

Herstellung und Charakterisierung von hydrophil-hydrophoben Hydrogelen

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
des Fachbereichs
Biologie, Chemie, Pharmazie
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Madjid Rezaii-Djafari
aus Berlin

2005

1. Gutachter: Prof. Dr. G. Koßmehl
2. Gutachter: Prof. Dr. J. Fuhrhop

Tag der mündlichen Prüfung: 09. 06. 2005

Für meine Frau Christina und unsere Kinder Leonora, Carolina und Raphael

Teile dieser Arbeit sind patentiert:

US Patent Nr. 5,155,194 (1992)

Europäisches Patent Nr. 0 374 752 B1 (1995)

Anmelder: Ciba-Geigy AG, Basel

Erfinder: G. Kossmehl und H. Schäfer, N. Klaus, J. Volkheimer, M. Rezaii-Djafari

Titel: Hydrogele auf der Basis von fluorhaltigen und Saccharid-Monomeren

Vorträge:

G. Kossmehl, M. Rezaii-Djafari, Hydrogels for Contact Lenses, 34. IUPAC-Symposium, Prag, 13.-18.07.1992

G. Kossmehl, M. Rezaii-Djafari, Hydrogels with Hydrophobic Moieties for High Oxygen Permeable Contact Lens Materials, 35th IUPAC Meeting, Akron, OH, USA, 11.07.1994

G. Kossmehl, M. Rezaii-Djafari, Hydrogele mit perfluorierten Komponenten als Kontaktlinsenmaterialien, 5. Berliner Polymertage, Potsdam, 05.10.1994

G. Kossmehl, M. Rezaii-Djafari, Hydrogels with Fluorinated Components as Materials for Contact Lenses, 5th Dresden Polymer Discussion, 24.-27.04.1995, Tagungsband S. 68 - 78

Die vorliegende Dissertation wurde von 1988 bis 1994 angefertigt am Institut für Organische Chemie der Freien Universität Berlin unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. Gerhard Koßmehl, dem ich an dieser Stelle für die Auswahl des Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlich danke.

Für die Anfertigung der ^1H -NMR- und MS-Spektren danke ich Herrn Dr. Kirste, Herrn Dr. Schäfer und Herrn Dr. Holzmann sowie den Mitarbeitern, für die Anfertigung der GC, GPC und Elementaranalysen Herrn Dr. Lamer, Herrn Kohlrepp, Frau Zimmermann und Frau Vasak.

Den Mitarbeitern der Materialausgabe Herrn Strauch, Herrn Bohl und Frau Schröder danke ich für die Bereitstellung von Chemikalien und Gerätschaften.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Horst Schäfer, Leiter der Abteilung für Forschung und Entwicklung der Firma Titmus Eurocon in Aschaffenburg, für die gute Zusammenarbeit und freundliche Hilfeleistung, Herstellung der Scheiben und Untersuchung der Kugeldruckhärte sowie für die Unterstützung bei der Messung der Sauerstoffpermeation. Auch seinen Mitarbeitern sei für ihre Hilfsbereitschaft gedankt.

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Dr. Jürgen Volkheimer für viele wertvolle Informationen und gute Zusammenarbeit.

Der Arbeitsgruppe und allen nicht namentlich genannten Angehörigen des Instituts, die zu dieser Arbeit beigetragen haben, danke ich für ihre Diskussionsbereitschaft und kollegiale Zusammenarbeit.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Aufgabenstellung	2
3	Spezieller Teil	5
3.1	Vergleich der Vernetzer	5
3.1.1	Untersuchungen mit verschiedenen Vernetzern Poly(hydroxyethylmethacrylat)-Hydrogele (Poly-HEMA-Hydrogele)	5
3.1.2	Darstellung der Vernetzer	7
3.1.3	Darstellung von 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA)	8
3.1.4	Darstellung von 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B)	8
3.1.5	Copolymerisation	9
3.1.5.1	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA mit steigenden Anteilen an 2-Butin-1,4-ylen-dioxymethacrylat (B-DMA)	10
3.1.5.2	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA mit steigenden Anteilen an 2,2-Bis(methacryloyloxyphen-4-ylen)propan (Bis-MA-O-Ph-P)	10
3.1.5.3	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA (5) mit steigenden Anteilen an 1,4-Bis(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B)	11
3.2	Hydrogele mit 2-Hydroxyethylmethacrylat und Acrylamid (AA)	11
3.2.1	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA und 20 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen EGDMA	12
3.2.2	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA und 40 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen EGDMA	13
3.2.3	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA und 50 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen EGDMA	13
3.2.4	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze: HEMA und 50 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen Methylenbisacrylamid (M-bis-AA)	14
3.3	Temperaturregelung der Polymerisationsreaktionen	14
3.4	Untersuchung der Copolymere	15
3.4.1	Wassergehalt und Wasseraufnahmevermögen	16
3.4.1.1	Wassergehalt der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen B-DMA	18
3.4.1.2	Wassergehalt der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen Bis-MA-O-Ph-P	19
3.4.2	Lineare Quellung	20

VII

3.4.2.1	Lineare Quellung der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen B-DMA und Bis-MA-O-Ph-P	21
3.4.3	Extrahierbare Anteile	22
3.4.3.1	Extrahierbare Anteile der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen B-DMA und Bis-MA-O-Ph-P	23
3.4.4	Sauerstoffpermeabilität	24
3.4.4.1	Sauerstoffpermeabilität bei harten Hydrogelen	25
3.4.4.2	Experimentelle Bestimmung des Permeabilitätskoeffizienten	27
3.4.4.3	Sauerstoffpermeabilität der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen B-DMA und Bis-MA-O-Ph-P	28
3.4.4.3.1	Vergleich der Sauerstoffpermeabilitäts-Werte der Poly-HEMA-Hydrogele in Abhängigkeit von steigenden Vernetzer-Anteilen B-DMA und Bis-MA-O-Ph-P	29
3.4.5	Messung der Kugeldruckhärte	29
3.4.6	Brechungsindex	30
3.4.7	Eigenschaften von Poly-HEMA-Hydrogelen vernetzt mit B-DMA / Bis-MA-O-Ph-P	31
3.5	Untersuchung der Polymere aus Poly-HEMA-AA-Hydrogelen mit steigenden Vernetzer-Anteilen EGDMA oder M-bis-AA	34
3.5.1	Wassergehalt der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 80 mol % HEMA und 20 mol % AA mit steigenden-Vernetzer-Anteilen von EGDMA	35
3.5.2	Sauerstoffpermeabilität der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 80 mol % HEMA und 20 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	36
3.5.3	Wassergehalt der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 60 mol % HEMA und 40 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	37
3.5.3.1	Lineare Quellung und extrahierbare Anteile der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 60 mol % HEMA und 40 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	38
3.5.3.2	Sauerstoffpermeabilität der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 60 mol % HEMA und 40 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	39
3.5.4	Wassergehalt der Poly-HEMA-AA-Hydrogele aus 50 mol % HEMA und 50 mol % AA mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	40
3.5.4.1	Lineare Quellung und extrahierbare Anteile der Poly-HEMA-AA-Hydrogele mit steigenden Vernetzer-Anteilen von EGDMA	41
3.5.4.2	Wassergehalt der Poly-HEMA-AA-Hydrogele mit steigenden Vernetzer-Anteilen von M-bis-AA	42
3.5.4.3	Lineare Quellung und extrahierbare Anteile der Poly-HEMA-AA-Hydrogele mit steigenden Vernetzer-Anteilen von M-bis-AA	43
3.5.4.4	Sauerstoffpermeabilität der Poly-HEMA-AA-Hydrogele mit steigenden Vernetzer-Anteilen von M-bis-AA	44

VIII

3.5.4.5	Vergleich der Sauerstoffpermeabilität der verschiedenen Poly-HEMA-AA-Hydrogele mit steigenden Vernetzer-Anteilen	45
3.5.4.6	Tabellarische Zusammenfassung der Poly-HEMA-AA-Hydrogele	46
3.6	Poly-HEMA-Hydrogele mit Hohlraum durch Einbau von Borsäureester-Anteilen	50
3.6.1	Darstellung von Borsäureestern	51
3.6.1.1	Darstellung von Glycerinborsäureester Bo-gly	51
3.6.1.2	Darstellung von Borsäuretrismethylolethanester (Bo-TME) 2,6,7-Trioxa-1-bora-4-methylbicyclo[2,2,2]octan	51
3.6.1.3	Copolymerisation	51
3.6.1.4	Zusammensetzung der Polymerisationsansätze HEMA mit Bo-gly / Bo-TME sowie HEMA / Bo-gly / HF-Bu-MA	53
3.6.1.5	Tabellarische Zusammenfassung der Eigenschaften von Poly-HEMA-Hydrogelen aus HEMA gemischt mit Bo-gly oder Bo-TME vernetzt mit EGDMA	54
3.7	Polymere aus 2-(Trimethylsilyloxy)ethylmethacrylat (tm-Si-O-EMA) und HEMA	55
3.7.1	Tabellarische Zusammenfassung der Eigenschaften und Messergebnisse der Hydrogele aus Poly-HEMA-tm-Si-O-EMA	56
3.8	Hydrogele aus superhydrophilen und superhydrophoben Comonomeren	58
3.8.1	Herstellung von polymerisationsfähigen Polyalkoholen	60
3.8.1.1	Herstellung von Aceton-geschützten mehrwertigen Alkoholen Di-O-isopropyliden-Xylit (DP-Xy) und -Adonit (DP-Ado)	61
3.8.1.2	Weitere Methoden zur Herstellung von DP-Xy und DP-Ado	63
3.8.1.3	Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren von 5-DP-Xy, 3-DP-Xy und DP-Ado	65
3.9	Herstellung von Aceton-geschützten Monosacchariden 2,3;4,5-Di-O-isopropyliden-β-D(-)-fructopyranose (1-DP-Fru) und 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden-β-D(-)-fructopyranose (3-DP-Fru)	67
3.9.1	Vergleich der ¹ H-NMR-Spektren der 1-DP-Fru und 3-DP-Fru	69
3.9.1.1	Herstellung von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-α-D-Galactose	70
3.10	Carbonate und Phenylboranate als alternative Schutzgruppen zu ketalisierten Monosacchariden	70
3.10.1	Zuckercarbonate	70
3.10.1.1	3-O-Methacryloyl-1,2,4,5-di-O-carbonat-β-D-fructopyranose (3-MDC-Fru)	71
3.10.2	Zuckerboranate	72
3.10.2.1	Methacrylierung von Zuckerboranaten	74
3.11	Acryloyl-, Crotonyl- und Methacryloyl-Zuckeralkohole	75
3.11.1	Acrylierung der geschützten Zuckeralkohole	77
3.11.2	Crotonylierung und Methacrylierung der geschützten Zuckeralkohole	78

3.12	Herstellung und Untersuchung von Hydrogelen aus superhydrophilen und superhydrophoben Comonomeren	80
3.12.1	Copolymerisation	80
3.12.2	Polymerisationsansätze	81
3.12.2.1	Untersuchungen der Copolymere aus 1-MDP-Fru / 3-MDP-Fru mit N-Vinylpyrrolidin-2-on (NVP), HEMA, 2-(Trimethylsilyloxy)ethylmethacrylat (tm-Si-0-EMA), Heptafluorbutylmethacrylat (HF-Bu-MA), Hexafluorisopropylmethacrylat (HF-ip-MA) und Tetrafluorpropylmethacrylat (TF-p-MA)	82
3.12.2.2	Hydrolyse der Schutzgruppen von Di-O-isopropyliden-geschützten Polyalkoholen	82
3.12.2.3	Eigenschaften der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA und HEMA	83
3.12.2.3.1	Abspaltung von Schutzgruppen der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA, HEMA	85
3.12.2.3.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA, HEMA	85
3.12.2.3.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA, HEMA	86
3.12.2.3.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA, HEMA	86
3.12.2.3.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 1-MDP-Fru, HF-Bu-MA, HEMA	87
3.12.2.4	Eigenschaften der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	87
3.12.2.4.1	Abspaltung von Schutzgruppen der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	92
3.12.2.4.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	92
3.12.2.4.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	93
3.12.2.4.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	93
3.12.2.4.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 1-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	94
3.12.2.5	Eigenschaften der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit NVP und HF-Bu-MA	95
3.12.2.5.1	Eigenschaften von Hydrogelen aus 3-MDP-Fru mit NVP und HF-Bu-MA	97
3.12.2.5.2	Abspaltung von Schutzgruppen der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-Bu-MA und NVP	98
3.12.2.5.3	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-Bu-MA und NVP	98
3.12.2.5.4	Lineare Quellung der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-Bu-MA und NVP	99
3.12.2.5.5	Wassergehalt der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-Bu-MA und NVP	99
3.12.2.5.6	Sauerstoffpermeabilität der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-Bu-MA und NVP	100
3.12.2.6	Eigenschaften der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	101
3.12.2.7	Abspaltung von Schutzgruppen der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	105
3.12.2.7.1	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	105

3.12.2.7.2	Lineare Quellung der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	106
3.12.2.7.3	Wassergehalt der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	106
3.12.2.7.4	Sauerstoffpermeabilität der Hydrogele aus 3-MDP-Fru mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	107
3.13	Untersuchungen der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit HEMA, tm-Si-0-EMA, TF-p-MA, HF-ip-MA und HF-Bu-MA	107
3.13.1	Eigenschaften der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	108
3.13.1.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	112
3.13.1.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	112
3.13.1.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	113
3.13.1.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	114
3.13.1.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	115
3.13.2	Eigenschaften der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	116
3.13.2.1	Untersuchungen der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	120
3.13.2.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	120
3.13.2.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	121
3.13.2.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	122
3.13.2.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele 6-MDP-Gal mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-0-EMA	122
3.14	Hydrogele mit 5-MDP-Xy, HEMA / tm-Si-O-EMA / MMA und TF-p-MA, HF-ip-MA, HF-Bu-MA	123
3.14.1	Eigenschaften der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, TF-p-MA, HF-Bu-MA und HEMA	123
3.14.1.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	127
3.14.1.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	127

3.14.1.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	128
3.14.1.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	129
3.14.1.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und HEMA	130
3.14.1.6	Zusammenhang von Wassergehalt und Sauerstoffpermeation	131
3.14.2	Eigenschaften der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	131
3.14.2.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	135
3.14.2.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	135
3.14.2.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	136
3.14.2.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	137
3.14.2.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 5-MDP-Xy mit TF-p-MA / HF-ip-MA / HF-Bu-MA und tm-Si-O-EMA	137
3.14.3	Eigenschaften der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, MMA und HEMA	139
3.14.3.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, MMA und HEMA	141
3.14.3.2	Lineare Quellung der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, MMA und HEMA	141
3.14.3.3	Wassergehalt der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, MMA und HEMA	142
3.14.3.4	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, MMA und HEMA	142
3.15	Hydrogele mit 5-O-Methacryloyl-1,2;3,4-di-O-isopropylidenadonit (5-MDP-Ado), HEMA und Perfluoralkylmethacrylat	143
3.15.1	Eigenschaften der Hydrogele aus 5-MDP-Ado, HF-Bu-MA und HEMA	143
3.15.1.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 5-MDP-Ado, HF-Bu-MA und HEMA	145
3.15.1.2	Lineare Quellung der Hydrogele aus 5-MDP-Ado, HF-Bu-MA und HEMA	145
3.15.1.3	Wassergehalt der Hydrogele aus 5-MDP-Ado, HF-Bu-MA und HEMA	146
3.15.1.4	Sauerstoffpermeation der Hydrogele 5-MDP-Ado, HF-Bu-MA und HEMA	147
3.16	Siloxan, Perfluoralkylmethacrylate und polyalkoholhaltige Hydrogele	148
3.16.1	Eigenschaften und Messergebnisse der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA und 3-Methacryloxypropyl-tris(trimethylsilyloxy)silan (MA-p-Ts-TSi) / (Optomer [®] 2376)	148
3.16.1.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi / Optomer [®]	150
3.16.1.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi / (Optomer [®] 2376)	150

3.16.1.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	151
3.16.1.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 5-MDP-X, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	151
3.16.1.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	152
3.16.2	Eigenschaften der Hydrogele aus 5-MDP-Xy, HF-ip-MA, MA-p-Ts-TSi Optomer [®] 2376) und 1,3-Bis-(3-methacryloxypropyl)tetrakis(trimethylsilyloxy)disiloxan (DMA-p-Ts-TSi) (Optomer [®] 80722-63).	153
3.16.3	Eigenschaften der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	155
3.16.3.1	Abspaltung der Schutzgruppen der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	157
3.16.3.2	Extrahierbare Anteile der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	157
3.16.3.3	Lineare Quellung der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	158
3.16.3.4	Wassergehalt der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	158
3.16.3.5	Sauerstoffpermeation der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, und MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376)	159
3.16.4	Eigenschaften der Hydrogele aus 3-MDP-Fru, HF-ip-MA, MA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 2376) und DMA-p-Ts-TSi (Optomer [®] 80722-63)	160
3.17.	Zusammenfassung der Untersuchungen der Hydrogele aus Sacchariden mit HEMA und Heptafluorbutylmethacrylat HF-Bu-MA	162
4	Experimenteller Teil	166
4.1	Allgemeine Angaben zum analytischen und präparativen Teil	166
4.1.1	Reinigung von Monomeren	167
4.1.1.1	Gaschromatographische Gehaltsbestimmung von EGDMA in HEMA	167
4.1.1.2	Inhibitorfreies N-Vinyl-pyrrolidin-2-on (NVP)	168
4.1.1.3	Entfernung der Inhibitoren, basierend auf den Hydrochinon-Derivaten	168
4.2	Synthese und Charakterisierung von Di-O-isopropyliden-geschützten Zuckeralkoholen und Zuckeralkoholmethacrylaten	168
4.2.1	Synthese von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-DL-adonit (DP-Ado)	168
4.2.2	Synthese von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden-DL-xylit (5-DP-Xy) nach A. Holy ⁴⁶⁾	169
4.2.3	Synthese von 5-DP-Xy nach R. S. Tipson et al. ⁴⁰⁻⁴³⁾	170
4.2.4	Synthese von 5-DP-Xy nach Grunenberger ⁴⁸⁾	171

XIII

4.2.5	Synthese von 5-O-Acryloyl-1,2;3,4- und 3-O-Acryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-DL-adonit 5-ADP-Ado (Isomergemisch)	172
4.2.6	Synthese von 5-O-Methacryloyl-1,2;3,4- und 3-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden-DL-adonit 5-MDP-Ado	173
4.2.7	Synthese von 5-O-Acryloyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden-DL-xylit (5-ADP-Xy)	174
4.2.8	Synthese von 5-O-Methacryloyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden-DL-xylit (5-MDP-Xy)	175
4.2.9	Synthese von 5-MDP-Xy, Einhorn-Variante ⁵⁶⁾	176
4.2.10	Synthese von 5-MDP-Xy nach Steglich und Höfle ⁶⁰⁾	176
4.2.11	Synthese von 5-O-Crotonyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden-DL-xylit (5-CDP-Xy)	177
4.2.12	Synthese von 3-DP-Fru nach R. S. Tipson et al. ⁴⁰⁻⁴³⁾	177
4.2.13	Synthese von 3-DP-Fru nach Fischer und Taube ⁴⁸⁾	178
4.2.14	Synthese von 1,2;4,5-Di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (3-DP-Fru)	179
4.2.15	Synthese von 2,3;4,5-Di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (1-DP-Fru), Gewinnung von 1-DP-Fru aus dem Isomergemisch	180
4.2.16	Synthese von 3-O-Crotonyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose 3-CDP-Fru	180
4.2.17	Synthese von 3-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (3-MDP-Fru), Einhorn-Variante ⁵⁶⁾	181
4.2.18	Synthese von 3-O-Methacryloyl-1,2;4,5-di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (3-MDP-Fru) nach Steglich und Höfle ⁶⁰⁾	182
4.2.19	Synthese von 1-O-Methacryloyl-2,3;4,5-di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (1-MDP-Fru) nach Steglich und Höfle ⁶⁰⁾	182
4.2.20	Synthese von 1-O-Crotonyl-2,3;4,5-di-O-isopropyliden- β -D-fructopyranose (1-CDP-Fru)	183
4.2.21	Synthese von 1,2;3,4-Di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (6-DP-Gal)	184
4.2.22	Synthese von 6-O-Methacryloyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (6-MDP-Gal)	185
4.2.23	Synthese von 6-MDP-Gal nach Steglich und Höfle ⁶⁰⁾	185
4.2.24	Synthese von 6-O-Crotonyl-1,2;3,4-di-O-isopropyliden- α -D-galactopyranose (6-CDP-Gal)	186
4.2.25	Synthese von 1,2;4,5-Di-O-carbonylen- β -D-fructopyranose bzw. Fructosedicarbonat (DC-Fru)	187
4.2.26	Synthese von 1,2;5,6-Di-O-carbonylen-D-(+)-glucofuranose bzw. Glucosedicarbonat (DC-Glu)	187

XIV

4.2.27	Synthese von 1,2;3,4-Di-O-carbonylen-D-(+)-galactopyranose bzw. Galactosedicarbonat (DC-Gal)	188
4.2.28	Synthese von Xylitdicarbonat (DC-Xy)	189
4.2.29	Synthese von 3-O-Methacryloyl-di-carbonylen- β -D-fructopyranose (3-MDC-Fru)	189
4.2.30	Synthese von 1,2;3,5-Bis(phenylboranat)- α -D-glucofuranose	190
5	Zusammenfassung	192
6	Summary	197
7	Literaturverzeichnis	201
8	Verzeichnis der Abkürzungen	204

1 Einleitung

Bereits 1880 wurden erste Kontaktlinsen hergestellt.¹⁾ Sie waren aus Glas, sehr schwer (Gewicht 2 – 3 g) und leicht zerbrechlich. Die Anwendung dieser Kontaktlinsen war äußerst problematisch. 1938 wurden Kontaktlinsen aus Glas von solchen aus Polymethylmethacrylat, (PMMA) (Plexiglas) abgelöst. Diese besitzen eine vorzügliche Wärme- und Lichtbeständigkeit, hohe mechanische Stabilität sowie sehr gute Formstabilität und einen guten Brechungsindex. 1960 verdrängte das schwach vernetzte weiche Kontaktlinsenmaterial Poly(2-hydroxyethylmethacrylat)²⁾ (Poly-HEMA) als Hydrogel das harte Kontaktlinsenmaterial (PMMA) Polymethylmethacrylat.

Hydrogele sind schwach vernetzte Polymere, die begrenzt in wässrigem Milieu Wasser aufnehmen und quellen. Das einfachste Hydrogel ist das Poly-2-hydroxyethylmethacrylat (Poly-HEMA-Hydrogel), bekannt als Wichterle-Hydrogel. Es nimmt 38 Gew-% Wasser auf, besitzt eine zufriedenstellende mechanische Stabilität, sehr gute Transparenz im sichtbaren Licht, einen Brechungsindex annähernd dem des Tränenfilms und eine gute physiologische Verträglichkeit. Deswegen findet es als Grundsubstanz zur Herstellung von weichen Kontaktlinsen Anwendung. Nachteil dieses Materials (Poly-HEMA-Hydrogel) ist seine relativ schlechte Sauerstoffpermeabilität, die durch seinen niedrigen Wassergehalt bedingt ist. Eine wichtige Voraussetzung für die Eignung eines Stoffes als Kontaktlinsenmaterial ist dessen Sauerstoffdurchlässigkeit. Es besteht eine lineare Abhängigkeit zwischen der Sauerstoffpermeabilität und dem Wassergehalt des Hydrogels.³⁾ Je höher der Wassergehalt eines Hydrogels ist, desto höher wird die Sauerstoffpermeabilität des Hydrogels sein. Dabei ist zu beachten, dass eine erwünschte höhere Sauerstoffpermeabilität durch Erhöhung des Wassergehalts eine Verringerung der mechanischen Stabilität des Polymernetzwerkes des Hydrogels (z. B. Reißfestigkeit, Formstabilität und eine steigende Neigung zur Austrocknung des Auges sowie Veränderung der Masse einer Kontaktlinse) bedeutet.

Silikone und fluorhaltige Polymere, welche eine gute Sauerstoffpermeabilität besitzen, sind erst nach einer Oberflächenhydrophilierung brauchbar. Durch den Einbau von hydrophilen Komponenten in das Seitenkettenpolymer ist es möglich, ein Material zu erhalten, das einen höheren Wassergehalt und somit eine höhere Sauerstoffpermeabilität aufweist.^{4, 5, 6)} In der letzten Zeit entwickelte man Hydrogele, deren Sauerstoffpermeabilität unabhängig von ihrem Wassergehalt hoch liegt.⁶⁾

2 Aufgabenstellung

Ziel dieser Dissertation ist die Synthese und Untersuchung von superhydrophilen und superhydrophoben Hydrogelen. Damit die Hydrogele in der Lösung unlöslich bleiben, müssen die Hauptketten miteinander quer vernetzt sein. Deswegen braucht man zusätzlich zu den polymerisationsfähigen Monomeren, die das Rückgrat des Polymers ausmachen, einen gewissen Anteil eines polymerisationsfähigen (dimeren) Vernetzers. Welche erwünschten bzw. nicht erwünschten Eigenschaften dadurch das Hydrogel bezüglich Wassergehalt und mechanischer Eigenschaften im Vergleich zu Ethylenglykoldimethacrylat⁷⁾ (EGDMA) (1) erfährt, soll am Beispiel folgender Vernetzer (lang- bzw. kurzkettig) untersucht werden: 2,2-Bis(methacryloyloxyphen-4-yl)propan (Bis-MA-O-Ph-P) (3), 2-Butin-1,4-ylendioxymethacrylat (B-DMA) (2) und 1,4-Bis-(methacryloyloxy-4-benzoyloxy)benzol (Bis-MA-O-B-O-B) (4) als steife Vernetzer sowie Methylenbisacrylamid (M-bis-AA) (11) als polarer Vernetzer. Aufgrund des molaren Verhältnisses und der strukturellen Beschaffenheit (Polarität, Kettenlänge, Starrheit) der Vernetzer zu den Copolymeren erwartet man große Hohlräume, in denen mehr Wasser eingeschlossen werden kann. Eine weitere Möglichkeit dazu kann der Einbau von sperrigen, hydrolytisch abbaubaren Gruppen (Borsäure, Ester oder Trimethylsilyl als Schutzgruppe der alkoholischen Hydroxygruppen) sein.

Die Neuentwicklungen auf dem Sektor der harten Kontaktlinsen zeigen die enorme Bedeutung perfluorierter Ester der Methacrylsäure. Kontaktlinsenmaterialien aus Perfluoralkylmethacrylat zeichnen sich durch einen niedrigen Wassergehalt von etwa 5 %, eine sehr hohe Sauerstoffdurchlässigkeit und einen Brechungsindex von 1,36 bis 1,45 aus (fluorhaltige MMA-Copolymere).⁸⁾

Auf dem Gebiet der weichen Kontaktlinsen ist als Grundlage das Poly-HEMA mit einem Wassergehalt von 38 – 40 % durch Wichterle¹⁾ eingeführt worden. Für die Wasseraufnahmefähigkeit sowie chemische Reaktionsbereitschaft sind die Anteile der freien Hydroxygruppen der monomeren Bausteine von HEMA maßgebend. Wassermoleküle werden einerseits durch zwischenmolekulare Kräfte an die OH-Gruppen gebunden, andererseits werden sie in durch die freien Hydroxyethyl-Gruppen gebildeten „Schleifen“ festgehalten.⁹⁾ Die Sauerstoffpermeabilität von Poly-HEMA-Linsen mit einem Wassergehalt von 38 bis 72 % bei Weicon-38 beträgt $8 \cdot 10^{-11}$ [ml O₂·cm²/ml*s*mmHg] und von superhydrophilen Linsen wie z. B. Hydroflex 72[®] $27 \cdot 10^{-11}$ [ml O₂·cm²/ml*s*mmHg]. Die O₂-Permeabilität reicht aus, um den Sauerstoffbedarf der Cornea⁹⁾ bei offenem Auge zu decken, nicht aber bei geschlossenem Auge. Als dauertragbare Kontaktlinse sind die Copolymere von HEMA, N-Vinylpyrrolidon (NVP) und Methacrylsäure mit einem Wassergehalt von 68 % und einer O₂-Permeabilität von $42 \cdot 10^{-11}$ [ml O₂·cm²/ml*s*mmHg] gut geeignet. Nachteil

dieser Materialien (superhydrophile Poly-HEMA) ist ihre besonders schlechte Bioverträglichkeit^{10, 11, 12)} (Neigung zur Ausbildung von Ablagerungen).

Wie oben erläutert, wird die Absorption des Wassers in das Polymernetzwerk durch Hydroxygruppen und polare Gruppen bewerkstelligt. Auf Grund dieser Phänomene kann man den Wassergehalt eines Hydrogels, der linear zur O_2 -Permeabilität steigt, durch Einbau von weiteren Hydroxygruppen in das Polymernetzwerk steigern. Für dieses Vorhaben kommen am ehesten die Polyalkohole und Zuckeralkohole in Frage. Von G. Koßmehl; K. Tanaka und Mitarbeitern sind einige Pionierarbeiten bekannt^{12, 13, 14, 15, 16)}. Die superhydrophilen, weichen Kontaktlinsen büßen enorm an mechanischer Stabilität sowie Handhabbarkeit ein. Durch Zusatz eines geeigneten Comonomers wie PMMA oder 2-Perfluoralkylmethacrylat kann man dieses Problem lösen. Die gezielte Variation der Comonomere zur Herstellung solcher Polymere soll Linsenmaterialien von weich bis flexibel liefern.

Die Variation des Perfluoralkylmethacrylats muss durchdacht sein. Denn bei zu hohem Anteil an polaren Monomeren, besonders OH-Gruppen enthaltenden Monomeren, führt die Wechselwirkung zwischen hydrophilen und hydrophoben Comonomeren während der radikalischen Polymerisation mit fluorhaltigen Monomeren wie Perfluoralkylmethacrylat zu undurchsichtigen, weißen Polymerisaten.¹⁷⁾ Um die hydrophil - hydrophoben Wechselwirkungen während der Polymerisationsphase zu unterbinden, müssen die hydrophilen funktionellen Gruppen vor Beginn der Polymerisation mit einer Schutzgruppe hydrophobiert werden. Für die Herstellung von superhydrophoben und superhydrophilen weichen und transparenten, fluorhaltigen Hydrogelen müssen sich die Schutzgruppen nach der Copolymerisation leicht abspalten lassen, wobei das Polymer hydrophil wird.

Als besonders geeignetes Schutzverfahren für zwei benachbarte Hydroxygruppen kommt die klassische Acetonisierung (die Ketalisierung) der Hydroxygruppen in Frage. Dieses Verfahren wird bei der Funktionalisierung von Zuckeralkoholen verwendet. Nach der Abspaltung der Aceton-Schutzgruppen erhält man die freien Hydroxygruppen. Neben diesem Verfahren kommen noch weitere mögliche Schutzgruppen wie Borsäureester und Carbonate für Zuckeralkohole (wie z. B. Fructose, Galactose, Xylit und Adonit) in Frage.

Die hergestellten hydrophoben, aceton-geschützten Acrylate und Methacrylate der Monosaccharide und Zuckeralkohole sollen mit 2.2.3.3-Tetrafluorpropylmethacrylat (TF-p-MA), Hexafluorisopropylmethacrylat (HF-ip-MA) und 2.2.3.3.4.4.4-Heptafluorbutylmethacrylat (HF-Bu-MA) copolymerisiert werden. Die Umwandlung der erhaltenen Copolymerisate in superhydrophile-superhydrophobe Hydrogele erfolgt nach der Abspaltung der Schutzgruppen der Copolymerisate. Weiterhin sollen Hydrogele der Copolymerisate, welche anstelle des monomeren HEMAs ein geschütztes HEMA mit einer O-Trimethylsilylgruppe [2-(Trimethylsilyloxy)ethylmethacrylat] (tm-Si-O-EMA) oder auch 3-Methacryloxypropyl-Tris(trimethylsilyloxy)silan besitzen, untersucht werden.

Die Hydrogele aus 2.2.3.3.4.4-Heptafluorbutylmethacrylat (HF-Bu-MA) und Xylit-Einheiten sollen mit Hydrogelen aus HF-Bu-MA und Adonit-Einheiten verglichen werden. Außerdem soll geklärt werden, wie die Eigenschaften (Wassergehalt und Sauerstoffpermeabilität) der hergestellten Hydrogele durch nebeneinander vorkommende Zuckeralkohole, Perfluoralkylmethacrylate und 3-Methacryloxypropyl-Tris(trimethylsilyloxy)silan beeinflusst werden.

Da das zu entwickelnde Material zur Herstellung von Kontaktlinsen eingesetzt werden soll, eignen sich als Untersuchungsmaterial nur dünne Scheiben. Diese dünnen, einheitlichen Scheiben sollen bei der Firma Titmus Eurocon in Aschaffenburg aus dem Polymerrohling gedreht und ihre Kugeldruckhärte bestimmt werden. Das Gewicht, der Durchmesser und die Dicke der erhaltenen Scheiben sollen gemessen werden. Dann sollen die Scheiben durch Hydrolyse bzw. Hydratation in Hydrogele umgewandelt werden. Die so hergestellten Hydrogele sollen in Bezug auf Wassergehalt, lineare Quellung, extrahierbare Bestandteile (Restmonomergehalt und wasserlösliche Oligomere), Sauerstoffdurchlässigkeit (O_2 -Permeabilität), Kugeldruckhärte und Brechungsindex untersucht werden.