-Spektroskopie an Cellulosederivaten.....	12
2.5	FT-RAMAN-Spektroskopie an Cellulosederivaten	12
2.6	STAUDINGER-Index und MARK-HOUWINK-Parameter	13
2.7	Trübungsmessungen	16
2.8	Polyelektrolytkomplexe aus sulfatierten Polysacchariden	18
2.8.1	Membranen/Filme aus Polyelektrolytkomplexen	18
2.8.2	Kapseln aus Polyelektrolytkomplexen	20
2.9	Freisetzung verkapselter Substanzen.....	21
2.10	Fluoreszenzspektroskopie	22
2.11	Untersuchungen der Bioaktivität von Substanzen	24
3.	Synthesen der Celluloseethersulfate	26
3.1	Allgemeines.....	26
3.2	Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC I.....	28
3.2.1	Variation des Sulfatierungsmittels.....	28
3.2.2	Variation der Temperatur	30
3.2.3	Variation des Lösungsmittels	32
3.2.4	Gezielte Einstellung der Produkteigenschaften bei der Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC I.....	33
3.3	Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC II.....	35
3.3.1	Variation des Sulfatierungsmittels.....	35
3.3.2	Variation des Lösungsmittels und der Temperatur	36
3.4	Sulfatierung von Hydroxypropylcellulose HPC	38
3.4.1	Variation des Sulfatierungsmittels.....	38
3.4.2	Variation des Lösungsmittels	41
3.5	Kurzzusammenfassung der Sulfatierung von Hydroxypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose	42
3.6	Sulfatierung von Methylcellulose	45
4.	Charakterisierung der Celluloseethersulfate	48
4.1	¹³ C-NMR-Untersuchungen von säurehydrolytisch behandelter Hydroxypropylcellulose.....	48
4.2	¹³ C-NMR-Untersuchungen von Hydroxypropylcellulosesulfaten	49
4.3	FT-RAMAN-Spektroskopie an Hydroxyethylcellulosesulfaten	52

4.4	FT-RAMAN-Spektroskopie an Hydroxypropylcellulosesulfaten	54
4.5	FT-RAMAN-Spektroskopie an Methylcellulosesulfaten.....	56
4.6	Zusammenfassender Vergleich der charakteristischen FT-RAMAN-Banden von sulfatierten Celluloseethern	57
4.7	Quantitative FT-RAMAN-Spektroskopie.....	58
4.8	Bestimmung der STAUDINGER-Indizes und MARK-HOUWINK-Parameter von Hydroxyethylcellulosesulfaten	62
5.	Anwendungsbeispiele und anwendungsbezogene Untersuchungen.....	67
5.1	Polyelektrolytkapseln aus Celluloseethersulfaten und polyDADMAC	67
5.1.1	REM-Untersuchungen an Polyelektrolytkapseln	71
5.2	Folien aus Celluloseethersulfaten und polyDADMAC	73
5.3	Auswertung der Fluoreszenzmessungen von verkapseltem Rhodamin B	75
5.3.1	Fluoreszenzmessungen in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad der Sulfatderivate	80
a)	Kapseln aus sulfatiertem HEC I und polyDADMAC	80
b)	Kapseln aus sulfatiertem HEC II und polyDADMAC	83
c)	Kapseln aus sulfatiertem HPC und polyDADMAC	85
d)	Kapseln aus sulfatierten Linters und polyDADMAC	87
5.3.2	Auswertung der Fluoreszenzmessungen in Abhängigkeit vom Ausgangsstoff	89
a)	Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 0.3 - 0.38	89
b)	Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 1.1	92
c)	Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 1.8.....	94
d)	Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 2.4 - 2.5	96
5.3.3	Kurzzusammenfassung der Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen von verkapseltem Rhodamin B	98
5.4	Ergebnisse der Bioaktivitätsuntersuchungen von Celluloseethersulfaten.....	99
5.4.1	Zellwachstumsexperimente mit adhärenen Zelllinien	99
5.4.2	Auswertung der Untersuchungen zur Ausbildung kapillarähnlicher tubulärer Strukturen von HUVECS (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) an sulfatierten Materialien	102
6.	Zusammenfassung	104
7.	Anlagen	108
7.1	Experimentelles	108
7.1.1	Chemikalien	108
7.1.2	Synthese von Celluloseethersulfaten.....	109
7.2	Methodisches	110
7.2.1	DS-Bestimmung mittels Elementaranalyse	110
7.2.2	Trübung-, Viskosität- und Grenzviskositätsmessungen.....	110
7.2.3	Kernspinresonanzspektroskopie (NMR).....	111
7.2.4	FT-RAMAN-Spektroskopie	111

7.2.5	Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM).....	111
7.2.6	Lichtmikroskopie	111
7.2.7	Bestimmung der Molmassen von Hydroxyethylcellulosesulfaten	112
7.2.8	Durchführung der Prüfung auf kapselbildende Eigenschaften	112
7.2.9	UV-Vis-Messungen	113
7.2.10	Durchführung der Fluoreszenzmessungen.....	113
7.2.11	Durchführung der Zellwachstumsexperimente	114
7.2.12	Dialyse	115
7.2.13	Gefriertrocknung	115
7.3	Zusammenstellung der Ergebnisse	116
7.3.1	Sulfatierung von HEC I	116
7.3.2	Sulfatierung von HEC II	118
7.3.3	Sulfatierung von HPC	120
7.3.4	Grenzviskositätsmessungen von Hydroxyethylcellulosesulfaten	122
8.	Literaturverzeichnis.....	126

Abkürzungen

AGU	Anhydroglucose-Einheit (anhydroglucose unit)
c	Konzentration in mol/L
D	Debye; Einheit des elektrischen Dipolmoments
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid
DP	Polymerisationsgrad (degree of polymerization)
DS	durchschnittlicher Substitutionsgrad (degree of substitution)
DS _{Sul}	durchschnittlicher Substitutionsgrad, berechnet aus dem mittels Elementaranalyse erhaltenen Schwefelgehalt
S _{EA}	Schwefelgehalt [%], bestimmt mittels Elementaranalyse
E _r (30)-Wert	Polaritätsparameter für Lösungsmittel bezogen auf ein Pyridinium- <i>N</i> -phenolatbetain
<i>et al.</i>	et alteri (lat. und andere Mitarbeiter)
FT-RAMAN	Fourier-Transformations RAMAN-Spektroskopie
HEC	Hydroxyethylcellulose
HEC I	Hydroxyethylcellulose mit einem MS = 2.5
HEC II	Hydroxyethylcellulose mit einem MS = 3.3
HECS I	Hydroxyethylcellulosesulfat (nach der Sulfatierung von HEC I)
HECS II	Hydroxyethylcellulosesulfat (nach der Sulfatierung von HEC II)
HPC	Hydroxypropylcellulose
HPCS	Hydroxypropylcellulosesulfat
HUVEC	menschliche Nabelschnur-Venen-Endothelzellen (Human Umbilical Vein Endothelial Cells)
λ	Anregungswellenlänge [nm]
LbL	Layer-by-Layer, schichtweiser Aufbau molekularer Schichten
LM	Lösungsmittel
MC	Methylcellulose
MCS	Methylcellulosesulfat (nach der Sulfatierung von MC)
Min.	Minuten
M _n	zahlenmittleres Molekulargewicht
mol Äq	Molare Äquivalente
mPa s	Millipascalsekunde; Einheit der dynamischen Viskosität
MS	molare Substitution
M _w	massengewichtetes Molekulargewicht
M _z	zentrifugengewichtetes Molekulargewicht
v	kinematische Viskosität angegeben in mm ² /s
NaCS	Natriumcellulosesulfat

NMR	Kernspinresonanz (Nuclear Magnetic Resonanz)
NTU	Nephelometrischer Trübungswert (Nephelometric Turbidity Unit)
PLS	multivariate Kalibrationsmethode (Partial Least Squares)
polyDADMAC	Poly-(diallyl-dimethyl)-ammoniumchlorid
REM	Rasterelektronenmikroskopie
RMSECV	mittlerer Vorhersagefehler (Root Mean Square Error of Cross Validation)
RT	Raumtemperatur
<i>t</i>	Messzeit
Tg	Trockengehalt [%]
SO ₃ -N(Me) ₃	Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex
SO ₃ -Pyridin	Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex
Std.	Stunde
VEGF	vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)

1. Einleitung und Zielstellung

Cellulose wird aufgrund ihrer Eigenschaften als eine der bedeutendsten Hauptressourcen der Zukunft angesehen, da es ein nachwachsender, biologisch abbaubarer, biokompatibler und hydrophiler Rohstoff ist. Die im Cellulosemolekül zahlreich vorhandenen Hydroxylgruppen unterstützen durch Wasserstoffbrückenbindungen die Bildung supramolekularer Morphologien und Strukturen. Die Hydroxylgruppen können durch chemische Veränderungen ebenfalls neue kovalente Bindungen eingehen, wodurch zahlreiche Cellulosederivate entstehen. Auf die Eigenschaften der resultierenden Cellulosederivate haben viele Parameter Einfluss. Die Art des Substituenten am Cellulosegerüst, der Substitutionsgrad (DS) und die Verteilung entlang der Polymerkette sind ebenso bedeutend wie der Polymerisationsgrad (DP) des Produktes. Aufgrund der unterschiedlichen chemischen Eigenschaften können diese industriell vielseitig genutzt werden. Zu den technisch bedeutsamsten Cellulosederivaten, die aus Baumwollfasern oder Chemiezellstoffen hergestellt werden, zählen Celluloseester und -ether.¹ Industrielle Anwendung finden Celluloseether in Form von Carboxymethylcellulose (CMC), Hydroxyethylcellulose (HEC) und Hydroxypropylcellulose (HPC). Dabei wird CMC als Bindemittel, Verdickungsmittel, Emulgator und Stabilisator in der Lebensmittelbranche eingesetzt. HEC findet u. a. Einsatz in der Textil- und Papierindustrie (Druckfarben), Kosmetikindustrie (Binde- und Verdickungsmittel in Shampoos und Cremes) und Tabakindustrie (Filmbildung). HPC wird ebenfalls als Stabilisator, Bindemittel und Filmbildner (Süßwarenproduktion, Fertignahrungsmittel) genutzt.

Bei den Celluloseestern werden vor allem Cellulosenitrate und -acetate industriell verwendet. Cellulosenitrate dienten früher als Ersatzstoff für Schwarzpulver. Heute werden sie in der Farb- und Lackindustrie (Nitrolacke) oder als Celluloid® zur Produktion von bestimmten Artikeln wie Brillengestellen, Billardkugeln oder Tischtennisbällen verwendet. Celluloseacetate werden zu Elektroisierfolien und Textilfasern verarbeitet sowie zur Herstellung von Zigarettenfiltern und Lacken genutzt.²

Ein ebenfalls bekannter Celluloseester ist das Cellulosesulfat. Aus industrieller Sicht wurde diesem Derivat bislang nicht viel Aufmerksamkeit geschenkt, wodurch eine großtechnische Herstellung solcher Produkte bisher ausblieb. Aufgrund von Erkenntnissen, die durch Forschungen an natürlich vorkommenden Polysaccharidsulfaten erhalten werden konnten, sind die speziellen Eigenschaften solcher Verbindungen bekannt. So zeichnen sich Vertreter dieser Biopolymere wie beispielsweise Heparin oder Agar(-Agar) durch definierte biologische Aktivitäten aus.³⁻⁶ Eine antivirale, antimikrobielle oder antikoagulative Wirkung, aber auch die gute Wasserlöslichkeit qualifizieren sulfatierte Polymere zu erstrebenswerten Produkten.⁷⁻¹⁰ Dementsprechend finden derartige Materialien bereits Anwendung. Heparin kommt in der Medizin als Antikoagulant zur Vorbeugung von Blutgerinnseln und Gefäßverschlüssen zum Einsatz. Agar(-Agar) zeichnet sich durch eine gute Quellfähigkeit aus und wird vor allem in der Lebensmittelindustrie genutzt. Verwendungen in der Gelanik als Tablettensprengmittel, oder biotechnologisch als Matrix zur Immobilisierung von Enzymen und Zellen sind ebenfalls bekannt.¹¹ Die Gewinnung sulfatierter Biopolymere aus der Natur ist aufwändig und kostenintensiv, da Heparin aus den Mastzellen tierischer Organe und Agar(-Agar) aus den Zellwänden von Rotalgen isoliert werden müssen. Aufgrund dessen erscheint es erstrebenswert durch Synthesen neue, biokompatible sulfatgruppenenthaltende Cellulosederivate herzustellen und deren Anwendungen im Life Science Bereich zugänglich zu machen.

Die Darstellung von Cellulosesulfaten und anderen cellulosebasierten Sulfatderivaten wurde bereits auf mehreren Wegen durchgeführt, wobei auch mögliche neue Anwendungen dieser Produkte im Fokus standen.¹²⁻²⁰ Eine der bedeutendsten Verwendungen von synthetisierten Cellulosesulfaten wurde 1985 von DAUTZENBERG *et al.* aufgezeigt.²¹ Die Forschung bezog sich auf ein Verkapselungsverfahren auf Basis gegensätzlich geladener Polyelektrolyte. Dabei stand der polyelektrolytische Charakter wässriger Cellulosesulfat-Lösungen im Vordergrund. Durch Reaktionen zwischen entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten können Polyelektrolytkomplexe gebildet werden. DAUTZENBERG konnte zeigen, dass bei der Umsetzung zwischen einem anionischen Cellulosesulfat und einer kationischen Polymer-Lösung an der Phasengrenzfläche ein unlöslicher Polyelektrolytkomplex ausgebildet wird. Ein Zusammenfügen dieser Komponenten durch entsprechendes Eintropfen der anionischen in die kationische Lösung resultiert in der Entstehung kugelförmiger semipermeabler Membranen, welche einen nichtkomplexierenden, flüssigen Kern umschließen. In zahlreichen Veröffentlichungen konnte gezeigt werden, dass Verkapselungssysteme, bestehend aus Cellulosesulfat und Poly-(diallyl-dimethyl)-ammoniumchlorid (polyDADMAC) als gegenionische Komponente, für die Kapselung von Zellen eingesetzt werden können.²²⁻²⁵ Solche Kapseln konnten ebenfalls zur Immobilisierung von Knorpelgewebe im Tiermodell²⁶ oder Cytochrom P⁴⁵⁰ exprimierenden Zellen²⁷ verwendet werden. Die Beschaffenheit der Kapseln ermöglicht die Verkapselung von Substanzen, lebenden Zellen, Proteinen, Enzymen oder anderem biologischen Material.

Neue Verkapselungsmaterialien basierend auf Celluloseethern, welche mit vielfältigem Eigenschaftsprofil (MS, DS, DP) kommerziell zur Verfügung stehen sowie bereits im medizinischen Bereich Anwendung finden, sollten entwickelt werden. Die Permeabilität der Verkapselungsmaterialien sollte sowohl durch die vorhandenen Ethergruppen als auch durch die eingeführten Sulfatgruppen beeinflusst werden können. Im Fokus dieser Arbeit stand die Herstellung von Cellulosederivaten mit unterschiedlichen Eigenschaften bezüglich ihrer molekularen Beschaffenheit. Ausgehend von kommerziell zugänglichen Celluloseethern wie Hydroxyethylcellulose (HEC), Hydroxypropylcellulose (HPC) und Methylcellulose (MC) sollten neuartige Celluloseethersulfate synthetisiert werden. Aufgrund der guten Löslichkeit der Ausgangsstoffe in polaren Lösungsmitteln sollte eine homogene Reaktionsführung realisiert werden. Die eingesetzten Celluloseether unterschieden sich in der molekularen Beschaffenheit bezüglich des molaren Substitutionsgrades (MS) und des Polymerisationsgrades (DP). Durch Variation der Reaktionsparameter wie Sulfatierungsmittel, Lösungsmittel, Reaktionszeit und -temperatur sollten Cellulosederivate mit unterschiedlichen Eigenschaften synthetisiert werden. Durch Bestimmung des Schwefelgehaltes der hergestellten Produkte mittels Elementaranalyse und entsprechender Berechnungen wurde die Anzahl der Sulfatgruppen im Molekül ermittelt. Untersuchungen der Celluloseethersulfate bezüglich Wasserlöslichkeit, Lösungsviskosität und Molmassen sowie spektroskopische FT-RAMAN- und ¹³C-NMR-Charakterisierungen wurden durchgeführt. Die synthetisierten Produkte sollten auf ihre kapselbildenden Eigenschaften hin untersucht werden. Signifikante Zusammenhänge zwischen den Eigenschaften der hergestellten Produkte und der gezielten Freisetzung eines verkapselten Farbstoffes sollten dargestellt werden. Von besonderer Bedeutung war gleichermaßen die Untersuchung der biologischen Aktivität der Celluloseethersulfate. Anhand dieser

Untersuchungen erzielte Erkenntnisse können die Grundlagen für den Einsatz der hergestellten Cellulosederivate im Life-Science-Bereich darstellen.

2. Grundlagen

2.1 Struktur und Reaktivität von Cellulose

Cellulose ist ein gestrecktes, unverzweigtes Kettenpolymer bestehend aus einheitlichen Cellobiose-Grundbaueinheit (Abbildung 1). Die Darstellung als syndiotaktisches Polyacetal der Glucose, welches durch regulär verknüpfte β -D-Glucopyranose-Molekülen gebildet wird, ist ebenfalls möglich.²⁸ Die β -1,4-glycosidischen Verknüpfungen entstehen durch eine intermolekulare Acetalbildung zwischen der äquatorialen OH-Gruppe an C-4 und dem C-1-Kohlenstoffatom. Jede zweite Anhydroglucose-Einheit (AGU) ist um einen Winkel von 180° gedreht, wodurch ein optimaler Bindungswinkel der Acetal-O-Brücken entsteht. Pro AGU treten in der Cellulose drei Hydroxylgruppen auf. Die OH-Gruppen in C-2, C-3 und C-6 können für primäre und sekundäre Alkohole typischen Reaktionen wie Veresterung, Veretherung oder Oxidation eingehen.²⁸ Auch die funktionellen Gruppen an den Enden der Cellulosekette zeichnen sich durch unterschiedliche Reaktivitäten aus. Im Gegensatz zu den reduzierenden Eigenschaften der Aldehydfunktion der C-1-Endgruppe, ist die C-4-Hydroxylgruppe eine nichtreduzierende Alkohol-funktion. Sowohl die Sauerstoffatome im Ring als auch die Brückensauerstoffatome ermöglichen die Ausbildung von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen im Cellulosemolekül.

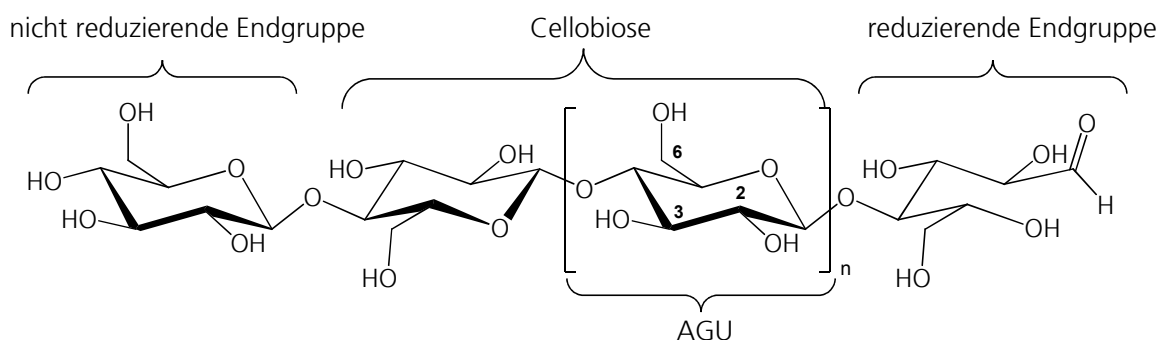


Abbildung 1 Schematische Darstellung der molekularen Struktur von Cellulose.²⁸
AGU: Anhydroglucose-Einheit. **n:** Polymerisationsgrad.

Cellulose ist in Wasser und den gängigen organischen Lösungsmitteln unlöslich. In vielen polar protischen und aprotischen Flüssigkeiten kann lediglich ein Aufquellen beobachtet werden. Nur einige wenige Systeme bewirken die Auflösung des Polymers.^{28,29} Bei diesen Lösungsmitteln wird zwischen derivatisierenden und nichtderivatisierenden unterschieden. Die derivatisierenden Lösungsmittel wie z. B. Phosphorsäure/Wasser oder Schwefelkohlenstoff/Natronlauge lösen Cellulose, indem neue Bindungen zwischen den Lösungsmittelmolekülen und den Hydroxylgruppen des Polymers aufgebaut werden. Im Gegensatz dazu werden in nichtderivatisierenden Lösungsmitteln, wie LiCl/DMAc, NMMNO · MH (*N*-Methylmorpholin-*N*-oxid-Monohydrat), ionische Flüssigkeiten (z.B. 1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid, 1-Ethyl-3-methylimidazoliumacetat) und Salzhydratschmelzen (z.B. ZnCl₄ + 4H₂O, LiClO₄ · 3H₂O) zwischen den Komponenten des Lösungsmittels und Cellulose keine chemischen Bindungen ausgebildet.²⁹

Chemische Modifizierungen von Cellulose, welche beispielsweise durch das Einführen von Substituenten nach einer Veretherung oder Veresterung der Hydroxylgruppen zustande kommen, verändern im Molekül sowohl die Polarität entlang der Ketten, die Molmasse in der AGU, als auch das Hydrophilie/Hydrophobie-Verhältnis. Inter- und intramolekulare Wechselwirkungen der Hydroxylgruppen werden durch die genannten Umsetzungen teilweise oder gänzlich aufgehoben, was eine Erhöhung der Löslichkeit des Polymers zur Folge hat. Wenngleich z. B. eine Methylierung/Acetylierung der Hydroxylgruppen den polaren und hydrophilen Charakter der Cellulose senkt, weisen Cellulosederivate, wie Methylcellulose oder Celluloseacetat in einem limitierten $DS_{\text{Methyl/Acetyl}}$ -Bereich gute Wasserlöslichkeiten auf.³⁰ So sind Methylcellulosen mit einem DS zwischen 1.4 und 2.0, als auch Celluloseacetate in einem Bereich von DS 0.8 - 1.0 wasserlöslich. Diese Beispiele verdeutlichen den Zusammenhang zwischen der Struktur und den Eigenschaften von Cellulosederivaten. Neben dem Substitutionsgrad (DS) haben auch der Polymerisationsgrad (DP), die Art des Substituenten sowie deren Verteilung in der AGU als auch entlang der Polymerkette entscheidenden Einfluss auf die resultierenden Eigenschaften der Cellulosederivate.

Die meisten kommerziellen Cellulosederivate, wie Celluloseether, werden mittels heterogener Reaktionen hergestellt, d.h. ohne vorherige Auflösung der Cellulose in einem entsprechenden Lösungsmittel. Quasi-homogene Herstellungsprozesse, wie bei Cellulosetriacetat, beginnen zunächst heterogen, wobei sich das entstehende Produkt allmählich im vorhandenen Reaktionsmedium löst.³¹ Bei den Derivatisierungen von Cellulose ist eine entsprechende Kontrolle des Kettenabbaus der Polymerkette während der Reaktionen von entscheidender Bedeutung, da die zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten dieser Produkte auf dem polymeren Charakter des Moleküls basieren.

2.2 Celluloseether

Bei Celluloseethern wird zwischen ionischen und nicht ionischen unterschieden. Die Synthese von Celluloseethern wurde erstmals 1905 von SUDA publiziert.³² Kurze Zeit später erschienen Patente für die Herstellung weiterer Derivate wie Carboxymethylcellulose³³ und Hydroxypropylcellulose³⁴. Daraufhin folgte eine industrielle Produktion von Celluloseethern.¹

Die technische Umsetzung von Cellulose zu solchen Produkten sieht einen heterogenen Prozess vor. Dabei erfolgt vorab eine Aktivierung des Ausgangsstoffes mit Natronlauge. Die gequollene Alkalicellulose wird in einer WILLIAMSON-Ethersynthese mit Halogenalkanen entsprechend umgesetzt. Eine weitere Möglichkeit stellt die Addition von Epoxiden dar oder aber auch die Durchführung einer MICHAEL-Addition mit Reagenzien, die aktivierte Doppelbindungen aufweisen.¹ Die Wasserstoffatome der Hydroxylgruppen der Cellulose können durch diese Reaktionen partiell oder vollständig substituiert werden. Über jenen Substitutionsgrad kann die Löslichkeit der Celluloseether entsprechend eingestellt werden. Beispielsweise ist Methylcellulose mit einem DS im Bereich 1.0 nur im alkalischen Milieu löslich. Liegt der Substitutionsgrad zwischen 1.4 und 2.0 resultiert ein wasserlösliches Derivat. Die Hydrophobie des Produkts wird durch die CH₃O-Gruppen derart beeinflusst, dass Methylcellulosen mit einem DS über 2.5 durch organische Lösungsmittel in Lösung gebracht werden können.³⁵

Durch Hydroxyalkylierungen von Cellulose können weitere Celluloseether erhalten werden. So entstehen beispielsweise durch Umsetzung von Cellulose mit Ethylenoxid Hydroxyethylcellulosen (Abbildung 2), bzw. mit Propylenoxid Hydroxypropylcellulosen (Abbildung 3).²⁸ Bei diesen Reaktionen werden durch die Hydroxyalkylgruppen zusätzliche OH-Gruppen ins Molekül eingebracht, die wiederum für weitere Reaktionen zugänglich sind. Bei der Hydroxyalkylierung resultieren dadurch einerseits Mehrfachsubstitutionen, die unterschiedlich lange Seitenketten der Hydroxycelluloseether zur Folge haben. Andererseits können in weiteren Reaktionen neue Substituenten an die bereits vorhandenen Gruppen angebracht werden. Daraus ergibt sich bei den Hydroxyalkylderivaten ein MS, der im Allgemeinen größer ausfällt als der DS (Abbildung 3).³⁶

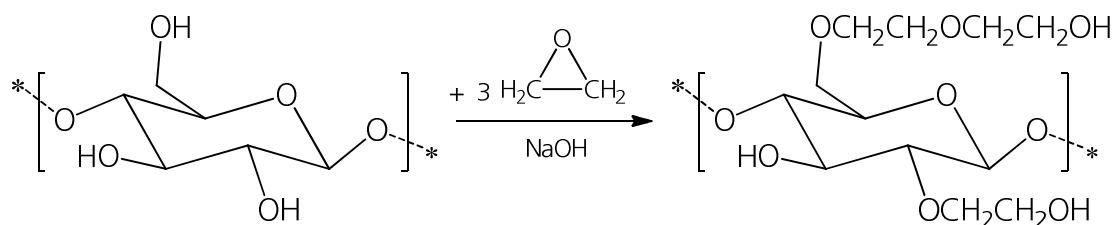


Abbildung 2 Schematische Darstellung der Synthese von Hydroxyethylcellulose durch Umsetzung von Alkalicellulose mit Ethylenoxid.

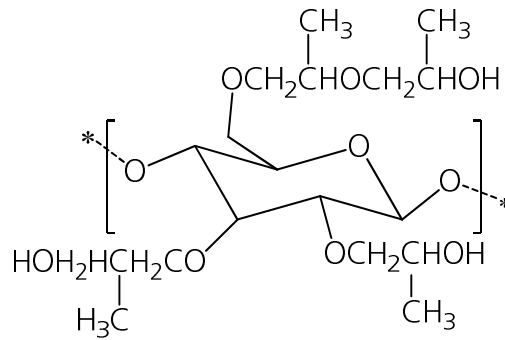


Abbildung 3 Schematische Darstellung der AGU einer HPC mit einem DS = 3.0 und MS = 4.0.

Letztendlich werden durch die Veretherung von Cellulose lösliche Produkte erhalten, die sich durch eine hohe chemische Stabilität und toxische Unbedenklichkeit auszeichnen.¹

Die Einsatzgebiete von Celluloseethern erstrecken sich über weite Bereiche. Es gibt Anwendungen sowohl in der Pharmazie als auch in der Lebensmittelindustrie. Die Produkte werden ebenfalls in Kosmetika sowie Waschmittel verwendet und kommen darüber hinaus in Baustoffen und bei der Erdölförderung zum Einsatz.¹ Ausgewählte Celluloseether und deren Anwendungen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1 Ausgewählte Celluloseether und deren Anwendungen.³⁷

Celluloseether	Substituent	Anwendung
Carboxymethylcellulose	-O-CH ₂ -COONa	Waschmittelzusatz, Bindemittel, Schutzkolloid, Bohrhilfsmittel
Methylcellulose	-O-CH ₃	Kleber, Dispergier- und Flockungsmittel
Hydroxyethylcellulose	-O-CH ₂ CH ₂ -OH	Bindemittel, Verdicker, Stützmaterial
Hydroxypropylcellulose	-O-CH ₂ CH ₂ CH ₂ -OH	Stabilisator, Bindemittel

2.3 Cellulosesulfate

In der Einleitung wurden bereits die besonderen biologischen Aktivitäten in der Natur vorkommender Polysaccharidsulfate wie z.B. Heparin oder Agar(-Agar) erwähnt.³⁸⁻⁴¹ Heparin besteht im Wesentlichen aus *D*-Glucosamin und *D*-Glucuronsäure (Abbildung 4).

Die Gewinnung dieses Biopolymers ist recht aufwendig, da es an Proteine gebunden in Leber, Lunge und Milz vorkommt und aus den Mastzellen tierischer Organe isoliert werden muss. Aufgrund der gerinnungshemmenden Eigenschaften wird Heparin in der Medizin zur Therapie und Prophylaxe bei thromboembolischen Erkrankungen verwendet.⁴²

Agar[Agar] kommt in den Zellwänden von Rotalgen vor. Die wesentlichen Bestandteile sind Agarose und Agaropektin. Bei beiden Verbindungen handelt es sich um lineare Polysaccharide aus *D*-Galactose und 3,6-Anhydro-L-Galactose, wobei das Agaropektin an jeder 10. *D*-Galactose Einheit an Position C-6 eine Sulfatgruppe enthält (Abbildung 4).⁴³ Aufgrund der guten Quellfähigkeit wird das Heteropolysaccharid überwiegend in der Lebensmittelindustrie genutzt. Für kosmetische und medizinische Produkte z. B. als Tablettensprengmittel oder für die Herstellung fettfreier entzündungshemmender Salben wird Agar[Agar] ebenfalls verwendet. Bekannt ist auch der Einsatz in der Biotechnologie als Matrix zur Immobilisierung von Substanzen.⁴⁴ Die Summe ihrer Eigenschaften aus guter Wasserlöslichkeit sowie medizinisch-therapeutischer Eigenschaften wie z. B. die antivirale, antimikrobielle oder blutgerinnungshemmende Wirkung machen sulfatierte Biopolymere zu erstrebenswerten Produkten.^{7,9,10,45,46}

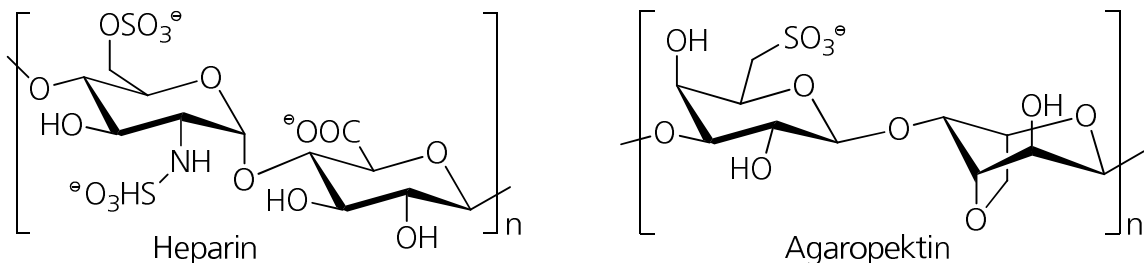


Abbildung 4 Schematische Darstellung der strukturellen Einheiten von Heparin und Agaropektin.

Die Synthese von Cellulosesulfaten erfolgt im Allgemeinen durch eine Veresterung der Hydroxylgruppen der Cellulose mit Säuren (z. B. Schwefelsäure, Chlorsulfonsäure) oder Schwefeltrioxid-Komplexen. Dabei wird zunächst die Entstehung eines aciden Halbesters beobachtet, welcher abschließend in ein neutrales Natriumsalz überführt werden muss. Dieser Schritt ist bei der Synthese von entscheidender Bedeutung, da der Halbester durch die acide OSO_3H -Gruppe stark hydrolyseempfindlich ist und einen Kettenabbau des Polymers zur Folge hat.⁷ Bereits ab einem Substitutionsgrad von 0.2 bzw. 0.3 werden, in Abhängigkeit vom Polymerisationsgrad des Derivats sowie der Verteilung der Sulfatgruppen entlang der Polymerkette, wasserlösliche Cellulosesulfate erhalten.⁷

Durch Variation der Reaktionsbedingungen, wie Sulfatierungsmittel, Reaktionsmedium, Reaktionszeit und -temperatur sowie des Molverhältnisses zur Glucoseeinheit kann ein DS zwischen 0 und 3 erreicht werden. Die Regioselektivität innerhalb der AGU kann durch die Reaktionsführung, den Einsatz von sterisch anspruchsvollen Reagenzien oder Ausnutzung der unterschiedlichen Reaktivität von primären und sekundären OH-Gruppen gesteuert werden.⁷ Die Problematik bei der Herstellung von Cellulosesulfaten bezieht sich auf den starken Polymerkettenabbau, welcher durch den Einsatz von aciden Sulfatierungsmitteln begünstigt wird.

Bei der Sulfatierung wird grundsätzlich zwischen heterogener, quasi-homogener und homogener Umsetzung des Ausgangstoffes zum Produkt unterschieden. Als heterogen werden solche Reaktionsführungen bezeichnet, bei denen im Reaktionsmedium eine direkte Umsetzung von Cellulose mit einem geeigneten Sulfatierungsmittel erfolgt. Ein Beispiel hierfür ist die Reaktion von unmodifizierter Cellulose mit Schwefelsäure in Isopropylalkohol, wobei die OH-Gruppen des Ausgangspolymers sulfatiert werden.^{12,14}

Bei der Durchführung solcher heterogener Synthesen gehen einige Nachteile einher. Zum einen verlaufen solche Reaktionen exotherm wodurch ein Abbau der Polymerkette nur schwer kontrolliert werden kann. Dadurch weisen die Produkte sowohl eine geringe Lösungsviskosität als auch eine breite Molmassenverteilung auf. Zugleich erfolgt bei heterogenen Reaktionen eine ungleichmäßige Verteilung der Substituenten sowohl zwischen als auch entlang der Polymerketten. Daraus resultiert eine begrenzte Wasserlöslichkeit der hergestellten Produkte.

Die Acetosulfatierung mit Essigsäureanhydrid/Chlorsulfonsäure in *N,N*-Dimethylformamid ist ein Beispiel für eine quasi-homogene Synthese.¹⁵ Während dieser Art von Reaktion wird die positionsabhängige Reaktivität der primären und sekundären Hydroxylgruppen der Cellulose ausgenutzt. Dabei wird eine allmähliche Auflösung des entstehenden Celluloseacetatsulfat im Lösungsmittel beobachtet. Nach erfolgter Fällung des Produkts können die Acetylgruppen alkalisch abgespalten werden, wobei das angestrebte Cellulosesulfat erhalten wird.

Die Synthese eines Cellulosesulfates in einer homogenen Reaktion wurde von SCHWEIGER publiziert.¹⁶ Bei dieser Reaktionsweise wurde Cellulosenitrit als reaktives Intermediat für die Herstellung von Cellulosesulfaten verwendet. Trimethylsilylcellulose wurde ebenfalls als eine reaktive Zwischenstufe solcher Synthesen erforscht.¹⁸ Durch das Auflösen von mikrokristalliner Cellulose in ionischen Flüssigkeiten (IL) erfolgt die Sulfatierung ebenfalls durch eine homogene Umsetzung. Dabei wird der Ausgangsstoff in

ionischen Flüssigkeiten unter Zugabe von *N,N*-Dimethylformamid als Co-Solvent gelöst und mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex sulfatiert.¹⁹

Die Herstellung von Cellulosesulfaten aus Cellulosederivaten wurde zuerst von WAGENKNECHT beschrieben.²⁰

Die freien OH-Gruppen eines im organischen Lösungsmittel gelösten hochsubstituierten Celluloseacetates wurden sulfatiert, wobei die verbleibenden Acetatgruppen anschließend abgespalten werden mussten.

Die Regioselektivität der Produkte wird nicht in jedem der oben beschriebenen Synthesewege kontrolliert, hat jedoch entscheidenden Einfluss auf die resultierenden Eigenschaften der Cellulosesulfate. Die erhaltenen Cellulosederivate sind Halbeste. Diese zeichnen sich, primär aufgrund des durch die Veresterung erzwungenen salzartigen Charakters, in Abhängigkeit vom erzielten Substitutionsgrad durch eine gute bis sehr gute Wasserlöslichkeit aus.^{8,12} Für eine gute Wasserlöslichkeit ist aber auch eine gleichmäßige Verteilung der Substituenten entlang der Kette entscheidend.^{47,48} Dieser Faktor wird wiederum durch die Art der Reaktionsführung beeinflusst. Es ist durchaus möglich, dass bei ungleich (homogen, bzw. heterogen) synthetisierten Cellulosesulfaten mit identischem DS und DP ein Unterschied in der Wasserlöslichkeit beobachtet wird, welche auf die Reaktionsführung zurückzuführen ist.

Auch die biologischen Aktivitäten der Cellulosederivate hängen mit der im Produkt durch unterschiedliche Synthesen erzielten Regioselektivität zusammen. C-2,3-substituierte Cellulosesulfate, die sich durch heparinoide Eigenschaften auszeichnen^{10,49} werden beispielsweise, ausgehend von kommerziellen Celluloseacetaten, durch Deacetylierung und anschließende Sulfatierung gebildet (Abbildung 5). C-6-substituierte Cellulosesulfate, mit besonders gutem Kapselungsverhalten,⁵⁰ können durch simultane Acetylierung und Sulfatierung (Acetosulfatierung) von Cellulose und einer anschließenden Deacetylierung mit Natronlauge erhalten werden (Abbildung 6).

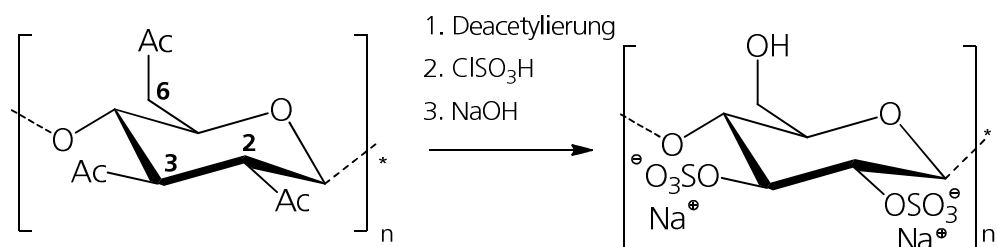


Abbildung 5 Schematische Darstellung der Synthese von C-2,3 substituierten Cellulosesulfaten.¹²

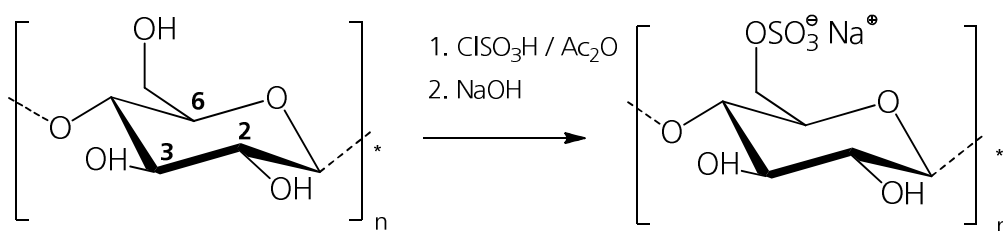


Abbildung 6 Schematische Darstellung der Synthese von C-6 substituierten Cellulosesulfaten.¹²

Wie bereits erwähnt, ist die Wechselwirkung von Cellulosesulfaten mit niedrig oder hoch molekularen kationischen Polyelektrolyten eine sehr wichtige und anwendungsbezogene Eigenschaft. Der anionische, polyelektrolytische Charakter des sulfatierten Polymers ermöglicht in Gegenwart von kationischen Polymer-Lösungen, wie z.B. polyDADMAC eine Komplexierungsreaktion der beiden Komponenten. Beim Eintropfen einer Lösung des Cellulosesulfates in die polyDADMAC-Lösung entsteht eine kugelförmige semipermeable Symplexmembraan, welche einen nichtkomplexierenden, flüssigen Kern umschließt. Das enorme Potential der kapselbildenden Eigenschaft von Cellulosesulfat und die sich daraus ergebenden Einsatzmöglichkeiten untersuchte bereits 1985 DAUTZENBERG.^{9,21,22,51,52}

Für medizinische Anwendungen müssen die verwendeten Materialien bestimmte Anforderungen erfüllen. Biokompatibilität, aber auch die Sterilisierbarkeit und eine Langzeitstabilität bei gleichzeitig hoher mechanischer Stabilität sind die Grundvoraussetzungen. Cellulosesulfate erfüllen zum einen die Bedingungen für Anwendungen im medizinischen Bereich, und die Beschaffenheit von Symplexxapseln ermöglicht zum anderem die Verkapselung von Substanzen, Zellen, Proteinen, Enzymen oder anderen biologischen Materialien. Die Verkapselungen erfolgen unter physiologischen Bedingungen, wobei die biologischen Aktivitäten der Materialien nicht beeinträchtigt werden.⁵³ Solche Kapseln finden Anwendung zur Immobilisierung von Enzymen, Zellen oder Mikroorganismen und können z. B. zur Bekämpfung von Tumorzellen eingesetzt werden. Klinische Studien mit Cellulosesulfat/polyDADMAC-Polyelektrolytkomplexen verkapselter Wirkstoffe zeigen eine deutlich höhere Wirksamkeit als herkömmliche Chemoterapeutika.^{53,54}

2.4 ¹³C-NMR-Spektroskopie an Cellulosederivaten

Bei der Synthese von Cellulosesulfaten hat die Regioselektivität der Sulfatgruppen innerhalb der AGU entscheidenden Einfluss auf die resultierenden Eigenschaften der Produkte. Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, unterscheiden sich C-2, C-3-sulfatierte Cellulosen von C-6-sulfatierten Derivaten nicht nur bezüglich des Löseverhaltens in Wasser,^{47,48} sondern auch in ihrer biologischen Aktivität.^{10,49,50} Die gezielte Herstellung regioselektiv substituierter Produkte kann durch entsprechende Reaktionsführung gesteuert werden.^{12,18}

Mittels ¹³C-NMR-spektroskopischer Messungen können die strukturellen Veränderungen nach einer Derivatisierung im Cellulosemolekül untersucht werden. Generell ist es möglich sowohl den Gesamt-DS als auch die Verteilung der Substituenten innerhalb der AGU zu bestimmen. Für einige Cellulosesulfate konnten die partiellen Substitutionsgrade direkt durch ¹³C-NMR Untersuchungen ermittelt werden.⁵⁵⁻⁵⁷

Die Spektroskopie von Polymerproben wird durch eine hohe Viskosität der Proben erschwert. Infolgedessen kommen einerseits mäßige Signal/Rausch-Verhältnisse sowie Signalüberlagerungen zustande, wodurch Aussagen bezüglich der Regioselektivität erschwert werden. Bei Polysaccharidderivaten kann die Analytik dieser Stoffe durch Zuhilfenahme experimenteller Techniken vereinfacht werden. Mittels unterschiedlicher Abbaumechanismen können die Polymere in ihre Monomerbausteine aufgespalten werden.

Im Gegensatz zu anderen Cellulosederivaten, wie z. B. den Carboxymethylcellulosen oder Hydroxypropylcellulosen, kann bei den Cellulosesulfaten kein säurehydrolytischer Abbau durchgeführt werden, da die Sulfatgruppen ebenfalls mit abgespalten werden würden. Der enzymatische Abbau des Polymers mit Cellulasen wurde bereits in einigen Arbeiten beschrieben und stellt bislang die Methode der Wahl dar.⁵⁸⁻⁶³ Jedoch war die Durchführung solcher präparativer Maßnahmen nicht Gegenstand der Arbeit, sodass davon abgesehen wurde.

Zur besseren Übersicht und zur Unterscheidung zwischen den DS-Werten der Hydroxypropylcellulose und den DS-Werten der sulfatierten Produkte HPCS, werden die Substitutionsgrade der Sulfatgruppen der HPCS als DS_{Sul} bezeichnet.

2.5 FT-RAMAN-Spektroskopie an Cellulosederivaten

Die strukturelle Charakterisierung von Cellulose und Cellulosederivaten mittels FT-RAMAN-Spektroskopie wurde bereits Mitte der 1970'er Jahre von ATALLA durchgeführt.^{64,65}

Grundlegend konnte sowohl die Konformation des Moleküls, als auch die Existenz von Wasserstoffbrückenbindungen in der Cellulose nachgewiesen werden. SCHENZEL *et al.* war es mithilfe der RAMAN -Spektroskopie möglich, mikrokristalline Cellulose hinsichtlich der kristallinen und amorphen Bereiche zu untersuchen und den Kristallinitätsgrad des Biopolymers zu bestimmen.⁶⁶ Diese schwingungsspektroskopische Methode etablierte sich nicht nur für die Charakterisierung von Cellulose, sondern auch von Cellulosederivaten und anderen Polysacchariden.⁶⁷⁻⁷⁰ Mittels RAMAN-Spektroskopie können neben funktionalisierter Cellulose auch Polymerkomposite untersucht werden. So war es KOZANECKI *et al.* möglich, die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen zwischen synthetischen Polymeren und einem

Cellulosederivat in 2-Hydroxypropylcellulose-Polyacrylsäure zu detektieren.⁷¹ HALAMUS *et al.* untersuchten RAMAN-spektroskopisch Nanokomposite aus HPC-Titan-Hybriden.⁷² Erst kürzlich wurden Nanofasern, bestehend aus Celluloseacetat und Graphen, mittels RAMAN-Spektroskopie charakterisiert.⁷³ Die Analysen und Auswertungen hatten dabei allesamt einen qualitativen Charakter. Gleichwohl kann die Messmethode quantitativ angewandt werden. Dabei steht die Bestimmung des Substitutionsgrades von Derivaten im Vordergrund. So konnte beispielhaft für niedrig substituierte Stärkeacetate der Acetylierungsgrad ermittelt werden.⁷⁴ Sowohl FISCHER *et al.*⁷⁰ als auch ZHANG *et al.*⁷⁵ führten solche Messungen an acetylierten Cellulosen durch. Der Substitutionsgrad von Cellulosulfaten konnte ebenfalls in einer Arbeit von ZHANG *et al.* quantifiziert werden.⁷⁶ Die quantitative Erfassung von Substituenten ist dann möglich, wenn die im RAMAN-Spektrum neu dazukommenden Banden nicht nur im Schwingungsbereich des Cellulosegrundgerüsts liegen und ein proportionaler Anstieg der Bandenintensität mit zunehmendem Substitutionsgrad beobachtet wird.⁷⁷

Im Rahmen dieser Arbeit wurden RAMAN-Spektren der synthetisierten Celluloseethersulfate aufgenommen und sowohl qualitativ als auch quantitativ ausgewertet.

2.6 STAUDINGER-Index und MARK-HOUWINK-Parameter

Die Struktur eines sich in Lösung befindenden Moleküls wird einerseits durch die Wechselwirkung mit den Lösungsmittelmolekülen und andererseits durch intramolekulare Wechselwirkungen bestimmt. Mithilfe der Viskosimetrie können die Strukturparameter eines gelösten Polymers bestimmt werden.

Polymere sind polymolekular und haben oft kein einheitliches Molekulargewicht. In Lösungen liegen sie als solvatisierte Knäule vor, wodurch Raumstrukturen entstehen, deren Hohlräume mit Flüssigkeit gefüllt sind. Solche Knäule können, in Abhängigkeit von der Art des Lösungsmittels und der Molmasse, einen 10 - 100 nm großen Durchmesser besitzen.⁷⁸ Gemäß dem EINSTEIN'schen Viskositätsgesetz wird die Viskosität eines Lösungsmittels durch die Anwesenheit von solchen geknäulten Molekülen erhöht.⁷⁹ Die Viskosität ist ein Parameter für die Zähigkeit von Flüssigkeiten bzw. für den inneren Flüssigkeitswiderstand gegen das Fließen.

Definitionsgemäß ist es der Reibungswiderstand, den eine Flüssigkeit einer Deformation durch eine Druck- oder Schubspannung entgegensetzt.⁸⁰ Als Grundlage für Viskositätsmessungen gilt das NEWTON'sche Reibungsgesetz. Demnach ist das Geschwindigkeitsgefälle D senkrecht zur Strömungsrichtung und die Schubspannung τ mit der dynamischen Viskosität η verknüpft:

$$\tau = \eta \cdot D \quad (1)$$

Der Quotient aus dynamischer Viskosität η und der Dichte ρ einer Flüssigkeit wird als kinematische Viskosität ν bezeichnet und besitzt die Einheit [mm²/s].

$$\nu = \frac{\eta}{\rho} \quad (2)$$

Die Erhöhung der Viskosität eines Lösungsmittels (η_s) durch den darin gelösten Stoff (η_p) wird durch die spezifische Viskosität η_{sp} berücksichtigt:

$$\eta_{sp} = \frac{\eta_p - \eta_s}{\eta_s} \quad (3)$$

In Abhängigkeit von der Viskosität der Lösung werden Viskositätsmessungen entweder mit einem Kapillar- oder einem Rotationsviskosimeter durchgeführt. Alle in dieser Arbeit synthetisierten Proben konnten mit einem Ubbelohde-Kapillarviskosimeter vermessen werden. Während der Messung wird ein Flüssigkeitsvolumen V der Proben-Lösung mit konstantem Druck Δp durch die Viskosimeterkapillare (r - Radius, l - Länge) gedrückt und die Durchlaufzeit t der Flüssigkeit ermittelt. Da die Größen V , r , und l für ein gegebenes Viskosimeter konstant sind, werden sie als Kapillarkonstante K angegeben.⁸⁰ Daraus ergibt sich für die dynamische Viskosität einer Lösung:

$$\eta = K \cdot \Delta p \cdot t \quad (4)$$

Die Viskosität einer Lösung ist zum einen von der Größe und Form des Makromoleküls, und zum anderen von der Wechselwirkung mit dem Lösemittel abhängig. Generell besitzen Proben mit einer höheren Molmasse eine höhere Viskosität, wenngleich die Form und das hydrodynamische Volumen des Polymerknäuels im Lösungsmittel ausschlaggebend sind. Zur Charakterisierung von Polymer-Lösungen bzw. zur Beschreibung der Lösungsmittelgüte wird der STAUDINGER-Index $[\eta]$ ermittelt, welcher die Grenzviskosität einer Polymer-Lösung bei unendlicher Verdünnung formuliert:

$$[\eta] = \lim_{c \rightarrow 0} \frac{\eta_{sp}}{c} \quad (5)$$

Der STAUDINGER-Index ist für das jeweilige Polymer-Lösungsmittel-System eine charakteristische Konstante. Durch Messungen an Cellulose und Cellulosederivaten entdeckte STAUDINGER empirisch eine Beziehung zwischen der Grenzviskosität und der Molmasse eines Polymers, welche im Endeffekt als MARK-HOUWINK-Gleichung zusammengefasst wird:

$$[\eta] = K \cdot \bar{M}_\eta^\alpha \quad (6)$$

Dabei ist K eine lösungsmittelspezifische Konstante. Der Exponent α wird einerseits durch die Art des Lösemittels und die Struktur des solvatisierten Polymers, als auch durch die Temperatur beeinflusst. Die Werte für α liegen für verschieden Systeme in der Regel zwischen 0.5 und 1.2, je nachdem, ob es sich um

ein durchspültes ($\alpha = 1$), teilweise durchspültes ($\alpha = 0.5$) oder undurchspültes ($\alpha = 0$) Knäuel handelt. Für Polyelektrolyten können auch größere Werte von $\alpha \sim 2$ vorkommen.⁷⁸

Mit Hilfe des STAUDINGER-Index und bei Kenntnis der MARK-HOUWINK-Konstanten können die Molmassen und somit der mittlere Polymerisationsgrad der gelösten Polymerprobe ermittelt werden. Die Bestimmung der Konstanten erfolgt durch Grenzviskositätsmessungen von Polymerproben bestimmter Konzentration und bekannter Molmassen.⁸¹ Die graphische Auftragung der logarithmierten Werte von Grenzviskositätszahl und Molmasse liefern die gesuchten Konstanten für K und α :

$$\lg[\eta] = \lg K + \alpha \cdot \lg M \quad (7)$$

Für viele technisch relevante Polymer-Lösungsmittel-Systeme wurden die MARK-HOUWINK-Konstanten bestimmt.^{82,83} Für Cellulosesulfate ist der Sachverhalt etwas komplizierter, denn durch die unterschiedlichen möglichen DS-Werten der Produkte gelten für solche Modifikation andere Konstanten. ANGER *et al.* konnten für Cellulosesulfate im DS-Bereich von 0.2 bis 0.43 die MARK-HOUWINK-Konstanten bestimmen.⁸⁴ Dabei wurden als $\alpha = 0.94$ und $K = 1.365 \cdot 10^{-2}$ ermittelt. Der Wert für den Exponenten α konnte durch die eingeschränkte Flexibilität der Polymerkette, wie sie bei diesen Derivaten auftritt, begründet werden. Die ermittelten Konstanten können folglich zur Molmassenbestimmung von Cellulosesulfaten im erwähnten DS-Bereich und einem speziellen Temperaturbereich verwendet werden. Für Derivate mit anderen DS-Werten sind MARK-HOUWINK-Konstanten bislang nicht ermittelt worden.

2.7 Trübungsmessungen

Die Güte des Lösungszustandes eines gelösten Polymers kann anhand optischer Messmethoden beurteilt werden. Eine sehr schnelle und aussagekräftige Methode ist die Trübungsmessung, welche beispielsweise zur Abwassercharakterisierung verwendet wird. Für wasserlösliche Polymere werden solche Messungen zur Bestimmung der Löslichkeit herangezogen.

In einer Flüssigkeit führen suspendierte Partikel zu einer Streuung des einfallenden Lichts. Dadurch kommt es zur Verringerung der Lichtdurchlässigkeit der Probe, welche letztendlich trüb erscheint. Die Messwerte werden je nach Messanordnung als Transmission in Prozent T [%] oder als NTU (Nephelometric Turbidity Unit) angegeben (Abbildung 7).

Für die Messungen gilt, dass beim Auftreffen eines Lichtstrahls auf sich in Lösung befindenden Partikel ein Teil des Lichts mit unterschiedlicher Intensität in alle Richtungen gestreut wird. Falls das Licht auf kein Teilchen trifft, findet keine Streuung statt und der Lichtstrahl wird durchgelassen.

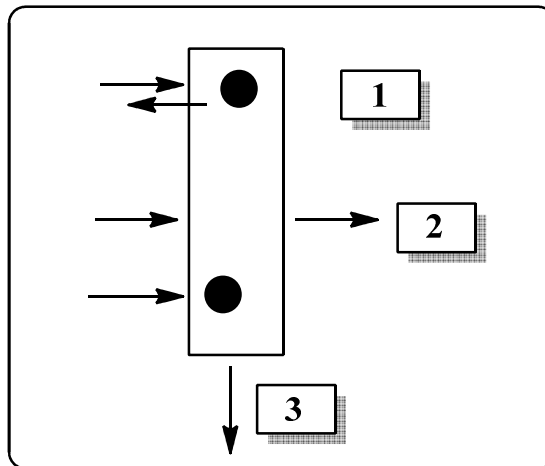


Abbildung 7 Mögliche Messanordnungen bei der Trübungsmessung.⁸⁵
 (2) Bestimmung der Lichtintensität beim ungehinderten Passieren der Probe; T [%].
 (1) (3) Bestimmung der Lichtintensität nach Streuung an ungelösten Partikeln; NTU.

Die Messung von stark trüben Flüssigkeiten erfolgt nach dem Transmissionsverfahren (2). Mit zunehmender Trübung treten bei solchen Proben zwischen den Partikeln Streulicht- und Schatteneffekte auf. Die Abnahme der Lichtintensität gibt in solchen Fällen ein genaueres Resultat für die Trübung.

Bei niedrigen Trübungswerten wird in der Regel die nephelometrische Messung angewandt (1 bzw. 3). In solchen Lösungen befinden sich recht wenige Partikel in der Probe, wobei jedes vom einfallenden Licht getroffen wird, wodurch die Streustrahlung ungehindert vom Detektor erfasst werden kann.⁸⁵

Der internationale Trübungsstandard ist die Chemikalie Formazin, die in Wasser unterschiedlich große Partikel bildet. Tabelle 2 zeigt die typischen Werte für die Trübungen von unterschiedlichen Flüssigkeiten.

Tabelle 2 Typische Werte der Nephelometric Turbidity Units (NTU) für Trübungen ausgesuchter Flüssigkeiten.⁸⁶

Flüssigkeit	NTU
Trinkwasser	0.01 – 0.5
Abwasser (ungeklärt)	70 - 2000
Formazin	4000
Milch	50000

In dieser Arbeit werden zur Charakterisierung der Wasserlöslichkeit der synthetisierten Celluloseethersulfate Trübungsmessungen durchgeführt und die Messwerte in NTU angegeben.

2.8 Polyelektrolytkomplexe aus sulfatierten Polysacchariden

Sulfatierte Polysaccharide zeichnen sich durch einen polyelektrolytischen Charakter aus.²¹ In Gegenwart polarer Lösungsmittel, wie beispielsweise Wasser, dissoziieren sie aufgrund der ionisierbaren Sulfatgruppen in geladene Polymerketten. Die polyelektrolytischen Eigenschaften sulfatierter Polymere können vielseitig genutzt werden. So ist mit Polyelektrolyten die Überführung von hydrophoben Substanzen in ein kolloidales System möglich, wodurch Anwendungen als Dispersions- und Flockungsmittel in verschiedenen Bereichen realisierbar sind.⁸² Im Tissue Engineering wird oftmals die Fähigkeit ionischer Verbindungen zur Bildung von Polyelektrolytkomplexen genutzt. Polyelektrolytkomplexreaktionen entstehen durch elektrostatische Wechselwirkungen zwischen entgegengesetzt geladenen Polyelektrolyten. Wie stabil Polyelektrolytkomplexe werden, hängt von dem Einsatz starker bzw. schwacher Polyelektrolyten ab. Starke Polyelektrolyte weisen eine pH-Wert-unabhängige Ladungsdichte auf und bilden unlösliche stöchiometrische Komplexe im Verhältnis 1:1. Als schwache Polyelektrolyte werden solche bezeichnet, dessen Ladungsdichte eine Abhängigkeit vom pH-Wert aufweist und die Komplexbildung dadurch beeinflusst werden kann. Zu den starken Polyelektrolyten zählen Polykationen mit quaternären Ammoniumgruppen wie polyDADMAC, oder Polyanionen mit Sulfatgruppen, z.B. Polyvinylsulfonate.

2.8.1 Membranen/Filme aus Polyelektrolytkomplexen

Nach dem Prinzip einer Komplexbildung zwischen entgegengesetzt geladenen Molekülen kommt es an der Grenzfläche der eingesetzten Polyelektrolyt-Lösungen zu Ausbildung einer unlöslichen Membran. Daraus resultierende Anwendung wurde u. a. von PHILIPP⁸⁷ und KUDELA⁸⁸ beschrieben. Dabei standen Membranen aus Natriumcellulosesulfat/polyDADMAC im Fokus der Untersuchungen. Solche Membranen aus Polyelektrolytkomplexen eignen sich durch die unterschiedliche Permeabilität gegenüber verschiedenen Substanzen beispielsweise zur Filtration von Abwasser.⁸⁷ Die Entwässerung organischer Lösungsmittel mittels Pervaporation kann durch solche Membranen ebenfalls bewerkstelligt werden.^{89,90} Neben NaCS kann auch Sulfoethylcellulose als anionische Komponente für die Bildung einer solchen Membran eingesetzt werden. KNOP *et al.* untersuchen ein Membransystem aus Sulfoethylcellulose/polyDADMAC auf die potentielle Anwendung zur Trennung von Wasser/Alkohol-Gemischen.⁹¹

Ein auf dem Prinzip der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen entgegengesetzt geladenen Komponenten basierender Aufbau von Multischichten wurde von DECHER *et al.* eingeführt.^{92,93} Durch einen schichtweisen Aufbau von molekularen Einheiten lassen sich organisierte Filme definierter Schichtdicke im Nanometerbereich herstellen.⁹⁴ Der Einsatz verschiedener Moleküle mit unterschiedlichen Strukturen und Eigenschaften beim Schichtaufbau führt zu maßgeschneiderten Systemen mit spezifischen chemischen, physikalischen und mechanischen Eigenschaften, wodurch ein wissenschaftliches und technologisches Interesse an ultradünnen organisierten Filmen geweckt wurde.

In der LbL-Technologie (Layer-by-Layer) kann die elektrostatische Anziehung von Polyelektrolyten an Oberflächen ausgenutzt werden. Dabei erfährt die Substratoberfläche nach jeder einzelnen Adsorptionsschicht eine Ladungsinversion, wodurch eine Auftragung der darauffolgenden Schicht ermöglicht wird (Abbildung 8). Dieses Verfahren wird als elektrostatische Selbstorganisation (ESA-electrostatic self-assembly) bezeichnet.

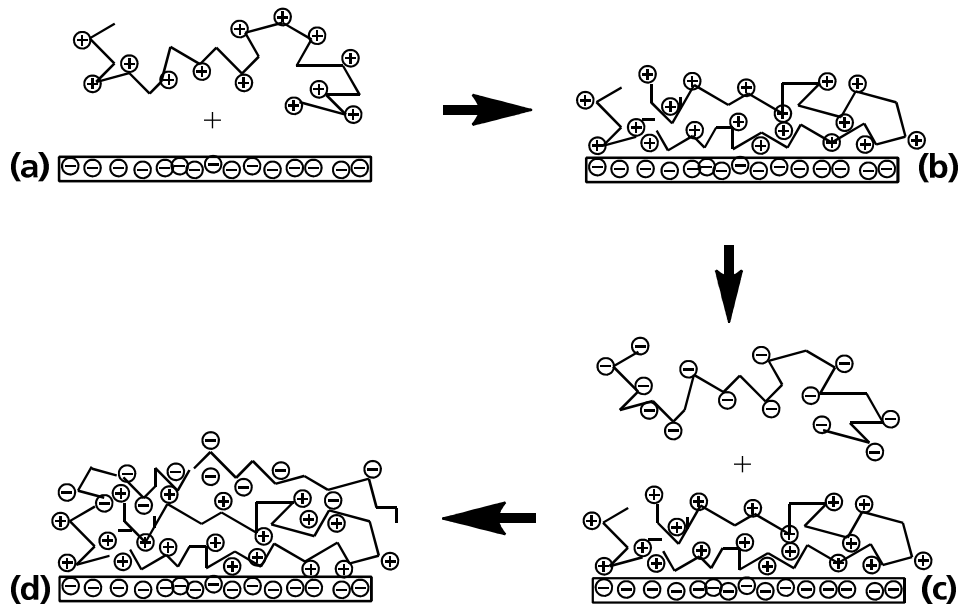


Abbildung 8 Schicht-für-Schicht Aufbau entgegengesetzt geladener Polyelektrolyten durch ESA (electrostatic self-assembly).⁹⁵

Derartige Schichten aus Polyelektrolyten können auf Oberflächen und verschiedenen Templaten, wie beispielsweise kolloidale Partikel, aufgetragen werden. Dabei wird die Beschaffenheit der Multischichten sowohl durch die Ladungsdichte der Polyelektrolyte als auch die Ionenstärke der Polyelektrolyt-Lösung beeinflusst.⁹⁶ Durch entsprechende Aufarbeitungsschritte werden die Template aus den Schichten ausgelöst, wobei nunmehr leere Polyelektrolythüllen (Hohlkapseln) erhalten werden. Auf diese Weise hergestellte Kapseln eignen sich u. a. zur Verkapselung von Wirkstoffen.^{97,98} Aber auch andere Anwendungen sind denkbar, da es möglich ist zusätzliche Komponenten (Proteine, Enzyme) in die Multischichten einzubauen.⁹⁹

In einer erst kürzlich erschienenen Veröffentlichung von SHAMOUN wurde eine weitere mögliche Anwendung von Polyelektrolytkomplexen dargestellt.¹⁰⁰ Mittels Extrusion konnten aus den ionischen Komponenten Polystyrolsulfonat und polyDADMAC kompakte Polyelektrolytkomplexe in Form von Stäben und Bändern hergestellt werden. Durch die Zugabe entsprechender Salze wurde eine Plastifizierbarkeit erreicht, was die Verarbeitung solcher Polyelektrolytkomplexe ohne den Zusatz von Weichmacher möglich macht.

2.8.2 Kapseln aus Polyelektrolytkomplexen

DAUTZENBERG *et al.* entwickelten auf der Basis gegensätzlich geladener Polyelektrolyte ein Verkapselungsverfahren.¹² Beschrieben wurde die Vernetzung zwischen einem anionischen Natriumcellulosesulfat und polyDADMAC als kationische Komponente. Durch das Eintropfen einer NaCS-Lösung in ein Fällbad aus polyDADMAC kommt es an der Phasengrenzfläche zur Bildung von Hohlkugeln. Es entstehen Kapseln, aufgebaut aus einer festen, semipermeablen Polysalzmembran als Kapselwand und einem flüssigen Kern. Ein derartiger Aufbau dieser Hohlkugeln kann dadurch erklärt werden, dass es zu einer Vernetzung der eingesetzten Polymere kommt, wobei diese von Außen nach Innen erfolgt. Demzufolge entsteht eine Membran nur solange, bis die Komponente im Inneren der Kapsel aufgebraucht ist.²¹ Die Stabilität der gebildeten Membran wird hierbei durch die chemischen Eigenschaften, wie beispielsweise vorhandene funktionelle Gruppen oder die Anzahl der Substituenten am Molekül bestimmt.¹⁰¹ Mögliche zu verkapselnde Materialien können in der anionischen Sulfat-Lösung suspendiert werden. Während der Verkapselung werden diese Stoffe durch die sich entstehende Membran eingeschlossen und bilden abschließend den Kapselkern. Auf diese Weise konnten bereits, mit diesen und ähnlichen Systemen, lebende Zellen und Mikroorganismen verkapselt werden.²¹⁻²⁵ Entscheidend für gezielte Anwendungen im medizinischen Bereich ist, dass mit diesem Verfahren die zu verkapselnden Materialien immobilisiert werden können wobei eine Beeinträchtigung ihrer biologischen Aktivitäten ausbleibt.

Basierend auf den Erkenntnissen von DAUTZENBERG, wurde der anwendungsbezogene Einsatz solcher Kapselsysteme bestehend NaCS und polyDADMAC in zahlreichen Arbeiten untersucht. So konnten HAISCH *et al.*, durch die Verwendung solcher Kapseln, die Immobilisierung von Knorpelgewebe im Tiermodell durchführen.²⁶ LÖHR *et al.* gelang die Verkapselung von Cytochrom P⁴⁵⁰ exprimierenden Zellen, welche in der Krebstherapie Anwendung finden sollten.²⁷ SALMONS *et al.* zeigten die Möglichkeit zur Verkapselung von lebenden menschlichen Zellen in Kapselsystemen die aus NaCS und polyDADMAC aufgebaut waren.²⁴ ZENG *et al.* nutzen die Beschaffenheit solcher Kapselsysteme für die Verkapselung und anschließende Kultivierung von Mikroalgen.¹⁰²

LUKAS *et al.* beschrieben ebenfalls die Entstehung solcher Polyelektrolytkapseln.¹⁰³ Als anionische Komponente wurde, wie bei DAUTZENBERG, eine NaCS-Lösung verwendet. Dabei erfolgten Experimente, die den Einfluss der Variation der kationischen Komponente untersuchen sollten. Demnach wurde neben polyDADMAC, auch Poly-(ethylenimin)-hydrochlorid für die Verkapselung verwendet. ROSE *et al.* zeigte die Herstellung von Hohlkugeln auf Basis eines anderen Sulfatderivates.¹⁰⁴ Dabei entstehen durch das Eintropfen einer wässrigen Lösung von Sulfoethylcellulose (Polyanion) in eine essigsäure Chitosan-Lösung (Polykation) ebenfalls Polyelektrolytkomplexe in Form von Kapseln.

2.9 Freisetzung verkapselter Substanzen

In zahlreichen Arbeiten wurde gezeigt, dass nicht nur eine Verkapselung von biologischem Material, Zellen oder Wirkstoffen, sondern auch deren anschließende Freisetzung am Wirkungs- bzw. Einsatzort entscheidend ist.^{24,50,105} Das verkapselte Material sollte von der umgebenden Membran zum einen vor äußeren Einflüssen geschützt werden und zum anderen bei Bedarf aus der Kapsel freigesetzt werden können. Die Freisetzung des Stoffs ist auf mehreren Wegen möglich. So kann beispielsweise entweder die hergestellte Kapsel eine begrenzte Stabilität aufweisen oder durch mechanische Einwirkung zerstört werden.^{106,107} Eine weitere Möglichkeit ist die Herstellung von Kapseln, deren Oberfläche eine gewisse Permeabilität aufweist, sodass das verkapselte Material durch entsprechend große Poren in der Kapselwand allmählich freigesetzt werden kann.^{97, 98, 101}

Bei der Freisetzung des Materials aus dem Kapselinneren spielen bestimmte physikalische Vorgänge eine entscheidende Rolle. So wird beispielsweise die Freisetzungsgeschwindigkeit eines verkapselten wasserlöslichen Farbstoffes durch Osmose gesteuert.⁹⁸ Aufgrund der unterschiedlichen Stoffkonzentration auf beiden Seiten der Kapselwand entsteht zwischen der gesättigten Farbstoff-Lösung im Kapselinneren und der umgebenden Lösung ein osmotischer Druck. Um diese Druckdifferenz auszugleichen findet eine beschleunigte Farbstofffreigabe statt.

Ein ebenfalls nicht zu vernachlässigender Prozess bei der Freisetzung ist die Diffusion. Die treibende Kraft für die Diffusion eines Stoffes aus der Kapsel ist der Konzentrationsgradient zwischen dem Inneren einer Kapsel und dem umgebendem Medium. Aufgrund der in der Kapselwand vorhandenen Porenstruktur werden verkapselte Stoffe nicht nur in eine Richtung transportiert. Vielmehr ist eine räumlich uneingeschränkte Beweglichkeit der Teilchen denkbar. Dabei wird die Diffusionsgeschwindigkeit des verkapselten Materials aus dem Inneren der Membran in die umgebende Lösung mit Hilfe des ersten Fick'schen Gesetzes beschrieben (Formel 8).

$$J = -D \frac{dc}{dx} \quad (8)$$

Dieses sagt aus, dass der Massentransport pro Zeiteinheit dem Querschnitt der Fläche und dem an dieser Stelle herrschenden Konzentrationsgradienten proportional ist.⁷⁹ Somit ist die Freisetzung des verkapselten Stoffes auch von der Beschaffenheit der Fläche und in diesem Fall der Kapselwand abhängig.

2.10 Fluoreszenzspektroskopie

Das Analysenprinzip in der Fluoreszenzspektroskopie basiert auf der Auswertung der Intensität von Emissionslicht. Durch die Absorption von Photonen einer bestimmten Wellenlänge resultiert im Molekül ein Übergang in energetische höhere Zustände.⁷⁹ Die Veranschaulichung der im Anschluss an die Lichtabsorption ablaufenden Prozesse wird schematisch im JABLONSKI-Diagramm dargestellt (Abbildung 9). Ein Molekül gelangt durch Photonenaufnahme vom elektronischen Grundzustand S_0 in einen elektronisch angeregten Zustand S_n . Dabei findet der Übergang eines Elektrons aus einem Orbital im Grundzustand in ein unbesetztes Orbital des S_n statt. Von da aus können strahlende und nichtstrahlende Übergänge in andere Zustände erfolgen. Innere Relaxation (IR) und innere Konversion (IC: internal conversion) sind nichtstrahlende Prozesse, bei denen durch Schwingungsrelaxation das Molekül aus dem S_n in den ersten elektronisch angeregten Zustand S_1 zurückkehrt. Wenn ein angeregtes Molekül aus dem S_1 -Zustand unter Beibehaltung der Multiplizität in den Grundzustand S_0 zurückkehrt, findet unter spontaner Emission eines Photons Fluoreszenz statt (Abbildung 9). Dieser Übergang wird als strahlend bezeichnet, wobei das emittierte Licht energieärmer als das Anregungslicht ist und dadurch energetisch bathochrom verschoben.⁷⁹

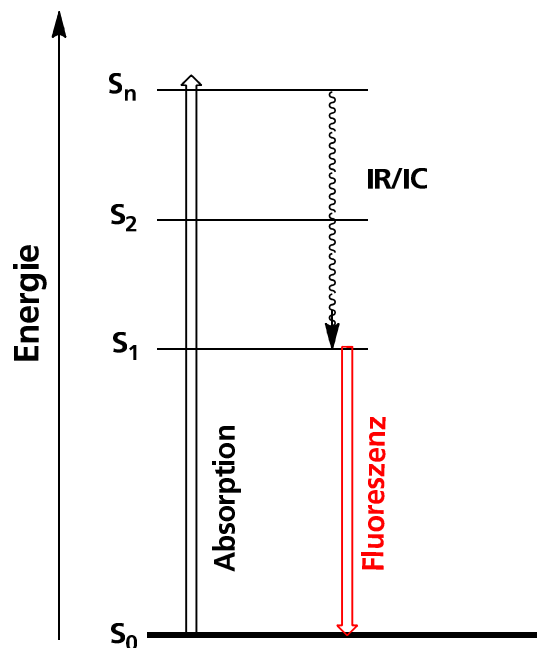


Abbildung 9 Vereinfachte Darstellung eines JABLONSKI-Diagramms.
 S_0 : elektronischer Grundzustand.
 S_1 , S_2 , S_n : elektronisch angeregte Zustände.
 IR: innere Relaxation, nichtstrahlender Prozesse.
 IC: innere Konversion, nichtstrahlende Prozesse.

Rhodamin B ist ein kationischer Farbstoff und gehört zu der Gruppe der Xanthen-Farbstoffe (Abbildung 10).¹⁰⁸ Der Farbstoff eignet sich sehr gut für Fluoreszenzmessungen, da er sich sowohl durch eine hohe

Quantenausbeute als auch geringe Neigung zur Photobleichung hervorhebt.¹⁰⁹ Für die vorgesehenen Messungen wurde dieser Fluoreszenzfarbstoff gewählt, da er eine gute Wasserlöslichkeit aufweist. Dadurch war es möglich diesen mit einer entsprechenden wässrigen Celluloseethersulfat-Lösung zu mischen und in einer Komplexierungsreaktion mit polyDADMAC zu verkapseln (siehe Kapitel 7.2.10).

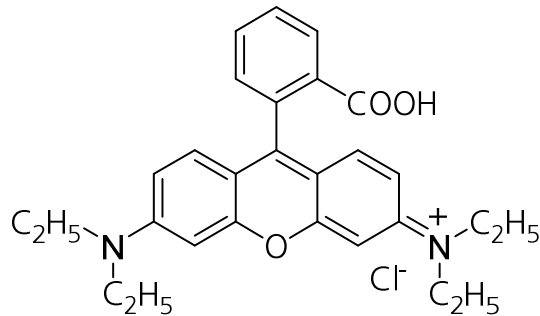


Abbildung 10 Strukturelle Darstellung des Fluoreszenzfarbstoffes Rhodamin B.

Die Fähigkeit der Polyelektrolytkapseln zur Verkapselung von Substanzen und deren anschließende Freisetzung wird in dieser Arbeit am Beispiel der Verkapselung vom Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin B dargestellt.

Durch die Verkapselung von Rhodamin B mit den in dieser Arbeit hergestellten Polyelektrolytkapseln soll einerseits die Fähigkeit solcher Celluloseethersulfate zur Bildung stabiler Kapseln gezeigt werden. Andererseits sollen durch die Fluoreszenzmessungen mögliche Zusammenhänge zwischen den Produkteigenschaften der sulfatierten Derivate und der Kapselbeschaffenheit der Kapselwand dargestellt werden. Auf diese Weise soll der Einfluss der molekularen Struktur der Celluloseethersulfate auf die resultierende Permeabilität der Kapseln geklärt werden.

2.11 Untersuchungen der Bioaktivität von Substanzen

Für mögliche medizinische Anwendungen steht die Frage der Biokompatibilität verwendeter Materialien an erster Stelle. Definitionsgemäß wird die Biokompatibilität als Verträglichkeit zwischen einem technischen und einem biologischen System bezeichnet, wobei der eingesetzte Stoff keinen schädigenden Einfluss auf das biologische System aufweisen darf.¹¹

Neu entwickelte Biomaterialien müssen, um schädigende Auswirkungen auf den Organismus auszuschließen, einer biologischen Prüfung unterzogen werden. Als Untersuchungsmethoden werden insbesondere *in vitro* Zell- und Gewebetests herangezogen.¹¹⁰ Für mögliche Anwendungen ist die Oberflächenbeschaffenheit der einzusetzenden Materialien von entscheidender Bedeutung, da an den Materialgrenzflächen unmittelbarer Kontakt mit den biologischen Objekten besteht.¹¹¹ Abhängig vom Verwendungszweck und Einsatzgebiet können einerseits zellfreundliche Substanzen bevorzugt werden, und in anderen Fällen biophobe, also zellabweisende Eigenschaften erwünscht sein.¹¹⁰ Zellexperimente mit Zellkulturen bilden einen Ausgangspunkt zur Bewertung von biologischen Reaktionen auf einer Materialoberfläche. Durch geeignete Tests können Änderungen in der Zellstruktur und den Zellfunktionen bestimmt werden. Für derartige Untersuchungen werden die Zellen entsprechend zur Anwendung des Werkstoffes ausgewählt. Adhärenente Zellen benötigen im Gegensatz zu Suspensionszellen Oberflächenkontakt, um überleben und proliferieren zu können.¹¹² Die Zelladhäsion hängt maßgeblich von den Oberflächen- bzw. Materialeigenschaften des Werkstoffes ab. Die chemische Zusammensetzung der Oberfläche sowie die Topographie und die Elastizität des Materials beeinflussen die Zell-Oberflächen-Wechselwirkung.

Die Thematik der Zellversuche an sulfatmodifizierten Oberflächen wurde bereits in einigen Arbeiten diskutiert. Beispielsweise untersuchten SOARES *et al.* das Zellverhalten auf selbstorganisierenden Monolagen funktionalisierter Alkanthiole, die SO₃H-Gruppen enthielten.¹¹³ Dabei konnte, in Zusammenhang mit den neu eingeführten Gruppen, ein signifikanter Einfluss auf die Zelladhäsion und Morphologie der untersuchten Stammzellen festgestellt werden. Über die Bioaktivität von Multischichten mit Cellulosesulfat berichteten AGGARWAL *et al.*¹¹⁴ Auf Trägern, welche in der Layer-by-Layer-Technik (LbL-Technik) aus Chitosan und einem durch Acetosulfatierung synthetisierten Cellulosesulfat (DS_{Sul} = 1.57) präpariert wurden, konnte ein positiver Effekt auf die Adhäsion und Proliferation von Myoblasten (Vorläuferzellen der Skelettmuskelfasern) festgestellt werden. Die Gruppe um ZHANG konnte einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Sulfatierung und der Fähigkeit des Polymers zur Bindung eines Fibroblastwachstumsfaktor feststellen.¹¹⁵

Basierend auf der potenziellen Bioaktivität von bestimmten Polymeren, finden gegenwärtig am Deutschen Krebsforschungszentrum (dkfz) in Heidelberg Forschungsarbeiten statt. So wird der Einsatz von resorbierbaren Substitutionsmaterialien im medizinischen Bereich zur Unterstützung des Knochenaufbaus z. B. nach Tumorerkrankungen untersucht.¹¹⁶ Für einen erfolgreichen Wiederaufbau des Knochengewebes ist die Fähigkeit des einzusetzenden Materials zur Angiogenese notwendig. Dabei versteht man unter Angiogenese die Bildung neuer Kapillaren aus bestehenden Gefäßen durch zelluläres Auswachsen.¹¹⁷ Die Angiogenese wird durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst. Damit es überhaupt zur Ausbildung neuer

Blutgefäße kommen kann, muss die Proliferation vaskulärer Endothelzellen (Zellen, welche die Gefäße des menschlichen Körpers von innen auskleiden) im Knochenersatzmaterial möglich sein.¹¹⁸ Zur Unterstützung der Angiogenese werden Wachstumsfaktoren wie z. B. VEGF (Vascular endothelial growth factor) an Heparin angebracht und in das Knochenaufbaumaterial eingebunden. Dabei übt der VEGF verschiedenste Effekte auf die Endothelzellen aus, was sowohl die Bildung als auch das Wachstum neuer Blutgefäße begünstigt. In Zellkultur bilden Endothelzellen in Anwesenheit von VEGF kapillarähnliche tubuläre Strukturen (tubing assay), die letztendlich aussprossen.¹¹⁹ Durch die Kopplung an Heparin wird eine zusätzliche Funktion mit eingebracht, da das Polymer die Knochenresorption durch Osteoklasten, sprich den Knochenaufbau fördert.¹²⁰

3. Synthesen der Celluloseethersulfate

3.1 Allgemeines

Als Ausgangsstoffe für die Sulfatierung wurden die in Abbildung 11 schematisch dargestellten kommerziell erhältlichen Celluloseether verwendet.

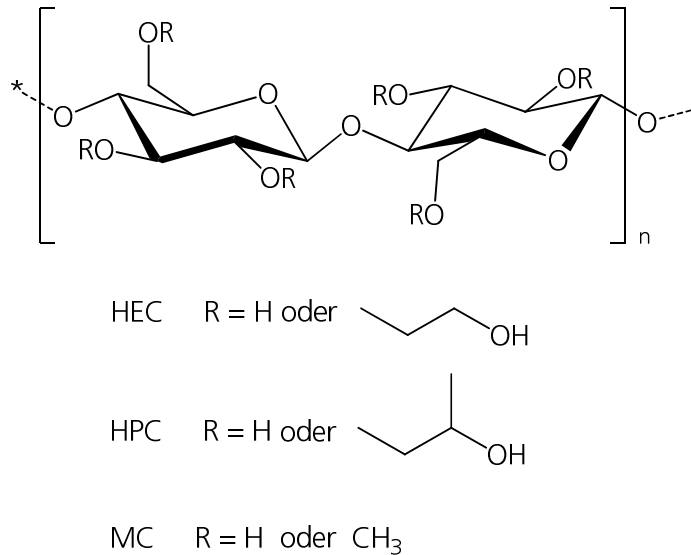


Abbildung 11 Schematische Darstellung der verwendeten Ausgangsstoffe.
HEC: Hydroxyethylcellulose. HPC: Hydroxypropylcellulose. MC: Methylcellulose.

Die Celluloseether wurden von der Firma Ashland bezogen und unterschieden sich in ihren molekularen Eigenschaften nicht nur hinsichtlich der Art der Substituenten in der AGU sondern auch bezüglich des molaren Substitutionsgrades (MS) sowie der Viskosität. Eine Auflistung dieser Eigenschaften ist in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3 Wichtige Kenngrößen der eingesetzten Ausgangsstoffe.
M_{AGU}: Molare Masse der Anhydroglucose-Einheit.
MS: molarer Substitutionsgrad gemäß Herstellerangaben.
v: kinematische Viskosität. **NTU** (Nephelometric Turbidity Units): Trübungswert.
*Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Ausgangsstoff	M _{AGU} [g/mol]	MS	v [mm ² /s]*	NTU*
Hydroxyethylcellulose (HEC I)	272	2.5	4558	1.6
Hydroxyethylcellulose (HEC II)	307	3.3	210	1.8
Hydroxypropylcellulose (HPC)	324	2.8	3071	1.9
Methylcellulose (MC)	191	\	102	1.9

Die Synthesen der Celluloseether zu Celluloseethersulfaten erfolgten unter Variation der Reaktionsparameter. Als Reagenzien kamen fünf unterschiedliche Sulfatierungsmittel zum Einsatz. Die verwendeten Sulfatierungsmittel wurden bezüglich ihrer Reaktivität gegenüber den Ausgangsstoffen untersucht. Dabei wurde in dieser Arbeit unter Reaktivität die Umsetzung des Sulfatierungsmittels mit dem jeweiligen Celluloseether zum Celluloseethersulfat beurteilt, wobei die Ergebnisse hinsichtlich der eingesetzten Menge an Reagenz und dem damit erzielten Sulfatierungsgrad bewertet wurden.

Neben den gängigen Sulfatierungsmitteln wie Chlorsulfonsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure wurde Komplexe der Schwefeltrioxid-Gruppe verwendet. Unter Normalbedingungen ist Schwefeltrioxid gasförmig, kann aber durch verschiedene Komplexpartner stabilisiert werden und somit den gezielten Einsatz in Synthesen ermöglichen. Die Reaktivität der SO_3 -Komplexe hängt stark von dem Komplexpartner der Schwefeltrioxid-Gruppe ab. In dieser Arbeit wurden der Schwefeltrioxid-Pyridin- sowie Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex verwendet. Für diese beiden Reagenzien ist die Reaktivität wie folgt zugeordnet: SO_3 -Pyridin > SO_3 -N(Me)₃.¹²¹ Für die anderen Reagenzien konnte in früheren Arbeiten festgestellt werden, dass Chlorsulfonsäure und Sulfaminsäure (bei höheren Temperaturen) in Bezug auf die Sulfatierung eine bessere Reaktivität aufweisen als Schwefelsäure.⁷

Weiterhin wurden die Reaktionen in drei unterschiedlichen Lösungsmitteln durchgeführt: *N,N*-Dimethylformamid (DMF), *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) und *N,N*-Dimethylsulfoxid (DMSO).

In Abhängigkeit der verwendeten Ausgangsstoffe und Reagenzien wurden die Reaktionsbedingungen (Zeit und Temperatur) ebenfalls variiert.

Die Beurteilung der Effektivität der verwendeten Sulfatierungsmittel erfolgte anhand der erzielten und mittels Elementaranalyse bestimmten durchschnittlichen Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der Sulfatderivate. Ein weiteres Kriterium stellte die Wasserlöslichkeit des Produktes dar, welche durch Trübungsmessungen beurteilt wurde. Die Lösungsviskosität der Proben, gemessen an der kinematischen Viskosität einer 1% igen wässrigen Lösung wurde ebenfalls untersucht. Dadurch konnten Informationen zu dem während der Reaktion erfolgtem Kettenabbau des Polymers gewonnen werden.

Eine genaue Beschreibung der durchgeführten Untersuchungen sowie die verwendeten Messtechniken befinden sich in den Anlagen im Kapitel 7.1.

Bei der Diskussion der Ergebnisse werden in diesem Kapitel nur einige davon tabellarisch aufgeführt. Die komplette Darstellung aller Ergebnisse ist in den Anlagen in Kapitel 7.3 aufgeführt.

3.2 Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC I

Bei der HEC I handelt es sich um einen hochviskosen ($\eta = 4558 \text{ mm}^2/\text{s}$) Celluloseether mit einem MS von 2.5.

Grundlegend erfolgten die Synthesen der Hydroxyethylcellulose HEC I zu Hydroxyethylcellulosesulfaten (HECS I) in *N,N*-Dimethylformamid unter Variation der Art als auch der Menge der eingesetzten Sulfatierungsmittel. Ferner wurde an drei Untersuchungsreihen der Einfluss mehrerer Reaktionslösungsmittel bei der Umsetzung mit Sulfaminsäure dargestellt.

Der Temperatureinfluss wurde am Beispiel der Sulfatierung mit dem Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex in *N,N*-Dimethylformamid untersucht.

Bezüglich der Wasserlöslichkeiten der Sulfatderivate konnten in der Regel Produkte mit einem Nephelometrischen Trübungswert NTU zwischen 2 und 9 hergestellt werden (Kapitel 7.3.1).

3.2.1 Variation des Sulfatierungsmittels

Derivatisiert wurde mit Chlorsulfonsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Schwefeltrioxid-Pyridin- sowie Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex. In der Regel erfolgten mit jedem Sulfatierungsmittel sechs Umsetzungen in der Reihe von 1 bis 6 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU. Dabei wurden sowohl die Reaktionstemperatur als auch –zeit entsprechend variiert.

Sowohl Schwefelsäure als auch Chlorsulfonsäure wurden für die Synthesen in den gewählten Lösungsmitteln vorgelegt. Aufgrund der starken Acidität und des daraus resultierenden Abbaus der Polymerkette wurden für beide Reagenzien milde Reaktionsbedingungen gewählt: für Chlorsulfonsäure Raumtemperatur und für Schwefelsäure 30 °C.

Dem Einsatz der pulverförmigen Sulfatierungsmittel (Sulfaminsäure und Schwefeltrioxid-Komplexe) ging, unter Beachtung der Löslichkeit, die Herstellung einer entsprechend konzentrierten Lösung im Reaktionslösungsmittel voraus. Die Derivatisierung mit diesen Reagenzien erforderte das Erhitzen der Reaktionslösung, wobei Temperaturen von 50 °C bzw. 60 °C eingestellt wurden.

Die Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I in *N,N*-Dimethylformamid und daraus resultierende DS_{Sul} der Derivate sind in Abbildung 12 dargestellt. Eine detaillierte Zusammenstellung der Ergebnisse befindet sich in den Anlagen in Kapitel 7.3.1.

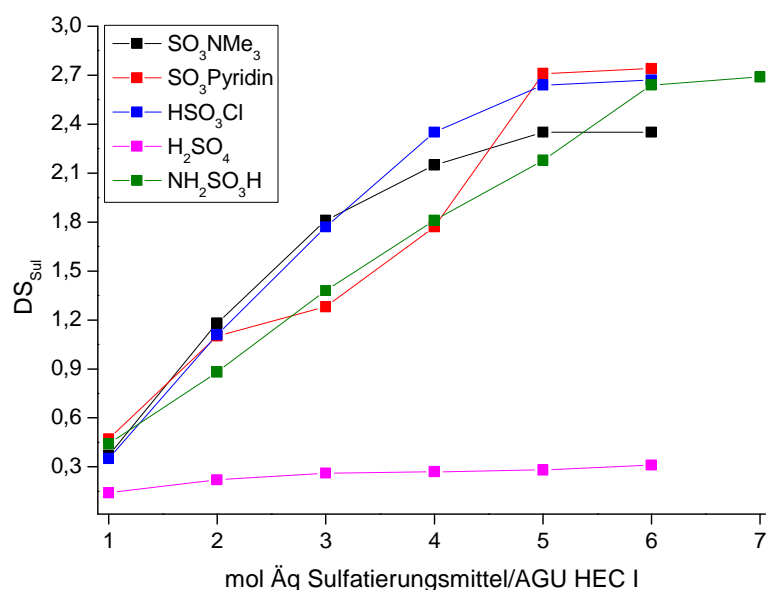


Abbildung 12 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte HEC I nach der Umsetzung von HEC I in DMF mit unterschiedlichen Sulfatierungsmitteln.

Alle eingesetzten Sulfatierungsmittel führten zu neuen sulfatierten Celluloseetherderivaten. Dabei wurden, in Abhängigkeit von Art und Menge des verwendeten Reagenz, Produkte mit unterschiedlichem DS_{Sul} erhalten.

In Synthesen mit den Schwefeltrioxid-Komplexen als auch mit Chlorsulfonsäure konnte durch die Erhöhung der Menge an Sulfatierungsmittel ein Anstieg der durchschnittlichen Substitutionsgrade beobachtet werden. Wie in Abbildung 12 zu sehen, wurde mit 5 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU ein Maximum erreicht, sodass durch die Zugabe eines weiteren Äquivalents keine höheren Substitutionsgrade zugänglich waren. Das Produkt mit dem höchsten DS_{Sul} von 2.7 wurde in der Reaktion mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex erhalten.

In den Synthesen mit Sulfaminsäure wurde ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Menge an Sulfatierungsmittel und dem DS_{Sul} der Produkte festgestellt. Wenngleich diese Umsetzung mit 6 mol Äq Sulfaminsäure/AGU ebenfalls limitiert war und der höchste erzielte Sulfatierungsgrad von $DS_{Sul} = 2.6$ dem der übrigen Sulfatierungsmittel entsprach.

Einen merklich anderen Ablauf zeigte die Sulfatierung der Hydroxyethylcellulose mit Schwefelsäure. Obgleich die Menge an Reagenz bei den Ansätzen erhöht wurde, resultierten lediglich gering substituierte Produkte bis $DS_{Sul} 0.3$. Diese Ergebnisse bestätigen die Feststellung, dass Schwefelsäure in Bezug auf die Sulfatierung eine geringere Reaktivität aufweist als beispielsweise Chlorsulfonsäure.⁷

Bezüglich der Viskosität der Hydroxyethylcellulosesulfate konnte festgestellt werden, dass durch die gewählten, recht milden Reaktionsbedingungen teilweise hoch viskose Produkte synthetisiert wurden. Beispielsweise wurden in der Reaktion mit Chlorsulfonsäure bei 30 °C sowohl Produkte mit einer hohen

kinematischen Viskosität von 370 mm²/s, als auch niedrigviskose Derivate mit Viskositäten von 31 mm²/s erhalten.

Mit den Schwefeltrioxid-Komplexen und Sulfaminsäure wurden überwiegend Sulfatderivate mit Viskositäten zwischen 400 mm²/s und 50 mm²/s erzielt. Allerdings begünstigte der Einsatz größerer Mengen an Sulfatierungsmittel (5 bis 6 mol Äq/AGU) den Kettenabbau während der Reaktion, wodurch Produkte mit geringen Viskositäten zwischen 12 mm²/s und 26 mm²/s erhalten wurden.

Mit Schwefelsäure konnte durch die Reaktionen bei 30 °C ein starker Abbau des Polymers weitestgehend verhindert werden, wodurch Derivate mit einer Viskosität bis 71 mm²/s resultierten. Allerdings erfolgte dies offensichtlich auf Kosten des DS_{Sul}, welcher mit 0.3 recht niedrig ausfiel.

3.2.2 Variation der Temperatur

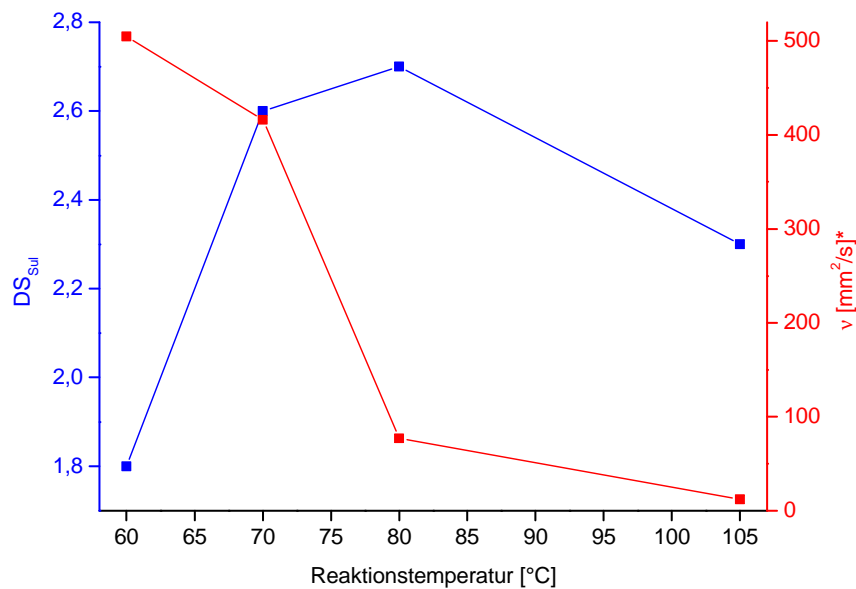
Der Temperatureinfluss auf die Produkteigenschaften bei der Umsetzung des Celluloseethers zum Celluloseethersulfat soll am Beispiel der Reaktion von HEC I mit dem Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex diskutiert werden (Tabelle 4).

Der Ausgangsstoff HEC I wurde mit jeweils 5 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel in einer zweistündigen Reaktion umgesetzt. Dabei wurden Temperaturen von je 60 °C, 70 °C, 80 °C und 105 °C eingestellt. Wie in Abbildung 13 dargestellt, hat die Reaktionstemperatur sowohl Einfluss auf den DS_{Sul} als auch auf die Viskosität der Produkte. Eine nach zwei Stunden bei 60 °C synthetisierte Probe (11-Sul-15) ist mit 505 mm²/s hoch viskos und hat einen DS_{Sul} von 1.8. Bereits die Erhöhung der Reaktionstemperatur um 10 °C führt zu einem hochsubstituierten Derivat 11-Sul-24 mit DS_{Sul} = 2.6 und einer ebenfalls sehr hohen Viskosität von 416 mm²/s. Bei 80 °C ist der Substitutionsgrad mit 2.7 nur bedingt größer, allerdings tritt hier ein starker Abbau der Polymerkette ein, sodass ein Produkt 11-Sul-19 mit lediglich 77 mm²/s erhalten wird. Letztendlich führt eine Reaktionstemperatur von 105 °C hauptsächlich zum Abbau der Polymerkette, da nicht nur eine sehr geringe Produktviskosität von 12 mm²/s, sondern auch ein durchschnittlicher Substitutionsgrad von nunmehr 2.3 resultieren (12-Sul-18). Folglich kann durch entsprechende Einstellung der Reaktionstemperatur sowohl die Lösungsviskosität als auch der Substitutionsgrad der resultierenden Produkte kontrolliert werden (Abbildung 13).

Tabelle 4

Resultierende Produkteigenschaften nach einer zweistündigen Reaktion von HEC I mit 5 mol Äq SO_3NMe_3 in DMF bei unterschiedlichen Reaktionstemperaturen.
 S_{EA} : mittels Elementaranalyse bestimmter Schwefelgehalt der Probe.
 DS_{Sul} : Substitutionsgrad der Probe, berechnet aus S_{EA} .
 ν : kinematische Viskosität.
 *Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Probe	Parameter	S_{EA} [%]	DS_{Sul}	ν [mm^2/s]*
11-Sul-15	2 Std. / 60 °C	12.5	1.8	505
11-Sul-24	2 Std. / 70 °C	15.5	2.6	416
11-Sul-19	2 Std. / 80 °C	15.8	2.7	77
12-Sul-18	2 Std. / 105 °C	14.4	2.3	17


Abbildung 13

Darstellung des Temperatureinflusses auf die erzielten Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte und die resultierenden kinematischen Viskositäten* bei einer zweistündigen Reaktion von HEC I mit 5 mol Äq Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex in DMF.
 *Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

3.2.3 Variation des Lösungsmittels

Weitere Möglichkeiten zur Einstellung der Produkteigenschaften werden am Beispiel der Wahl des Reaktionslösungsmittels diskutiert.

Unter einheitlichen Bedingungen bezüglich Reaktionstemperatur (50 °C) und Menge des Sulfatierungsmittels (1 bis 6 mol Äq/AGU) wurde der Einfluss des Lösungsmittels am Beispiel der Reaktionen von HEC I mit Sulfaminsäure untersucht (Abbildung 14, Kapitel 7.3.1). Sowohl die Reaktionen in *N,N*-Dimethylsulfoxid als auch in *N,N*-Dimethylacetamid resultierten in niedrigrisulfatierten Derivaten. Während in DMF Produkte bis zu einem DS_{Sul} von 2.6 hergestellt werden konnten, ist in DMAc ein maximaler DS_{Sul} von 0.6, bzw. 0.3 in DMSO erreichbar.

Alle drei Reaktionsmedien zählen zu den polar-aprotischen Lösungsmitteln und haben ähnliche Dipolmomente (3.7 bis 3.9 D) sowie $E_T(30)$ -Werte (42.9 bis 45.1 kcal/mol).¹²² Aufgrund der ähnlichen Eigenschaften der Substanzen kann das Zustandekommen der unterschiedlich derivatisierten Produkte möglicherweise auf eine eingeschränkte Reaktivität der Sulfaminsäure in DMSO als auch in DMAc zurückgeführt werden.

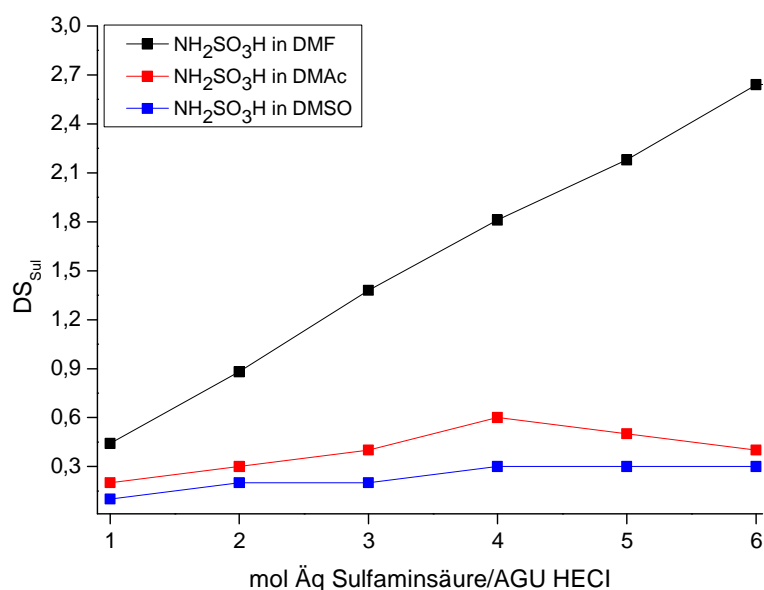


Abbildung 14 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte nach der Umsetzung von HEC I mit Sulfaminsäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei 50 °C.

3.2.4 Gezielte Einstellung der Produkteigenschaften bei der Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC I

Am Beispiel der Sulfatierung von HEC I in DMF soll gezeigt werden, dass die gezielte Einstellung von bestimmten Produkteigenschaften durch die Variation der Reaktionsparameter möglich ist. Wie in Tabelle 5 und Abbildung 15 dargestellt, konnten durch die Umsetzung mit unterschiedlichen Reagenzien und der Wahl von entsprechenden Reaktionsbedingungen sieben Celluloseethersulfate mit einem einheitlichen DS_{Sul} von 1.8 jedoch unterschiedlichen Viskositäten synthetisiert werden.

Tabelle 5 Probenübersicht: Einstellung bestimmter Produkteigenschaften bei der Sulfatierung von HEC I in DMF.
 DS_{Sul} : Substitutionsgrad der Probe, berechnet aus dem mittels Elementaranalyse erhaltenen Schwefelgehalt. ν : kinematische Viskosität.
 *Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Bezeichnung	Sulfatierungsmittel	Parameter	DS_{Sul}	ν [mm ² /s]*
11-Sul-42 (1)	3 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	3 Std. / 60 °C	1.8	586
11-Sul-05 (2)	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	24 Std. / RT	1.8	460
12-Sul-90 (3)	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H /AGU	5 Std. / 50 °C	1.8	119
12-Sul-53 (4)	3 mol Äq H ₂ SO ₃ Cl/AGU	3 Std. / RT	1.8	80
12-Sul-105 (5)	4 mol Äq SO ₃ Pyridin/AGU	2 Std. / 50 °C	1.8	52
11-Sul-39 (6)	4 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	3.75 Std. / 60 °C	1.8	2

Wie in der Tabelle 5 zu sehen ist, sind die Proben **1** und **2** Produkte, die mit dem Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex hergestellt wurden. Dabei wurden zum einen unterschiedliche Mengen an Reagenz sowie ungleiche Reaktionsparameter gewählt: für **1** 3 mol Äq für 3 Stunden bei 60 °C und für **2** 5 mol Äq für 24 Stunden bei Raumtemperatur. Beide HEC I-Derivate zeigten einen DS_{Sul} von 1.8 und relativ hohe kinematische Viskositäten über 450 mm²/s.

Eine Erhöhung der Menge an Sulfatierungsmittel um 1 mol Äq/AGU und eine nur um 45 Minuten verlängerte Reaktionszeit bei gleichbleibender Temperatur ergeben statt Probe **1** das Produkt **6**. Dieses weist zwar einen identischen DS_{Sul} auf, allerdings erfolgte während dieser Reaktion ein starker Kettenabbau, sodass eine nahezu abgebaute Polymerprobe mit einer kinematischen Viskosität von lediglich 2 mm²/s erhalten wurde.

Die Umsetzung von HEC I mit 4 mol Äq Sulfaminsäure bei 50 °C und 5 Stunden Reaktionszeit ergab das Derivat **3** mit einem Sulfatierungsgrad von 1.8 und einer Viskosität von über 100 mm²/s. Um ein gleichhoch sulfatiertes Produkt **4** in der Synthese mit Chlorsulfonsäure zu erhalten, mussten wie bei Probe **1** nur 3 mol Äq/AGU des Reagenz verwendet werden. Trotz der milden Bedingungen von 3 Stunden bei Raumtemperatur zeigte das Produkt **4** eine Viskosität von 80 mm²/s.

Mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex konnte nach einer zweistündigen Reaktion bei 50 °C durch den Einsatz von 4 mol Äq des Sulfatierungsmittels das Produkt **5** erhalten werden. Dieses besitzt ebenfalls einen DS_{Sul} von 1.8 und die Viskosität beträgt 51 mm^2/s .

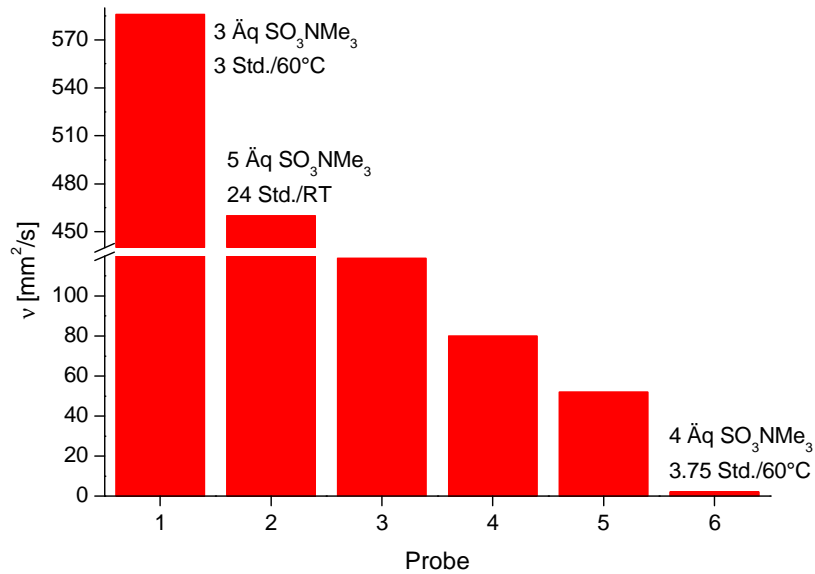


Abbildung 15 Darstellung von sulfatierten Hydroxypropylcellulosen HECS I mit gleichem DS_{Sul} von 1.8 und unterschiedlichen Viskositäten* resultierend aus der Variation der Reaktionsparameter.

*Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Dieses Beispiel zeigt, dass durch die Variation der Reaktionsparameter Produkte mit einem bestimmten Substitutionsgrad (hier $DS_{Sul} = 1.8$) aber unterschiedlicher Lösungsviskosität erhalten werden können. In Abhängigkeit von der Art und Menge des Sulfatierungsmittels, der Reaktionszeit und -temperatur sind gleich hoch sulfatierte Produkte unterschiedlicher Viskosität zugänglich.

3.3 Sulfatierung von Hydroxyethylcellulose HEC II

Bei der HEC II handelt es sich um einen Celluloseether mit einer geringen Ausgangsviskosität von $\nu = 210 \text{ mm}^2/\text{s}$. Anders als bei der HEC I hat die HEC II einen MS von 3.3 und weist folglich mehr Ethergruppen in der AGU auf als die HEC I mit einem MS von 2.5.

Ähnlich wie bei der HEC I erfolgten die Synthesen der Hydroxyethylcellulose HEC II hauptsächlich in DMF. Dabei wurde sowohl die Art als auch die Menge der eingesetzten Sulfatierungsmittel variiert.

Bezüglich des Lösungsmiteleinflusses auf die Produkteigenschaften wurden, gleichsam der HEC I, die Synthese mit Sulfaminsäure sowohl in *N,N*-Dimethylformamid, *N,N*-Dimethylsulfoxid als auch in *N,N*-Dimethylacetamid durchgeführt. Dabei konnte auch an einer Versuchsreihe die Einwirkung der Reaktionstemperatur auf die resultierenden Substitutionsgrade gezeigt werden.

Unter Beachtung der geringen kinematischen Viskosität des Ausgangsstoffes von $210 \text{ mm}^2/\text{s}$ erfolgte die Derivatisierung von HEC II zum Hydroxyethylcellulosesulfat im Vergleich zu HEC I unter milderen Bedingungen bezüglich der Reaktionstemperatur. Grundlegend dafür war die Annahme, dass eine bei höheren Temperaturen durchgeführte Sulfatierung den Abbau des Polymers fördern würde, wodurch niedrigviskose Produkte resultieren könnten.

Die komplette Darstellung aller Ergebnisse ist in den Anlagen in Kapitel 7.3 aufgeführt.

3.3.1 Variation des Sulfatierungsmittels

Die Synthesen von HEC II mit Chlorsulfonsäure und Schwefelsäure wurden bei Raumtemperatur durchgeführt. Ferner erfolgten die Umsetzungen mit Sulfaminsäure und den Schwefeltrioxid-Komplexen bei $40 \text{ }^\circ\text{C}$. Zugleich wurden mit jedem Sulfatierungsmittel sechs Umsetzungen in der Reihe von 1 bis 6 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU durchgeführt, wobei die Reaktionszeiten entsprechend der Menge des Reagenz angepasst wurden.

Alle Synthesen in DMF führten zu sulfatierten Celluloseetherderivaten (Abbildung 16). Anders als bei der HEC I konnten in den Reaktionen mit Sulfaminsäure keine höheren Sulfatierungsgrade erzielt werden. In der Reaktion mit Schwefelsäure wurden, wie schon bei der HEC I, nur geringsulfatierte Produkte mit einem $\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.3$ erhalten. In Abhängigkeit von der eingesetzten Reagenzmenge ergaben dagegen die Umsetzungen mit Chlorsulfonsäure und den Schwefeltrioxid-Komplexen Produkte mit sowohl niedrigen als auch hohen DS_{Sul} . Gleichwohl konnte bei dem Einsatz von 4 mol Äq und 6 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU kein merklicher Anstieg des Sulfatierungsgrades festgestellt werden. Übereinstimmend mit der HEC I lieferte auch hier die Reaktion mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex das Produkt mit dem kongruent höchsten DS_{Sul} von 2.7.

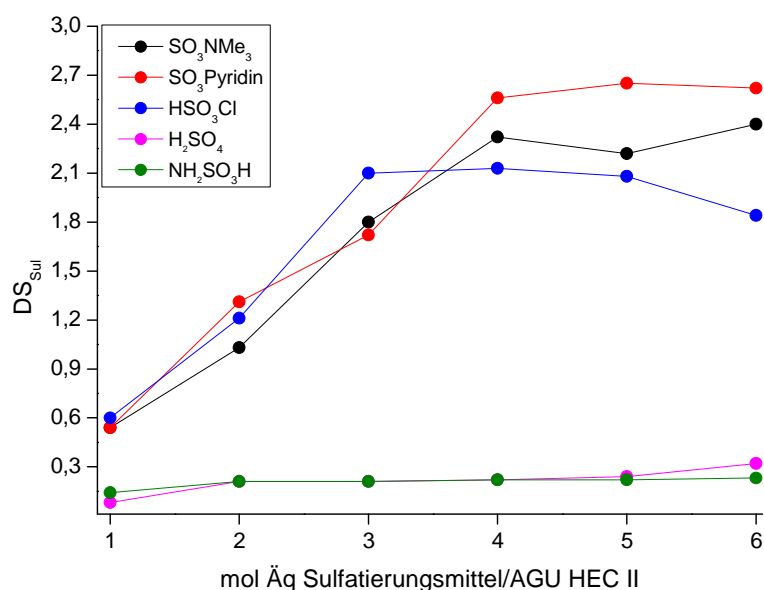


Abbildung 16 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte HEC II nach der Umsetzung von HEC II in DMF mit unterschiedlichen Sulfatierungsmitteln.

Der Einsatz unterschiedlicher Sulfatierungsmittel hatte einen Einfluss auf die kinematische Viskosität der Produkte (Kapitel 7.3.2, Tabelle 24 bis Tabelle 27). Trotz der recht milden Reaktionsbedingungen von 40 °C bzw. Raumtemperatur konnten in den Reaktionen mit den Schwefeltrioxid-Komplexen und Chlorsulfonsäure nur niedrigviskose Produkte mit kinematischen Viskositäten zwischen 39 mm²/s und 12 mm²/s erhalten werden. Durch die Sulfatierung mit Schwefelsäure bei Raumtemperatur resultierten zwar Produkte mit höheren Lösungsviskositäten von 100 mm²/s bis 50 mm²/s, allerdings zeigten diese Proben einen geringen $DS_{Sul} < 0.3$.

Die wässrigen Lösungen der sulfatierten HEC II zeigten gute Wasserlöslichkeiten im Bereich niedriger NTU < 10 (Kapitel 7.3.2). Lediglich die gering sulfatierten Produkte mit $DS_{Sul} < 0.3$, die aus den Reaktionen mit Schwefelsäure und Sulfaminsäure resultierten, zeigten eine leichte optische Trübung. Die gemessenen NTU lagen für diese Proben teilweise zwischen 10 und 26.

3.3.2 Variation des Lösungsmittels und der Temperatur

Eine Variation des Lösungsmittels bei den Synthesen von HEC II mit Sulfaminsäure führte zu keiner Erhöhung des DS_{Sul} (Abbildung 17). Die Substitutionsgrade der in DMSO und DMAc synthetisierten Produkte lagen allesamt unter 0.1. Somit konnte, genau wie bei der HEC I, lediglich in DMF als Lösungsmittel eine etwas bessere Umsetzung des Ausgangsstoffes mit Sulfaminsäure festgestellt werden. Allerdings lagen die Substitutionsgrade der Produkte bei $DS_{Sul} = 0.2$.

Da die Reaktionen allesamt bei 40 °C durchgeführt wurden, sollte anhand einer Reaktionsreihe bei 50 °C der Temperatureinfluss auf den resultierenden DS_{Sul} untersucht werden. Die in Abbildung 17 dargestellten

Ergebnisse zeigen, dass mit einer Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der Reaktion in DMF höher sulfatierte Produkte einhergehen. Ähnlich wie bei Chlorsulfonsäure und den Schwefeltrioxid-Komplexen (Kapitel 3.3.1) wird ab 4 mol Äq Sulfaminsäure/AGU ein Maximum des DS_{Sul} erreicht, welcher in diesem Beispiel bei 0.6 lag. Für die Synthesen in DMSO und DMAc wurden je zwei Versuche bei 50 °C durchgeführt. Allerdings konnte keine merkliche Erhöhung des DS_{Sul} im Vergleich zu den Synthesen bei 40 °C festgestellt werden.

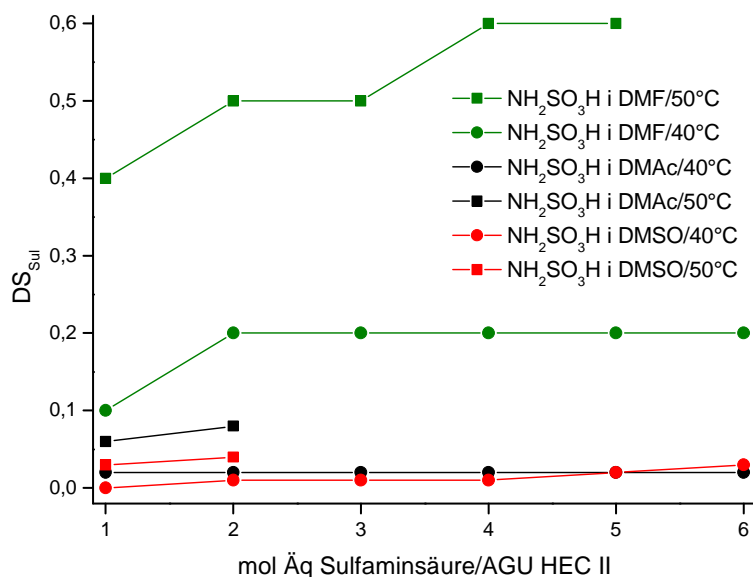


Abbildung 17 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte nach der Umsetzung von HEC II mit Sulfaminsäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln.

Nach den Reaktionen mit Sulfaminsäure in DMSO und DMAc bei 40 °C zeigten die wässrigen Lösungen der sulfatierten Celluloseether im Vergleich zum Ausgangsstoff recht hohe Viskositäten zwischen 200 mm²/s und 100 mm²/s. Im Gegensatz dazu erfolgte in DMF ein leichter Kettenabbau, wodurch Lösungsviskositäten der Produkte im Bereich 110 mm²/s - 51 mm²/s resultierten. Durch die Erhöhung der Reaktionstemperatur bei der Umsetzung mit Sulfaminsäure in DMF von 40 °C auf 50 °C wurde der Abbau der Polymerkette begünstigt, wodurch Produkte mit Viskositäten im Bereich 30 mm²/s erhalten wurden (Tabelle 28).

Unabhängig vom Reaktionslösungsmittel wiesen die mit Sulfaminsäure bei 40 °C sulfatierten Proben zwar eine Löslichkeit in Wasser auf, allerdings waren die Lösungen eher trüb und die Werte für NTU > 10.

Damit konnte, ähnlich wie bei den mit Schwefelsäure sulfatierten Produkten, ein Zusammenhang zwischen der Wasserlöslichkeit und dem DS_{Sul} festgestellt werden. Aus den Produkten mit einem DS_{Sul} < 0.3 konnten zwar wässrige Lösungen hergestellt werden, allerdings wiesen diese eine optische Trübung auf, was auch anhand der gemessenen NTU ersichtlich wird.

3.4 Sulfatierung von Hydroxypropylcellulose HPC

Die HPC unterscheidet sich von den Hydroxyethylcellulosen dadurch, dass an der Seitenkette der Ethergruppe eine zusätzliche CH_3 -Gruppe vorhanden ist. Der Ausgangsstoff hat, ähnlich wie die HEC I, eine hohe Lösungsviskosität von $3071 \text{ mm}^2/\text{s}$. Der MS des Celluloseethers beträgt 2.8.

Die Sulfatierung von Hydroxypropylcellulose erfolgte auf gleichartige Weise wie bei den Hydroxyethylcellulosen, wobei die gleichen Reagenzien eingesetzt wurden und der Lösungsmiteleinfluss ebenfalls am Beispiel der Synthesen mit Sulfaminsäure untersucht wurde. Aufgrund der recht hohen Viskosität des Ausgangsstoffes und der bedingt guten Reaktivität von Sulfaminsäure bei niedrigen Temperaturen (Kapitel 3.2.3 und 3.3.2) wurden die Reaktionen für HPC bei $60 \text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt.

Die komplette Darstellung aller Ergebnisse ist in den Anlagen in Kapitel 7.3.3 aufgeführt.

3.4.1 Variation des Sulfatierungsmittels

In Abbildung 18 ist die graphische Auftragung der durchschnittlichen Substitutionsgrade der in DMF hergestellten Produkte aufgezeigt. Dabei sind einige Übereinstimmungen mit den Funktionalisierungen der Hydroxyethylcellulosederivate von HEC I und HEC II ersichtlich.

Mit Chlorsulfonsäure und den Schwefeltrioxid-Komplexen konnten abermals, durch Erhöhung der Reagenzmenge, Produkte mit unterschiedlichen DS_{Sul} hergestellt werden. Auch für dieses Reaktionssystem wird ein maximaler DS_{Sul} von 2.7 durch die Synthese mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex erhalten. Allgemein kann, bezüglich der Menge an eingesetztem Sulfatierungsmittel, sowohl für Chlorsulfonsäure als auch die Schwefeltrioxid-Komplexe, lediglich bis 4 mol Äq bzw. 5 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU ein Anstieg der DS_{Sul} beobachtet werden.

Abweichend sind bei der HPC die Reaktionen mit Sulfaminsäure. Beim Einsatz geringer Mengen an Sulfatierungsmittel konnte unter den gewählten Bedingungen das Produkt nicht aus dem Fällbad isoliert und aufgearbeitet werden. Demnach wurde nach der erfolgten Sulfatierung in Folge der Aufarbeitungsschritte das Celluloseethersulfat in keine stabile Natriumsalz-Form überführt. Dadurch resultierten Produkte mit einer geringen Stabilität.⁷ Erst mit 3 mol Äq Reagenz/AGU war es möglich Celluloseethersulfate herzustellen, welche sich dann durch einen DS_{Sul} von 1.4 auszeichneten. Die Umsetzungen mit Schwefelsäure erwiesen sich als gleichermaßen beschwerlich. Wie bei der Sulfaminsäure konnte die Isolierung gut handhabbarer Produkte aus dem Fällbad nicht erfolgen. Auch die Erhöhung der Sulfatierungsmittelmenge war wenig wirkungsvoll hinsichtlich der Produktstabilität. Unter den gegebenen Bedingungen konnten lediglich drei sulfatierte Produkte analysiert werden. Diese zeigten allesamt geringe DS_{Sul} bis 0.2.

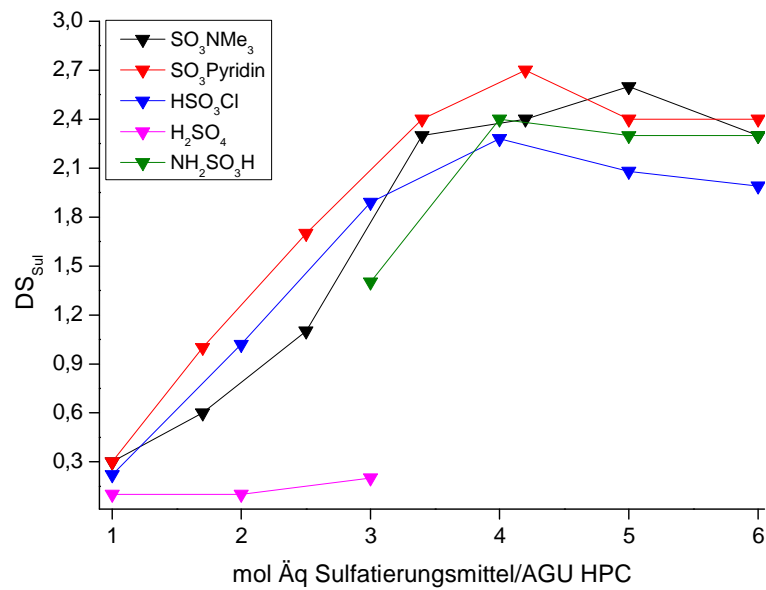


Abbildung 18 Erzielte Substitutionsgrade ($DS_{S_{ul}}$) der sulfatierten Produkte nach der Umsetzung von HPC in DMF mit unterschiedlichen Sulfatierungsmitteln.

In den Reaktionen mit den unterschiedlichen Sulfatierungsmitteln konnten teilweise hochviskose Produkte erhalten werden. Die Sulfatierung mit dem Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex ergab Derivate mit kinematischen Viskositäten zwischen $821 \text{ mm}^2/\text{s}$ und $114 \text{ mm}^2/\text{s}$. Auch mit Chlorsulfonsäure resultierten Produkte mit Lösungsviskositäten $\nu > 50 \text{ mm}^2/\text{s}$.

Lediglich der Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex begünstigte ab $1.8 \text{ mol } \ddot{\text{A}}\text{q Reagenz/AGU}$ den Kettenabbau, sodass die Viskositäten der hergestellten Proben im Bereich $< 30 \text{ mm}^2/\text{s}$ lagen (Abbildung 19).

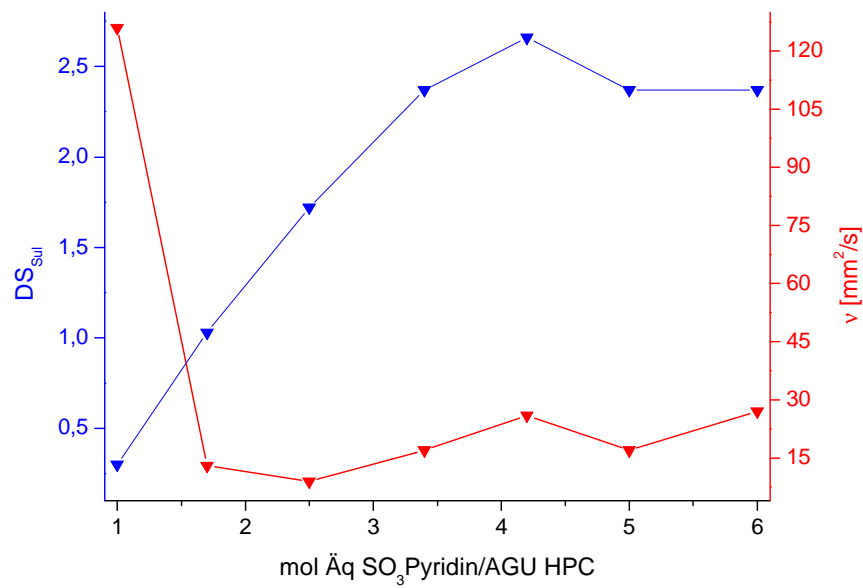


Abbildung 19 Darstellung des Verlaufes der erzielten Substitutionsgrade (DS_{sul}) der sulfatierten Produkte HPCS und der resultierenden kinematischen Viskositäten* nach der Sulfatierung von HPC mit unterschiedlichen mol Äq Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex/AGU in DMF.
*Bezieht sich auf eine 1 % ige wässrige Lösung.

Im Hinblick auf die Wasserlöslichkeit der sulfatierten Hydroxypropylcellulosen konnten grundsätzlich recht niedrige Trübungsmesswerte mit einem NTU zwischen 3 und 8 bestimmt werden. Lediglich für die niedrigrsulfatierten Produkte, welche in den Reaktionen mit Schwefelsäure erhalten wurden, wurden Werte für den NTU über 15 gemessen. Diese Lösungen waren optisch trüb, was von einer nur bedingt guten Wasserlöslichkeit zeugt.

3.4.2 Variation des Lösungsmittels

Ein gänzlich anderes Verhalten im Vergleich zu den Synthesen mit den Hydroxyethylcellulosen zeigte die Änderung des Reaktionslösungsmittels. Im Gegensatz zu DMF erfolgte für die HPC sowohl in *N,N*-Dimethylsulfoxid als auch in *N,N*-Dimethylacetamid eine Sulfatierung mit bereits geringen Mengen Sulfaminsäure (Abbildung 20). Die Überführung der sulfatierten Produkte in eine stabile Natriumsalz-Form und die anschließende Isolierung handhabbarer Produkte erwies sich als problemlos. Allerdings konnten in DMSO und DMAc mit Sulfaminsäure Produkte mit $DS_{Sul} = 2.1$ und somit keine gleichfalls hoch substituierten Produkte wie in DMF ($DS_{Sul} = 2.4$) hergestellt werden.

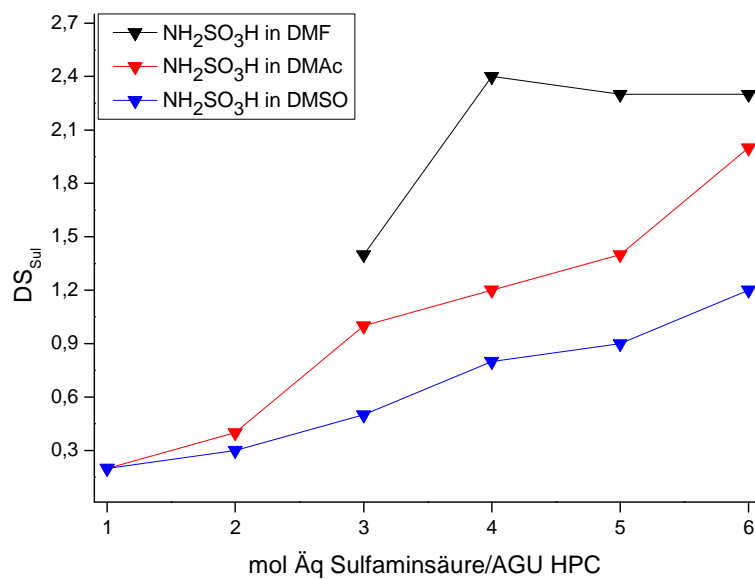


Abbildung 20 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte nach der Umsetzung von HPC mit Sulfaminsäure in unterschiedlichen Lösungsmitteln bei 60 °C.

Die Viskositäten der in DMSO und DMAc synthetisierten Produkte waren, trotz der recht langen Reaktionszeiten von bis zu sechs Stunden und einer Reaktionstemperatur von 60 °C, allesamt im Bereich zwischen 520 mm²/s und 131 mm²/s. Die Umsetzungen in *N,N*-Dimethylformamid lieferten trotz kürzerer Reaktionszeiten (maximal drei Stunden bei 60 °C) stark abgebaute Produkte mit kinematischen Viskositäten $\nu < 33$ mm²/s.

Die mit Sulfaminsäure synthetisierten Proben zeichneten sich durch eine gute Wasserlöslichkeit aus. Die gemessenen Werte für NTU lagen im Durchschnitt bei 5.

3.5 Kurzzusammenfassung der Sulfatierung von Hydroxypropylcellulose und Hydroxyethylcellulose

Durch homogene Sulfatierung wurde eine Reihe von Hydroxyethyl- und Hydroxypropylcellulosesulfaten hergestellt. Dabei wurden sowohl die Ausgangsstoffe als auch die Reaktionsparameter wie Sulfatierungsmittel, Lösungsmittel, Reaktionszeit und -temperatur variiert. Dadurch wurden Produkte mit einem breiten Spektrum an DS_{Sul} und Viskosität erhalten.

Die höchsten erzielten Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der hergestellten Celluloseethersulfate wurden für alle Ausgangsmaterialien mit SO_3 -Pyridin als Sulfatierungsmittel erreicht. Die resultierenden DS_{Sul} der jeweiligen Produkte hatten einen Wert von 2.7, wobei jeweils 4 bzw. 5 mol Äq Reagenz/AGU Celluloseether umgesetzt wurden. Der Einsatz geringerer Mengen an Reagenz führte zu Produkten mit DS_{Sul} von 0.5 bis 2.4 (HPCS), 0.5 bis 1.8 (HECS I) und 0.5 bis 2.6 (HECS II).

Wenngleich bei den Reaktionen mit SO_3 -Pyridin Celluloseethersulfate mit dem höchsten DS_{Sul} erhalten wurden, fand zeitgleich ein starker Kettenabbau des Polymers statt. Die Lösungsviskositäten dieser Proben waren mit kinematischen Viskositäten zwischen 12 und 26 mm^2/s relativ gering. Ein solcher Verlauf der Reaktion ist sowohl den gewählten Reaktionsbedingungen geschuldet (Temperaturen ~ 50 °C), als auch auf den degradierenden Charakter des Sulfatierungsmittels zurückzuführen.

Mit dem zweiten Schwefeltrioxid-Komplex SO_3NMe_3 wurden ebenfalls Produkte mit breit verteiltem Substitutionsgrad erhalten. Die DS_{Sul} variierten je nach Reagenzmenge für HPCS zwischen 0.3 und 2.6, für HECS I zwischen 0.4 und 2.6, und für HECS II von 0.5 bis 2.4.

Die durchschnittlichen kinematischen Viskositäten lagen für diese Produkte bei über 320 mm^2/s . Allerdings führte die Variation der Temperatur (70 °C bis 105 °C) bei der Reaktion von HEC I mit 5 mol Äq SO_3NMe_3/AGU zu stark abgebauten Produkten mit geringen Viskositäten von teilweise 12 mm^2/s .

Aufgrund der ohnehin geringen Ausgangsviskosität der HEC II wurden mit diesem Celluloseether Produkte mit einer kinematischen Viskosität zwischen 18 und 30 mm^2/s erhalten.

Generell führte der Einsatz von SO_3NMe_3 zu höherviskosen Produkten im Vergleich zu der Sulfatierung mit SO_3 -Pyridin.

Chlorsulfonsäure wurde aufgrund des stark aciden Charakters bei Raumtemperatur eingesetzt. Trotz der milden Reaktionsbedingungen resultierten durch die Erhöhung der Reagenzmenge Produkte mit höherem Substitutionsgrad. Die DS_{Sul} lagen für HPCS zwischen 0.2 und 2.3, für HECS I bei 0.4 bis 2.6, und für HECS II zwischen 0.6 und 2.1. Der Kettenabbau konnte für die hochviskosen Ausgangsstoffe (HPC und HEC I) weitestgehend kontrolliert werden, wobei Produkte mit kinematischen Viskositäten zwischen 335 mm^2/s (HPC), bzw. 370 mm^2/s (HEC I) und 39 mm^2/s bzw. 53 mm^2/s erhalten wurden. Die ohnehin niedrigviskose HEC II ergab nach der Sulfatierung Produkte mit Viskositäten von 12 mm^2/s bis 36 mm^2/s .

Der Anwendung von Schwefelsäure als Sulfatierungsmittel für Hydroxyethyl- und Hydroxypropylcellulose resultierte in deutlich gering sulfatierten Produkten. Dabei hatte die Menge an verwendetem Reagenz keinen signifikanten Einfluss auf den Substitutionsgrad, sodass Celluloseethersulfate mit einem $DS_{Sul} \leq 0.3$ resultierten. Weiterhin bestand bei der Derivatisierung der HPC die Problematik darin, stabile Produkte aus der Fällungslösung zu isolieren.

Im Hinblick auf die Lösungsviskosität kann gesagt werden, dass der Kettenabbau durch die gewählte Reaktionstemperatur (RT bzw. 30 °C) gut kontrolliert werden konnte, sodass die kinematischen Viskositäten für HECS I zwischen 71 und 380 mm²/s und für HECS II bei 59 - 115 mm²/s lagen.

Bei den Reaktionen mit Sulfaminsäure wurde nicht nur die Menge an Sulfatierungsmittel sondern auch die Art des Lösungsmittels variiert.

In *N,N*-Dimethylformamid wurde für die HEC I ein nahezu linearer Anstieg des DS_{Sul} mit zunehmender Menge an Reagenz festgestellt (DS_{Sul} von 0.4 bis 2.6). Für die sulfatierten Produkte resultierte allerdings auch ein starker Kettenabbau während der Reaktionen, sodass die Viskosität teilweise bei lediglich 16 mm²/s lag.

Aufgrund der geringen Ausgangsviskosität der HEC II wurden die Reaktionen zunächst bei 40 °C durchgeführt. Dabei wurden Produkte mit einem DS_{Sul} von 0.2 erhalten. Eine Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C ergab ebenfalls niedrig sulfatierte Produkte mit Substitutionsgraden zwischen DS_{Sul} 0.4 und 0.6. Die Viskosität der Produkte war erwartungsgemäß niedrig mit Werten von 27 bis 33 mm²/s (bei 40 °C) und 59 bis 90 mm²/s (bei 50 °C).

Um in DMF stabile, sulfatierte Produkte der Hydroxypropylcellulose zu erhalten, mussten mindestens 3 mol Äq Sulfaminsäure/AGU eingesetzt werden. Die resultierenden HPCS hatten DS_{Sul} zwischen 1.4 und 2.4. Durch die Umsetzung geringerer Mengen an Reagenz (1 und 2 Äq) wurden zwar Produkte erhalten, diese konnten allerdings nicht aus der Fällungslösung isoliert werden. Weiterhin fand während der Reaktion mit Sulfaminsäure in DMF ein starker Kettenabbau statt, sodass die kinematischen Viskositäten der Produkte bei 16 bis 33 mm²/s lagen.

In *N,N*-Dimethylacetamid führte, anders als in DMF, die Reaktion von HEC I mit Sulfaminsäure trotz gleicher Bedingungen (Reaktionszeit und -temperatur) zu gering sulfatierten Proben mit DS_{Sul} zwischen 0.2 und 0.6. Die Viskosität der Produkte war recht hoch, sodass Werte zwischen 175 mm²/s und 883 mm²/s resultierten. Für die HEC II konnte in DMAc mit Sulfaminsäure bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C lediglich ein Substitutionsgrad DS_{Sul} von 0.02 erhalten werden. Die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 50 °C ergab nur gering höher sulfatierte Produkte mit DS_{Sul} von 0.08. Im Vergleich zum DMF führte die Reaktion in DMAc zu einem geringeren Kettenabbau, wodurch Lösungsviskositäten über 100 mm²/s resultierten.

In DMAc, anders als in DMF, führte für die HPC auch der Einsatz geringer Mengen an Sulfaminsäure zu sulfatierten Hydroxypropylcellulosen. Die Erhöhung der Menge an Reagenz ergab Produkte mit breit verteiltem DS_{Sul} von 0.2 bis 2.0. Ähnlich wie bei den anderen Celluloseethern fiel der Kettenabbau nicht derart ins Gewicht wie bei den Reaktionen in DMF, sodass Produkte mit kinematischen Viskositäten von 131 mm²/s bis 520 mm²/s resultierten.

Die Sulfatierung von HEC I in DMSO lieferte Hydroxyethylcellulosesulfate mit einem $DS_{Sul} \leq 0.3$. Demnach ist die Reaktivität des Sulfatierungsmittels in diesem Lösungsmittel, ähnlich wie in DMAc, sehr gering. Ebenso kann die Solvatation des Ausgangsstoffes in DMSO geringer sein als vergleichsweise in DMF.

Die Viskositäten der Produkte lagen bei 94 bis 443 mm^2/s und demnach zwischen denen der in DMAc und DMF synthetisierten Proben.

Der Einsatz von Sulfaminsäure in DMSO lieferte im Fall der HEC II, ähnlich wie in DMAc, Sulfatderivate mit sehr geringen DS_{Sul} von maximal 0.01. Auch eine höhere Reaktionstemperatur führte zu Substitutionsgraden von lediglich 0.04. Ähnlich wie in DMAc fand nahezu kein Kettenabbau statt, wodurch die kinematischen Viskositäten der Produkte immer noch über 100 mm^2/s lagen.

Für die HPC resultierten mit Sulfaminsäure in DMSO, im Vergleich zu den Hydroxyethylcellulosen, Produkte mit höheren DS_{Sul} von 0.3 bis 1.2. Allerdings fanden diese Reaktionen aufgrund der hohen Ausgangsviskosität des Celluloseethers bei 60 °c statt. Dadurch konnte die Reaktivität der Sulfaminsäure erhöht werden. Trotz der gewählten Reaktionsbedingungen zeichneten sich die Produkte durch eine hohe Viskosität aus (285 bis 494 mm^2/s).

3.6 Sulfatierung von Methylcellulose

Bei der Sulfatierung von Methylcellulose wurde, im Vergleich zu den bisher vorgestellten Edukten, eine andere Vorgehensweise gewählt. Aufgrund der Herstellerangaben bezüglich eines DS_{Sul} von 1.9 des verwendeten Celluloseethers, wurden keine Versuchsreihen unter Variation der Sulfatierungsmittelmenge ausgeführt. Unter der Voraussetzung, dass bei dem Ausgangsstoff mit einem DS_{Sul} von 1.9 bereits nahezu zwei Positionen in der AGU mit Ethergruppen substituiert wurden, konnte der maximale Substitutionsgrad der Sulfatgruppen 1.1 betragen.

Im Gegensatz zu HEC oder HPC werden bei einer Sulfatierung der Methylcellulose nur die direkt am Anhydroglucosering gebundenen, freien Hydroxylgruppen verestert. Unter Berücksichtigung der gewonnenen Informationen aus den Synthesen mit den bereits vorgestellten Celluloseethern wurde die Sulfatierung der MC mit je 2 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU durchgeführt. Im Allgemeinen erwies sich diese Menge an Reagenz als ausreichend, um Celluloseethersulfate mit einem DS_{Sul} im Bereich 1.0 herzustellen.

Die verwendete MC hat eine geringe Lösungsviskosität von 102 mm²/s, sodass die nach der Sulfatierung resultierenden Produkte ebenfalls eine geringe kinematische Viskosität aufweisen sollten.

In der Tabelle 6 ist ein Überblick der durchgeführten Reaktionen sowie der verwendeten Parameter dargestellt. Wie bereits bei den anderen Celluloseethern wurden die Synthesen mit Chlorsulfonsäure und Schwefelsäure bei Raumtemperatur durchgeführt. Aufgrund der Informationen, die aus den Synthesen der bereits dargestellten Celluloseether bezüglich der Reaktivität der Sulfatierungsmittel erhalten wurden, erfolgten die Reaktionen mit den Schwefeltrioxid-Komplexen und Sulfaminsäure bei Temperaturen von 50 °C bzw. 60 °C.

Tabelle 6 Resultierende Produkteigenschaften nach der Sulfatierung der Methylcellulose MC.
LM: Reaktionslösungsmittel.
S_{EA}: mittels Elementaranalyse bestimmter Schwefelgehalt der Probe.
DS_{Sul}: Substitutionsgrad der Probe, berechnet aus **S_{EA}**.
v: kinematische Viskosität. **NTU** (Nephelometric Turbidity Units): Trübungswert.
 *Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]*	NTU*
12-Sul-115	2 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	1.5 Std. / 50 °C	2.2	0.1	52	46
13-Sul-04	2 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	1.5 Std. / 60 °C	10	0.9	23	2
12-Sul-132	2 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / RT	0.3	0.02	66	5
12-Sul-117	2 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	1 Std. / RT	8.9	0.7	12	7
12-Sul-133	2 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1 Std. / 50 °C	6.9	0.5	8	3
13-Sul-05	2 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 60 °C	8.2	0.7	6	3
12-Sul-131	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1.5 Std. / 50 °C	5.4	0.4	41	5
13-Sul-09	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	2.75 Std. / 50 °C	0.6	0.04	76	6
13-Sul-01	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	2.75 Std. / 50 °C	0.7	0.04	69	8

Abbildung 21 zeigt die graphische Übersicht der resultierenden DS_{Sul} in Abhängigkeit der Reaktionsparameter der hergestellten Methylcellulosesulfate MCS.

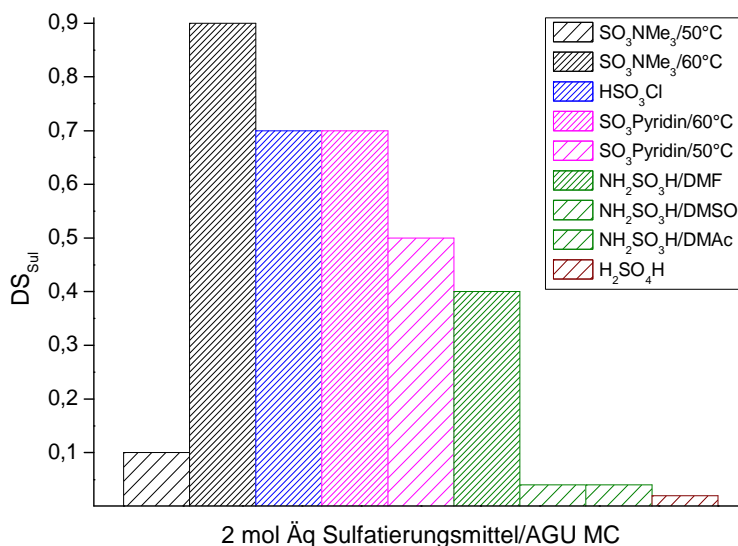


Abbildung 21 Erzielte Substitutionsgrade (DS_{Sul}) der sulfatierten Produkte nach der Umsetzung von MC mit 2 mol Äq Sulfatierungsmittel/AGU unter Variation der Reaktionsparameter.

Die Sulfatierung mit dem Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex resultierte nach eineinhalbstündiger Reaktion bei 60 °C in dem Produkt mit dem höchsten DS_{Sul} von 0.9, wohingegen dieselbe, bei 50 °C ausgeführte Reaktion zu einem Sulfatierungsgrad von lediglich 0.1 führte. Allerdings erfolgte durch die höhere Reaktionstemperatur ein stärkerer Kettenabbau, sodass die Lösungsviskosität des Produktes nunmehr bei 23 mm²/s lag.

Zugleich konnte mit dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex durch eine Erhöhung der Reaktionstemperatur von 50 °C auf 60 °C der DS_{Sul} der Produkte von 0.5 auf 0.7 gesteigert werden. Die Reaktionen mit diesem Sulfatierungsmittel ergaben allerdings Produkte mit geringsten Viskositäten von 8 mm²/s bzw. 6 mm²/s.

Mit Chlorsulfonsäure resultierte bereits nach einstündiger Reaktion bei Raumtemperatur ein ebenso hoher DS_{Sul} von 0.7, wobei die Viskosität auch hier mit 12 mm²/s niedrig ausfiel.

Bei den Synthesen mit Sulfaminsäure spiegelte sich der Einfluss des Reaktionslösungsmittels wieder. Ähnlich wie bei der HEC zeigte, im Vergleich zu DMSO oder DMAc, das in DMF hergestellte Produkt eine größere Funktionalisierung mit Sulfatgruppen. Die Viskositäten der Produkte sind mit Werten zwischen 41 mm²/s und 76 mm²/s noch recht hoch. Demnach erfolgte trotz hoher Reaktionstemperaturen kein allzu starker Kettenabbau wie beispielsweise bei dem Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex. Allerdings brachten die Reaktionen in DMSO und DMAc Produkte mit einem $DS_{Sul} < 0.1$. Mit Schwefelsäure, ähnlich wie mit Sulfaminsäure in DMSO und DMAc, erfolgte nahezu keine Sulfatierung, da Produkte mit einem DS_{Sul} von lediglich 0.02 erhalten wurden.

Anhand der ermittelten niedrigen Werte für NTU kann gesagt werden, dass die sulfatierten Derivate eine recht gute Wasserlöslichkeit zeigten. Lediglich die Probe 12-Sul-115 bildete eine trübe, wässrige Lösung mit einem NTU von 46.

4. Charakterisierung der Celluloseethersulfate

4.1 ^{13}C -NMR-Untersuchungen von säurehydrolytisch behandelter Hydroxypropylcellulose

Zur unterstützenden Auswertung der NMR-Spektren der Hydroxypropylcellulosesulfate wurde zunächst der Ausgangsstoff HPC säurehydrolytisch mit Trifluoressigsäure behandelt (Abbildung 22). Resultierend daraus konnten Informationen bezüglich der Regioselektivität und DS der Ethergruppen in der AGU erhalten werden. Die C-6-Position (HPC-C-6') in der Anhydroglucose-Einheit der HPC hat einen DS von 0.8 und ist somit fast vollständig mit Hydroxypropylgruppen substituiert. Für die Ethergruppen an den Positionen C-2 und C-3 konnte ein resultierender DS-Wert von 1.6 bestimmt werden. Als Gesamtsubstitutionsgrad ergibt sich für die HPC folglich der DS = 2.4. Wie bereits im vorhergehenden Kapitel aufgeführt (Tabelle 3), hatte die verwendete Hydroxypropylcellulose nach Herstellerangaben einen MS von 2.8.

Von einer spektroskopischen Auswertung der Hydroxyethylcellulosen wurde abgesehen, da diese im Hochfeldbereich des ^{13}C -NMR-Spektrum eine Signalüberlagerung der Ethergruppen aufweist, was eine Zuordnung der Signale zusätzlich verkompliziert.

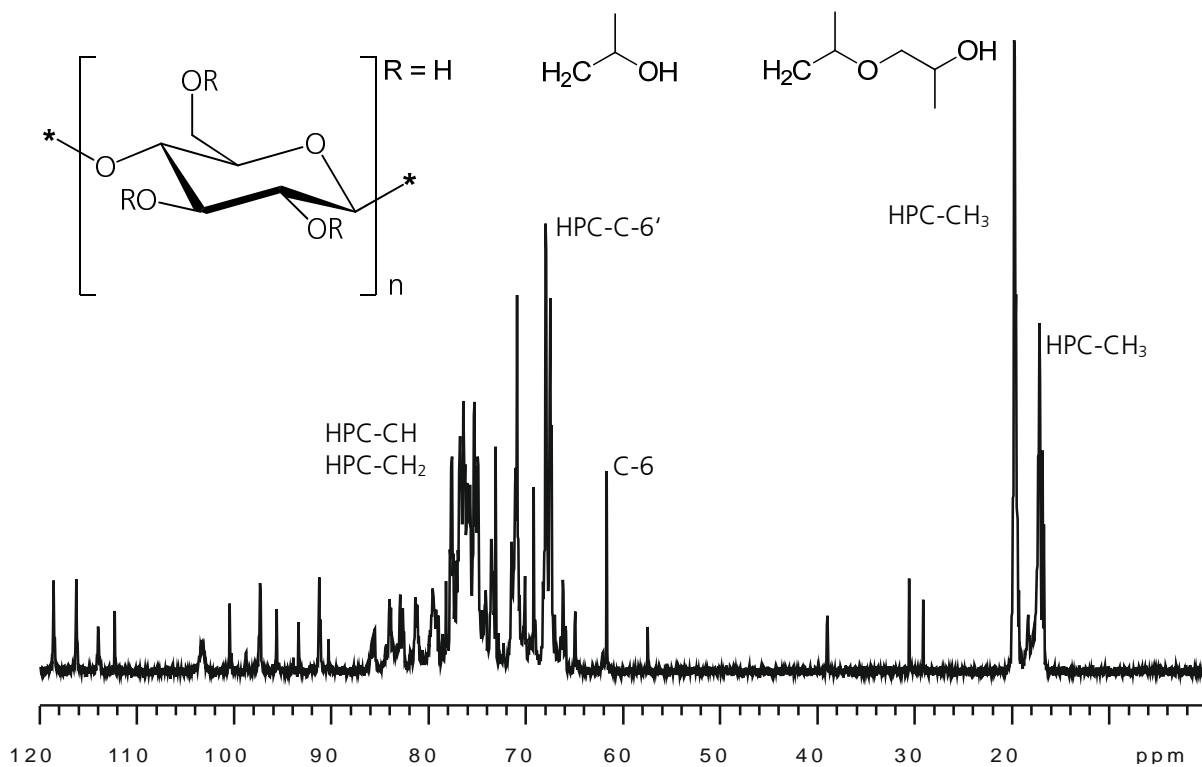


Abbildung 22 ^{13}C -NMR-Spektrum von Hydroxypropylcellulose nach säurehydrolytischer Behandlung.

4.2 ^{13}C -NMR-Untersuchungen von Hydroxypropylcellulosesulfaten

Abbildung 23 zeigt die ^{13}C -NMR-Spektren (ohne säurehydrolytische Behandlung) von HPC und daraus synthetisierten Hydroxypropylcellulosesulfaten mit unterschiedlichen DS_{Sul} .

Bei der Betrachtung des Ausgangstoffes ist zu erkennen, dass die Signale der Kohlenstoffatome in den für Hydroxypropylcellulose typischen Bereichen liegen.¹²³ Für den Celluloseether sind die Signale der CH_3 -Gruppen zwischen 19 ppm und 22 ppm lokalisiert. Bei 69 ppm ist das Signal des mit Ethergruppen substituierten Kohlenstoffatoms an C-6-Position (HPC-C-6') zu erkennen. Zwischen 75 ppm und 80 ppm liegen die Signale der CH- und CH_2 -Gruppen der Hydroxypropylcellulose.

Die Signale des Celluloserings sind in dem Spektrum nur schwer zu erkennen. Bei 105 ppm tritt das Signal des Kohlenstoffes an Position C-1 auf. Die Referenzen der Kohlenstoffatome des Celluloserings für C-2, C-3 und C-5 liegen im Bereich zwischen 74 ppm und 82 ppm und sind schwer zuzuordnen, da diese von den Signalen der Ethergruppen überdeckt werden.

Auffällig ist, dass im Gegensatz zur Cellulose die Hydroxypropylcellulose in diesem Spektrum keine C-6 Signale bei 62 ppm besitzt. Wohingegen im Spektrum der säurehydrolytisch behandelten HPC (Abbildung 22) ein solches Signal durchaus vorhanden ist. Aufgrund der partiellen Substitution an C-6 mit Ethergruppen und dem daraus resultierenden DS von 0,8, verbleiben nur wenige Positionen an C-6 unsubstituiert. Die Intensität des Peaks ist allerdings so gering, dass dieses im Spektrum der HPC ohne Säurehydrolyse nicht detektiert wurde.

Die dargestellten ^{13}C -NMR-Spektren zeigen, dass im Vergleich zum unsubstituierten Celluloseether (HPC) mit zunehmendem DS_{Sul} der synthetisierten Produkte zusammenhängende strukturelle Veränderungen in den Molekülen auftreten.

Im ^{13}C -NMR-Spektrum in Abbildung 23 ist das mit Ethergruppen substituierte Kohlenstoffatom an C-6-Position verschoben im Tieffeld bei 69 ppm (HPC-C-6') zu finden. Mit zunehmendem DS_{Sul} der Proben nimmt die Intensität des HPC-C-6' Signals ab und ein neues Signal HPC-C-6'_{sul} bei 74 ppm erscheint.

Auch im Bereich der Signale der CH- und CH_2 -Gruppen der Hydroxypropylcellulose zwischen 75 ppm und 80 ppm wurden Veränderungen beobachtet. Diese sind ebenfalls auf den ansteigenden DS_{Sul} der Produkte zurückzuführen.

Maßgebliche Veränderungen sind ebenfalls im Bereich der CH_3 -Gruppen des Celluloseethers zu erkennen. HPC zeigt einen MS von 2,8 und somit treten für die CH_3 -Gruppen zwei Signale bei 22 ppm (HPC- CH_3_{int}) und 19 ppm (HPC- CH_3_{end}) auf. Mit zunehmender Sulfatierung nimmt deren Intensität ab. Gleichwohl tritt durch die Sulfatierung der HPC bereits ab einem DS_{Sul} von 0,3 ein neues Signal bei 20 ppm (HPCS- CH_3) auf. Letztendlich nimmt dessen Intensität durch die dazukommenden Sulfatgruppen zu, sodass bei einem DS_{Sul} von 2,5 dieses anstelle der Ethergruppensignale im Spektrum überwiegt.

Die Änderungen in den Bereichen der Ether-Kohlenstoffatome der Hydroxypropylcellulose sprechen dafür, dass eine Sulfatierung an den freien Hydroxylgruppen erfolgte, allerdings nicht direkt an der Glucoseeinheit, sondern an den OH-Gruppen der Seitenketten, die sich am Ether befinden. Mit immer höher werdendem

DS_{Sul} ändern sich die chemischen Umgebungen der zwei CH_3 -Gruppen ($HPC-CH_3_{end}$ und $HPC-CH_3_{int}$) und werden aufgrund der neu dazukommenden Sulfatgruppen immer ähnlicher. Bei vollständiger Substitution an den Ethergruppen besitzen die CH_3 -Gruppen nahezu die gleiche chemische Umgebung, was das Auftreten eines einzelnen Signales ($HPC-CH_3$) bei 20 ppm erklärt. Die Intensitätssteigerung des Signal $HPC-C-6'_{sul}$ ist ebenfalls durch die neu am Ether dazukommenden Sulfatgruppen zu erklären.

Die eindeutige Zuordnung weiterer Signale ist anhand dieser Untersuchungen nicht möglich. Dementsprechend kann an diesen Beispielen eine Aussage bezüglich der Regioselektivität bei den hier durchgeführten Sulfatierungen von HPC nicht erfolgen.

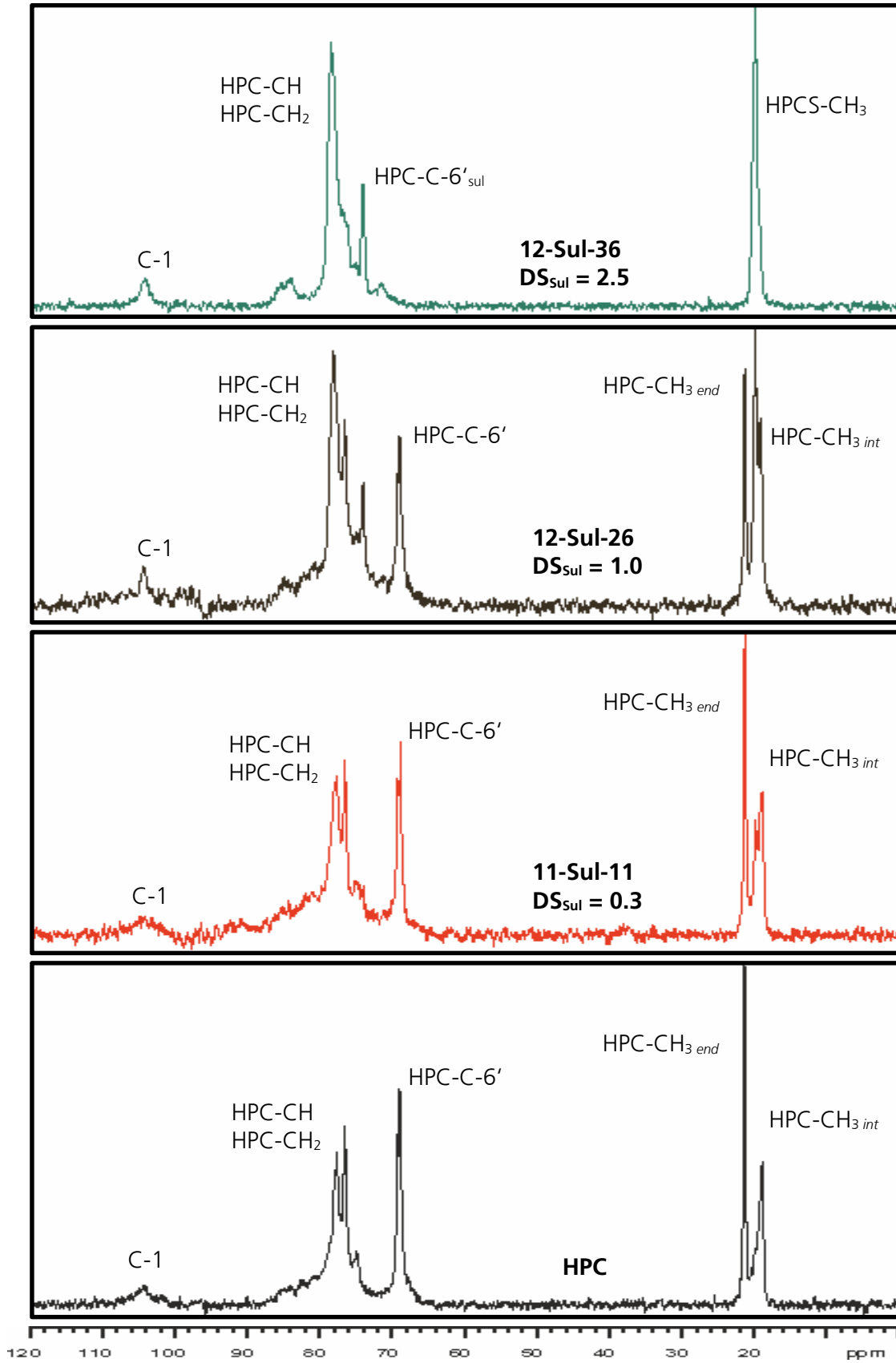


Abbildung 23 ^{13}C -NMR-Spektren von Hydroxypropylcellulosesulfaten; HPC-Ausgangsstoff, 11-Sul-11 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.3$), 12-Sul-26 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 1.0$), 12-Sul-36 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 2.5$).

4.3 FT-RAMAN-Spektroskopie an Hydroxyethylcellulosesulfaten

Die strukturellen Veränderungen nach der Sulfatierung von Hydroxyethylcellulosen sind in Abbildung 24 dargestellt.

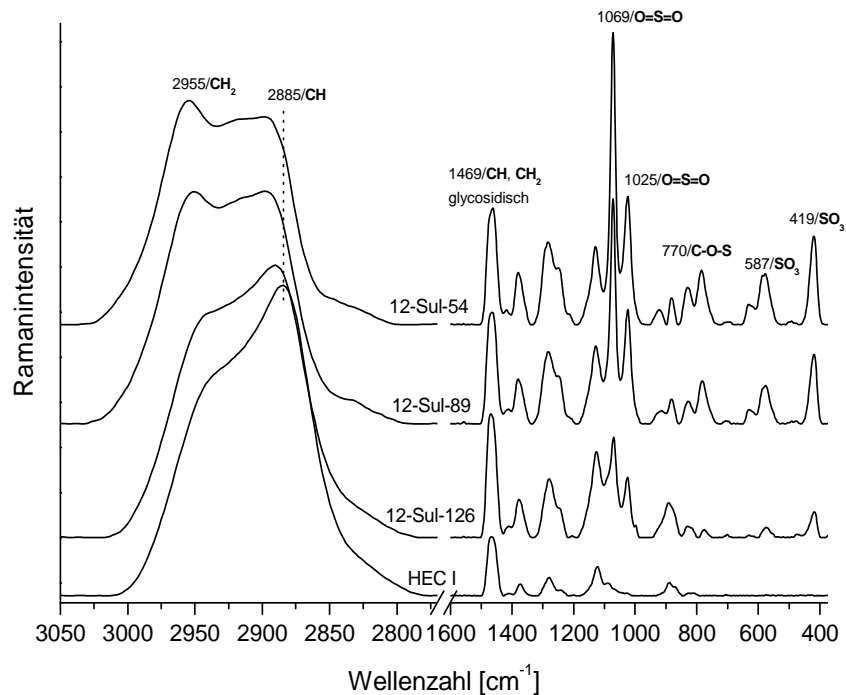


Abbildung 24 FT-RAMAN-Spektren von Hydroxyethylcellulosesulfaten mit unterschiedlichen DS_{Sul} im Wellenzahlenbereich 3050 cm^{-1} - 2770 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} - 375 cm^{-1} . HEC I (Ausgangsstoff), 12-Sul-126 ($DS_{Sul} = 0.4$), 12-Sul-89 ($DS_{Sul} = 1.4$), 12-Sul-54 ($DS_{Sul} = 2.6$).

Die glycosidische Verbindung unsubstituierter Hydroxyethylcellulose zeigt C-O-C-Streckschwingungsbanden zwischen 1050 cm^{-1} und 1170 cm^{-1} . Deformationsschwingungen werden zum einem für das Cellulosegrundgerüst (CH_2 , H-C-C, H-C-O und C-O-H-Bindungen) bei 1200 cm^{-1} bis 1390 cm^{-1} und, zum anderen, für die CH- und CH_2 -Gruppen zwischen 1410 cm^{-1} und 1480 cm^{-1} detektiert. Im hohen Wellenzahlenbereich 2800 cm^{-1} bis 3000 cm^{-1} treten die Streckschwingungen der CH- und CH_2 -Gruppen auf.

Die Einführung von Substituenten hat strukturelle Veränderungen des Ausgangsstoffes zur Folge, die sich in den FT-RAMAN-Spektren widerspiegeln. Neue Banden für die symmetrischen O=S=O-Streckungen der Sulfatgruppen werden zwischen $1020 - 1100\text{ cm}^{-1}$ sichtbar und mit höher werdendem DS-Wert der Proben nimmt deren Intensität zu. Eine asymmetrische Streckung der Sulfatgruppen zeigt die Veränderung der Bande bei 1279 cm^{-1} . Die Deformationsschwingungen derselben Gruppen werden bei 587 cm^{-1} detektiert. Die C-O-S-Streckschwingungen führen zu einer neuen Bande bei 770 cm^{-1} und zu Veränderungen im Bereich 855 cm^{-1} bis 930 cm^{-1} . Bei niedrigen Wellenzahlen von 419 cm^{-1} werden die Deformationsschwingungen der SO_3 -Gruppe beobachtet.

Mit dem Substitutionsgrad verändern sich ebenfalls die Intensitäten der Banden der CH-(2885 cm^{-1}) und CH_2 -Gruppen (2955 cm^{-1}). Beim Ausgangsstoff dominiert im Spektrum die CH-Bande, bei 2955 cm^{-1} wird lediglich eine Schulter erkannt. Nach der Sulfatierung wird sowohl eine Verschiebung als auch eine Intensitätszunahme der Bande der CH_2 -Gruppe mit zunehmendem DS_{Sul} -Wert beobachtet. Bei hohen Sulfatierungsgraden erscheint die Bande der CH-Gruppe bei 2896 cm^{-1} als Schulter der CH_2 -Gruppe. Die FT-RAMAN-Spektren der HEC II Sulfate sind vergleichbar mit denen der HEC I Sulfate. Für einige Banden wird lediglich eine leichte Verschiebung zu kleineren, bzw. größeren Wellenzahlen beobachtet (Abbildung 25). Auffällig ist die Verschiebung der Deformationsschwingungen der Sulfatgruppen. Für die sulfatierte HEC I erschien diese bei 587 cm^{-1} . In den FT-RAMAN-Spektren der sulfatierten HEC II wird diese nunmehr bei 577 cm^{-1} detektiert. Auch die Bande der C-O-S-Streckschwingung ist deutlich verschoben und erscheint für die Derivate der HEC II bei 786 cm^{-1} . Für die sulfatierten Derivate der HEC I traten diese bei 770 cm^{-1} auf.

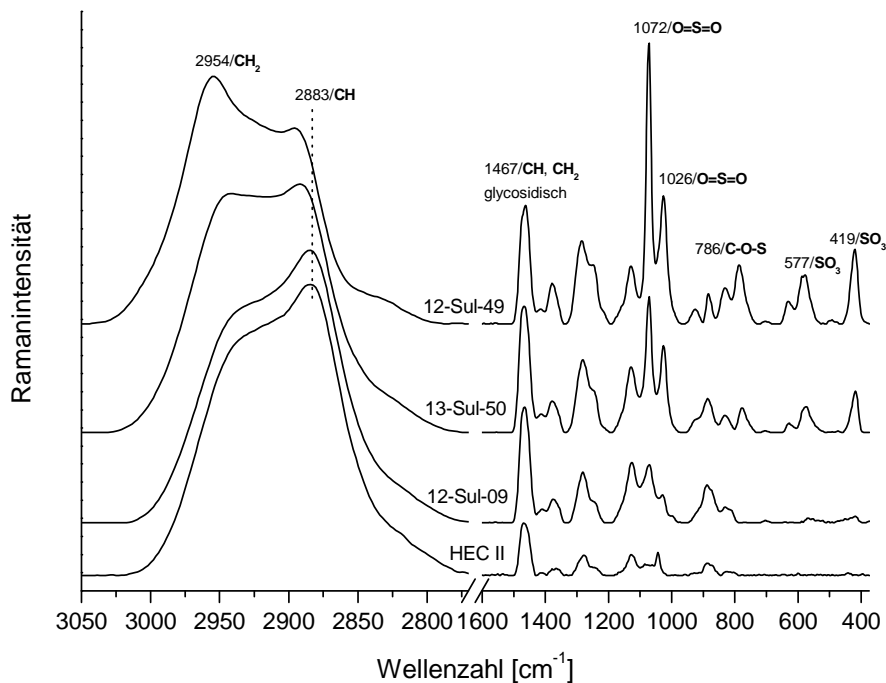


Abbildung 25 FT-RAMAN-Spektren von Hydroxyethylcellulosesulfaten mit unterschiedlichen DS_{Sul} im Wellenzahlenbereich 3050 cm^{-1} - 2770 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} - 375 cm^{-1} . HEC II (Ausgangsstoff), 12-Sul-09 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.3$), 13-Sul-50 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 1.0$), 12-Sul-49 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 2.7$).

4.4 FT-RAMAN-Spektroskopie an Hydroxypropylcellulosesulfaten

In den FT-RAMAN-Spektren der Hydroxypropylcellulosederivate sind, verglichen mit den HEC-Derivaten, deutliche Unterschiede zu erkennen (Abbildung 26).

Im hohen Wellenzahlenbereich zwischen 2870 cm^{-1} und 2990 cm^{-1} sind drei Banden zu sehen, da neben den CH- und CH_2 -Gruppen auch CH_3 -Gruppen im Molekül vorhanden sind. Nach der Sulfatierung werden die Banden bei 2877 cm^{-1} und 2974 cm^{-1} kleiner und die bei 2933 cm^{-1} nimmt an Intensität zu. Des Weiteren wird eine Verschiebung dieser Signale beobachtet und bei hohen DS -Werten erscheinen die Banden bei 2877 cm^{-1} und 2974 cm^{-1} fast nur noch als Schultern der Bande bei 2933 cm^{-1} . Diese Beobachtungen spiegeln die Ergebnisse der im Kapitel zuvor diskutierten ^{13}C -NMR-Untersuchungen wider und sprechen für eine Sulfatierung der Hydroxylgruppen an den Kettenenden der Ethergruppen.

Im Bereich zwischen 1050 und 1100 cm^{-1} zeigen die Spektren der HPCS-Proben neue Banden. Diese sind auf symmetrische O=S=O-Streckungen der Sulfatgruppen zurückzuführen. Ab $\text{DS}_{\text{Sul}} = 1.0$ (12-Sul-02) werden die Streckschwingungen der C-O-S-Bindung bei 786 cm^{-1} sichtbar, sowie damit verbundene Veränderungen im Bereich 855 cm^{-1} bis 900 cm^{-1} . Die Deformationsschwingungen der SO_3 -Gruppe ergeben neue Banden bei 589 cm^{-1} und 429 cm^{-1} . Mit zunehmendem Sulfatierungsgrad ist ein Anstieg der Intensität der Banden der Sulfatgruppen erkennbar.

Unterschiedslos zu den Hydroxyethylcellulosesulfaten ist, dass im Bandenbereich zwischen 1460 cm^{-1} und 850 cm^{-1} die Streckschwingungen der glycosidischen Verbindung als auch die Deformationsschwingungen des Grundgerüsts detektiert werden.

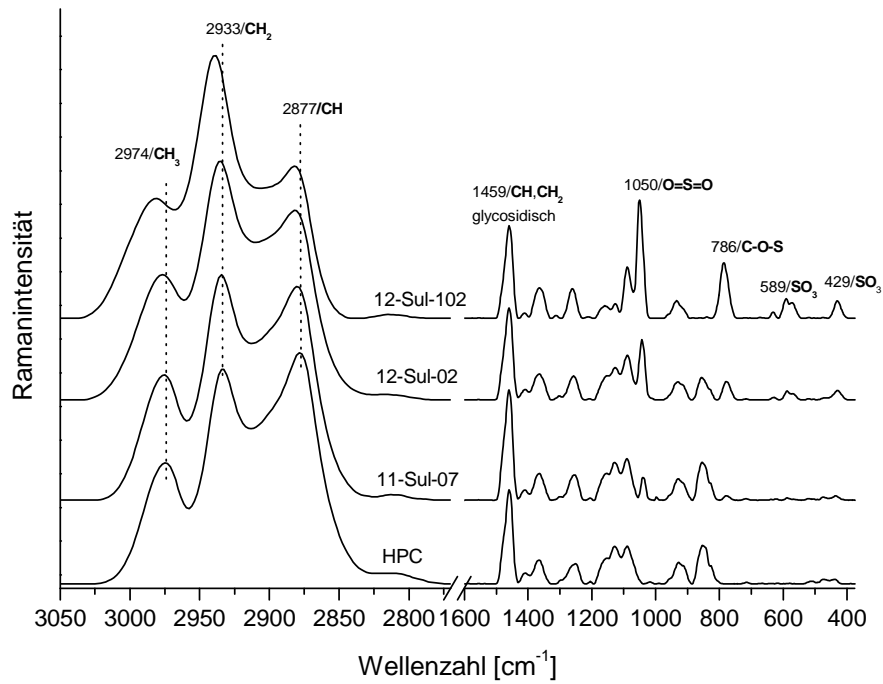


Abbildung 26 FT-RAMAN-Spektren von Hydroxypropylcellulosesulfaten mit unterschiedlichen DS_{Sul} im Wellenzahlenbereich 3050 cm^{-1} - 2770 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} - 375 cm^{-1} . HPC (Ausgangsstoff), 11-Sul-07 ($DS_{Sul} = 0.3$), 12-Sul-02 ($DS_{Sul} = 1.0$), 12-Sul-102 ($DS_{Sul} = 2.5$).

4.5 FT-RAMAN-Spektroskopie an Methylcellulosesulfaten

Die FT-RAMAN-Spektren von Methylcellulose sowie der daraus synthetisierten Sulfatderivate sind in Abbildung 27 dargestellt. Die Schwingungen der Molekülgruppen in Methylcellulose und deren Sulfatderivaten sind den vorangehend dargestellten Spektren der anderen Celluloseether ähnlich. Auch in diesen Spektren sind die C-O-C-Streckschwingungsbanden zwischen 1050 cm^{-1} und 1170 cm^{-1} erkennbar. Ebenso treten Deformationsschwingungen des Cellulosegrundgerüsts bei 1200 cm^{-1} bis 1390 cm^{-1} auf.

Nach der Sulfatierung liegen die neu dazukommenden Banden der symmetrischen O=S=O-Streckungen der Sulfatgruppen, gleichsam den HEC-Derivaten, bei 1070 cm^{-1} bis 1020 cm^{-1} . Die Streckschwingung der C-O-S-Bindung ist bei 824 cm^{-1} lokalisiert und die Deformationsschwingungen der SO_3 -Gruppe zeigen Banden bei 585 cm^{-1} und 416 cm^{-1} . Da die Methylcellulose genau wie Hydroxypropylcellulose CH_3 -Gruppen aufweist, sind im hohen Wellenzahlenbereich neben den Banden der CH- und CH_2 -Gruppen auch die der CH_3 -Gruppen zu erkennen. Mit zunehmendem DS_{Sul} ändert sich das Verhältnis der Banden. Der Ausgangsstoff weist bei 2897 cm^{-1} ein ausgeprägtes Signal auf, wengleich mit zunehmendem Sulfatierungsgrad sowohl eine Intensitätsabnahme als auch eine Verschiebung zu größeren Wellenzahlen beobachtet wird. Die Bande erscheint bei einem $\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.9$ nunmehr als Schulter bei der Wellenzahl 2941 cm^{-1} . Diese wiederum ist im Spektrum der Methylcellulose recht schwach und erscheint erst nach der Sulfatierung als ausgeprägte Bande.

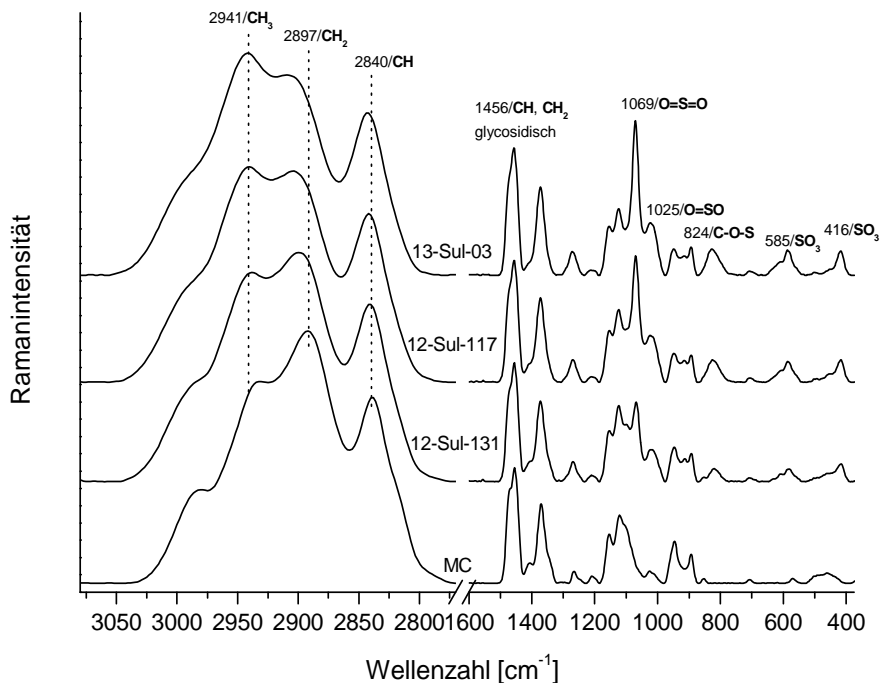


Abbildung 27 FT-RAMAN-Spektren von Methylcellulosesulfaten mit unterschiedlichen DS_{Sul} im Wellenzahlenbereich 3050 cm^{-1} - 2770 cm^{-1} und 1600 cm^{-1} - 375 cm^{-1} . MC (Ausgangsstoff), 12-Sul-131 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.4$), 12-Sul-117 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.7$), 13-Sul-03 ($\text{DS}_{\text{Sul}} = 0.9$).

4.6 Zusammenfassender Vergleich der charakteristischen FT-RAMAN-Banden von sulfatierten Celluloseethern

Die in den oberen Kapiteln 4.2.1 bis 4.2.3 diskutierten Ergebnisse der spektroskopischen Untersuchungen der sulfatierten Celluloseether sollen kurz zusammengefasst werden.

Durch das Einführen von Sulfatgruppen konnten in den detektierten FT-RAMAN-Spektren zusammenhängende Veränderungen beobachtet werden. Diese äußerten sich zum einen durch das Auftreten neuer Banden und zum anderen durch die Veränderung der im Ausgangsstoff bereits vorhandenen Signale.

Nach der Sulfatierung der Celluloseether resultierten die für Sulfatgruppen typische Banden in den Bereichen: $\sim 1025 - 1070 \text{ cm}^{-1}$ (O=S=O-Streckungen), $\sim 420 - 580 \text{ cm}^{-1}$ (SO₃-Deformation), $\sim 775 \text{ cm}^{-1}$ (C-O-S-Streckung). Weiterhin wurde mit zunehmendem Sulfatierungsgrad der Produkte ein Anstieg der Bandenintensität beobachtet.

Die Banden der Ethergruppen, speziell die der CH- und CH₂-Gruppen traten im hohen Wellenzahlenbereich zwischen 2800 cm^{-1} und 3000 cm^{-1} auf. So wurden für die Hydroxypropylcellulosen in diesem Bereich zwei Signale beobachtet. Für die Methylcellulose und Hydroxyethylcellulose resultierte, aufgrund der im Molekül vorhandenen CH₃-Gruppe, eine zusätzliche Bande, deren Signal zu höheren Wellenzahlen verschoben war, als die der CH- und CH₂-Gruppen.

Durch die Einführung von Sulfatgruppen an den Kettenenden der Ethergruppen werden neue Bindungen aufgebaut. Zum einen resultieren daraus neuen Banden (Schwingungen der Sulfatgruppe) und zum anderen verändern sich die Molekülschwingungen der bereits vorhandenen Gruppen. Diese Veränderungen für die CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen wurden in den FT-RAMAN-Spektren dadurch beobachtet, dass mit zunehmendem Sulfatierungsgrad der Proben die Intensität der im Ausgangsstoff detektierten Banden verändert wurde.

Bei den Ausgangsstoffen HEC I, HEC II und HPC dominiert im Spektrum die CH-Bande, die CH₂-Gruppe erscheint als Schulter. Nach der Sulfatierung wird sowohl eine Verschiebung als auch eine Intensitätszunahme der Bande der CH₂-Gruppe beobachtet.

Die wesentlichen auftretenden Veränderungen in den FT-RAMAN-Spektren nach der Sulfatierung von HEC I, HEC II, HPC und MC sind in der Tabelle 7 zusammengestellt.

Tabelle 7 Übersicht der charakteristischen FT-RAMAN-Banden von sulfatierten Celluloseethern.

Derivat	CH-Alkyl [cm ⁻¹]	CH-Alkyl Sul [cm ⁻¹]	SO ₃ -Deformation [cm ⁻¹]	O=S=O-Streckung [cm ⁻¹]
HECS I	2955	2885	419; 587	1069; 1025
HECS II	2954	2883	419; 577	1072; 1026
HPCS	2974; 2933; 2877	Intensität verändert	429; 589	1050
MCS	2941; 2897; 2840	Verschiebung der Bande 2897	416; 585	1069; 1025

4.7 Quantitative FT-RAMAN-Spektroskopie

a) Voraussetzung für die quantitative Auswertung

Eine quantitative Auswertung der Spektren kann nur dann erfolgen, wenn die dargestellten Veränderungen auf die chemisch am Molekül gebundenen Sulfatgruppen zurückzuführen sind. Dementsprechend muss die Anwesenheit von Restsalzen, wie beispielsweise Natriumsulfat, welches als Nebenprodukt bei der Sulfatierung anfällt, ausgeschlossen werden. An die in der Arbeit durchgeführten Synthesen wurde als abschließender Aufarbeitungsschritt eine 48-stündige Dialyse der Celluloseethersulfate realisiert. Dadurch konnte sichergestellt werden, dass es zu keiner Signalverfälschung durch Restsalze kommen kann. Ein Vergleich der FT-RAMAN-Spektren in Abbildung 28 zeigt, dass die nichtdialysierte Probe (rote Spektralbanden) eine sehr scharfe Bande bei 995 cm^{-1} besitzt. Diese ist charakteristisch für Natriumsulfat und ein Indiz für in der Probe vorhandene nichtausgewaschene Restsalze.¹²⁴ Das nach der Dialyse aufgenommene Spektrum der selbigen Probe (schwarze Spektralbanden) zeigt die tatsächlichen molekularen Veränderungen nach erfolgter Sulfatierung.

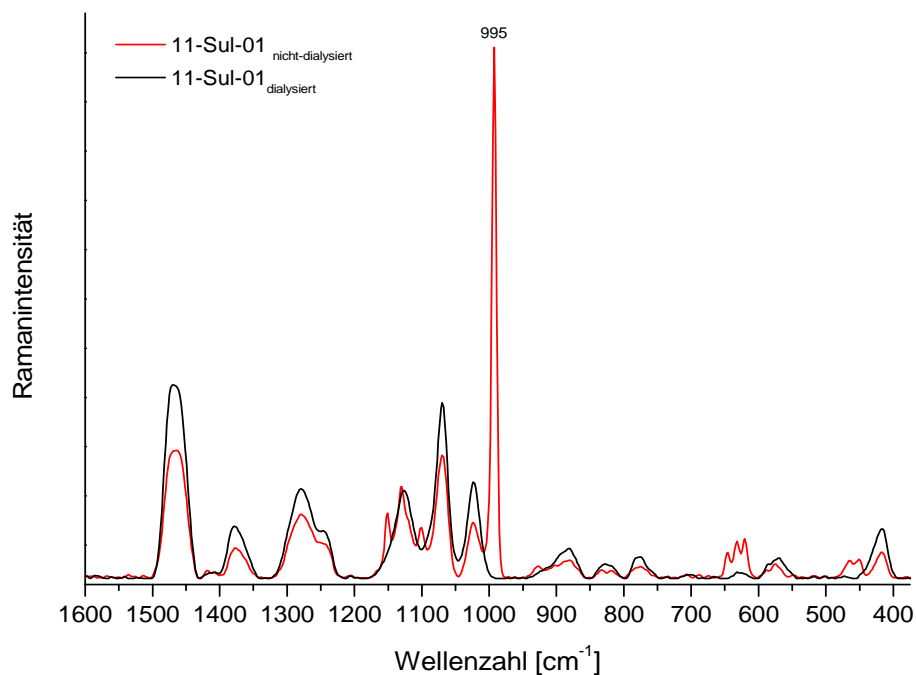


Abbildung 28 Vergleich der FT-RAMAN-Spektren einer sulfatierten Hydroxyethylcellulose HEC I vor (rot) und nach (schwarz) der Dialyse im Wellenzahlenbereich 1600 cm^{-1} bis 375 cm^{-1} .

b) Quantitative Auswertung der FT-RAMAN-Spektren

Für die Quantifizierung der Celluloseethersulfate wurden Proben von HECS I (58 Standards) als auch HPCS (54 Standards), dessen DS_{Sul} zuvor durch Elementaranalysen ermittelt wurden und im DS-Bereich zwischen 0.2 und 2.7 lagen, vermessen und mithilfe eines PLS-Algorithmus der OPUS/QUANT 2 Software von BRUKER entsprechend kalibriert. Durch entsprechende Auswahl der Validierungsbereiche sowie mathematische Optimierungen konnten Kreuzvalidierungen durchgeführt und für die Celluloseethersulfate Quant 2 Methoden erstellt werden (Tabelle 8). Durch die Verwendung von mathematischen Operationen (1. oder 2. Ableitung, Vektornormierung) werden sowohl messtechnische Fehler minimiert, als auch eine exaktere Spektrenauswertungen (geringerer Einfluss des Signal/Rausch-Verhältnisses, genauere Strukturinformation der Banden) ermöglicht.

Als geeignete Validierungsbereiche wurden solche gewählt, bei denen im FT-RAMAN-Spektrum nach der Sulfatierung merkliche Veränderungen detektiert wurden. Beispielsweise konnten u. a. im hohen Wellenzahlenbereich die Schwingungsbanden der CH-, CH₂-Gruppen und CH₃-Gruppen berücksichtigt werden, sowie die Deformationsschwingungen der SO₃-Gruppe bei 416 cm⁻¹.

Tabelle 8 Zusammenstellung der Ergebnisse der entwickelten quantitativen RAMAN-Methoden für die Bestimmung der Sulfatierungsgrade von fiktionalisierten HECS I- und HPCS-Produkten. Ermittlung des besten Bestimmungskoeffizienten R^2 und des kleinsten Vorhersagefehlers **RMSECV** mit der OPUS/QUANT 2-Methode.

*Durchgeführte mathematische Operation: 2.Ableitung - Vereinfachung der Auswertung von Signalen mit flachem Anstieg.

** Durchgeführte mathematische Operation: 1.Ableitung - Vereinfachung der Auswertung von Signalen mit steilerem Anstieg.

Proben	Methode	Validierungsbereiche [cm ⁻¹]	Operationen	R ²	RMSECV
HECS I	Quant 2_HECS I (1)	466 - 392 660 - 541	2. Ableitung*	0.964	0.163
HECS I	Quant 2_HECS I (2)	3044 – 2778 1185 – 992 660 – 547 460 – 390	1.Ableitung** Vektornormierung	0.977	0.129
HECS I	Quant 2_HECS I (3)	3038 – 2797 647 – 541 460 – 398	1.Ableitung	0.972	0.149
HPCS	Quant 2-HPCS (4)	3044 – 2828 1202 – 755 637 – 546 460 - 410	1.Ableitung Vektornormierung	0.987	0.098

Eine Aussage über die Genauigkeit der Methoden kann anhand des Bestimmungskoeffizienten R^2 und des mittleren Vorhersagefehlers RMSECV (Root Mean Square Error of Cross Validation) getroffen werden. Je größer der Bestimmungskoeffizient und kleiner der Vorhersagefehler, desto exakter ist die Messmethode.⁷⁷ Für HECS I als auch HPCS konnten die exaktesten Kalibrierungen im Wellenzahlbereich der

O=S=O-Streckungen und Deformationsschwingungen der Sulfatgruppen, sowie der Streckschwingung der CH-, CH₂- und CH₃-Gruppen durchgeführt werden. Die Korrelation zwischen den gemessenen und berechneten DS-Werten der Proben ist am Beispiel der *Quant 2_HECS I (2)*-Methode in Abbildung 29 dargestellt. Die Überprüfung der Modellmethoden erfolgte mit Celluloseethersulfaten, welche nicht für das Kalibrierungsmodell eingesetzt wurden und dessen DS-Werte durch Elementaranalysen (DS_{Sul}) bestimmt wurden. In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der Methodenüberprüfung von *Quant 2_HECS I (2)* dargestellt.

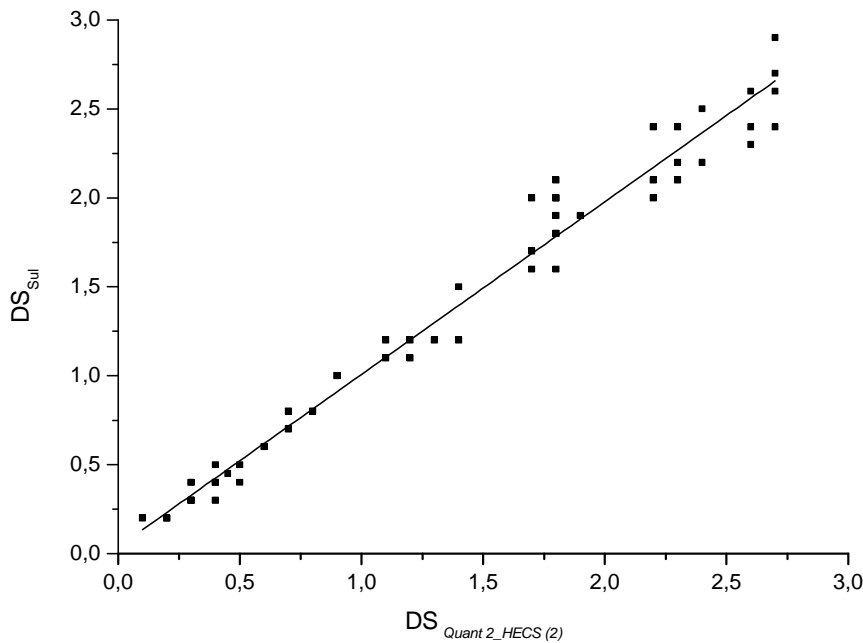


Abbildung 29 Ergebnisse der *Quant 2_HECS I (2)*- Analyse. Korrelation zwischen den durch Elementaranalyse (DS_{Sul}) bestimmten und durch *Quant 2_HECS I (2)* ermittelten DS-Werten der Proben.

Tabelle 9 Ergebnisse der Methodenüberprüfung von *Quant 2_HECS I (2)*.

Probe	DS _{Quant 2_HECS I (2)}	DS _{Sul}
12-Sul-111	0.40	0.45
12-Sul-28	1.11	1.18
11-Sul-26	1.63	1.70
11-Sul-18	2.15	2.26
12-Sul-47	2.67	2.74

Aufgrund der sehr guten Übereinstimmung zwischen den DS_{Sul}-Werten aus der Elementaranalyse und der Quant2-Analyse können die erstellten Methoden zur Bestimmung des Substitutionsgrades (DS_{Sul}) von HECS I- und HPCS-Proben herangezogen werden. Folglich ergibt sich damit die Möglichkeit einer wenig aufwendigen und zeiteinsparenden Analytik an den sulfatierten Celluloseethern. Allerdings ist zu beachten,

dass durch mögliche im zu untersuchenden Produkt vorhandene Verunreinigungen (Salzreste) das FT-RAMAN-Spektrum verfälschen können, sodass die mit der Quant2-Analyse erhaltenen Werte als Richtwerte betrachtet werden müssen.

4.8 Bestimmung der STAUDINGER-Indizes und MARK-HOUWINK-Parameter von Hydroxyethylcellulosesulfaten

Im Rahmen dieser Arbeit erfolgte die Messung von Grenzviskositäten (STAUDINGER-Indizes) und Bestimmung der MARK-HOUWINK-Parameter für Hydroxyethylcellulosesulfate im DS_{Sul} -Bereich 2.1 bis 2.7. Eine genaue Beschreibung der praktischen Durchführung der Messungen ist in Kapitel 7.2.2 dargestellt.

Unter der Annahme, dass bei geringen Konzentrationen die Dichte der wässrigen Hydroxyethylcellulose-Lösungen gleich 1 ist, wurde für die gemessenen Proben nach Formel **2** (Kapitel 2.4) die kinematische in die dynamische Viskosität umgerechnet. Daraus konnte nach Formel **3** (Kapitel 2.4) η_{sp} ermittelt werden. Die graphische Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration und anschließende Extrapolation zur Konzentration 0 g/mL ergibt eine Geradengleichung, dessen Schnittpunkt mit der Y-Achse die Grenzviskositätszahl (STAUDINGER-Index) $[\eta]$ angibt.

Die Auswertungen ausgewählter Beispiele sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 sowie Abbildung 31 und Abbildung 30 dargestellt.

Tabelle 10 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 11-Sul-20, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0097	95	9819
0.0048	29	5994
0.0032	16	4981
0.0024	11	4547
0.0019	8	4134

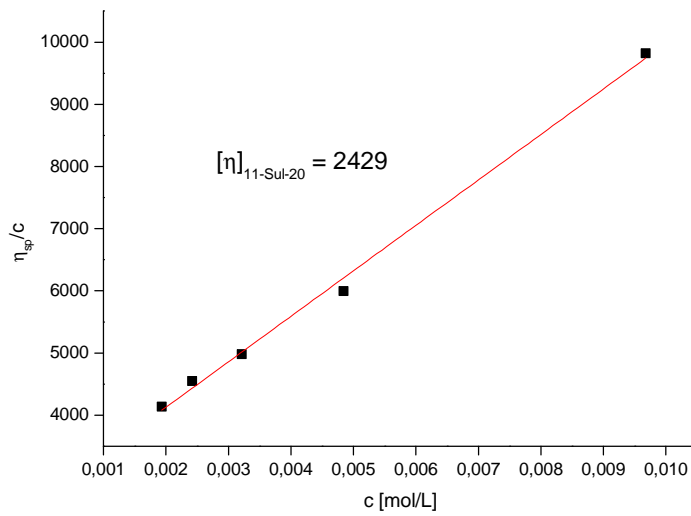


Abbildung 30 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 11-Sul-20 anhand der in Tabelle 10 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Tabelle 11 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 11-Sul-19, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0183	69	3774
0.0091	27	2953
0.0061	17	2792
0.0046	13	2844
0.0037	10	2735

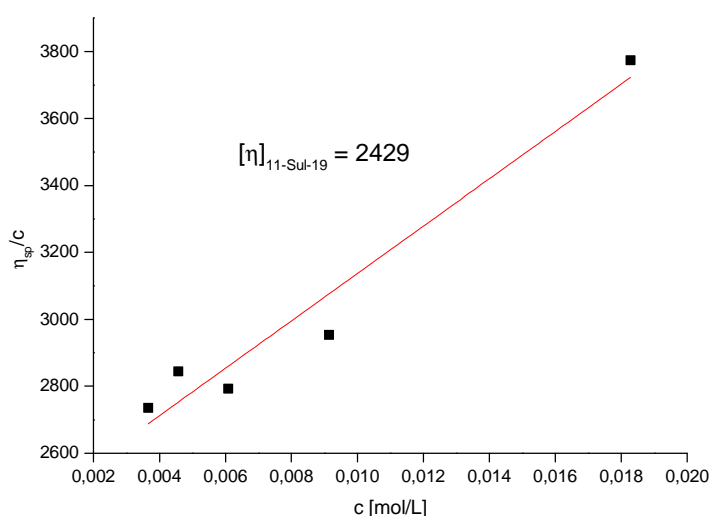


Abbildung 31 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 11-Sul-19 anhand der in Tabelle 11 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Der Verlauf der Messpunkte in den beiden Abbildungen ist unterschiedlich. Für die Probe 11-Sul-20 resultieren mit abnehmender Konzentration immer kleinere Werte für η_{sp}/c (Tabelle 10). Dies ist auch in der graphischen Auftragung in Abbildung 30 ersichtlich. Für die Probe 11-Sul-19 ergibt sich nach der dritten Verdünnung ein höherer Wert für η_{sp}/c als in der Messung davor (Tabelle 11). Diese Abweichung ist auch in der graphischen Darstellung in Abbildung 31 gut erkennbar.

Bei Polyelektrolyten wird oftmals ein solches Viskositätsverhalten beobachtet. Dieses Phänomen wird als sogenannter Polyelektrolyteffekt bezeichnet.^{78,125} Dieser tritt dann auf, wenn mit abnehmender Konzentration der Lösung die reduzierte Viskosität ansteigt statt kleiner zu werden. Bei Cellulosesulfaten ist dieser Sachverhalt darauf zurückzuführen, dass die anionischen Sulfatgruppen kovalent an die Polymerkette gebunden sind und die entsprechenden Gegenionen (Na^+) frei im Lösungsmittel diffundieren, wodurch es zu einer unsymmetrischen Ionenverteilung kommt. Mit abnehmender Konzentration steigt dann die reduzierte Viskosität η_{red} (Quotient aus η_{sp}/c) der Lösung anstatt kleiner zu werden. Durch Verdünnungen können die Gegenionen die Ladung auf der Polymerkette nicht mehr abschirmen, wodurch diese stärker abgestoßen werden und es zum Grenzviskositätsanstieg aufgrund einer Formänderung des gelösten Polymers kommt. Das Polymer liegt dann nicht mehr im geknäulten sondern im gestreckten Zustand in Lösung vor. Dieser Effekt kann durch entsprechende Salzzugaben unterbunden werden.¹²⁵

Bei den Grenzviskositätsmessungen der HECS I Proben konnte teilweise ein Polyelektrolyteffekt beobachtet werden (11-Sul 19/Tabelle 11; sowie in den Anlagen 11-Sul-22/Tabelle 34, 12-Sul-46/Tabelle 36, 12-Sul-54/Tabelle 37).

Für die Bestimmung der MARK-HOUWINK-Konstanten mussten neben den STAUDINGER-Indizes auch die Molmassen der ausgewählten Hydroxyethylcellulosesulfate ermittelt werden. Dies erfolgte mittels GPC-Messungen. Eine detaillierte Durchführung ist in Kapitel 7.2.7 beschrieben. Die gesamten Ergebnisse der Grenzviskositätsmessungen und Molmassenbestimmungen sowie weitere wichtige Kenngrößen sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12 Ergebnisse der Grenzviskositätsmessungen und Molmassenbestimmungen von Hydroxyethylcellulosesulfaten im DS_{Sul} -Bereich 2.1 bis 2.7.
 DS_{Sul} : Substitutionsgrad der Probe, berechnet aus dem mittels Elementaranalyse erhaltenen Schwefelgehalt.
c: Konzentration der Ausgangslösung. **η_{sp}** : dynamische Viskosität der Lösung.
 $[\eta]$: graphisch ermittelte Grenzviskositätszahl.
Lg $[\eta]$: logarithmischer Wert von $[\eta]$.
 M_w : massengewichtetes Molekulargewicht, bestimmt durch GPC-Messungen.
Lg M_w : logarithmischer Wert von M_w .
 * Bezieht sich auf eine 1% ige wässrige Lösung.

Probe	DS_{Sul}	c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]*	$[\eta]$	Lg $[\eta]$	M_w	Lg M_w
11-Sul-19	2.7	0.0183	69	2429	3.4	1547000	6.2
11-Sul-20	2.4	0.0097	95	2665	3.4	2924234	6.5
11-Sul-22	2.1	0.0720	54	249	2.4	437809	5.6
11-Sul-24	2.6	0.0093	87	3684	3.6	2617758	6.4
12-Sul-46	2.7	0.0548	39	467	2.7	785233	5.9
12-Sul-54	2.6	0.037	88	856	2.9	1189318	6.1
12-Sul-92	2.6	0.0558	123	561	2.8	904630	6.0

Für die Bestimmung der MARK-HOUWINK-Konstanten erfolgte, wie in Abbildung 32 dargestellt, eine graphische Auftragung der logarithmischen Werte für die Molmassen und Grenzviskositäten.

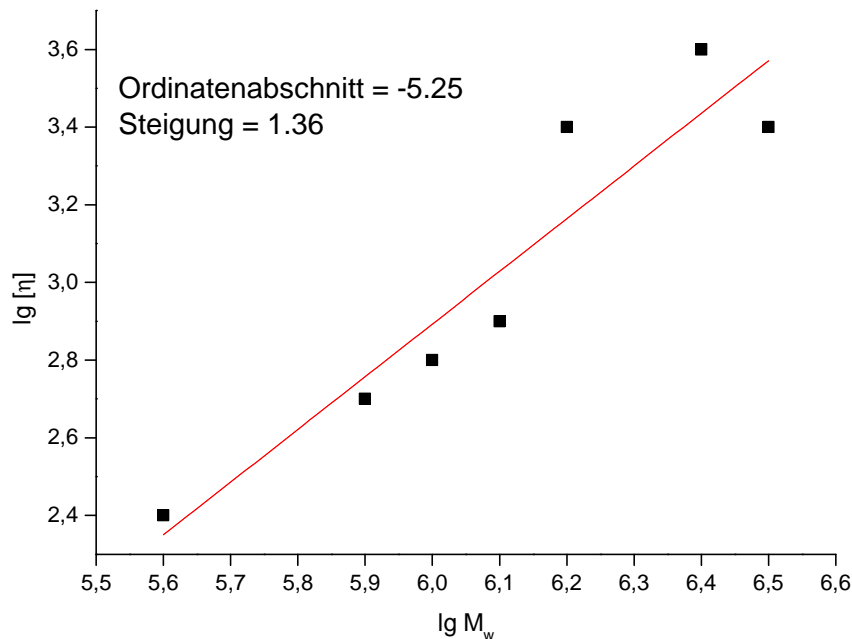


Abbildung 32 [η]-M_w-Diagramm zur Ermittlung der MARK-HOUWINK-Konstanten für Hydroxyethylcellulosesulfate im DS_{Sul}-Bereich 2.1 - 2.7. Graphische Bestimmung der Werte für α und K anhand der in Tabelle 12 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von $\lg [\eta]$ gegen $\lg M_w$.

Durch lineare Regression der Messpunkte wurden aus der Steigung und dem Ordinatenabschnitt nach Formel 7 folgende Werte erhalten:

$$\lg[\eta] = \lg K + \alpha \cdot \lg M \quad (7)$$

$$[\eta] = 5.25 \cdot 10^{-3} M_w^{1.36}$$

Die erhaltenen Werte für $\alpha = 1.36$ und $K = 5.25 \cdot 10^{-3}$ sind im Vergleich zu den durch ANGER *et al.*⁸⁴ bestimmten zwar recht hoch, wenngleich erklärbar. Bei den hier untersuchten Systemen handelt es sich um hochsulfatierte Celluloseether. Diese weisen aufgrund der Substitution sowohl durch die Hydroxyethyl- als auch die Sulfatgruppen lange Seitenketten auf, welche beispielsweise bei Cellulosesulfaten deutlich kürzer ausfallen. Für Hydroxyethylcellulose sind Literaturwerte von α und K bekannt.^{82,126} Dabei können α im Bereich zwischen 0.65 und 0.73, sowie $K = 1.0$ bis $K = 4.1 \cdot 10^{-2}$ möglich sein. Neu dazukommende Substituenten schränken die Flexibilität der Polymerkette ein und bewirken eine Erhöhung dieser Werte. Das korreliert mit den ermittelten Konstanten für die beschriebenen Hydroxyethylcellulosesulfate.

5. Anwendungsbeispiele und anwendungsbezogene Untersuchungen

5.1 Polyelektrolytkapseln aus Celluloseethersulfaten und polyDADMAC

In dieser Arbeit synthetisierte Produkte wurden bezüglich ihrer potentiellen polyelektrolytkomplexbildenden Eigenschaften untersucht. Geprüft wurde die Fähigkeit der wässrigen anionischen Celluloseethersulfat-Lösung in Wechselwirkung mit wässrigen kationischen Komponenten, in dem Fall polyDADMAC, Membranen und Kapseln zu bilden. In Abbildung 33 sind schematisch die strukturellen Formeln der ionischen Komponenten dargestellt.

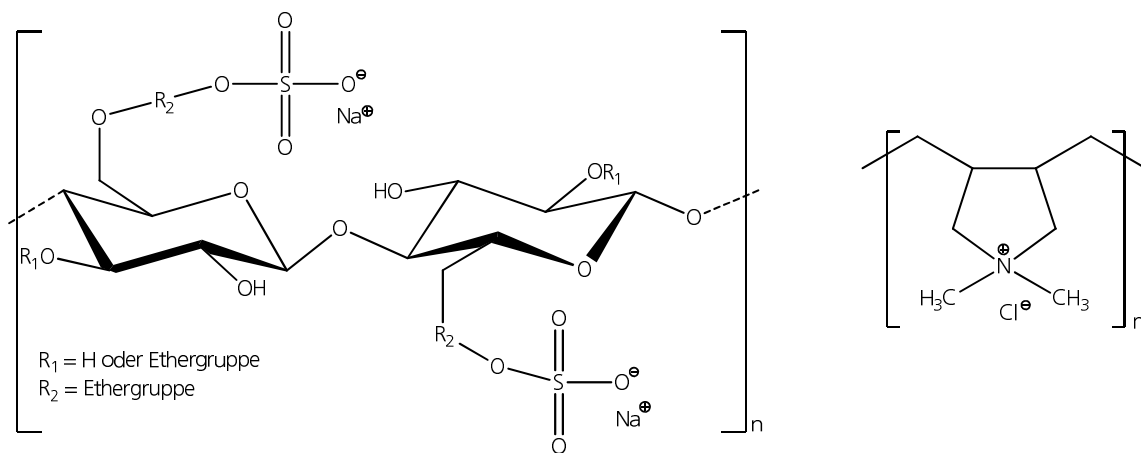


Abbildung 33 Schematische Darstellung der gegensätzlich geladenen Komponenten für die Herstellung von Polyelektrolytkomplexen.
 Links: sulfatierter Celluloseether. Rechts: polyDADMAC.

Durch die tropfenweise Zugabe einer Lösung des synthetisierten Cellulosederivates in eine kationische polyDADMAC-Lösung konnte die Ausformung sphärischer Hohlkugeln beobachtet werden (Abbildung 34). Die Beschaffenheit, bzw. Eigenschaften der Kapseln wurden dabei durch bestimmte Parameter beeinflusst. Voraussetzung für die Ausbildung solcher Polyelektrolytkapseln sind im Celluloseether vorhandene anionische Sulfatgruppen. Für die hier synthetisierten Proben zeigte sich, dass ab einem DS_{Sul} von 0.3 eine Kapselbildung möglich war. Ein ebenfalls wichtiges Kriterium stellt die Viskosität der Sulfat-Lösung dar. Die Proben durften nicht stark abgebaut sein, da bei einer niedrigviskosen Lösung keine stabilen Komplexe in Form von Hohlkugeln ausgebildet werden können. Dies wird dadurch beobachtet, dass in der polyDADMAC Lösung nach dem Eintropfen des Celluloseethersulfates statt einer Kapsel lediglich ein weißer Niederschlag resultiert. Für die in dieser Arbeit synthetisierten Proben kann gesagt werden, dass bei 1% igen wässrigen Celluloseethersulfat-Lösungen erst ab einer kinematischen Viskosität von mindestens $20 \text{ mm}^2/\text{s}$ die Kapselbildung in polyDADMAC möglich war. Überdies ist eine entsprechend hohe Lösungsviskosität der Sulfatderivate für die Verkapselung von biologisch aktivem Material erforderlich.¹⁰¹ So konnte festgestellt werden, dass die Verkapselungen von biologischen Materialien bei einer zu geringen Lösungsviskosität nicht möglich ist.¹⁰¹

Bei der Kapselherstellung zeigte sich, dass durch die Wahl geeigneter Parameter die Größe der gebildeten Kapseln variiert werden kann. Der entscheidende Faktor war dabei die Tropfengröße der Celluloseethersulfat-Lösung. Diese konnte durch die zum Eintropfen der Lösung verwendeten Instrumente gesteuert werden. So konnten mit einer Pipette große Kapseln mit einem Durchmesser im Bereich von 4 mm erhalten werden. Die Handhabung mit Spritzen, welche mit einer 0.4 mm breiten Kanüle ausgestattet waren, ermöglichte die Herstellung kleiner Kapseln. Diese besaßen Durchmesser im Bereich 1.5 mm (Abbildung 34). Die Bestimmung der Kapselgröße erfolgte anhand lichtmikroskopischer Aufnahmen. Mithilfe einer entsprechenden Mikroskop Software (siehe Kapitel 7.2.6) konnten die Durchmesser der Kapseln ermittelt werden.

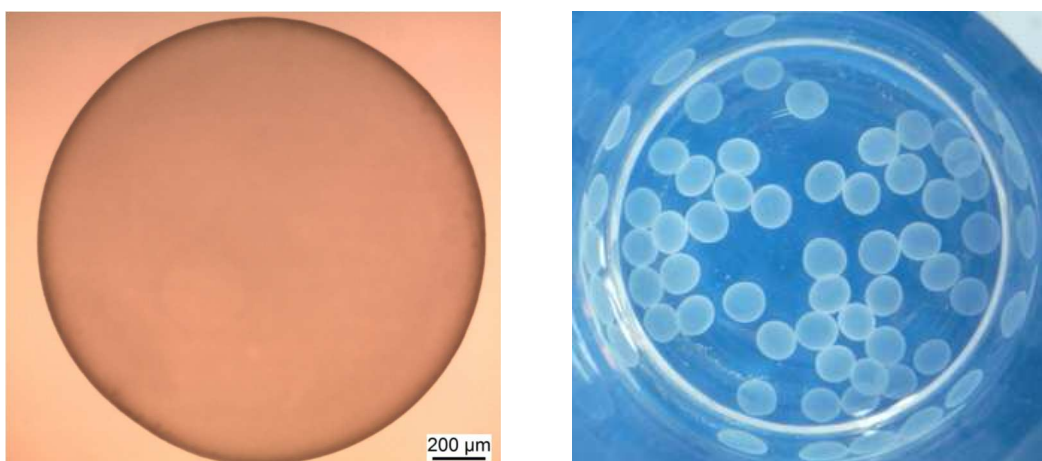


Abbildung 34 Kapseln aus Celluloseethersulfat und polyDADMAC.
Links: Mikroskopaufnahme einer Kapsel mit 1.5 mm Durchmesser.
Rechts: Lichtbildaufnahme von Kapseln unterschiedlicher Größe.

Des Weiteren wurde die kationische Komponente bei der Bildung der Polyelektrolytkomplexe insofern variiert, dass insgesamt vier unterschiedliche polyDADMAC-Lösungen verwendet wurden (siehe Kapitel 7.2.8). Diese unterschieden sich in ihren Molekulargewichten, wobei sowohl ein niedrigmolekulares polyDADMAC mit einem $M_w < 100\,000$ als auch ein hochmolekulares bis $500\,000 M_w$ eingesetzt wurden. Folglich zeigten die entsprechenden Lösungen dieser Polyelektrolyte Unterschiede in ihren Viskositäten (Kapitel 7.2.8). Für die Überprüfung der Kapselungseigenschaften wurden Versuche mit den jeweiligen Celluloseethersulfat-Lösungen und allen vier polyDADMAC's durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Kapselbildung ebenfalls stark von der kationischen Komponente abhängt. So konnte beobachtet werden, dass einige Proben nur mit einem bestimmten polyDADMAC stabile Kapseln bildeten bzw. eine optische Einstufung der Kapselform und -stabilität in Zusammenhang mit den unterschiedlichen Polykationen möglich war. Als Beispiel werden in Abbildung 35 Kapseln aus Hydroxyethylcellulosesulfaten gezeigt, die nach der Sulfatierung mit Schwefelsäure erhalten wurden. Allesamt hatten einen DS_{Sul} von 0.3 und unterschieden sich in ihren kinematischen Viskositäten, die zwischen $70\text{ mm}^2/\text{s}$ und $116\text{ mm}^2/\text{s}$ lagen. Diese Ungleichheiten führten auch zu einer unterschiedlichen Kapselstabilität im Zusammenhang mit den entsprechenden polyDADMAC's. So resultierte der Einsatz der geringer viskosen Produkte mit dem niedrigmolekularen polyDADMAC in

symmetrischen, runden Kapseln (Abbildung 35, links). Mit den anderen polyDADMAC's sahen die Kapseln nicht mehr ganz so symmetrisch aus (Abbildung 35, mitte), wurden etwas länglicher (Abbildung 35, rechts), zerfielen oder bildeten sich gar nicht aus. Kamen aber höher viskose Produkte zum Einsatz, so konnten hingegen mit den höher molekularen polyDADMAC's stabile, runde Kapseln erhalten werden (Abbildung 35).

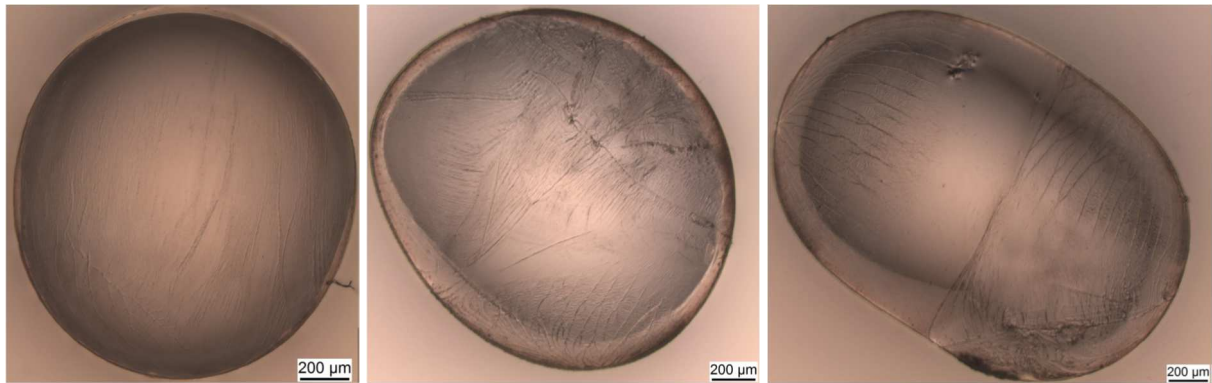


Abbildung 35 Lichtmikroskopische Aufnahmen: unterschiedliche Kapselgeometrie in Abhängigkeit der Viskosität der Polyelektrolyte. Kapsel der Probe 12-Sul-77 ($\nu = 71 \text{ mm}^2/\text{s}$) und polyDADMAC I (links), polyDADMAC II (mitte) und polyDADMAC III (rechts). Viskosität der polyDADMAC Lösungen von links nach rechts zunehmend.

Aus den Aufnahmen in Abbildung 36 kann anhand der Farbhelligkeit geschlossen werden, dass im Inneren der Kapsel eine höhere Stoffdichte vorhanden ist als an den Außenrändern. Dies wiederum würde dafür sprechen, dass die Kapsel einen flüssigen Kern besitzt, der von einer Außenwand bzw. Außenhülle umgeben ist. Folglich kommt es bei diesem Polyelektrolytsystem beim Eintropfen der Sulfat-Lösung in das polyDADMAC zu einer Vernetzungsreaktion an der Tropfenoberfläche, wodurch sich eine stabile Membran um einen flüssigen Kern ausbildet.

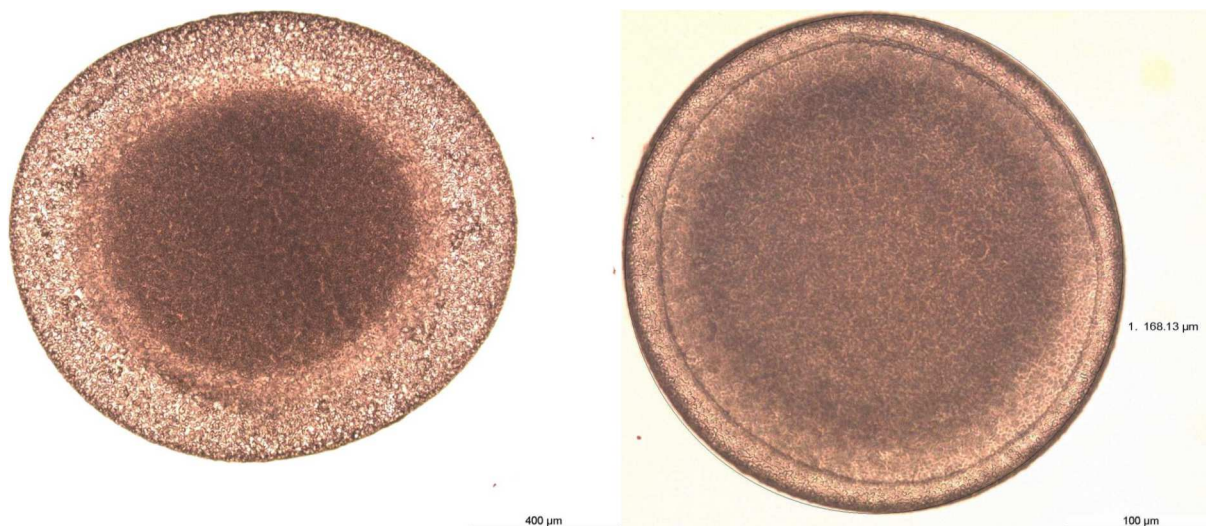


Abbildung 36 Lichtmikroskopische Aufnahmen: Oberflächenbeschaffenheit der Polyelektrolytkapsel aus 13-Sul-26 und polyDADMAC II.

Grundsätzlich kann für die in dieser Arbeit synthetisierten Produkte gesagt werden, dass die Herstellung einer Vielzahl von stabilen Kapseln möglich war. Bestimmte Produkteigenschaften müssen dafür vorausgesetzt werden. Wichtig ist der Substitutionsgrad, den die Celluloseether nach der Sulfatierung besitzen müssen. Für die untersuchten Systeme lag dieser bei $DS_{Sul} = 0.3$. Die Kapselbildung ist weiterhin an die Lösungsviskosität der Celluloseethersulfate gebunden. Für die diskutierten Beispiele wurden nur dann stabile Kapseln erhalten, wenn die Probe neben dem nötigen Substitutionsgrad eine kinematische Viskosität von mindestens $20 \text{ mm}^2/\text{s}$ aufwies. Einen ebenso wichtigen Faktor stellt die verwendete Lösung des entsprechenden Polykations dar. Aus den verwendeten polyDADMAC-Lösungen und den entsprechenden Lösungen der Celluloseethersulfate resultierten nur unter bestimmten Bedingungen stabile Polyelektrolytkapseln. Demnach wurde folgende Tendenz festgestellt: hoch viskose Celluloseethersulfate bilden mit höhermolekularen polyDADMAC-Lösungen stabilere Kapseln, als mit den polyDADMAC's mit kleineren Molekulargewichten. Wiederum resultieren aus gering viskosen Celluloseethersulfaten und polyDADMAC's mit geringerem Molekulargewicht stabilere Kapseln als mit den höhermolekularen polyDADMAC's.

5.1.1 REM-Untersuchungen an Polyelektrolytkapseln

Von entscheidender Bedeutung für mögliche Verwendung der Kapseln ist die Permeabilität der Kapselwand. Auf die mögliche Permeabilität können folgende Parameter Einfluss nehmen: die Eigenschaften der Polyelektrolyte, die Wanddicke sowie die Umgebungsbedingungen.

Maßgebend für die Permeabilitätseigenschaften der Kapselmembran sind darin auftretende Poren. Diese können zum einen bei geeigneter Wahl durch die Polyelektrolyte selbst gebildet werden. Eine weitere Möglichkeit besteht darin, dass die Durchlässigkeit durch das Einbringen anderer Substanzen wie Nanopartikel oder grenzflächenaktive Substanzen in die Kapselwand erzielt werden.¹⁰¹

Anhand rasterelektronenmikroskopischer Bilder war es möglich, die Kapselbeschaffenheit zu untersuchen. Dazu wurden die Kapseln gefriergetrocknet.

Auf den REM-Aufnahmen in Abbildung 37 und Abbildung 38 sind zwei unterschiedliche Kapseln dargestellt. Zur Herstellung der Polyelektrolytkapsel in Abbildung 37 wurde ein HECS I mit einem DS_{Sul} von 0.3 und das polyDADMAC I verwendet, wohingegen Abbildung 38 eine Kapsel zeigt, die unter Verwendung einer hochsulfatierten HECS I Probe mit DS_{Sul} 2.5 und polyDADMAC I gebildet wurde. Es ist gut zu erkennen, dass die obere Kapsel eine ausgeprägte Porenstruktur zeigt. Für mögliche zu verkapselnde Substanzen könnte sich daraus eine gute Durchlässigkeit ergeben. Im Vergleich dazu hat die Kapsel aus der höher sulfatierten Probe deutlich weniger Poren. Das wiederum würde für verkapselte Materialien eine geringere Freisetzung bedeuten.

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss beachtet werden, dass die Kapseln im gefriergetrockneten Zustand untersucht wurden. Das wiederum stellt keine Voraussetzung dafür dar, dass die Kapseln in einer Flüssigkeit ebenfalls derartig aufgebaut sind. In diesem Fall kann allerdings gesagt werden, dass bei den untersuchten Kapseln die Porenstruktur bei einer HECS I mit einem niedrigen DS_{Sul} viel ausgeprägter ist als bei der Kapsel die aus einem vergleichsweise hochsulfatierten HECS I hergestellt wurde. Da die strukturellen Eigenschaften bei der Kapselbildung hauptsächlich durch repulsive Wechselwirkungen an der Polymerkette bestimmt werden, könnte der Grad der Sulfatierung in den gezeigten Beispielen eine entscheidende Rolle spielen. Proben mit einem höheren DS_{Sul} weisen mehr anionische Gruppen im Molekül auf und haben somit eine höhere Ladungsdichte. Dadurch sind die elektrostatischen Wechselwirkungen mit den entsprechenden Gegenionen wie polyDADMAC stärker als bei solchen Proben, die nur wenige Sulfatgruppen enthalten. Demnach wären kompaktere Strukturen mit einer geringen Anzahl an Poren denkbar. Das könnte sich wiederum in der Morphologie der gebildeten Polyelektrolytkomplexe widerspiegeln und somit auch bei der Kapselherstellung.

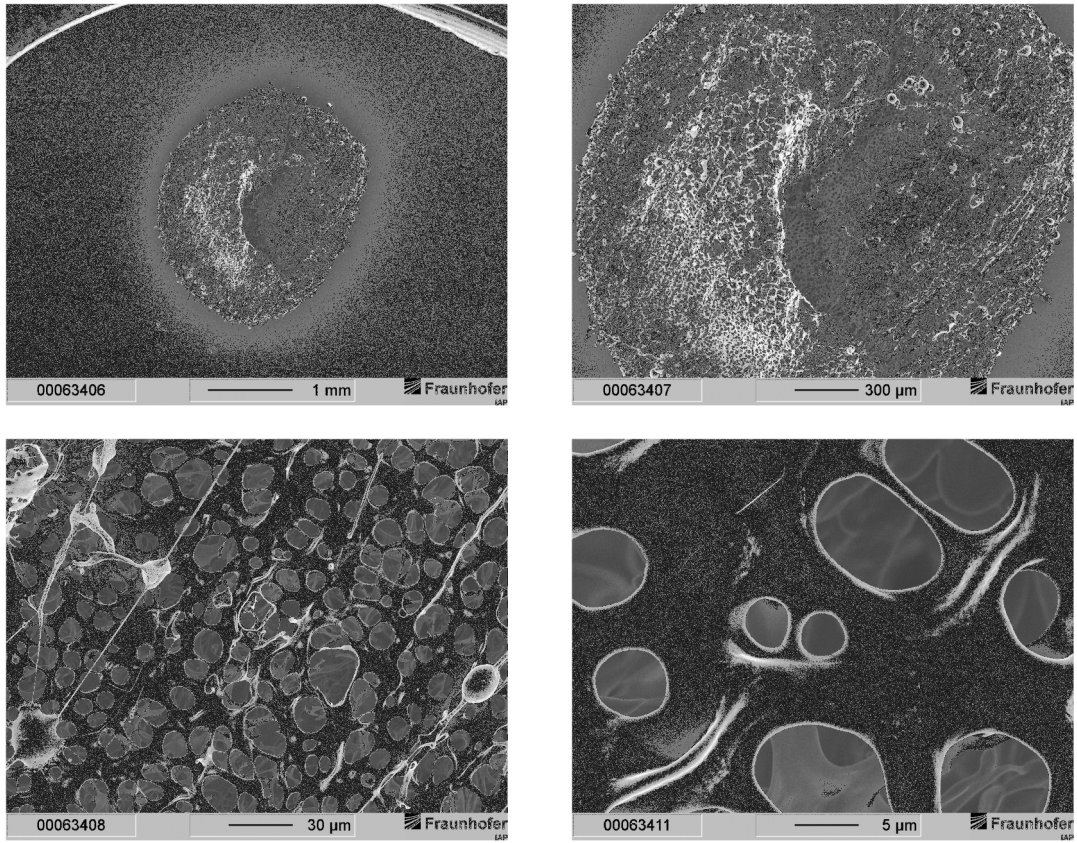


Abbildung 37 REM-Aufnahmen einer Kapsel aus 12-Sul-79 ($DS_{Sul} = 0.3$) und polyDADMAC I.

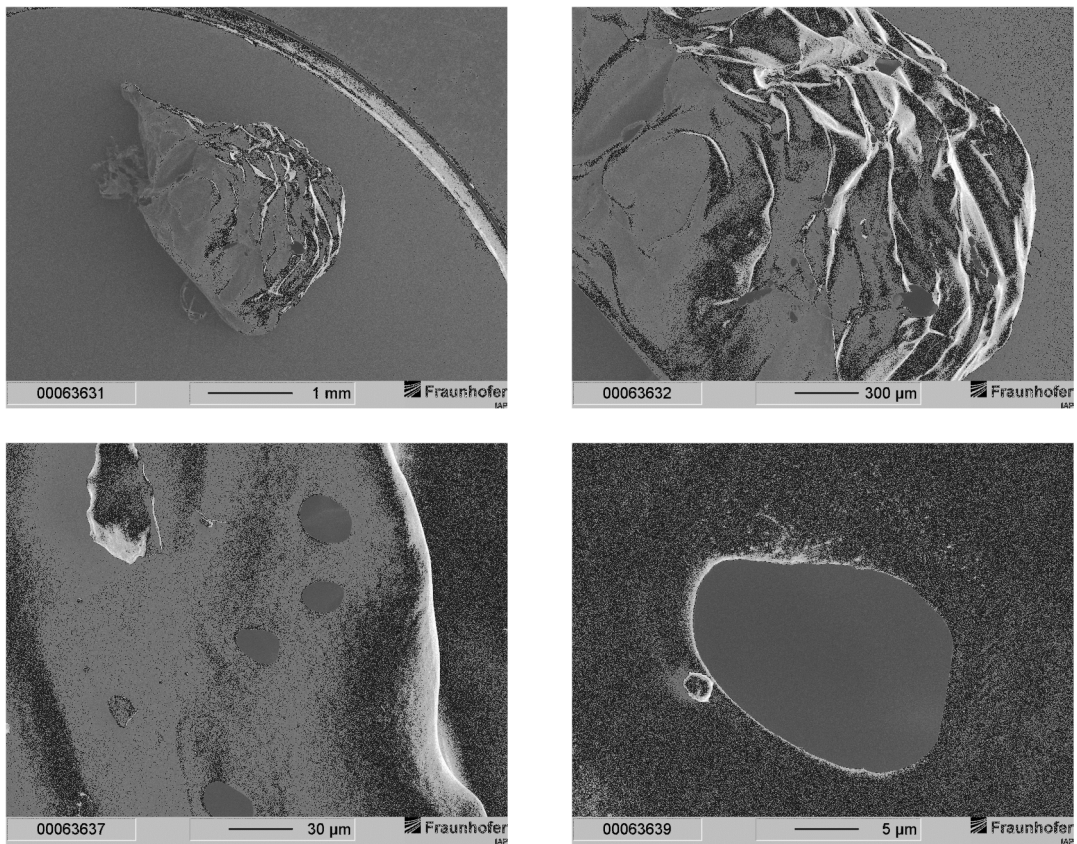


Abbildung 38 REM-Aufnahmen einer Kapsel aus 13-Sul-17 ($DS_{Sul} = 2.5$) und polyDADMAC I.

5.2 Folien aus Celluloseethersulfaten und polyDADMAC

Die Entstehung von Membranen bei der Komplezierungsreaktion zwischen den Polyelektrolyten Celluloseethersulfat und polyDADMAC konnte in dieser Arbeit beispielhaft auch durch die Herstellung von Folien aus 12-Sul-79 ($DS_{\text{Sul}} = 0.3$) und polyDADMAC I gezeigt werden. Dazu wurde auf eine ebene Oberfläche (Petrischale) eine definierte Menge der anionischen Sulfat-Lösung aufgetragen. Die kationische polyDADMAC-Lösung wurde in derselben Menge auf die erste Schicht aufgebracht. Nach entsprechender Trocknungszeit wurden klare, flexible Folien erhalten (Abbildung 39).



Abbildung 39 Folie aus dem Polyelektrolytkomplex Celluloseethersulfat/polyDADMAC (Probe 12-Sul-79 und polyDADMAC I).

Die erhaltenen Folien wurden auf ihre Permeabilität hin untersucht. Allerdings konnten bislang keine reproduzierbaren Ergebnisse erhalten werden, sodass diese hier nicht näher erläutert werden.

Die Betrachtung der Folien unter dem Lichtmikroskop zeigte, dass es sich wie bei den entsprechenden Polyelektrolytkapseln um Materialien mit keiner glatten Oberfläche handelt. Die Proben zeigten eine Oberflächenstrukturierung, wobei im Allgemeinen die Folien recht kompakt erschienen. Der Farbhelligkeitsverlauf der Aufnahmen in Abbildung 40 deutet jedoch darauf hin, dass es durchaus Bereiche gibt, in denen die Struktur der Folie vergleichsweise weniger kompakt ist. Aussagen bezüglich der Permeabilität dieser Systeme konnten bislang nicht getroffen werden, da die Folien für die entsprechenden apparativen Untersuchungen eine zu geringe Stabilität aufwiesen.

In den REM-Aufnahmen in Abbildung 41 ist zu sehen, dass eine Folie der Probe 12-Sul-79 und polyDADMAC I, im Gegensatz zu einer Kapsel aus diesen Polyelektrolyten (Abbildung 37), eine kompakte Struktur aufweist, die keinerlei Poren besitzt. Dies ist auf die Präparation bei der Herstellung zurückzuführen. Um Folie zu erhalten, werden die Lösungen nacheinander auf einer ebenen Oberfläche aufgetragen. Diese bilden dünne, gleichmäßige Filme aus. Durch das Auftragen einer nachfolgenden Schicht entsteht eine sehr

kompakte Struktur. Die sichtbaren Risse in der Folie können entweder auf den Trockenprozess zurückgeführt werden (Trocknungsrisse) oder sind durch das Ablösen der Folie von der Oberfläche (Petrischale) entstanden.

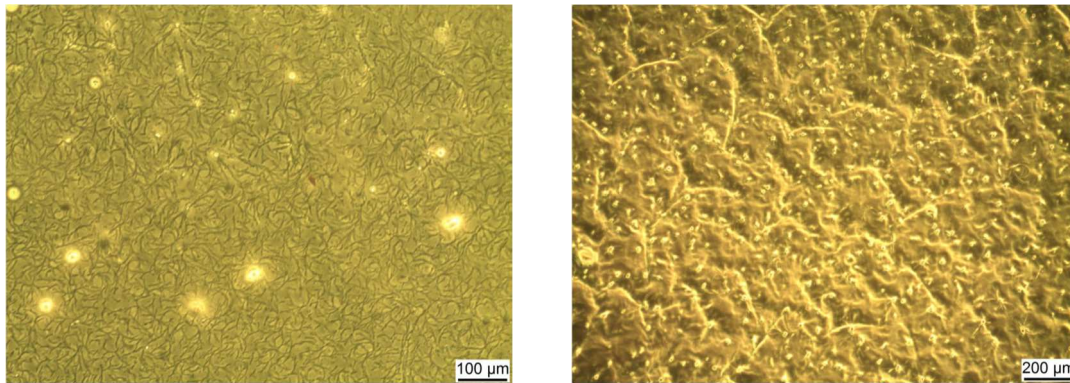


Abbildung 40 Lichtmikroskopische Aufnahmen: Oberflächenbeschaffenheit von Folien aus 12-Sul-79 ($DS_{Sul} = 0.3$) und polyDADMAC I.

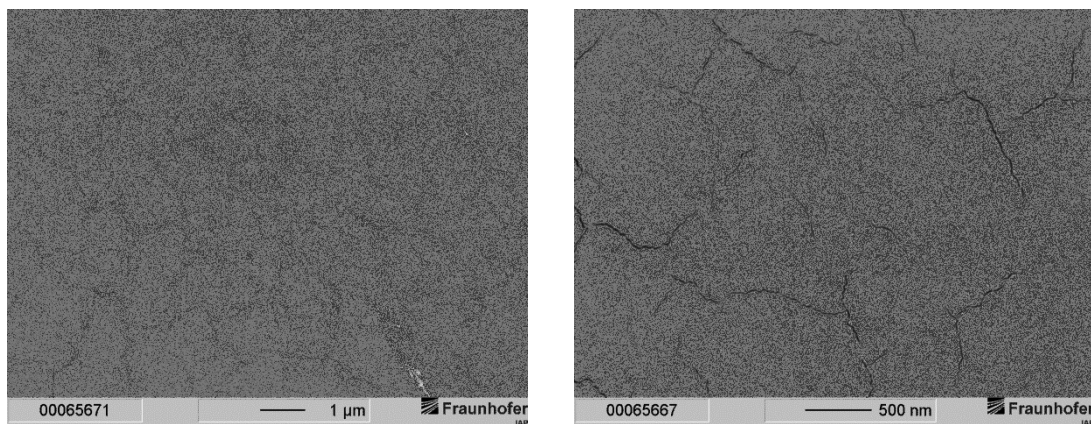


Abbildung 41 REM-Aufnahmen einer Folie aus 12-Sul-79 ($DS_{Sul} = 0.3$) und polyDADMAC I.

5.3 Auswertung der Fluoreszenzmessungen von verkapseltem Rhodamin B

Durch das Mischen der Celluloseethersulfat-Lösung mit dem Fluoreszenzfarbstoff Rhodamin B wurden entsprechend gefärbte Kapseln erhalten (Abbildung 42). Auf diesem Weg wurde demonstriert, dass mit den hergestellten Produkten eine Verkapselung möglich war, und die Freisetzung des verkapselten Farbstoffes wurde mittels Fluoreszenzspektroskopie untersucht.

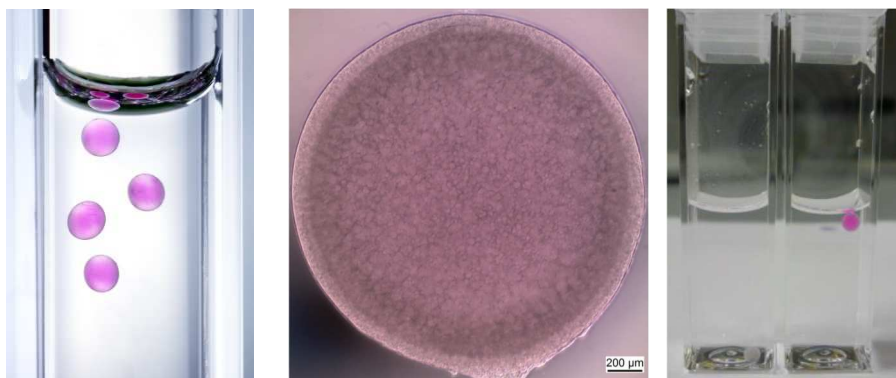


Abbildung 42 Rhodamin B verkapselt mit Celluloseethersulfat/polyDADMAC. Links: Lichtbildaufnahmen von Kapseln. Mitte: Lichtmikroskopaufnahme von Kapseln. Rechts: Lichtbildaufnahme des Messsystems für die Fluoreszenzmessungen (Kapsel im Flüssigkeitsvolumen in einer Küvette).

Für die Vermessung der Kapseln mit dem eingeschlossenen Farbstoff wurden diese zunächst nach dem in Kapitel 7.2.10 beschriebenen Verfahren hergestellt. Dabei wurde eine wässrige Lösung des Fluoreszenzfarbstoffes mit einer wässrigen Sulfat-Lösung gemischt und mit polyDADMAC als kationische Komponente verkapselt. Die hergestellte Kapsel wurde in eine Acrylküvette überführt. Diese wiederum enthielt ein Flüssigkeitsvolumen von 2 mL. Der aus der Kapsel allmählich freiwerdende Farbstoff reicherte sich in der Flüssigkeit an und die Zunahme der Rhodamin B Konzentration in der Küvette wurde durch Fluoreszenzmessungen bestimmt. Von jedem zu vermessenen Kapselsystem (polyanionische Celluloseethersulfat-Lösung und polyDADMAC) wurden Doppelbestimmungen durchgeführt, d. h. es wurden je zwei Kapseln hergestellt und diese entsprechend vermessen.

Bei der Herstellung der Kapseln mit Rhodamin B und den Messungen mussten einige Parameter berücksichtigt werden. Zunächst sollte die Konzentration der Sulfat-Lösung so gewählt werden, dass nach der Zugabe der Rhodamin B Lösung eine ausreichende Viskosität der Probe die Kapselbildung ermöglicht. Unter der Annahme, dass generell 1% ige Celluloseethersulfat-Lösungen für die Kapselungsversuche eingesetzt wurden, erfolgte die Herstellung 2% iger Lösungen der sulfatierten Proben. Diese wurden in einem 1:1 Mengenverhältnis mit der entsprechenden wässrigen Rhodamin B Lösung zusammengefügt. Die ersten Tests zeigten, dass die genannten Parameter angemessen ausgewählt wurden und Kapseln hergestellt werden konnten.

Ein weiterer zu beachtender Aspekt bezog sich auf die Farbstoffkonzentration. Diese musste so gewählt werden, dass die Freigabe und Anreicherung von Rhodamin B in der Flüssigkeit der Küvette gut detektierbar war. Zum Ermitteln einer geeigneten Farbstoffkonzentration wurden zunächst wässrige Lösungen von

Rhodamin B in den Konzentrationsreihen von 10^{-5} M bis $5 \cdot 10^{-8}$ M hergestellt. Anhand durchgeführter UV-Vis- sowie Fluoreszenzmessungen (Abbildung 43 und Abbildung 44) erfolgte die Ermittlung einer geeigneten Konzentration der Fluoreszenzfarbstoff-Lösung. Zum einen sollte im UV-Vis-Bereich eine Absorption von 1.0 nicht überschritten werden, sowie eine gut messbare Fluoreszenzintensität der Probe über den gesamten Verlauf der Messungen möglich sein.

Abbildung 43 und Abbildung 44 zeigen die typischen Absorptions- und Fluoreszenzspektren von Rhodamin B in Wasser. Im UV-Vis-Spektrum liegt das Absorptionsmaximum bei 553 nm und im Fluoreszenzspektrum beträgt das Maximum der Bande 578 nm.

Wie aus den Abbildungen hervorgeht, wird mit zunehmender Konzentration des Farbstoffes ein Anstieg der Intensität in den Spektren detektiert. Die Anregungswellenlänge für die Fluoreszenzmessungen wurde so gewählt, dass die Absorption im UV-Vis-Spektrum zwischen 0.1 - 0.2 liegt. Dadurch konnten innere Filtereffekte bei der Fluoreszenzmessung ausgeschlossen werden. Dementsprechend wurde für die Fluoreszenzmessungen die Anregungswellenlänge $\lambda = 510$ nm gewählt.

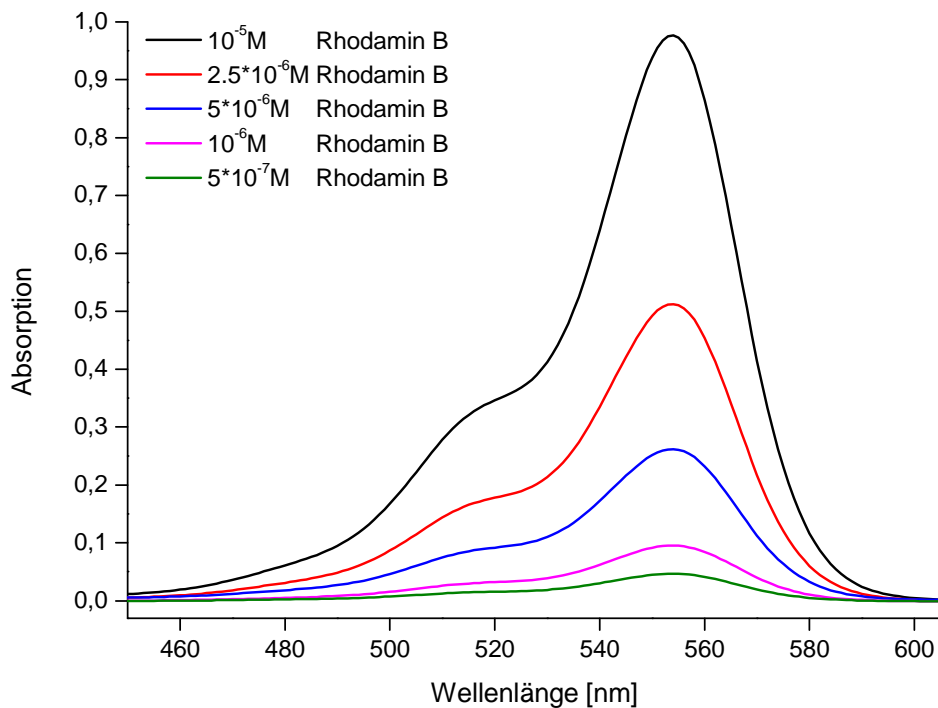


Abbildung 43 UV-Vis-Spektren der Konzentrationsreihe von Rhodamin B in Wasser.

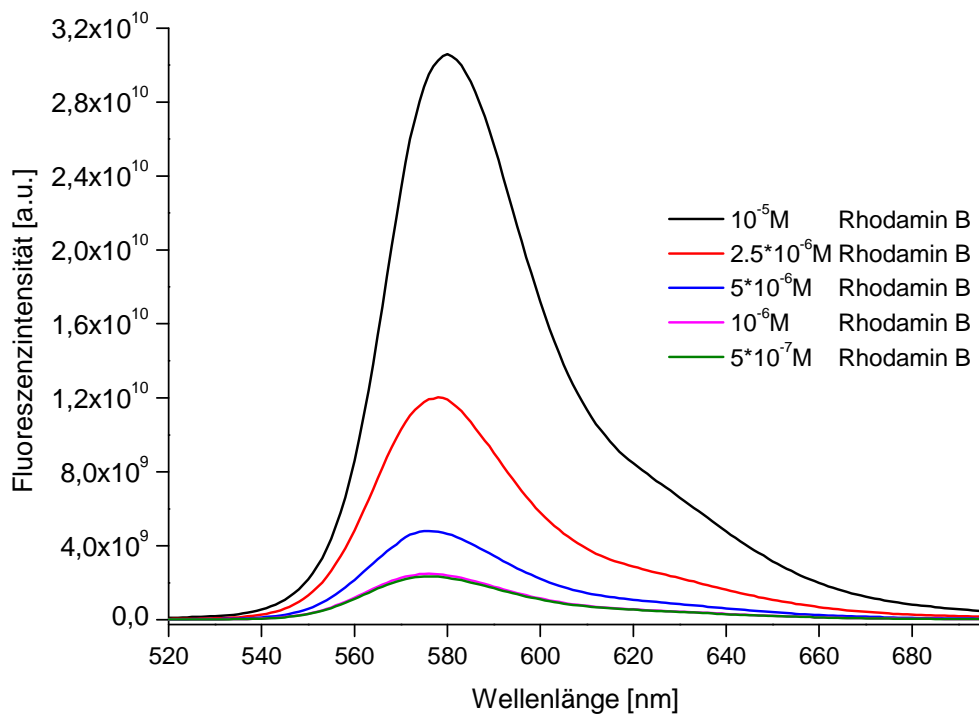


Abbildung 44 Fluoreszenzspektrien der Konzentrationsreihe von Rhodamin B in Wasser bei der Anregungswellenlänge $\lambda = 510$ nm.

Aufgrund der Ergebnisse der spektroskopischen Messungen wurde eine wässrige 10^{-5} M Rhodamin B Lösung als geeignet deklariert.

Mit den hergestellten wässrigen Celluloseethersulfat/Rhodamin B Lösungen und den verfügbaren polyDADMAC-Lösungen wurden Verkapselungsversuche durchgeführt.

Wie in Kapitel 7.2.10 beschrieben, wurde die wässrige Lösung von Rhodamin B mit der jeweiligen Celluloseethersulfat-Lösung gemischt und in eine entsprechende wässrige polyDADMAC-Lösung eingetroffen. Die entstandene Kapsel wurde in die mit Flüssigkeit befüllte Messküvette überführt und die Zunahme der Fluoreszenzintensität des Rhodamin B in der Lösung vermessen.

Eine Zusammenstellung der für die Fluoreszenzmessungen verwendeten polyanionischen und polykationischen Komponenten ist in Tabelle 13 dargestellt. Als Vergleichssysteme wurden ebenfalls Kapseln aus Cellulosesulfaten hergestellt, die in einer quasihomogenen Reaktion durch Acetosulfatierung von Linters¹² synthetisiert wurden und dessen DS_{Sul} den der Celluloseethersulfate entsprach.

Tabelle 13 Zusammenstellung der Komponenten für die Verkapselung von Rhodamin B.

DS_{Sul}: Substitutionsgrad der Probe, berechnet aus dem mittels Elementaranalyse erhaltenen Schwefelgehalt.

MS: molarer Substitutionsgrad des Ausgangsstoffes.

*Referenzmaterial (NaCS hergestellt durch Acetosulfatierung von Linters).

Probe	DS_{Sul}	Ausgangsstoff (MS)	Synthese	polyDADMAC
11-Sul-11	0.3	HPC (2.8)	homogen	polyDADMAC IV
12-Sul-79	0.3	HEC I (3.5)	homogen	polyDADMAC I
*CSA 92	0.38	Linters	quasihomogen	polyDADMAC IV
13-Sul-60	1.1	HEC II (3.3)	homogen	polyDADMAC I
*10-Sul-08	1.1	Linters	quasihomogen	polyDADMAC I
11-Sul-05	1.8	HEC I (2.5)	homogen	polyDADMAC I
11-Sul-27	1.8	HEC II (3.3)	homogen	polyDADMAC I
12-Sul-102	2.4	HPC (2.8)	homogen	polyDADMAC I
13-Sul-17	2.5	HEC I (2.5)	homogen	polyDADMAC I

Die Ergebnisse der Fluoreszenzmessung sind in den nachfolgenden Graphiken dargestellt. Gemessen wurde die Fluoreszenzintensität der Probe im Wellenlängenbereich von 520 - 750 nm, wobei die Dauer einer Messung 3.8 Minuten betrug. Aufgrund der Tatsache, dass nach jeder Messung eine Zunahme der Fluoreszenzintensität detektiert wurde, wird offensichtlich der Farbstoff durch die Membran der Kapselwand frei und reichert sich mit der Zeit in der Lösung an. Die sich verändernde Konzentration von Rhodamin B in der Küvettenflüssigkeit wird mit jeder nachfolgenden Messung anhand der ansteigenden Fluoreszenzintensität erfasst. Für jedes System wurden die Messungen durch Doppelbestimmungen überprüft. In Abbildung 45 sind am Beispiel der Probe 11-Sul-05 die im zeitlichen Verlauf der Messungen aufgenommenen Fluoreszenzspektren von Rhodamin B dargestellt. Die Zunahme der Fluoreszenzintensität zwischen der ersten Messung t_1 und der letzten Messung t_8 ist deutlich zu erkennen.

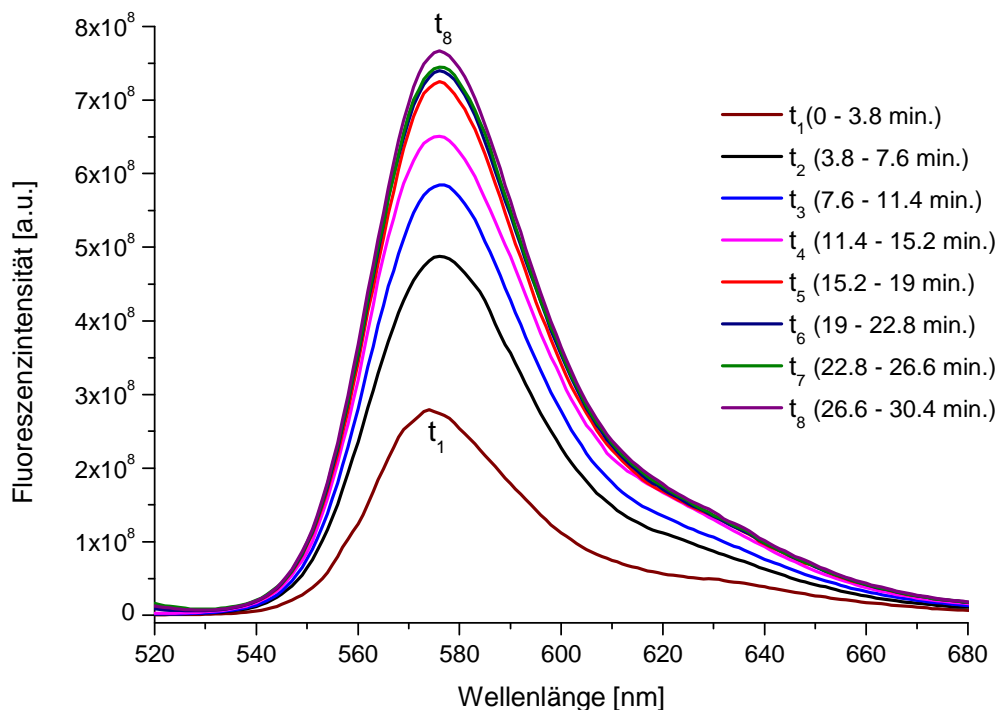


Abbildung 45 Fluoreszenzspektren von Rhodamin B bei der Freisetzung aus einer Polyelektrolytkapsel der Proben 11-Sul-05 ($DS_{\text{Sul}} = 1.8$, HEC I) im zeitlichen Verlauf. $\lambda = 510$ nm.

5.3.1 Fluoreszenzmessungen in Abhängigkeit vom Substitutionsgrad der Sulfatderivate

Die zu untersuchenden Kapselssysteme wurden so gewählt, dass von den jeweiligen Ausgangsstoffen Proben mit unterschiedlichen DS_{Sul} verwendet wurden. Mögliche Zusammenhänge zwischen dem DS_{Sul} einer Substanz und der Kapselbeschaffenheit können auf diese Weise differenzierter dargestellt werden.

a) Kapseln aus sulfatiertem HEC I und polyDADMAC

Bei der Freisetzung von Rhodamin B aus Kapseln, die aus unterschiedlich sulfatierten HEC I Produkten (DS_{Sul} 0.3 bis 2.5) und polyDADMAC hergestellt wurden, zeigten sich bei den Fluoreszenzmessungen deutliche Unterschiede (Abbildung 46). Anhand der detektierten Fluoreszenzintensitäten wurden sowohl Abweichungen bezüglich des zeitlichen Verlaufes der Farbstofffreisetzung als auch der Konzentration von Rhodamin B in den Küvetten-Lösungen festgestellt.

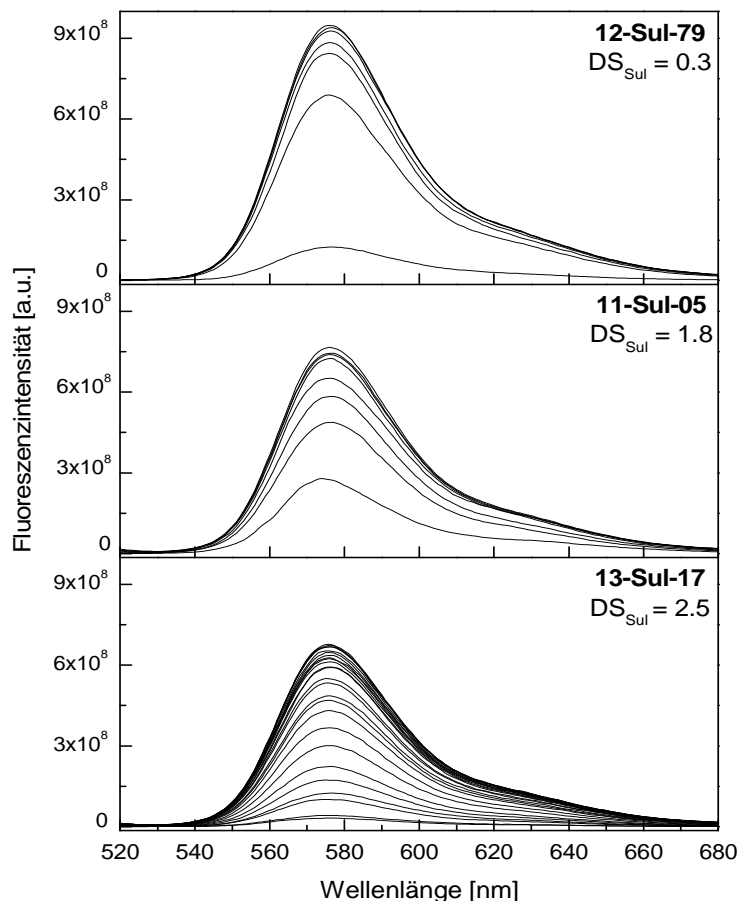


Abbildung 46 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben von HEC I mit unterschiedlichem DS_{Sul} in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Zur besseren Darstellung der detektierten Veränderungen der Fluoreszenzintensitäten wurden diese in Abbildung 47 im zeitlichen Verlauf dargestellt. Dazu wurde die bei 577 nm gemessene Intensität gegen die Messzeit aufgetragen.

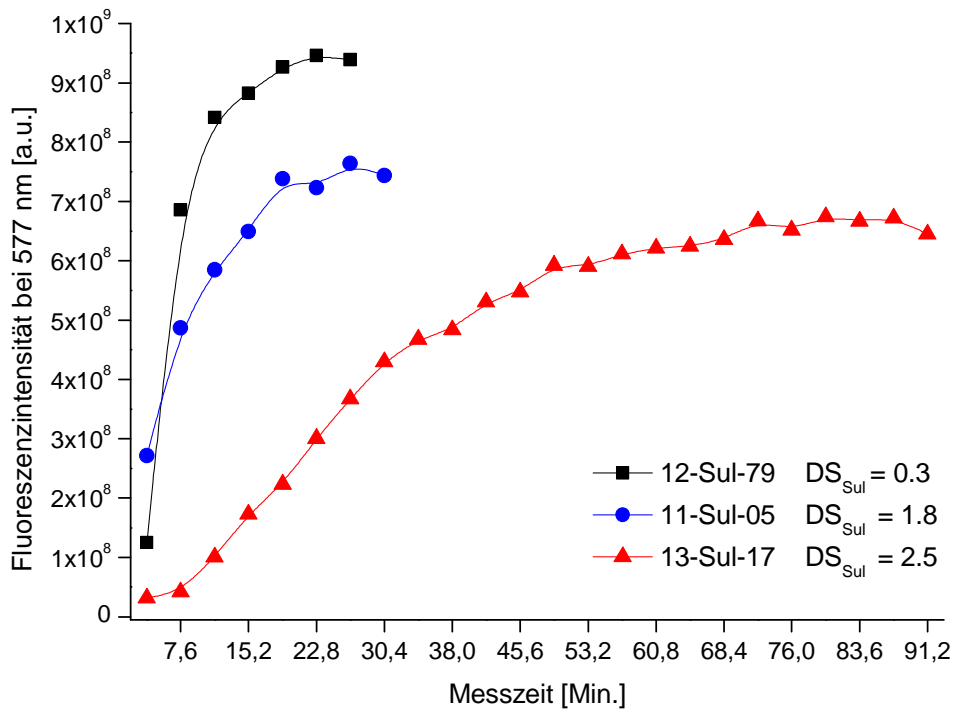


Abbildung 47 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von sulfatierten HEC I Proben.

Bei niedrigem DS_{Sul} der HEC I von 0.3 wird in den ersten beiden Messdurchläufen ($t = 7.6$ Min.) eine hohe Konzentration an Rhodamin B aus der Kapsel frei. Danach erhöht sich die Fluoreszenzintensität des Farbstoffes in der Proben-Lösung nur gering. Für das Kapselsystem der HECS I Probe mit einem höheren Sulfatierungsgrad (DS_{Sul} 1.8) werden zwischen den ersten zwei Messungen ebenfalls größere Anstiege der Fluoreszenzintensität festgestellt. Ab $t = 7.8$ Min. nimmt die Fluoreszenzintensität in regelmäßigen Abständen zu. Aus der Kapsel, zu deren Herstellung das hochsulfatierte Produkt mit DS_{Sul} 2.5 verwendet wurde, findet die Freigabe von Rhodamin B über den gesamten zeitlichen Messverlauf sehr langsam statt (bis $t = 91.2$ Min.). Der Anstieg der Fluoreszenzintensität zwischen den aufeinanderfolgenden Messungen resultiert in kleinen, annähernd gleichbleibenden Abständen.

Insofern kann für sulfatierte HEC I Proben generell gesagt werden, dass der Farbstoff Rhodamin B aus den entsprechenden Kapseln mit zunehmendem DS_{Sul} der Celluloseethersulfate langsamer freigesetzt wird. Bezüglich der Farbstoffkonzentration kann ebenfalls eine Tendenz festgestellt werden. Anhand der Messungen wird ersichtlich, dass die Fluoreszenzintensität und somit Konzentration des Rhodamin B in den Küvetten mit den jeweiligen Kapseln unterschiedlich ausfällt (Abbildung 46). Demnach wird mit

zunehmendem DS_{Sul} der Probe eine geringere Fluoreszenzintensität detektiert. Folglich wird aus der jeweiligen Kapsel entsprechend weniger Farbstoff freigesetzt. Im Umkehrschluss bedeutet es, dass eine niedrigere Konzentration an Rhodamin B, und damit weniger Farbstoff, in solchen Systemen verkapselt wurde. Da alle Kapseln auf die gleiche Art hergestellt wurden und die Messungen für jedes System mehrmals wiederholt wurden, können apparative oder messtechnische Abweichungen ausgeschlossen werden. Folgerichtig müssen die entsprechenden Kapseln aus den sulfatierten HEC I mit verschiedenem DS_{Sul} sich ebenfalls in ihrer Größe unterscheiden. Unter diesem Aspekt sind die Kapseln aus sulfatiertem HEC I und polyDADMAC mit zunehmendem DS_{Sul} der polyanionischen Komponente kleiner. Durch den Anstieg der Sulfatgruppen im Molekül ist die Ladungsdichte entlang der Polymerkette größer, sodass die Wechselwirkungen mit dem Polykation entsprechend zunehmen. Dadurch können bei der Ausbildung des Polyelektrolytkomplexes kompaktere Strukturen entstehen, die dann in kleineren Kapseln mit einer dichteren Membran resultieren. Diese Annahme spiegelt sich auch in den Fluoreszenzmessungen der Proben wieder. Kapseln aus hochsulfatierten HEC I Proben geben im Vergleich zu denen aus Produkten mit niedrigem DS_{Sul} weniger Rhodamin B in kleineren Konzentrationen ab (Abbildung 46).

b) Kapseln aus sulfatiertem HEC II und polyDADMAC

Der Ausgangsstoff HEC II unterscheidet sich von HEC I durch eine entsprechend höhere molare Substitution der Ethergruppen, sodass für HEC II ein MS von 3.3 und für HEC I der MS 2.5, gilt.

Für Kapseln aus sulfatierten HEC II Proben und polyDADMAC wird eine ähnliche Tendenz bei der Fluoreszenzmessung der Farbstofffreigabe von Rhodamin B beobachtet wie für diejenigen der Celluloseethersulfate aus HEC I. Zwar weisen die Proben untereinander mit DS_{Sul} 1.1 und 1.8 eine ähnlich hohe Funktionalisierung mit Sulfatgruppen auf, dennoch sind, wie in Abbildung 48 dargestellt, Unterschiede zu erkennen. Allerdings sollte hierbei erwähnt werden, dass die hergestellten Kapseln in ihrer Stabilität nicht ganz so beständig waren, wie solche aus sulfatierten HEC I Proben.

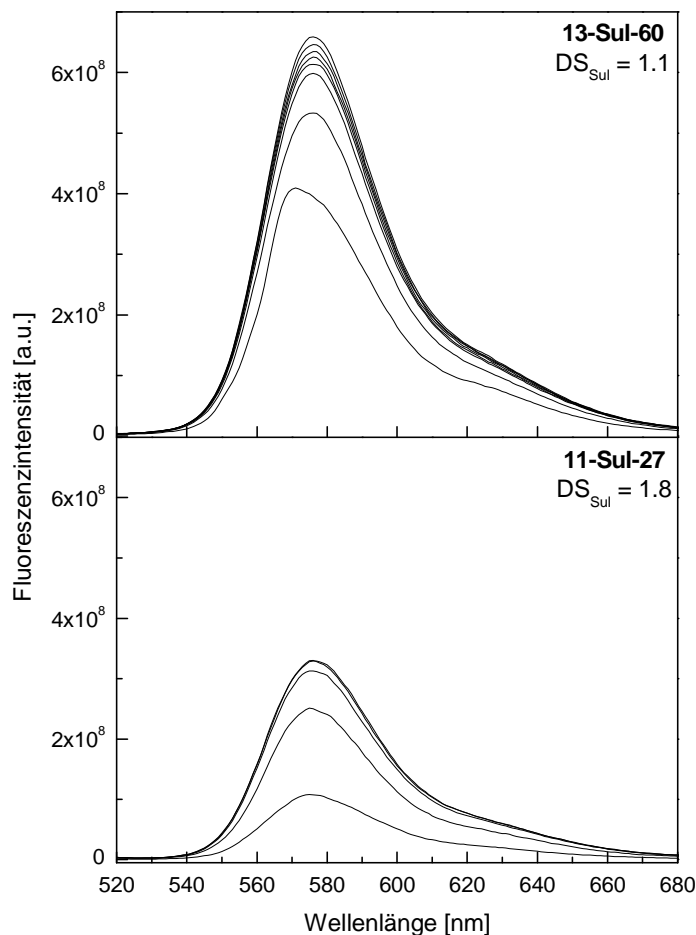


Abbildung 48 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben von HEC II mit unterschiedlichem DS_{Sul} in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Anhand der dargestellten Fluoreszenzspektren und resultierenden Fluoreszenzintensitäten von Rhodamin B wird der Konzentrationsunterschied des Farbstoffes in den beiden Messsystemen ersichtlich. Demnach kann mit 13-Sul-60 eine deutlich größere Kapsel hergestellt, somit mehr Fluoreszenzfarbstoff verkapselt und anschließend freigesetzt werden, als mit der Kapsel aus 11-Sul-27. Ein entsprechendes Ergebnis zeigten bereits die Kapseln aus sulfatierten HEC I Proben. Folglich gilt auch für dieses System, dass mit zunehmendem DS_{Sul} der polyanionischen Komponente die Polyelektrolytkapseln kleiner sind.

Anhand der zeitabhängigen Darstellung der Fluoreszenzintensität bei 577 nm wird ersichtlich, dass die Kinetik der Farbstofffreisetzung bei beiden Kapselsystemen einen ähnlichen Verlauf hat (Abbildung 49). Bis $t = 11.4$ Min. nimmt die Konzentration an Rhodamin B in den Küvetten stark zu. Anschließend werden geringe Anstiege der Fluoreszenzintensität gemessen. Auch der Konzentrationsunterschied des Farbstoffes in den beiden Lösungen wird in dieser Abbildung nochmals verdeutlicht.

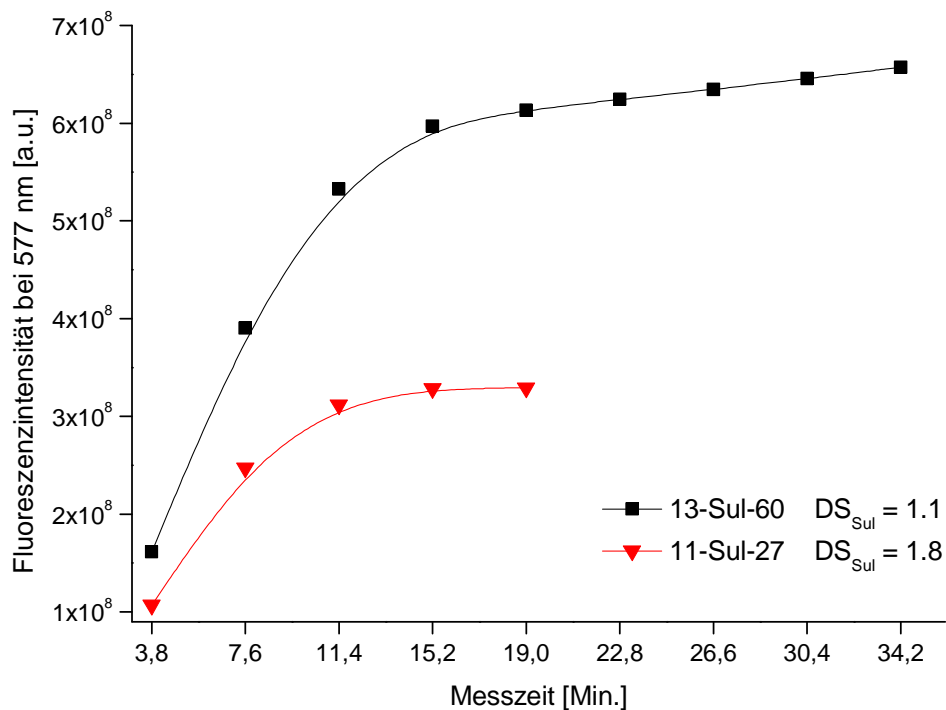


Abbildung 49 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von sulfatierten HEC II Proben.

c) Kapseln aus sulfatiertem HPC und polyDADMAC

Für Kapseln, die aus sulfatierten Hydroxypropylcellulosen hergestellt wurden, werden in den Messungen geringfügige Differenzen in der Fluoreszenzintensität zwischen den Proben mit unterschiedlichem DS_{Sul} festgestellt (Abbildung 50).

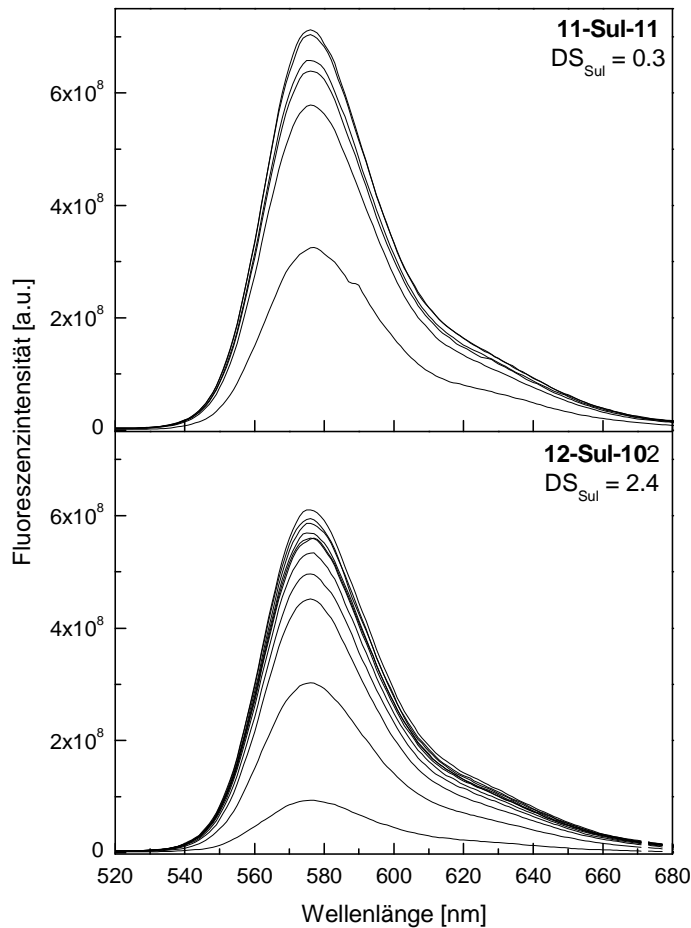


Abbildung 50 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben von HPC mit unterschiedlichem DS_{Sul} in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Die aus den Messungen resultierenden Intensitäten der Fluoreszenz der beiden HPCS Proben 12-Sul-102 und 11-Sul-11 unterscheiden sich nur unwesentlich. Demnach ist der Größenunterschied zwischen Kapseln aus unterschiedlich sulfatierten HPCS nicht so prägnant wie bei Kapseln aus den Hydroxyethylcellulosesulfaten mit ungleichem DS_{Sul} .

Der in Abbildung 51 dargestellte zeitliche Verlauf der Messungen zeigt die Unterschiede bezüglich der Kinetik der Farbstofffreisetzung aus den HPCS Kapseln. Bei der Farbstofffreisetzung aus der Kapsel, welche aus 11-Sul-11 (DS_{Sul} 0.3) hergestellt wurde, erfolgt ähnlich wie bei der HEC I, zwischen den ersten beiden Messungen eine größere Zunahme der Fluoreszenzintensität. Ab der dritten Messung ($t = 11.4$ Min.) werden

die Abstände zwischen den detektierten Intensitäten geringer. Die Kapsel aus dem HPCS mit DS_{Sul} 2.4 (12-Sul-102) gibt in den ersten drei Messungen das Rhodamin B in größeren Konzentrationen frei. Anschließend stieg die Fluoreszenzintensität sehr regelmäßig in geringen Abständen.

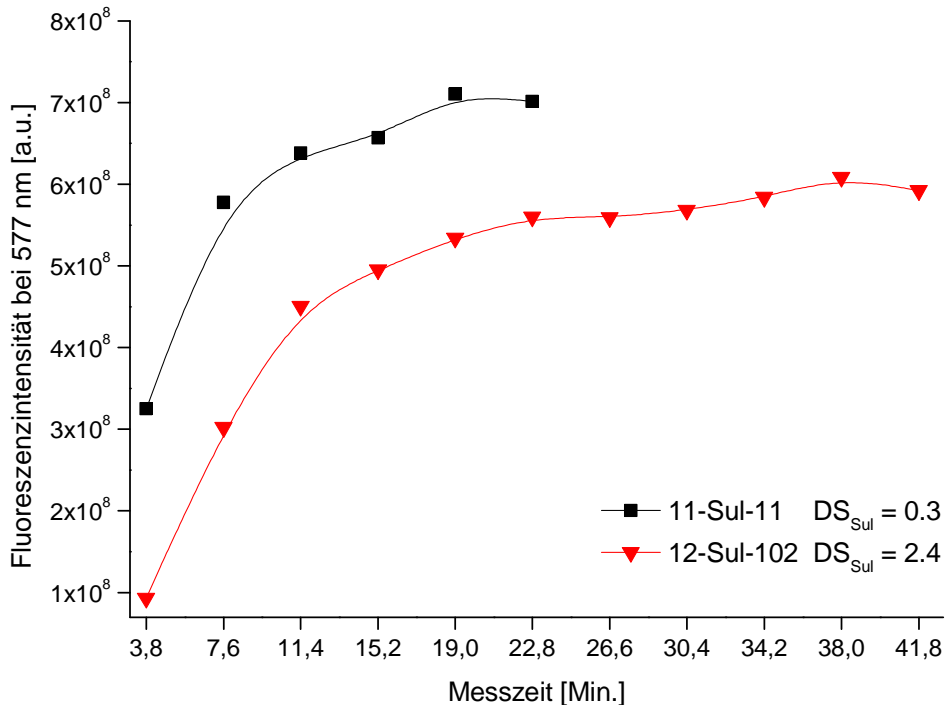


Abbildung 51 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von sulfatierten HPC Proben.

Ein Aspekt, der bei der Auswertung dieser Messungen beachtet werden muss, ist, dass die Kapseln mit unterschiedlichen kationischen Komponenten hergestellt wurden. So erfolgt bei 11-Sul-11 mit polyDADMAC IV und bei 12-Sul-102 mit polyDADMAC I die Komplexbildung. Für die entsprechenden Proben konnten nur mit diesen Polyanionen stabile Kapseln gebildet werden.

Die polyDADMAC's unterscheiden sich in ihren Molmassen recht stark (polyDADMAC I $M_w < 100\ 000$; polyDADMAC IV $M_w = 400\ 000 - 500\ 000$). Dadurch haben die molekularen Eigenschaften der kationischen Polyelektrolyte entscheidenden Einfluss auf die hergestellten Kapseln. Weiterhin hat die HPC in der AGU im Gegensatz zur HEC eine um CH_3 -Gruppen erweiterte Seitenkette, die zu sterischen Hinderungen bei der Komplexbildung führen. Folglich ist der Größenunterschied zwischen den beiden Kapseln aus HPCS mit DS_{Sul} 0.3 und 2.4, welche mit verschiedenen polyDADMAC's hergestellt wurden, nicht so immens, wie er es bei Kapseln aus sulfatierten HEC I mit DS_{Sul} 0.3 und 2.5 ist, die mit dem gleichem polyDADMAC hergestellt worden sind (Vergleich Abbildung 46).

d) Kapseln aus sulfatierten Linters und polyDADMAC

Als Referenzmaterial für die Fluoreszenzmessungen von Hydroxyethylcellulosesulfaten und Hydroxypropylcellulosesulfaten wurden zwei NaCS Proben verwendet. Diese unterscheiden sich von den Celluloseethersulfaten dadurch, dass sie in einer quasihomogenen Reaktion durch Acetosulfatierung von Linters¹² hergestellt wurden. Die DS_{Sul} -Werte der beiden Proben liegen bei 0.38 (CSA 92) und 1.8 (10-Sul-08). Wie in Abbildung 52 zu sehen ist, sind die Abstände zwischen den Banden, die aus den aufeinanderfolgenden Messungen resultieren, gleichmäßig. Das bedeutet, dass die Zunahme der Farbstoffkonzentration in der Lösung während dieser Messzeiten ebenfalls auf regelmäßige Weise erfolgt.

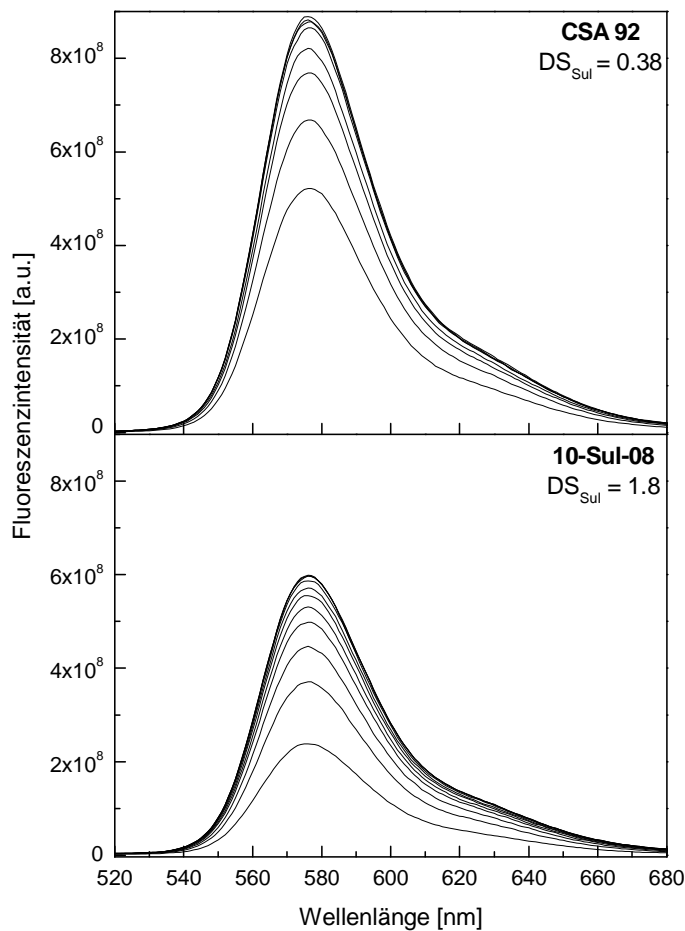


Abbildung 52 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben von Linters mit unterschiedlichem DS_{Sul} in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Dieser Sachverhalt wird ebenfalls anhand des Anstieges der Fluoreszenzintensitäten im zeitlichen Verlauf der Messungen deutlich (Abbildung 53). Bei der Kapsel aus CSA 92 ist der Abstand zwischen den gemessenen Intensitäten innerhalb der ersten beiden Messungen etwas größer. Ab $t = 7.6$ Min. nimmt die Fluoreszenzintensität von Rhodamin B in der Lösung in sehr regelmäßigen Schritten zu. Die Probe 10-Sul-

08 zeichnet sich über den gesamten Messverlauf mit einer recht konstanten Zunahme der Fluoreszenzintensität aus.

In der gemessenen Fluoreszenz spiegelt sich der Unterschied in der Kapselgröße der beiden Proben wider. Demnach wird mehr Farbstoff in einer Kapsel aus NaCS mit DS_{Sul} 0.3 verkapselt als in derjenigen, die aus dem höhersulfatierten Cellulosederivat hergestellt wurde. Entscheidend ist in diesem Beispiel auch, dass für die Verkapselung von Rhodamin B mit CSA 92 das polyDADMAC IV ($M_w = 400\ 000 - 500\ 000$) und bei 10-Sul-08 das polyDADMAC I ($M_w < 100\ 000$) als kationische Komponente verwendet wurde. Demnach wird hier die Kapseleigenschaft und die Farbstofffreisetzung nicht nur vom Sulfatierungsgrad der NaCS, sondern auch von dem Polykation beeinflusst. Allerdings ist die beobachtete Tendenz bezüglich des DS_{Sul} der anionischen Komponente des Kapselmaterials und daraus resultierende Kapseleigenschaften ähnlich der HECS und HPSC Proben. Demnach gilt auch für NaCS, dass mit zunehmendem DS_{Sul} der polyanionischen Komponente die Polyelektrolytkapseln kleiner werden.

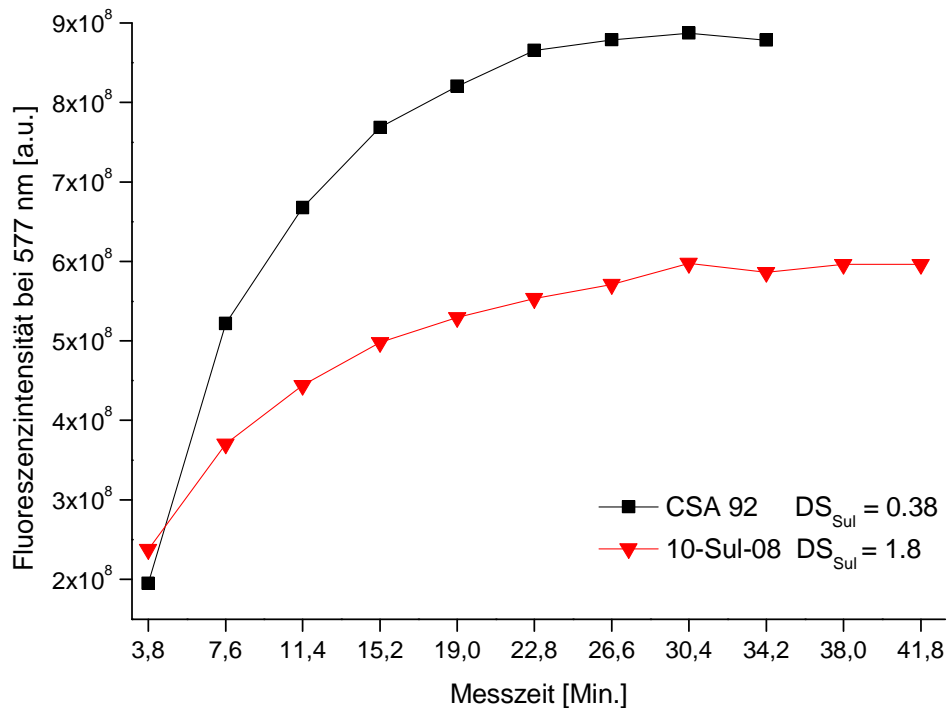


Abbildung 53 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von NaCS Proben.

5.3.2 Auswertung der Fluoreszenzmessungen in Abhängigkeit vom Ausgangsstoff

Die durchgeführten Fluoreszenzmessungen der Kapselsysteme sollen bezüglich der verwendeten Ausgangsstoffe der sulfatierten Proben diskutiert werden. So können Kapseln verglichen werden, die aus Materialien hergestellt wurden, welche annähernd die gleiche Anzahl an Sulfatgruppen (DS_{Sul}) besitzen, sich aber sonst in dem strukturellen Aufbau der AGU unterscheiden.

a) Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 0.3 - 0.38

Bei den Fluoreszenzmessungen mit Kapseln, die aus niedrigsulfatierten Proben ($DS_{Sul} = 0.3$ und 0.38) unterschiedlicher Ausgangsstoffe hergestellt wurden, können geringe Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 54). Für die Kapselsysteme aus sulfatierter HEC I und Linters liegen die gemessenen Fluoreszenzintensitäten von Rhodamin B in einem ähnlichen Bereich. Dagegen wird für die Kapseln, bestehend aus HPCS als anionische Komponente, eine vergleichsweise geringere Intensität der Fluoreszenz detektiert. Demzufolge sind die gemessenen Konzentrationen an Rhodamin B in den jeweiligen Küvetten für die Proben ungleich. Als Erklärung wird hier abermals der Größenunterschied der hergestellten Kapseln dargelegt. So wird in Kapseln aus HPCS mit DS_{Sul} 0.3 deutlich weniger Rhodamin B verkapselt und anschließend freigesetzt als aus solchen Kapseln, die aus einer vergleichsweise gleich sulfatierten Hydroxyethylcellulose oder Linters hergestellt wurden.

Wie bereits in dem vorherigen Kapitel 5.3.1 erwähnt, soll auch bei den hier dargestellten Systemen der Einfluss der kationischen Polyelektrolyte berücksichtigt werden. So wurden die Kapseln aus den Proben 11-Sul-11 und CSA 92 mit polyDADMAC IV ($M_w = 400\ 000 - 500\ 000$) hergestellt, wohingegen für die Verkapselung von Rhodamin B mit 12-Sul-79 das polyDADMAC I ($M_w < 100\ 000$) zum Einsatz kam. Für Kapseln, die aus polyDADMAC IV und Celluloseethersulfaten mit $DS_{Sul} \sim 0.3$ hergestellt wurden gilt, dass mit HPCS im Vergleich zu NaCS kleinere Kapseln entstehen. Durch die längeren Seitenketten an der AGU des Hydroxypropylcellulosesulfates sind die elektrostatischen Wechselwirkungen mit den Polykationen anders als bei Polyanionen ohne zusätzliche funktionelle Gruppen.¹²⁷ Aufgrund dieser Seitenketten können zum einen sterische Hinderungen auftreten, welche die Wechselwirkungen mit den Gegenionen beeinträchtigen und dadurch größere Kapseln entstehen. Zum anderen ist es auch denkbar, dass die Seitenketten eine gegenseitige Durchdringung der Polyelektrolyte ermöglichen, wodurch kleinere Kapseln mit einer kompakten Struktur entstehen. Folglich resultieren bei der Bildung von Polyelektrolytkomplexen unterschiedlicher Ausgangsstoffe Kapseln, welche Differenzen in ihrer strukturellen Beschaffenheit aufweisen.

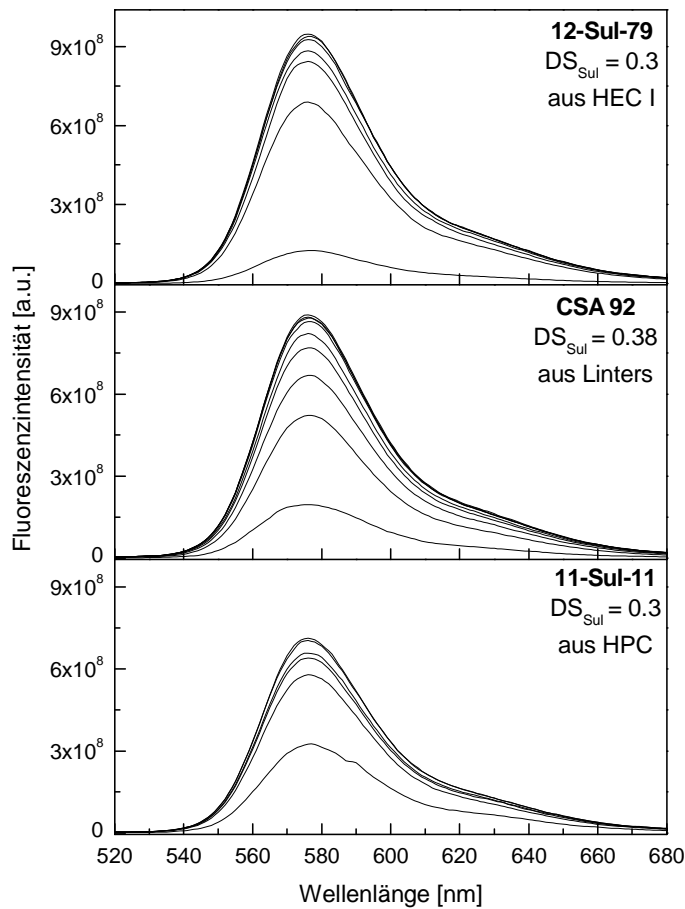


Abbildung 54 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben mit ähnlichem DS_{Sul} aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Hinsichtlich der Kinetik der Farbstofffreisetzung zeigen sowohl die Proben aus dem HEC I Sulfat, HPC Sulfat und sulfatierten Linters einen ähnlichen Verlauf (Abbildung 55). Die Fluoreszenzintensität von Rhodamin B und somit auch der Farbstoffkonzentration in der Lösung zeigt für alle Systeme zwischen den ersten beiden Messungen ($t = 7.6$ Min.) einen größeren Anstieg. Danach erfolgt die Zunahme der Intensität mit der Zeit mit kleinerem, teilweise linearem Anstieg.

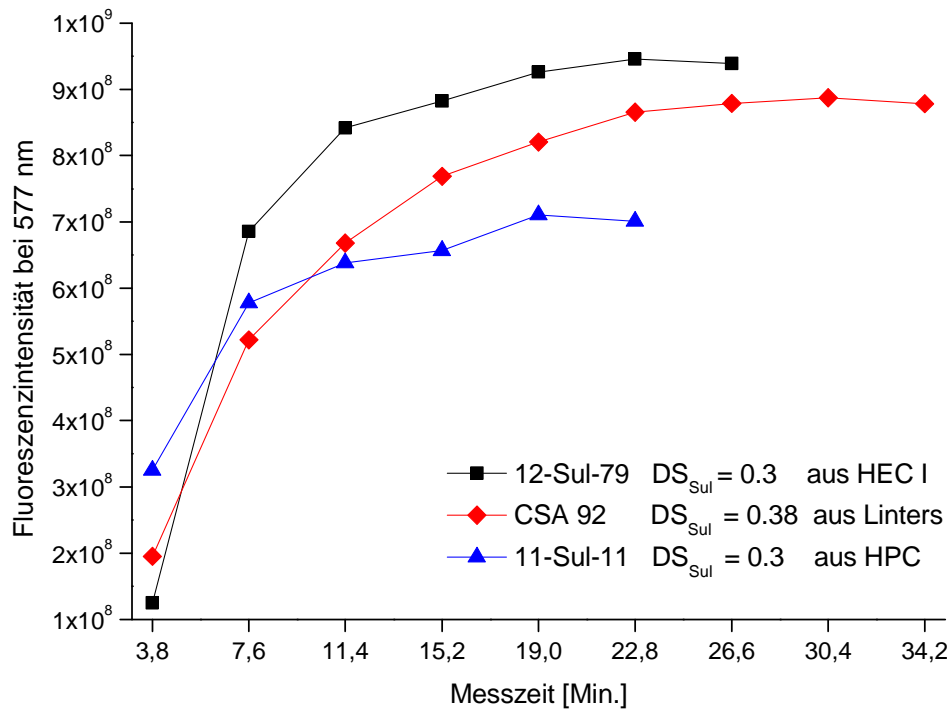


Abbildung 55 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von niedrigsulfatierten Proben unterschiedlicher Ausgangsstoffe.

b) Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 1.1

Bei den Fluoreszenzmessungen von Rhodamin B zeigen sich auch am Beispiel der Kapseln aus Cellulosederivaten mit $DS_{Sul} = 1.1$ gewisse Unterschiede in Abhängigkeit vom Ausgangsmaterial (Abbildung 56). Allerdings beziehen sich diese weniger auf die gemessene Fluoreszenzintensität und somit verkapselte Farbstoffmenge, als auf die Kinetik der Farbstofffreisetzung. Anhand der in Abbildung 56 dargestellten Intensitäten der Fluoreszenzspektren ist zu erkennen, dass in der Kapsel aus dem Celluloseethersulfat nur gering mehr Farbstoff verkapselt wurde als in dem System aus sulfatiertem Linters. Demnach ist der Einfluss der molaren Substitution der AGU des Derivates auf die entstandenen Polyelektrolytkomplexe an diesem Beispiel weniger deutlich.

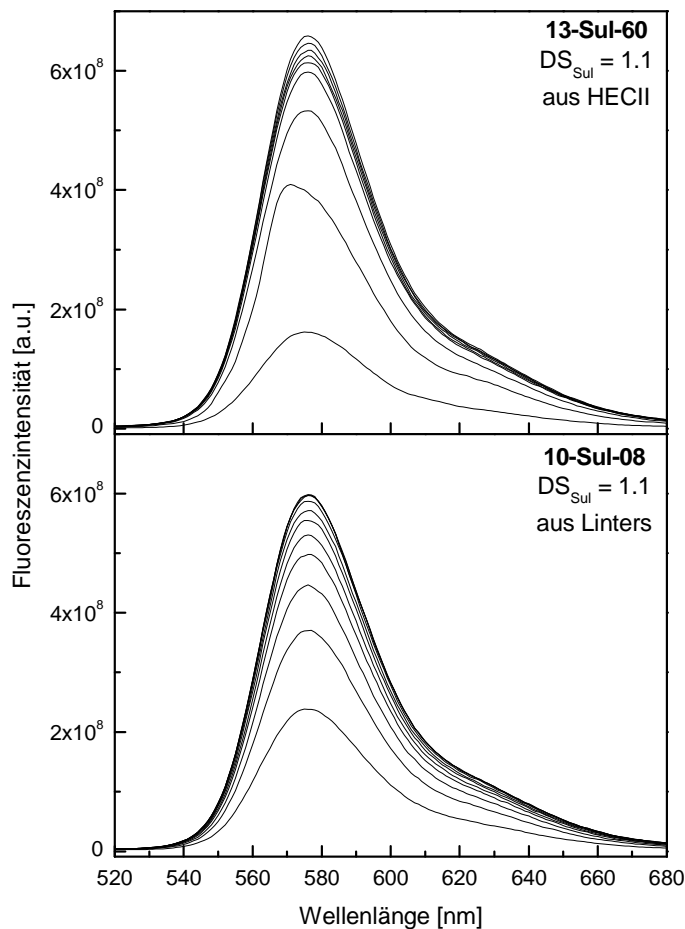


Abbildung 56 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben mit gleichem DS_{Sul} von 1.1 aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Zum zeitlichen Verlauf der Fluoreszenzintensität in Abbildung 57 kann gesagt werden, dass die Messungen der Probe aus derivatisiertem Linters in einem scheinbar konstanten Anstieg der Farbstoffkonzentration in

der Lösung resultiert. Dagegen wird das Rhodamin B in größeren Konzentrationen aus der Kapsel der sulfatierten HEC II Probe zwischen den ersten drei Messungen ($t = 11.4$ Min.) frei. Danach erfolgt nur ein recht geringer Anstieg der Fluoreszenzintensität. Der geringe Unterschied in der Fluoreszenzintensitäten von Rhodamin B zwischen den beiden Messsystemen ist auch in dieser Darstellung sichtbar.

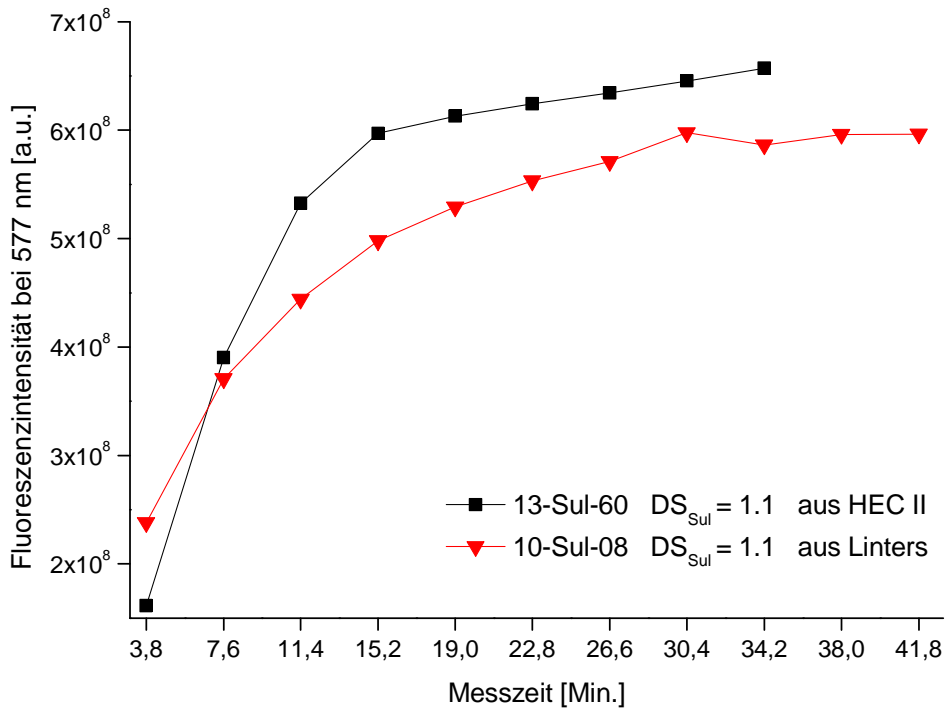


Abbildung 57 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von Proben mit gleichem $DS_{Sul} = 1.1$ aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe.

c) Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 1.8

Ein unterschiedliches Verhalten bei der Farbstofffreisetzung wird ebenfalls für Kapseln aus sulfatierten HEC I und HEC II festgestellt. Zwar haben beide Proben mit 1.8 einen identischen DS_{Sul} und die Verkapselung erfolgt mit dem gleichen polyDADMAC. Dennoch werden abweichende Verläufe bei den Fluoreszenzmessungen von Rhodamin B beobachtet (Abbildung 58). Gleichwohl sollte beachtet werden, dass die aus 11-Sul-27 hergestellten Kapseln in ihrer Stabilität nicht ganz so beständig sind wie solche aus 11-Sul-05.

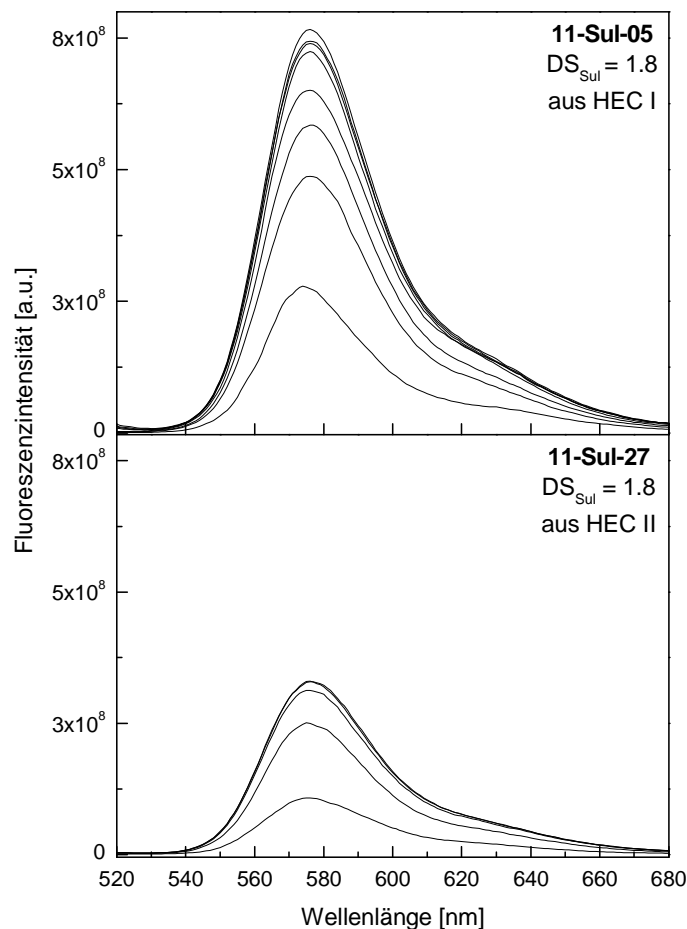


Abbildung 58 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln sulfatierter Proben mit gleichem DS_{Sul} von 1.8 aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

Die gemessene Fluoreszenzintensität des Farbstoffes ist für beide Kapselsysteme sehr unterschiedlich. Diese Differenz ist größtenteils der geringen Stabilität der hergestellten Kapseln aus sulfatiertem HEC II geschuldet. Allerdings sollte die molekulare Beschaffenheit der AGU der beiden HEC ebenfalls berücksichtigt werden. Die eingesetzten Hydroxyethylcellulosen unterschieden sich in ihrem MS ($MS_{\text{HEC I}} = 2.5$ und $MS_{\text{HEC II}} = 3.3$). Somit kommen in der AGU von HEC II mehr Ethergruppen vor als bei der HEC I. Dadurch tritt auch in diesem Fall bei der Bildung der Polyelektrolytkomplexe eine unterschiedliche Wechselwirkung zwischen den Polyelektrolyten auf. Das wiederum beeinflusst die Eigenschaften der Kapseln. Diese Abweichungen resultieren in einer unterschiedlichen Farbstofffreisetzung, wodurch unterschiedliche Fluoreszenzintensitäten gemessen werden.

Im zeitlichen Verlauf der Messungen nimmt die Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei 577 nm für beide Kapselsysteme gleichmäßig zu (Abbildung 59). Allerdings ist, aufgrund der geringen Stabilität, die Freisetzung des Farbstoffes bei der Kapsel aus 11-Sul-27 innerhalb von fünf Messungen ($t = 19$ Min.) beendet.

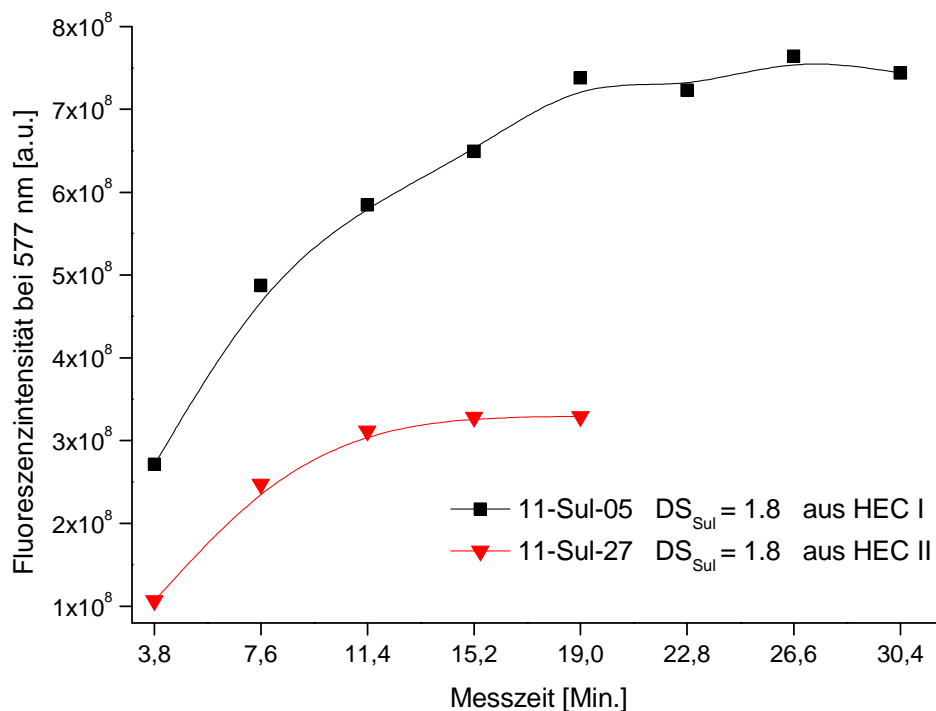


Abbildung 59 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von Proben mit gleichem $DS_{\text{Sul}} = 1.8$ aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe.

d) Kapseln aus sulfatierten Cellulosederivaten mit DS_{Sul} 2.4 - 2.5

Durch Fluoreszenzmessungen von Rhodamin B werden auch zwischen Kapselsystemen aus hochsulfatierten Proben unterschiedlicher Ausgangsstoffe einige Unterschiede festgestellt (Abbildung 60). Allerdings sind die Abweichungen in der Fluoreszenzintensität des Farbstoffes für beide Lösungen nicht sehr groß. Die Intensität der Fluoreszenz ist bei dem System aus 13-Sul-17 höher als bei 12-Sul-102. Demnach resultieren in den jeweiligen Küvetten der Proben unterschiedliche Konzentrationen an Rhodamin B. Somit kann in den Polyelektrolytkapseln aus HECS I mehr Rhodamin B verkapselt werden als in der Kapsel aus HPCS.

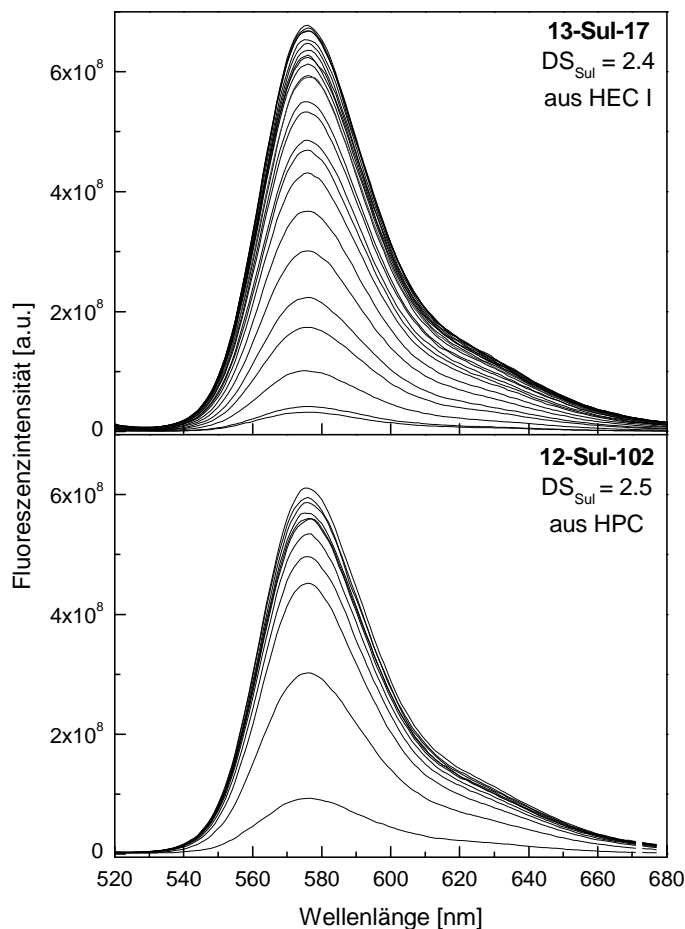


Abbildung 60 Vergleich der Messungen der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei der Freisetzung aus Polyelektrolytkapseln hochsulfatierter Proben unterschiedlicher Ausgangsstoffe in einer Zeitreihe analog Abbildung 45. $\lambda = 510$ nm.

In Abbildung 61 sind die Unterschiede in der Kinetik der Farbstofffreisetzung aus den Kapseln der sulfatierten Ausgangsstoffe HEC I und HPC dargestellt. Für das Messsystem aus HPCS nimmt die Fluoreszenzintensität von Rhodamin B im zeitlichen Verlauf zwischen den ersten drei Messungen ($t = 11.4$ Min.) deutlich zu. Demnach wird in diesem Zeitraum eine große Konzentration des Farbstoffes aus der Kapsel in die Lösung frei. Danach (ab $t = 15.2$ Min.) erfolgt die Freigabe in geringeren Mengen, wie der

Anstieg der Fluoreszenzintensität zeigt. Im Gegensatz dazu wird Rhodamin B aus der hochsulfatierten HECS I Kapsel über den gesamten Messverlauf (von $t = 3.8$ Min. bis $t = 91.21$ Min.) in geringen Konzentrationen frei. Die Fluoreszenzintensität steigt zwischen den nacheinander folgenden Messungen in recht regelmäßigen Schritten an.

Der geringe Unterschied in der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B für die beiden Messsysteme wird anhand der Abbildung 61 abermals deutlich.

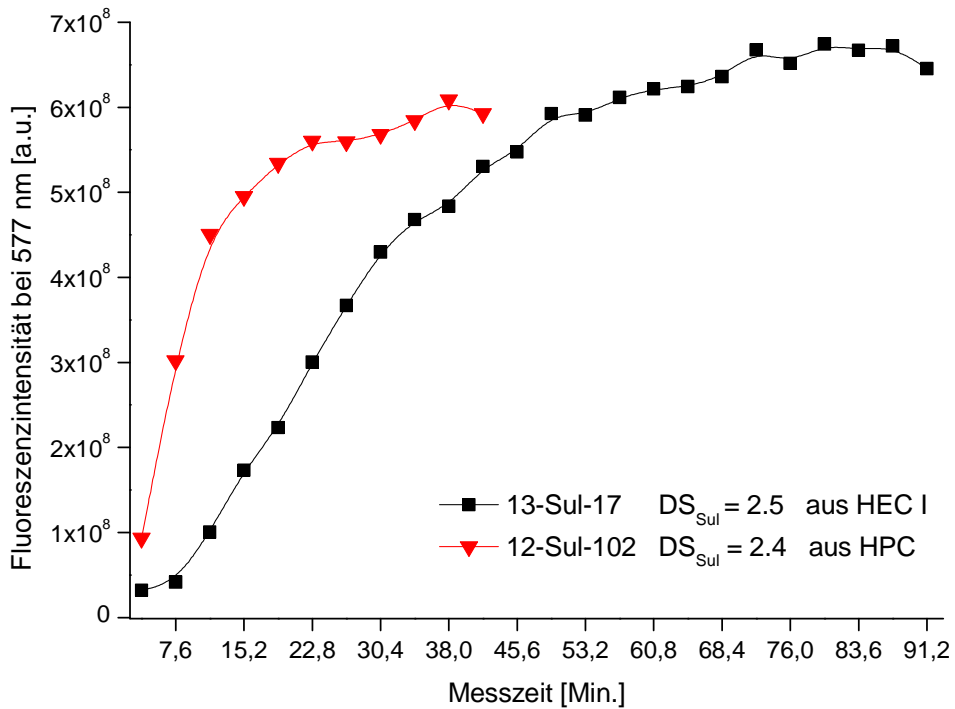


Abbildung 61 Zunahme der Fluoreszenzintensität von Rhodamin B bei einer Wellenlänge von 577 nm im zeitlichen Verlauf. Freisetzung des Farbstoffes aus Polyelektrolytkapseln von Proben mit ähnlichem DS_{Sul} aber unterschiedlicher Ausgangsstoffe.

Der in den oberen Beispielen diskutierte Unterschied zwischen dem strukturellen Aufbau der AGU des Ausgangstoffes und der Bildung des Polyelektrolytkomplexes sowie die damit zusammenhängende Kapselbildung spiegeln sich in den hier dargestellten Systemen nicht wider. Anders als bei Celluloseethersulfaten mit geringem DS_{Sul} sind hier die Kapseln aus HECS I ($DS_{Sul} = 2.5$) etwas größer als die aus HPCS ($DS_{Sul} = 2.4$). Möglicherweise findet bei einer Hydroxyethylcellulose mit vielen Sulfatgruppen an den Seitenketten eine gegenseitige Durchdringung der Polyelektrolyte statt. Dadurch könnten kleinere und kompaktere Kapseln entstehen als aus Polyelektrolyten mit überwiegend sterischer Hinderung der Seitenketten.

5.3.3 Kurzzusammenfassung der Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen von verkapseltem Rhodamin B

Anhand der durchgeführten Fluoreszenzmessungen wurde gezeigt, dass mit den synthetisierten Celluloseethersulfaten und polyDADMAC eine Verkapselung des Fluoreszenzfarbstoffes Rhodamin B möglich ist. Weiterhin wurden der Einfluss des DS_{Sul} und somit der polyelektrolytische Charakter der Proben auf die Kapselbildung diskutiert. Die strukturelle Beschaffenheit der AGU der unterschiedlichen Ausgangsstoffe und daraus resultierende Kapseleneigenschaften wurden ebenfalls dargestellt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Farbstofffreigabe im Fall von Rhodamin B aus Celluloseethersulfatkapseln stark von den Probeneigenschaften abhängt. Für die gleichen Ausgangsstoffe (beispielsweise die gleichen HEC) werden mit zunehmendem DS_{Sul} der Proben die hergestellten Kapseln kleiner. Demnach wird eine geringere Farbstoffmenge verkapselt. Weiterhin verlängert sich die Verweilzeit des Fluoreszenzfarbstoffes in der Kapsel. Aufgrund der im Molekül ansteigenden Zahl anionischer Gruppen nimmt die Wechselwirkung mit dem kationischen polyDADMAC zu, wodurch die Kapseln in ihrer Struktur kompakter werden, sodass die Permeabilität der Kapselmembran ebenfalls abnimmt.

Bei unterschiedlichen Ausgangsstoffen mit ähnlichem DS_{Sul} nehmen weitere in der AGU vorhandene funktionelle Gruppen ebenfalls Einfluss auf die Beschaffenheit und damit auch auf die Durchlässigkeit der Kapseln. Im Vergleich zur Hydroxyethylcellulose besitzt die Hydroxypropylcellulose eine zusätzliche CH_3 -Gruppe in der Seitenkette. Dadurch kommt es bei der Wechselwirkung mit entsprechenden Polykationen zu einer zusätzlichen sterischen Hinderung. Infolgedessen wird die gegenseitige Durchdringung der Polymerketten bei der Ausbildung des Polyelektrolytkomplexes gehindert. Das spiegelt sich letztendlich in der Membranstruktur der Kapseln wider. Diese sind bei den Kapseln aus HPSC weniger kompakt als bei den HECS, wodurch letztendlich der Farbstoff schneller freigegeben wird.

Die im Kapitel 5.1 gezeigten REM-Aufnahmen der Polyelektrolytkapseln (Abbildung 37 und Abbildung 38) stützen die Ergebnisse der Fluoreszenzmessungen bezüglich der Kinetik der Freisetzung von Rhodamin B aus dem Kapselsystem Celluloseethersulfat/polyDADMAC.

Die Kapseln aus dem hochsulfatierten HECS I 13-Sul-17 ($DS_{Sul} = 2.5$) zeigten eine Oberflächenstruktur mit wenigen Poren, wohingegen die HECS I 12-Sul-79 mit $DS_{Sul} = 0.3$ eine sehr ausgeprägte Porenstruktur besaß. Dementsprechend wurde das Rhodamin B aus der Kapsel aus 12-Sul-79 recht schnell in großen Mengen frei. In der Kapsel aus 13-Sul-17 blieb der Farbstoff über einen längeren Zeitraum verkapselt und wurde nur allmählich freigesetzt.

Die Freisetzung des Fluoreszenzfarbstoffes aus den Polyelektrolytkapseln ist ein diffusionskontrollierter Prozess. Für den verkapselten Farbstoff stellt die Kapselmembran eine Diffusionsbarriere dar. Zu Beginn der Messungen ist die Konzentration des Farbstoffes im umgebenden Medium (Wasser) teilweise sehr gering. Mit fortlaufender Messzeit nimmt die Fluoreszenzintensität des Farbstoffes zu. Demnach wird das Rhodamin B in das umgebende Medium freigesetzt, sodass im Inneren der Kapsel die Konzentration des Farbstoffes abnimmt.

5.4 Ergebnisse der Bioaktivitätsuntersuchungen von Celluloseethersulfaten

5.4.1 Zellwachstumsexperimente mit adhärenen Zelllinien

In dieser Arbeit erfolgte die Untersuchung der Bioaktivität des Cellulosesulfatderivat/polyDADMAC Systems in Zellexperimenten mit CHO-K1-Epithelzellen (CHO, *chinese hamster ovary*) und L929-Mausfibroblasten. Diese beiden adhärenen Zelllinien wurden auf Oberflächen bestehend aus zwei unterschiedlich sulfatierten Hydroxyethylcellulosesulfaten (12-Sul-20 $DS_{Sul} = 0.8$; 12-Sul-30 $DS_{Sul} = 2.4$) sowie ein durch quasihomogene Reaktion synthetisiertes Cellulosesulfat (CSA 58/1 $DS_{Sul} = 0.4$) aufgetragen. Die Immobilisierung erfolgte gemäß der LbL-Technik auf einem Glsträger (Beschreibung Kapitel 7.2.11). Dabei wurde die schichtweise Auftragung entgegengesetzt geladener Polelektrolyte durch ESA mit dem System Cellulosesulfatderivat/polyDADMAC durchgeführt. Insgesamt konnten sechs Schichten auf einen entsprechend präparierten Glsträger aufgetragen werden.

Auf diese Weise präparierte Oberflächen wurden in eine Petrischale überführt und mit 12000 Zellen/cm² je Zelllinie besiedelt. Die Zelladhäsion auf den Proben wurde, wie in Abbildung 62 und Abbildung 63 dargestellt, mit der Zelladhäsion auf einer Blindprobe (Petrischale ohne Träger) zu verschiedenen Zeitpunkten miteinander verglichen.

L929-Mausfibroblasten sind adhärenente Zellen, die einen Oberflächenkontakt benötigen, um proliferieren zu können. Um die Zellen auf eine neue Oberfläche überführen zu können, werden diese zunächst durch einen enzymatischen Verdau der Zellmembranproteine von ihrer Kultivierungsoberfläche abgelöst. Durch diesen Prozess liegen die Zellen in einem runden Zustand vor. Sofern die neu zu besiedelnde Oberfläche entsprechend der Zellkultur/Zelladhäsion optimiert wurde, wie es bei der Petrischale ohne präparierten Träger der Fall war, wird innerhalb kurzer Zeit ein Wechsel vom abgerundeten in einen flach ausgebreiteten Zustand beobachtet. Im zeitlichen Verlauf findet die Zellteilung statt, welche in diesem Experiment nach dem dritten Tag mit dem kompletten Ausfüllen der Petrischalenoberfläche abgeschlossen ist. Ein anderes Verhalten der L929-Mausfibroblasten wird auf den Cellulosesulfatoberflächen beobachtet. Dort verbleiben die Zellen größtenteils in einem runden Zustand, wenngleich zwischen den unterschiedlich hochsulfatierten Proben Abweichungen zu erkennen sind. Der Sulfatierungsgrad scheint eine Auswirkung auf die Zelladhäsion zu haben. Auf der Oberfläche der hochsulfatierten Probe 12-Sul-30 ($DS_{Sul} = 2.4$) adhären die Fibroblasten. Nach einem Tag Zellkultur kommt es bei einigen dieser Zellen zur Ausbildung von kleinen Füßchen (Pseudopodien). Dieses Phänomen ist die Vorstufe zur Zellausbreitung. An der Oberfläche der Probe 12-Sul-20 ($DS_{Sul} = 0.8$) findet keine Adhäsion statt und die Zellen ziehen den Zell-Zell-Kontakt dem Zell-Oberflächen-Kontakt vor. Das Unübliche daran ist, dass die L929-Mausfibroblasten unter Standardzellkulturbedingungen, im Gegensatz zu den meisten Zelllinien, dem Zell-Zell-Kontakt ausweichen, bis die Zelldichte so hoch ist, dass ein Zellkontakt unvermeidlich wird. Obgleich die Probe CSA 58/1 mit $DS_{Sul} = 0.4$ einen kleineren Sulfatierungsgrad als das Celluloseethersulfat 12-Sul-20 ($DS_{Sul} = 0.8$) besitzt, ist die Zellausbreitung auf den Oberflächen dennoch vergleichbar. Demnach könnte für sulfatierte Cellulosen ohne Ethergruppen am Molekül ein geringerer Sulfatierungsgrad ausreichen, um eine vergleichbare Zelladhäsion wie bei Celluloseethersulfaten zu ermöglichen. Allerdings bedarf es weiterer Untersuchungen um das Zelladhäsionsverhalten bei Cellulosesulfaten mit höheren DS_{Sul} zu beurteilen. Generell kann anhand

der hier durchgeführten Experimente festgestellt werden, dass mit höherem Sulfatierungsgrad die Zelladhäsion verbessert wird (Abbildung 62).

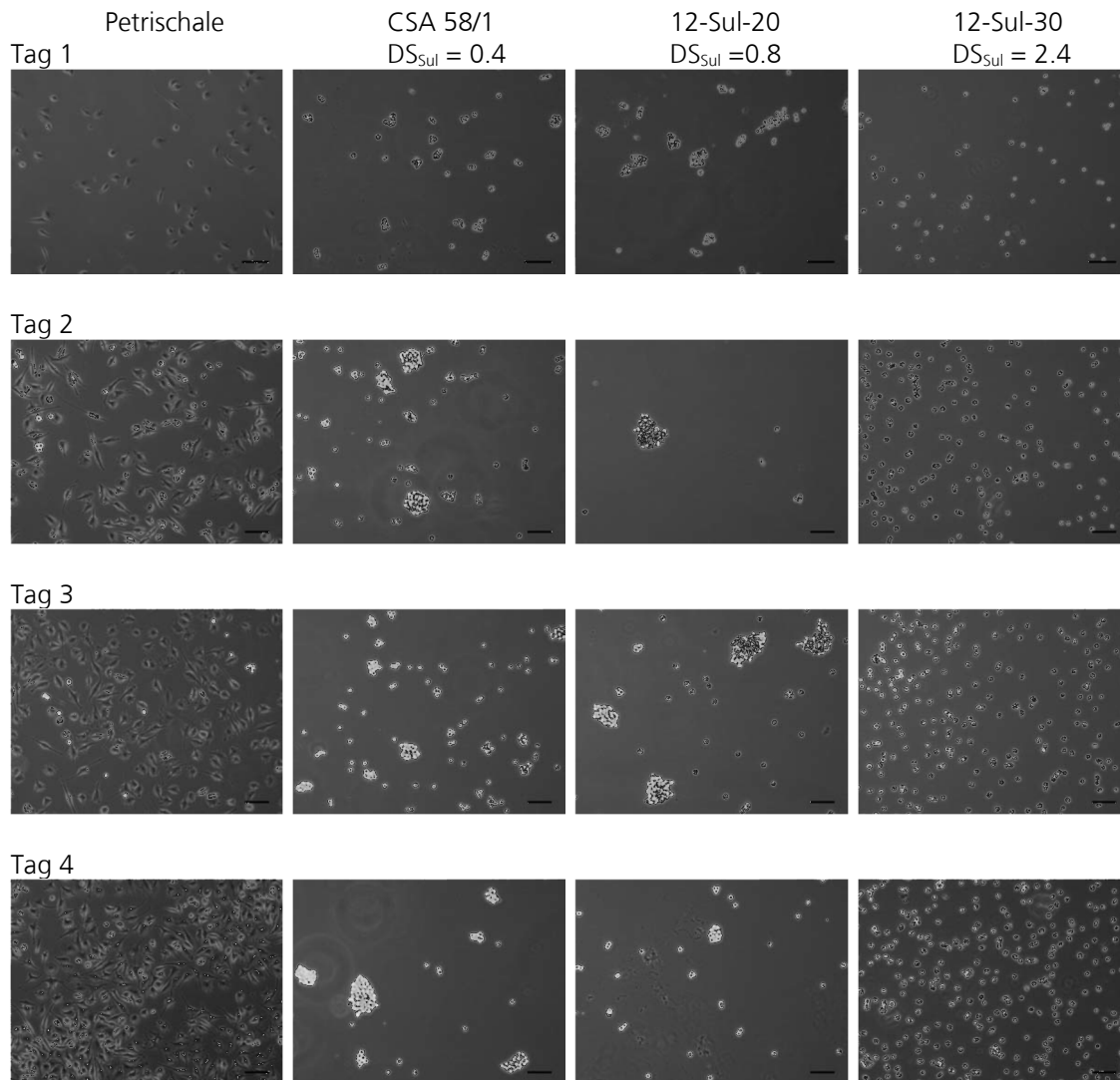


Abbildung 62 Phasenkontrastaufnahmen von L929-Mausfibroblasten am System Cellulosesulfatderivat/polyDADMAC zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Zellaussaat. Maßbalken: 100 μ m.

Auch CHO-K1-Epithelzellen weisen auf den verschieden präparierten Oberflächen unterschiedliches Verhalten auf (Abbildung 63). Ähnlich wie bei den Fibroblasten wird eine Adhäsion lediglich auf derjenigen Trägeroberfläche beobachtet, die mit dem hochsulfatierten Hydroxyethylcellulosesulfat beschichtet wurde. Sowohl auf der 12-Sul-20 als auch der CSA 58/1 Oberfläche können sich die Epithelzellen weder teilen noch adhären.

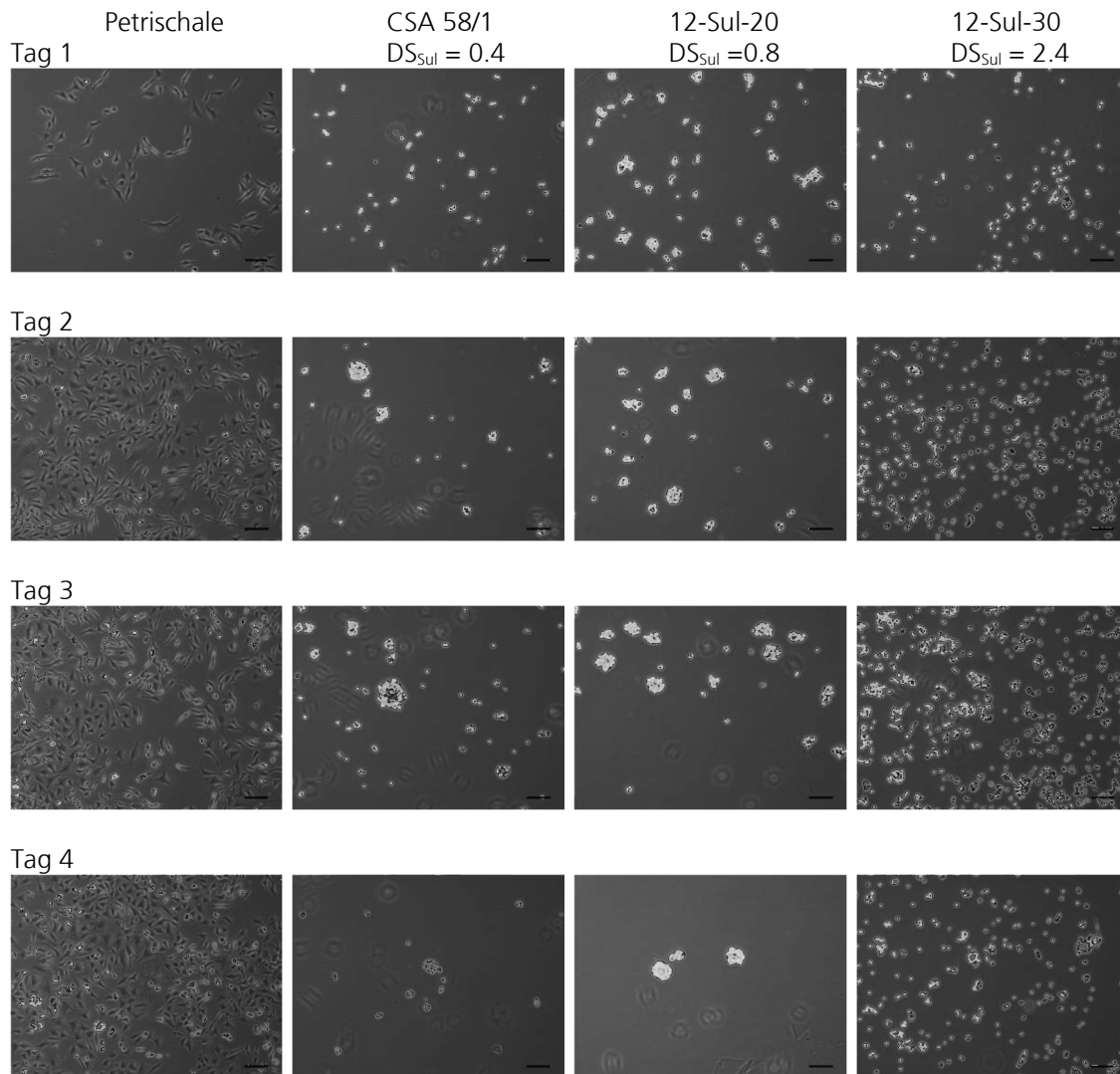


Abbildung 63 Phasenkontrastaufnahmen von CHO-K1-Epithelzellen am System Cellulosesulfatderivat/polyDADMAC zu verschiedenen Zeitpunkten nach der Zellaussaat. Maßbalken: 100 μm .

Beide Zelllinien zeigen auf den mit unterschiedlichen Sulfatderivaten beschichteten Trägern das gleiche Verhalten. Die Experimente sind ein Hinweis darauf, dass mit zunehmendem Sulfatierungsgrad der Polymere die präparierten Oberflächen „zellfreundlicher“ gemacht werden können. Die Morphologie beider Zelllinien auf der Petrischale und dem hochsulfatierten Cellulosesubstrat (12-Sul-30, $\text{DS}_{\text{Sul}} = 2.4$) unterscheidet sich jedoch immer noch stark, gleichwohl ist eine Tendenz des Anstieges der Zelladhäsion mit zunehmendem DS_{Sul} der Proben unverkennbar.

Im Umkehrschluss kann eine Bioadhäsion auf Oberflächen, die mit einem niedrigsulfatierten Hydroxyethylcellulosesulfat präpariert wurden, unterbunden werden. Polymere mit solchen Eigenschaften, zu denen beispielsweise Poly(ethylenglycol) zählt, werden zur antimikrobiellen Beschichtung von Materialien genutzt, um sie abweisend gegenüber biologischen Spezies zu machen.¹²⁸

5.4.2 Auswertung der Untersuchungen zur Ausbildung kapillarähnlicher tubulärer Strukturen von HUVECS (Human Umbilical Vein Endothelial Cells) an sulfatierten Materialien

Die in dieser Arbeit synthetisierten Produkte wurden auf eine mögliche Anwendung zur unterstützenden Wirkung beim Einsatz von Knochenaufbaumaterialien hin getestet.

Zwei Hydroxyethylcellulosesulfate mit unterschiedlichen DS-Werten (11-Sul-13; $DS_{Sul} = 0.4$ und 11-Sul-46; $DS_{Sul} = 2.4$) wurde der Wachstumsfaktor VEGF zugegeben und die Proliferation von Endothelzellen aus der Nabelschnurvene (Human Umbilical Vein Endothelial Cells, HUVEC) auf einem mit menschlichen Fibroblasten präparierten Träger ausgewertet. Die Inkubationszeit bezog sich auf sieben Tage. Als Vergleich wurden eine Kontrollprobe (ohne VEGF), ein Träger jeweils nur mit dem Wachstumsfaktor sowie ein weitere mit Heparin und dem VEGF bestückt. Ebenso wurde ein quasihomogen synthetisiertes Cellulosesulfat CSA 92 ($DS_{Sul} = 0.4$) untersucht. In Abbildung 64 dargestellte Mikroskopaufnahmen zeigen die Ausbildungen kapillarähnlicher tubulärer Strukturen von Nabelschnurvene an den unterschiedlichen Substraten. Auf der Kontrollprobe bleiben die HUVEC's in einem runden Zustand. Wie auf der Aufnahme der VEGF-präparierten Probe zu sehen, ist die charakteristische Form der sich bildenden Gefäße breit und ausgefrantzt. Eine entsprechende Form haben auch die neu ausgebildeten Gefäße auf der Heparinprobe. Die Träger mit den Celluloseethersulfaten 11-Sul-13 und 11-Sul-46 sowie des Cellulosesulfates CSA 92 zeigen ähnliche Formationen. Dabei bildet die niedrigsulfatierte Probe 11-Sul-13 teilweise gemischte Formen aus, dennoch kommt es an einzelnen Stellen zur Ausbildung kleinerer Gefäße. Anders als bei den Experimenten mit den adhärenen Zelllinien konnte keine Abhängigkeit zwischen dem Wachstumsverhalten und dem Sulfatierungsgrad der Materialien beobachtet werden.

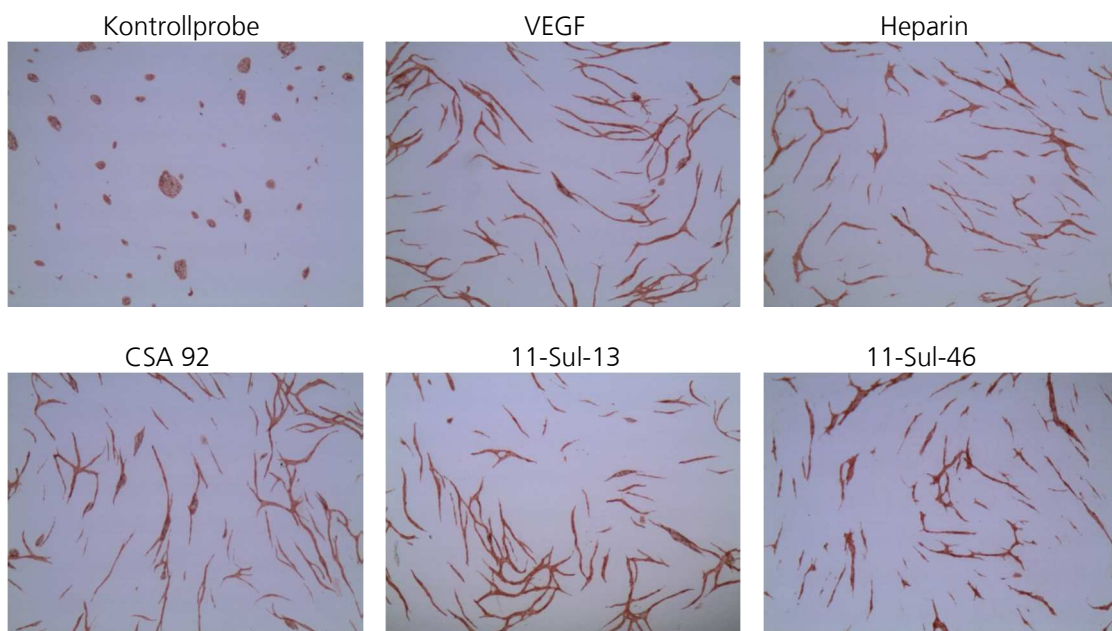


Abbildung 64 Ausbildung kapillarähnlicher tubulärer Strukturen (Tubing Assays) von HUVECS an unterschiedlichen Substraten.

Zugleich weisen die Proben einen leicht inhibitorischen Effekt bei der Ausbildung der Gefäße auf. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Cellulosesulfatsubstrate die Proliferation der als Träger eingesetzten Fibroblasten unterbinden. Das Verhalten der Zelllinie der L929-Mausfibroblasten auf der Sulfatsubstratoberfläche in den zuvor diskutierten Versuchen hatte gezeigt, dass ein hoher Sulfatierungsgrad zwar eine Adhäsion der Zellen begünstigt, jedoch nicht in dem Ausmaß, dass eine adäquate Vermehrung zustande kommt. Das wiederum könnte die Entstehung neuer Gefäßzellen beeinträchtigen.

In den Untersuchungen sind deutliche Unterschiede zwischen den Fibroblasten auf der Probe 11-Sul-46 im Vergleich zu einer Kontrollprobe erkennbar (Abbildung 65). Demnach kommt es bei der Probe 11-Sul-46 zur Ausbildung von einer eher runden Form der Fibroblasten (helle Bereiche in den Aufnahmen). Idealerweise sollten diese eine längliche Struktur wie bei der Kontrollgruppe aufweisen. Das abweichende Verhalten der untersuchten HECS I-Proben mit den hier eingesetzten Fibroblasten bestätigt die vorherigen Ergebnisse der Zellwachstumsexperimente mit adhärenenten Zelllinien (Kapitel 5.4.1).

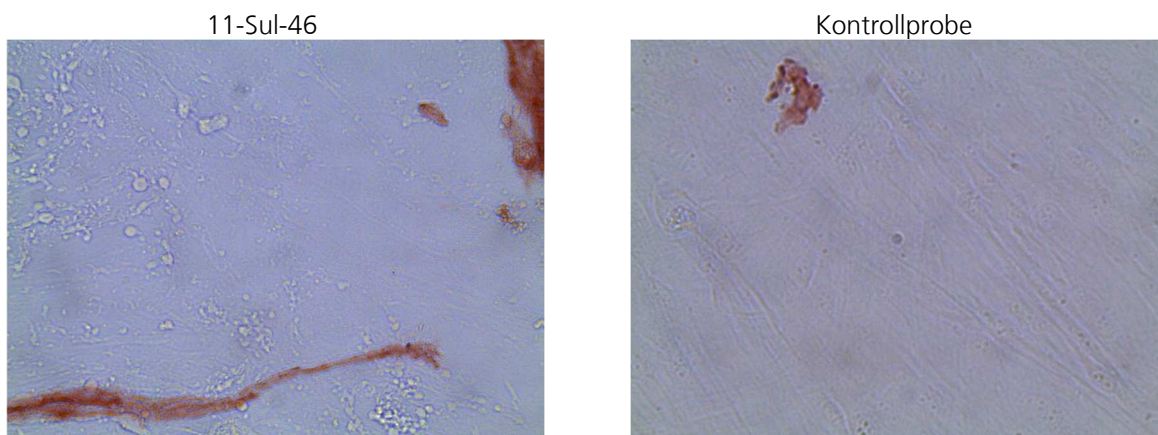


Abbildung 65 Veränderte Fibroblastenform auf der HECS I-Probe 11-Sul-46 im Vergleich zur Kontrollprobe.

6. Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neuartige Celluloseethersulfate synthetisiert und charakterisiert. Die Fähigkeit zur Ausbildung von Polyelektrolytkapseln wurde untersucht. Ausgehend von kommerziell verfügbaren Celluloseethern (HEC, HPC, MC) erfolgten homogene Umsetzungen der Ausgangsstoffe mit entsprechenden Sulfatierungsmitteln zu Celluloseethersulfaten. Um neue Derivate mit unterschiedlichen molekularen Eigenschaften zu erhalten, wurden Reaktionsparameter wie Sulfatierungs- und Lösungsmittel, Reaktionstemperatur und -zeit sowie die Reagenzmenge entsprechend variiert.

Sowohl Reaktionstemperatur als auch -dauer wurden an die jeweiligen Ausgangsstoffe und Reagenzien angepasst. Die eingesetzten Sulfatierungsmittel wurden so in der Menge variiert, dass die Hydroxyethylcellulosen und die Hydroxypropylcellulose in einer Reihe von 1 bis 6 Äq Sulfatierungsmittel pro AGU umgesetzt wurden. Anhand der erzielten Sulfatierungsgrade der Celluloseether konnte die Effizienz der Reagenzien in Abhängigkeit von der verwendeten Menge ermittelt werden. Der Grad der Sulfatierung wurde mittels Elementaranalysen durch Bestimmung des Schwefelgehaltes der hergestellten Produkte und entsprechender Berechnungen als DS_{Sul} angegeben.

Als Sulfatierungsmittel fanden Chlorsulfonsäure, Schwefelsäure, Sulfaminsäure, Schwefeltrioxid-Pyridin- sowie Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex Anwendung. Die Synthesen wurden hauptsächlich in *N,N*-Dimethylformamid als Lösungsmittel durchgeführt.

Für die Hydroxyethyl- und Hydroxypropylcellulosen wurden in diesem Lösungsmittel die höchsten erzielten Substitutionsgrade mit SO_3 -Pyridin als Sulfatierungsmittel erreicht, wobei Produkte mit einem DS_{Sul} von 2.7 erhalten wurden. Wenngleich bei diesen Synthesen Celluloseethersulfat mit dem höchsten Substitutionsgrad resultierten, fand zeitgleich ein starker Kettenabbau des Polymers statt, sodass die Produkte kinematische Viskositäten zwischen 12 und 26 mm^2/s besaßen.

Mit SO_3NMe_3 wurden, ähnlich wie mit SO_3 -Pyridin, Produkte mit breit verteilten Substitutionsgraden erhalten (DS_{Sul} von 0.3 bis 2.6). Unter gleichsamten Reaktionsbedingungen führte der Einsatz von SO_3NMe_3 zu höher viskosen Produkten ($\nu \sim 320 \text{ mm}^2/s$) im Vergleich zu der Sulfatierung mit SO_3 -Pyridin. Durch Experimente, bei denen die Reaktionstemperatur zwischen 70 °C und 105 °C variiert wurde (bei einer Menge von 5 mol Äq Sulfatierungsmittel /AGU), fand auch mit SO_3NMe_3 ein Kettenabbau der Produkte statt ($\nu \sim 12 \text{ mm}^2/s$).

Auch mit Chlorsulfonsäure wurden Celluloseethersulfate mit sowohl hohen als auch geringen Substitutionsgraden erhalten ($DS_{Sul} = 0.2 - 2.6$). Aufgrund des stark aciden Charakters erfolgten die Synthesen bei Raumtemperatur. Für die HPCS wurde der Kettenabbau weitestgehend kontrolliert, sodass Produkte mit kinematischen Viskositäten $> 335 \text{ mm}^2/s$ erhalten wurden. Bei den sulfatierten Hydroxyethylcellulosen lagen die Werte dagegen zwischen 39 und 53 mm^2/s (HEC I), bzw. 12 - 36 mm^2/s (HEC II).

Im Gegensatz dazu resultierten durch den Einsatz von Schwefelsäure als Sulfatierungsmittel nur niedrig sulfatierte Produkte ($DS_{Sul} \leq 0.3$). Durch die ebenfalls milden Reaktionstemperaturen (30 °C) wurde der Kettenabbau insofern kontrolliert, dass die Lösungsviskositäten zwischen 71 und 380 mm^2/s (HECS I), sowie 59 und 115 mm^2/s (HECS II) lagen.

Der Einfluss des Lösungsmittels bei der Sulfatierung der Celluloseether wurde in dieser Arbeit am Beispiel der Reaktionen mit Sulfaminsäure untersucht. Demnach wurden sowohl *N,N*-Dimethylformamid als auch *N,N*-Dimethylsulfoxid und *N,N*-Dimethylacetamid als Lösungsmittel eingesetzt.

Für die HEC I wurde in *N,N*-Dimethylformamid ein nahezu linearer Anstieg des DS_{Sul} mit zunehmender Menge an Reagenz festgestellt (DS_{Sul} von 0.4 bis 2.6). In *N,N*-Dimethylacetamid führte die Reaktion trotz gleicher Bedingungen zu gering sulfatierten Proben mit DS_{Sul} zwischen 0.2 - 0.6 und in DMSO zu $DS_{Sul} \leq 0.3$. In DMF fand ein starker Kettenabbau statt, sodass die kinematischen Viskositäten bei lediglich 16 mm²/s lag. In *N,N*-Dimethylacetamid und *N,N*-Dimethylsulfoxid waren die Lösungsviskositäten mit Werten zwischen 94 und 883 mm²/s deutlich höher.

Die Synthese von HEC II mit Sulfaminsäure bei 40 °C führte zu Celluloseethersulfaten mit $DS_{Sul} = 0.2$ (DMF), $DS_{Sul} = 0.02$ (DMAc) und $DS_{Sul} = 0.01$ (DMSO). Eine Erhöhung der Temperatur auf 50 °C führte nur zu gering höher sulfatierten Produkten mit $DS_{Sul} = 0.6$ (DMF), $DS_{Sul} = 0.08$ (DMSO) und $DS_{Sul} = 0.04$ (DMSO). Der Kettenabbau war, wie schon für die HEC I auch, für die HEC II am stärksten in DMF (~ 27 mm²/s). In DMAc und DMSO fand nahezu kein Kettenabbau statt, sodass Lösungsviskositäten $\nu > 100$ mm²/s resultierten.

Für die Hydroxypropylcellulose waren in DMF mindestens 3 mol Äq Sulfaminsäure/AGU erforderlich, um stabile sulfatierte Produkte zu erhalten. Die entsprechenden DS_{Sul} hatten Werte zwischen 1.4 und 2.4. Dagegen führten geringere Mengen an Reagenz zu Produkten, die nicht aus der Fällungslösung isoliert werden konnten. In DMAc führte auch der Einsatz geringer Mengen an Sulfaminsäure zu sulfatierten Hydroxypropylcellulosen (DS_{Sul} von 0.2 bis 2.0). Anders als bei den anderen Celluloseethern lieferte die Synthese von HPC mit Sulfaminsäure in DMSO Hydroxypropylcellulosesulfate mit einem DS_{Sul} 0.3 - 1.2. Auch bei der HPC fand während der Reaktion mit Sulfaminsäure in DMF ein starker Kettenabbau statt, sodass die kinematischen Viskositäten der Produkte bei 16 bis 33 mm²/s lagen. Dagegen verlief in DMSO und DMAc die Reaktion derart, dass die Lösungsviskositäten der Produkte immer noch recht hoch waren ($\nu = 131 - 520$ mm²/s).

Von den hergestellten Produkten wurden 1% ige wässrige Lösungen angefertigt und in Trübungsmessungen deren Wasserlöslichkeit charakterisiert. Dabei zeigte sich, dass die Celluloseether nach der Sulfatierung generell eine gute Wasserlöslichkeit mit niedrigen Trübungswerten (NTU < 10) aufwiesen.

Für Hydroxyethylcellulosesulfate, die aus HEC I synthetisiert wurden und im DS_{Sul} -Bereich zwischen 2.1 und 2.7 lagen, konnten experimentell MARK-HOUWINK-Konstanten ermittelt werden. Dazu wurden einerseits durch GPC-Messungen die Molmassen dieser Proben bestimmt, sowie durch Grenzviskositätsmessungen die STAUDINGER-Indizes der Derivate berechnet. Durch entsprechende graphische Auftragung der logarithmischen Werte für die Molmassen und Grenzviskositäten sowie die lineare Regression der Messpunkte wurden die Werte $\alpha = 1.36$ und $K = 5.247 \cdot 10^{-3}$ für diese Hydroxyethylcellulosesulfate erhalten. Diese Werte weisen auf eine Polymerkette mit eingeschränkter Flexibilität hin, welche auf die langen Seitenketten der sulfatierten Celluloseether zurückzuführen ist.

Die Charakterisierung der synthetisierten Produkte erfolgte ebenfalls mit spektroskopischen Methoden. Durch ¹³C-NMR-Spektroskopie von säurehydrolysiertes HPC war es möglich, sowohl den DS des

Ausgangsstoffes sowie die mittlere Verteilung der Ethergruppen in der AGU zu bestimmen. Die Hydroxypropylcellulosesulfate wurden ohne vorhergehende Behandlung vermessen, da ein säurehydrolytischer Abbau wie bei dem Ausgangsstoff die Sulfatgruppen im Molekül ebenfalls mit abspalten würde. Dennoch konnten ^{13}C -NMR-Spektren von unterschiedlich hoch sulfatierten Hydroxypropylcellulosesulfaten ausgewertet werden. Die Spektren wiesen zusammenhängende strukturelle Veränderungen auf, welche mit dem Anstieg des DS_{Sul} der Produkte korrelierten. Durch charakteristische Signale im Bereich der Ether-Kohlenstoffatome (17 - 23 ppm und 69 - 80 ppm) und deren Verschiebung wurde belegt, dass die Sulfatierung des Celluloseethers an den freien Hydroxylgruppen der Etherseitenkette erfolgte.

Die Funktionalisierung der Celluloseether mit Sulfatgruppen konnte auch mittels FT-RAMAN-Spektroskopie nachgewiesen werden. Die für Sulfatgruppen charakteristischen Banden konnten in den Spektren der sulfatierten Celluloseether nachgewiesen und zugeordnet werden. Neben der qualitativen Auswertung der Spektren war es aufgrund der Vielzahl der vermessenen Celluloseethersulfate möglich, mithilfe eines PLS-Algorithmus der OPUS/QUANT 2 Software quantitative Methoden zur Bestimmung des Sulfatierungsgrades der Produkte zu erstellen.

Die anwendungsbezogenen Untersuchungen der hergestellten Celluloseethersulfate basierten auf dem polyelektrolytischen Charakter dieser Verbindungen. Aufgrund der eingeführten ionischen Sulfatgruppen dissoziieren die Produkte im polaren Lösungsmittel in geladene Polymerketten, sodass durch Wechselwirkungen mit kationischen Polyelektrolyten Polyelektrolytkomplexe gebildet werden können. Auf diesem Prinzip basierend wurden mit den synthetisierten Produkten und polyDADMAC als kationische Komponente Polyelektrolytkomplexe sowohl in Form von Kapseln als auch Folien/Membranen hergestellt. Die Fähigkeit solcher Polyelektrolytkapseln zu Verkapselung von Substanzen und deren anschließende Freisetzung wurde am Beispiel der Verkapselung des Fluoreszenzfarbstoffes Rhodamin B gezeigt. Mittels fluoreszenzspektroskopischer Messungen konnte der aus den Kapseln freiwerdende Farbstoff detektiert werden. Diese Untersuchungen wurden mit unterschiedlichen polyanionischen Komponenten der Polyelektrolytkapseln durchgeführt, wobei Celluloseethersulfate verschiedener Ausgangsstoffe mit unterschiedlichen DS_{Sul} verwendet wurden.

Anhand der Messungen wurde gezeigt, dass die Farbstofffreigabe im Fall von Rhodamin B aus solchen Kapseln abhängig von den Probeneigenschaften ist. Bei gleicher polykationischer Komponente der Kapsel verlängert sich die Verweilzeit des Fluoreszenzfarbstoffes in dieser mit zunehmendem DS_{Sul} der Celluloseethersulfat-Probe. Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei annähernd gleichem DS_{Sul} des Celluloseethersulfates der Farbstoff schneller aus HPCS Kapseln frei wird im Vergleich zu solchen, die aus HECS I hergestellt wurden. Demnach können zusätzliche CH_3 -Gruppen in der Seitenkette zu einer sterischen Hinderung bei der Wechselwirkung mit polyDADMAC führen. Dadurch wird die gegenseitige Durchdringung der Polymerketten bei der Ausbildung des Polyelektrolytkomplexes gehindert, sodass unterschiedliche Membranstrukturen resultieren.

In Zellexperimenten wurde die biologische Aktivität der hergestellten sulfatierten Produkte geprüft. Mit den Celluloseethersulfaten erfolgten Versuche hinsichtlich der Ausbildung kapillarähnlicher tubulärer Strukturen

von HUVECS. Dabei wurde eine mögliche Anwendung der Produkte zur unterstützenden Wirkung beim Einsatz von Knochenaufbaumaterialien getestet. Allerdings zeigten die Proben einen leicht inhibitorischen Effekt auf die Ausbildung neuer Gefäße.

Die Zelladhäsion von CHO-K1-Epithelzellen und L929-Mausfibroblasten an entsprechenden mit Celluloseethersulfat präpartierten Oberflächen wurde ebenfalls untersucht. Dabei wurde eine Tendenz festgestellt, wonach mit höherem Sulfatierungsgrad der Proben eine Verbesserung der Zelladhäsion auf diesen erfolgt.

Insgesamt wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass durch Synthesen von Celluloseethersulfaten neue Verkapselungsmaterialien hergestellt werden können. Die Porosität und damit die Freisetzung des verkapselten Materials kann durch die Wahl des Ausgangsstoffes und deren Funktionalisierung mit Sulfatgruppen gesteuert werden.

7. Anlagen

7.1 Experimentelles

7.1.1 Chemikalien

Alle für die Synthesen verwendeten Chemikalien wurden ohne weitere Aufreinigungsverfahren in Herstellerqualität verwendet. Als Ausgangsstoffe für die Sulfatierung wurden kommerziell erhältliche Celluloseether verwendet. Als Referenzmaterialien für einige Untersuchungen wurden in einer quasihomogenen Reaktion durch Acetosulfatierung von Linters¹² synthetisierte Produkte verwendet.

Tabelle 14 Verwendete Chemikalien.

Stoffname	Summenformel bzw. Abkürzung	Hersteller
9-(2-Carboxyphenyl)-3,6-bis(diethylamino)xantheniumchlorid	Rhodamin B	Aldrich
Chlorsulfonsäure	HSO ₃ Cl	Fluka
Hydroxyethylcellulose I	HEC I	Ashland
Hydroxyethylcellulose II	HEC II	Ashland
Hydroxypropylcellulose	HPC	Ashland
Methylcellulose	MC	Fluka
Natriumacetat	NaAc	Aldrich
Natriumchlorid	NaCl	Merck
Natriumcellulosesulfat	CSA 92	IAP ¹²
Natriumcellulosesulfat	10-Sul-08	IAP ¹²
Natriumhydroxid	NaOH	Chem-Solutions
<i>N,N</i> -Dimethylacetamid	DMAc	Aldrich
<i>N,N</i> -Dimethylformamid	DMF	Aldrich
<i>N,N</i> -Dimethylsulfoxid	DMSO	Aldrich
Schwefelsäure	H ₂ SO ₄	Aldrich
Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex	SO ₃ Pyridin	Fluka
Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex	SO ₃ N(Me) ₃	Aldrich
Polyethylenimin	PEI	Aldrich
Poly(diallyldimethylammoniumchlorid)	polyDADMAC	Aldrich
Sulfaminsäure	NH ₂ SO ₃ H	Acros
Wasserstoffperoxid	H ₂ O ₂	Acros

7.1.2 Synthese von Celluloseethersulfaten

Beispielhaft wird, bezogen auf 1.1 g Edukt (3.7 mmol, Tg = 92.4 %), die Synthese von Hydroxyethylcellulose (HEC I) mit Sulfaminsäure in *N,N*-Dimethylformamid beschrieben (Abbildung 66).

Die Umsetzungen erfolgten in einem mit Ethylenglycol temperierten Doppelmantelgefäß, ausgestattet mit einem KPG-Rührer.

Zur vollständigen Auflösung des Ausgangstoffes wurde dieser in 30 mL *N,N*-Dimethylformamid vorgelegt und für drei Stunden bei 80 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen erfolgt die Zugabe von 0.72 g Sulfaminsäure (7.4 mmol; 2 mol Äq/AGU) gelöst in 10 mL *N,N*-Dimethylformamid.

Der Reaktionsansatz wurde für fünf Stunden bei 60 °C gerührt. Nach beendeter Reaktion und Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgte die Fällung der Polymer-Lösung durch langsames Hineingießen in 150 mL ethanolische Fällungslösung (2.5 % NaAc, 2.8 % NaOH und 5 % H₂O). Nach erfolgter Filtration wurde das Produkt dreimal mit je 60 mL einer Waschlösung (2 % NaAc in Ethanol-Wasser 1:4) gewaschen. Anschließend wurde der Feststoff in Wasser gelöst, in Dialyseschläuche überführt, 48 Stunden dialysiert und abschließend gefriergetrocknet.

Das Produkt wurde als weißer Feststoff in einer Ausbeute von 3.4 g (51 %) erhalten. Bezogen auf das Sulfatierungsmittel erfolgte ebenfalls eine effektive Umsetzung zu 50 %, da das erhaltene Produkt bei Verwendung von 2 mol Äq Reagenz einen DS_{Sul} von 0.9 hatte.

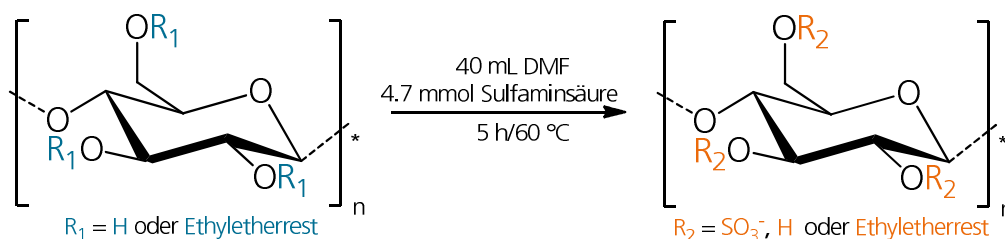


Abbildung 66 Reaktionsschema.

7.2 Methodisches

7.2.1 DS-Bestimmung mittels Elementaranalyse

Die Ermittlungen der Substitutionsgrade für die Celluloseethersulfate erfolgten mittels Elementaranalysen. Die Messungen wurden von Herrn Dr. Wetzel und Frau Engelmann am Fraunhofer IAP durchgeführt und erfolgten mit einem FlashEA 1112 CHNS/O Automatic Elemental Analyser Gerät.

Durch quantitative Verbrennung der Proben wurden der prozentuale Gehalt der chemischen Elemente C, H, N und S bestimmt. Aus dem Schwefelwert und unter Berücksichtigung des Feuchtgehaltes sowie der Molmassen der Probe konnte nach allgemein gegebener Formel zur DS-Berechnung von Cellulosederivaten²⁸ der Sulfat- DS_{Sul} ermittelt werden:

$$DS_{EA} = \frac{M_{AGU} \cdot \%S}{100 \cdot M_S - \Delta M \cdot \%S} \quad (9)$$

M_{AGU} – Molare Masse der AGU

M_S – Molare Masse des analytisch bestimmten Elements

$\Delta M = M_S - M_L$; M_S - Molare Masse des Substituenten; M_L - Molare Masse der Abgangsgruppe

7.2.2 Trübung-, Viskosität- und Grenzviskositätsmessungen

Die Trübungsmessungen wurden mit einem HACH 2100AN Turbidimeter durchgeführt. Die Werte wurden in NTU, relativ zum Formazin-Standard, angegeben.

Die Viskositätsmessungen wurden mit Ubbelohde-Viskosimetern an einem vollautomatischen LAUDA PVS-Viskosimeter durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei 25° C (Wasserbad).

Die Grenzviskositätsmessungen wurden mit einem Verdünnungs-Ubbelohde-Viskosimeter an einem vollautomatischen LAUDA PVS-Viskosimeter durchgeführt

Für die Viskositäts- und Trübungsmessungen wurden (unter Beachtung des Feuchtgehaltes) 1% ige wässrige Lösungen angefertigt und für mindestens 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Durch anschließende Filtration wurden mögliche Verunreinigungen oder ungelöste Partikel abgetrennt.

Die Trübungsmessungen wurden mit 20 mL der Proben-Lösung im Probengefäß durchgeführt. Die Viskositätsmessungen erfolgten mit 20 mL der Proben-Lösung im Ubbelohde-Viskosimeter.

Für Grenzviskositätsmessungen wurden, in Abhängig von der Viskosität der jeweiligen 1% igen Lösung, Proben unterschiedlicher Konzentration hergestellt. Den Lösungen wurde ein Volumen von 15 mL entnommen, in ein Verdünnungs-Ubbelohde-Viskosimeter überführt und die kinematische Viskosität gemessen. Anschließend wurde die Probe mit 15 mL Wasser verdünnt, die Lösung mit einem Magnetrührer gerührt und die Viskosität erneut vermessen. Dieser Vorgang wurde für jede Probe insgesamt viermal wiederholt.

7.2.3 Kernspinresonanzspektroskopie (NMR)

¹³C-NMR-Spektren wurden mit einem NMR-Spektrometer INOVA 500 der Firma Varian Inc. bei einer Frequenz von 125.69 MHz durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur, die chemischen Verschiebungen wurden auf TMS (Tetramethylsilan, 0 ppm) bezogen. Die Proben wurden in D₂O gelöst und aufgrund der recht hohen Viskosität über einen Zeitraum von 72 h gemessen. Die Messungen wurden von Herrn Dr. Ebert am Fraunhofer IAP durchgeführt

7.2.4 FT-RAMAN-Spektroskopie

Die FT-RAMAN-Spektren wurden mit einem FT Ramanspektrometer RFS 100 der Firma Bruker aufgenommen. Die Messungen erfolgten mit einem Nd:YAG basierten Laser bei einer Anregungswellenlänge von 1064 nm und 100 mW Leistung. Die Aufnahmen wurden mit 1000 Scans bei einer Auflösung von 4 cm⁻¹ durchgeführt. Die Präparation der Proben erfolgte in dafür vorgesehenen Aluminiumträgern. Jede Probe wurde insgesamt drei Mal präpariert und vermessen. Aus den erhaltenen Spektren wurde durch Mittelwertbildung ein resultierendes Spektrum erhalten.

7.2.5 Raster-Elektronen-Mikroskopie (REM)

Die REM-Untersuchungen wurden mit einem JSM 6330 F (Fa. Jeol/Japan) mit digitaler Bildaufzeichnung durchgeführt.

Die Untersuchungen erfolgten bei einer Beschleunigungsspannung von 5 kV, um Strahlenschäden am Polymermaterial zu minimieren. Die Proben wurden auf eine leitfähige Unterlage geklebt und anschließend mit einer 4 nm dicken Platinschicht besputtert, um elektrische Aufladungen im Elektronenstrahl zu vermeiden.

Die Messungen wurden von Herrn Dr. Pinnow und Frau Grunst am Fraunhofer IAP durchgeführt

7.2.6 Lichtmikroskopie

Die lichtmikroskopischen Aufnahmen wurden mit einem Leica Leitz Mikroskop DM 1000 aufgenommen. Die verwendete Software war IMAGIC.

7.2.7 Bestimmung der Molmassen von Hydroxyethylcellulosesulfaten

Die Messungen wurden von Frau Dipl.-Lebensmittelchem. Katja Heise an der Technischen Universität Dresden durchgeführt.

Die Bestimmung der Molmassen erfolgte mittels Gelpermeationschromatographie (GPC).

Die Anlage wurde mit „Suprema“-Säulen der Porengrößen 3000 Å und 100 Å bestückt. Als mobile Phase wurde eine wässrige 0.1 M NaCl-Lösung eingesetzt. Für die Detektion kam ein „Waters 410 reflective index“ Detektor zum Einsatz. Die Anlage wurde im Vorfeld der Messungen mit Pullulan-Standards kalibriert. Es wurden 4 - 10 mg der Probe in 10 mL Fließmittel gelöst und im Injektionsvolumen von 200 µL in einer Flussrate von 0.8 mL/Min. eluiert.

Tabelle 15 Ergebnisse der Molmassenbestimmung von Hydroxyethylcellulosesulfaten.

Probe	t_R [Min.]	M_w	M_z	Polydispersität	M_z/M_w
11-Sul 19	16.72	1547000	2607146	2.3	1.7
11-Sul 20	16.1	2924234	4878815	2.4	1.7
11-Sul 22	18.09	437809	764250	2.8	1.7
11-Sul 24	16.29	2617758	4420635	2.3	1.7
12-Sul 46	17.34	785233	1277785	2.5	1.6
12-Sul 54	16.89	1189318	1902653	2.3	1.6
12-Sul 92	17.13	904630	1468464	2.8	1.6

7.2.8 Durchführung der Prüfung auf kapselbildende Eigenschaften

Für die Untersuchungen der kapselbildenden Eigenschaften der synthetisierten Produkte wurde zunächst, unter Berücksichtigung des Feuchtegehaltes, eine 1% ige physiologische Lösung des Sulfatderivates hergestellt. Für die kationischen Komponenten der Polyelektrolytkomplexe wurden aus den vier zur Verfügung stehenden, unterschiedlich konzentrierten wässrigen polyDADMAC-Lösungen (Tabelle 16) je 1.8% ige physiologische Lösungen hergestellt. Die Sulfat-Lösung wurde mittels einer Spritze in ein mit 25 mL polyDADMAC-Lösung befülltes Becherglas langsam zugetropft. Nach einer Verweildauer von mindestens 15 Minuten wurden die Kapseln aus der Lösung entnommen, mit physiologischer Natriumchloridlösung gewaschen und in einer solchen gelagert.

Tabelle 16 Kenngrößen der verwendeten polyDADMAC-Lösungen.

*Herstellerangabe.

Bezeichnung	Molekulargewicht* Mol wt	Konzentration [wt % in H ₂ O]	η [mPa s] 1.8 % ige Lösung
polyDADMAC I	< 100 000 M _w	35	2
polyDADMAC II	100 000 - 200 000 M _w	18	3
polyDADMAC III	200 000 - 350 000 M _w	18	8
polyDADMAC IV	400 000 - 500 000 M _w	18	11

7.2.9 UV-Vis-Messungen

Die Durchführung der UV-Vis-Messungen erfolgte ebenfalls am Fraunhofer IAP in der AG NanoPolyPhotonik mit der Unterstützung von Herrn Dr. André Geßner und Betreuung durch Frau Dr. Anne Techen.

Die Messungen der UV-Vis-Spektren wurden an einem Lambda 35 UV-VIS-Absorptionsspektrometer der Firma PerkinElmer durchgeführt. Die zu vermessende Lösung wurde in einem Volumen von 2 mL in die Messküvette gefüllt und im Wellenlängenbereich 300 nm bis 800 nm vermessen.

7.2.10 Durchführung der Fluoreszenzmessungen

Die Durchführung der Fluoreszenzmessungen erfolgte am Fraunhofer IAP in der AG NanoPolyPhotonik mit der Unterstützung von Herrn Dr. André Geßner und Betreuung durch Frau Dr. Anne Techen.

Die Messungen wurden mit einem Fluoreszenzspektrometer FLS920-stm (Edinburgh Instruments) durchgeführt. Gemessen wurde bei einer Anregungswellenlänge von $\lambda = 510$ nm im Bereich zwischen 520 nm und 750 nm, wobei die Messwerte in einer Zeitskala von 1 nm/s erfasst wurden.

Der zu verkapselnde Stoff, in diesem Fall Rhodamin B, wurde mit der jeweiligen Sulfat-Lösung im Mengenverhältnis 1:1 gemischt.

Die Herstellung der Kapseln erfolgte wie in Kapitel 7.2.8 beschrieben, wobei der Waschschrift in physiologischer NaCl-Lösung aus messtechnischen Gründen ausgelassen wurde. Die Kapsel wurde in eine mit 2 mL Flüssigkeit bestückte Acrylküvette überführt, verschlossen, vorsichtig geschüttelt und anschließend mit dem Fluoreszenzspektrometer vermessen. Die Messzeit belief sich auf ca. 3.8 Minuten. Nach jeder Messung wurde die Küvette aus dem Strahlengang entnommen, vorsichtig geschüttelt und erneut vermessen. Die Messungen wurden so lange wiederholt, bis kein Anstieg der Fluoreszenz der Lösung in der Küvette detektiert werden konnte.

7.2.11 Durchführung der Zellwachstumsexperimente

Die Zellwachstumsexperimente mit den L929 Mausfibroblasten und den CHO-K1 Zellen auf den LbL-präparierten Trägern wurden von Dr. Katja Uhlig am Fraunhofer IBMT (Potsdam) durchgeführt.

Die Untersuchungen zur Ausbildung kapillarähnlicher tubulärer Strukturen von HUVECS an sulfatierten Proben wurden von Herrn Dominik Weber vom Deutschen Krebsforschungszentrum (Heidelberg) angefertigt.

Für die Zellwachstumsexperimente am System Celluloseethersulfat/polyDADMAC wurden Untersuchungen mit der L929 Mausfibroblasten-Ziellinie und CHO-K1 Zellen (CHO, *chinese hamster ovary*) durchgeführt.

Die verwendeten Zellkulturen sind in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17 Verwendete Zellkulturen.

* Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH.

Zelllinie	Ursprungsspezies	Zelltyp	Morphologie	Vertreiber
CHO-K1	Hamster	Ovarien	Fibroblast	DSMZ*
L 292	Maus	Bindegewebe	Fibroblast	DMSZ*
HUVEC	Mensch	Nabelschnurvene	Endothel	/

Die Präparation der zu untersuchenden Proben erfolgte durch schichtweise Auftragung der gegensätzlich geladenen Polyelektrolyte mit der Layer-by-Layer (LbL)-Technologie. Dabei wurden von jedem Sulfatderivat/polyDADMAC-System je sechs Schichten aufgetragen. Als Unterlage für die Beschichtung dienten Standard Labordeckgläser (Roth). Diese wurden im Vorfeld mit Peroxomonoschwefelsäure (1:1; 30 % ige H₂O₂-Lösung : konzentrierte H₂SO₄) behandelt und anschließend mit Reinstwasser gewaschen. Die Säure dient dazu, Glas initial negativ zu laden, um die Adsorption von der ersten Polymerschicht zu ermöglichen bzw. zu fördern. Zur LbL-Auftragung wurde das Deckglas zunächst für 0.5 Std. in eine 0.1 % ige Polyethylenimin-Lösung eingetaucht, danach mit Reinstwasser gewaschen und mit Druckluft getrocknet. Auf analoge Weise erfolgte im zweiten Schritt die Präparation mit 0.1 % iger Celluloseethersulfat-Lösung und im Anschluss die Auftragung von 0.1 % iger PolyDADMAC III Lösung. Die Herstellung der nachfolgenden Schichten erfolgte lediglich mit der Celluloseethersulfat- und polyDADMAC III-Lösung. Die abschließende Schicht bildete immer das Cellulosesulfatderivat. Die beschichteten Deckgläser wurden jeweils in eine Petrischale überführt und mit 12000 Zellen/cm² besiedelt. Die Zelladhäsion auf den Celluloseethersulfatsubstraten wurde mit der Zelladhäsion auf einer Petrischale sowie einer, ebenfalls durch die LbL-Technologie, präparierten Probe eines durch Acetosulfatierung hergestellten Cellulosesulfates verglichen. Nach erfolgter Zellaussaat wurden zu verschiedenen Zeitpunkten Phasenkontrastaufnahmen der Proben erstellt und Vergleiche formuliert.

Tabelle 18 Übersicht für Zellwachstumsexperimente verwendeter Cellulosesulfatderivate für LbL-Auftragungen mit polyDADMAC.

Probe	Ausgangsstoff	DS-Wert	LbL-Schichten	polyDADMAC
11-Sul-20	HEC I	0.8	6	polyDADMAC III
11-Sul-30	HEC I	2.4	6	polyDADMAC III
CSA 58/1	Linters	0.4	6	polyDADMAC III

Für die Experimente mit den Endothelzellen können lediglich Mengenangaben erbracht werden:

Eingesetzte VEGF Menge: 20 ng/ml

Eingesetzte Stoffmenge der untersuchten Proben: 100 µg/mL

Inkubationszeit: 7 Tage

7.2.12 Dialyse

Die hergestellten Celluloseethersulfate wurden in einer entsprechenden Menge VE-Wasser gelöst, in Dialysemembranen gefüllt und für 48 Std. mit VE-Wasser dialysiert.

Angaben zu den Dialysemembranen:

Spectra/Por® 1 - MWCO 6000 bis 8000	
Querschnitt	50 mm
Durchmesser	32 mm

7.2.13 Gefriertrocknung

Die Gefriertrocknungen wurden mit einer Gefriertrocknungsanlage Beta 2-16 der Firma Martin Christ durchgeführt. Die dialysierten wässrigen Lösungen der Celluloseethersulfate wurden wie folgt gefriergetrocknet: 3:40 Std. Gefrieren bei -27 °C, 15 Std. Haupttrocknung bei 40 °C und 0.37 mbar sowie 2 Std. Nachtrocknung.

7.3 Zusammenstellung der Ergebnisse

7.3.1 Sulfatierung von HEC I

Tabelle 19 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I mit Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
11-Sul-15	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	12.5	1.8	505	17
11-Sul-24	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 70 °C	15.5	2.6	416	4
11-Sul-19	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 80 °C	15.8	2.7	77	8
11-Sul-18	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 105 °C	14.4	2.3	12	2
11-Sul-28	1 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 60 °C	3.8	0.4	641	10
12-Sul-28	2 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 60 °C	9.6	1.2	778	6
11-Sul-42	3 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 60 °C	12.7	1.8	586	6
11-Sul-34	4 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 60 °C	14.0	2.2	366	6
11-Sul-20	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	14.7	2.4	328	9
11-Sul-46	6 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	14.7	2.4	13	3

Tabelle 20 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-42	1 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	4.7	0.5	338	3
12-Sul-44	2 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	9.2	1.1	121	3
12-Sul-114	3 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	10.2	1.3	167	11
12-Sul-105	4 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	12.5	1.8	52	4
12-Sul-46	5 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	15.8	2.7	12	3
12-Sul-47	6 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	15.9	2.7	13	2

Tabelle 21 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I mit Chlorsulfonsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-51	1 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	3 Std. / RT	3.6	0.4	370	5
12-Sul-52	2 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	3 Std. / RT	9.2	1.1	122	4
12-Sul-53	3 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	3 Std. / RT	12.5	1.8	80	4
12-Sul-07	4 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	1 Std. / RT	14.7	2.4	46	3
12-Sul-54	5 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	1 Std. / RT	15.6	2.6	31	4
12-Sul-55	6 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	0.5 Std. / RT	15.7	2.6	39	4

Tabelle 22 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I mit Schwefelsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-74	1 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	1.6	0.1	380	5
12-Sul-75	2 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	2.4	0.2	231	8
12-Sul-76	3 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	2.8	0.3	116	5
12-Sul-78	4 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3.5 Std. / 30 °C	2.9	0.3	106	17
12-Sul-77	5 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / 30 °C	3.0	0.3	71	5
12-Sul-79	6 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / 30 °C	3.3	0.3	102	9

Tabelle 23 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC I mit Sulfaminsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-87	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	6 Std. / 50 °C	4.4	0.4	382	5
12-Sul-88	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	6 Std. / 50 °C	7.8	0.9	220	3
12-Sul-89	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	5 Std. / 50 °C	10.7	1.4	216	3
12-Sul-90	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	5 Std. / 50 °C	12.7	1.8	119	26
12-Sul-91	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	3.75 Std. / 50 °C	14.1	2.2	16	2
12-Sul-92	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	2.75 Std. / 50 °C	15.6	2.6	26	7
12-Sul-110	7 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	15.7	2.6	23	6
12-Sul-118	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	6 Std. / 50 °C	1.2	0.1	443	8
12-Sul-119	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	6 Std. / 50 °C	2.2	0.2	94	4
12-Sul-120	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	5 Std. / 50 °C	2.2	0.2	177	4
12-Sul-121	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	5 Std. / 50 °C	3.3	0.3	137	3
12-Sul-122	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	3.75 Std. / 50 °C	3.4	0.3	147	3
12-Sul-123	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	2.75 Std. / 50 °C	3.2	0.3	189	3
12-Sul-124	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	6 Std. / 50 °C	1.8	0.2	239	5
12-Sul-125	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	6 Std. / 50 °C	3.2	0.3	883	7
12-Sul-126	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	5 Std. / 50 °C	3.7	0.4	356	4
12-Sul-127	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	5 Std. / 50 °C	5.5	0.6	321	4
12-Sul-128	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	3.75 Std. / 50 °C	5.3	0.5	870	4
12-Sul-130	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	2.75 Std. / 50 °C	3.7	0.4	175	2

7.3.2 Sulfatierung von HEC II

Tabelle 24 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC II mit Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
11-Sul-29	1 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 40 °C	4.8	0.5	30	80
12-Sul-32	2 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 40 °C	8.0	1.0	31	4
11-Sul-27	3 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	11.8	1.8	28	7
12-Sul-40	4 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	1 Std. / 40 °C	13.7	2.3	24	4
12-Sul-45	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	1 Std. / 40 °C	13.3	2.2	28	7
12-Sul-43	6 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	1 Std. / 40 °C	13.9	2.4	18	4

Tabelle 25 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC II mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
11-Sul-30	1 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 40 °C	4.8	0.5	39	8
11-Sul-35	2 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	9.5	1.3	25	2
11-Sul-36	3 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	11.4	1.7	20	3
12-Sul-48	4 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	14.4	2.6	25	6
12-Sul-49	5 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	14.8	2.7	18	9
12-Sul-50	6 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	14.6	2.6	18	20

Tabelle 26 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC II mit Chlorsulfonsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-62	1 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	2 Std. / RT	5.2	0.6	36	8
12-Sul-63	2 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	2 Std. / RT	9.0	1.2	36	6
12-Sul-64	3 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	2 Std. / RT	12.9	2.1	34	8
12-Sul-65	4 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	1.5 Std. / RT	13.0	2.1	21	7
12-Sul-66	5 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	0.75 Std. / RT	12.8	2.1	22	4
12-Sul-67	6 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	0.5 Std. / RT	11.9	1.8	12	9

Tabelle 27 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC II mit Schwefelsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-68	1 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / RT	0.8	0.1	110	12
12-Sul-69	2 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / RT	2.0	0.2	115	11
12-Sul-70	3 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / RT	2.0	0.2	52	11
12-Sul-71	4 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	3 Std. / RT	2.1	0.2	50	15
12-Sul-72	5 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	2 Std. / RT	2.3	0.2	93	21
12-Sul-73	6 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	2 Std. / RT	3.0	0.3	59	26

Tabelle 28 Ergebnisse der Sulfatierung von HEC II mit Sulfaminsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
13-Sul-49	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	3.4	0.4	33	4
13-Sul-51	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1.5 Std. / 50 °C	4.2	0.5	29	5
13-Sul-52	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1 Std. / 50 °C	4.5	0.5	28	4
13-Sul-53	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.83 Std. / 50 °C	4.9	0.6	27	6
13-Sul-54	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.75 Std. / 50 °C	4.9	0.6	30	4
12-Sul-93	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	2 Std. / 40 °C	1.4	0.1	110	5
12-Sul-94	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1.5 Std. / 40 °C	2.0	0.2	57	6
12-Sul-95	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1 Std. / 40 °C	2.2	0.2	59	5
12-Sul-96	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.83 Std. / 40 °C	2.0	0.2	78	4
12-Sul-97	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.75 Std. / 40 °C	2.2	0.2	90	15
12-Sul-98	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.5 Std. / 40 °C	1.9	0.2	72	5
13-Sul-57	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	2 Std. / 50 °C	0.3	0.03	118	10
13-Sul-58	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	1.5 Std. / 50 °C	0.4	0.04	103	4
13-Sul-35	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	2 Std. / 40 °C	0.04	0.0	179	9
13-Sul-37	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	1.5 Std. / 40 °C	0.1	0.01	150	11
13-Sul-38	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	1 Std. / 40 °C	0.1	0.01	187	14
13-Sul-39	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	0.83 Std. / 40 °C	0.1	0.01	212	19
13-Sul-40	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	0.75 Std. / 40 °C	0.2	0.02	249	36
13-Sul-41	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	0.5 Std. / 40 °C	0.3	0.03	261	24
13-Sul-55	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	2 Std. / 50 °C	0.6	0.06	134	14
13-Sul-56	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	1.5 Std. / 50 °C	0.8	0.08	100	5
13-Sul-42	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	2 Std. / 40 °C	0.2	0.02	160	7
13-Sul-43	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	1.5 Std. / 40 °C	0.2	0.02	150	10
13-Sul-44	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	1 Std. / 40 °C	0.2	0.02	167	17
13-Sul-45	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	0.83 Std. / 40 °C	0.2	0.02	152	9
13-Sul-46	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	0.75 Std. / 40 °C	0.2	0.02	174	20
13-Sul-47	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	0.5 Std. / 40 °C	0.2	0.02	233	16

7.3.3 Sulfatierung von HPC

Tabelle 29 Ergebnisse der Sulfatierung von HPC mit Schwefeltrioxid-Trimethylamin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
11-Sul-07	1 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	2.3	0.3	821	12
11-Sul-31	1.7 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	6.1	0.6	540	4
11-Sul-41	2.5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	8.2	1.1	114	3
11-Sul-33	3.4 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	13.1	2.3	336	3
12-Sul-33	4.2 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	13.5	2.4	416	4
12-Sul-38	5 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	14.2	2.6	397	3
12-Sul-103	6 mol Äq SO ₃ NMe ₃ /AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	13.1	2.3	358	2

Tabelle 30 Ergebnisse der Sulfatierung von HPC mit Schwefeltrioxid-Pyridin-Komplex.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
11-Sul-11	1 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	2.7	0.5	126	4
12-Sul-26	1.8 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 60 °C	7.7	1.0	13	4
12-Sul-18	2.5 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1Std. / 60 °C	11.0	1.7	9	2
12-Sul-39	3.4 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	13.4	2.4	17	9
12-Sul-37	4.2 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1Std. / 50 °C	14.3	2.7	26	2
12-Sul-35	5 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	1 Std. / 50 °C	13.4	2.4	17	3
12-Sul-104	6 mol Äq SO ₃ Pyr/AGU	DMF	0.75 Std. / 50 °C	13.4	2.4	27	3

Tabelle 31 Ergebnisse der Sulfatierung von HPC mit Chlorsulfonsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-56	1 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	4 Std. / RT	2.0	0.2	100	8
12-Sul-57	2 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	4 Std. / RT	7.6	1.0	335	3
12-Sul-58	3 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	4 Std. / RT	11.7	1.9	114	3
12-Sul-59	4 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	3 Std. / RT	13.1	2.3	98	3
12-Sul-60	5 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	3 Std. / RT	12.4	2.1	53	3
12-Sul-61	6 mol Äq HSO ₃ Cl/AGU	DMF	2 Std. / RT	11.9	2.0	68	2

Tabelle 32 Ergebnisse der Sulfatierung von HPC mit Schwefelsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-80	1 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	0.9	0.1	1698	18
12-Sul-81	2 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	1.1	0.1	896	11
12-Sul-82	3 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	1.4	0.2	785	15
12-Sul-83	4 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	\	\	\	\
12-Sul-84	5 mol Äq H ₂ SO ₄ /AGU	DMF	4 Std. / 30 °C	\	\	\	\

Tabelle 33 Ergebnisse der Sulfatierung von HPC mit Sulfaminsäure.

Probe	Sulfatierungsmittel	LM	Parameter	S _{EA} [%]	DS _{Sul}	v [mm ² /s]	NTU
12-Sul-85	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	6 Std. / 50 °C	\	\	\	\
12-Sul-86	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	\	\	\	\
12-Sul-99	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	3 Std. / 50 °C	9.4	1.4	16	2
12-Sul-100	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	2 Std. / 50 °C	13.5	2.4	9	2
12-Sul-101	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	1 Std. / 50 °C	13.0	2.3	14	2
12-Sul-102	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMF	0.67 Std. / 50 °C	13.1	2.3	33	4
13-Sul-25	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	6 Std. / 60 °C	1.8	0.2	494	6
13-Sul-27	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	6 Std. / 60 °C	2.7	0.3	493	3
13-Sul-28	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	5 Std. / 60 °C	4.7	0.5	404	3
13-Sul-29	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	5 Std. / 60 °C	6.5	0.8	429	4
13-Sul-30	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	4 Std. / 60 °C	6.6	0.9	322	4
13-Sul-31	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMSO	4 Std. / 60 °C	8.4	1.2	285	3
13-Sul-20	1 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	6 Std. / 60 °C	2.0	0.2	520	4
13-Sul-21	2 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	6 Std. / 60 °C	4.9	0.4	250	5
13-Sul-32	3 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	5 Std. / 60 °C	7.2	1.0	300	9
13-Sul-23	4 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	5 Std. / 60 °C	8.4	1.2	131	2
13-Sul-24	5 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	4 Std. / 60 °C	9.8	1.4	181	2
13-Sul-26	6 mol Äq NH ₂ SO ₃ H/AGU	DMAc	4 Std. / 60 °C	12	2.0	149	2

7.3.4 Grenzviskositätsmessungen von Hydroxyethylcellulosesulfaten

Tabelle 34 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 11-Sul-22, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0720	54	750
0.0360	15	417
0.0240	9	375
0.0180	6	333
0.0119	5	419

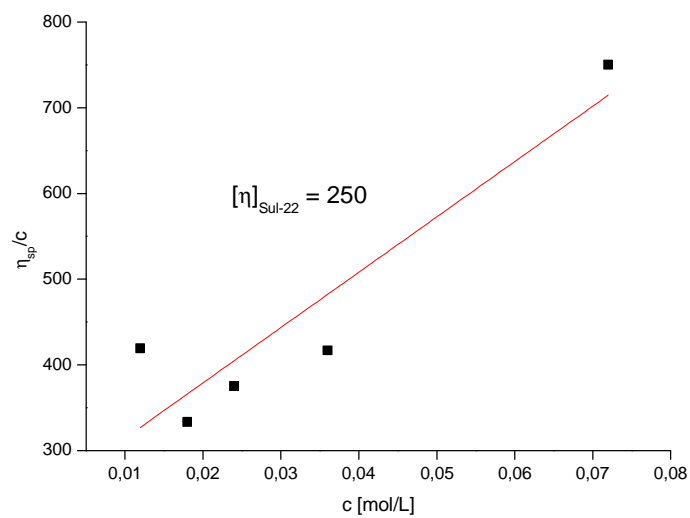


Abbildung 67 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 11-Sul-22 anhand der in Tabelle 34 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Tabelle 35 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 11-Sul-24, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0093	87	9343
0.0047	30	6444
0.0031	17	5499
0.0023	12	5155
0.0019	9	4833

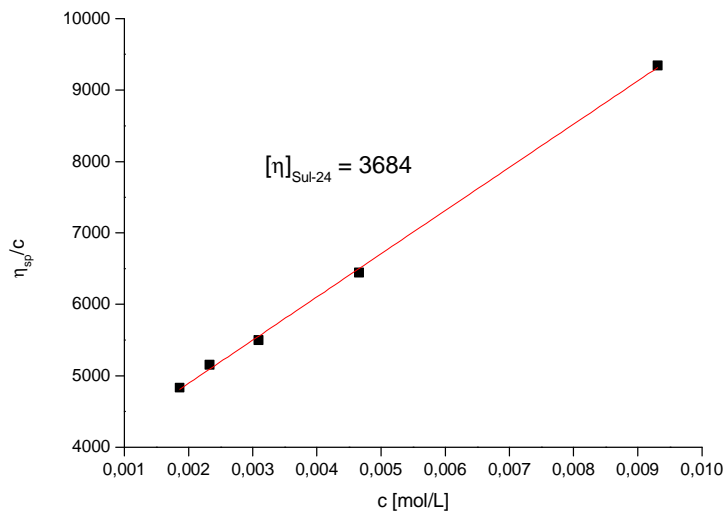


Abbildung 68 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 11-Sul-24 anhand der in Tabelle 35 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Tabelle 36 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 12-Sul-46, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0548	39	711
0.0274	15	547
0.0183	10	547
0.0137	7	511
0.0110	6	547

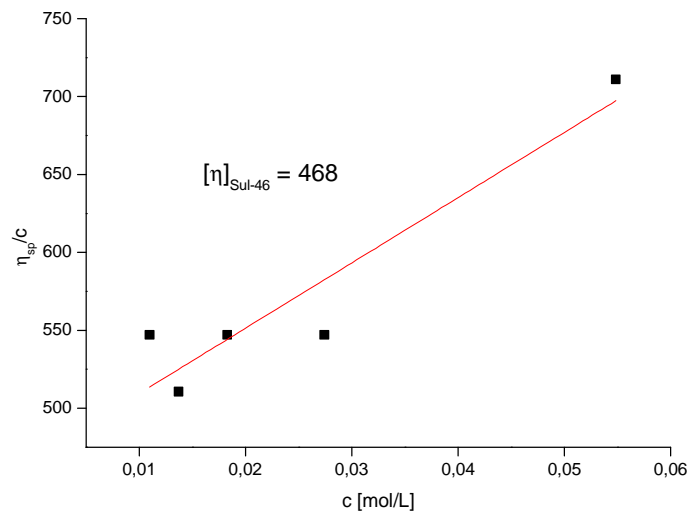


Abbildung 69 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 12-Sul-46 anhand der in Tabelle 36 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Tabelle 37 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 12-Sul-54, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.037	88	2363
0.019	27	1450
0.012	16	1288
0.009	12	1289
0.007	9	1208

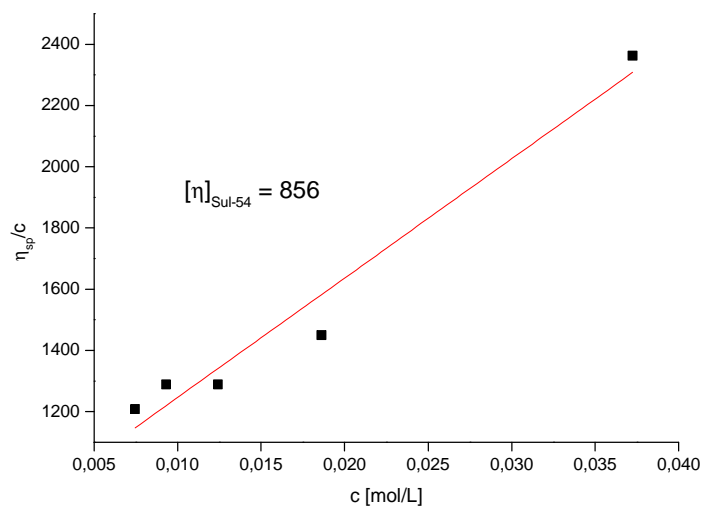


Abbildung 70 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 12-Sul-54 anhand der in Tabelle 37 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

Tabelle 38 Grenzviskositätsmesswerte der Probe 12-Sul-92, ermittelt durch die Bestimmung von spezifischen dynamischen Viskositäten η_{sp} von unterschiedlich konzentrierten wässrigen Lösungen der Probe.

c [mol/L]	η_{sp} [mPa s]	η_{sp}/c
0.0558	123	2203
0.0279	33	1182
0.0186	20	1074
0.0140	15	1074
0.0112	12	1074

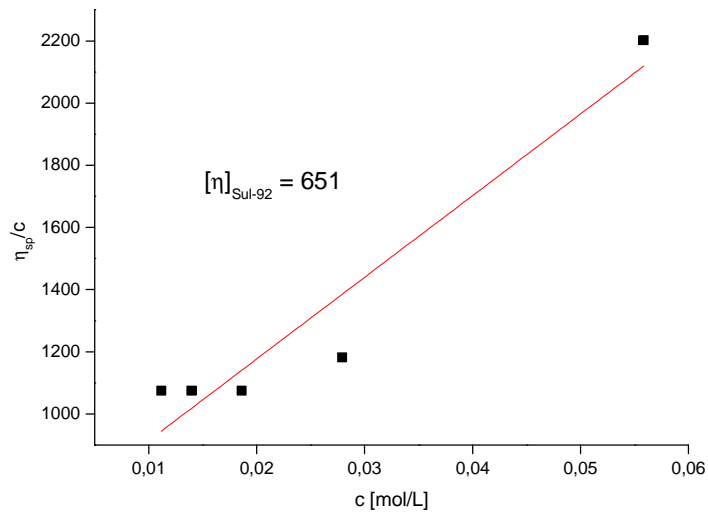


Abbildung 71 Graphische Bestimmung der Grenzviskositätszahl $[\eta]$ von 12-Sul-92 anhand der in Tabelle 38 ermittelten Werte und einer entsprechenden Auftragung von η_{sp}/c gegen die Konzentration c .

8. Literaturverzeichnis

- ¹ D. Klemm, B. Heublein, H.-P. Fink, A. Bohn, *Angew. Chem.*, **2005**, 117, 3422 - 3458.
- ² W. Blaschke, *Pharmazie in unserer Zeit*, **1990**, 2, 73 - 81.
- ³ X. Ai, AT. Do, O. Lozynska, M. Kusche-Gullberg, U. Lindahl, CP. Emerson Jr., *J. Cell. Biol.*, **2003**, 162(2), 341-351.
- ⁴ D. L. Rabenstein, *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 312 - 331.
- ⁵ K. Sugahara, T. Mikami, T. Uyama, S. Mizuguchi, K. Nomura, H. Kitagawa, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2003**, 13, 612 - 620.
- ⁶ W. Liang, X. Mao, X. Peng, S. Tang, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, 101, 776 - 785.
- ⁷ D. Klemm, B. Philipp, Th. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht, „*Comprehensive Cellulose Chemistry*“, Vol. 2, Wiley-VCH Weinheim, **1998**.
- ⁸ R.G. Schweiger, *Carbohydr. Res.*, **1972**, 21, 219 - 228.
- ⁹ H. Dautzenberg, U. Schuldt, D. Lerche, H. Woehlecke, R. Ehwald, *J. Membr. Sci.*, **1999**, 162, 219 - 228.
- ¹⁰ T. Groth, W. Wagenknecht, *Biomaterials*, **2001**, 22, 2719 - 2729.
- ¹¹ Thieme: RÖMPP online.
- ¹² K. Hettrich, W. Wagenknecht, B. Volkert, S. Fischer, *Macromol. Symp.*, **2008**, 262, 162.
- ¹³ B. Lukanoff, H. Dautzenberg, *Das Papier*, **1994**, 287 - 298.
- ¹⁴ J. Bohlmann, C. Schneider, H. Andresen, R. Buchholz, *Chemie. Ing. Technik.*, **2002**, 74, 359 - 363.
- ¹⁵ B. Philipp, D. Klemm, W. Wagenknecht, M. Wagenknecht, I. Nehls, A. Stein, T. Heinze, U. Heinze, K. Helbig, J. Camacho, *Das Papier*, **1995**, 49, 58.
- ¹⁶ R. Schweiger, *ACS Symposium Series*, **1978**, 77, 163 - 172.
- ¹⁷ W. Wagenknecht, I. Nehls, A. Stein, D. Klemm, B. Philipp, *Acta Polym.*, **1992**, 43, 266.
- ¹⁸ A. Richter, D. Klemm, *Cellulose*, **2003**, 10, 133 - 138.
- ¹⁹ M. Gericke, T. Liebert, T. Heinze, *Macromol. Biosci.*, **2009**, 9, 303.
- ²⁰ W. Wagenknecht, *Das Papier*, **1996**, 50, 712.
- ²¹ H. Dautzenberg, F. Loth, W. Wagenknecht, B. Philipp, *Das Papier*, **1985**, 12, 601 - 607.
- ²² H. Dautzenberg, U. Schuldt, G. Grasnack, P. Karle, P. Müller, M. Löhr, M. Pelegrin, M. Piechaczyk, K. Rombs, W.H. Günstzburg, B. Salmons, R.M. Saller, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1999**, 875, 46 - 63.
- ²³ M. Löhr, A. Hoffmeyer, J. Kröger, M. Freund, J. Hain, A. Holle, P. Kerle, W.T. Knöfel, S. Liebe, P. Müller, H. Niezze, M. Rennner, R.M. Saller, T. Wagner, K. Hauenstein, W.H. Günstzburg, B. Salmon, *The Lancet*, **2001**, 357, 1591 - 1592.
- ²⁴ B. Salmons, E. Brandtner, K. Hettrich, W. Wagenknecht, B. Volkert, S. Fischer, J.A. Dangerfield., W.H. Günstzburg, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **2010**, 12/4, 450 - 460.
- ²⁵ V. Stadlbauer, PB. Stiegler, S. Schaffellner, O. Hauser, G. Halwachs, F. Iberer, *Xenotransplantation*, **2006**, 13, 337 - 343.
- ²⁶ A. Haisch, A. Groger, C. Radke, J. Ebmeyer, H. Sudhoff, G. Grasnack, V. Jahnke, G.R. Burmester, M. Sittinger, *Biomaterials*, **2000**, 21, 1561 - 1566.

- ²⁷ M. Löhr, P. Müller, P. Karle, J. Stange, S. Mitzner, R. Jesnowski, H. Nizze, B. Nebe, S. Liebe, B. Salmons, W.H. Günzburg, *Gene Therapy*, **1998**, 5, 1070 - 1078.
- ²⁸ D. Klemm, B. Philipp, Th. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht, „*Comprehensive Cellulose Chemistry*“, Vol. 1, Wiley-VCH Weinheim, **1998**.
- ²⁹ S. Fischer, Habilitationsschrift: „Anorganische Salzhydratschmelze – ein unkonventionelles Löse- und Reaktionsmedium für Cellulose“ **2004**.
- ³⁰ C. Buchanan, K. Edgar, A. Wilson, *Macromolecules*, **1991**, 24, 3060 - 3064.
- ³¹ W. Wagenknecht, *Das Papier*, **1996**, 12, 712 - 720.
- ³² W. Suida, *Monatshefte Chemie*, **1905**, 26, 413 - 427.
- ³³ E. Jansen, Patent: DE 332203, **1918**.
- ³⁴ E. Hubert, Patent: DE 363,192, **1920**.
- ³⁵ R. Dönges, *British Polymer Journal*, **1990**, 23, 315 - 326.
- ³⁶ K. Balsler, Patent: EP0076988 B1, **1987**.
- ³⁷ H.-P. Fink, S. Fischer, „*Praxis der Naturwissenschaften - Chemie in der Schule*“, Vol. 54, No. 7, **2005**.
- ³⁸ X. Ai, AT. Do, O. Lozynska, M. Kusche-Gullberg, U. Lindahl, CP. Emerson Jr, *J. Cell. Biol.*, **2003**, 162(2), 341 - 351.
- ³⁹ D. L. Rabenstein, *Nat. Prod. Rep.*, **2002**, 19, 312 - 33.
- ⁴⁰ K. Sugahara, T. Mikami, T. Uyama, S. Mizuguchi, K. Nomura, H. Kitagawa, *Curr. Opin. Struct. Biol.*, **2003**, 13, 612 - 620.
- ⁴¹ W. Liang, X. Mao, X. Peng, S. Tang, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, 101, 776 - 785.
- ⁴² C.A.A. van Boekel, M. Petitou, *Angewandte Chemie*, **1993**, 105, 1741 - 1762.
- ⁴³ G. O. Phillips, P. A. Williams, „*Handbook of Hydrocolloids*“, Crc Press, **2009**.
- ⁴⁴ J. Lehmann, „*Kohlenhydrate. Chemie und Biologie*“, Thieme Verlag Stuttgart, **1996**.
- ⁴⁵ R. Schweiger, *Carbohydr. Res.*, **1972**, 21, 219 - 228.
- ⁴⁶ T. Heinze, T. Liebert, A. Koschella, „*Esterification of Polysaccharides*“, Springer Verlag Heidelberg, **2006**.
- ⁴⁷ B. Phillip, W. Wagenknecht, I. Nehls, M. Schnabelrauch, D. Klemm, *Das Papier*, **1989**, 43, 700 - 706.
- ⁴⁸ W. Wagenknecht, I. Nehls, B. Philipp, *Carbohydr. Res.*, **1993**, 240, 245 - 252.
- ⁴⁹ K. Okijama, K. Kmide, K. Matsui, Patent EP 53473.
- ⁵⁰ K. Hettrich, W. Wagenknecht, B. Volkert, S. Fischer, O. Hauser, W. Tabotta, „Maßgeschneidert Cellulosesulfat zur Verkapselung von Zellen und anderen biologischen Objekten“, in: „*Handbuch Gesundheitswirtschaft*“ Medizinisch-Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Berlin, **2007**.
- ⁵¹ H. Dautzenberg, F. Loth, K. Fechner, B. Mehli, K. Pommerening, *Makromol. Chem.*, Suppl. 9, **1985**, 203 - 210.
- ⁵² H. Dautzenberg, B. Lukanoff, G. Arnold, B. Tiersch, U. Eckert, *Progr. Colloid. Polym. Sci.*, **1996**, 101, 149 - 156.
- ⁵³ M. Löhr, A. Koffmeyer, *The Lance*, **2001**, 375, 1591 - 1592.

- ⁵⁴ B. Salmons, E.M. Brandtner *et al.*, *Curr. Opin. Mol. Ther.*, **2010**, 12, 4.
- ⁵⁵ K. Kamide, K. Okajima, *Polymer J.*, **1981**, 13, 163 - 166.
- ⁵⁶ I. Nehls, W. Wagenknecht, B. Philipp, A. Zschunke, *Acta Polym.*, **1985**, 36, 657 - 661.
- ⁵⁷ I. Nehls, W. Wagenknecht, B. Philipp, D. Stscherbina, *Prog. Polym. Sci.*, **1994**, 19, 29 - 78.
- ⁵⁸ E.T. Resse, *Ind. Eng. Chem.*, **1957**, 49, 89 - 93.
- ⁵⁹ B. Philipp, U. Kasulke, H. Dautzenberg, E. Polter, S. Hübner, *Acta Polym.*, **1983**, 34, 651 - 656.
- ⁶⁰ B. Phillip, D. Stscherbina, *Das Papier*, **1992**, 46, 710 - 722.
- ⁶¹ M. Gohdes und P. Mischnik, *Carbohydr. Res.*, **1998**, 309, 109 - 115.
- ⁶² B. Saake, Habilitationsschrift: „Enzymunterstützte Charakterisierung von Cellulosederivaten“, **2004**.
- ⁶³ B. Saake, J. Puls, W. Wagenknecht, *Carbohydr. Polym.*, **2002** 48, 7 - 14.
- ⁶⁴ R. H. Atalla, *Appl. Polymer Symp.*, **1976**, 28, 659 - 669.
- ⁶⁵ R. H. Atalla, R. E. Whitmore, C. J. Heimbach, *Macromolecules*, **1980**, 13, 1717 - 1719.
- ⁶⁶ K. Schenzel, S. Fischer, E. Brendler, *Cellulose*, **2005**, 12, 223 - 231.
- ⁶⁷ R. G. Zhibankov, S.P. Firsov, Raman spectroscopy of cellulose and other polysaccharides, IXth International Conference on Raman Spectroscopy in Tokyo, Japan, **1984**, 120 - 121.
- ⁶⁸ S. Sollinger, M. Diamantoglou, *Das Papier*, **1996**, 50, 12, 691 - 700.
- ⁶⁹ P.L. Granja, L. Pouysegou, M. Petraud, B. De Jeso, C. Baquey, MA. Barbosa, *J. Appl. Polym. Sci.*, **2001**, 82, 13, 3341 - 3353.
- ⁷⁰ S. Fischer, K. Schenzel, K. Fischer, W. Diepenbrock, *Macromol. Sympos.*, **2005**, 223, 41 - 56.
- ⁷¹ M. Kozanecki, J. Ulanski, P. Wojciechowski, M. Kryszewski, M. Boudeulle, E. Duval, *Macromol. Sympos.*, **1999**, 14, 185 - 195.
- ⁷² T. Halamus, P. Wojciechowski, *Polymer. Adv. Tech.*, **2007**, 18, 5, 411 - 417.
- ⁷³ M. Gopiraman, K. Fujimori, K. Zeeshan, B.S. Kim, I.S. Kim, *Express Polymer Lett.*, **2013**, 7, 554 - 563.
- ⁷⁴ D. L. Phillips, D. Pan, H. Liu, H. Corke, *Analy. Lett.*, **1998**, 31, 2105.
- ⁷⁵ K. Zhang, A. Feldner, S. Fischer, *Cellulose*, **2011**, 18, 4, 995 - 1003.
- ⁷⁶ K. Zhang, E. Brendler, A. Geissler, S. Fischer, *Polymer*, **2011**, 52, 1, 26 - 32.
- ⁷⁷ J.-P. Comzen, „Multivariate Kalibration“, Bruker Optik GmbH, **2005**.
- ⁷⁸ W.M. Kulicke, C. Clasen, „Viscosimetry of Polymers and Polyelectrolytes“, Springer Berlin, **2004**.
- ⁷⁹ P. W. Atkins, J. de Paula, „Physikalische Chemie“, Wiley VCH Weinheim, **2004**.
- ⁸⁰ H. Stroppe, „Physik für Studenten der Natur- und Technikwissenschaften“, Fachbuchverlag Leipzig GmbH, **1994**.
- ⁸¹ T. G. Mezger, „Das Rheologie Handbuch“, Vincentz Network, Hannover, **2012**.
- ⁸² C. Clasen, M.-W. Kulicke, *Progr. Polym. Sci.*, **2001**, 26, 1839.
- ⁸³ W. Brown, D. Henley, J. Oehman, *Makromol. Chem. Macromol. Chem. Phys.*, **1963**, 62, 164.
- ⁸⁴ H. Anger, G. Berth, W. Wagenknecht, K. J. Loniw, *Acta Polym.*, **1987**, 38, 201 - 202.
- ⁸⁵ L. S. Clescerl, A.E. Greenberg, A. D. Eaton, „Standard Methods for the Examination of Water and Wastewater“ Washington, **1999**.
- ⁸⁶ K. W. Bonfig, „Neuro-Fuzzy: Grundlagen und Anwendungen in der industriellen Automatisierung“,

- Renningen-Malmsheim , **1995**.
- ⁸⁷ B. Philipp, W. Dawydoff, K. J. Linow, *Zeitung für Chemie*, **1982**, 22, 1 - 13.
- ⁸⁸ V. Kudela, K. Richau, H. H. Schwarz, D. Paul, *Collection of Czechoslovak Chemical Communications*, **1992**, 57, 2145 - 2150.
- ⁸⁹ Patent: DD 000000292846A5, **1991**.
- ⁹⁰ K. Riechau, H. H. Schwarz, R. Apostel. D. Paul, *J. Membr. Sci.*, **1996**, 113, 31 - 41.
- ⁹¹ S. Knop, H. Thielking, W.-M. Kulicke, *J. App. Polym. Sci*, **2000**, 77, 3169 - 3177.
- ⁹² G. Decher, J.-D. Hong, *Berichte der Bunsen-Gesellschaft Physical Chemistry Chemical Physics*, **1991**, 95, 1430 - 1434.
- ⁹³ G. Decher, J.-D. Hong, J. Schmitt, *Thin Solid Films*, **1992**, 210/211, 831 - 835.
- ⁹⁴ A. Ulman, "An introduction to ultrathin organic films: from Langmuir-Blodgett to self-assembly", Acad. Press New York, **1991**.
- ⁹⁵ P. Bertrand, A. Jonas, A. Laschewsky, R. Legras, *Macromol. Rapid Comm.*, **2000**, 21, 319 - 348.
- ⁹⁶ A. A. Antipov, G. B. Sukhorukov, *Adv. Coll. Interf. Sci*, **2004**, 111, 49 - 61.
- ⁹⁷ E. Donath, G. B. Sukhorukov, F. Caruso, S. A. Davids, H. Möhwals, *Angew. Chem.*, **1998**, 110, 16, 2323 - 2327.
- ⁹⁸ C. S. Peyratout, L. Dähne, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 3850 - 3872.
- ⁹⁹ L. . De Cock, S. De Koker, B. G. De Geest, J. Grooten, C. Vervaet, J. P. Remon, G. B. Sukhorukov, M. N. Antipina, *Angew. Chem.*, **2010**, 122, 7108 - 7127.
- ¹⁰⁰ R. F. Shamoun, A. Reisch, J. Schlenoff, *Adv. Funct. Mater.*, **2012**, 22, 1923 - 1931.
- ¹⁰¹ Patent: DE 102005011367A1, **2006**.
- ¹⁰² X. Zeng, M. K. Danquah, R. Potumarthi, J. Cao, X. D. chen, Y. Lu, *J. Chem. Technol. Biotechnol*, **2013**, 88, 599 - 605.
- ¹⁰³ J. Lukas, K. Richau, H - H. Schwarz, D. Paul, *J. Membr. Sci.*, **1997**, 131, 39 - 47.
- ¹⁰⁴ T. Rose, B. Neumann, H. Thielking, W. Koch, K - D. Vorlop, *Chem. Ing. Tech.*, **2000**, 72, 1 - 2.
- ¹⁰⁵ F. Lim, A. M. Sun, *Science*, **1980**, 210 (4472), 908 - 910.
- ¹⁰⁶ A. Prokop, D. Hunkeler, A. C. Powers, R. R. Whitesell, T. Wang, *Adv. Polym. Sci.*, **1998**, 136, 53 - 73.
- ¹⁰⁷ L. Schleicher, B. K. Green, US Patent 2730456, **1956**.
- ¹⁰⁸ Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, online **2000**.
- ¹⁰⁹ M. F. Al-Kadhemy, I. F. Alsharuee, A. A .D. Al-Zuky, *J. Phys. Sci.*, **2011**, 22 (2), 77 - 86.
- ¹¹⁰ E. Wintermantel, S.-W. Ha, „Medizintechnik: Life Science Engineering“, Springer, **2008**.
- ¹¹¹ N.M. Alves, I. Pashkuleva, R.L. Reis, J.F. Mano, *Small*, **2010**, 20, 2208 - 2220.
- ¹¹² J. Folkman, R.W. Tucker, *The Cell surface: mediator of developmental processes*, Academic Press, New York, **1980**.
- ¹¹³ D. Soares da Costa, R. A. Pires, A. M. Frias, R. L. Reis, I. Pashkuleva, *J. Mater. Chem.*, **2012**, 22, 7172 - 7178.
- ¹¹⁴ N. Aggarwal, N. Altgärde, S. Svedhem, K. Zhang, S. Fischer, T. Groth, *Langmuir*, **2013**, 29, 13853 - 13864.

- ¹¹⁵ K. Zhang, D. Peschel, E. Brendler, T. Groth, S. Fischer, *Macromol. Symp.*, **2009**, 280, 28 - 35.
- ¹¹⁶ K. Hettrich, J. Rohowsky, B. Volkert, D. Weber, R. Schwartz-Albiez, „Engineering of sulphate functionalized cellulose derivatives for novel biomaterials“, Hamburg, **2012**, Poster.
- ¹¹⁷ B. Alberts, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts, P. Walter, “Molekularbiologie der Zelle“ Wiley-VCH, Weinheim, **2011**.
- ¹¹⁸ M.L. Brandi, P. Collin-Osdoby, *J. Bone Miner. Res.*, **2006**, 21, 183 - 92.
- ¹¹⁹ C. Wagener, O. Müller, „Molekulare Onkologie: Entstehung, Progression, klinische Aspekte“, Georg Thieme Verlag, **2010**.
- ¹²⁰ L. Chen, Z. He, B. Chen, M. Yang, Y. Zhao, W. Sun, Z. Xiao, J. Zhang, J. Dai, *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, **2010**, 21, 309 - 317.
- ¹²¹ J. Schrickel, RSC Symposium Berlin **2010**.
- ¹²² D. R. Lide, *Handbook of chemistry and Physics*, New York ,**1995**.
- ¹²³ R. N. Ibbett, K. Philip, D. M. Price, *Polymer*, **1992**, 33, 19, 4087 - 4094.
- ¹²⁴ K. Zhang, E. Brendler, S. Fischer, *Cellulose*, **2010**, 17, 433.
- ¹²⁵ B. Philipp, G. Reinisch, „Grundlagen der makromolekularen Chemie“, Akademie-Verlag Berlin, **1976**.
- ¹²⁶ N. Schittenhelm, W.M. Kulicke, *Macromol. Chem. Phys.*, **2000**, 201, 1976.
- ¹²⁷ H. Mollet, A. Grubenmann, „Formulierungstechnik: Emulsionen, Suspensionen, Feste Formen“, Wiley-VCH, Weinheim, **2000**.
- ¹²⁸ R. Langer, D. A. Tirrell, *Nature*, **2004**, 428, 487 - 492.

Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Rohowsky Jutta

Dipl.-Chem. Jutta Rohowsky

Potsdam, 20.08.2014