

**Synthese und Strukturcharakterisierung von neuartigen
wasserlöslichen Stärkederivaten und Studien zu ihrer
Verwendung in Dialyseprozessen**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt dem Rat der Chemisch-Geowissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Diplom-Chemiker Robert Hampe
geboren am 10. 02. 1988 in Neuhaus/Rwg

Gutachter: 1. Prof. Dr. Thomas Heinze (Friedrich-Schiller-Universität Jena)

2. PD Dr. Dieter Weiß (Friedrich-Schiller-Universität Jena)

Tag der öffentlichen Verteidigung: 17.10.2018

Inhalt

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
1 EINLEITUNG	1
2 ALLGEMEINER TEIL	3
2.1 Vorkommen, Struktur und Eigenschaften von Stärke	3
2.2 Stärke in der pharmazeutischen Industrie	7
2.2.1 Medizinische Anwendungen von Stärke und Stärkederivaten	7
2.2.2 Osmotische Agenzien in der Peritonealdialyse (PD)	8
2.3 Modifizierung von Stärke	10
2.3.1 Einstellung der Eigenschaften durch physikalische und chemische Modifizierung ...	10
2.3.2 Depolymerisation von Stärke	12
2.3.3 Modifizierung der reduzierenden Endgruppe	16
2.3.4 Derivatisierung an den Hydroxylgruppen	18
3 SPEZIELLER TEIL	28
3.1 Stärken mit eingestellter Molmasse	28
3.1.1 Partielle Depolymerisation von Stärke	28
3.1.2 Strukturcharakterisierung	34
3.2 Reduktion von Stärke	40
3.2.1 Behandlung von Stärke mit Natriumborhydrid (NaBH ₄)	40
3.2.2 Strukturcharakterisierung	45
3.3 Synthese und Charakterisierung von Stärkederivaten	50
3.3.1 Stärkealkylester	50
3.3.1.1 Synthese von Stärkealkylestern mit Carbonsäureimidazoliden	50
3.3.1.2 Strukturcharakterisierung	57
3.3.2 Stärkecarbonate und- carbamate	61
3.3.2.1 Synthese von Stärkealkyl- und phenylcarbonaten	61
3.3.2.2 Aminolyse von Stärkephenylcarbonaten	70
3.3.2.3 Strukturcharakterisierung	74
3.3.3 Stärkephosphonate	87
3.3.3.1 Synthese von Stärkephosphonaten mit zyklischen Alkylphosphonsäureanhydriden	87
3.3.3.2 Strukturcharakterisierung	92
3.3.4 Sulfoethylstärke	102
3.3.4.1 Synthese von Sulfoethylstärke mit Natriumvinylsulfonat	102
3.3.4.2 Strukturcharakterisierung	106

3.4 Eigenschaften der Stärken und Stärkederivate	112
3.4.1 Trübung und Viskosität in Lösung sowie Molmasse der Stärkederivate	112
3.4.2 Osmotische Wirksamkeit	118
4 EXPERIMENTELLER TEIL	126
4.1 Materialien	126
4.2 Synthesevorschriften	126
4.2.1 Säurehydrolytischer Stärkeabbau mit Salzsäure (ST17)	126
4.2.2 Säurehydrolytischer Stärkeabbau mit H ₃ PO ₄ (ST29).....	127
4.2.3 Reduktion von Stärke mit NaBH ₄ in Wasser (RS04).....	128
4.2.4 Reduktion von Stärke mit NaBH ₄ in Wasser, Isolierung durch Behandlung mit Salzsäure und Fällung (RS06)	128
4.2.5 Synthese von Stärkealkylestern mit Carbonsäureanhydrid und Imidazol in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Beispiel Stärkeacetat SA02)	129
4.2.6 Synthese von Stärkeacetat mit Essigsäureanhydrid in Imidazol (SA16)	130
4.2.7 Synthese von Stärkecarbonaten mit Chlorkohlensäurealkylester und Pyridin in <i>N,N</i> - Dimethylformamid (DMF)/LiCl (Beispiel Stärkemethylcarbonat SMC01)	131
4.2.8 Synthese von Stärkeethylcarbonaten mit Ethyl-1 <i>H</i> -imidazol-1-carboxylat in DMSO (SEC10).....	132
4.2.9 Aminolyse von Stärkephenylcarbonat in DMF (Beispiel <i>N</i> -(2-Hydroxyethyl)- stärkecarbammat HESC03)	133
4.2.10 Synthese von Stärke- <i>n</i> -propylphosphonat mit T3P [®] in DMF/LiCl (SPP02).....	135
4.2.11 Synthese von Stärke- <i>n</i> -propylphosphonat mit T3P [®] (gelöst in Ethylacetat) in <i>N,N</i> -Dimethylacetamid (DMAc) (SPP14).....	136
4.2.12 Synthese von Stärkeethylphosphonat mit Ethylphosphonsäureanhydrid (gelöst in Ethylacetat) in DMAc (SEP01)	137
4.2.13 Synthese von Sulfoethylstärke mit Natriumvinylsulfonat in Isopropanol (SES10)	137
4.2.14 Perpropionylierung/Peracetylierung von Stärkederivaten, Allgemeine Synthese- vorschrift.....	138
4.3 Charakterisierung und Eigenschaften.....	139
4.3.1 Messmethoden.....	139
4.3.2 Bestimmung von Anzahl der Wiederholungseinheiten und Verzweigungsgrad von Stärke mittels ¹ H-NMR-Spektroskopie.....	140
4.3.3 Fehling-Probe.....	141
4.3.4 UV/Vis-spektroskopische Untersuchung des C=O-Gehaltes in Stärken.....	141
4.3.5 Titration zur DS-Bestimmung von Stärkemethylcarbonat	141
4.3.6 Titration zur DS-Bestimmung und Neutralisation von Stärke- <i>n</i> -propylphosphonat	142
4.3.7 Bestimmung der intrinsischen Viskosität [η].....	142
4.3.8 Analytische Ultrazentrifuge	142
4.3.9 Ultrafiltrationsversuch	143
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	144

LITERATURVERZEICHNIS.....	VIII
ANHANG	XVIII
DANKSAGUNG.....	XXXV
LISTE DER WISSENSCHAFTLICHEN VERÖFFENTLICHUNGEN	XXXVII
SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG	XXXVIII

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AGE	Anhydroglucoseeinheit
CDI	<i>N,N'</i> -Carbonyldiimidazol
BMIMCl	1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid
Đ	Dispersitätsindex
DCC	Dicylohexylcarbodiimid
DMAc	<i>N,N</i> -Dimethylacetamid
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Dimethylamino)pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DP	Durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DP _n	Zahlenmittlerer durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DP _w	Gewichtsmittlerer durchschnittlicher Polymerisationsgrad
DS	Durchschnittlicher Substitutionsgrad
FTIR	Fourier-Transform-Infrarot
GPC	Gelpermeationsschromatografie
H2BC	Heteronuclear 2 bond correlation
HMBC	Hetero multiple bond correlation
HSQC	Heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
HSQC-DEPT 135	Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer 135
ICP-OES	Optische Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma
M	Molmasse
\bar{M}_n	Zahlenmittlere Molmasse
\bar{M}_w	Gewichtsmittlere Molmasse

NMR	Nuclearmagnetresonanz (kernmagnetische Resonanz)
NTU	Nephelometrische Trübungseinheit
MWCO	Molecular Weight Cut Off
PD	Peritonealdialyse
pH	Negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration
p <i>K</i> s	Negativer dekadischer Logarithmus der Säurekonstante
Pun	Pullulan
REM	Rasterelektronenmikroskopie
s	Sedimentationskoeffizient
S	Svedberg
sec	Sekunde
S _N	Nucleophile Substitution
T3P [®]	Zyklisches <i>n</i> -Propylphosphonsäureanhydrid
Tab.	Tabelle
THF	Tetrahydrofuran
TOCSY	Total correlation spectroscopy
w/w	Masseprozent
[η]	Intrinsische Viskosität
η_{rel}	Relative Viskosität
η_{red}	Reduzierte Viskosität
η_{inh}	Inhärente Viskosität

1 Einleitung

Das Biopolymer Stärke ist das wichtigste Kohlenhydrat der menschlichen Ernährung und einer der mengenmäßig bedeutendsten organischen Naturstoffe. Die molekulare Struktur setzt sich aus Amylose- (20-30 %) und Amylopektinmotiven (70-80 %) zusammen, welche aus α -(1 \rightarrow 4)- und α -(1 \rightarrow 6)-glykosidisch verknüpften Glucopyranoseeinheiten (Anhydroglucoseeinheiten, AGE) aufgebaut sind ^[1].

Als wichtiger nachwachsender Rohstoff findet Stärke vielseitig Anwendung in der Lebensmittel-, Papier-, Klebstoff-, Textil- und Waschmittelindustrie. Die Eigenschaften des Polysaccharids sind je nach Einsatzgebiet über physikalische Modifizierung und chemische Funktionalisierung der Hydroxylgruppen der AGE präzise einstellbar ^[2-4].

Infolge der Nichttoxizität und Bioabbaubarkeit konnte für Stärke eine Reihe von Applikationen im biologisch/medizinischen Bereich erschlossen werden. Unter anderem werden Hydroxyethylstärke und Stärkeacetat als Wirkstoffträger in Tabletten oder als Blutplasmaexpander sowie Carboxymethylstärke als Tablettensprengmittel eingesetzt ^[5-7]. In der Peritonealdialyse (PD) haben kaltwasserlösliche, abgebaute Stärke und Stärkederivate als osmotische Agenzien im Laufe der letzten Jahre ebenfalls Bedeutung erlangt. Gegenwärtig wird überwiegend Glucose als osmotisch wirksamer Bestandteil der Dialyselösung verwendet, wobei auch die Stärke Icodextrin (zahlenmittlere Molmasse, $\bar{M}_n = 17.000 \text{ g/mol}$) eingesetzt wird. Jedoch weisen diese osmotisch wirksamen Substanzen Nachteile wie kurze Wirkungszeit (Glucose) oder Akkumulation im Gewebe (Icodextrin) auf, weshalb eine Optimierung der Eigenschaften dieser Produkte unabdingbar ist.

Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Synthese und die Charakterisierung verschiedener wasserlöslicher Stärkederivate, die als osmotisch wirksamer Bestandteil in PD-Lösungen eingesetzt werden können. Die Lösungen der Produkte in der Salzmatrix einer Dialyselösung sollen eine geringe Viskosität und im Vergleich zu den konventionellen Dialyseagenzien eine verbesserte osmotische Wirksamkeit besitzen.

Da native Stärke kaltwasserunlöslich ist und unter Erhitzen nur viskose Gele ergibt, ist die Molmasse der Stärken (\bar{M}_n) auf einen Bereich $\leq 10.000 \text{ g/mol}$ einzustellen und die Produkte mit geringer Molmasse sind hinsichtlich ihres Verzweigungsgrades und aller enthaltenen Strukturelemente detailliert zu analysieren.

Um die Stabilität der Stärken geringer Molmasse gegenüber hohen Temperaturen, Säuren und Basen im Hinblick auf die Derivatisierung und die Autoklavierbarkeit der Dialyselösung zu erhöhen, soll die Modifizierung der reduzierenden Endgruppen studiert werden.

Bei der Derivatisierung wird die Einführung kurzkettiger Carbonsäuresubstituenten wie Acetyl-, Propionyl- oder Butyrylresten mit kleinem durchschnittlichen Substitutionsgrad (DS) studiert, um die Wasserlöslichkeit der Stärkeester zu gewährleisten. Alternativen im Hinblick auf die Anwendung stellen Stärkemethyl- und Stärkeethylcarbonate und aminogruppenhaltige Stärkecarbamate dar, welche durch Aktivierung des Polymerrückgrats mit Chlorkohlensäurephenylester hergestellt werden können. Zudem werden anionische Substituenten wie *n*-Propylphosphonat und Sulfoethylgruppen studiert. Ein Anliegen besteht darin, die Herstellungsprozesse bezüglich des Erhalts einheitlicher, maßgeschneiderter Stärkederivate in der für pharmazeutische Zwecke notwendigen Reinheit und einer potentiellen Maßstabsvergrößerung zu optimieren. Die Charakterisierung der chemischen Struktur der Derivate wird mit Hilfe der FTIR- und NMR-Spektroskopie erfolgen. Besonderes Interesse liegt hierbei auf der Beurteilung der Substituentenverteilung innerhalb der AGE. Die erhaltenen Produkte sind bezüglich ihrer Löslichkeit, Molmasse, Viskosität und osmotischen Aktivität in der Salzmatrix einer Dialyselösung zu untersuchen. Ein besonderer Schwerpunkt liegt dabei auf dem Ableiten von Struktur-Eigenschafts-Beziehungen zwischen der Struktur sowie dem DS des Substituenten und der osmotischen Aktivität der Probe.

2 Allgemeiner Teil

2.1 Vorkommen, Struktur und Eigenschaften von Stärke

Mit einer jährlichen „Produktion“ von 1.385 Millionen Tonnen stellt Stärke eine der mengenmäßig am häufigsten vorkommenden organischen Verbindungen dar. Das Biopolymer wird vorwiegend von höheren Pflanzen in den Chloroplasten als Energiespeicher gebildet und ist je nach Pflanzenart vor allem in Samen, Wurzeln, Knollen, Früchten oder in der Sprossachse enthalten ^[3,8-10].

Etwa 48,5 Millionen Tonnen Stärke werden jährlich durch den Mensch in Form landwirtschaftlicher Erzeugnisse gewonnen (Stand 2000) ^[11]. Die bedeutendsten Stärkequellen stellen Mais, Weizen und Kartoffel dar, wobei die Nutzung der verschiedenen Stärkequellen global stark variiert ^[12]. Während in den USA fast ausschließlich Mais für die Stärkeproduktion genutzt wird, stammen im asiatischen Raum große Teile der produzierten Stärke aus Reis oder Maniok (Tapioka). In Europa wird Stärke vorwiegend aus Kartoffeln und Weizen gewonnen, wobei speziell in Deutschland die Kartoffel mit einem Anteil von 42 % die wichtigste Stärkequelle darstellt ^[4,13]. Zur Isolierung der Stärke aus den Pflanzen werden nach einem Zerkleinerungsschritt verschiedene Trenn- und Proteinaufschlussverfahren verwendet. So werden beispielsweise die für die vorliegende Arbeit wichtigen Tapioka- und Kartoffelstärken vorwiegend über Dekantier- und Filtrierprozesse isoliert. Dabei folgen auf einen mehrstufigen Zerkleinerungsschritt die Separation der Rohstärkeaufschlämmung in Stärke und weitere zelluläre Bestandteile, die Abtrennung der unerwünschten Fraktionen und die Trocknung der gewonnenen Stärke ^[14].

Stärke setzt sich aus den beiden Polysacchariden Amylose und Amylopektin zusammen, die sich in ihrer Molekülgröße und der Art der Verknüpfung der Wiederholungseinheiten unterscheiden. Amylose ist ein Kohlenhydrat, welches zu 99 % aus α -(1→4)-glykosidisch linear verknüpften Anhydroglucoseeinheiten (AGE) besteht. Es konnte lediglich ein geringer Anteil an α -(1→6)-glykosidischen Bindungen (< 1 %) durch Hydrolyseuntersuchungen nachgewiesen werden ^[15]. Die AGE liegen in der energetisch günstigen ⁴C₁-Sesselkonformation vor und weisen drei reaktive Hydroxylgruppen auf, die als primäre (Position 6) und sekundäre Hydroxylgruppen (Position 2 und 3) unterschiedliches chemisches Verhalten zeigen. Die sekundären Hydroxylgruppen und die glykosidischen Bindungen sind äquatorial zum Tetrahydropyran-Ring angeordnet (*trans*-1,2-Diol-Struktur). Jeweils eine reduzierende und eine nicht reduzierende Endgruppe schließen das Polymermolekül ab (Abb. 2.1) ^[9]. Amylose besitzt eine Molmasse von ca. 10⁵-10⁶ g/mol, was einem durchschnitt-

lichen Polymerisationsgrad (DP) von 500-5.000 entspricht ^[16-17]. Die linearen, unverzweigten Polymerketten zeigen eine Tendenz zur Ausbildung von Helixstrukturen mit 6 bis 7 AGE pro Windung. Das Innere der Helices zeigt aufgrund der äquatorialen Anordnung der sekundären Hydroxylgruppen in den AGE einen stark hydrophoben Charakter. Aus diesem Grund wird häufig die Einlagerung unpolarer Substanzen wie zum Beispiel Lipiden, Fettsäuren oder Alkoholen in die Amylosehelix beobachtet ^[18-24]. Auch der in der Analytik zur Bestimmung des Amylosegehaltes von Stärken verwendete Iod-Stärke-Komplex, bei dem Iod-Moleküle kettenförmig in die Helix eindringen und durch Polarisierung ihrer Elektronenhüllen eine tiefblaue Farbe annehmen, gehört zu den Einschlussverbindungen der Amylose ^[25-27].

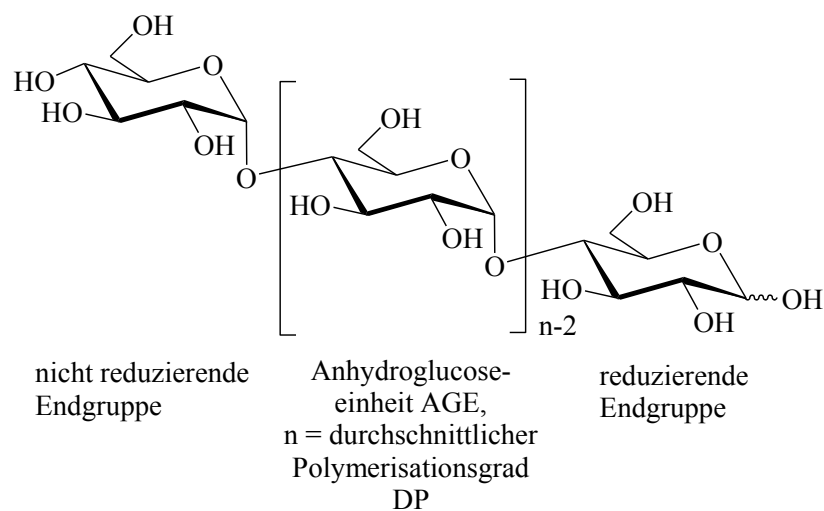


Abb. 2.1: Molekulare Struktur von Amylose, adaptiert von [9].

Amylopektin stellt mit einem Anteil von ca. 70-80 % die Hauptkomponente des Stärkekorns dar ^[16]. Es handelt sich ebenfalls um ein aus AGE bestehendes Polymer, das im Gegensatz zur Amylose neben den α -(1 \rightarrow 4)-glykosidischen Verknüpfungen noch ca. 5 % α -(1 \rightarrow 6)-Verzweigungen aufweist. Die Molmasse von Amylopektin beträgt ca. 10^7 - 10^9 g/mol und liegt somit ein bis zwei Größenordnungen über der von Amylose ^[28-29]. In der Literatur ist seine Struktur als buschartige Verknüpfung von verschiedenen linearen Fragmenten beschrieben, welche sich in zwei ungefähr gleich verteilte Populationen einteilen lassen (Abb. 2.2). Je nach relativer Lage in der makromolekularen Struktur wird zwischen A- und B-Ketten unterschieden. A-Ketten sind unverzweigt, verfügen über eine nicht-reduzierende Endgruppe und sind über eine einzige Verknüpfung zu den B-Ketten verbunden. B-Ketten weisen hingegen mehrere Verzweigungen zu anderen Ketten auf. In jedem Amylopektinmolekül ist noch eine einzelne C-Kette enthalten, welche die einzige reduzierende Endgruppe des Polymers besitzt. ^[9,19,30-33]

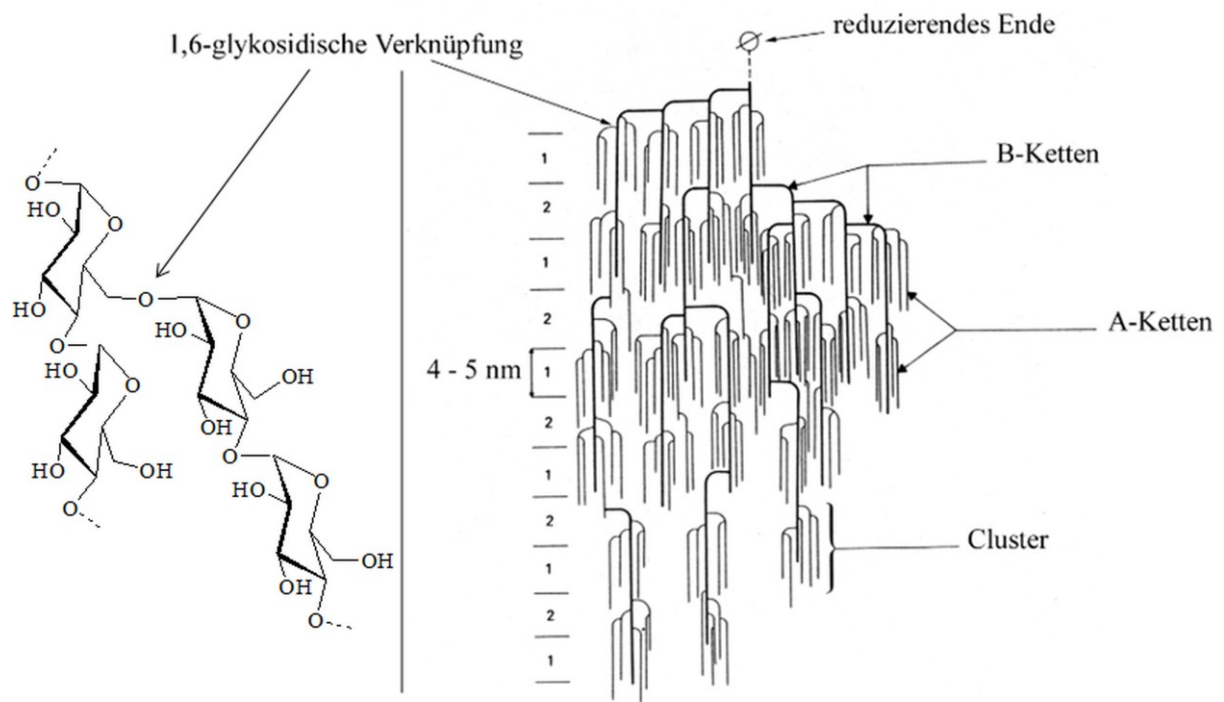


Abb. 2.2: Molekulare Struktur von Amylopektin, adaptiert von ^[9,33-35].

Die Überstruktur der Amylose und des Amylopektions in der Pflanze ist in den Stärkekörnern verankert. Größe und Formung des Stärkekorns sind für die jeweilige Herkunftspflanze spezifisch. Kartoffelstärke wird zum Beispiel in Form ovaler Körner erzeugt, während die Bildung von Maisstärke in polyedrischen Granulen erfolgt ^[19]. Zur Bestimmung der Stärkequelle können daher rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen (REM) zu Hilfe gezogen werden ^[36]. Die Morphologie der Hauptkomponente Amylopektin bestimmt maßgeblich den Aufbau des Stärkekorns (Abb. 2.3): Die unverzweigten A-Ketten des Amylopektins treten in Clustern auf und bilden durch eine dichte parallele Anordnung Doppelhelices aus. Diese lagern sich zu kristallinen Lamellen zusammen, welche mit den in der Nähe der Verzweigungsstellen lokalisierten amorphen Lamellen des Moleküls alternieren. Durch konzentrische Anordnung der kristallinen und amorphen Lamellen entstehen semikristalline Zonen, die im Wechsel mit amorphen Zonen ungeordneter Amylopektinmoleküle mikroskopisch erkennbare Wachstumsringe des Stärkekorns ausbilden. Im Kern weisen die Körner einen amorphen Bereich auf, der als Hilum bezeichnet wird ^[9,35,37-40]. Der geringere Amyloseanteil liegt sowohl in freier Form im Stärkekorn verteilt als auch in Form von Komplexen in den amorphen Bereichen des Amylopektins vor, wobei die exakte Anordnung noch immer nicht vollständig aufgeklärt und Gegenstand aufwändiger Untersuchungen ist ^[35,39].

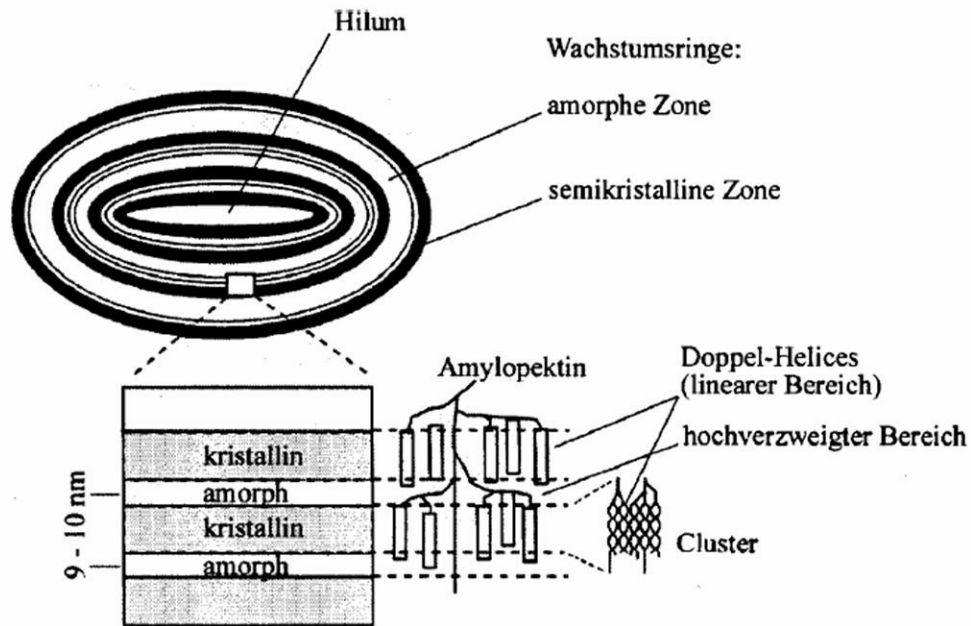


Abb. 2.3: Aufbau eines Stärkekorns, adaptiert von ^[34,37-38].

Das Verhältnis Amylose zu Amylopektin im Stärkekorn hängt vom pflanzlichen Ursprung der Stärke ab (Tab. 2.1). Kartoffel- und Tapiokastärke enthalten 16-25 % Amylose, wohingegen Getreidestärken wie Mais- oder Weizenstärke einen Amylosegehalt von ca. 27-30 % aufweisen. Durch Züchtung konnte das Amylose/Amylopektin-Verhältnis ausgewählter Pflanzen weiter variiert werden; Wachsmaisstärke stellt beispielsweise nahezu reines Amylopektin dar. Darüber hinaus enthält Stärke noch 0,1-2,0 % Proteine sowie 0,1-0,8 % Fette, die vor allem in Getreidestärken zu finden sind. In Kartoffel- und Weizenstärke kommen zudem noch 0,06-0,08 % als Ester gebundene Phosphate vor ^[9,12,14,41-42].

Tab. 2.1: Zusammensetzung von Stärke aus verschiedenen Pflanzenquellen ^[9,12,14].

Stärkequelle	Zusammensetzung bezogen auf die Trockenmasse				
	(% , w/w, bezogen auf die Trockenmasse)				
	Amylose	Amylopektin	Protein	Fett	Phosphat
Mais	27-28	72	0,35	0,7	0,02
Wachsmais	< 1	99-100	0,25-0,28	0,15	0,01
Weizen	27-30	70-72	0,4	0,8	0,06
Kartoffel	20-25	74-80	< 0,1	0,1	0,08
Tapioka	16-17	82-84	0,1	0,1	0,01

Die Löslichkeit von Stärke hängt entscheidend vom Verhältnis Amylose/Amylopektin ab. Reine Amylose ist aufgrund inter- und intramolekularer Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den drei Hydroxylgruppen, dem Ringsauerstoff der AGE sowie dem Sauerstoff der α -glykosidischen Verknüpfung bei Raumtemperatur nicht wasserlöslich. Erst durch Erhitzen auf Temperaturen $>124\text{ °C}$ können die Wasserstoffbrücken aufgebrochen und das Polymer in Lösung gebracht werden. Beim Abkühlen fällt die Amylose durch Assoziation der linearen Polymerketten unter Wasseraustritt und Ausbildung von Wasserstoff-Brücken-Bindungen wieder aus (Retrogradation). Retrogradierte Amylose (resistente Stärke) weist eine hohe Kristallinität auf und ist durch eine verringerte Löslichkeit in Wasser und eine erhöhte Stabilität gegenüber Enzymen gekennzeichnet. Die entsprechenden isolierten Produkte sind unter dem Begriff resistente Stärken bekannt ^[3,43-48]. Amylopektin ist ebenfalls in kaltem Wasser unlöslich, besitzt aber eine ausgeprägte Fähigkeit zur Wasseraufnahme und bildet mit Wasser unter Quellung klare Gele. Beide Komponenten beeinflussen die Löslichkeit nativer Stärkekörner: Bis zu einer Temperatur von 40 °C unterliegt Stärke einer reversiblen Quellung, die auf dem Eindringen der Wassermoleküle in die amorphen Bereiche des Stärkekorns beruht. Mit steigender Temperatur werden intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen aufgeweitet, was zu einer besseren Zugänglichkeit für die Wassermoleküle und durch deren Eindringen zu einer Abnahme der Kristallinität des Polymers führt. Oberhalb einer bestimmten Temperatur erfolgt eine starke irreversible Quellung der Körner, bei der die kristallinen Bereiche aufbrechen, die Amylose aus dem Korn diffundiert und die Körner folglich ihre Morphologie verlieren. Diese Temperatur wird als Gelatinierungs- oder Verkleisterungstemperatur bezeichnet und ist für die einzelnen Stärkequellen charakteristisch. In der Regel liegt sie zwischen 50 und 70 °C . Die Stärkesuspensionen zeigen in diesem Stadium ihre größte Viskosität. Bei Temperaturen $>90\text{ °C}$ brechen die inter- und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Hydroxylgruppen auf, die Stärkekörner platzen und das Polymer geht unter Abnahme der Viskosität in Lösung ^[1,9,16,19,49-55].

2.2 Stärke in der pharmazeutischen Industrie

2.2.1 Medizinische Anwendungen von Stärke und Stärkederivaten

Besonders in den letzten Jahren haben Stärke und Stärkederivate aufgrund ihrer Nichttoxizität und ihrer Bioabbaubarkeit in der pharmazeutischen Industrie an Bedeutung gewonnen ^[56-58]. Sie sind häufig als Verdickungs- und Schmiermittel in Salben sowie als Arzneistoffträger, Füllmittel, Sprengmittel oder Bindemittel in Tabletten und Kapseln enthalten ^[59-61]. Amylose

und amylosereiche Stärke sind sowohl in nativer als auch in modifizierter Form als Beschichtungsmaterial pharmazeutischer Produkte zur zielgerichteten Freisetzung eines Arzneimittels an spezifischen Wirkorten des menschlichen Körpers (zum Beispiel im Dickdarm) etabliert ^[62-67]. Auch in der Knochen- und Gewebetechnologie wird mit stärkebasierten Materialien gearbeitet ^[68-69]. Der Einsatz von Stärke in pharmazeutischen wässrigen Lösungen als Viskositätseinsteller oder Wirkstoff ist unter anderem durch Hydroxyethylstärke als kolloidaler Blutplasmaexpander bekannt. Alternativ wurde hierfür auch die Eignung von Amylopektin und Stärkeacetat erforscht ^[70-72]. Ihr Vorteil besteht darin, dass sie im menschlichen Körper leichter abgebaut bzw. gespalten werden als Stärkeether und somit physiologisch kompatibler sind. Des Weiteren werden Glucose und partiell abgebaute Stärke als Wirkstoff in Dialyselösungen eingesetzt, worauf im folgenden Kapitel näher eingegangen wird.

2.2.2 Osmotische Agenzien in der Peritonealdialyse (PD)

Die Dialyse ist ein Verfahren zur Blutwäsche bei Niereninsuffizienz. Es wird zwischen der klassischen Hämodialyse und der kontinuierlichen ambulanten PD, die vom Patienten selbst zuhause durchgeführt werden kann, unterschieden ^[73-76]. Während der Hämodialyse wird dem Patienten Blut entnommen und mit Hilfe einer Maschine über eine Filtermembran gegen eine Dialyselösung gereinigt. Bei der PD hingegen wird die Dialyselösung über einen Katheter in die Bauchhöhle appliziert und dem Körper dabei über diffusiven Stofftransport durch die Poren des als Membran dienenden menschlichen Bauchfells Wasser und giftige Stoffwechselprodukte entzogen (Abb. 2.4). Entscheidende Vorteile der PD sind die preiswerte Durchführung und die Flexibilität und Unabhängigkeit der Patienten gegenüber Ort und Zeit der Dialyse. Außerdem wurde eine kontinuierliche Entfernung der Toxine aus dem Körper, ein verringertes Infektionsrisiko mit durch Blut übertragbaren Krankheiten und eine bessere Erhaltung der renalen Nierenfunktion nachgewiesen ^[77-79].

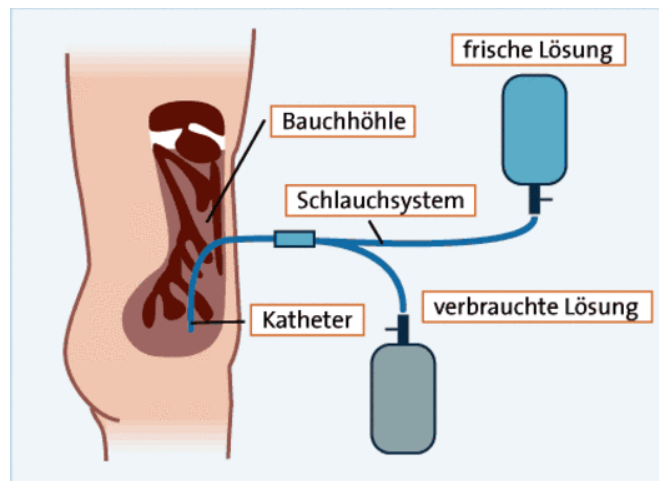


Abb. 2.4: Schematische Darstellung der Peritonealdialyse (PD, übernommen aus [80]).

Eine Dialyselösung besteht aus drei Hauptkomponenten: einem Elektrolytgemisch, einem Puffer und einem osmotisch wirksamen Agens, welches folgende Eigenschaften erfüllen soll:

- anhaltende wasserziehende Wirkung
- vollständiger Metabolismus im menschlichen Körper
- minimale Absorption
- nicht allergisierend
- nicht toxisch für Peritoneum/ keine metabolischen Störungen
- Erfüllung klinischer Reinheitsanforderungen/ farblose Substanz und Lösung
- niedrige Kosten und einfach in der Herstellung ^[73,81]

Gegenwärtig wird überwiegend Glucose als osmotischer Bestandteil verwendet ^[82-83]. Jedoch ist bei längeren Dialysezeiten, wie es bei der über Nacht stattfindenden PD der Fall ist, nach ca. 4 h kein Wasserentzug mehr zu beobachten. Darüber hinaus findet eine Aufnahme von Glucose aus der Bauchhöhle in den Körper statt, was die Stoffwechselforgänge der Patienten beeinflusst, zu Krankheiten wie Diabetes und durch Bildung toxischer „advanced glycosylation end products“ zur Schädigung des Bauchfells führt ^[84-86]. Alternative niedermolekulare Substanzen führen zu einer erhöhten Akkumulation (Fructose), einer zu geringen osmotischen Aktivität (Glycerol) oder einer zu schnellen Absorption und Stickstoffanreicherung im Körper (Aminosäuren) ^[87-88]. Glucoseoligomere und -polymere weisen bei Dialysezeiten >4 h eine höhere osmotische Wirkung als Glucose auf, da mit steigender Molmasse die Ultrafiltration zunehmend über einen durch makromolekulare Strukturen erzeugten kolloidosmotischen Druck bewirkt wird ^[81,89-93]. Als Ersatz für Glucose wird daher die partiell depolymerisierte Stärke Icodextrin mit einer Molmasse von ca.

17.000 g/mol eingesetzt. Sie gewährleistet zwar auch über längere Zeiträume bis 24 h einen konstanten Wasserentzug, kann jedoch bei langfristiger Exposition zu Akkumulation im Gewebe führen ^[93-95]. Weitere makromolekulare Substanzen wie Dextran, Gelatine oder Albumin haben sich infolge von geringer osmotischer Wirkung, Allergenität, Hyperviskosität, Toxizität oder zu hohen Produktionskosten nicht durchgesetzt ^[73,88,96-97]. Zusätzlich wurden Hydroxyethylstärken, Stärkemaleate und Stärkeacetate mit Molmassen von 100.000-200.000 g/mol und niedrigen durchschnittlichen Substitutionsgraden (DS) bezüglich ihrer Eignung als osmotische Wirkstoffe untersucht ^[9,98-100]. Die PD konnte ohne Gewebsschädigung des Bauchfells durchgeführt werden und auch eine Akkumulation der Acetylstärke im Körper wurde nicht beobachtet. Da im Falle der Acetylstärke keine gesteigerte osmotische Aktivität beobachtet wurde und bei Hydroxyethylstärke das Risiko von erhöhter Akkumulation im Körper und allergenen Reaktionen besteht ^[9,101], ist die Weiterentwicklung osmotisch wirksamer Agenzien und die Erschließung neuer Substanzklassen unabdingbar. Auf der Grundlage dieser Erkenntnisse ist es Gegenstand der vorliegenden Arbeit, Stärke durch Einstellung der Molmasse, Reduktion der reduzierenden Endgruppen und chemischer Derivatisierung der Hydroxylgruppen dahingehend zu modifizieren, um die Aufstellung detaillierter Struktur-Eigenschaftsbeziehungen für die Dialyseapplikation zu ermöglichen.

2.3 Modifizierung von Stärke

2.3.1 Einstellung der Eigenschaften durch physikalische und chemische Modifizierung

Die Modifizierung der Stärke wird durchgeführt, um die Eigenschaften wie zum Beispiel Wasserlöslichkeit, Viskosität wässriger Lösungen, Wasserbindevermögen, Gefrier-Tau-Stabilität, Gelatinisierungstemperatur, Konsistenz und Trübung von Stärkegelen, das Retrogradationsverhalten oder den hydrophilen bzw. ionischen Charakter einzustellen und an das jeweilige Applikationsziel anzupassen ^[2,102-107]. Dies wird durch physikalische oder chemische Methoden sowie deren Kombination realisiert (Abb. 2.5). Unter physikalischer Modifizierung versteht man die thermische Behandlung nativer Stärken, bei der durch Erhitzen der wässrigen Suspension oberhalb der Gelatinisierungstemperatur, Ausrollung des Gels und Zermahlen die sogenannte vorverkleisterte Stärke erhalten wird. Diese weist bereits in kaltem Wasser ein starkes Quellverhalten auf und findet als Verdickungsmittel in der Nahrungsmittelindustrie sowie als Gelbildner in Tapetenkleistern und in der Papierindustrie Anwendung ^[1].

Die chemische Modifizierung wird im industriellen Maßstab am häufigsten durchgeführt. Sie lässt sich in die Spaltung der glykosidischen Bindungen (Depolymerisation), die Oxidation,

die Modifizierung der Endgruppen sowie die Derivatisierung an den Hydroxylgruppen unterteilen ^[102,108-109]. Chemische Umsetzungen von Stärke haben meist eine Veränderung der übermolekularen Struktur und der Eigenschaften zur Folge. Kaltwasserlöslichkeit kann zum Beispiel durch Depolymerisation der Stärke sowie durch Einführung von polaren, hydrophilen oder ionischen Gruppen erreicht werden. Auch die Einführung hydrophober Substituenten bewirkt ein Aufbrechen der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen und verhindert so eine Reaggregation der Polymerketten. Bei der Wahl geringer DS-Werte wird dadurch die Hydrophilie und Kaltwasserlöslichkeit der Produkte erhöht, wohingegen bei höheren DS-Werten die Hydrophobierung durch die Einführung der unpolaren Seitenketten stärker gewichtet ist und die Wasserlöslichkeit entsprechend abnimmt ^[9,56,110-114].

Im Zuge der vorliegenden Arbeit sind insbesondere die Stärkedepolymerisation und die chemische Derivatisierung der reduzierenden Endgruppe einerseits und der Hydroxylgruppen der AGE andererseits von Interesse. Auf die jeweiligen Verfahren wird in den nachfolgenden Kapiteln 2.3.2 bis 2.3.4 näher eingegangen.

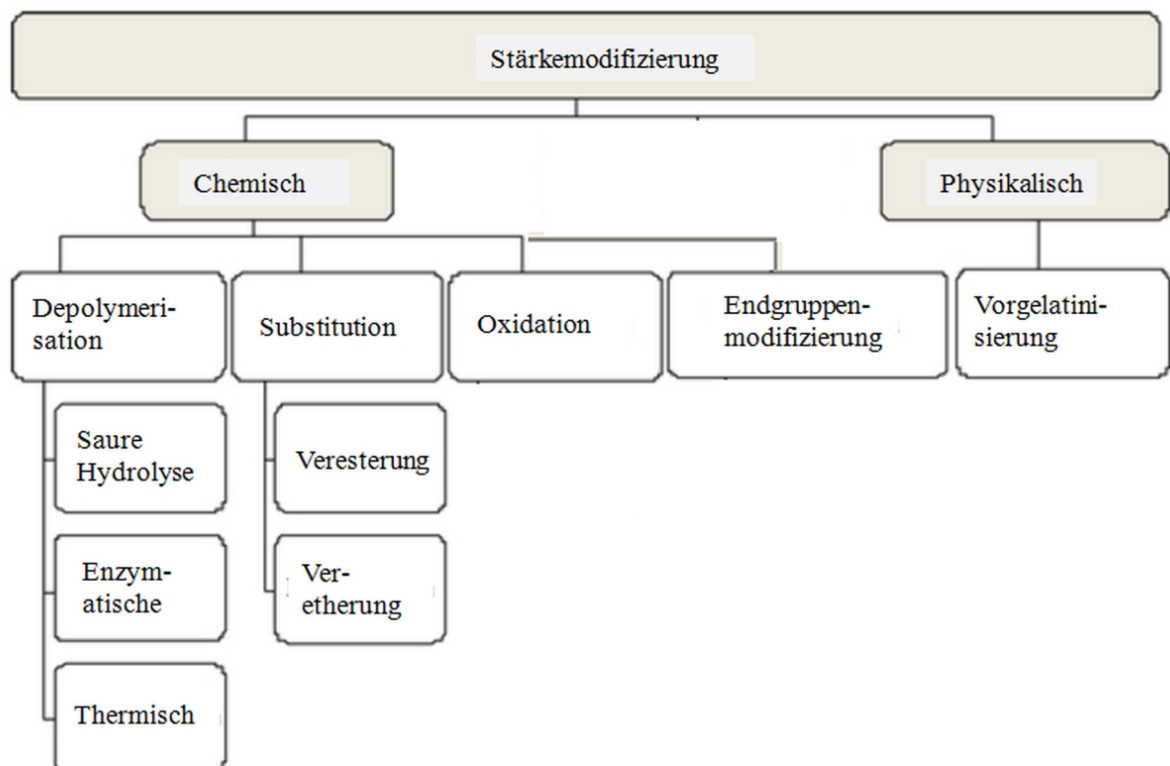


Abb. 2.5: Methoden der Stärkemodifizierung.

2.3.2 Depolymerisation von Stärke

Da native Stärken mit Molmassen von ca. 10^7 - 10^9 g/mol (Amylopektin) für viele Applikationen ungeeignet sind, ist der hydrolytische Abbau des Biopolymers und die damit verbundene Verringerung der Molmasse die technisch bedeutendste Art der Stärkewandlung. Hauptsächlich wird der Abbau zum Erhalt von Produkten mit niedriger Viskosität der wässrigen Lösung mit hohen Stärkekonzentrationen für die Getränke- und Süßwarenindustrie eingesetzt ^[115]. Im Vergleich zu Cellulose ist Stärke gegenüber hydrolytischen Einflüssen deutlich empfindlicher ^[116]. Stärke kann man über verschiedene Wege abbauen, zum Beispiel enzymatisch, thermisch oder säurehydrolytisch.

Die enzymatisch katalysierte Hydrolyse ist seit Mitte der 70er Jahre eine im technischen Maßstab häufig genutzte Methode zur Erzeugung niedermolekularer Stärkefragmente. Sie bietet sich sowohl zur Einstellung bestimmter Abbaugrade als auch zur vollständigen Verzuckerung an ^[117-118]. Ein entscheidender Vorteil gegenüber anderen Verfahren der Stärkewandlung ist die Möglichkeit, auch den Verzweigungsgrad der Stärke zu beeinflussen. Als Enzyme werden Hydrolasen eingesetzt, welche die α -(1→4)- und α -(1→6)-glykosidischen Bindungen unter Aufnahme von Wasser spalten. Es wird zwischen Endo-Amylasen, Exo-Amylasen und entzweigenden Enzymen unterschieden. Endoamylasen (α -Amylasen) greifen selektiv die α -(1→4)-glykosidischen Bindungen der Stärke an. Die Spaltung von Amylose erfolgt statistisch entlang des Polymers, was zu Abbauprodukten mit weitestgehend gleichen Molmassen führt (Abb. 2.6) ^[119-122]. Bei Amylopektin werden bevorzugt die leichter zugänglichen amorphen Bereiche des Moleküls angegriffen (Primärangriff), wohingegen sich Bereiche hoher Kristallinität nur schwer an die aktiven Zentren des Enzyms anlagern können (Sekundärangriff). Eine hohe Abbaurate ist dennoch mittels Gelatinisierung der Stärke vor Enzymzugabe erreichbar ^[123]. Exo-Amylasen spalten ebenfalls α -(1→4)-glykosidische Bindungen in Polysacchariden. Der Angriff erfolgt ausgehend von den nicht reduzierenden Enden der Polymerkette unter Abtrennung von Maltose- und Glucoseeinheiten. Da α -(1→6)-glykosidische Bindungen auf diese Weise nicht gespalten oder übersprungen werden können, führt die Behandlung von Amylopektin mit Exo-Amylase zu sogenannten Grenzdextrinen (Stärkefraktionen mit erhöhtem Anteil an α -(1→6)-glykosidischen Bindungen). Im Unterschied zum Abbau durch Endo-Amylasen, bei dem sofort nach Enzymzugabe eine rapide Abnahme der Molmasse stattfindet, nehmen die Kettenlänge und damit die Viskosität der wässrigen Stärkegele hier nur sehr langsam ab. Entzweigende Enzyme, unter anderem Pullulanase und Isoamylase, sind dadurch

gekennzeichnet, dass sie selektiv die α -(1→6)-glykosidischen Bindungen des Amylopektins spalten (Abb. 2.6) ^[9,120].

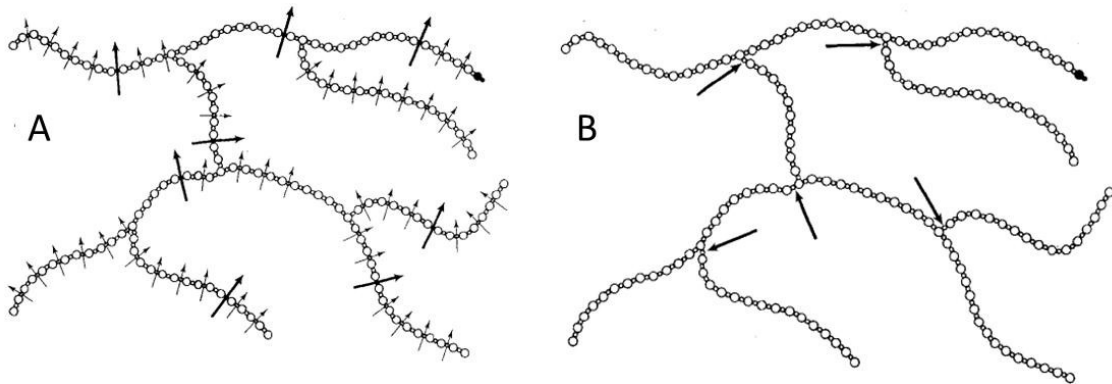


Abb. 2.6: Schematische Darstellung des Stärkeabbaus durch A: Endo-Enzyme, B: Entzweigende Enzyme (Dicke Pfeile: Primärer Enzymangriff, dünne Pfeile: Sekundärer Enzymangriff), adaptiert von ^[9,124].

Eine weitere Möglichkeit der Stärkehydrolyse ist das trockene Erhitzen über 80 °C in Gegenwart von Säuren („Dextrinierung“). Einige der in der vorliegenden Arbeit als Ausgangsstoff verwendeten kommerziell bezogenen Stärken geringer Molmasse wurden über diesen Prozess hergestellt. Die erhaltenen niedermolekularen Verbindungen, auch als Pyrodextrine bezeichnet, weisen Molmassen im Bereich von 2.000-30.000 g/mol auf und sind wasserlöslich ^[125-127]. Obwohl die komplexen chemischen Prozesse während der Dextrinierung noch nicht vollständig aufgeklärt sind, wurden als maßgebliche Reaktionen Hydrolyse, Transglucosidierung und Repolymerisation identifiziert ^[4,128]. Der Mechanismus der säurekatalysierten Hydrolyse beruht auf der Reaktion der glykosidischen Bindungen mit Protonen und Wassermolekülen (Abb. 2.7): Das Sauerstoffatom der anomeren Hydroxylgruppe beziehungsweise das Ringsauerstoffatom des Pyranoserings wird protoniert und die glykosidische Bindung unter Ausbildung eines Pyranosylkations gespalten. Nach Addition eines Wassermoleküls an das C-Atom an Position 1 wird das zuvor eingeführte Proton durch heterolytische Spaltung regeneriert und das zweite Stärkefragment freigesetzt. Zu Beginn der Dextrinierung ist die Hydrolyse aufgrund des anfangs hohen Feuchtigkeitsgehaltes in der Stärke die vorherrschende Reaktion. Im weiteren Prozessverlauf setzen Repolymerisationen von Glucose oder Oligosacchariden zu Makromolekülen sowie die Transglucosidierung ein, bei der eine Rekombination der aus der Hydrolyse entstandenen Fragmente unter Bildung verzweigter Strukturen stattfindet. Folglich nimmt mit fortschreitender Reaktionszeit und höheren Temperaturen die Zahl der Verzweigungen zu.

Auch die Bildung neuer in der nativen Stärke noch nicht vorhandener glykosidischer Bindungen wurde beobachtet [128-131].

Pyrodextrine können je nach Vorbehandlung der Stärke und der Intensität der Hitzebehandlung in drei Gruppen eingeteilt werden: Bei verhältnismäßig niedrigen Temperaturen (80-120 °C) und kurzen Zeiten (6-8 h) werden in Anwesenheit eines Säurekatalysators Weißdextrine hergestellt, bei denen Rekombination und Repolymerisation in nur geringem Maße auftreten. Sie weisen folglich nur einen geringen Verzweigungsgrad und eine begrenzte Wasserlöslichkeit auf. Erfolgt die Hitzebehandlung der Stärke unter Säurekatalyse hingegen über einen Zeitraum von 6-18 h bei Temperaturen von 150-220 °C, erhält man Gelbdextrine. Diese sind stärker abgebaut und verzweigt und durch eine Kaltwasserlöslichkeit bis zu 100 % gekennzeichnet. Wird der Röstprozess der Stärke ohne Säurezugabe bei Temperaturen über 200 °C für mehrere Stunden durchgeführt, findet eine irreversible Veränderung der polymeren Struktur unter Freisetzung niedermolekularer Substanzen wie Ameisensäure, Formaldehyd, Acetaldehyd, Aceton, Furan, Essigsäure und Furfural statt. Als Produkt entsteht hierbei der braun gefärbte wasserlösliche „Britischgummi“ [1,9,125,127,132-133].

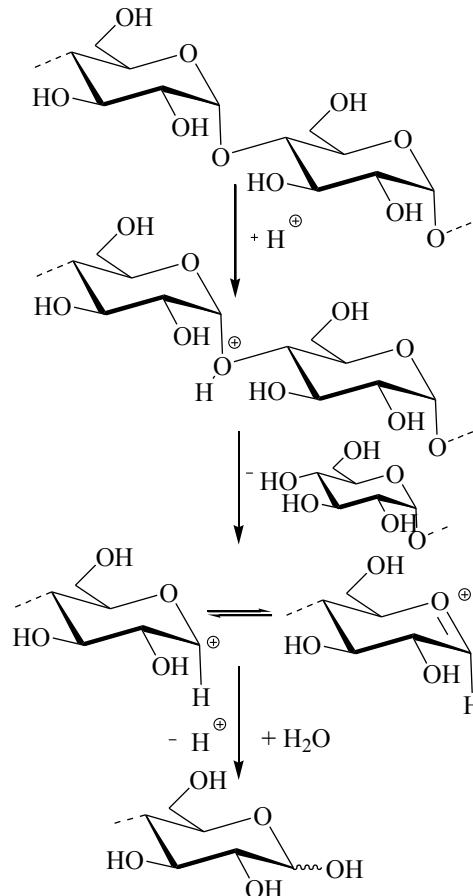


Abb. 2.7: Mechanismus der säurekatalysierten Stärkedepolymerisation, adaptiert von [9].

Die technisch bedeutendste und am längsten praktizierte Methode der Stärkedepolymerisation stellt der durch Säuren katalysierte Abbau dar. Im Gegensatz zum bereits beschriebenen thermischen säurekatalysierten Abbau erfolgt die Behandlung der Stärke hier nicht als trockenes Pulver, sondern in wässriger Suspension oder in gelatinisiertem Zustand bei pH-Werten <6 (siehe Abb. 2.7) ^[115,134]. Das Biopolymer kann auf diese Weise teilweise bis vollständig abgebaut werden. Bei der meist heterogen durchgeführten Depolymerisation wird die Stärke unter Erhalt ihrer granulären Struktur unterhalb ihrer Gelatinisierungstemperatur erhitzt und mit geringen Säuremengen versetzt, wobei in der Regel anorganische Säuren wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure zur Anwendung kommen. Der hydrolytische Angriff erfolgt zu Beginn in den zugänglichen amorphen Bereichen des Amylopektins um die Verzweigungsstellen herum. Vor allem die α -(1 \rightarrow 6)-glykosidischen Bindungen werden in dieser Phase gespalten. Die kristallinen unverzweigten Teilstücke des Amylopektins und Amylose sind aufgrund intra- und intermolekularer Wasserstoffbrücken weniger zugänglich und werden langsamer abgebaut, was zu Hydrolyseprodukten mit erhöhter Kristallinität führt. Wird die Stärke hingegen vor der Behandlung in Wasser gelatinisiert und die kristallinen Zonen der Granulenstruktur aufgebrochen, ist eine bevorzugte Spaltung der α -(1 \rightarrow 4)-Verknüpfungen zu beobachten. Die so erhaltenen Produkte weisen einen höheren Verzweigungsgrad auf ^[135-138]. Des Weiteren hängt der Abbaugrad der Stärken von Stärkequelle und Art der Säure ab und lässt sich durch Variation von Reaktionstemperatur, Säurekonzentration und Einwirkzeit beeinflussen. Neben Wasser können auch Alkohole als Lösemittel für die säurehydrolytische Depolymerisation eingesetzt werden ^[139-141].

Während Stärke im großtechnischen Maßstab überwiegend zu Glucose und Oligosacchariden abgebaut wird, nimmt die partielle Depolymerisation zu Stärkefragmenten bestimmter Polymerisationsgrade eine immer bedeutendere Stellung ein. Mit abnehmender Molmasse geht die Veränderung charakteristischer Eigenschaften wie Löslichkeit, Gelatinisierungsbereich, Viskosität und Komplexbildungsaffinität mit beispielsweise Iod einher ^[1,137-138,142]. In der Literatur sind die durch Säurebehandlung depolymerisierten Stärken jedoch meist nicht über ihre Molmasse und Molmassenverteilung, sondern über ihre Viskosität oder reduzierende Wirkung charakterisiert ^[143]. Es ist jedoch bekannt, dass durch Säurebehandlung mit 0,5 M Salzsäure bei 50 °C über einen Zeitraum von 4,5 h die zahlenmittlere Molmasse (\bar{M}_n) von verschiedenen Stärken, darunter auch Kartoffel- und Tapiokastärke, auf ca. 10.000g/mol reduziert werden kann ^[144-145]. Dementsprechend wird in der vorliegenden Dissertation auch der Einfluß der Hydrolysebedingungen auf die Molmassenverteilung und auf die präzise Einstellung des für die Dialyseapplikation

gewünschten Molmassenbereichs von 1.000-10.000 g/mol untersucht, was bisher nur unzureichend beschrieben ist.

2.3.3 Modifizierung der reduzierenden Endgruppe

Jedes Stärkemolekül verfügt über eine reduzierende Endgruppe und in Abhängigkeit von der Anzahl an Verzweigungsstellen eine bis mehrere nicht-reduzierende Endgruppen. Die reduzierende Endgruppe liegt im Gleichgewicht zwischen zyklischer Halbacetal- und offenkettiger Aldehydform vor und kann insbesondere bei Polysacchariden geringer Molmasse zu unerwünschten Nebenreaktionen, zum Polymerabbau sowie zu Verfärbungen während der chemischen Derivatisierung der Hydroxylgruppen führen ^[5,34,146]. Zur Vermeidung dieser Phänomene kann die reduzierende Endgruppe auf vielfältige Weise modifiziert werden (Abb. 2.8). Die Einführung von Alkylresten über die Glycosylierung kann nach den Heteroatomen des gebundenen Restes unterteilt werden, wobei die *O*-Glycoside und die *N*-Glycosylamine die bedeutendsten Vertreter darstellen. Synthesestrategien, die die Halbacetal-Struktur in ein *O*-Glycosid überführen, beinhalten die Umsetzung von Polysaccharidtriacetaten sowie die Aktivierung des anomeren Kohlenstoffs, was über die Generierung von Glycosylhalogeniden, Glycosyltrichloroacetimidaten oder Glycosylacetaten als aktivierte Zwischenstufen erfolgen kann ^[147-150]. Die zweite Art von Reaktionen der reduzierenden Endgruppe sind Redoxreaktionen an der offenkettigen Aldehydform. Bei der reduktiven Aminierung wird in Anwesenheit von Reduktionsmitteln wie Natriumcyanoborhydrid oder Wasserstoff die Carbonylgruppe in ein Amin überführt ^[151-153]. Als weitere Möglichkeit kann die Aldehydgruppe in Analogie zur Oxidation von Glucose zu Gluconsäure zu einer Carboxylgruppe umgesetzt werden ^[154]. Im folgenden Abschnitt wird auf die Reduktion der endständigen Aldehydgruppe zum Alkohol fokussiert, bei der über die ohnehin vorhandenen Hydroxylgruppen hinaus keine weiteren funktionellen Gruppen in die Stärke eingeführt werden. Für die Reduktion aliphatischer Aldehyde wird im industriellen Maßstab die kostengünstige Hydrierung mit Wasserstoff an metallischen Katalysatoren wie Nickel, Palladium oder Platin eingesetzt ^[155-157]. Weiterhin sind Reduktionen der endständigen Aldehydgruppe von Polysacchariden mit Natriumamalgam, Schwefelwasserstoff, Blausäure und Metallhydriden beschrieben ^[34,158-159]. Vor allem im Labormaßstab haben sich seit den 1950ern die Reduktionen mit Natriumborhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgesetzt, da sie unter milden Bedingungen ablaufen, zu hohen Ausbeuten führen und eine Variation des Lösemittels und der Reaktionsbedingungen zulassen ^[160]. Während die Aluminiumhydride fast alle Kohlenstoff-Heteroatom-Doppel-

/Dreifachbindungen reduzieren und daher vielfältig einsetzbar sind, ist ihre Anwendung in der Polysaccharidchemie durch ihre Instabilität und die heftige Zersetzung bei Kontakt mit Wasser limitiert. Natriumborhydrid reduziert hingegen selektiv Aldehyde, Ketone und Säurechloride, ist bei Raumtemperatur stabiler und in Wasser, Alkoholen und in gängigen Polysaccharidlösemitteln wie *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) einsetzbar ^[161-163]. Stabilität, Reaktivität und Selektivität sind hierbei durch Variation von Lösemittel und pH-Wert, aber auch über die Struktur des Borhydrides (Wahl verschiedener Gegenionen sowie Substitution einzelner H⁻ gegen Alkyl- oder andere organische Reste) einstellbar ^[164-168]. Die Reduktion mit Natriumborhydrid ist ebenfalls zur Eliminierung endständiger Aldehydfunktionen von Stärke verwendet worden ^[169]. Reduzierte Stärke zeigte im Unterschied zum unbehandelten Biopolymer keinen Abbau oder Verfärbung bei der Umsetzung zu Carboxymethylstärke im alkalischen Milieu auf und eignet sich folglich zur Herstellung von Stärkederivaten für klinische Anwendungen wie zum Beispiel als Blutplasmaexpander ^[34].

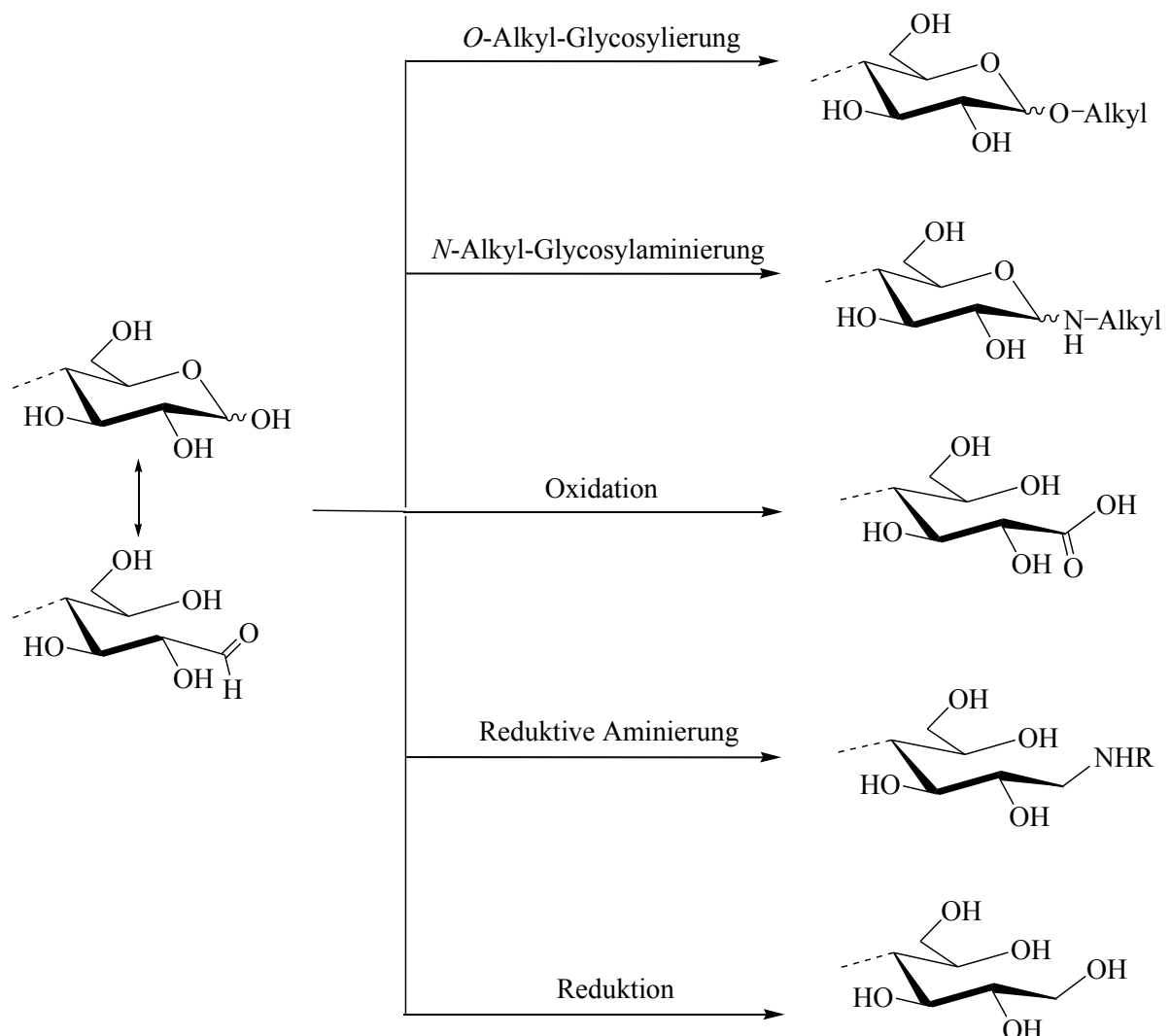


Abb. 2.8: Schema zu Modifizierungsmöglichkeiten der reduzierenden Endgruppe von Stärke.

2.3.4 Derivatisierung an den Hydroxylgruppen

2.3.4.1 Allgemeine Aspekte zur chemischen Modifizierung

Die drei Hydroxylgruppen der AGE sind die Reaktionszentren der Stärkemoleküle und gehen für primäre und sekundäre Alkohole typische Reaktionen ein. Aufgrund ihrer geringen sterischen Hinderung zeigt die primäre Hydroxylgruppe an Position 6 bei vielen Reaktionen gegenüber den beiden sekundären Hydroxylgruppen an Position 2 und 3 die höchste Reaktivität. In Abhängigkeit von der Reaktionsführung und vom Lösemittel kann auch die Hydroxylgruppe an Position 2 bevorzugt umgesetzt werden. Durch ihre Nachbarschaft zum anomeren Kohlenstoffatom weist sie eine gesteigerte Acidität und folglich Reaktivität gegenüber der Hydroxylgruppe an Position 3 auf. Als Maß für die chemische Umsetzung der Hydroxylgruppen wird die durchschnittliche Anzahl der Substituenten pro Wiederholungseinheit gemittelt über das gesamte Polymermolekül definiert (DS).

Im technischen Maßstab werden alle stärkebasierten Produkte in heterogener Reaktionsführung erhalten, da so die Kosten für Löse- oder Suspensionsmittel, Probleme beim Umgang mit viskosen Stärkelösungen und der umständlicheren Aufarbeitung entfallen. Zudem bleibt bei heterogenen Umsetzungen die für zahlreiche Applikationen erwünschte granuläre Struktur der Stärke weitestgehend erhalten ^[5]. Allerdings können im Falle heterogener Reaktionen in nativen Stärken meist nur die äußeren Bereiche der Stärkekörner modifiziert werden, was zu einer ungleichmäßigen Substituentenverteilung führt ^[1,170]. Reaktionen unter homogenen Bedingungen sind insbesondere dann von Vorteil, wenn komplexe oder empfindliche Substituenten eingeführt werden sollen. Durch das Aufbrechen der Stärkekörner und die Solvatisierung der Amylose- und Amylopektinmoleküle ist ein gleichmäßigerer Angriff der Reagenzien gewährleistet, wodurch eine präzise Einstellung des DS sowie eine gezielte Beeinflussung der Substituentenverteilung entlang der Polymerkette und der daraus resultierenden Eigenschaften ermöglicht wird ^[112]. So weisen wässrige Lösungen von selektiv an der Position 2 substituierter Stärke über einen längeren Zeitraum eine erhöhte Lager- und Hydrolysestabilität auf, weshalb sie für medizinische Applikationen prädestiniert sind ^[171].

Für die homogene Umsetzung von Stärke ist eine vollständige Auflösung des Biopolymers notwendig. Geeignete nicht-derivatisierende Lösemittel sind unter anderem DMAc/LiCl, *N,N'*-Dimethylformamid (DMF)/LiCl, Dimethylsulfoxid (DMSO), Ethylendiamin, Pyrrolidin, Pyridin ^[29,59,172-175]. Das am weitesten verbreitete Lösemittel stellt DMSO dar, welches gegen Säuren und Säureanhydride inert ist, keine Toxizität aufweist und erst bei höheren Temperaturen siedet. In Anwesenheit von Säurechloriden kann DMSO jedoch als Oxidationsmittel gegenüber dem Polysaccharid wirken ^[2,112,176]. Zu den derivatisierenden

Lösemitteln gehört zum Beispiel Ameisensäure, welche während der Auflösung Formylgruppen in die Stärke einführt [175,177]. In den letzten Jahren wurden neue nicht-derivatisierende und einfach recyclebare Stärkelösemittel in Form von geschmolzenem Imidazol und ionischer Flüssigkeiten in der Stärkechemie etabliert [178-182].

Typische und kommerziell bedeutende chemische Derivatisierungen sind die Veretherung und die Veresterung. Die Herstellung von Stärkeethern ist in zahlreichen Patentschriften dargelegt. Vor allem Carboxyalkylether, Hydroxyalkylether, Alkylether, Allylether sowie vernetzte Ether spielen eine wichtige Rolle [183-186]. In der Industrie werden für die Stärkeveretherung hauptsächlich die Williamson-Synthese mit Halogenalkanen, die Michael-Addition aktivierter Olefine, die Addition von Epoxiden sowie die Reaktion mit Epichlorhydrin verwendet [2,9,14,170,187].

Auf die für die vorliegende Arbeit besonders relevante Veresterung von Stärke mit Carbonsäuren und Kohlensäurederivaten sowie die Einführung anionischer phosphor- und schwefelhaltiger Substituenten wird in den folgenden Kapiteln eingegangen.

2.3.4.2 Stärkeester von Carbonsäuren

Zur Veresterung von Polysacchariden steht eine breite Palette an Acylierungsreagenzien zur Verfügung (Auswahl in Abb. 2.9). Unter den Stärkeestern organischer Carbonsäuren haben die Acetate die größte Bedeutung erlangt, unter anderem als Klebstoffe, Beschichtungen, Pharmazeutika, biologisch abbaubare Werkstoffe und Verdickungsmittel in Lebensmitteln [58,188].

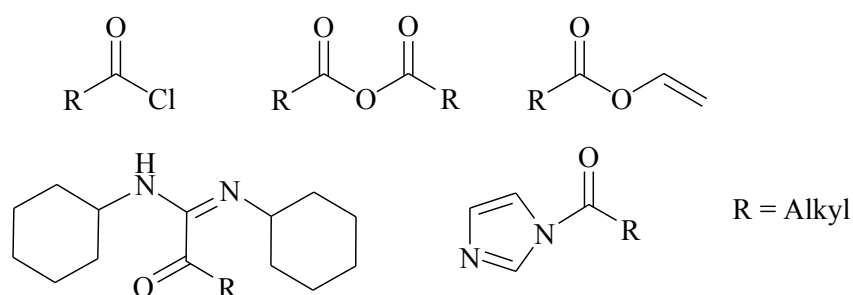


Abb. 2.9: Auswahl an Reagenzien zur Veresterung von Polysacchariden.

Heterogene Veresterungsverfahren von Stärke, wie sie in der Industrie angewendet werden, beinhalten die Umsetzung von Stärke mit Anhydriden und Chloriden aliphatischer Carbonsäuren mit zwei bis vier C-Atomen im wässrigen Medium unter basischen Bedingungen. Alternativ können auch Vinylacrylate als Reagenz verwendet werden. Die hierbei als Nebenprodukt entstehenden Aldehyde können im Anschluss als Vernetzungsmittel

dienen ^[189]. Langkettige Substituenten, zum Beispiel bei der Veresterung mit Fettsäuren, werden ausschließlich durch die Reaktion mit den reaktiveren Säurechloriden in das Polymerrückgrad eingeführt ^[4,112,170,190-191]. Als basische Aktivierungsreagenzien werden Natriumhydroxid oder organische Basen wie Pyridin und Triethylamin verwendet, welche zu einer Vergrößerung des O-H-Bindungsabstandes der Hydroxylgruppen der AGE und folglich einer Erhöhung der Nucleophilie des Sauerstoffs führen (Stärke-Alkali-Komplex). Da ein Teil der Säureanhydride beziehungsweise -chloride in Wasser hydrolysiert, kann über diese Methode lediglich ein DS-Wert von bis zu 0,3 erreicht werden ^[192]. Für eine vollständige Acetylierung kann Stärke mit einem Überschuss an Essigsäureanhydrid in einer höher konzentrierten wässrigen NaOH-Lösung umgesetzt oder durch Lösen und Ausfällen aus DMSO oder Aufquellung in Wasser vorbehandelt werden. Auch durch heterogene Veresterung in organischen Suspensionsmitteln können höhere DS-Werte erreicht werden als im wässrigen Medium. Insbesondere Pyridin wird häufig als Suspensionsmittel verwendet, da es zusätzlich zur Reaktivitätssteigerung zur Unterdrückung des säurehydrolytischen Stärkeabbaus als Protonenfänger fungiert und durch Bildung eines reaktiven Acylpyridinium-Ions als Katalysator für die Veresterung wirkt ^[193-197]. Die Stärkeacylierung kann auch säurekatalysiert ablaufen. Die Verwendung von Schwefelsäure als Katalysator bei erhöhten Temperaturen ist bekannt, jedoch mit einem starken Abbau der Polymerkette einhergehend ^[198]. In den letzten Jahren wurde ein lösemittelfreies Verfahren für die Stärkeacylierung unter Aktivierung der Carbonylgruppe mittels katalytischen Mengen an Iod etabliert ^[4,199]. Die unter heterogenen Bedingungen erhaltenen Produkte weisen eine statistische Verteilung der Substitution entlang der AGE sowie eine ungleichmäßige Substitution entlang der Polymerkette auf.

Im Gegensatz dazu erfordert die Synthese von regioselektiv veresterten Stärken homogene Reaktionsbedingungen. Homogene Veresterungen von Stärke erfolgen ähnlich wie die Heterogenen meist mit Säureanhydriden oder -chloriden im basischen Medium. Unter anderem kann die Reaktion mit Säureanhydriden in einem Überschuss an Pyridin durchgeführt werden ^[200]. Alternativ ist der Einsatz von DMF, DMAc und DMSO als Lösemittel in Anwesenheit von Basen für die homogene Acylierung bekannt. Effizienz und Regioselektivität der Reaktion hängen maßgeblich von Lösemittel und Base ab ^[201-203]. Beispielsweise können bei der Acetylierung von Stärke mit Essigsäureanhydrid und Triethylamin in DMSO lediglich DS-Werte bis 0,15 erreicht werden ^[204].

Die konventionelle Herangehensweise zur selektiven Funktionalisierung von Stärke ist die Verwendung von Schutzgruppen, beispielsweise *tert*-Hexyldimethylsilylgruppen, die selektiv

an Position 6 der AGE eingeführt werden können und auf diesem Weg die Acylierung der Positionen 2 und 3 ermöglichen ^[205]. Aufgrund der meist unvollständigen Abspaltung der Schutzgruppen sowie der aufwändigen mehrstufigen Synthese ist diese Methode nachteilig ^[206]. Eine 2-*O*-selektive Substitution ist hingegen über die Umesterung mit Vinylcarbonsäuren in DMSO in Gegenwart von Enzymen oder Natriumsalzen als Katalysatoren realisierbar ^[207-208]. Da als Nebenprodukte schwer entfernbare toxische Aldehyde entstehen und auch die quantitative Entfernung der Enzyme aufwändig ist, sind die Produkte für die pharmazeutische Industrie ungeeignet. Die Strategie der Veresterung von *in situ* Aktivestern bietet erhebliche Vorteile, da sie durch ihre erhöhte Reaktivität eine effiziente Veresterung gewährleisten, bei der auch unmodifizierte Carbonsäuren eingesetzt werden können, die als Säurechloride oder -anhydride kommerziell nicht zur Verfügung stehen. Geeignete Aktivierungsreagenzien für Carbonsäuren sind unter anderem Carbodiimide wie Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und Imidazolderivate. Acylierungen mit Carbonsäureimidazoliden sind als milde und sehr effiziente Veresterungen bereits seit den 1960er Jahren bekannt und ihre Umsetzung mit verschiedenen Polysacchariden ist in der Literatur zahlreich beschrieben worden ^[112,195,209-210]. Als Aktivierungsreagenz der Säure dient meist *N,N'*-Carbonyldiimidazol (CDI), welches die Einführung einer breiten Palette an Carbonsäuren in Stärke in polaren aprotischen Lösemitteln wie DMSO unter schonenden Bedingungen als einstufigen Prozess ermöglicht. Zur Bildung des Aktivesters aus Säurechloriden und -anhydriden kann anstelle des CDI auch das preiswertere und leicht recyclebare Imidazol eingesetzt werden ^[171,203]. Die erhaltenen Stärkeester sind durch eine hohe Reinheit, Hydrolysestabilität und in Abhängigkeit von Substituent und DS-Wert durch Wasserlöslichkeit gekennzeichnet. Darüber hinaus wurde bei dieser Reaktionsführung eine bevorzugte Umsetzung der Position 2 der AGE beobachtet, die NMR-spektroskopischen Untersuchungen zufolge mit der Lösungsstruktur der Stärke in DMSO und mit durch Lösemittelmoleküle stabilisierten Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen an den Positionen 2 und 3 der AGE begründet wurde ^[9,173-174,211-213]. In aktuellen Studien wurde ein homogenes, umweltfreundliches und effizientes Veresterungsverfahren mit Fettsäureimidazoliden unter Verwendung von geschmolzenem Imidazol entwickelt, wobei das geschmolzene Imidazol als Lösemittel, Reagenz zur Bildung des Carbonsäureimidazolids und als Protonenfänger fungiert ^[214-215]. Die Forschung bezieht sich auf die Eignung der Produkte als Thermoplaste, also Produkte mit hohem DS. Daher wurde das Funktionalisierungsmuster dieser Produkte naturgemäß nicht im Detail untersucht. In der vorliegenden Dissertation wurde zur Herstellung von Stärkealkylestern die Konversion mit Carbonsäureimidazoliden in verschiedenen Lösemitteln gewählt.

2.3.4.3 Stärkeester von Kohlensäurederivaten

Polysaccharidcarbonate sind für eine Reihe von Anwendungen wie zur Enzymimmobilisierung, zur Isolierung von Antikörpern oder als Antibiotika- sowie als Drugcarrier geeignet ^[216-221]. In den letzten Jahren gewannen Polysaccharidcarbonate als reaktive Intermediate zur Einführung von Substituenten durch Umsetzung mit Nucleophilen wie Aminien, Alkoholen oder Thiolen in das Polymerrückgrad zunehmend an Bedeutung. Vor allem die Reaktion mit aliphatischen und aromatischen Aminien erschloss eine Vielzahl neuer unkonventioneller Cellulosecarbamate ^[222-224].

Kohlensäurederivate von Polysacchariden können mit zahlreichen Reagenzien dargestellt werden (Abb. 2.10): Eine klassische Methode besteht in der Umsetzung der Hydroxylgruppen der AGE mit Phosgen. Hierzu kann die Phosgenaktivierung des Polymers zum entsprechenden Kohlensäureesterchlorid mit nachfolgender Umsetzung mit einem niedermolekularen Alkohol gewählt werden. Alternativ ist die Reaktion von Alkoholen mit Phosgen zu niedermolekularen Kohlensäureesterchloriden möglich, welche danach mit Polysacchariden umgesetzt werden ^[225-227]. Nachteile dieser Reaktion sind die Toxizität von Phosgen und die Synthese über zwei Stufen. Darüber hinaus eignen sich Kohlensäureesterchloride als Reagenzien. Sie sind in einer Vielzahl kommerziell erhältlich und führen sowohl in heterogener als auch homogener Reaktionsführung in Anwesenheit einer Base zu den entsprechenden Polysaccharidcarbonaten. Eine vollständige Substitution der Hydroxylgruppen der AGE konnte in ionischen Flüssigkeiten wie 1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid (BMIMCl) erreicht werden ^[228]. In weiteren typischen Polysaccharidlösemitteln wie DMF oder DMAc sind aufgrund von Nebenreaktionen der Chlorkohlensäureester nur Produkte mit mittleren DS-Werten zugänglich ^[224]. Dagegen sind Kohlensäureesterfluoride gegenüber vielen Lösemitteln stabiler als die korrespondierenden Chloride und haben sich daher als effizientere Reagenzien erwiesen. Bis auf wenige Ausnahmen sind sie jedoch nicht kommerziell erhältlich und müssen erst über zusätzliche Syntheseschritte wie zum Beispiel Halogenaustausch hergestellt werden ^[227,229]. Neben den Halogenkohlensäureestern wurden auch Kohlensäureesterimidazole als geeignete Reagenzien etabliert, welche durch Reaktion von CDI mit einer Vielzahl an Alkoholen oder von Imidazol mit Kohlensäureesterchloriden gewonnen werden können ^[230]. Generell zeichnen sich Kohlensäureesterimidazole durch eine bessere Handhabbarkeit und eine geringere Toxizität als die Kohlensäureesterhalogenide aus. Insbesondere die homogene Synthese von Cellulose- und Dextranarbonaten verschiedener DS-Werte wurde mit Hilfe der genannten Reagenzien detailliert untersucht ^[224,227-228,231]. Die Reaktivität der

Kohlensäureesterhalogenide und -imidazolide sowie die als Nebenreaktion auftretende Ausbildung inter- (Vernetzung) und intramolekularer (zyklische Struktur) Carbonatgruppen hängen maßgeblich von den induktiven und mesomeren Effekten des Substituenten, der Nucleophilie der Hydroxylgruppen der Polysaccharide sowie der eingesetzten Base ab. Beispielsweise führte bei der Umsetzung von Dextran mit Chlorkohlensäureethylester die Verwendung von Triethylamin als Base hauptsächlich zu zyklischen und vernetzten Dextrancarbonaten, wohingegen mit *N,N*-Dimethylanilin oder Pyridin die Einführung von fast ausschließlich azyklischen Carbonatstrukturen gelang ^[232]. Selbst regioselektiv modifizierte Polysaccharidcarbonate konnten über diese Reaktionswege durch Variation von Lösemittel, Reaktionszeit und Temperatur hergestellt werden. Im Fall von Cellulose wurde bei der Umsetzung mit Chlorkohlensäurephenylester eine 6-*O*-Selektivität beobachtet, während sich bei der Synthese von Dextranalkylcarbonaten die Position 2 am reaktivsten zeigte ^[224,227].

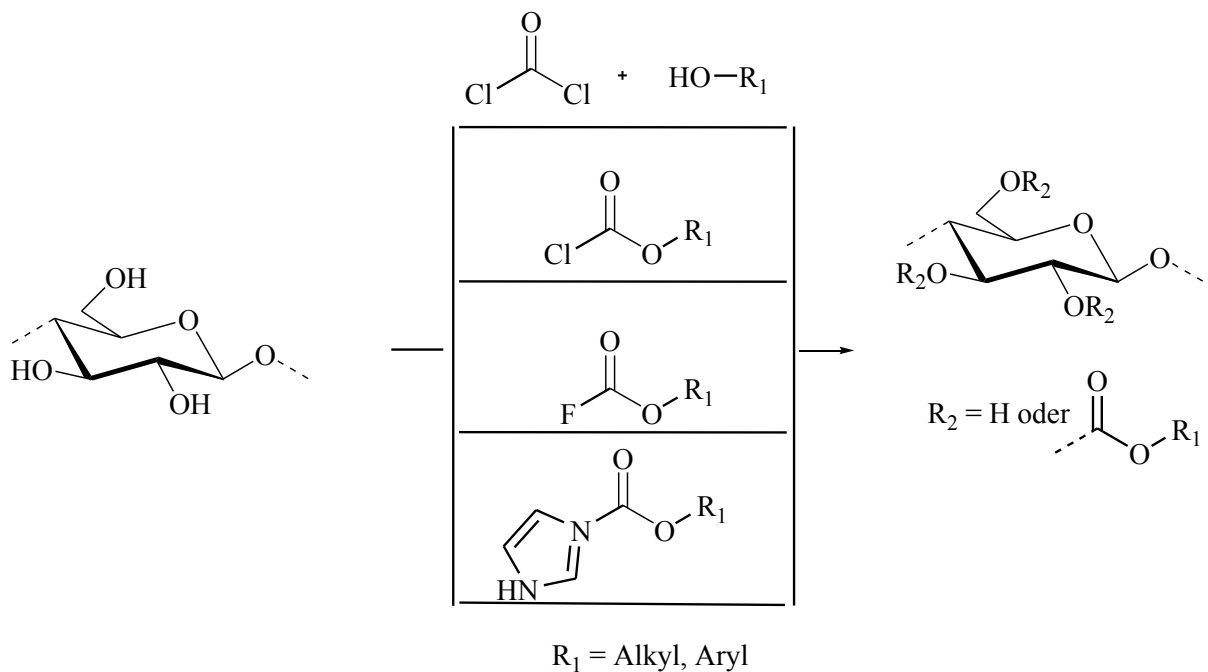


Abb. 2.10: Schema zu Darstellungsmöglichkeiten von Polysaccharidcarbonaten am Beispiel Cellulose.

Über die Herstellung von Stärkecarbonaten ist hingegen wenig publiziert worden. In älteren Patenten wurde die Synthese von intermolekular verknüpften Stärkekohlenstoffdiestern unter Verwendung von Ethylencarbonat als Reagenz sowie die Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureestern beansprucht ^[233-234]. In beiden Fällen wurden die erhaltenen Produkte jedoch nicht hinreichend charakterisiert. In aktuelleren Studien konnten durch Umsetzung von Cyclodextrin, einem ebenfalls aus α -1-4-verknüpften D-Glucose-Einheiten bestehenden

zyklischen Oligosaccharid, mit Dialkylcarbonat Cyclodextrinalkylcarbonate mit verbesserter Löslichkeit erhalten werden, die in der Pharmazie und Katalyse Anwendung finden ^[235-236]. Im Rahmen von Studien zur Synthese von Polysaccharidphenylcarbonaten durch Umsetzung der Polysaccharide mit Chlorkohlensäurephenylester wurde exemplarisch auch Stärkephenylcarbonat hergestellt. Die Untersuchungen zeigten, dass der DS-Wert der Phenylcarbonate unter vergleichbaren Reaktionsbedingungen in der Reihenfolge Pullulan > Dextran > Cellulose > Stärke abnimmt ^[224,237]. Der Fokus lag aber auch hier auf der Modifizierung von Cellulose. Im Zuge der vorliegenden Dissertation soll eine detaillierte Studie zur Synthese von Stärkealkyl- und phenylcarbonaten sowie deren Aminolyse zu Stärkecarbamaten durchgeführt werden. Der Schwerpunkt liegt dabei auf dem Einfluss von Reagenz, Base, Lösemittel und Stärketyp auf die Struktur der jeweiligen Produkte ^[238].

2.3.4.4 Wasserlösliche anionische Stärkederivate

Eine Strategie zum Erhalt wasserlöslicher Polysaccharidderivate ist die Einführung ionischer Gruppen in das Polymerrückgrad. Die so gewonnenen Polyelektrolyte enthalten kovalent gebundene Substituenten, die Kationen oder Anionen bilden, und die niedermolekularen Gegenionen.

Stärkebasierte Polyanionen können vielfältige Strukturen aufweisen (Abb. 2.11). Bedeutende Vertreter sind Carboxylgruppen-haltige Substanzen wie Carboxyalkylstärken, Stärkesuccinate, Stärkemaleate, Stärkephthalate oder oxidierte Stärke ^[239-242]. Auch durch Veresterung mit anorganischen Säuren ist eine Vielfalt an anionischen Stärkederivaten zugänglich. Im Folgenden sind für die vorliegende Arbeit besonders interessante Strategien der Einführung von phosphor- und schwefelhaltigen anionischen Gruppen in Stärke aufgeführt.

Phosphorylierte Polysaccharide können in Phosphate, Phosphite und Phosphonate eingeteilt werden, wobei Cellulose- und Stärkephosphate die am weitesten verbreiteten Produkte darstellen. Cellulosephosphate werden vor allem als Flammschutzmittel in Textilien, Kationenaustauschmaterial in der chemischen Industrie oder aufgrund ihrer Calciumaffinität in der Medizin zur Knochenregeneration appliziert. Stärkephosphate haben hingegen vorwiegend als Verdickungsmittel, Trägerstoffe und Stabilisatoren in der Nahrungsmittelindustrie Bedeutung erlangt ^[243-246]. In der Industrie wird zur Herstellung von Stärkephosphaten auf trockenes Erhitzen von Stärke mit phosphorhaltigen Reagenzien wie Phosphorsäure, Phosphatsalzen oder Phosphortrichlorid in Anwesenheit von Basen zurückgegriffen. Einfache Phosphatsalze oder Tripolyphosphat als Reagenzien führen hierbei

zu Monophosphonaten, wohingegen durch den Einsatz von Phosphoroxychlorid oder Natriumtrimetaphosphat vernetzte Distärkephosphate produziert werden ^[2].

Die Synthese von Stärkephosphiten und -phosphonaten ist in der Literatur kaum diskutiert worden. Unter anderem wurde die Einführung von Phosphonatgruppen in Stärke über Veretherungen mit Phosphonatgruppen enthaltenden Alkoholen für Applikationen in der Papierherstellung in Patenten beschrieben ^[247-250]. An Cellulose wurde hingegen die direkte Veresterung mit stickstoffhaltigen Phosphonsäurederivaten erprobt, wodurch Cellulosephosphonate mit erhöhter Flammenschutzwirkung gewonnen wurden ^[251-252]. In den meisten Fällen führt die Phosphorylierung von Polysacchariden zu Produkten mit geringem DS-Wert und ungleichmäßiger Substituentenverteilung. Darüber hinaus ist sie mit einem Polymerabbau aufgrund drastischer Reaktionsbedingungen verbunden.

In jüngster Zeit wurde das zyklische *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (T3P[®]) in der Cellulosechemie zur Herstellung neuer Cellulosephosphonate eingesetzt. Die Studien zeigten, dass sich T3P[®] sowohl als Veresterungsreagenz als auch als Aktivierungsreagenz für Carbonsäuren eignet, wodurch Alkylphosphonsäureester, Alkylester und Mischester der Cellulose zugänglich sind ^[253]. In Abhängigkeit von den Reaktionsbedingungen konnten so Cellulosephosphonate mit verschiedenen DS-Werten erhalten werden. Bereits ab einem Phosphorgehalt von 5,8 % sind sie wasserlöslich ^[254]. In der Stärkechemie wurden die Einsatzmöglichkeiten von T3P[®] bislang nicht studiert, bieten aber das Potenzial zur Erschließung neuer wasserlöslicher Stärkephosphonsäureester.

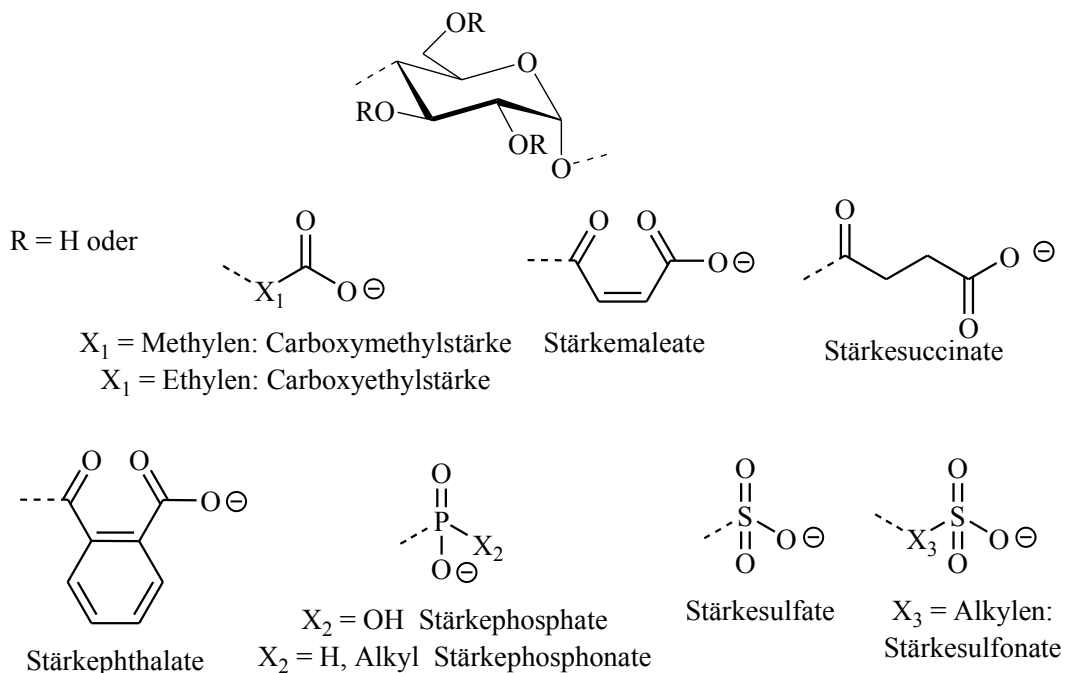


Abb. 2.11: Beispiele für stärkebasierte Polyanionen.

Bei den schwefelhaltigen anionischen Stärkederivaten haben die Stärkesulfate aufgrund ihrer bioaktiven Wirkung die größte Bedeutung erlangt. Sie sind für eine Vielzahl von Anwendungen im medizinischen Bereich geeignet, unter anderem als anti-HIV-Mittel oder als gerinnungshemmende Substanzen ^[255-257]. Zur Sulfatierung von Stärke wird auf die Umsetzung mit konzentrierter Schwefelsäure, Chlorsulfonsäure, Sulfurylchlorid oder Schwefeltrioxid unter Bildung des Schwefelsäurehalbesters zurückgegriffen ^[258-261]. Um einen säurehydrolytischen Polymerabbau während der Sulfatierung zu vermeiden, werden die Reagenzien als Komplexe mit Pyridin und Triethylamin oder polar aprotischen Lösemitteln wie DMSO eingesetzt ^[262-264]. Als milderes Sulfatierungsreagenz wurde in den letzten Jahren ein trisulfoniertes Amin, erhalten aus NaNO_3 und NaHSO_3 , entwickelt ^[259].

Eine weitere bedeutende Substanzklasse stellen die Sulfoalkylpolysaccharide dar, welche durch Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln, Ungiftigkeit und Stabilität gekennzeichnet sind ^[265]. Sulfoethylcellulose wird zum Beispiel als Membrankomponente, Kationenaustauscher, Verkapselungsmaterial für Biokatalysatoren, Superabsorber und zur Oberflächenmodifizierung von Papier verwendet ^[266-269]. Zusammen mit Sulfoethylstärke wurde sie außerdem bezüglich ihrer Eignung als Dispersionsagenzien in Mineralbindemitteln und als allergen-entaktivierende Mittel erforscht ^[269-271]. Das volle Applikationspotential von Sulfoethylstärke selbst ist darüber hinaus bei weitem nicht ausgeschöpft.

Die Herstellung von Sulfoethylpolysacchariden kann durch Substitutionsreaktion von Polysacchariden mit 2-Bromethansulfonat oder 2-Chlorethansulfonat in Gegenwart einer Base erfolgen ^[272-275]. Als Reaktionsmedium können für homogene Umsetzungen organische aprotische Lösemittel wie DMSO oder für heterogene Prozesse Alkohole verwendet werden. In letzterem Fall ist eine Aktivierung der Hydroxylgruppen des Polymers mit Natriumhydroxid nötig ^[265]. Alternativ hat sich die Sulfoethylierung durch eine Michael-analoge Reaktion mit Natriumvinylsulfonat in Gegenwart von Natriumhydroxid in Isopropanol/Wasser durchgesetzt ^[146,276-277]. Diese Methode ist der Reaktion mit Halogenalkansulfonaten vorzuziehen: Bei vergleichbaren Bedingungen führt sie zu höheren Ausbeuten und DS-Werten und ist aufgrund geringerer Reagenzkosten attraktiver für die Durchführung im industriellen Maßstab. Durch Optimierung von Lösemittel, Reaktionstemperatur und Zeit waren Sulfoethylcellulosen mit DS-Werten bis zu 0,60 zugänglich, wobei NMR-spektroskopischen Studien zufolge hauptsächlich die primären Hydroxylgruppen der Cellulose substituiert werden ^[265].

Auch die Synthese von Sulfoethylstärke ist auf diesem Weg möglich. Ausgehend von Wachsmaisstärke und amylosereicher Maisstärke konnten wasserlösliche Produkte mit DS-Werten bis zu 0,56 erreicht werden ^[270,278-280]. Ausführliche Studien über den Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Struktur der Produkte sowie die Verteilung der Substituenten innerhalb der AGE der Stärke wurden bislang nicht durchgeführt und stellen am Beispiel der Sulfoethylierung von Stärke geringer Molmasse einen Schwerpunkt der vorliegenden Dissertation dar.

3 Spezieller Teil

3.1 Stärken mit eingestellter Molmasse

3.1.1 Partielle Depolymerisation von Stärke

Für die Dialyseanwendung spielen Stärke und Stärkederivate mit einem vergleichsweise geringen durchschnittlichen Polymerisationsgrad (DP) eine maßgebliche Rolle. Die Einstellung der zahlenmittleren Molmasse der Stärken (\bar{M}_n) auf einen Bereich < 10.000 g/mol und einer engen Molmassenverteilung (Dispersitätsindex, $\bar{D} = 1,0-3,5$) wurde mittels säurekatalysierter Hydrolyse unter Verwendung von Salzsäure (HCl) und Phosphorsäure (H_3PO_4) studiert (Abb. 3.1).

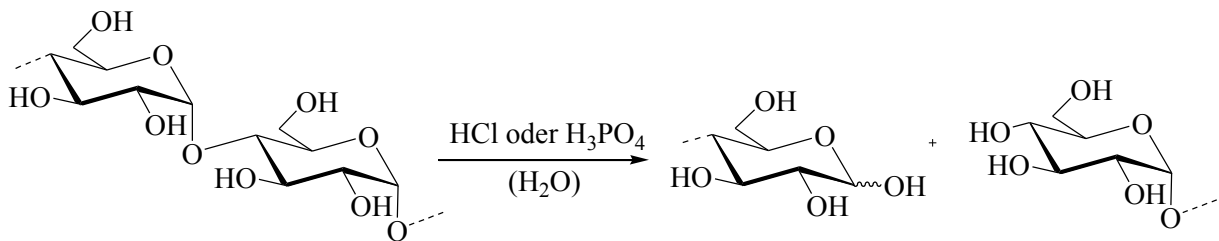


Abb. 3.1.: Reaktionsschema zum säurehydrolytischen Stärkeabbau.

Für den Abbau von Kartoffel- (**ST01**) und Wachsmaisstärke (**ST03**) wurde zunächst Salzsäure als Katalysator verwendet. In Tab. 3.1 sind die Ausbeuten, Molmassen und Molmassenverteilungen der Hydrolyseprodukte in Abhängigkeit der Reaktionsbedingungen zusammengefasst. Die Stärke wurde vor der Zugabe der Säure in Wasser bei $80\text{ }^\circ\text{C}$ gelatinisiert, um die Zugänglichkeit der glykosidischen Bindungen zu erhöhen. Die Isolierung der Hydrolyseprodukte erfolgte durch Neutralisation des Gemisches mit Natriumhydroxid oder Calciumhydroxid und Zentrifugieren des wasserunlöslichen Anteils ($\sim 1\%$). Die Fraktionierung erfolgte durch Fällung in einem Alkohol und anschließender Einengung und Gefriertrocknung des Filtrats. Im Folgenden werden die Ausbeuten, Molmassen sowie Molmassenverteilungen der einzelnen Produktfraktionen (Abb. 3.2) exemplarisch für das Hydrolysat **ST17** diskutiert. Der Anteil der wasserunlöslichen Fraktion (schwarz) beträgt nur 1% und hat eine \bar{M}_n von 5.730 g/mol. Das Molekulargewicht der wasserlöslichen durch Fällung isolierten Fraktion (rot) liegt mit einer \bar{M}_n von 2.746 g/mol im angestrebten Molmassenbereich, weist mit einem \bar{D} von $1,8$ eine enge Molmassenverteilung auf und wurde in einer Ausbeute von 46% erhalten. Der nicht gewünschte Oligomeranteil (grün,

$\bar{M}_n = 1.000 \text{ g/mol}$, GPC der Probe nach Gefriertrocknung des Filtrats der Fällung) verbleibt im Lösemittelgemisch.

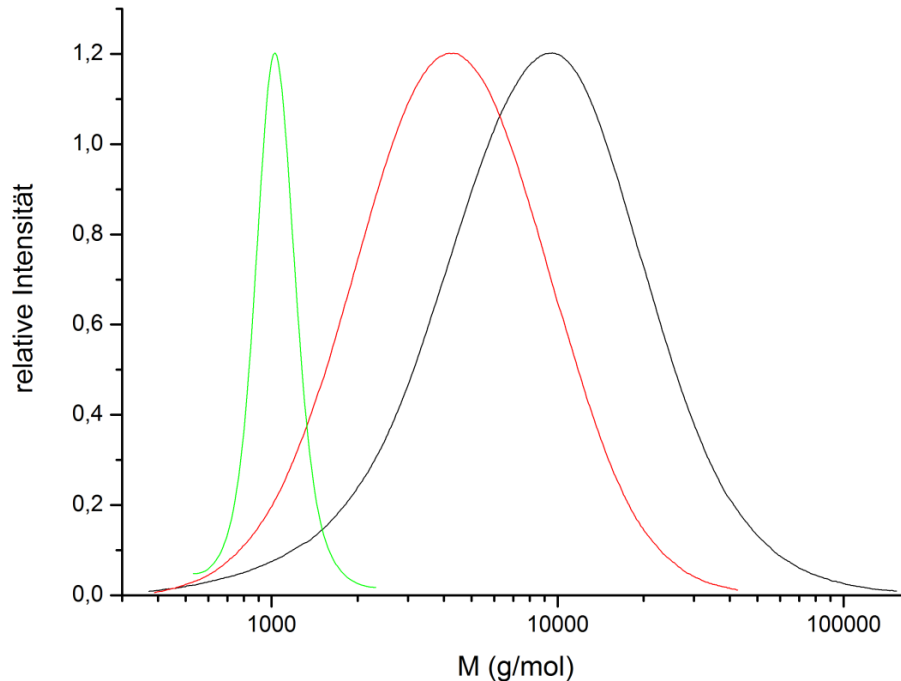


Abb. 3.2: Molmassenverteilungen der Produktfraktionen des säurehydrolytischen Abbaus von Kartoffelstärke (**ST17**, wasserunlösliche Fraktion: schwarz, wasserlösliche durch Fällung in Methanol gewonnene Fraktion: rot, gefriergetrocknete Restmenge: grün).

Die folgende Diskussion der Ergebnisse des Abbaus von nativer Kartoffelstärke **ST01** (Tab. 3.1) bezieht sich auf die wasserlösliche durch Fällung isolierte Produktfraktion der Proben. Bei einer Reaktionszeit von 5 h, einer Temperatur von 60 °C und einer Säurekonzentration von 0,25 mol/L wurde ein Hydrolyseprodukt mit \bar{M}_n von 14.316 g/mol (**ST11**) erhalten. Eine Erhöhung der Hydrolysezeit auf 16 h ergab eine Verringerung von \bar{M}_n auf 10.075 g/mol (**ST12**). \bar{D} betrug in beiden Fällen allerdings 11,6, die Produkte konnten folglich nur mit breiten Molmassenverteilungen gewonnen werden. Bei gleicher Säurekonzentration (0,25 mol/L) und Zeit (5 h) erhielt man durch Temperaturerhöhung auf 80 °C und auf 90 °C Produkte mit kleinen \bar{M}_n von 2.746 g/mol (**ST17**) und 1.224 g/mol (**ST18**). Vor allem das bei 80 °C hergestellte Hydrolysat war aufgrund der erreichten Molmasse von besonderem Interesse. Die Einflüsse verschiedener Reaktionszeiten bei einer Temperatur von 80 °C wurden untersucht. Auf diese Weise ließen sich durch Zeiten von 2, 3, 4,5 und 5 h \bar{M}_n -Werte von 12.415 g/mol, 7.398 g/mol, 5.698 g/mol und 2.746 g/mol (**ST13-17**) einstellen, was den

angestrebten Molmassenbereich sehr gut abdeckte. Die Erhöhung der Säurekonzentrationen (5 h, 60 °C) führte hingegen zu Produkten mit entweder zu breiter Molmassenverteilung (**ST19**, 0,50 mol/L HCl, $\bar{D} = 6,4$) oder sehr geringer Molmasse (**ST20**, 1,00 mol/L HCl, $\bar{M}_n = 2.050$ g/mol). Die optimale Säurekonzentration ist daher 0,25 mol/L. Die Produktausbeuten betragen bis zu über 90 % (**ST13**, **ST14**), jedoch enthielten die Proben trotz mehrmaligen Waschens laut Elementaranalyse noch geringe Mengen NaCl. Salzfremde Produkte konnten erhalten werden, indem die Neutralisation mit Ca(OH)_2 und die Fällung der wasserlöslichen Fraktion in Methanol erfolgte (**ST15-17**). Die Optimierung führte gleichzeitig zu geringeren Ausbeuten von 40-60 %, die im Hinblick auf den Erhalt reiner Produkte als ausreichend befunden wurden.

Es wurden amylose- und amylopektinreiche Stärken in die Studien einbezogen. Der Abbau von amylopektinreicher Wachsmaisstärke (**ST03**, Amylose < 1 %) erfolgte analog zur Hydrolyse von Kartoffelstärke in 0,25 M HCl bei 80 °C und führte bei einer Reaktionszeit von 4,5 h zu einer \bar{M}_n von 5.516 g/mol (**ST21**) und bei 5 h zu einer \bar{M}_n von 2.790 g/mol (**ST22**), was mit den Ergebnissen des Abbaus von Kartoffelstärke korreliert. Ein geringerer Unterschied der \bar{M}_w (**ST17**: 4.858 g/mol, **ST22**: 3.922 g/mol) zeigt, dass Wachsmaisstärke unter gleichen Bedingungen stärker depolymerisiert wird als Kartoffelstärke. Dies ist zum einen auf die kleinere Molmasse des Ausgangsmaterials und zum anderen auf den höheren Gehalt an Amylopektin und damit an für die Säure besser zugänglichen amorphen Regionen zurückzuführen ^[137,144-145,281]. Die Hydrolyse der amyloserreichen Maisstärke **ST04** und Markerbensenstärke **ST05** (beide >70 % Amylose) in HCl verlief unter gleichen Bedingungen heterogen, da eine Gelatinisierung dieser Stärken in Wasser nicht möglich war. Es konnten wasserlösliche Hydrolyseprodukte in geringen Ausbeuten von 10-16 % erhalten werden. Stärke ist mit HCl folglich nur dann zu Hydrolysaten geeigneter Molmasse in guten Ausbeuten depolymerisierbar, wenn vorher eine Gelatinisierung in Wasser erfolgen kann.

Tab. 3.1: Bedingungen des säurehydrolytischen Abbaus von Stärke in HCl und Molmassen und Molmassenverteilung der Produkte.

Produkt Nr.	Bedingungen						Molmassenverteilung ^{a)}			
	Ausgangsstärke				Konzentration HCl (mol/L)	Temperatur (°C)	Zeit (h)	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	\bar{D}
	Nr.	Quelle/ Bezeichnung	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)						
ST11	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	60	5	14.316	166.250	11,6
ST12	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	60	16	10.075	117.300	11,6
ST13	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	80	1	20.140	238.610	11,9
ST14	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	80	2	12.415	82.038	6,6
ST15	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	80	3	7.398	16.992	2,3
ST16	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	80	4,5	5.698	10.972	1,9
ST17	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	80	5	2.746	4.858	1,8
ST18	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,25	90	5	1.224	2.025	1,7
ST19	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	0,50	60	5	5.818	37.408	6,4
ST20	ST01	Kartoffel	230.050	1.361.100	1,00	60	5	2.050	5.008	2,4
ST21	ST03	Wachsmais	83.579	352.840	0,25	80	4,5	5.516	9.870	1,8
ST22	ST03	Wachsmais	83.579	352.840	0,25	80	5	2.790	3.922	1,4
ST23	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	0,25	80	5	2.160	4.000	1,9
ST24	ST05	Markerbse	55.772	968.070	0,25	80	5	2.610	7.199	2,8

^{a)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse, \bar{D} : Dispersitätsindex

Der Abbau amylosereicher Stärken wurde in Analogie zur homogenen Hydrolyse von Cellulose mit konzentrierter Phosphorsäure untersucht ^[150,282-283]. Aufgrund der geringeren Säurestärke war eine weniger starke Depolymerisation unter milderer Bedingungen zu erwarten ^[145]. Es wurde bereits mittels NMR-Spektroskopie belegt, dass sich während dieser Art des Abbaus keine Phosphorsäurehalbesten der Polysaccharide bilden ^[284]. Die Depolymerisation von amylosereicher Maisstärke **ST04** (Tab. 3.2) wurde bei 20 °C und 60 °C durchgeführt, wobei sich die Stärke innerhalb kurzer Zeit in der Säure löste. Zur Isolierung und Fraktionierung wurde in Aceton gefällt, mit Aceton/Wasser neutral gewaschen und getrocknet. Bei 20 °C konnte \bar{M}_n der Maisstärke durch Variation der Reaktionszeit von 24-120 h auf 7.009-4.610 g/mol verringert werden (**ST25-27**). Allerdings wiesen die Abbauprodukte sehr breite Molmassenverteilungen ($\bar{D} = 6,0-10,2$) auf. Erst eine Reaktionszeit von 120 h resultierte in einem relativ geringen \bar{D} von 2,9 (**ST27**).

Eine Verkürzung der Reaktionszeit konnte durch Erhöhung der Temperatur auf 60 °C erreicht werden. Innerhalb von 0,25-1,00 h waren Produkte mit \bar{M}_n von 4.938-1.855 g/mol sowie enger Molmassenverteilung zugänglich (**ST28-30**, $\bar{D} = 2,4-3,8$). Analog war die Molmasse von Markerbsenstärke **ST05** bei Reaktionszeiten von 0,25-2,50 h auf \bar{M}_n -Werte von 4.073-1.888 g/mol präzise einstellbar (**ST31-33**, Tab. 3.2). Für das Erreichen von $\bar{M}_n > 3.000$ g/mol war bei amylosereicher Maisstärke eine kürzere Reaktionszeit (0,6 h, **ST29**) nötig als bei Markerbsenstärke (1,0 h, **ST32**); als Ursache hierfür ist die bereits vor dem Abbau geringere Molmasse der Maisstärke aufzuführen. Die über Hydrolyse mit Phosphorsäure erhaltenen wasserlöslichen Stärken wurden in hohen Ausbeuten bis zu 88 % gewonnen. Mittels ¹H-entkoppelter ³¹P-NMR-Spektroskopie konnte gezeigt werden, dass sich keine Phosphorsäurehalbesten der Stärke gebildet haben. Des Weiteren zeigten die Studien, dass Stärke in konzentrierter Phosphorsäure schneller abgebaut wird als Cellulose: So führt die Behandlung von Cellulose unter vergleichbaren Bedingungen von 2 h und 50 °C zu Produkten mit vergleichsweise höheren Molmassen von ca. 21.000 g/mol ^[283].

Tab. 3.2: Bedingungen des säurehydrolytischen Abbaus von Stärke in konzentrierter H₃PO₄ und Molmassen und Molmassenverteilung der Produkte.

Produkt Nr.	Bedingungen					Molmassenverteilung ^{a)}			
	Ausgangsstärke		\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	Temperatur (°C)	Zeit (h)	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	Đ
	Nr.	Quelle							
ST25	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	20	24	7.009	71.406	10,2
ST26	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	20	48	6.841	40.968	6,0
ST27	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	20	120	4.610	13.339	2,9
ST28	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	60	0,25	4.938	18.591	3,8
ST29	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	60	0,60	2.299	5.668	2,5
ST30	ST04	Mais amylosereich	53.172	602.120	60	1,00	1.855	4.514	2,4
ST31	ST05	Markerbse	55.772	968.070	60	0,25	4.073	12.631	3,1
ST32	ST05	Markerbse	55.772	968.070	60	1,00	2.579	5.965	2,3
ST33	ST05	Markerbse	55.772	968.070	60	2,50	1.888	3.158	1,7

^{a)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse, Đ : Dispersitätsindex

3.1.2 Strukturcharakterisierung

Zur Ermittlung des Verhältnisses von Amylose zu Amylopektin in Stärken hat sich die Ausbildung des blauen Stärke-Polyiodid-Komplexes mit anschließender Bewertung der Intensitäten charakteristischer Absorptionsbanden in UV/Vis-Spektren als Routineanalytik etabliert ^[27,285]. Für Stärken geringer Molmasse ist die Methode jedoch nicht anwendbar, da sich die Iod-Amylose-Komplexe erst ab einem DP von 18 ausbilden und ab einem DP von ca. 400 quantifizierbar sind ^[286]. Darüber hinaus handelt es sich bei den vorliegenden Proben mit einem \overline{DP}_n von 11-60 um Fragmente der Ausgangsstärken, auf die die Definitionen von Amylose und Amylopektin sowie deren inter- und intramolekulare Strukturen nur begrenzt anwendbar sind. Stattdessen stellt der Anteil α -1 \rightarrow 6-glykosidischer Verknüpfungen an der Gesamtanzahl glykosidischer Verknüpfungen, im Folgenden als Verzweigungsgrad bezeichnet, eine charakteristische Kenngröße dar. Die vorliegenden Stärken geringer Molmasse wurden eingehend mittels ein- und mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie analysiert (Tab. 3.3). Mittels Auswertung der Integrale im anomeren Bereich des ¹H-NMR-Spektrums konnten Informationen zu Verzweigungsgrad, Konformität der glykosidischen Bindung und Anzahl der Wiederholungseinheiten (Berechnung siehe Kapitel 4.3.2) gewonnen werden ^[287-288].

Bei den säurehydrolytisch abgebauten Kartoffelstärken (**ST16**, **ST17**) lag der Anteil α -1 \rightarrow 6-verknüpfter Einheiten bei 5,7 und 5,4 %, was dem Verzweigungsgrad in nativem Amylopektin von 5 % ähnelt ^[289]. Bei nativer Kartoffelstärke wäre ausgehend von einem Amylosegehalt von 20-25 % ein Verzweigungsgrad von ca. 3-4 % zu erwarten. Folglich wurden während der Hydrolyse vorrangig die α -1 \rightarrow 4-glykosidischen Bindungen gespalten. Kartoffelstärke ähnlicher Molmasse, die jedoch enzymatisch durch Behandlung mit α -Amylase gemäß [9] depolymerisiert wurde (**ST34**), wies erwartungsgemäß einen höheren Anteil α -1 \rightarrow 6-verknüpfter Einheiten von 8,6 % auf, da das Enzym selektiv α -1 \rightarrow 4-glykosidische Bindungen spaltet und somit der Gehalt an α -1 \rightarrow 6-verknüpften Einheiten mit sinkender Molmasse steigt ^[124]. Das durch saure Hydrolyse hergestellte Produkt aus Wachsmaisstärke (**ST21**) war mit 9,5 % stärker verzweigt als die entsprechende Probe aus Kartoffelstärke (**ST16**), was auf den höheren Amylopektingehalt des Ausgangsmaterials von > 99 % zurückzuführen ist. Bei den aus den amylosereichen Mais- und Markerbsenstärke durch Hydrolyse mit Phosphorsäure gewonnenen Produkten (**ST29**, **ST32**) war erwartungsgemäß ein niedrigerer Verzweigungsgrad von 2,3 % und 1,1 % zu verzeichnen. Auch an diesen Proben wird deutlich, dass während des säurehydrolytischen Abbaus bevorzugt die α -1 \rightarrow 4-glykosidischen Bindungen gespalten werden, da der bereits in den

Ausgangsstärken sehr geringe Anteil von α -1 \rightarrow 6-Verknüpfungen (ca. 1-2 % bei einem Amylosegehalt von > 70%) in den Abbauprodukten noch immer zu finden ist. Die über ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmte durchschnittliche Zahl an Wiederholungseinheiten der Stärken liegt zwischen 12 und 42 und korreliert mit den über GPC bestimmten DP_n -Werten, was beide Verfahren als geeignete Methoden zur Molmassenbestimmung von Stärken geringer Molmassen bestätigt.

Da die Stärken mit \bar{M}_n von 2.000 – 10.000 g/mol bezüglich der Dialyseapplikation die beste osmotische Wirksamkeit zeigten (siehe Kapitel 3.4.2), wurden die in den folgenden Kapiteln beschriebenen Experimente auf diese Stärken beschränkt. Um für chemische Modifizierung und gegenfalls auch für deren Up-Scaling größere Stärkemengen einer Charge zur Verfügung zu haben, wurden verschiedene kommerziell erhältliche Stärken, die wasserlöslich sind und einen Molmassenbereich von 1.000-10.000 g/mol abdecken (ermittelt über GPC, Tab. 3.3), umfassend charakterisiert und mit in die Untersuchungen einbezogen.

Der Verzweigungsgrad der kommerziellen Produkte liegt zwischen 4,3 und 8,6 % und die durchschnittliche Zahl der Wiederholungseinheiten zwischen 6 und 77 (beide bestimmt über ^1H -NMR-Spektroskopie). Die zwei Tapiokastärken **ST06** ($\bar{M}_n = 4.898$ g/mol, $\text{D} = 3,4$) und **ST07** ($\bar{M}_n = 3.321$ g/mol, $\text{D} = 2,8$) erwiesen sich zusammen mit der säurehydrolytisch abgebauten Kartoffelstärke **ST17** ($\bar{M}_n = 2.746$ g/mol, $\text{D} = 1,8$) als die Proben mit der höchsten wasserziehenden Wirkung (Kapitel 3.4.2) und wurden daher als Ausgangsmaterial für die Derivatisierung ausgewählt (Kapitel 3.3).

Es konnten mittels NMR-Spektroskopie strukturelle Unterschiede zwischen den kommerziellen Produkten und den selbst abgebauten Proben gezeigt werden. Die Ausschnitte des anomeren Bereiches der ^1H -NMR-Spektren der kommerziell bezogenen Stärken weisen im Vergleich zu den Spektren der selbst abgebauten Stärken zusätzliche Peaks auf (Abb. 3.3). Die Produkte, die laut Hersteller durch Pyrolyse in Gegenwart von Säure hergestellt wurden, wurden daher ausführlich mittels eindimensionalen ^1H , ^1H -total correlation spectroscopy (TOCSY)-Messungen bei unterschiedlichen selektiven Anregungsfrequenzen sowie mehrdimensionaler NMR-Experimente charakterisiert (siehe Anhang, Abb. A.1-6). Eine vollständige Zuordnung der Protonen- und Kohlenstoffsignale konnte durch Abgleichung mit der Literatur erzielt werden^[129]. Die identifizierten Strukturelemente (Spezies **A-J**, Abb. 3.4) werden im Folgenden anhand der Zuordnung der Signale im ^1H , ^{13}C -heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135, Abb. 3.5) exemplarisch für Tapiokastärke **ST07** diskutiert.

Tab. 3.3: Molmassen, Molmassenverteilungen, Verzweigungsgrad und Zahl der Wiederholungseinheiten verschiedener selbst hergestellter und kommerziell bezogener Stärken geringer Molmasse.

Probennr.	Stärkequelle	Art des Abbaus/ Herkunft	Charakterisierung über GPC ^{b)}				Charakterisierung über ¹ H-NMR-Spektroskopie	
			\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	\bar{D}	\bar{DP}_n	Verzweigungsgrad (%)	Zahl der Wieder- holungseinheiten
ST16	Kartoffel	Säurehydrolytischer Abbau	5.698	10.972	1,9	35	5,4	39
ST17	Kartoffel	Säurehydrolytischer Abbau	2.746	4.858	1,8	17	5,7	20
ST34	Kartoffel	Enzymatischer Abbau ^{a)}	6.159	10.880	1,8	38	8,6	31
ST21	Wachsmais	Säurehydrolytischer Abbau	5.516	9.870	1,8	34	9,5	42
ST29	Mais amylosereich	Säurehydrolytischer Abbau	2.299	5.668	2,5	14	2,3	12
ST32	Markerbse	Säurehydrolytischer Abbau	2.579	5.965	2,3	16	1,1	17
ST08	Kartoffel	Kommerzielles Produkt	3.249	12.728	3,9	20	4,8	20
ST09	Tapioka	Kommerzielles Produkt	9.642	68.190	7,1	60	4,3	77
ST06	Tapioka	Kommerzielles Produkt	4.898	16.460	3,4	30	8,1	43
ST07	Tapioka	Kommerzielles Produkt	3.321	9.302	2,8	21	8,6	17
ST10	Wachsmais	Kommerzielles Produkt	1.714	11.204	6,6	11	6,5	6

^{a)} Herstellung über enzymatischen Stärkeabbau, Synthese gemäß [9]

^{b)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse, \bar{D} : Dispersitätsindex

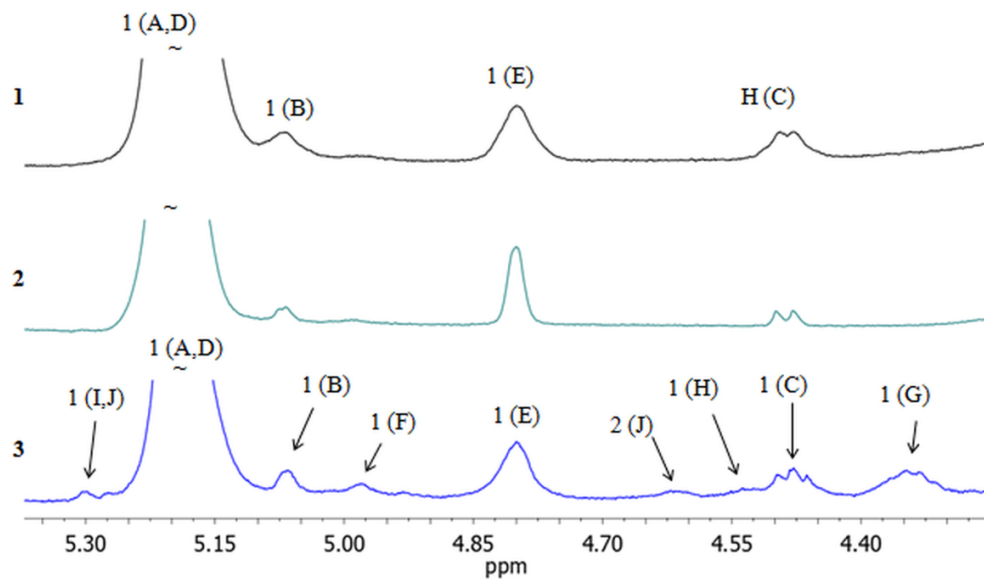


Abb. 3.3: Anomerer Bereich der ^1H -NMR-Spektren der säurehydrolytisch abgebauten Kartoffelstärke **ST17** (1), der enzymatisch abgebauten Kartoffelstärke **ST34** (2) und der kommerziell bezogenen Tapiokastärke **ST07** (3, alle aufgenommen in D_2O).

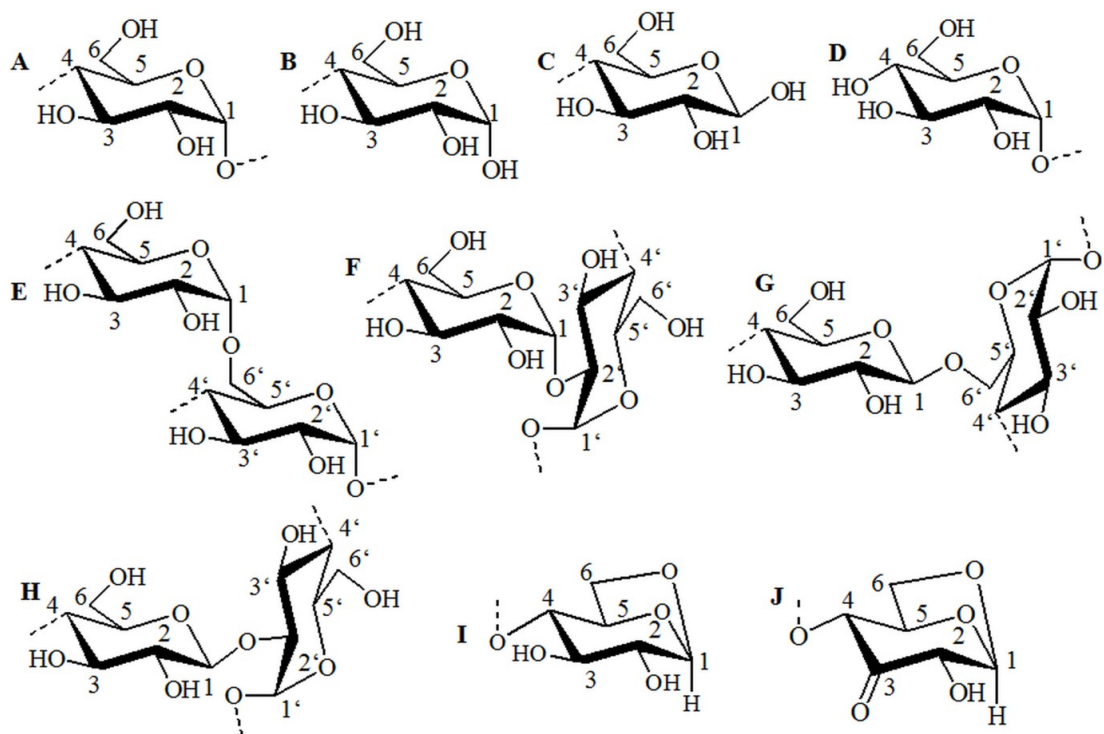


Abb. 3.4: Strukturelemente in der kommerziell bezogenen Tapiokastärke **ST07**: **A:** α -1 \rightarrow 4-verknüpfte Anhydroglucoseeinheiten (AGE), **B:** α -reduzierende Endgruppe, **C:** β -reduzierende Endgruppe, **D:** nicht reduzierende Endgruppe, **E:** α -1 \rightarrow 6-verknüpfte AGE, **F:** α -1 \rightarrow 2-verknüpfte AGE, **G:** β -1 \rightarrow 6-verknüpfte AGE, **H:** β -1 \rightarrow 2-verknüpfte AGE, **I:** 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranosylendgruppen, **J:** 3-Keto-1,6-anhydro- β -D-glucopyranosylendgruppen.

Alle blauen HSQC-DEPT 135-Crosspeaks (CH₂-Gruppen) im ¹³C-NMR-Bereich von 60-70 ppm wurden eindeutig der Position 6 (primäre Hydroxylgruppe) zugeordnet (Abb. 3.5). Das Vorhandensein unterschiedlicher Wiederholungseinheiten und Endgruppen wird insbesondere im ppm-Bereich des anomeren Protons/Kohlenstoffatoms deutlich (C-1). Die internen α-1→4-verknüpften AGE (**A**) stellen hierbei die Hauptstruktur dar und verursachen die intensivsten Crosspeaks. Charakteristische Signale für α-1→6-verknüpfte AGE (**E**) sind die an der glykosidischen Bindung beteiligten C-1 bei 98,8 ppm (¹³C)/ 4,62 ppm (¹H) und C-6 bei 65,0-69,0 ppm (¹³C)/ 3,40-3,65 ppm (¹H) sowie das benachbarte C-5' bei 70,4 ppm (¹³C)/ 3,67 ppm (¹H). Die nicht reduzierende Endgruppen (**D**) zeigen separate Signale für die nicht an einer glykosidischen Bindung beteiligten C-4 bei 69,9 ppm (¹³C)/ 3,04-3,16 ppm (¹H) sowie für die benachbarten C-3 und C-5 bei 73,2 ppm (¹³C)/ 3,27-3,45 ppm (¹H). Ebenso konnten die Peaks der reduzierenden Endgruppen identifiziert werden. Vor allem die anomeren C-1-Signale bei 92,5 ppm (¹³C)/ 4,88 ppm (¹H, α-reduzierende Endgruppe, **B**) und bei 96,6 ppm (¹³C)/ 4,30 ppm (¹H, β-reduzierende Endgruppe, **C**) sind deutlich ausgeprägt, des Weiteren erzeugen die β-reduzierenden Endgruppen Signale für C-2 bei 74,4 ppm (¹³C)/ 2,94 ppm (¹H), C-3 bei 76,0 ppm (¹³C)/ 3,43 ppm (¹H) und C-5 bei 74,7 ppm (¹³C)/ 3,25 ppm (¹H). Die im Folgenden beschriebenen Strukturelemente sind ausschließlich in den kommerziell bezogenen Stärken zu finden: Der Crosspeak im anomeren Bereich bei 103,3 ppm (¹³C)/ 4,16 ppm (¹H) ist einer β-1→6-verknüpften AGE (**G**) zuzuordnen, während die Signale bei 73,4 ppm (¹³C)/ 2,97-3,06 ppm (¹H) und bei 76,0 ppm (¹³C)/ 3,07-3,20 ppm (¹H) je von den sich im selben Spinsystem befindlichen C-2 und C-3/C-5 und der Crosspeak bei 68,7 ppm (¹³C)/ 3,83 ppm (¹H) vom an der glykosidischen Bindung beteiligten C-6' stammen. Weitere Peaks geringer Intensität im anomeren Bereich werden von α-1→2-verknüpften (**F**) und von β-1→2-verknüpften AGE (**H**) verursacht. Einem Teil der reduzierenden Endgruppen liegt zudem in Form von 1,6-Anhydro-β-D-glucopyranosylendgruppen (**I**) vor, welche Signale bei 101,9 ppm (¹³C)/ 5,12 ppm (¹H) für C-1 und bei 65,3 ppm (¹³C)/ 3,77 ppm (¹H) für C-6 verursachen. Die Resonanz bei 75,3 ppm (¹³C)/ 4,44 ppm (¹H) könnte hingegen auf C-2 einer 3-Keto-1,6-anhydro-β-D-glucopyranosylendgruppen (**J**) zurückzuführen sein. An der Ausbildung dieser neuen Bindungen in der Stärke während der Herstellung von Pyrodextrinen unter starker Hitze im Sauren sind eine Vielzahl chemischer Reaktionen beteiligt, neben der Hydrolyse wurden zum Beispiel Transglykosidierung, Repolymerisierung und Oxidationsreaktionen nachgewiesen [129,290].

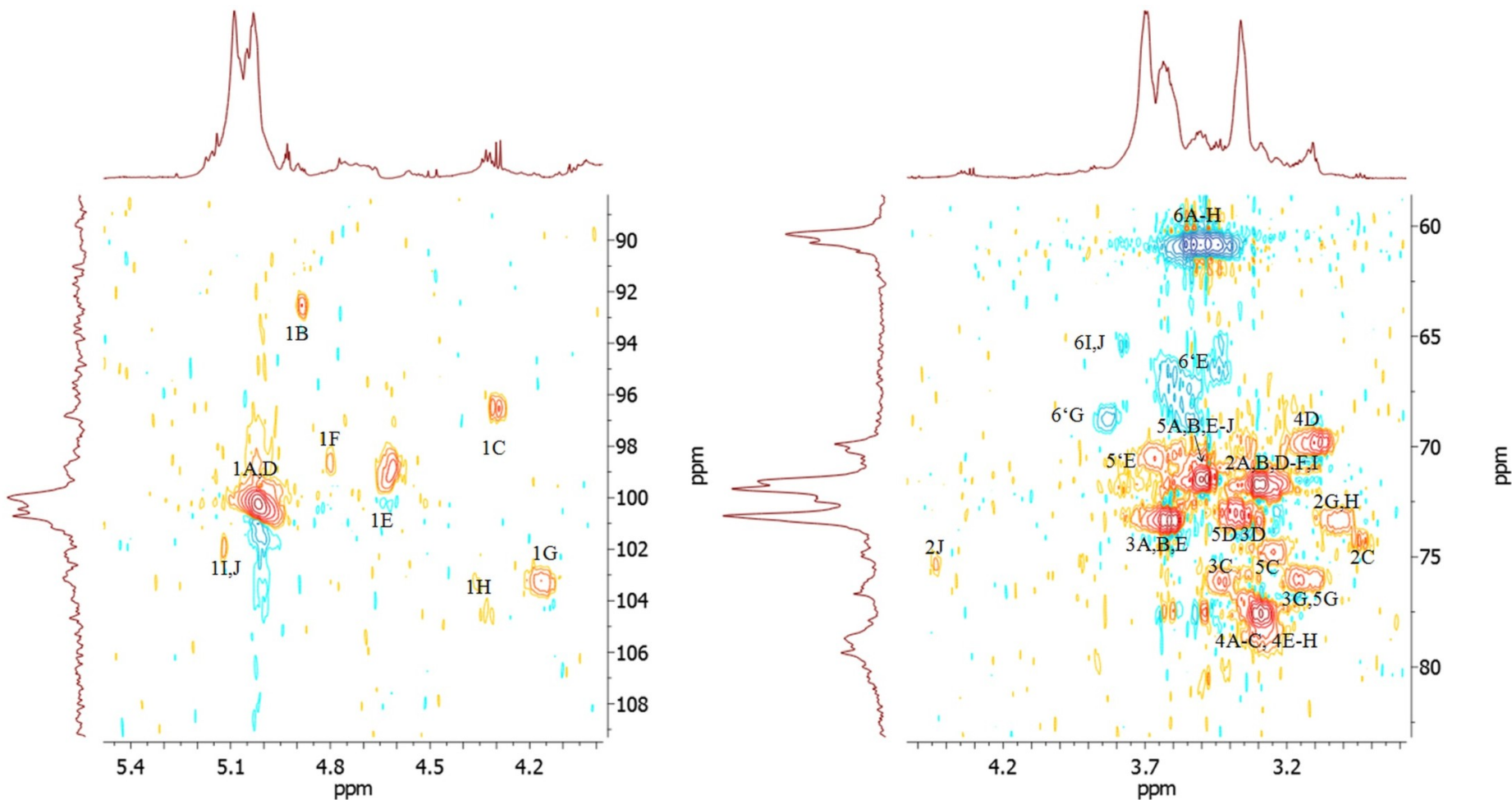


Abb. 3.5: Anomerer Bereich (links) und Bereich von C-2-6/H-2-6 (rechts) des ^1H , ^{13}C -heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrums (HSQC-DEPT 135) der Tapiokstärke **ST07** (aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ mit Trifluoressigsäure, Signalbeschriftung in Abb. 3.4).

Es konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen der neuen Strukturelemente die osmotische Wirksamkeit nicht beeinflusst (siehe Kapitel 3.4.2, Vergleich Probe **ST07** mit **ST17** und **ST148**), weshalb die kommerziellen Stärken **ST07** und **ST06** trotz ihrer komplexen Struktur für die weiteren chemischen Umsetzungen verwendet wurden (siehe Kapitel 3.3). Folglich weisen auch die Stärkederivate in ihren NMR-Spektren die entsprechenden Signale der oben beschriebenen Strukturelemente auf.

3.2 Reduktion von Stärke

3.2.1 Behandlung von Stärke mit Natriumborhydrid (NaBH_4)

Während der Derivatisierung von Stärke bei erhöhter Temperatur (80-100 °C, Kapitel 3.3.3 und 3.3.4) bzw. Sterilisation in wässriger Lösung können die Aldehydfunktionen an den reduzierenden Enden der Stärkemoleküle zu unerwünschten Nebenreaktionen führen, wobei sich Lösungen verfärben und toxische Produkte bilden können. Die Aldehydfunktion lässt sich prinzipiell durch Reduktion zum Alkohol umwandeln (Abb. 3.6). Als geeignetes Reduktionsmittel von Polysacchariden hat sich hierbei NaBH_4 etabliert, da es als strukturell einfaches Hydridübertragungsreagenz preisgünstig ist und die Reduktion in wässriger Lösung unter milden Bedingungen stattfinden kann ^[161,165,291].

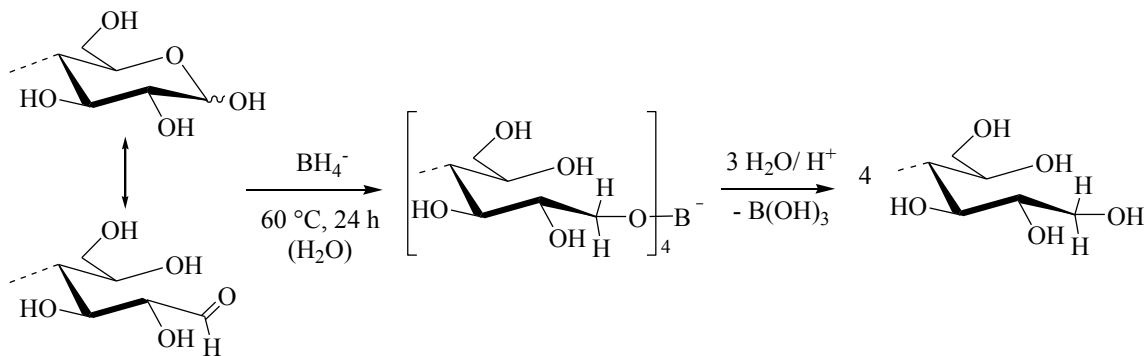


Abb. 3.6: Schema der Reduktion der endständigen Aldehydfunktion von Stärke mit Natriumborhydrid und Spaltung des Boratkomplexes im sauren Medium.

Die Modifizierung der reduzierenden Endgruppe wurde gemäß einer bekannten Methode ^[5] an der Tapiokastärke **ST07** untersucht, eine der Stärkeproben mit der höchsten osmotischen Wirkung (Kapitel 3.4.2). Da in der Literatur ein Überschuss von zum Beispiel 0,15 mol NaBH_4 /mol AGE (ohne Berücksichtigung des molaren Anteils an reduzierenden Endgruppen) eingesetzt wurde ^[5,169], war ein Ziel der eigenen Arbeit die Verringerung der Reagenzmenge. Es wurde der Einfluss von Molverhältnis NaBH_4 /reduzierende Endgruppe, Temperatur, Stärkekonzentration, Art der Aufarbeitung und das Up-Scaling untersucht (Tab. 3.4). Für die

Ansatzberechnung und die Einstellung des Molverhältnisses wurde die Anzahl reduzierender Endgruppen auf die Einwaage und den \overline{DP}_n abgeschätzt. Die Reduktion wurde in wässriger Lösung der Stärke (10 %, w/w) bei einem pH-Wert von 8 durchgeführt, da sich NaBH_4 im sauren oder neutralen Medium sehr schnell zu Natriumborat und Wasserstoff zersetzt ^[161]. Zur Kontrolle der Vollständigkeit der Reduktion wurde auf die einfach durchführbare Fehling-Probe zurückgegriffen, wobei eine blaue Kupfer(II)sulfat-Lösung bei Anwesenheit reduzierender Gruppen zu Kupfer(I)-oxid unter Bildung eines orange-roten Niederschlags reduziert wird. Überschüssiges NaBH_4 wurde durch Zugabe von Aceton zersetzt und die Probe zur Reinigung gegen Wasser dialysiert (3 Tage, Membran mit Molecular weight cut-off, MWCO: 3.500 g/mol) sowie gefriergetrocknet.

Für die Reduktion von **ST07** wurde ein Überschuss von NaBH_4 /reduzierende Endgruppe von 5/1 eingesetzt (**RS01**, Tab. 3.4). Die Fehling-Probe fiel bei der Ausgangsstärke **ST07** aufgrund der Anwesenheit der reduzierenden Endgruppen positiv aus, wohingegen nach Behandlung mit NaBH_4 (**RS01**) gemäß der Fehling-Probe keine reduzierenden Gruppen mehr enthalten waren (Abb. 3.7). Die Vergrößerung des Ansatzes von 5 g bis auf 85 g unter sonst vergleichbaren Bedingungen führte ebenfalls zu einer vollständigen Reduktion (**RS02-04**). Die Produkte waren sowohl in Wasser als auch in *N,N*-Dimethylformamid (DMF, in Hinblick auf die Synthese von Stärke-*n*-propylphosphonaten, Kapitel 3.3.3) löslich. Sie wurden in Ausbeuten zwischen 42 und 93 % erhalten, wobei der mitunter große Verlust auf die Dialyse gegen Wasser zur Produktreinigung zurückgeführt wird. Es wurde daher geprüft, ob reine Produkte auch durch Fällung in Ethanol zugänglich sind und damit die Ausbeute erhöht werden und das kostenintensive Dialysieren entfallen kann (**RS05**). Die isolierte Probe war zwar wasserlöslich und der Fehling-Test fiel negativ aus, jedoch war die Substanz nicht in DMF löslich. Als Ursache ist vom Vorliegen des bei der Umsetzung von Aldehyden mit NaBH_4 entstehenden Boratkomplexes auszugehen, welcher erst durch Zugabe von Säure gespalten werden muss (Abb. 3.6) ^[292]. Da die abgebaute Stärke in Wasser einen leicht sauren pH-Wert von ca. 5 aufweist, erfolgte die Hydrolyse des Komplexes während der Reinigung durch Dialyse ohne weitere Säurezugabe. Bei weiteren Ansätzen wurde das Produkt vor der Fällung anstelle der Behandlung mit Aceton mit Salzsäure auf pH 6 gebracht und 1 h bei Raumtemperatur gerührt, um sowohl überschüssiges NaBH_4 zu zerstören als auch den Boratkomplex zu spalten. Die so mit sehr hohen Ausbeuten von 89-98% erhaltenen Produkte (**RS06-09**) waren in Wasser und DMF löslich, was die Annahme der säurehydrolytischen Spaltung des DMF-unlöslichen Boratkomplexes bestätigt. Folglich ist die Isolierung der reduzierten Stärke durch Behandlung mit Salzsäure und Fällung der Dialyse vorzuziehen.

Tab. 3.4: Bedingungen und Ergebnisse der Reduktion von Tapiokastärke **ST07** mit NaBH₄ in Wasser (pH-Wert 8, 60 °C, 24 h).

Produkt Nr.	Bedingungen					Ergebnisse				
	Stärke		Molver- hältnis ^{a)}	Base	Isolierung ^{b)}	Fehling- Probe	Ausbeute (%)	Löslichkeit in DMF	Molmassenverteilung ^{c)}	
	Masse (g)	Konzentration in Wasser (%, w/w)							\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)
RS01	5	10	5,00	NaHCO ₃	Aceton/ Dialyse	Negativ	63	+	-	-
RS02	30	10	5,00	NaHCO ₃	Aceton/ Dialyse	Negativ	93	+	4.097	9.049
RS03	50	10	5,00	NaHCO ₃	Aceton/ Dialyse	Negativ	63	+	3.634	8.452
RS04	85	10	5,00	NaHCO ₃	Aceton/ Dialyse	Negativ	42	+	4.379	8.565
RS05	50	10	5,00	NaHCO ₃	Aceton/ Fällung	Negativ	100	-	2.662	7.528
RS06	50	28	2,00	NaHCO ₃	HCl/ Fällung	Negativ	98	+	2.871	7.816
RS07	50	30	2,00	NaOH	HCl/ Fällung	Negativ	-	+	2.939	8.217
RS08	50	26	1,25	NaOH	HCl/ Fällung	Positiv	89	+	3.008	8.223
RS09	900	30	2,00	NaOH	HCl/ Fällung	Negativ	89	+	3.801	10.434

^{a)} Mol Natriumborhydrid (NaBH₄)/ Mol reduzierende Endgruppe (berechnet aus m (Stärke)/ \bar{M}_n (Stärke))

^{b)} Aceton: Zerstörung überschüssigen Reagenz durch Zugabe von Aceton; Dialyse: 3 Tage gegen Wasser, Membran mit Molecular weight cut-off, MWCO = 3.500 g/mol; HCl: 1 h Rühren mit aq. HCl bei pH 6; Fällung: Fällung und Waschen des Produktes in Ethanol

^{c)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

DMF: *N,N*-Dimethylformamid, +: löslich, -: unlöslich, \bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse

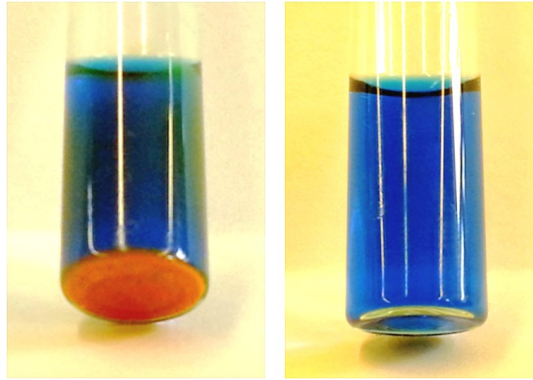


Abb. 3.7: Fehling-Probe bei Tapiokastärke vor (**ST07**, links) und nach der Behandlung mit Natriumborhydrid (**RS04**, rechts).

Die Reduktion konnte bezüglich folgender Parameter optimiert werden (siehe Tab. 3.4): Eine Erhöhung der Konzentration der Stärke in Wasser auf bis zu 30 % (w/w) lässt sich umsetzen, ohne das Ergebnis der Reduktion zu beeinflussen (**RS06-08**). Ebenso konnte NaOH anstelle von NaHCO_3 als Base eingesetzt werden (**RS07**, ebenfalls $\text{pH} = 8$), um weitere Gasentwicklung während der anschließenden Säurezugabe zu verhindern. Bei einer Verringerung des Molverhältnis NaBH_4 /reduzierende Endgruppe von 5/1 auf 2/1 waren nach der Reaktion ebenfalls keine Aldehydgruppen mehr detektierbar (**RS06**). Eine weitere Senkung des Molverhältnissen auf 1,25/1 (**RS08**) ergab jedoch ein Produkt, das einen positiven Fehling-Test (unvollständige Reduktion) aufwies. Da stöchiometrisch ein NaBH_4 -Molekül vier Aldehydgruppen reduzieren würde, ist davon auszugehen, dass ein Teil des NaBH_4 als Nebenreaktion trotz des hohen pH-Wertes mit dem Lösemittel unter Freisetzung von Wasserstoff reagiert. Die Beobachtung stimmt weitgehend mit der Literatur überein, der zufolge NaBH_4 in wässriger Lösung auch bei einem pH-Wert von 8 und einer Temperatur von 25 °C eine Halbwertszeit von nur 36,8 s aufweist^[293]. Als weitere Ursache ist das theoretisch eingestellte Molverhältnis NaBH_4 /reduzierende Endgruppe zu nennen, welches aus der Einwaage und dem $\overline{\text{DP}}_n$ der Stärke, jedoch ohne Berücksichtigung der Molmassenverteilung, berechnet wurde und so zu Abweichungen vom wahren stöchiometrischen Umsatz führen kann.

Die Behandlung der Stärke mit NaBH_4 führt der GPC zufolge zu keinem Abbau des Polymers (siehe Tab. 3.4). Es ist allerdings zu erkennen, dass die $\overline{\text{M}}_n$ -Werte der durch Säurebehandlung und Fällung isolierten Proben etwas niedriger sind als die der durch Dialyse gereinigten Produkte, was auf den Verlust von Produkt mit geringer Molmasse während der Dialyse zurückgeführt werden kann.

Das Up-Scaling der Reduktion auf einen Maßstab von 900 g Stärke konnte im Labor realisiert werden. Verschiedene Stufen der Synthese und Isolierung sind in Abb. 3.8 gezeigt. Es wurde 957 g nicht getrocknete Tapiokastärke **ST07** (Trockenmasse 900 g) gelöst in Wasser (30 %, w/w) in einem 4 L-Reaktor mit NaOH auf einen pH-Wert von 8 eingestellt und NaBH₄ im Molverhältnis 2/1 bei 60 °C innerhalb 8 h zugefügt, um eine zu starke Schaumbildung zu vermeiden. Nach 24 h war die Reduktion dem Fehling-Test zufolge abgeschlossen. Die Isolierung erfolgte durch Behandlung mit Salzsäure und Fällung in Ethanol (Verringerung der Menge von Fällmedium auf das dreifache Volumen des Reaktionsgemisches). Das teigige Rohprodukt musste allerdings mit einer Schere zerkleinert, im Ultra-Turrax dispergiert und zwischen den Waschschritten mit Ethanol über 4 L-Fritten filtriert werden. Es konnte ein der Fehling-Probe zufolge vollständig reduziertes, DMF- und wasserlösliches Produkt in einer Ausbeute von 89 % gewonnen werden (**RS09**). Die Reduktion lässt sich folglich gut im größeren Maßstab durchführen. Lediglich die Unterdrückung der exzessiven Schaumbildung, die während der Reagenzzugabe im großen Maßstab die Handhabung erschwerte, stellte eine Herausforderung dar, die einstweilen in weiteren Forschungsarbeiten durch Zugabe von Ethanol gelöst werden konnte.



Abb. 3.8: Reduktion von Tapiokastärke **ST07** im 900 g-Maßstab; oben links: Suspendieren der Stärke in Wasser, oben mitte: wässrige Stärkelösung, oben rechts: Zugabe von Natriumborhydrid (NaBH₄), unten links: Fällung des Produkt in Ethanol, unten Mitte: Zerkleinerung des Rohproduktes, unten rechts: Filtration des Produktes vom Waschmedium.

3.2.2 Strukturcharakterisierung

Die Tapiokastärke **ST07** und die daraus hergestellte reduzierte Stärke **RS02** wurden mittels UV/Vis-Spektroskopie untersucht (Abb. 3.9). Die Proben wurden hierfür in der in Dialyseprozessen verwendeten wässrigen Matrixlösung (Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, Lactat^- 35,0 mmol/L) mit einer Konzentration von 5 mg/mL gelöst. **ST07** weist eine starke Absorptionsbande bei 290 nm auf, die für Carbonylgruppen charakteristisch ist ^[294]. Nach Reduktion mit NaBH_4 ist im UV/Vis-Spektrum der Stärke keine Absorption in diesem Bereich mehr zu erkennen.

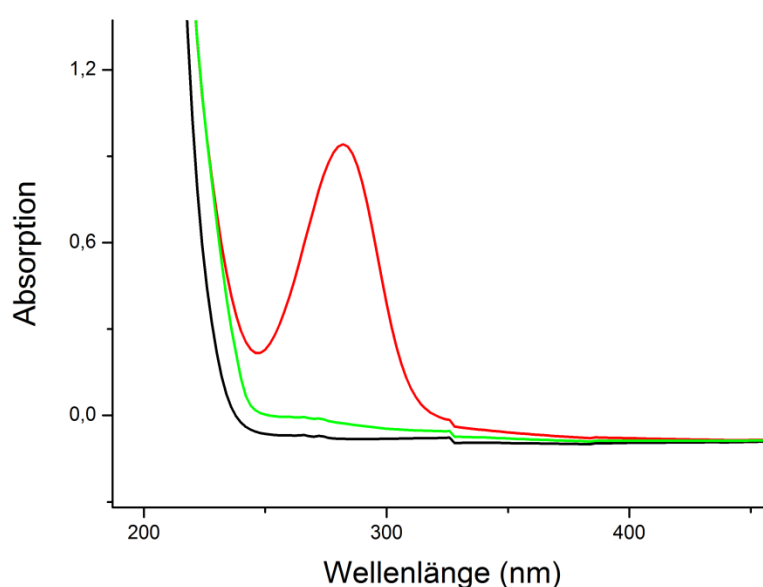


Abb. 3.9: UV/Vis-Spektren von Matrixlösung (schwarz), Tapiokastärke **ST07** (rot) und reduzierter Stärke **RS02** (grün, 5 mg/mL Matrixlösung, Messungen bei Raumtemperatur).

Die Bestimmung des Carbonylgruppengehaltes abgebauter Stärken vor und nach der Reduktion erfolgte durch Umsetzung mit dem spezifischen Reagenz 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Handelsname: Purpald[®]), welches mit einer Empfindlichkeit von 10^{-4} M chemoselektiv mit Aldehyden zu einem purpur-violetten Produkt reagiert (Abb. 3.10). Ketone, Ester, Ameisensäure, Amide, Hydroxylamine, Chinone, Harnsäure, Hydrazine, Aminophenole und einfache Alkohole zeigen mit Purpald[®] keine Reaktion ^[295-296]. Es wurde bereits zur Detektion von Monosacchariden genutzt und stellt deshalb ein geeignetes Reagenz zur Bestimmung von Aldehydgruppen in Stärke dar ^[297].

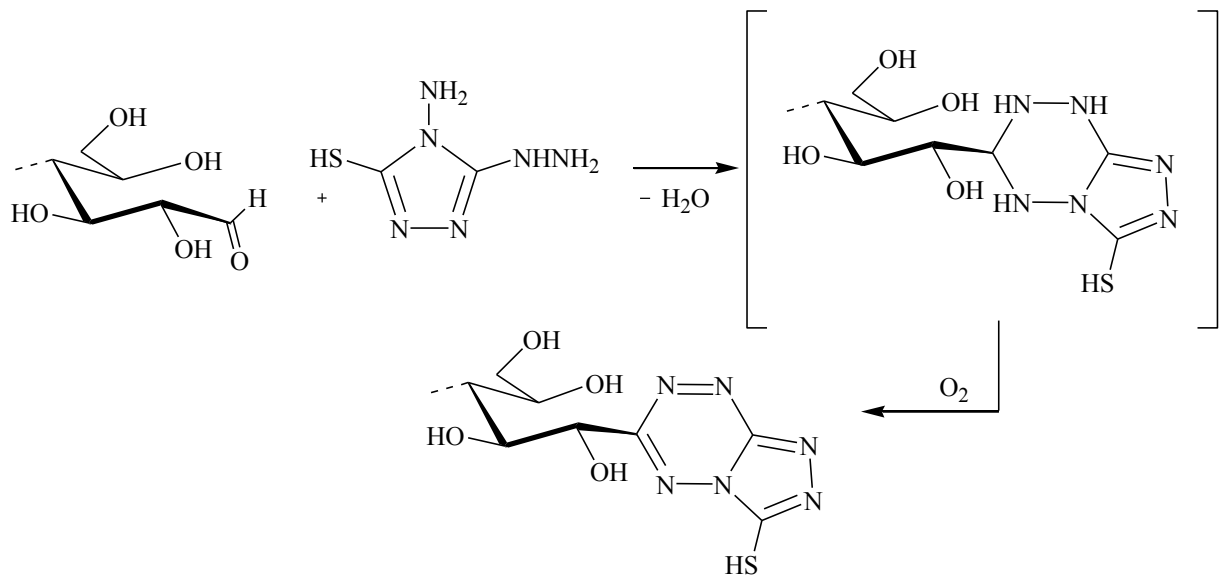


Abb. 3.10: Schema der selektiven Umsetzung der endständigen Aldehydgruppen in Stärke mit 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®]).

Es wurde die kommerzielle Tapiokastärke **ST07** im Vergleich mit der reduzierten Stärke **RS09** untersucht. Die Proben wurden in wässriger 1 N Natronlauge gelöst (1 mg/mL), mit einem Überschuss an Purpald[®] versetzt und bis zur Farbausbildung durch Reaktion mit Sauerstoff 10 min stark gerührt. Während **ST07** eine schwach violett gefärbte Lösung ergab, führte die Behandlung von **RS09** zu keiner Verfärbung. Für die UV/Vis-Spektroskopie wurde zum Vergleich das Spektrum des Mediums aus 1 M NaOH/Purpald[®] ohne Probe als Blindwert herangezogen. **ST07** zeigt die charakteristische Absorptionsbande des Aldehyd-Purpald[®]-Produktes bei 550 nm (Abb. 3.11). Durch eine Kalibration mit Glucose (Anhang: Abb. A.7, Konzentrationsbereich 0,006-0,250 mg/mL) konnte für **ST07** ein Gehalt an reduzierenden Glucopyranosyleinheiten von 3,6 % ermittelt werden. Die reduzierte Stärke **RS09** wies hingegen keine Bande in diesem Bereich auf (Abb. 3.11), was die vollständige Reduktion der Aldehydgruppen belegt. Die Umsetzung mit Purpald[®] stellt folglich für die selektive Bestimmung von Aldehydgruppen in Stärke, zumindest mit kleiner Molmasse, eine geeignete Methode dar und bietet sich als Alternative zu konventionellen Verfahren wie der Umsetzung mit 3,5-Dinitrosalicylsäure an. Für zukünftige Arbeiten ist es zudem von Interesse, inwiefern man unter Zuhilfenahme des über UV/Vis-Spektroskopie bestimmten Aldehydgruppengehaltes von Stärke die Ansatzberechnung der Reduktion präzisieren kann.

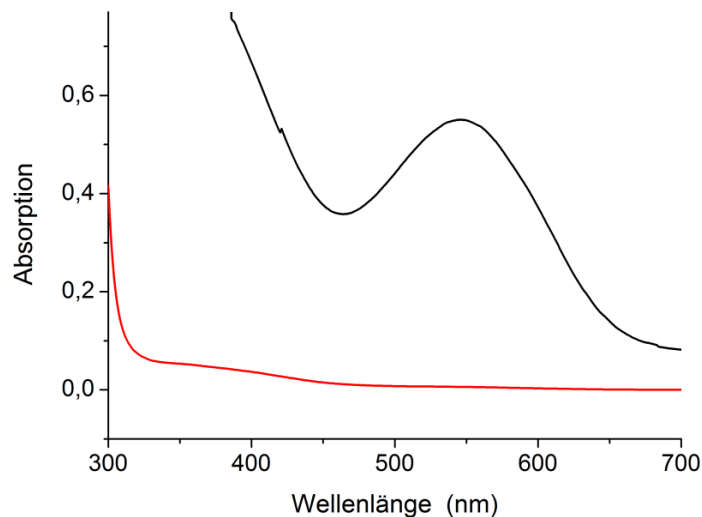


Abb. 3.11: UV/Vis-Spektren der Tapiokastärke **ST07** (schwarz) und der reduzierten Stärke **RS09** (rot) in 1 M NaOH nach Behandlung mit 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®], 1 mg/mL, Messung bei Raumtemperatur).

Die weitere Strukturcharakterisierung erfolgte mittels NMR-Spektroskopie, im Folgenden exemplarisch für **RS09** diskutiert. In den eindimensionalen ^1H - und ^{13}C -NMR-Spektren (Anhang: Abb. A.8 und A.9) sind keine Unterschiede der Spektren der Ausgangsstärke und der Probe **RS09** zu erkennen (Anhang: Abb. A.1 und A.2). Die Modifizierung der Endgruppen konnte stattdessen mittels des $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -heteronuclear single quantum coherence-Spektrums (HSQC) nachgewiesen werden (Abb. 3.12). Im Vergleich zum Spektrum der Ausgangsstärke (Signalzuordnung siehe Abb. 3.4 und 3.5 in Kapitel 3.1.2) ist ein weiterer Crosspeak bei 62,0-64,0 ppm (^{13}C)/ 3,35-3,60 ppm (^1H) zu sehen. Das Signal wurde durch Vergleich mit dem $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT 135 von Maltitol (Anhang: Abb. A.10), welches als reduzierte Form von Maltose als Referenz gewählt wurde, der an der Endgruppe gebildeten Alkoholgruppe an C-1 sowie des sich im selben Spinsystem befindlichen C-6 zugeordnet. Des Weiteren waren nach der Reduktion die Signale, welche von den α - und β -reduzierenden Endgruppen verursacht wurden, nicht mehr zu finden. Insbesondere das Fehlen der entsprechenden C-1-Peaks bei 92,5 ppm (^{13}C)/ 4,88 ppm (^1H , α -reduzierende Endgruppe) und bei 96,6 ppm (^{13}C)/ 4,30 ppm (^1H , β -reduzierende Endgruppe) stellt einen Beweis für die vollständige Modifizierung der Endgruppen dar.

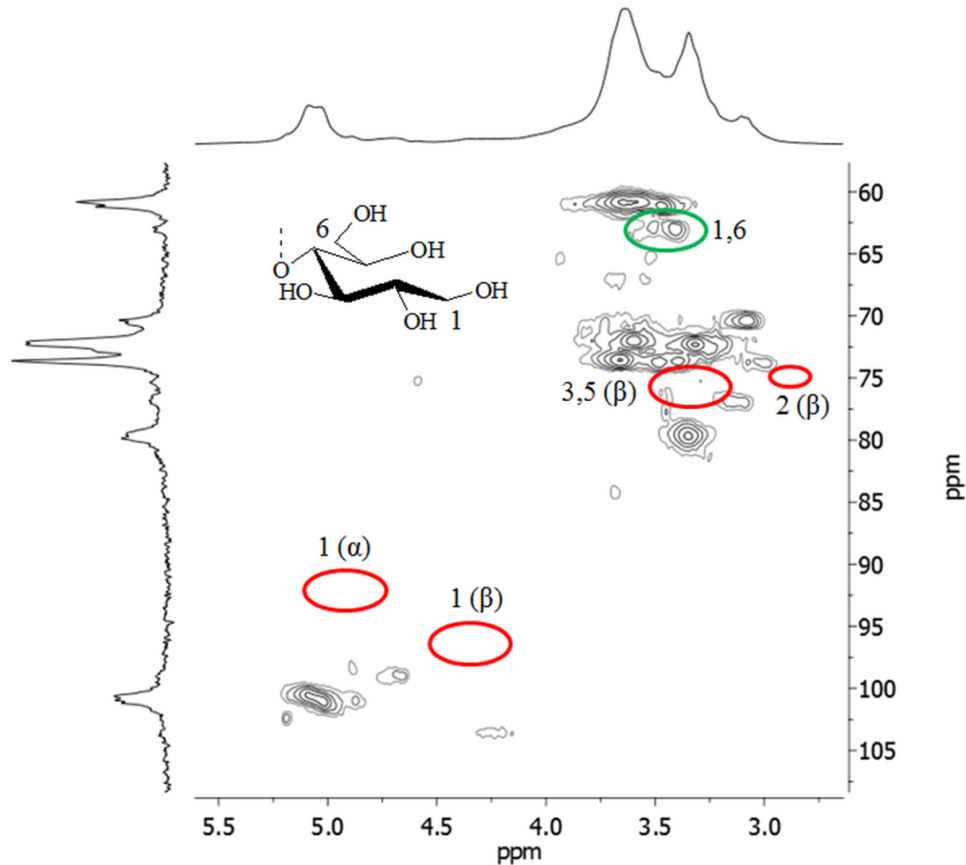


Abb. 3.12: $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Heteronuclear single quantum coherence-Spektrum (HSQC) der reduzierten Stärke **RS09** (aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ mit Trifluoressigsäure, Signalzuordnung und-beschriftung gemäß Abb. 3.4 und 3.5 in Kapitel 3.1.2), grün: neue Signale nach der Reduktion, rot: nicht auftretende Signale von α - und β -reduzierenden Endgruppen (α , β).

Um die Signalzuordnung des neuen Peaks bei 62,0-64,0 ppm (^{13}C)/ 3,35-3,60 ppm (^1H) zu belegen, wurde Tapiokstärke **ST07** in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$ gelöst und mit einem Überschuss Natriumborhydrid- d_4 (NaBD_4) und darauf folgend mit Salzsäure umgesetzt. Von der Reaktionslösung wurde im Anschluss ein $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT 135 aufgenommen (Abb. 3.13). Im relevanten Bereich ist neben den Crosspeaks der CH_2 -Gruppen an C-6 (blau) auch ein Crosspeak (rot) zu erkennen, welcher von der CHDOH -Gruppe an C-1 der modifizierten Endgruppe verursacht wird. Eine weitere Bestätigung lieferte die Umsetzung von Glucose mit NaBD_4 unter ähnlichen Bedingungen, bei der im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT (Anhang: Abb. A.11) ebenfalls deutlich zwischen den sich teils überlagernden Crosspeaks von C-6 (CH_2 , blau) und C-1 der reduzierten Endgruppe (CHD , rot) unterschieden werden konnte. Die CHDOH -Gruppe an C-1 konnte zudem im Deuterium-Spektrum der Verbindung bei 3,40-3,70 ppm identifiziert werden (Abb. 3.14).

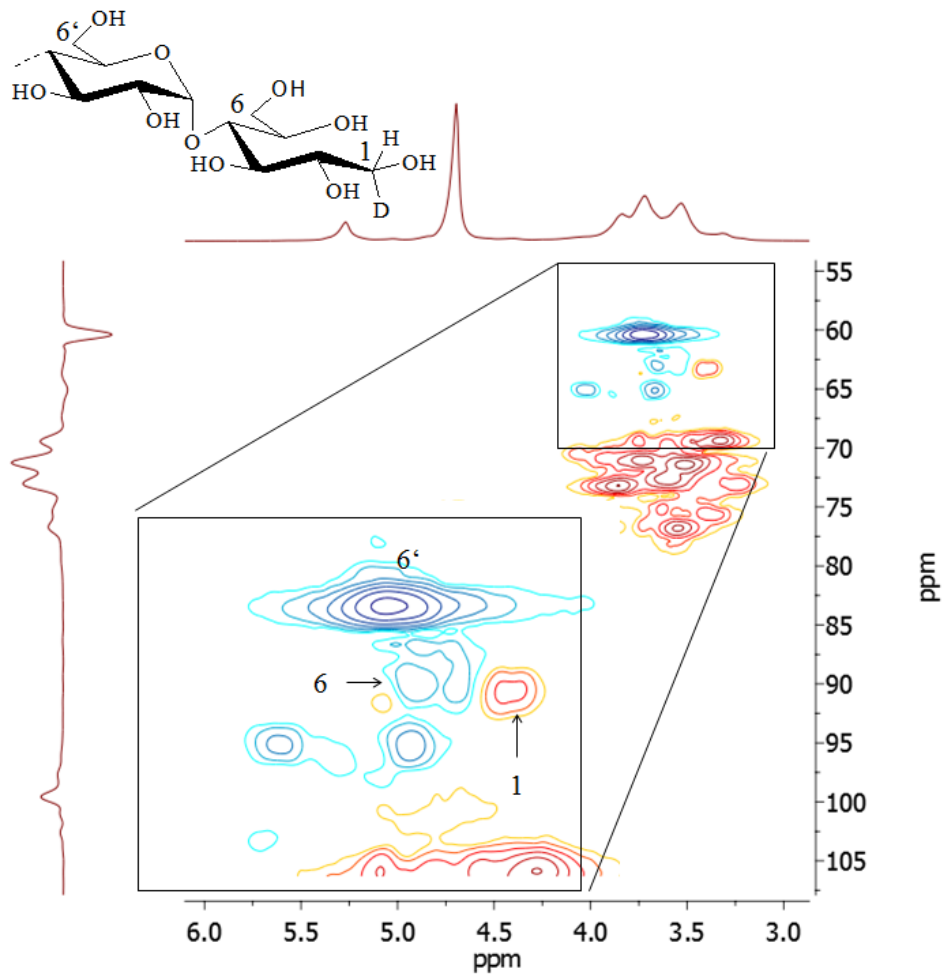


Abb. 3.13: Ausschnitt des ^1H , ^{13}C -heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrums (HSQC-DEPT 135) der Tapiokastärke **ST07** in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, versetzt mit Natriumborhydrid- d_4 (NaBD_4) und Salzsäure.

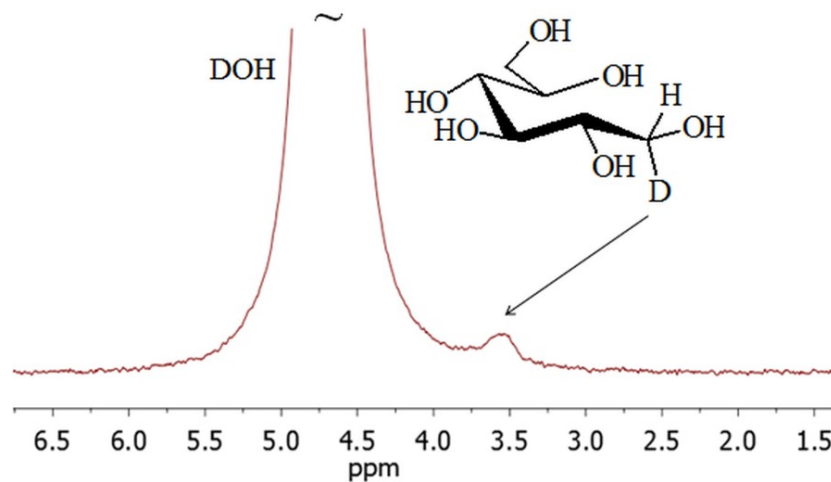


Abb. 3.14: Deuterium-Spektrum von Glucose in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, versetzt mit Natriumborhydrid- d_4 (NaBD_4) und Salzsäure (0,15 g/mL, Messung bei 60 °C).

3.3 Synthese und Charakterisierung von Stärkederivaten

3.3.1 Stärkealkylester

3.3.1.1 Synthese von Stärkealkylestern mit Carbonsäureimidazoliden

Zur Herstellung wasserlöslicher Stärkederivate wurde die Veresterung von Stärke mit Carbonsäureimidazoliden, hergestellt aus Carbonsäureanhydriden und Imidazol, in DMSO gewählt (Abb. 3.15, A). Sie ist als effizienter Syntheseweg zur Darstellung reiner, wasserlöslicher und hydrolytisch stabiler Stärkeacetate mit einer bevorzugten Umsetzung von Position 2 der AGE etabliert worden ^[171]. Durch die Verwendung von geschmolzenem Imidazol als Lösungsmittel, Reagenz und Base erscheint das System auch ökonomisch günstig (Abb. 3.15, B) ^[214]. In dieser Arbeit wird die Veresterung in beiden Lösemitteln bezüglich der Synthese von Stärkeacetaten, -propionaten und -butyraten untersucht. Der Fokus liegt auf dem Einfluss von Reagenzmenge, der als Ausgangsmaterial verwendeten Stärke und der Ansatzgröße auf den durchschnittlichen Substitutionsgrad (DS) und die Verteilung der Acylreste an den drei Hydroxylgruppen der AGE.

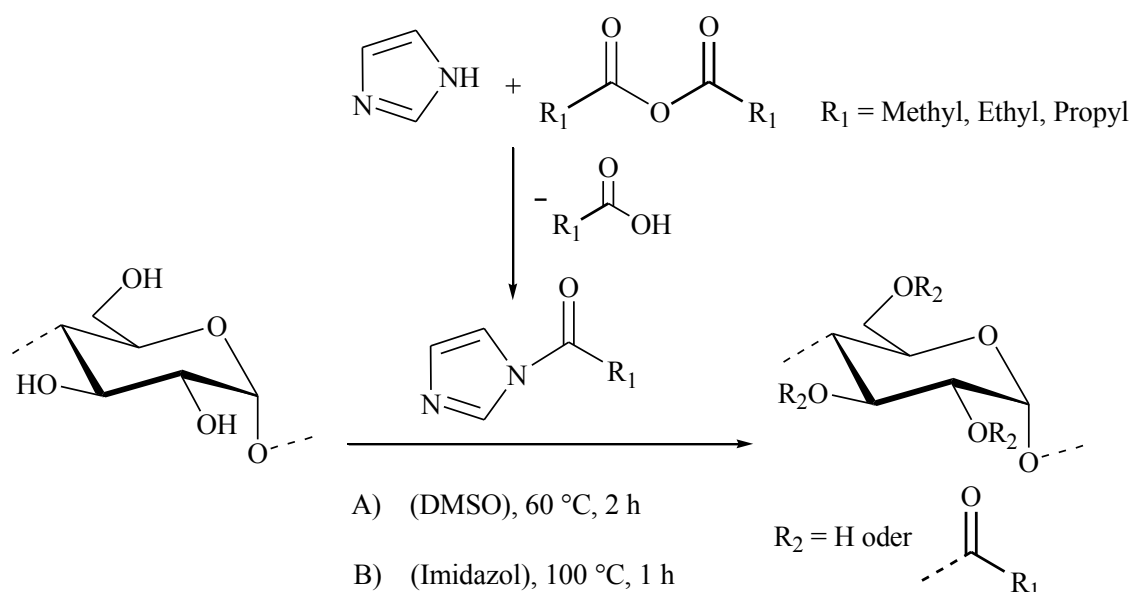


Abb. 3.15: Reaktionsschema zur Synthese von Stärkealkylestern durch Umsetzung von Stärke mit Carbonsäureimidazolid in Dimethylsulfoxid (DMSO) und in Imidazol.

Die Ergebnisse der Veresterung von unterschiedlichen Stärkeausgangsmaterialien mit Essigsäureanhydrid unter Aktivierung mit Imidazol (Verhältnis 1:2) innerhalb von 2 h bei 60 °C in DMSO als Lösemittel sind in Tab. 3.5 zusammengefasst. Es wurden Proben mit in die Diskussion einbezogen, die in vorangegangenen Studien hergestellt wurden (Proben in Tab. 3.5 entsprechend gekennzeichnet ^[9]). In den isolierten Stärkeacetaten war gemäß der

Elementaranalyse kein Stickstoff enthalten, was die vollständige Entfernung von Imidazol und damit die Reinheit der Produkte belegt. Die Substituentenverteilung wurde mittels ^{13}C -NMR- und ^1H -NMR-Spektroskopie perpropionierter Proben bestimmt; über letztere wurde zudem der DS der Proben berechnet (Kapitel 3.3.1.2). Bei den aus der Tapiokastärke **ST06** ($\bar{M}_n = 4.898 \text{ g/mol}$, 5,6 %ige Stärkelösung) synthetisierten Acetylstärken (**SA01-07**) konnte durch Erhöhung des Molverhältnisses Essigsäureanhydrid/AGE von 0,4 bis 3,0 der DS auf Werte von 0,12 bis 1,51 eingestellt werden, begleitet von einer bevorzugten Substitution an Position 2. Der Grund hierfür wurde bereits mehrfach mittels NMR-spektroskopischer Methoden anhand des Lösungszustandes der Stärke in DMSO diskutiert ^[207,213,298]. Es wurde postuliert, dass die Ausbildung von durch DMSO-Molekülen stabilisierten Wasserstoffbrücken zwischen dem Sauerstoffatom der Hydroxylgruppe an Position 2 und dem Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe an Position 3 der benachbarten AGE eine erhöhte Acidität und somit auch Reaktivität der Hydroxylgruppe an Position 2 verursacht (Abb. 3.16). Stärkeacetate mit DS-Werten bis 0,51 (**SA04**) weisen zudem eine ausschließliche Funktionalisierung der Position 2 auf. Produkte mit höheren DS-Werten sind zusätzlich an Position 6 verestert. Eine vollständige Umsetzung der Hydroxylgruppe an Position 2 ist ab einem Gesamt-DS von 1,31 zu verzeichnen (**SA06**). Das Up-Scaling der Acetylierung von 2,5 g auf bis zu 109 g Stärke führte zu ähnlichen DS-Werten sowie vergleichbarer Substituentenverteilung (**SA01, SA02**). Die aus **ST06** synthetisierten Stärkeacetate wurden in Ausbeuten bis zu 90 % gewonnen. Mit zunehmendem $\text{DS} \geq 1,18$ waren geringere Ausbeuten von 61-68 % zu verzeichnen, was möglicherweise auf einen stärkeren Polymerabbau während der Reaktion, eine stärkere Hydrophobisierung und eine daraus resultierende Fraktionierung der Produkte während der Reinigung zurückzuführen ist.

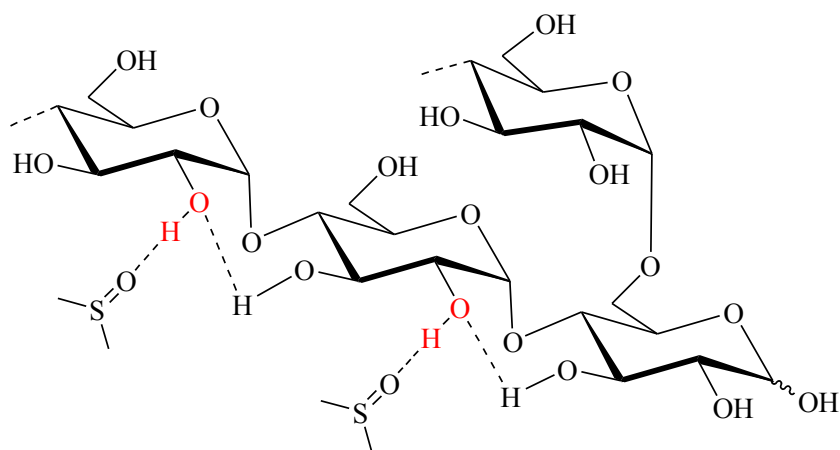


Abb 3.16: Lösungsstruktur von Stärke (Amylopektin) in Dimethylsulfoxid (DMSO), rot: Hydroxylgruppen erhöhter Acidität nach ^[207,213].

Tab. 3.5: Ergebnisse der Synthese von Stärkealkylestern hergestellt aus Stärke durch homogene Umsetzung mit Carbonsäureanhydriden und Imidazol (Verhältnis 1:2) in DMSO 2 h bei 60 °C [299].

Produkt Nr.	Stärkeester	Bedingungen					Molver- hältnis ^{b)}	DS ^{c)}			Ausbeute (%)
		Stärke			Gesamt	Partieller DS an Position					
		Nr.	Quelle	\bar{M}_n (g/mol)		Masse (g)		Konzentration in DMSO (% w/w)	2 und 3	6	
SA01	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	2,5	5,6	0,4	0,12	0,12	0	88
SA02	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	70	5,6	0,4	0,17	0,17	0	82
SA03 ^{a)}	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	65	5,6	0,6	0,29	0,29	0	-
SA04 ^{a)}	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	2,5	5,6	1,0	0,51	0,51	0	71
SA05	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	2,5	5,6	2,0	1,18	0,95	0,23	61
SA06	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	2,5	5,6	2,5	1,31	1,02	0,29	65
SA07	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	2,5	5,6	3,0	1,51	1,12	0,39	68
SA08 ^{a)}	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	109	20	0,6	0,54	0,39	0,14	90
SA09 ^{a)}	Acetat	ST06	Tapioka	4.898	62	20	0,8	0,70	0,54	0,16	88
SA10 ^{a)}	Acetat	ST07	Tapioka	3.321	70	5,6	0,6	0,25	0,25	0	-
SA11 ^{a)}	Acetat	ST07	Tapioka	3.321	2,5	5,6	1,0	0,50	0,50	0	77
SA12 ^{a)}	Acetat	ST07	Tapioka	3.321	109	20	0,6	0,56	0,42	0,14	93
SA13 ^{a)}	Acetat	ST34	Kartoffel	6.159	2,5	5,6	0,6	0,27	0,27	0	91
SA14	Acetat	ST29	Mais amylosereich	2.299	30	5,6	0,6	0,17	0,17	0	90
SA15	Acetat	ST32	Markerbse	2.579	30	5,6	0,6	0,15	0,15	0	94
SP01	Propionat	ST06	Tapioka	4.898	65	5,6	0,6	0,27	0,27	0	79
SB01	Butyrat	ST06	Tapioka	4.898	70	5,6	0,6	0,31	0,31	0	71

^{a)} entnommen aus [9]

^{b)} Mol Carbonsäureanhydrid/ Mol Anhydroglucoseeinheit (AGE)

^{c)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Peracylierung
DMSO: Dimethylsulfoxid, \bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse

Die Konzentration der Stärkelösung hat bei sonst gleichen Reaktionsbedingungen einen Einfluss auf den DS und die Substituentenverteilung der Produkte. Stärkeacetat **SA08** (Tab. 3.5) hergestellt in 20%iger Lösung weist im Unterschied zur Umsetzung in 5,6%iger Lösung (**SA03**) einen DS-Wert von 0,54 auf, welcher fast dem eingesetzten Molverhältnis Essigsäureanhydrid/AGE von 0,6 entspricht. Trotz einer bevorzugten Acetylierung von Position 2 ist bei gleichem Gesamt-DS der Prozentsatz der Estereinheiten an Position 6 im Vergleich zu den zuvor beschriebenen Produkten höher. Beispielsweise weist **SA08** mit einem DS von 0,54 einen Partial-DS an Position 6 von 0,14 auf, wohingegen **SA04** mit einem DS von 0,51 regioselektiv an Position 2 substituiert ist. Dieses Ergebnis untermauert den Befund, dass mit steigender Konzentration einerseits die Reaktionseffizienz wächst, andererseits aber eine zunehmende Veresterung von Position 6 zu beobachten ist ^[9]. Daraus kann man schlussfolgern, dass ein Überschuss von DMSO nötig ist, um die helikale Lösungsstruktur der Stärke, insbesondere die intramolekularen Wasserstoffbrücken zwischen den Hydroxylgruppen der Positionen 2 und 3, zu stabilisieren und die selektive Veresterung an Position 2 zu kontrollieren. Andererseits bietet eine höhere Konzentration von 20 % Stärke im Lösemittel vor allem bei Reaktionen im größeren Maßstab viele Vorteile, da die Menge an Löse- und Fällmittel reduziert, die Handhabung der Reaktionsansätze vereinfacht und die Reaktionseffizienz gesteigert werden können.

Die Stärkeacetate **SA10-12** (Tab. 3.5) wurden aus Tapiokastärke **ST07** hergestellt, deren Molmasse mit $\bar{M}_n = 3.321$ g/mol etwas geringer als die von Tapiokastärke **ST06** ist, aus der die Proben **SA03**, **SA04** und **SA08** entstanden. Bei sonst vergleichbaren Reaktionsbedingungen sind die DS-Werte der genannten Stärkeacetate jedoch ähnlich. Auch die Umsetzung von enzymatisch depolymerisierter Kartoffelstärke **ST34** ($\bar{M}_n = 6.159$ g/mol) führte zum gleichen Ergebnis (**SA13**). Somit beeinflussen die Molmasse des Ausgangspolymers sowie der Wechsel von Tapioka- zu Kartoffelstärke die resultierenden DS-Werte nicht. Auch die Substituentenverteilung blieb unverändert. Darüber hinaus wurden amylosereiche Maisstärke (**ST29**, $\bar{M}_n = 2.299$ g/mol) und Markerbsestärke (**ST32**, $\bar{M}_n = 2.579$ g/mol) zur Verbesserung der Kaltwasserlöslichkeit zu den korrespondierenden Stärkeacetaten umgesetzt. Es wurden bei einem Molverhältnis Essigsäureanhydrid/AGE von 0,6 Produkte mit DS-Werten von 0,17 (**SA14**, Maisstärke) und 0,15 (**SA15**, Markerbsestärke) in hohen Ausbeuten von 90 % und 94 % erhalten. Im Vergleich zu den Veresterungen von Tapioka- und Kartoffelstärken (**SA03**, DS = 0,29) war der DS etwas geringer. Als möglichen Grund für die unterschiedliche Reaktivität ist die schlechtere Löslichkeit von amylosereichen Stärken anzuführen sowie die Tendenz der linearen

Polymerketten zu aggregieren, wodurch ein Angriff des Veresterungsreagenz auf die Polymerkette erschwert wird ^[28,300-301].

Es ist der Unterschied der vorliegenden Proben zu Stärkeacetaten hervorzuheben, welche aus nativer Kartoffelstärke oder amylopektinreicher Wachsmaisstärke hergestellt wurden und die bis zu einem DS von 1,00 noch eine 2-O-Selektivität aufweisen ^[9,171]. Bei Stärken geringer Molmasse (aus Tapiokastärke: **SA04**, **SA05**; aus Kartoffelstärke: siehe ^[9]) beginnt die Acetylierung zusätzlich an Position 6, sobald ein DS von etwa 0,5 überschritten wird. Folglich scheint die vollständige regioselektive Funktionalisierung von Position 2 auf hochmolekulare Stärken beschränkt zu sein. Als Ursache ist die mit dem Abbau der Ausgangsstärke einhergehende Veränderung der helikalen supramolekularen Struktur anzuführen, die die Ausbildung des weiter oben genannten Lösungszustandes der Stärke in DMSO (Abb. 3.16) und der entsprechenden Wasserstoffbrücken beeinträchtigen kann. Im Falle der kommerziell erworbenen Tapiokastärken wird der Lösungszustand zudem durch eine Vielzahl neu gebildeter Strukturelemente im Stärkemolekül beeinflusst (siehe Kapitel 3.1.2).

Die Veresterung von Stärke mit Carbonsäureanhydriden unter Aktivierung mit Imidazol in DMSO lässt sich über die Herstellung von Stärkeacetaten hinaus auch auf die Synthese anderer Stärkeester anwenden. Unter vergleichbaren Bedingungen wurden Tapiokastärke **ST06** mit Propionsäureanhydrid und Butansäureanhydrid umgesetzt (Molverhältnis Essigsäureanhydrid/AGE: 0,6, Tab. 3.5). Es konnten ein Stärkepropionat mit einem DS von 0,27 (**SP01**) und ein Stärkebutyrat mit einem DS von 0,31 (**SB01**) in Ausbeuten von 79 % und 71 % erhalten werden. Das korrespondierende Stärkeacetat wies einen DS von 0,29 auf (**SA03**). Analog zu den Stärkeacetaten liegt auch bei Stärkepropionat und -butyrat eine bevorzugte Funktionalisierung der Position 2 vor. Es wurde somit belegt, dass auch verschiedene Carbonsäureanhydride durch die Aktivierung mit Imidazol in DMSO eine ähnliche Reaktivität gegenüber Stärke aufweisen und zu einer ähnlichen Substituentenverteilung führen.

Die alternativ gewählte Reaktionsführung für die homogene Acetylierung von Stärke über Essigsäureimidazolide beinhaltet die Umsetzung in geschmolzenem Imidazol ohne DMSO (Abb. 3.15, B). Sogar Stärken mit hoher Molmasse und hohem Amylosegehalt können darin bis zu einer Stärkekonzentration von 20 % gelöst werden (w/w) ^[214]. Die Syntheseführung eignet sich zudem zur Herstellung von Stärkeacetaten ausgehend von Kartoffelstärke ^[9]. Das Interesse der vorliegenden Arbeit fokussierte auf das Substitutionsmuster und die Effizienz der Reaktion für Stärke geringer Molmasse im Vergleich zu den oben beschriebenen

Veresterungen in DMSO. Kartoffelstärke **ST34** ($\bar{M}_n = 6.159 \text{ g/mol}$) wurde bei $100 \text{ }^\circ\text{C}$ in Imidazol gelöst und Essigsäureanhydrid zugefügt. Nach 1 h Reaktionszeit konnte die Acetylstärke durch Behandlung mit heißem Isopropanol isoliert werden. Die Produkte wiesen DS-Werte auf, die fast dem eingesetzten Molverhältnis Essigsäureanhydrid/AGE entsprachen und damit im Vergleich zu den in DMSO hergestellten Proben höher waren (**SA16-18**, $\text{DS} = 0,34\text{-}0,68$, Tab. 3.6). Erst ab einem Molverhältnis von 1,0 war eine Abnahme der Effizienz zu verzeichnen (**SA19**, $\text{DS} = 0,86$, **SA20**, $\text{DS} = 1,06$). Im Gegensatz zu den in DMSO durchgeführten Reaktionen wurde eine bevorzugte Substitution an Position 6 beobachtet. Des Weiteren war bei einem niedrigen Molverhältnis von 0,3 eine ausschließliche Funktionalisierung der primären Hydroxylgruppe zu beobachten (**SA16**). Durch weitere Erhöhung des Molverhältnisses wurden zusätzlich die Positionen 2 und 3 verestert. Mit steigendem DS wurden die Substituenten folglich auf alle drei Positionen der AGE verteilt (**SA17-20**). Die anfänglich bevorzugte C-6-Acetylierung kann durch die bessere sterische Zugänglichkeit der primären Hydroxylgruppen erklärt werden. Im Vergleich führt die Synthese eines Stärkeacetats ausgehend von nativer Kartoffelstärke (**SA21**) bei einem Molverhältnis von 0,5 ebenfalls zu einem DS von 0,47. Dies zeigt, dass die Effizienz dieser Art der Reaktionsführung einerseits bei kleinen Molverhältnissen Reagenz/AGE nicht signifikant von der Molmasse der Ausgangsstärke abhängt. Andererseits wurde bereits gefunden, dass bei einem Molverhältnis $\geq 1,0$ die Umsetzung der nativen Stärke zu etwas höheren DS-Werten führt^[9]. Darüber hinaus verläuft die Reaktion nativer Stärke bei einem Gesamt-DS von 0,47 ausschließlich an Position 6, wohingegen Stärke geringer Molmasse mit gleichem Gesamt-DS bereits einen Partial-DS von 0,11 an den Positionen 2 und 3 aufweist (**SA17**). Die Unterschiede in Reaktivität und Selektivität können darauf zurückgeführt werden, dass die enzymatisch abgebaute Kartoffelstärke **ST34** einen höheren Verzweigungsgrad von 8,6 % (native Kartoffelstärke: 3-4 %, siehe Kapitel 3.1.2) und daraus resultierend eine geringere Menge an zugänglichen Hydroxylgruppen an Position 6 aufweist^[176]. Die Ausbeute der erhaltenen Produkte betrug bis zu 84 %, was den Ausbeuten der in DMSO hergestellten Proben gleichkommt. Folglich ist die Syntheseroute zur Herstellung von 6-O-Acetylstärken geringer DS-Werte geeignet.

Der Polymerabbau der Proben, die in beiden Acetylierungswegen hergestellt worden sind, wurde mittels GPC anhand der Produkte aus Kartoffelstärke **ST34** untersucht. In Abb. 3.17 ist der gewichtsmittlere durchschnittliche Polymerisationsgrad ($\overline{\text{DP}}_w$, berechnet aus \bar{M}_w) der Stärkeacetate in Abhängigkeit vom DS dargestellt. Die Interpretation der Abnahme des $\overline{\text{DP}}_w$ mit steigendem DS ist schwierig, da die Einführung des Acetylrestes die Wechselwirkung der

Polymerketten mit der GPC-Säule beeinflusst und sich auch strukturelle Unterschiede zum Kalibrierungsstandard Pullulan auf die Werte auswirken. Es konnte jedoch geschlussfolgert werden, dass das gewählte Reaktionsmedium, DMSO oder geschmolzenes Imidazol, sowie das Substitutionsmuster den Grad der Depolymerisation nicht beeinflussen.

Tab. 3.6: Ergebnisse der Synthese von Stärkeacetat aus Kartoffelstärke durch homogene Umsetzung mit Essigsäureanhydrid in Imidazol 1 h bei 100 °C [299].

Produkt Nr.	Kartoffelstärke		Molver- hältnis ^{b)}	DS ^{c)}			Ausbeute (%)
	Nr.	\bar{M}_n (g/mol)		Gesamt	Partieller DS an Position		
					6	2 und 3	
SA16	ST34	6.159	0,30	0,34 ^{d)}	0,34	0	84
SA17^{a)}	ST34	6.159	0,50	0,47	0,36	0,11	61
SA18	ST34	6.159	0,75	0,68	0,43	0,25	74
SA19	ST34	6.159	1,00	0,86	0,51	0,35	70
SA20	ST34	6.159	1,25	1,06	0,59	0,47	-
SA21^{a)}	ST02	251.510	0,50	0,47	0,47	0	73

^{a)} entnommen aus [9]

^{b)} Mol Essigsäureanhydrid/ Mol Anhydroglucoseeinheit (AGE)

^{c)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie nach Perpropionylierung

^{d)} DS > Molverhältnis Reagenz/AGE durch Verlust niedrig substituierter Produktfraktionen bei Isolierung

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse

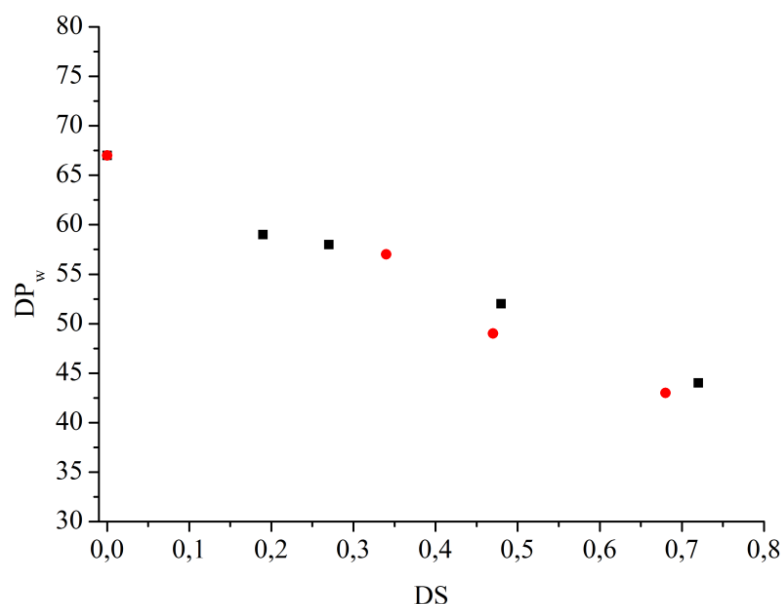


Abb. 3.17: Gewichtsmittlerer durchschnittlicher Polymerisationsgrad (\overline{DP}_w) von Stärkeacetaten in Abhängigkeit des durchschnittlichen Substitutionsgrades (DS) nach der Veresterung von Kartoffelstärke **ST34** mit Essigsäureimidazolid; schwarze Quadrate: Synthese in Dimethylsulfoxid (DMSO) als Lösemittel, beschrieben in [9]; rote Kreise: Synthese in geschmolzenem Imidazol als Lösemittel.

3.3.1.2 Strukturcharakterisierung

Die Charakterisierung der Stärkealkylester erfolgte mittels FTIR- sowie NMR-Spektroskopie. Abb. 3.18 zeigt die FTIR-Spektren von Stärkeacetat (**SA03**, DS = 0,29), Stärkepropionat (**SP01**, DS = 0,27) und Stärkebutyrat (**SB01**, DS = 0,31) im Vergleich zur nicht-derivatisierten Stärke **ST06**. Die Spektren wurden unter Verwendung des Signals bei 1.025 cm^{-1} bezüglich ihrer Intensität normalisiert. Alle vier Proben weisen im Bereich von $3.000\text{--}3.800\text{ cm}^{-1}$ eine breite Bande auf, die auf die Anwesenheit von Hydroxylgruppen hinweist. Die CH-Valenzschwingungen der AGE sind bei 2.930 cm^{-1} zu erkennen. Auch die C-O-C-Valenzschwingungen der Acetalstruktur bei 1.155 cm^{-1} , 1.080 cm^{-1} und 1.025 cm^{-1} sind charakteristische Signale der AGE. Die Stärkeester weisen zudem die für Ester charakteristische C=O-Valenzschwingung bei 1.731 cm^{-1} auf. Weiterhin können die Signale bei 1.250 cm^{-1} und 1.375 cm^{-1} der C-O-C-Valenzschwingung der Estergruppe und der CH_3 -Deformationsschwingung der Acylsubstituenten zugeordnet werden. Erwartungsgemäß sind die FTIR-Spektren von Stärkeacetaten, -propionaten und -butyraten einander ähnlich.

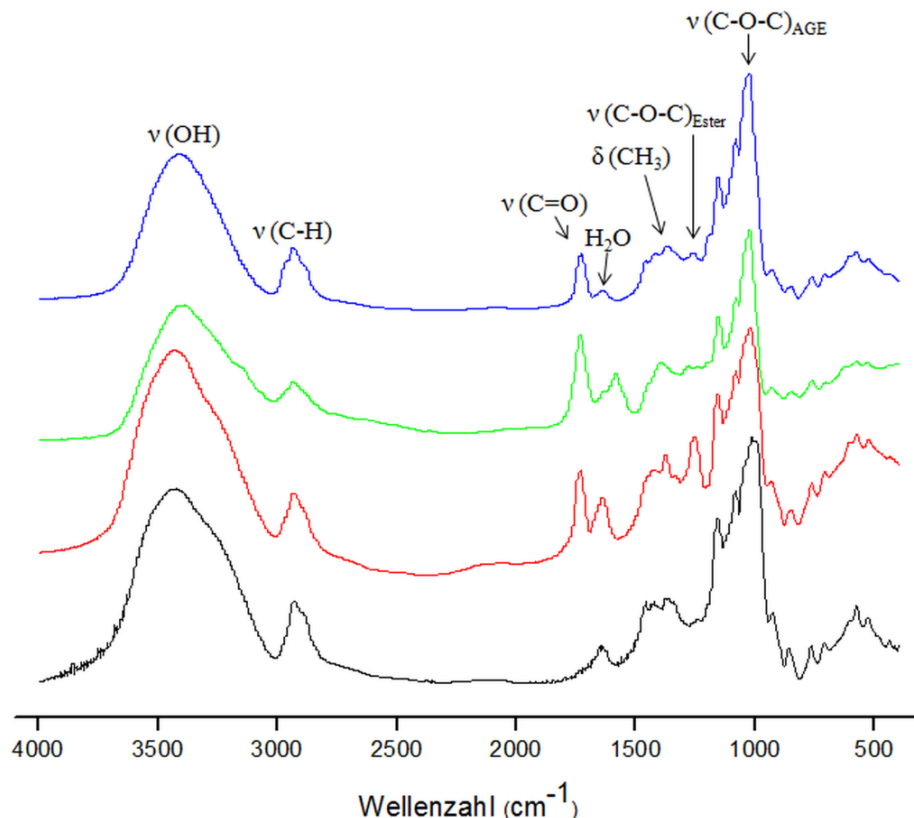


Abb. 3.18: FTIR-Spektren (KBr) von Tapiokastärke **ST06** (schwarz), Stärkeacetat **SA03** (DS = 0,29, rot, Spektrum entnommen aus ^[9]), Stärkepropionat **SP01** (DS = 0,27, grün) und Stärkebutyrat **SB01** (DS = 0,31, blau).

Die NMR-Spektroskopie wurde angewandt, um Informationen über die Struktur und die Verteilung der Substituenten an den drei Positionen der AGE zu gewinnen. Über die Zuordnung charakteristischer Signale in den ^1H -NMR-Spektren hinaus (Anhang: Abb. A.12-14) erfolgte der Strukturbeleg hauptsächlich anhand der ^{13}C -NMR-Spektren der Stärkealkylester, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ (Abb. 3.19). Die Resonanzen der AGE der Stärke im Bereich von 60-100 ppm wurden gemäß Kapitel 3.1.2 zugeordnet. Im Fall der Stärkeacetate **SA03** (DS = 0,29) und **SA16** (DS = 0,34) sind zusätzlich das Signal der Methylgruppe bei 21,4 ppm und das der Carbonylgruppe bei 170,7 ppm zu erkennen. Der Carbonylpeak beider Proben zeigt keine Aufspaltung, was die selektive Veresterung von nur einer Position der Wiederholungseinheit bestätigt. Der Vergleich der Spektren von **SA03** und **SA16** belegt den Einfluss der Reaktionsbedingungen auf das resultierende Substitutionsmuster. Im Spektrum des in DMSO hergestellten Stärkeacetats **SA03** ist eine Hochfeldverschiebung der Resonanz von C-1 um 5 ppm auf 96,0 ppm (C-1') zu beobachten, welche durch die Nachbarschaft zur substituierten Position 2 verursacht wird. Das Spektrum des Stärkeacetats **SA16**, welches in geschmolzenem Imidazol hergestellt wurde, zeigt hingegen keine Aufspaltung des C-1-Signals, dafür aber eine Tieffeldverschiebung der Resonanz von C-6 von 60,9 ppm auf 63,8 ppm, was auf eine 6-O-Acetylierung hinweist. Auf diese Weise konnte die Regioselektivität der in Tab. 3.5 und 3.6 aufgeführten Stärkeester beurteilt werden.

Das Spektrum des Stärkepropionats **SP01** (DS = 0,27) weist folgende Signale des Propionatsubstituenten auf: Die CH_3 -Gruppe zeigt mit einer Resonanz von 9,3 ppm eine Hochfeldverschiebung im Vergleich zum Acetat. Bei 27,2 ppm ist wiederum das Signal der CH_2 -Gruppe und bei 173,9 ppm das der Carbonylgruppe zu beobachten. Das Stärkebutyrat **SB01** (DS = 0,31) weist wiederum die charakteristischen Resonanzen bei 13,9 ppm (CH_3 -Gruppe), 18,1 ppm und 35,6 ppm (CH_2 -Gruppen) auf. Die Strukturanalyse wurde mittels ^1H -NMR-Spektroskopie weiter untermauert (siehe Anhang, Abb. A.12-14).

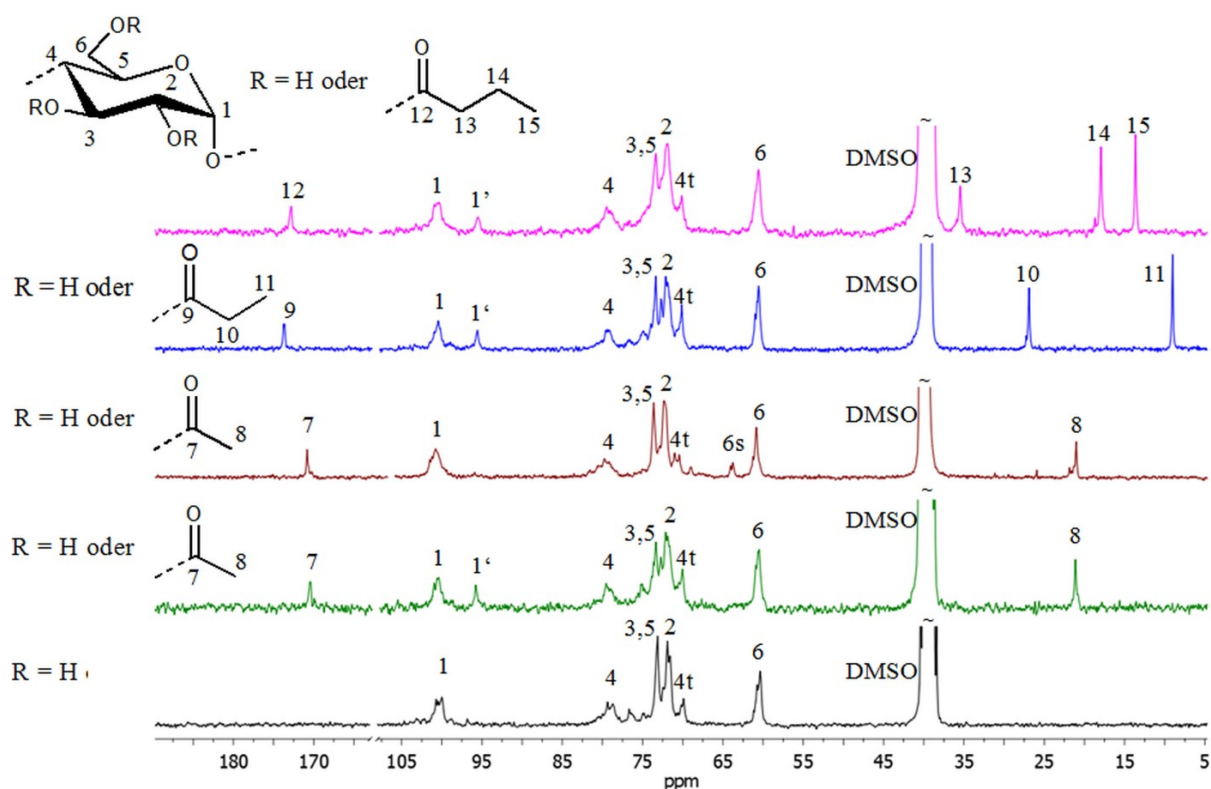


Abb. 3.19: ^{13}C -NMR-Spektren von Tapiokastärke **ST06** (schwarz), Stärkeacetat **SA03** (DS = 0,29, grün, Spektrum entnommen aus ^[9]), Stärkeacetat **SA16** (DS = 0,34, braun), Stärkepropionat **SP01** (DS = 0,27, blau) und Stärkebutytrat **SB01** (DS = 0,31, magenta), gemessen in $\text{DMSO-}d_6$ (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

Bestimmung des DS

Die in Tab. 3.5 und 3.6 aufgeführten DS-Werte der Stärkeester ließen sich zuverlässig über ^1H -NMR-Spektroskopie nach Peracetylierung bestimmen. Durch Peracetylierung wurden die nicht veresterten Hydroxylgruppen der Proben vollständig acetyliert (Stärkepropionate, Stärkebutyrate) beziehungsweise propionyliert (Stärkeacetate), um gut aufgelöste und quantifizierbare NMR-Spektren zu erhalten. Hierfür wurden die Produkte mit dem jeweiligen Säureanhydrid, Pyridin und katalytischen Mengen an 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP) 24 h bei 80 °C unter Rühren umgesetzt. Mittels FTIR-Spektroskopie konnte die Vollständigkeit der Peracetylierung anhand der fehlenden Valenzschwingung der OH-Gruppen bei 3.000-3.800 cm^{-1} belegt werden. Durch mehrdimensionale NMR-Experimente und Vergleich mit der Literatur ^[207] konnte eine detaillierte Strukturaufklärung der peracetylierten Stärkeester erfolgen (zum Beispiel $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135 des perpropionylierten Stärkeacetats **SA20**, siehe Anhang: Abb. A.15).

Abb. 3.20 zeigt ein repräsentatives $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum eines perpropionylierten Stärkeacetats (hergestellt aus **SA08**). Im Bereich von 3,50 bis 5,60 ppm sind die Signale der AGE-Protonen sichtbar, die im Unterschied zum nicht peracylierten Stärkeester präzise zugeordnet werden können. Die Protonen der CH_3 -Gruppe des Acetats erscheinen im Hochfeldbereich bei 2,02 ppm (Acetat an Position 2) und bei 1,22 ppm (Propionat an Position 6) und 1,09 ppm (Propionat an Position 2 und Position 3). Im Bereich von 2,10-2,60 ppm zeigen die Methylengruppen der Propionate mehrere Signale. Da das Signal der CH_3 -Gruppe des Acetats bei vielen Proben nicht basisliniengetrennt zur CH_2 -Gruppe des Propionats vorlag, wurden zur DS-Ermittlung die Integrale der CH_3 -Gruppen des Propionats gemäß folgender Formel verwendet:

$$\text{DS}_{\text{Acetat}} = 3 - \frac{\frac{1}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Propionat}}}{\frac{1}{7} * \text{Integral}_{\text{AGE}}}$$

Zur Bestimmung des partiellen DS von Stärkeacetaten an den Positionen 2 und 3 sowie an Position 6 wurden im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der perpropionylierten Proben (Abb. 3.20) die je nach Substitutionsort aufgespaltenen Signale der CH_3 -Protonen der Propionatsubstituenten durch Linienformanalyse separat integriert gemäß ^[174,302-305]. Die Berechnung der partiellen DS-Werte erfolgte über folgende Formeln:

$$\text{DS}_{\text{Acetat,C-2,3}} = 2 - \frac{\frac{1}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Propionat,C-2,3}}}{\frac{1}{7} * \text{Integral}_{\text{AGE}}}$$

$$\text{DS}_{\text{Acetat,C-6}} = 1 - \frac{\frac{1}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Propionat,C-6}}}{\frac{1}{7} * \text{Integral}_{\text{AGE}}}$$

Die Ermittlung der Partial-DS-Werte erfolgte mit hoher Präzision, da die Standardabweichung der über diese Methode bestimmten DS-Werte etwa 0,03 beträgt ^[305].

Bei den Stärkepropionaten und -butyraten konnten die DS-Werte nach Peracetylierung durch $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (Spektren siehe Anhang: Abb. A.16 und A.17) in Analogie zu den Stärkeacetaten über das Verhältnis des Integrals der CH_3 -Gruppe des Propionat- bzw. Butyratsubstituenten im Verhältnis zum Integral der AGE berechnet werden.

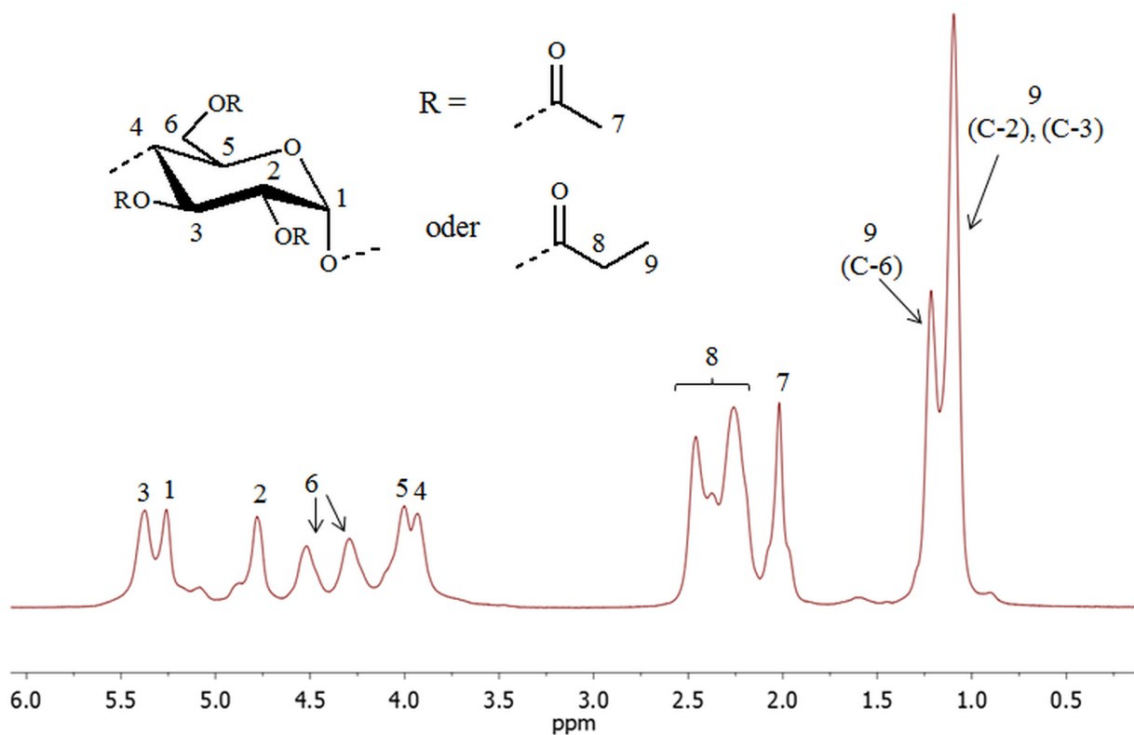


Abb. 3.20: ^1H -NMR-Spektrum des perpropionylierten Stärkeacetats **SA08** ($\text{DS}_{\text{Acetat}} = 0,54$; $\text{DS}_{\text{Propionat}} = 2,46$) in CDCl_3 .

3.3.2 Stärkecarbonate und- carbamate

3.3.2.1 Synthese von Stärkealkyl- und phenylcarbonaten

Ein Schwerpunkt der Studien lag auf der Synthese wasserlöslicher Stärkecarbonate im Hinblick auf die Untersuchung der osmotischen Aktivität (siehe Kapitel 3.4.2), was in Analogie zu wasserlöslichen Stärkeacetaten durch die Wahl kurzketziger Substituenten wie Methylcarbonat und Ethylcarbonat mit geringem DS erreicht werden sollte. Darüber hinaus wurde die Synthese organolöslicher Stärkephenylcarbonate studiert, die in Folgereaktionen mit Aminen zu neuartigen wasserlöslichen Stärkecarbamaten umgesetzt wurden. Über die Wahl der Struktur des Amins lassen sich unterschiedliche funktionelle Gruppen in das Stärkemolekül einführen. Unter anderem wurde Ethanolamin mit einer terminalen hydrophilen Gruppe zur Verbesserung der Wasserlöslichkeit gewählt.

Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureestern

Die Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäuremethylester, Chlorkohlensäureethylester und Chlorkohlensäurephenylester wurde in DMF/LiCl in Gegenwart von Pyridin als Base bei $4\text{ }^\circ\text{C}$ durchgeführt (Abb. 3.21). Als Lösemittelsystem wurde DMF/LiCl gewählt, da

Chlorkohlensäureester darin eine gute Löslichkeit aufweisen und zudem unerwünschte Nebenreaktionen nur geringfügig ausgeprägt sind ^[231].

Der Einfluss der Reaktionszeit und des Molverhältnisses von Reagenz zu AGE auf den DS der Produkte wurde für die Umsetzung von Tapiokastärke geringer Molmasse **ST07** und Chlorkohlensäureethylester untersucht (Tab. 3.7). Zur Bestimmung des DS wurde die ¹H-NMR-Spektroskopie verwendet (siehe Strukturcharakterisierung, Kapitel 3.3.2.3). Bei einem Molverhältnis von Chlorkohlensäureethylester/AGE von 0,50 und einer Reaktionszeit von 4 h konnte ein Stärkeethylcarbonat **SEC01** mit einem DS von 0,19 erhalten werden. Eine Ansatzvergrößerung von 2,5 g Ausgangsstärke (**SEC01**) auf 130,0 g führte erwartungsgemäß zu einem Produkt mit vergleichbarem DS (**SEC02**). Eine Erhöhung der Reaktionszeit von 4 h auf 24 h beeinflusste den DS nicht (**SEC03**). Die Erhöhung des Molverhältnisses Reagenz/AGE von 0,50 auf 1,00 und 2,00 Mol führte zu Proben mit DS-Werten von 0,58 (**SEC04**) und 1,16 (**SEC05**). Mit steigendem Molverhältnis war folglich eine Erhöhung der Reaktionseffizienz (DS/eingesetztes Molverhältnis*100) von etwa 40% (**SEC01**) auf 60% (**SEC04**, **SEC05**) zu verzeichnen. Frühere Untersuchungen zeigten, dass die Umsetzung von Dextran unter vergleichbaren Bedingungen in DMF/LiCl Produkte mit ähnlichen DS-Werten ergab ^[231]. Beispielsweise führt ein Molverhältnis von 2,00 Reagenz/AGE zu einem Dextranethylcarbonat mit einem DS von 1,13. Generell waren die DS-Werte der Polysaccharidcarbonate deutlich niedriger als die eingesetzten Molverhältnisse Reagenz/AGE, was auf die zahlreichen Nebenreaktionen der Kohlensäureesterchloride (zum Beispiel Hydrolyse) zurückzuführen ist ^[222,231].

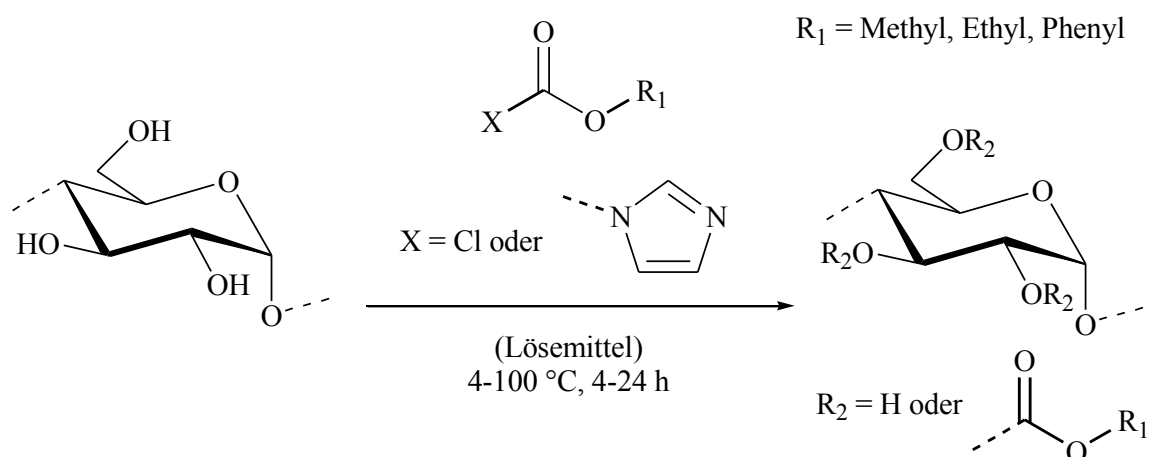


Abb. 3.21: Reaktionsschema zur Umsetzung von Stärke mit Chlorkohlensäureestern oder Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat.

Tab. 3.7: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Synthese von Stärkecarbonaten hergestellt durch homogene Umsetzung von Stärke mit Chlorkohlensäureestern und Pyridin in *N,N*-Dimethylformamid (DMF)/LiCl bei 4 °C [238].

Probennr.	Reagenz	Stärke				Molverhältnis ^{a)}	Zeit (h)	Ergebnisse		
		Nr.	Quelle	\bar{M}_n (g/mol)	Masse (g)			DS ^{b)}	Ausbeute (%)	Löslichkeit Wasser
SEC01	Chlorkohlensäureethylester	ST07	Tapioka	3.321	2,45	0,50	4	0,19	81	Ja
SEC02	Chlorkohlensäureethylester	ST07	Tapioka	3.321	130,00	0,50	4	0,18	79	Ja
SEC03	Chlorkohlensäureethylester	ST07	Tapioka	3.321	2,55	0,50	24	0,18	83	Ja
SEC04	Chlorkohlensäureethylester	ST07	Tapioka	3.321	2,50	1,00	4	0,58	56	Ja
SEC05	Chlorkohlensäureethylester	ST07	Tapioka	3.321	2,50	2,00	4	1,16	51	Nein
SEC06	Chlorkohlensäureethylester	ST01	Kartoffel	230.050	2,50	0,50	4	0,06	88	Nein
SMC01	Chlorkohlensäuremethylester	ST07	Tapioka	3.321	25,00	0,50	4	0,21	85	Ja
SPC01	Chlorkohlensäurephenylester	ST07	Tapioka	3.321	10,00	0,50	4	0,42	69	Nein
SPC02	Chlorkohlensäurephenylester	ST07	Tapioka	3.321	10,00	1,00	4	0,83	73	Nein
SPC03	Chlorkohlensäurephenylester	ST07	Tapioka	3.321	10,00	2,00	4	1,48	70	Nein
SPC04	Chlorkohlensäurephenylester	ST04	Mais amylosereich	53.172	2,50	2,00	4	1,35	83	Nein
SPC05^{c)}	Chlorkohlensäurephenylester	ST07	Tapioka	3.321	2,50	2,00	4	1,46	86	Nein

^{a)} Mol Chlorkohlensäureester/ Mol Anhydroglucoseeinheit (AGE)

^{b)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie

^{c)} Reaktion in *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc)/LiCl

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse

Durch Verwendung von nativer Kartoffelstärke **ST01** wurde im Vergleich zu Tapiokastärke **ST07** ein Produkt mit deutlich niedrigerem DS erhalten; ein Molverhältnis von 0,50 führte zu einem DS von nur 0,06 (**SEC06**, siehe Tab. 3.7). Offensichtlich beeinflussen sowohl Stärkequelle als auch die Molmasse den DS der Produkte. Die Molmasse wirkt sich auf die Lösungsstruktur der Stärke in tertiären Amidlösemitteln wie DMF aus und kann daher die Zugänglichkeit der Hydroxylgruppen des Biopolymers beeinflussen ^[28].

Durch die Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureestern waren noch weitere Stärkecarbonate zugänglich. So entstand bei der Umsetzung von Tapiokastärke **ST07** mit Chlorkohlensäuremethylester das Stärkemethylcarbonat **SMC01** mit einem DS von 0,21 in einer Ausbeute von 85 %, was dem Ergebnis der Synthese des unter gleichen Bedingungen hergestellten Stärkeethylcarbonats entspricht (**SEC01**).

Die Umsetzung von **ST07** mit Chlorkohlensäurephenylester bei Molverhältnissen von Reagenz/AGE von 0,5, 1,0 und 2,0 führte zu organolöslichen Stärkephenylcarbonaten mit DS-Werten von 0,42 (**SPC01**), 0,83 (**SPC02**) und 1,48 (**SPC03**, siehe Tab. 3.7). Diese DS-Werte sind deutlich höher als die der entsprechenden Stärkeethyl- und Stärkemethylcarbonate (**SEC01**, **SEC04**, **SEC05**, **SMC01**). Als Ursache ist die unterschiedliche Reaktivität der verschiedenen Chlorkohlensäureester zu nennen. Im Gegensatz zu Alkylresten besitzt der Phenylrest einen elektronenziehenden induktiven Effekt, woraus trotz eines entgegen wirkenden mesomeren Effektes eine höhere Elektrophilie des Kohlenstoffatoms der Carbonylgruppe resultiert. Chlorkohlensäurephenylester weisen somit eine höhere Reaktivität gegenüber den Hydroxylgruppen der Stärke auf als die Chlorkohlensäurealkylester. Wird amylosereiche Maisstärke **ST04** als Ausgangsmaterial verwendet, erhält man bei einem Molverhältnis von 2,0 ein Produkt mit einem DS von 1,35 (**SCP04**), was mit dem Ergebnis der Umsetzung von Tapiokastärke vergleichbar ist (**SPC03**). Im Gegensatz zu den Stärkealkylcarbonaten deuteten die NMR-Spektren (siehe Kapitel 3.3.2.3) darauf hin, dass sämtliche in DMF/LiCl hergestellte Stärkephenylcarbonate Formylgruppen aufweisen, welche durch Nebenreaktionen des Lösemittels DMF mit dem Chlorkohlensäureester über primär gebildete Vilsmeier-analoge Adduktsalze als Zwischenstufe an den sekundären Hydroxylgruppen der AGE entstehen können (Abb. 3.22) ^[231,306]. Wird die Reaktion stattdessen in *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc)/LiCl als Lösemittel durchgeführt, wird ein Produkt mit gleichem DS wie in DMF/LiCl erhalten (**SPC05**), welches keine Formylgruppen aufweist. Da die Formylbildung ausschließlich bei der Synthese der Stärkephenylcarbonate in DMF zu beobachten war, lässt sich schlussfolgern, dass die bereits beschriebene erhöhte Reaktivität des Chlorkohlensäurephenylesters gegenüber den Chlorkohlensäurealkylestern

nicht nur die Bildung des Stärkecarbonats, sondern auch die Nebenreaktion mit DMF beeinflusst. Im Vergleich zur Synthese von Cellulosephenylcarbonaten, hergestellt in DMAc/LiCl unter sonst gleichen Bedingungen ^[224], weist Stärke eine vergleichbare Reaktivität auf und führt zu Produkten mit ähnlichen DS-Werten. Die über Chlorkohlensäureester hergestellten Stärkecarbonate wurden in Ausbeuten bis zu 88 % erhalten.

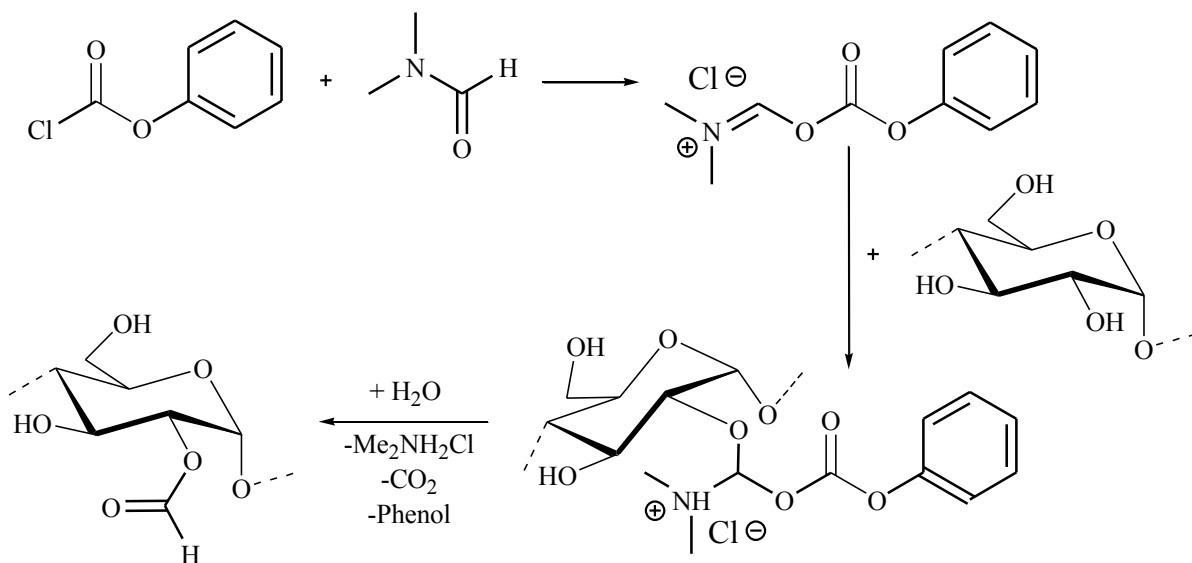


Abb. 3.22: Reaktionsschema zur Formylierung von Stärke durch Reaktion mit Chlorkohlensäurephenylester und *N,N*-Dimethylformamid (DMF) nach ^[307].

Es wurde mittels NMR-spektroskopischen Studien (siehe Kapitel 3.3.2.3) gefunden, dass die Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureestern vorzugsweise an der primären Hydroxylgruppe (Position 6) der AGE ablief. Dieser Befund stimmt auch mit der Literatur bezüglich der Substituentenverteilung bei Cellulose- und Dextranarbonaten überein ^[224,227,231] und ist durch die bessere sterische Zugänglichkeit der primären Hydroxylgruppen zu begründen. Proben mit niedrigem $DS \leq 0,19$ (**SEC01-03**) zeigten sogar ausschließlich eine Modifizierung der Position 6.

Weiterhin wurde die Löslichkeit der Produkte untersucht. Die aus der Tapiokastärke geringer Molmasse **ST07** hergestellten Stärkeethyl- und Stärkemethylcarbonate waren wasserlöslich. Lediglich Produkte mit höherem DS an Ethylcarbonat (**SEC05**, $DS = 1,16$) konnten nicht in Wasser gelöst werden. Die Stärkephenylcarbonate waren hingegen unabhängig vom DS wasserunlöslich, was auf die Einführung der hydrophoben Phenylcarbonatsubstituenten zurückzuführen ist. Zusätzlich zeigten sämtliche Stärkecarbonate Löslichkeit in polaren aprotischen Lösungsmitteln wie DMSO, DMF oder DMAc. Folglich fand keine Vernetzung

von Polysaccharidketten über intermolekulare Carbonatgruppen statt, was zu unlöslichen Produkten geführt hätte. Im Gegensatz hierzu sind die Phenylcarbonate der Cellulose mit geringem $DS < 0,8$ vernetzt und damit unlöslich ^[224]. Dies könnte mit der Hypothese begründet werden, dass Stärke und Cellulose unterschiedliche Lösungsstrukturen in polar aprotischen Lösemitteln ausbilden, was wiederum zu verschiedenen Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen von Reagenz, Base und Polysaccharid führen kann.

Reaktion von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat

Aufgrund der ausgeprägten Nebenreaktionen der Kohlensäureesterchloride wurde in weiteren Umsetzungen ein alternatives Acylierungsreagenz, das Kohlensäureimidazolid Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat, zur Synthese von Stärkeethylcarbonaten untersucht. Die Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat wurde mit Tapiokastärke geringer Molmasse **ST07**, nativer Kartoffelstärke **ST01**, Wachsmaisstärke **ST03** und amylosereicher Maisstärke **ST04** als Ausgangsmaterialien in DMSO, DMF/LiCl und geschmolzenem Imidazol als Reaktionsmedium durchgeführt (siehe Abb. 3.21, Tab. 3.8). Das Reagenz wurde aus Chlorkohlensäureethylester und Imidazol (Molverhältnis 1/2) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) nach einem bekannten Verfahren hergestellt ^[230] und nach Entfernen von THF im Vakuum ohne weitere Reinigung der Stärkelösung zugefügt. Daher bezieht sich das im folgenden Abschnitt erwähnte Molverhältnis Reagenz/AGE auf die anfänglich eingesetzte Menge an Chlorkohlensäureethylester. Zunächst wurde der Einfluss der eingesetzten Base studiert (Tab. 3.8). Die Umsetzung von Tapiokastärke **ST07** bei einem Molverhältnis Reagenz/AGE von 0,5 in DMSO und Imidazol als Base bei 60 °C für 4 h ergab ein Stärkeethylcarbonat mit einem geringen DS von 0,03 (**SEC07**). Ein hoher Überschuss an Reagenz (Molverhältnis Reagenz/AGE: 10,0) musste eingesetzt werden, um unter diesen Bedingungen einen moderaten DS von 0,74 (**SEC08**) zu erreichen. Der Wechsel zu Pyridin als Base bei einem Molverhältnis von 0,5 beeinflusste den DS des Produkts nicht (**SEC09**). Jedoch konnte ein Stärkeethylcarbonat mit einem DS von 0,38 (**SEC11**) erhalten werden, indem Triethylamin als Base verwendet wurde. Im Gegensatz dazu hat sich die Umsetzung von Stärke mit Carbonsäureimidazoliden, bei der unter vergleichbaren Bedingungen Imidazol als Base eingesetzt wird, als sehr effizient erwiesen (siehe Kapitel 3.3.1 und ^[171,299]). Die Ergebnisse zeigen, dass für die Reaktion von Stärke mit Kohlensäureimidazoliden stärkere Basen erforderlich sind, was auf Unterschiede in der Elektrophilie der Carbonylgruppen der Reagenzien sowie auf Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen von Stärke, Reagenz, Base und

Lösungsmittel zurückzuführen ist. Für weitere Reaktionen wurde folglich Triethylamin als Base verwendet.

Der Einfluss der Reaktionszeit wurde anhand der Umsetzung von Tapiokastärke **ST07** mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat unter den oben genannten Bedingungen untersucht. Im Zeitraum von 2 bis 24 h wurden Aliquote des Reaktionsgemisches (**SEC10-14**) entnommen. Die Reaktion war praktisch nach 4 h beendet, wobei ein Stärkeethylcarbonat mit einem DS von 0,38 (**SEC11**) erhalten wurde. Längere Reaktionszeiten führten lediglich zu einer geringen Zunahme des DS; nach 24 h wurde ein DS von 0,46 (**SEC14**). Weitere Synthesen wurden mit einer Reaktionszeit von 4 h durchgeführt. Eine Erhöhung der Temperatur von 60 °C auf 100 °C wirkte sich nicht signifikant auf den DS des Produkts aus (**SEC15**, DS = 0,42, verglichen mit **SEC11**, DS = 0,38). Generell stellt die Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat in DMSO eine effizientere Reaktion für Produkte mit höheren DS-Werten dar als die Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureethylester. Der Grund hierfür ist die höhere Stabilität des Reagenz im Hinblick auf Nebenreaktionen mit dem Lösemittel.

Auf der Basis der beschriebenen Ergebnisse wurde die Synthese von Stärkeethylcarbonat ausgehend von Stärke verschiedener Quelle und Molmasse (**ST07**, **ST01**, **ST03**, **ST04**) untersucht (Molverhältnis Reagenz/AGE: 0,5, Produkte **SEC11**, **SEC16-18**, Tab. 3.8). Im Vergleich zu Proben, die aus Tapiokastärke **ST07** hergestellt wurden, ergab die Reaktion der nativen Kartoffelstärke **ST01** ein Stärkeethylcarbonat mit einem deutlich niedrigeren DS von 0,26 (**SEC16**), wohingegen Wachsmaisstärke **ST03** nur eine geringe Modifizierung aufwies (**SEC17**, DS = 0,02). Die Reaktion der amylosereichen Maisstärke **ST04** führte zu einem Produkt mit einem höheren DS von 0,49 (**SEC18**, Vergleich mit **SEC11** aus **ST07**, DS = 0,38). Im Falle von nativer Kartoffelstärke und Wachsmaisstärke liegen sehr stabile supramolekulare Strukturen vor, die ein quantitatives Lösen der Stärke erschweren, weshalb häufig makroskopisch nicht erkennbare ungelöste Stärkefragmente im Reaktionsmedium mit geringer Zugänglichkeit für das Reagenz existieren ^[28,308]. Darüber hinaus enthält hochmolekulare und verzweigte Stärke häufig noch Wasser, welches durch Trocknen nur schwer zu entfernen ist und zur Hydrolyse des Reagenzes führen kann. Die Maisstärke **ST04** weist hingegen aufgrund ihres hohen Amylosegehaltes >70 % und einer niedrigeren Molmasse ($\bar{M}_n = 53.172 \text{ g/mol}$) eine verbesserte Löslichkeit in DMSO und damit auch eine bessere Zugänglichkeit der Hydroxylgruppen auf. Für die Tapiokastärke geringer Molmasse **ST07** kann eine ähnlich gute Löslichkeit in DMSO angenommen werden.

Tab. 3.8: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Synthese von Stärkeethylcarbonaten hergestellt durch Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat in verschiedenen Lösemitteln (Molverhältnis Chlorkohlensäureethylester/ Anhydroglucoseeinheit, AGE: 0,50) ^[238].

Probennr.	Lösemittel	Base	Stärke		\bar{M}_n (g/mol)	Temperatur (°C)	Zeit (h)	Ergebnisse	
			Nr.	Quelle				DS ^{b)}	Ausbeute (%)
SEC07	DMSO	Imidazol	ST07	Tapioka	3.321	60	4	0,03	78
SEC08 ^{a)}	DMSO	Imidazol	ST07	Tapioka	3.321	60	4	0,74	10
SEC09	DMSO	Pyridin	ST07	Tapioka	3.321	60	4	0,02	82
SEC10	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	2	0,28	-
SEC11	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	4	0,38	-
SEC12	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	6	0,38	-
SEC13	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	8	0,44	-
SEC14	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	24	0,46	60
SEC15	DMSO	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	100	4	0,42	58
SEC16	DMSO	Triethylamin	ST01	Kartoffel	230.050	60	4	0,26	89
SEC17	DMSO	Triethylamin	ST03	Wachsmais	83.579	60	4	0,02	88
SEC18	DMSO	Triethylamin	ST04	Mais amylosereich	53.172	60	4	0,49	87
SEC19	DMF/LiCl	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	60	4	0,47	60
SEC20	Imidazol	Imidazol	ST07	Tapioka	3.321	100	4	0,08	73
SEC21	Imidazol	Triethylamin	ST07	Tapioka	3.321	100	4	0,07	64

^{a)} Molverhältnis Chlorkohlensäureethylester/ AGE: 10,0

^{b)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie
DMF: *N,N*-Dimethylformamid, DMSO: Dimethylsulfoxid, \bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse

Es wurde weiterhin der Einfluss des Lösemittels auf die Reaktion von Tapiokastärke **ST07** mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat (Molverhältnis Reagenz/AGE: 0,5) bei 60 °C für 4 h (siehe Tab. 3.8, Proben **SEC11**, **SEC19-21**) studiert. Unter Verwendung von DMF/LiCl als Lösemittel wurde ein Produkt mit einem hohen DS von 0,47 erhalten (**SEC19**); die unter vergleichbaren Bedingungen in DMSO hergestellte Probe wies einen DS von 0,38 auf (**SEC11**). In Analogie zur effizienten Veresterung von Stärke mit Carbonsäureimidazoliden (Essigsäureimidazolid in Kapitel 3.3.1, Fettsäureimidazole gemäß ^[214]) wurde zudem geschmolzenes Imidazol als Lösemittel für die Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat bei 100 °C erprobt. Die unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen erhaltenen Produkte wiesen jedoch nur sehr geringe DS-Werte auf (ohne zusätzliche Base: **SEC20**, DS = 0,08, in Gegenwart von Triethylamin: **SEC21**, DS = 0,07). Imidazol ist, wie bereits diskutiert wurde, eine zu schwache Base, um die Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat zu katalysieren (**SEC07**). Es kann daher angenommen werden, dass es als Lösemittel eingesetzt die Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen von Stärke, Reagenz und Base dominiert (auch bei Zugabe von Triethylamin) und sich folglich für die Herstellung von Stärkecarbonaten nicht eignet.

Die über das Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat hergestellten Stärkeethylcarbonate wurden in Ausbeuten bis zu 89 % erhalten. Im Gegensatz zu den über Chlorkohlensäureester synthetisierten Stärkecarbonaten weisen die erhaltenen Proben eine bevorzugte Funktionalisierung der sekundären Hydroxylgruppe an Position 2 der AGE auf (siehe NMR-Spektren in Kapitel 3.3.2.3). Produkte mit niedrigem DS (unter anderem **SEC10**, DS = 0,28) waren zudem regioselektiv an der Position 2 substituiert. Lediglich bei Verwendung von geschmolzenem Imidazol als Lösemittel wurde das Ethylcarbonat an Position 6 der AGE gefunden. Folglich hängt das Substitutionsmuster der Stärkecarbonate sowohl vom Reagenz als auch vom Lösemittel ab. Das Ergebnis korreliert mit den Befunden zur Substituentenverteilung bei der Veresterung von Stärke mit Essigsäureimidazoliden (siehe Kapitel 3.3.1.1). Die dort aufgeführte Hypothese, der zufolge eine erhöhte Nucleophilie der Hydroxylgruppen der Position 2 der AGE aufgrund der Lösungsstruktur der Stärke in DMSO und der resultierenden intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen verursacht wird ^[207], lässt sich auch auf die Synthese der Stärkeethylcarbonate übertragen.

Die Produkte sind in polaren aprotischen Lösemitteln wie DMSO, DMF oder DMAc löslich, weshalb eine Vernetzung über intermolekulare Carbonatgruppen auch hier ausgeschlossen werden kann. Darüber hinaus sind alle Stärkeethylcarbonate, die aus der Tapiokastärke **ST07** gewonnen wurden, in Wasser löslich.

3.3.2.2 Aminolyse von Stärkephenylcarbonaten

Die in das Stärkemolekül eingeführten Phenylcarbonatsubstituenten stellen reaktive Gruppen dar, die in der Folgechemie durch nucleophile Substitutionsreaktionen (S_N) mit Aminen zu den entsprechenden Stärkecarbamaten führen. Auf diese Weise ist eine Vielzahl neuartiger Stärkederivate mit spezifischen Eigenschaften zugänglich. Im Zuge dieser Arbeit wurde die Aminolyse von Stärkephenylcarbonat mit Ethanolamin mit dem Ziel, wasserlösliche Produkte herzustellen, studiert. Um darüber hinaus das Potential der Stärkephenylcarbonate als Synthesepattform zu demonstrieren, wurde exemplarisch die Umsetzung mit *p*-Aminobenzylamin und 9-Methylaminomethyl-anthracen zur Herstellung UV/Vis- oder fluoreszenzaktiver Stärkecarbamate und die Substitution mit Propargylamin zur Einführung terminal reaktiver Gruppen in das Polymerrückgrat erforscht.

Die Umsetzung von Stärkephenylcarbonaten verschiedener DS-Werte, hergestellt aus Tapiokastärke **ST07**, mit den Aminen wurde unter homogenen Bedingungen in DMF durchgeführt (Abb. 3.23). Es war eine Reaktionstemperatur von 60 °C erforderlich, um einen vollständigen Umsatz der Phenylcarbonatgruppe mit dem Amin zu erreichen und die Entstehung gemischter Stärkederivate, welche sowohl Phenylcarbonatgruppen als auch Carbamatgruppen enthalten, zu vermeiden ^[309]. Für die Aminolyse von Stärkephenylcarbonat mit Ethanolamin, *p*-Aminobenzylamin, 9-Methylaminomethyl-anthracen und Propargylamin wurde ein Molverhältnis von Amin/Phenylcarbonatgruppe von 2/1 eingesetzt. Zur Bestimmung des DS wurde der N-Gehalt aus der Elementaranalyse der Produkte und im Fall unvollständig substituierter Stärkecarbonate die ¹H-NMR-Spektroskopie verwendet (Tab. 3.9).

Der Schwerpunkt der Untersuchungen lag auf der Substitution mit Ethanolamin. Es wurde anhand der Umsetzung von Cellulosephenylcarbonat bereits belegt, dass unter den gewählten Reaktionsbedingungen ausschließlich die Aminogruppe des Ethanolamins mit dem Phenylcarbonat reagiert; eine Reaktion mit Ethanolamin-Hydrochlorid führte zu keinem Umsatz ^[309]. Die Reaktion von Stärkephenylcarbonat **SPC01** (DS = 0,42, Tab. 3.9) mit Ethanolamin bei 60 °C für 24 h führte zu einem wasserlöslichen *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamate, welches einen DS an Carbamat von 0,32 sowie kein Phenylcarbonat mehr aufwies (**HESC01**, Tab. 3.9). Bei der Aminolyse von Stärkephenylcarbonaten mit DS von 0,83 (**SPC02**) und 1,48 (**SPC03**) wurden *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamate mit höheren DS-Werten von 0,71 (**HESC02**) und 1,07 (**HESC03**) erhalten, was einer Effizienz (Anteil der eingeführten Carbamatsubstituenten bezogen auf den DS an Phenylcarbonat vor der Aminolyse) von 72 und 86 % entspricht. Es war jedoch unabhängig vom DS des

Stärkephenylcarbonats ein vollständiger Umsatz der Phenylcarbonatgruppen zu verzeichnen. Im Gegensatz hierzu führte die Umsetzung von Cellulosephenylcarbamaten vergleichbarer DS-Werte zu unlöslichen Proben, welche über während der Aminolyse gebildete intermolekulare Carbonatgruppen vernetzt sind ^[224]. Die vorliegenden Stärkecarbonate neigen folglich weniger stark zur Vernetzung als Cellulosecarbonate. Mögliche Ursachen stellen die geringe Molmasse (\bar{M}_n des Ausgangsmaterials = 3.321 g/mol), Unterschiede in der supramolekularen Lösungsstruktur und verschiedene Donor-Akzeptor-Wechselwirkungen zwischen Polysaccharidphenylcarbonat, Lösemittel und Amin dar. Durch die Einführung der Substituenten mit terminalen Hydroxylgruppen sind die Proben wasserlöslich.

Die Einführung des UV/Vis-aktiven aromatischen Diamins *p*-Aminobenzylamin in das Stärkerückgrad wurde mit dem Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48) erforscht (Tab. 3.9). Hierbei ist ausschließlich die benzyliche Aminogruppe zu einer S_N der Phenylcarbonatgruppe fähig, die aromatische Aminogruppe ist aufgrund der Mesomerie nicht ausreichend nucleophil und deshalb nicht an der Reaktion beteiligt ^[224]. Nach 4 h war die Reaktion noch nicht abgeschlossen (**ABSC01**, $DS_{\text{Carbamate}} = 0,84$). Bei einer Reaktionszeit von 8 h wurde ein DS von 1,03 erreicht (**ABSC02**), welcher durch weitere Erhöhung der Zeit auf 24 h nicht weiter zunahm (**ABSC03**, $DS_{\text{Carbamate}} = 1,06$). Es ist jedoch anzumerken, dass erst nach 24 h kein Phenylcarbonat mehr im Produkt zu finden war, weshalb für weitere Aminolysen diese Reaktionszeit beibehalten wurde. Die erhaltenen *p*-Aminobenzylstärkecarbamate waren in DMSO, DMF und DMAc löslich.

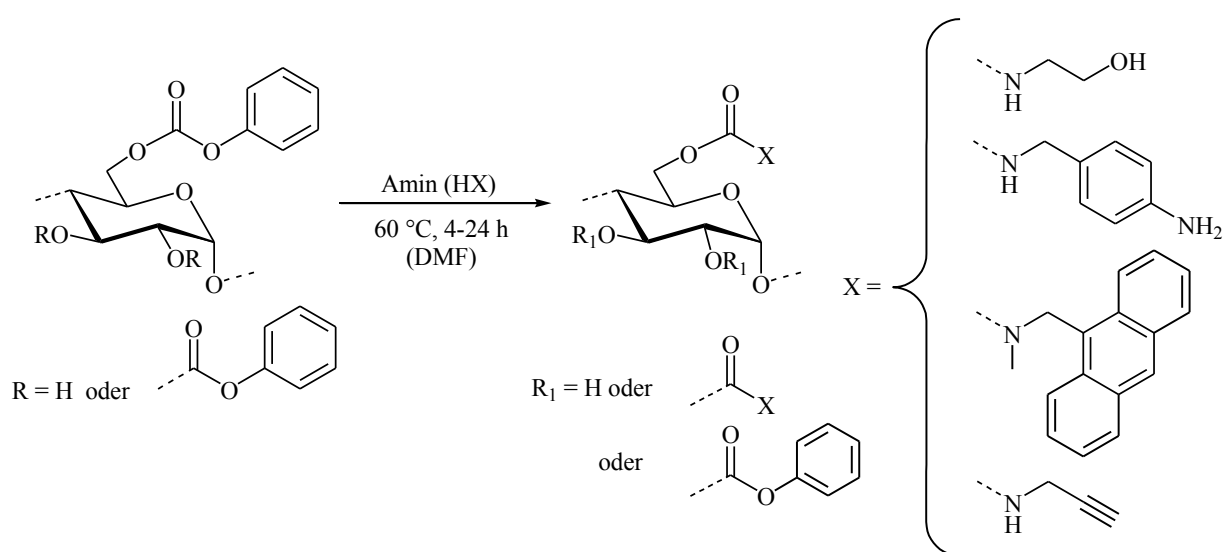


Abb. 3.23: Reaktionsschema zur Aminolyse von Stärkephenylcarbonat mit verschiedenen Aminen.

Tab. 3.9: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Aminolyse von Stärkephenylcarbonat (hergestellt aus Tapiokastärke **ST07**, $\bar{M}_n = 3.321$ g/mol; Molverhältnis Amin/Carbonatgruppe: 2/1) in DMF bei 60 °C.

Probennr.	Amin	Stärkephenylcarbonat		Zeit (h)	DS		Umsatz (%) ^{d)}	Effizienz (%) ^{e)}	Löslichkeit	
		Nr.	DS		Carbamat ^{a)}	Phenylcarbonat ^{b)}			Wasser	DMAc, DMF, DMSO
HESC01	Ethanolamin	SPC01	0,42	24	0,32	-	100	76	Ja	Ja
HESC02	Ethanolamin	SPC02	0,83	24	0,71	-	100	86	Ja	Ja
HESC03	Ethanolamin	SPC03	1,48	24	1,07	-	100	72	Ja	Ja
ABSC01	<i>p</i> -Aminobenzylamin	SPC03	1,48	4	0,84	Spuren	> 99	57	Nein	Ja
ABSC02	<i>p</i> -Aminobenzylamin	SPC03	1,48	8	1,03	Spuren	> 99	70	Nein	Ja
ABSC03	<i>p</i> -Aminobenzylamin	SPC03	1,48	24	1,06	-	100	72	Nein	Ja
AMMSC01	9-Methylaminomethyl-anthracen	SPC01	0,42	24	0,17	0,23	45	41	Nein	Ja
AMMSC02	9-Methylaminomethyl-anthracen	SPC02	0,83	24	0,33	0,51	39	40	Nein	Ja
AMMSC03	9-Methylaminomethyl-anthracen	SPC03	1,48	24	0,59	0,58	61	40	Nein	Ja
PSC01	Propargylamin	SPC03	1,48	24	0,44	0,36	76	30	Nein	Ja

^{a)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS) an Carbamatgruppen, Bestimmung durch Elementaranalyse, in Gegenwart von Phenylcarbonatgruppen: Bestimmung durch ¹H-NMR-Spektroskopie

^{b)} DS an Phenylcarbonatgruppen, bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie

^{c)} Unlösliches Produkt

^{d)} Umsatz von Phenylcarbonatgruppen berechnet über: Umsatz = [DS (Phenylcarbonat, Edukt) - DS (Phenylcarbonat, Produkt)] / [DS (Phenylcarbonat, Edukt)] * 100 %

^{e)} Effizienz der Einführung der Carbamatsubstituenten, berechnet über: Effizienz = [DS (Carbamat, Produkt) / DS (Phenylcarbonat, Edukt)] * 100 %

DMAc: *N,N*-Dimethylacetamid, DMF: *N,N*-Dimethylformamid, DMSO: Dimethylsulfoxid, \bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse

Durch Umsetzung mit 9-Methylaminomethyl-anthracen (siehe Tab. 3.9), einem Fluoreszenzfarbstoff, der über eine reaktive Aminogruppe in Nachbarschaft zu einer Methylgruppe verfügt, waren organolösliche, fluoreszenzaktive Stärkecarbamate zugänglich. Ausgehend von Stärkephenylcarbonaten mit DS von 0,42 (**SPC01**), 0,83 (**SPC02**) und 1,48 (**SPC03**) wurden Produkte mit DS an Carbamat von 0,17 (**AMMSC01**), 0,33 (**AMMSC02**) und 0,59 (**AMMSC03**) erhalten, was jeweils einer Effizienz von 40 % entspricht. Darüber hinaus enthielten die Produkte noch restliches Phenylcarbonat mit DS-Werten von 0,23-0,58, bei **AMMSC01** und **AMMSC02** wurde sogar mehr Phenylcarbonat als Carbamat gefunden. Demnach findet bei der Aminolyse von Stärkephenylcarbonat mit 9-Methylaminomethyl-anthracen unabhängig vom DS keine vollständige Reaktion statt. Der unvollständige Umsatz lässt sich durch die geringere Nucleophilie und der hohe Restgehalt an Phenylcarbonat durch die geringere Basizität der sekundären Aminogruppe begründen. Fluoreszenzanregungs- und Fluoreszenzemissionsspektren der *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamate ähnelten denen von Anthracen (Spektren im Anhang, Abb. A.18).

Die Umsetzung von Stärkephenylcarbonat mit einem DS von 1,48 (**SPC03**) mit Propargylamin führte zu einem organolöslichen Produkt mit einem DS an Carbamat von 0,44 (**PSC01**, siehe Tab. 3.9). Die entsprechende Effizienz beträgt hier lediglich 30 %. Zudem sind auch in diesem Produkt noch restliche Phenylcarbonatgruppen enthalten. Obwohl es sich beim Reagenz um ein primäres Amin handelt, verursachen der elektronenziehende induktive Effekt der sp-hybridisierten C-Atome der Alkynylgruppe (Elektronegativität hybridisierter C-Atome: sp-C: 3,1, Vergleich sp³-C: 2,5 ^[310-311]) und die daraus resultierende verminderte Nucleophilie des Amins einen unvollständigen Umsatz. Es konnte anhand der Reaktion mit Propargylamin unter Erhalt der Dreifachbindung jedoch gezeigt werden, dass über Stärkephenylcarbonate auch weitere reaktive Funktionen in das Polymerrückgrad eingeführt werden können.

Die Ergebnisse der Aminolyse verdeutlichen das Potential von Stärkephenylcarbonaten als Plattformchemikalie zur Entwicklung neuartiger Funktionspolymere auf Stärkebasis. Um einen höheren Umsatz der Reaktion von Stärkecarbonaten mit sekundären und schwach nucleophilen Aminen zu erzielen, könnte die Verwendung von reaktiveren Stärkecarbonaten wie zum Beispiel Stärke-*p*-NO₂-phenylcarbonat in die Studien einbezogen werden, was anhand der Aminolyse von Cellulosephenylcarbonaten bereits demonstriert wurde ^[224]. Andererseits könnten die nicht umgesetzten Phenylcarbonatgruppen gezielt zur Einführung weiterer Carbamatsubstituenten zu gemischten Stärkecarbamaten genutzt werden, wodurch das Eigenschaftspotential dieser Verbindungen nochmals erweitert werden würde.

3.3.2.3 Strukturcharakterisierung

Die Struktur der Stärkecarbonate und -carbamate wurde mittels FTIR- und NMR-Spektroskopie untersucht. In Abb. 3.24 sind die FTIR-Spektren von Tapiokastärke **ST07**, Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48) sowie die daraus hergestellten Stärkecarbamate *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamate **HESC02** (DS = 0,71) und Propargylstärkecarbamate **PSC01** (DS_{Carbamate} = 0,44, DS_{Phenylcarbonat} = 0,36) im Vergleich dargestellt. Im Spektrum des Stärkephenylcarbonats **SPC03** sind neben den typischen Banden der AGE der Stärke bei 1.160 cm⁻¹, 1.070 cm⁻¹ und 1.020 cm⁻¹ (C-O-C-Valenzschwingung) sowie 3.000-3.600 cm⁻¹ (OH-Valenzschwingung) charakteristische Signale des Carbonatsubstituenten bei 1.770 cm⁻¹ (C=O-Valenzschwingung) sowie bei 1.250 cm⁻¹ (C-O-C-Valenzschwingung des Carbonats) zu finden. Zudem wird durch die Lage des Signals der C=O-Valenzschwingung deutlich, dass keine zyklischen intramolekularen und keine intermolekularen Carbonatgruppen vorliegen, die zusätzliche Peaks bei ca. 1.800 cm⁻¹ und 1.750 cm⁻¹ ergeben würden^[222,312]. Spektren von Stärkemethyl- und -ethylcarbonaten ergaben die gleichen Signale (Anhang, Abb. A.19 und A.20). Bei den Stärkecarbamaten **HESC02** (*N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamate) und **PSC01** (Propargylstärkecarbamate) waren hingegen typische Banden der Carbamatstruktur bei 1.710 cm⁻¹ (C=O-Valenzschwingung, Amid-Bande I) und 1.520 cm⁻¹ (C-N-H-Valenzschwingung, Amid-Bande II) sichtbar. Im Spektrum von **PSC01**, bei dessen Herstellung die Aminolyse des Stärkephenylcarbonats unvollständig verlief, war zusätzlich noch die C=O-Valenzschwingung des nicht zum Carbamat umgesetzten Phenylcarbonats bei 1.770 cm⁻¹ zu erkennen. Das Spektrum von **HESC02** wies die entsprechende Bande nicht auf, was die Abwesenheit von Phenylcarbonat in der Probe belegte. Bei Propargylstärkecarbamate **PSC01** war zudem eine Bande bei 3.290 cm⁻¹ verursacht von der C≡C-H-Valenzschwingung zu verzeichnen. Die Messung von *p*-Aminobenzylstärkecarbamate und *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methylstärkecarbamate führte zu FTIR-Spektren mit vergleichbaren Absorptionsbanden (Anhang, Abb. A.21 und A.22).

Mittels ¹³C-NMR-Spektroskopie konnte die Struktur von Stärkemethyl- (**SMC01**, DS = 0,21), Stärkeethyl- (**SEC02**, DS = 0,18; **SEC10**, DS = 0,28) und Stärkephenylcarbonat (**SPC03**, DS = 1,48) eindeutig charakterisiert werden (Abb. 3.25, aufgenommen in DMSO-*d*₆). Die Proben zeigen sowohl charakteristische Signale der AGE als auch der Carbonatsubstituenten. Bei den Stärkecarbonaten ist die C=O-Resonanz des Carbonats bei ca. 155 ppm sichtbar. Im Spektrum des Methylcarbonats **SMC01** ist zudem die Resonanz der Methylgruppe bei 55,2 ppm zu erkennen. Bei Stärkeethylcarbonat (**SEC02**, **SEC10**) ist das Signal der Methylgruppe bei 14,5 ppm und das der Methylengruppe bei 64,1 ppm zu beobachten. Die

Phenylgruppe des Stärkephenylcarbonats **SPC03** kann durch Signale bei 150,1, 129,9, 126,4 und 121,5 ppm eindeutig identifiziert werden.

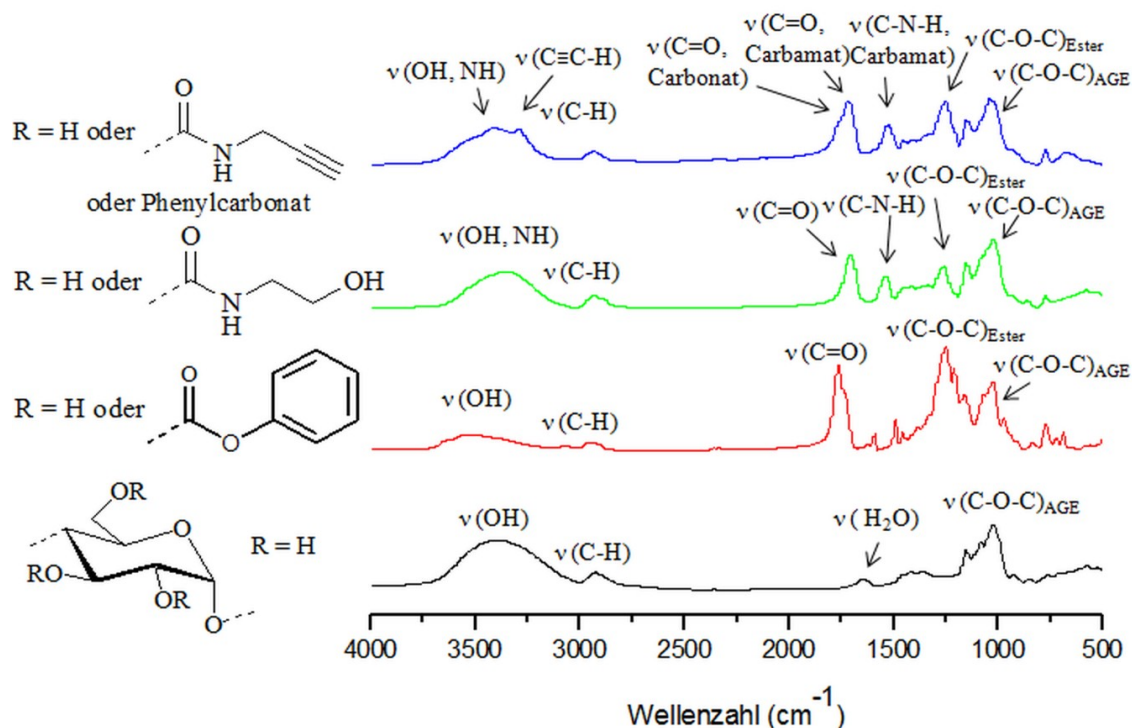


Abb. 3.24: FTIR-Spektren von Stärke **ST07** (schwarz), Stärkephenylcarbonat **SPC03** (rot, DS = 1,48), *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamat **HESC02** (grün, DS = 0,71) und Propargylstärkecarbamat **PSC01** (blau, DS_{Carbamat} = 0,44, DS_{Phenylcarbonat} = 0,36).

Weiterhin konnten aus den Signalen der modifizierten AGE Informationen über die Verteilung der Substituenten gewonnen werden. Während die Peaks, die von den Kohlenstoffatomen C-3-5 im Bereich von 68 bis 80 ppm verursacht werden, durch die Modifizierung nahezu unverändert bleiben, wird die Lage von C-1, C-2 und C-6 durch die Einführung der Carbonatgruppe beeinflusst, was in den ¹H,¹³C-HSQC-DEPT 135-Spektren der Stärkeethylcarbonate **SEC02** (DS = 0,18) und **SEC10** (D = 0,28) deutlich wird (Abb. 3.26). In den Spektren konnten CH₂-Gruppen (blaue Crosspeaks) von CH- und CH₃-Gruppen (rote Crosspeaks) unterschieden werden. Eine präzise Signalzuordnung der AGE-Resonanzen der ¹H,¹³C-HSQC-DEPT 135-Spektren war unter Einbeziehung von ¹H,¹H-TOCSY-Messungen möglich (Abb. 3.27). Stärkeethylcarbonat **SEC02** (Abb. 3.26, links), welches durch Reaktion von Stärke mit Chlorkohlensäureethylester in DMF/LiCl hergestellt wurde, weist zwei Crosspeaks für C-6 bei 60,7 ppm (¹³C)/ 3,60 ppm (¹H) für die unmodifizierte Hydroxylgruppe und bei 66,7 ppm (¹³C)/ 4,25 ppm (¹H) für die mit

Ethylcarbonat substituierte Hydroxylgruppe auf, was eine *O*-6-Veresterung belegt. Zusätzlich war nur ein Crosspeak von C-1 bei 100,6 ppm (^{13}C)/ 5,10 ppm (^1H) zu beobachten. Im Falle einer Substitution an Position 2 würde ein weiterer Peak für C-1 hochfeldverschoben auftreten. Im Gegensatz dazu war im Spektrum des mittels Ethyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat in DMSO synthetisierten Stärkeethylcarbonats **SEC10** (Abb. 3.26, rechts) kein Signal für ein substituiertes C-6 zu erkennen. Stattdessen waren zusätzliche Peaks für das substituierte C-2s bei 77,0 ppm (^{13}C)/ 4,25 ppm (^1H) und für C-1', verursacht durch die Nachbarschaft zu C-2s, bei 95,4 ppm (^{13}C)/ 5,60 ppm (^1H) sichtbar. Folglich besitzen Stärkethylcarbonate mit niedrigen DS-Werten, die mit Chlorkohlensäureethylester und DMF/LiCl als Lösungsmittel synthetisiert wurden, eine Modifizierung ausschließlich in Position 6 der AGE, wohingegen Ethyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat in DMSO eine Reaktion an Position 2 bewirkte. Produkte mit höheren DS-Werten (>0,5) zeigten Signale für C-6s, C-2s und C-1', was auf eine statistische Verteilung der Substituenten schließen lässt.

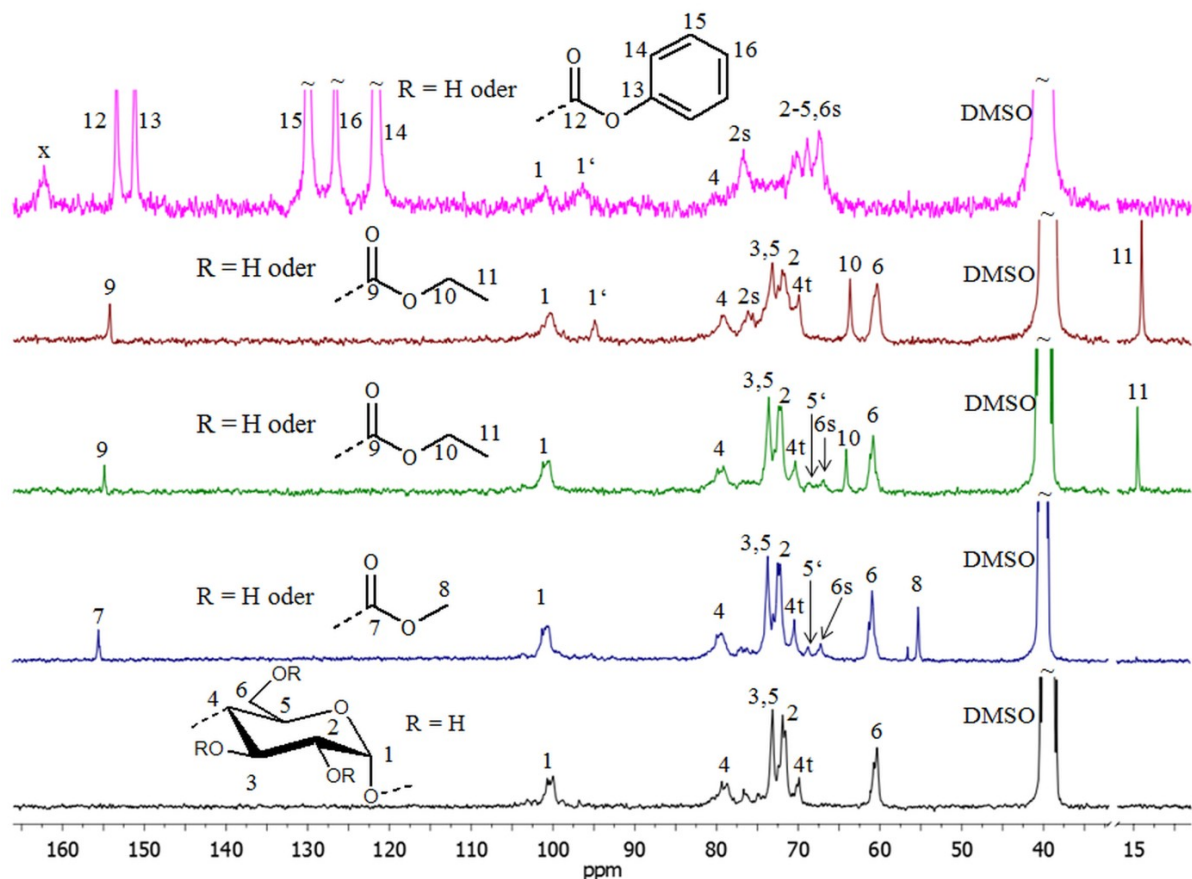


Abb. 3.25: ^{13}C -NMR-Spektren von Tapiokastärke **ST07** (schwarz), Stärkemethylcarbonat **SMC01** (DS = 0,21, blau), Stärkeethylcarbonat **SEC02** (DS = 0,18, grün), Stärkeethylcarbonat **SEC10** (DS = 0,28, braun) und Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48, magenta), gemessen in $\text{DMSO-}d_6$ (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen, x: Formylgruppe).

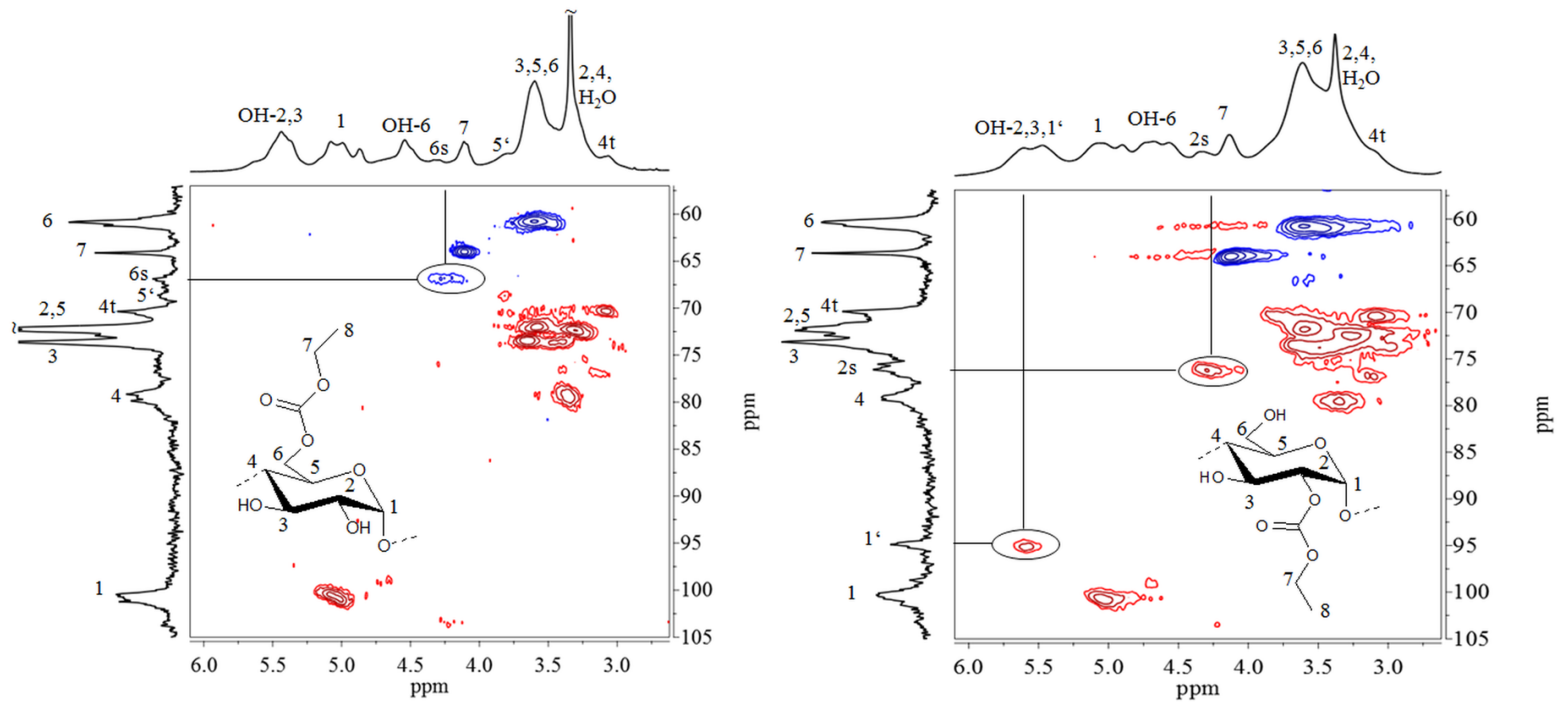


Abb. 3.26: Ausschnitte der ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektren (HSQC-DEPT 135) der Stärkeethylcarbonate **SEC02** (DS = 0,18, links) und **SEC10** (D = 0,28, rechts), gemessen in $\text{DMSO-}d_6$.

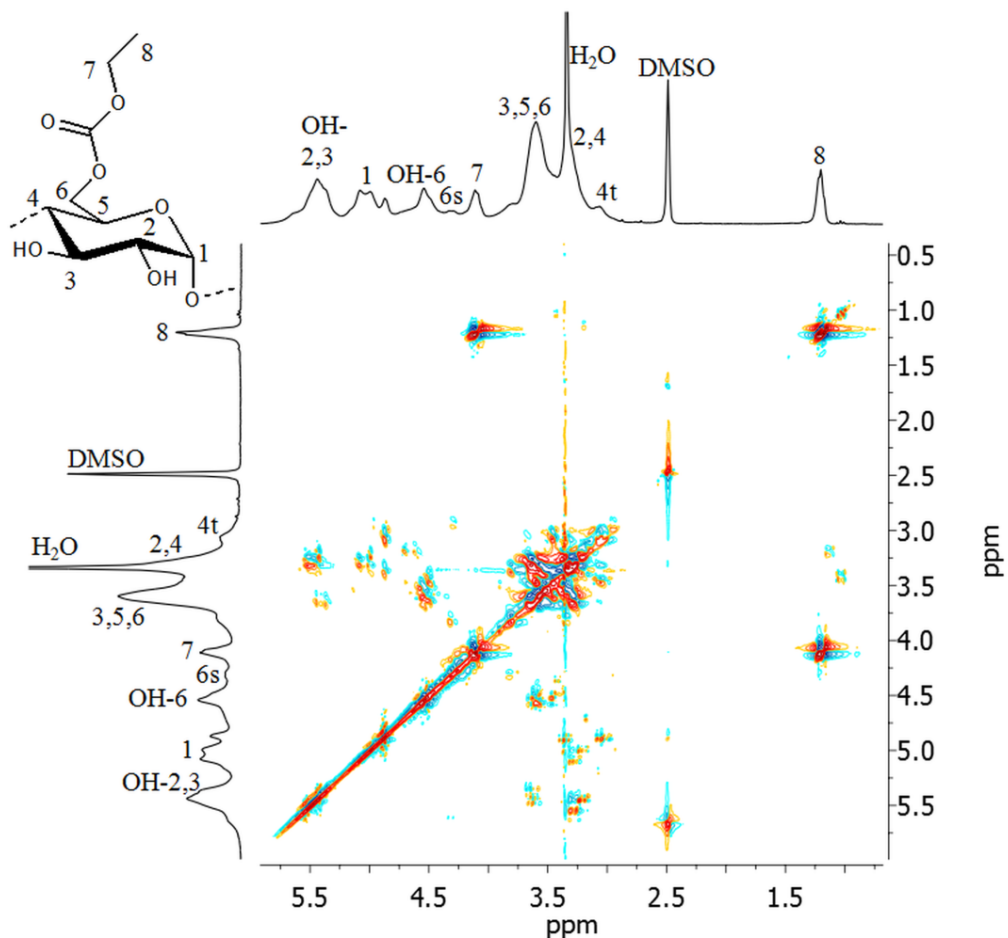


Abb. 3.27: $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -Total correlation-Spektrum (TOCSY) des Stärkeethylcarbonats **SEC02** ($\text{DS} = 0,18$, $\text{DMSO-}d_6$); 4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen.

Zur weiteren Bewertung des Substitutionsmusters wurden die nach Peracetylierung der verbleibenden Hydroxylgruppen gut aufgelösten NMR-Spektren mit in die Strukturaufklärung einbezogen. Im ^{13}C -NMR-Spektrum des peracetylierten Stärkeethylcarbonats **SEC02** ($\text{DS}_{\text{Carbonat}} = 0,18$; $\text{DS}_{\text{Acetat}} = 2,82$) konnten die Signale der Kohlenstoffatome der AGE und der C=O-Gruppen eindeutig zugeordnet werden (Abb. 3.28). Während die C=O-Gruppen des Acetats drei separierte Signale für die Substitution an den Positionen 2, 3 und 6 der AGE verursachen, ist für das Ethylcarbonat nur ein Signal sichtbar, was einen weiteren Beweis für die ausschließliche Substitution einer Hydroxylgruppe der AGE darstellt.

In den ^{13}C -NMR-Spektren von Stärkephenylcarbonaten, welche in DMF/LiCl hergestellt worden sind (**SPC03**, Abb. 3.29, unten), war zusätzlich zu den Signalen der AGE und des Carbonats noch ein Peak bei 162 ppm sichtbar, welcher durch Nebenreaktionen des Reagenz mit DMF und der AGE entstandener Formylgruppen hervorgerufen wird. Im Spektrum eines in DMAc/LiCl synthetisierten Produktes (**SPC05**, Abb. 3.29, oben) war dieser Peak und somit

Formylgruppen nicht zu finden. In den zugehörigen $^1\text{H-NMR}$ -Spektren war ein Signal des Protons der Formylgruppe bei 8,20 ppm ausschließlich im Fall von Produkten vorhanden, die in DMF/LiCl hergestellt wurden (Anhang, Abb. A.23).

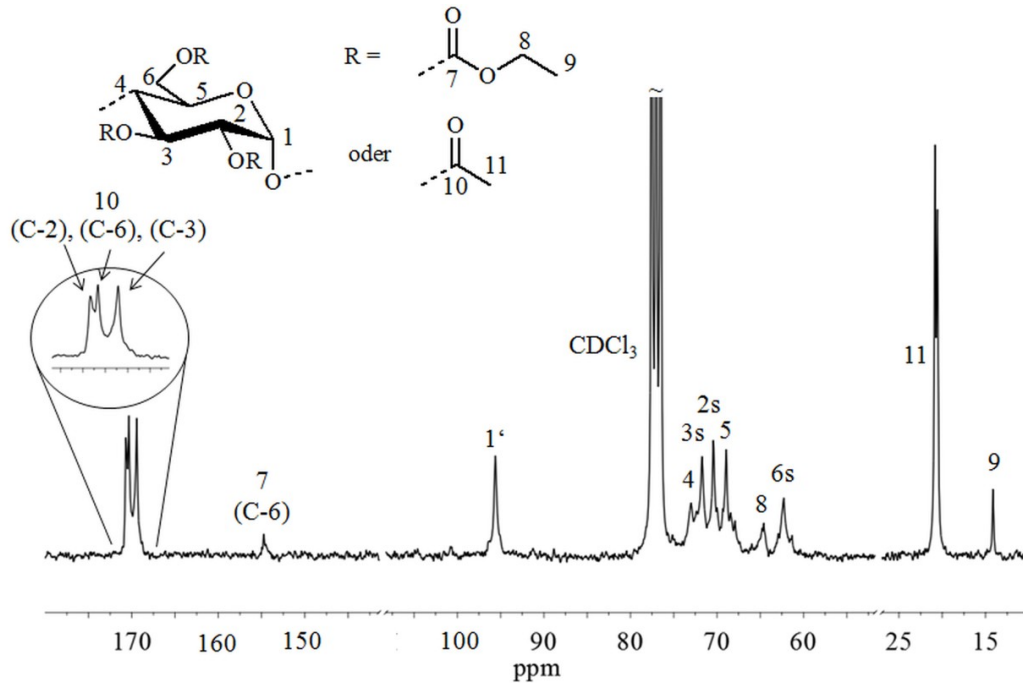


Abb. 3.28: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum des peracetylierten Stärkeethylcarbonats SEC02 ($\text{DS}_{\text{Carbonat}} = 0,18$; $\text{DS}_{\text{Acetat}} = 2,82$, CDCl_3).

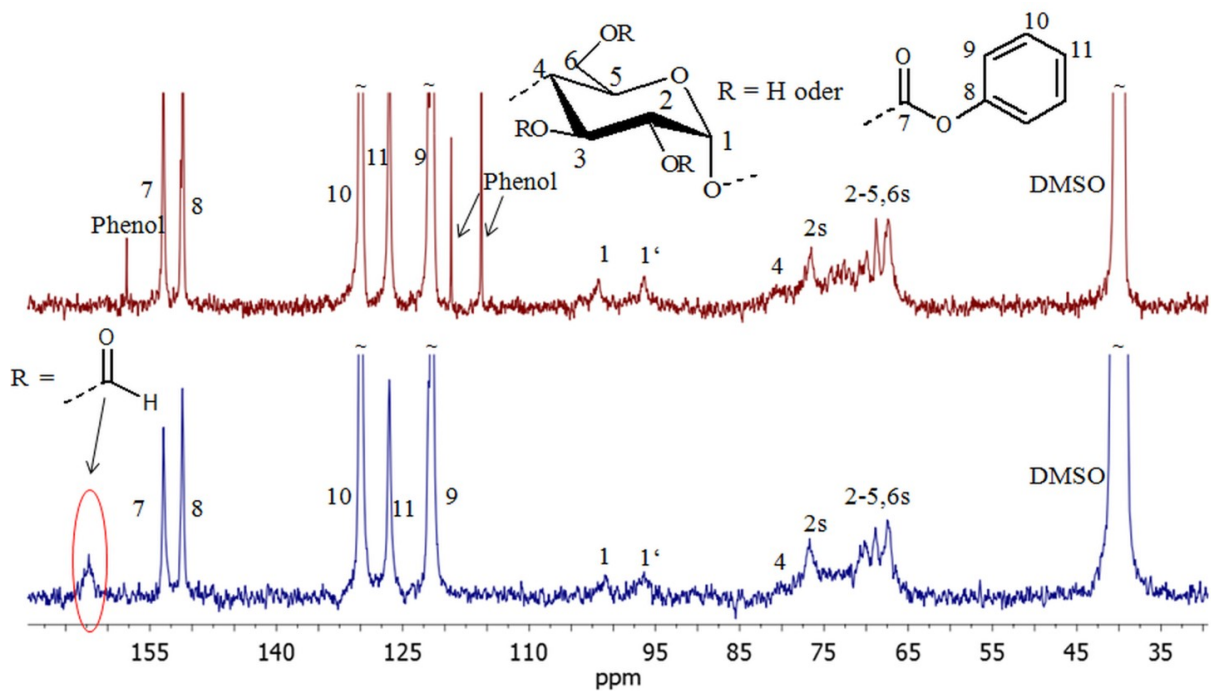


Abb. 3.29: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektren der Stärkephenylcarbonate SPC03 ($\text{DS} = 1,48$, blau) und SPC05 ($\text{DS} = 1,46$, braun), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$.

Die Struktur der Stärkecarbamate, welche durch Aminolyse von Stärkephenylcarbonat gewonnen wurden, konnte ebenfalls mittels NMR-Spektroskopie eindeutig charakterisiert werden. In Abb. 3.30 sind die ^{13}C -NMR-Spektren von *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbammat **HESC02** (DS = 1,07), *p*-Aminobenzylstärkecarbammat **ABSC03** (DS = 1,06), Propargylstärkecarbammat **PSC01** (DS_{Carbammat} = 0,44, DS_{Phenylcarbonat} = 0,36) und *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbammat **AMMSC03** (DS_{Carbammat} = 0,59, DS_{Phenylcarbonat} = 0,58) im Vergleich zu Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48) dargestellt. Eine präzise Signalzuordnung gelang über zweidimensionale NMR-Spektroskopie (Anhang, Abb. A.24 und A.25). Generell ist die Resonanz der C=O-Gruppe der Stärkecarbamate im Vergleich zur Resonanz der C=O-Gruppe des Phenylcarbonats tieffeldverschoben bei 156 ppm. Auch die Lage des mit Carbamatgruppen funktionalisiertem C-6s der AGE (63 ppm) unterscheidet sich von der Resonanz des mit Phenylcarbonat substituiertem C-6s (68 ppm, nicht basisliniengetrennt zu den restlichen AGE-Signalen). Der Peak von C-1' neben substituierter Position 2 weist hingegen keine Veränderung seiner chemischen Verschiebung und nur eine sehr geringe Intensität auf, was darauf hindeutet, dass die S_{N} hauptsächlich an der primären Hydroxylgruppe in Position 6 stattfindet. Des Weiteren können die C-Atome der Carbamatsubstituenten der Stärkecarbamate mithilfe der Inkrementberechnungsfunktion des Strukturzeichenprogrammes ChemDraw und der Literatur [223-224] eindeutig zugeordnet werden. *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbammat **HESC02** weist die zu den beiden CH_2 -Gruppen gehörenden Signale bei 60,4 ppm und 43,3 ppm auf. Im ^{13}C -NMR-Spektrum von *p*-Aminobenzylstärkecarbammat **ABSC03** sind die Resonanzen des aromatischen Systems im Tieffeld zur AGE bei 148,2 ppm, 129,1 ppm, 127,5 ppm sowie 114,6 ppm und die Resonanz der CH_2 -Gruppe bei 44,5 ppm im Hochfeld zu erkennen. Charakteristische Signale des Propargylstärkecarbamats **PSC01** liegen bei 81,6 ppm (C-C \equiv C), 73,3 ppm (C \equiv C-H) und 30,4 ppm (CH_2 -Gruppe). *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbammat **AMMSC03** weist wiederum Resonanzen bei 123,0-133,0 ppm (Anthracenylgruppe), 43,2 ppm (CH_2 -Gruppe) und 31,7 ppm (CH_3 -Gruppe) auf. Im Falle von Propargylstärkecarbammat und *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbammat sind zudem noch die charakteristischen Signale des Phenylcarbonats sichtbar, was den unvollständigen Umsatz des Stärkephenylcarbonat mit den entsprechenden Aminen und folglich das Vorliegen gemischter Stärkederivate belegt.

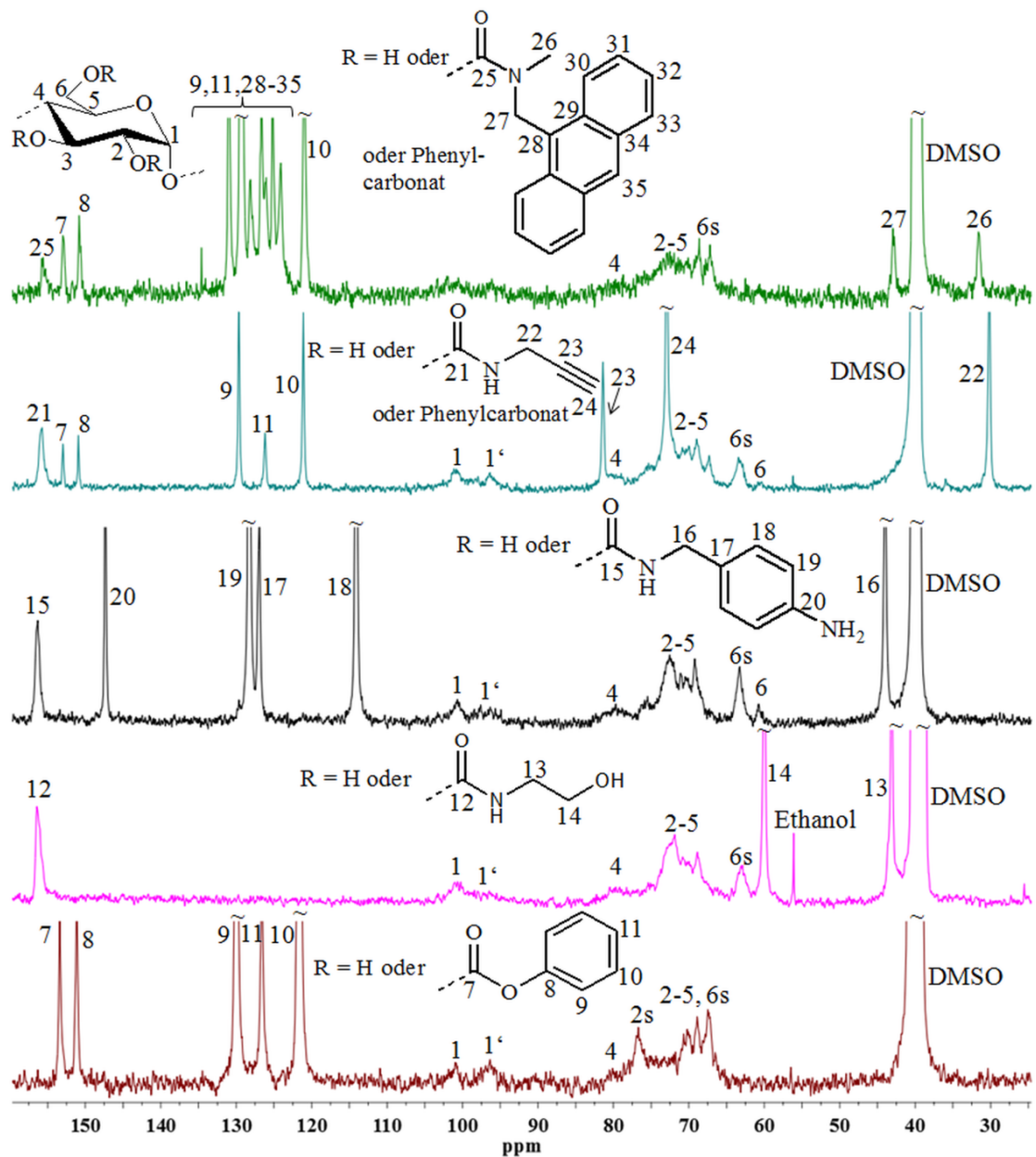


Abb. 3.30: ^{13}C -NMR-Spektren des Stärkephenylcarbonats **SPC03** (DS = 1,48, braun), *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamats **HESC02** (DS = 1,07, magenta), *p*-Aminobenzylstärkecarbamats **ABSC03** (DS = 1,06, schwarz), Propargylstärkecarbamats **PSC01** (DS_{Carbamat} = 0,44, DS_{Phenylcarbonat} = 0,36, blau) und *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methylstärkecarbamats **AMMSC03** (DS_{Carbamat} = 0,59, DS_{Phenylcarbonat} = 0,58, grün), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$.

Bestimmung des DS von Stärkercarbonaten

Die in Kapitel 3.3.2.1 diskutierten DS-Werte der Stärkercarbonate ließen sich zuverlässig über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmen. Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$, von einem Stärkemethylcarbonat (**SMC01**, DS = 0,21), Stärkeethylcarbonat (**SEC02**, DS = 0,18) und Stärkephenylcarbonat (**SPC03**, DS = 1,48) sind im Vergleich zur nicht modifizierten Stärke **ST07** in Abb. 3.31 gezeigt. Die Signale von 2,80-6,00 ppm ließen sich den H-Atomen der AGE zuordnen. Bei Stärkemethylcarbonat ist zudem die Resonanz der CH_3 -Gruppe bei 3,70 ppm, überlagert mit den AGE-Signalen, zu finden, wohingegen die Signale des Stärkeethylcarbonats bei 4,10 ppm (CH_2 -Gruppe, mit AGE-Signalen überlagert) sowie 1,20 ppm (CH_3 -Gruppe) und die der aromatischen H-Atome des Stärkephenylcarbonats im Bereich 6,70-8,00 ppm erscheinen.

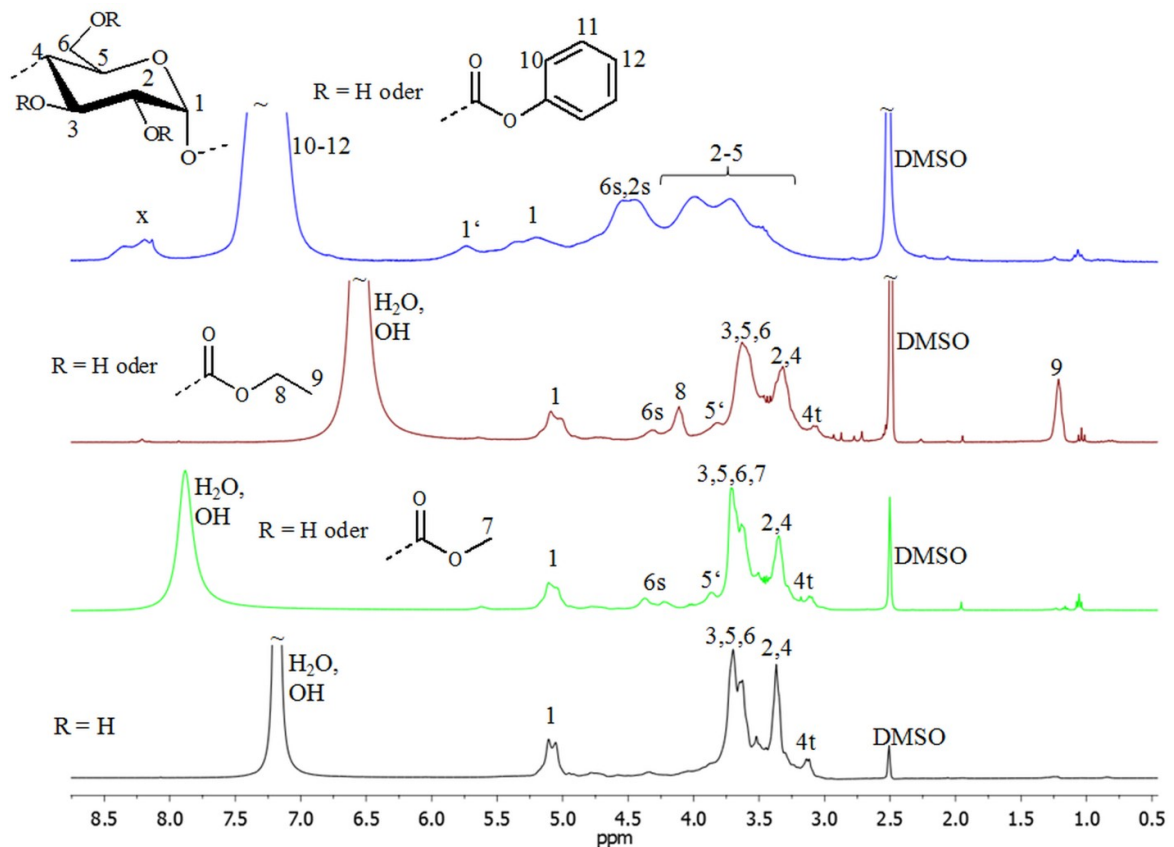


Abb. 3.31: $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von Tapiokastärke **ST07** (schwarz), Stärkemethylcarbonat **SMC01** (DS = 0,21, grün), Stärkeethylcarbonat **SEC02** (DS = 0,18, braun) und Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48, blau), gemessen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen, x: Formylgruppe).

Durch Zusatz von 10 Tropfen Trifluoressigsäure auf 0,5 mL Lösung der Stärkeester in DMSO- d_6 konnte der DS über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt werden, da die Signale von Wasser und der Hydroxylgruppen durch die Säure ins Tieffeld verschoben werden und nicht mehr mit den Signalen der AGE überlagern. Daher kann die DS-Bestimmung auch mit geringerem Aufwand und ohne Folgederivatisierung durchgeführt werden. Die Berechnung des DS von Stärkeethyl- und Stärkephenylcarbonaten erfolgte über das Verhältnis der Integrale charakteristischer Signale der Substituenten (CH_3 -Gruppe bei Stärkeethylcarbonat, Phenylgruppe bei Stärkephenylcarbonat) und der AGE-Signale gemäß folgender Formeln:

$$\text{DS}_{\text{Ethylcarbonat}} = \frac{\frac{1}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Ethylcarbonat}}}{\frac{1}{7} * \left[\text{Integral}_{2,80-6,00 \text{ ppm}} - \left(\frac{2}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Ethylcarbonat}} \right) \right]}$$

$$\text{DS}_{\text{Phenylcarbonat}} = \frac{\frac{1}{5} * \text{Integral}_{\text{Aromat-Phenylcarbonat}}}{\frac{1}{7} * \text{Integral}_{2,80-6,00 \text{ ppm}}}$$

Allerdings konnte der DS des Stärkemethylcarbonates **SMC01** auf diese Weise nicht ermittelt werden, da das Signal der CH_3 -Gruppe des Substituenten mit den Resonanzen der AGE überlagert. Deshalb wurde der DS durch alkalische Hydrolyse mit Natronlauge und anschließender Rücktitration mit Salzsäure bestimmt ^[313], einer Methode, die bei der Charakterisierung von Polysaccharidcarbonaten auch zu verlässlichen DS-Werten wie die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie führt ^[231]. Zuerst werden Hydroxidionen neutralisiert und Carbonationen zu Hydrogencarbonationen protoniert. Im Anschluss erfolgen die Protonierung zu Kohlensäure und die Freisetzung von Kohlenstoffdioxid (Abb. 3.32). Aus dem Differenzvolumen ($V_{\text{HCl (Differenz)}}$) zwischen beiden Äquivalenzpunkten lässt sich der DS berechnen gemäß:

$$\text{DS} = \frac{M_{\text{AGE}} * c_{\text{HCl}} * V_{\text{HCl (Differenz)}}}{m_{\text{Produkt}} - \left[\left(M_{\text{Substituent}} - 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) * c_{\text{HCl}} * V_{\text{HCl (Differenz)}} \right]}$$

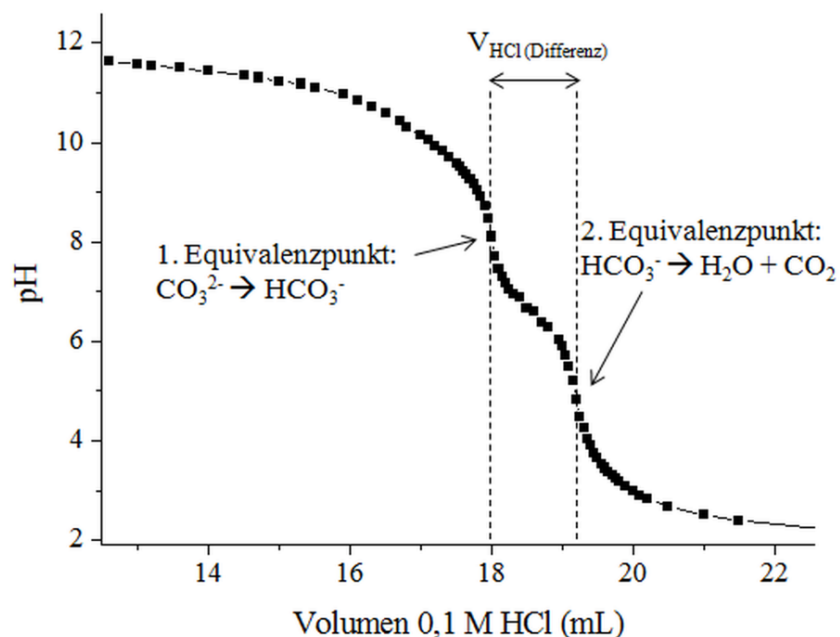


Abb. 3.32: Titrationskurve von Starkemethylcarbonat SMC01 (DS = 0,21).

Bestimmung des DS von Starkecarbamaten

Die DS-Bestimmung der *N*-(2-Hydroxyethyl)-starkecarbamate und *p*-Aminobenzylstarkecarbamate erfolgte über den N-Gehalt aus der Elementaranalyse gema:

$$DS_{\text{Carbamat}} = \frac{M_{\text{AGE}} \cdot \frac{E(\%)}{100\%}}{M_{\text{E}} \cdot N_{\text{E}} - \left[\left(M_{\text{Subst}} - 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) \cdot \frac{E(\%)}{100\%} \right]}$$

M_{AGE}	Molare Masse der Anhydroglucoseeinheit
E (%)	N-Gehalt des Produktes (ber Elementaranalyse bestimmt)
M_{E}	Molare Masse von N
N_{E}	Anzahl der N-Atome des Substituenten
M_{Subst}	Molare Masse des Substituenten

Im Fall des Propargylstarkecarbamats und der *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methylstarkecarbamate, die neben der jeweiligen Carbamatgruppe noch Phenylcarbonat als zweiten Substituenten aufweisen, konnte nicht auf das Ergebnis der Elementaranalyse zurückgegriffen werden. Die DS-Werte dieser Derivate wurden daher mittels $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie (5 % in

DMSO-*d*₆, unter Zusatz von 10 Tropfen Trifluoressigsäure) bestimmt. In den ¹H-NMR-Spektren des Propargylstärkecarbamats **PSC01** (DS_{Carbamat} = 0,44; DS_{Phenylcarbonat} = 0,36, Abb. 3.33) und des *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamats **AMMSC03** (DS_{Carbamat} = 0,59, DS_{Phenylcarbonat} = 0,58, Abb. 3.34) konnten so die Signale der AGE bei 3,00-6,00 ppm und des Phenylcarbonats im Bereich 6,70-7,80 ppm separat integriert werden. Bei **PSC01** traten noch charakteristische Resonanzen bei 3,18 ppm (CH₂-Gruppe, mit AGE überlagert) und 2,95 ppm (≡C-H) auf, wohingegen sämtliche Peaks des Carbamatsubstituenten von **AMMSC03** bei 5,50 ppm (CH₂-Gruppe), 2,45 ppm (CH₃-Gruppe) und 6,50-8,80 ppm (Anthracenylgruppe) mit den Signalen der AGE, des Lösemittels oder des Phenylcarbonats überlagert vorliegen. Lediglich die Signale im Bereich 7,80-8,80 ppm konnten den mit keiner anderen Struktureinheit überlappenden, zur Anthracenylgruppe gehörenden H-9,10,13 (Beschriftung der H-Atome in Abb. 3.34) zugeordnet werden. Da relevante Signale in den ¹H-NMR-Spektren der Stärkecarbamate häufig nicht basisliniengetrennt erschienen, wurde die Ermittlung der entsprechenden Integrale mithilfe der Linienformanalyse des NMR-Auswertungsprogramms MestReNova durchgeführt. Die DS-Werte wurden berechnet gemäß:

Propargylstärkecarbamat:

$$DS_{\text{Carbamat}} = \frac{\text{Integral}_{\equiv\text{C-H}}}{\frac{1}{7} * [\text{Integral}_{3,00-6,00 \text{ ppm}} - (2 * \text{Integral}_{\equiv\text{C-H}})]}$$

$$DS_{\text{Phenylcarbonat}} = \frac{\frac{1}{5} * \text{Integral}_{6,70-7,80 \text{ ppm(Phenylcarbonat)}}}{\frac{1}{7} * [\text{Integral}_{3,00-6,00 \text{ ppm}} - (2 * \text{Integral}_{\equiv\text{C-H}})]}$$

***N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamat:**

$$DS_{\text{Carbamat}} = \frac{\frac{1}{5} * \text{Integral}_{7,80-8,80 \text{ ppm(Anthracenyl)}}}{\frac{1}{7} * [\text{Integral}_{3,00-6,00 \text{ ppm}} - (\frac{2}{5} * \text{Integral}_{7,80-8,80 \text{ ppm(Anthracenyl)})]}$$

$$DS_{\text{Phenylcarbonat}} = \frac{\frac{1}{5} * [\text{Integral}_{6,70-7,80 \text{ ppm}} - (\frac{4}{5} \text{Integral}_{7,80-8,80 \text{ ppm(Anthracenyl)})]}{\frac{1}{7} * [\text{Integral}_{3,00-6,00 \text{ ppm}} - (\frac{2}{5} * \text{Integral}_{7,80-8,80 \text{ ppm(Anthracenyl)})]}$$

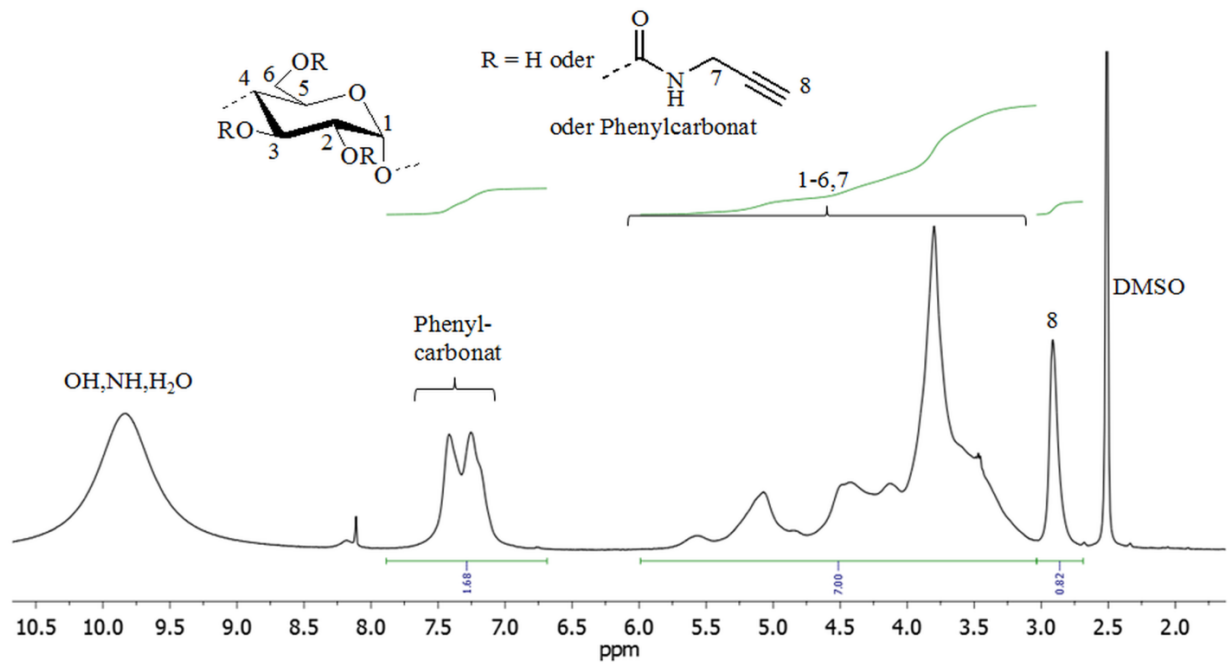


Abb. 3.33: ^1H -NMR-Spektrum des Propargylstärkecarbamats **PSC01** ($\text{DS}_{\text{Carbamate}} = 0,44$, $\text{DS}_{\text{Phenylcarbonat}} = 0,36$, $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure).

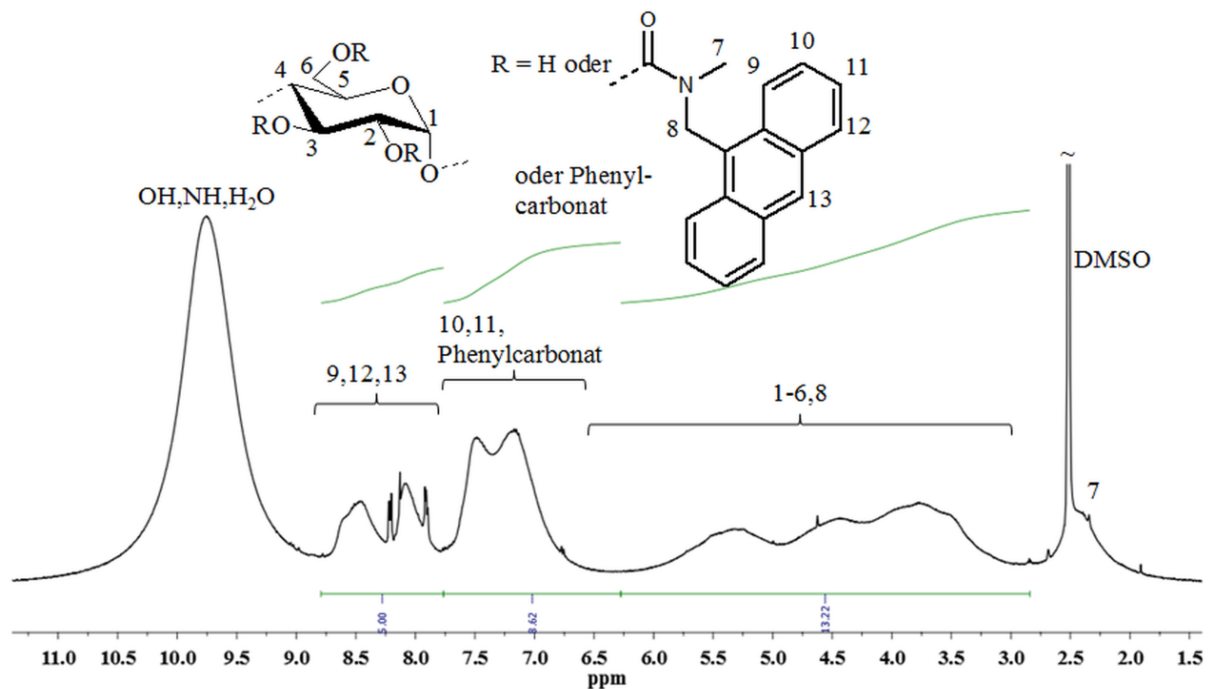


Abb. 3.34: ^1H -NMR-Spektrum des *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamats **AMMSC03** ($\text{DS}_{\text{Carbamate}} = 0,59$, $\text{DS}_{\text{Phenylcarbonat}} = 0,58$, $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure).

3.3.3 Stärkephosphonate

3.3.3.1 Synthese von Stärkephosphonaten mit zyklischen Alkylphosphonsäureanhydriden

Mit dem Ziel, wasserlösliche, anionische Stärkederivate herzustellen, wurde die Veresterung von Stärke geringer Molmasse mit zyklischem *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (T3P[®]), einem nicht-toxischen Kopplungs- und Veresterungsreagenz studiert [314-316]. Die Synthesen erfolgten ausgehend von Tapiokastärke **ST07** ($\bar{M}_n = 3.321$ g/mol), amylosereicher Maisstärke **ST29** ($\bar{M}_n = 2.299$ g/mol), Markerbsenstärke **ST32** ($\bar{M}_n = 2.579$ g/mol) sowie den reduzierten Tapiokastärken **RS03** ($\bar{M}_n = 3.634$ g/mol) und **RS09** ($\bar{M}_n = 3.801$ g/mol). Die Stärke wurde in einem polar aprotischen Lösemittel gelöst und durch Mischung mit einer 50%igen Lösung von T3P[®] in DMF oder Essigester für 3 h bei 50 °C und 100 °C umgesetzt (Abb. 3.35). Für die Isolierung wurden Fällung in Alkoholen oder Aceton und Waschen sowie Umfällen aus Wasser in Alkohole gewählt. Die Struktur der eingeführten Substituenten konnte als monomeres Alkylphosphonat in Form des Phosphonsäurehalbesters der Stärke identifiziert werden. Der DS an Phosphonat konnte durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt werden (siehe Kapitel 3.3.3.2).

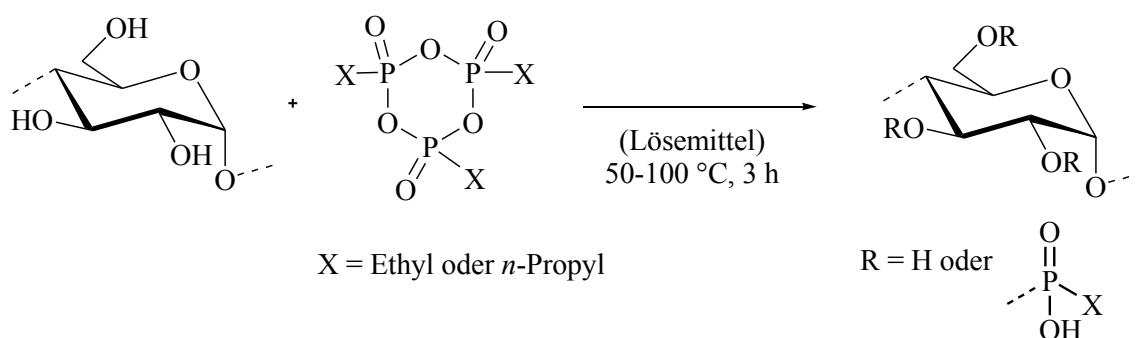


Abb. 3.35: Reaktionsschema zur Synthese von Stärkephosphonaten.

Die Tapiokastärke **ST07** gelöst in DMF/LiCl wurde im 30-40 g-Maßstab durch Mischung mit einer 50%igen Lösung von T3P[®] in DMF bei 100 °C und verschiedenen Molverhältnissen T3P[®]/AGE umgesetzt, wodurch wasserlösliche Produkte erhalten wurden (Tab. 3.10). Alle bei 100 °C hergestellten Stärkephosphonate wiesen ausschließlich die monomeren Phosphonsäurehalbesters als Substituent auf. Bei der Wahl eines Molverhältnisses von 0,1 erhielt man einen DS von 0,23 (**SPP01**). Die Erhöhung des Molverhältnisses auf 0,3 führte zu einem Produkt mit DS von 0,56 (**SPP02**). Ein weiterer Ansatz unter gleichen Bedingungen (**SPP03**, DS = 0,62) zeigte, dass die Reaktion reproduzierbar durchführbar ist. Stärke-*n*-propylphosphonate mit höheren DS-Werten von 1,19 (**SPP04**) und 1,58 (**SPP05**) konnten bei

Molverhältnissen von 0,6 und 1,0 erhalten werden. Die Effizienz der Reaktion, definiert als Verhältnis von DS zu Molverhältnis, nimmt mit steigendem Molverhältnis ab. Da die DS-Werte der Produkte das Molverhältnis T3P[®]/AGE übersteigen, ist ersichtlich, dass jedes T3P[®]-Molekül mehr als eine Monophosphonateinheit zur Verfügung stellt.

Ausgehend von amylosereicher Maisstärke und Markerbsestärke mit vergleichbarer Molmasse wurden bei einem Molverhältnis von 0,3 ebenfalls Stärke-*n*-propylphosphonate mit DS-Werten von 0,72 (**SPP07**) und 0,71 (**SPP08**) erhalten. Der Einfluss der Stärkequelle auf die Reaktion ist folglich gering.

Durch Verringerung der Temperatur auf 50 °C erhielt man bei einem Molverhältnis T3P[®]/AGE von 1,0 ein Produkt, welches der ³¹P-NMR-Spektroskopie zufolge mehrere P-Spezies aufwies (**SPP06**, siehe Kapitel 3.3.3.2). Die Probe enthielt ebenfalls hauptsächlich monomere *n*-Propylphosphonsäurehalbester als Substituent, wobei auch das trimere P,P',P''-Tri-*n*-propyl-triphosphonat (offenkettige Form des T3P[®]) sowie das monomere vollständig veresterte *n*-Propylphosphonat, beide als intermolekulare Vernetzung oder als intramolekulare zyklische Struktur vorliegend, gefunden wurden. Es ist bekannt, dass das Dimer und lineare Trimer der *n*-Propylphosphonsäure im sauren Medium zum Monomer hydrolysieren^[317]. Im Fall der Umsetzung von Stärke mit T3P[®] scheint dieser Prozess bei 50 °C unvollständig abzulaufen. Um Produkte mit einheitlicher Struktur der Substituenten zu erhalten, wurden weitere Reaktionen bei 100 °C durchgeführt.

Die Umsetzung von **ST07** mit T3P[®] in unterschiedlichen Reaktionsmedien wurde bei gleichem Molverhältnis T3P[®]/AGE von 0,3 im 1 g-Maßstab untersucht (Tab. 3.10). Durch Erhitzen auf 140 °C konnte die Stärke in DMF und DMAc ohne LiCl gelöst werden. Die daraus erhaltenen Stärkeester wiesen DS-Werte von 0,64 (DMF, **SPP09**) und 0,54 (DMAc, **SPP10**) auf, was mit den Ergebnissen in DMF/LiCl übereinstimmt (**SPP03**, DS = 0,62). Die Reaktion von Stärke geringer Molmasse mit T3P[®] kann folglich ohne LiCl durchgeführt werden. Stärke-*n*-propylphosphonate, welche in DMF/LiCl und DMF hergestellt wurden, enthielten trotz Umfällens der Proben während der Isolierung noch Dimethylamin, wie aus den ¹H- und ¹³C-NMR-Spektren hervorging (siehe Abb. 3.41, Kapitel 3.3.3.2). Dimethylamin kann durch Zersetzung von DMF in der Hitze bzw. in Gegenwart von Wasser entstehen^[318-319]. Die Verbindung lag als Gegenion (Ammoniumsalz) des Phosphonatsubstituenten vor und konnte erst durch Behandlung der Proben mit Ionentauscher (H⁺-beladen) entfernt werden. Bei der Umsetzung von Stärke mit T3P[®] (50%ige Lösung in DMF) in DMAc als Lösemittel (**SPP10**) waren im Produkt nur noch Spuren der Verunreinigung zu finden, welche auf die Zersetzung des DMF aus der Reagenzlösung zurückzuführen sind. Die Verwendung von

DMAc als Lösemittel und der Einsatz von T3P® als 50%ige Lösung in Ethylacetat führten hingegen zu Produkten, die kein Dimethylamin enthielten (**SPP13**, **SPP14**). Zur Vermeidung dieses Nebenproduktes ist die Synthese von Stärkephosphonaten folglich in DMF-freien Systemen durchzuführen. In DMSO hingegen wurde unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen lediglich ein DS von 0,05 erreicht. Grund hierfür ist der Verbrauch des Reagenz in Nebenreaktionen mit dem Lösemittel. In der Literatur ist zum Beispiel die Oxidation von primären und sekundären Alkoholen, wie in der Stärke vorhanden, in Gegenwart von DMSO und T3P® zu Aldehyden und Ketonen beschrieben worden ^[320].

Sämtliche Stärke-*n*-propylphosphonate und deren wässrige Lösungen wiesen eine gelbe bis braune Farbe auf (Abb. 3.36), was eine Anwendung in der pharmazeutischen Industrie ausschließt. Einerseits kann die Acidität der eingeführten Phosphonatgruppen und deren Einfluss auf die Stabilität des Biopolymers als Ursache für die Verfärbung angenommen werden. Andererseits ist es bekannt, dass die alkalische, saure oder thermische Behandlung von Mono- und Polysacchariden in Gegenwart von Luftsauerstoff unabhängig vom Reaktionsmedium zu einer Vielzahl aromatischer Spezies wie zum Beispiel Furan- oder Phenolderivaten führt, die als Chromophore für die Gelb- bis Braunfärbung verantwortlich sind ^[321-322]. Die Substanzen, in der Literatur auch als „Theander-Produkte“ bekannt, sind in Polysacchariden nur in Konzentrationen im ppm-Bereich enthalten, weshalb sie durch analytische Verfahren wie FTIR- und NMR-Spektroskopie nicht mit erfasst werden. Da diese Spezies sowohl kovalent als auch durch Adsorption gebunden sind, ist ihre Abtrennung von den Polysacchariden schwierig. Da diese Beobachtungen bei den vorliegenden Stärke-*n*-propylphosphonaten auftreten, ist bei der Umsetzung von Stärke mit T3P® im sauren Milieu bei 100 °C die Bildung der Chromophore sehr wahrscheinlich. So führte das Waschen der Proben mit dem Fällmittel und Umfällen nicht zu farblosen Produkten. Ebenso konnte durch die Dialyse der Proben (Membran mit MWCO = 1.000 g/mol) nur eine leichte Verminderung der Braunfärbung erreicht werden. Demgegenüber ergab die Umsetzung von zunächst mit NaBH₄ reduzierter Stärke (**RS03**, **RS09**, Reduktion in Kapitel 3.2 beschrieben) im 20-60 g-Maßstab Produkte, die sowohl als Feststoff als auch als wässrige Lösung farblos sind (Abb. 3.36). Durch Verwendung von Stärke ohne reduzierende Carbonylfunktionen kann die Bildung der chromophoren Verunreinigungen folglich vermieden werden. Gleichzeitig wurde anhand der farblosen Proben gezeigt, dass die Verfärbung weder von der Einführung der Phosphonatsubstituenten an sich noch von der Stabilität der sauren Produkte (pH = 2, 10 mg/mL in Wasser) verursacht wird.

Tab. 3.10: Bedingungen und Ergebnisse der Synthese von Stärkephosphonaten hergestellt durch homogene Umsetzung von Stärke mit zyklischem *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (T3P[®], eingesetzt als 50%ige Lösung in DMF, w/w) in verschiedenen Lösemitteln 3 h bei 100 °C [323].

Probenr.	Lösemittel	Stärke			Molverhältnis T3P [®] /AGE ^{a)}	Ergebnisse		
		Nr.	Quelle/ Modifizierung	Masse (g)		DS ^{b)}	Ausbeute (%)	Farbe der wässr. Lösung
SPP01	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	40	0,1	0,23	85	braun
SPP02	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	40	0,3	0,56	41	braun
SPP03	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	40	0,3	0,62	60	braun
SPP04	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	40	0,6	1,19	41	braun
SPP05	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	35	1,0	1,58	72	braun
SPP06	DMF/LiCl	ST07	Tapioka	1	1,0 ^{c)}	0,86 ^{f)}	61	braun
SPP07	DMF/LiCl	ST29	Mais amylosereich	30	0,3 ^{d)}	0,72	79	braun
SPP08	DMF/LiCl	ST32	Markerbse	30	0,3 ^{d)}	0,71	80	braun
SPP09	DMF	ST07	Tapioka	1	0,3	0,64	32	braun
SPP10	DMAc	ST07	Tapioka	1	0,3	0,54	23	braun
SPP11	DMSO	ST07	Tapioka	1	0,3	0,05	25	braun
SPP12	DMF	RS03	Tapioka/ reduziert	20	0,3	0,39	56	farblos
SPP13^{g)}	DMAc	RS09	Tapioka/ reduziert	50	0,1 ^{d)e)}	0,16	43	farblos
SPP14^{g)}	DMAc	RS09	Tapioka/ reduziert	60	0,3 ^{e)}	0,57	67	farblos
SEP01^{h)}	DMAc	RS09	Tapioka/ reduziert	1	0,3	0,43	67	farblos

^{a)} Mol T3P[®]/ Mol Anhydroglucoseeinheit (AGE)

^{b)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt durch ¹H-NMR-Spektroskopie

^{c)} Reaktion bei 50 °C

^{d)} Zusätzlich durch Dialyse gereinigt (Membran mit Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol)

^{e)} Überführung der Probe während der Isolierung in das Na-Salz des Phosphonatsubstituenten durch Neutralisation mit gesättigter NaHCO₃-Lösung

^{f)} Probe enthält mehrere P-Spezies, der DS bezieht sich hier auf das Verhältnis Propylgruppen/AGE unabhängig von der P-Spezies

^{g)} T3P[®] gelöst in Ethylacetat (50 %, w/w)

^{h)} Umsetzung mit Ethylphosphonsäureanhydrid gelöst in Ethylacetat (66 %, w/w)

DMAc: *N,N*-Dimethylacetamid, DMF: *N,N*-Dimethylformamid, T3P[®]: zyklisches *n*-Propylphosphonsäureanhydrid

Durch Reaktion von reduzierter Stärke mit T3P[®] bei einem Molverhältnis von 0,3 und einer Temperatur von 100 °C erhielt man in DMF als Lösemittel (für Stärke und T3P[®]) ein Stärke-*n*-propylphosphonat mit einem DS von 0,39 (**SPP12**, siehe Tab. 3.10). Weitere Reaktionen an reduzierten Stärken wurden mit DMAc als Lösemittel für Stärke und Ethylacetat für T3P[®] durchgeführt, da auf diese Weise die Bildung des Nebenproduktes Dimethylamin vermieden werden konnte (siehe oben). Bei einem Molverhältnis von 0,3 wurde unter ansonsten vergleichbaren Bedingungen ein Stärke-*n*-propylphosphonat mit einem DS-Wert von 0,57 (**SPP14**) erzielt, wohingegen durch Verringerung des Molverhältnisses auf 0,1 ein Produkt mit einem DS von 0,16 (**SPP13**) hergestellt werden konnte. Folglich führt die Umsetzung von reduzierter Stärke zu Produkten mit ähnlichen DS-Werten wie die Reaktion der nicht reduzierten Stärke (**SPP13** und **SPP14** verglichen mit **SPP01** und **SPP02**). Die farblosen Produkte wiesen ebenfalls eine einheitliche Substitution mit monomeren *n*-Propylphosphonat auf. **SPP13** und **SPP14** wurden bei der Isolierung durch Neutralisation mit gesättigter NaHCO₃-Lösung in das Na-Salz des Phosphonsäurehalbesters überführt.

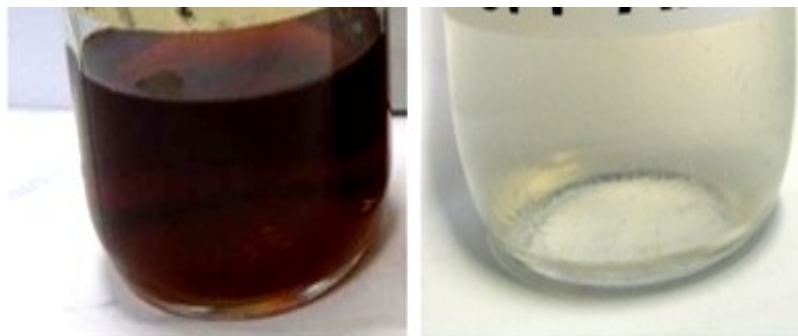


Abb. 3.36: Wässrige Lösungen der Stärke-*n*-propylphosphonate **SPP05** (DS = 0,68, hergestellt aus Tapiokastärke **ST07**, links) und **SPP14** (DS = 0,57, hergestellt aus reduzierter Stärke **RS09**, rechts)

Die in Tab. 3.10 aufgeführten Stärke-*n*-propylphosphonate sind wasserlöslich und wurden in Ausbeuten von bis zu 85 % erhalten. Die deutlichen Unterschiede in den Ausbeuten der einzelnen Proben resultieren aus Produktverlusten während der Reinigung durch Umfällen, da die Proben aufgrund ihrer guten Löslichkeit in Wasser und organischen Lösemitteln (unter anderem in Methanol) oft sehr fein oder unvollständig ausfielen.

Der Vergleich mit der Synthese von Cellulose-*n*-propylphosphonaten zeigt, dass beide Biopolymere den *n*-Propylphosphonsäurehalbesters als Hauptstruktur der Substituenten bilden [254]. Bei beiden Polysacchariden führt eine Erhöhung der Reaktionstemperatur zu einer

Abnahme des Anteils weiterer P-Spezies im Produkt. Allerdings verläuft die Umsetzung der Stärken geringer Molmasse mit T3P[®] effizienter. Bei einem Molverhältnis T3P[®]/AGE von 1,0 und einer Temperatur von 100 °C wurde ein DS von 1,58 erreicht (**SPP05**), wohingegen Cellulose (Avicel, DP = 156) unter vergleichbaren Bedingung ein Produkt mit einem DS von ca. 0,5 (P-Gehalt: 7,6 %) ergab ^[254]. Eine mögliche Ursache hierfür besteht in den unterschiedlichen Molmassen der Ausgangspolymere, die die Löslichkeit sowie die Zugänglichkeit der Hydroxylgruppen der AGE beeinflussen.

Über die Reaktion von Stärke mit T3P[®] hinaus wurde das zyklische Ethylphosphonsäureanhydrid (Lösung in Essigester, 66 %) für die Synthese eines Stärkeethylphosphonates (siehe Abb. 3.35, Tab. 3.10) eingesetzt. Unter vergleichbaren Bedingungen wurde aus reduzierter Stärke (**RS09**) in DMAc bei 100 °C und 3 h bei einem Molverhältnis Reagenz/AGE von 0,3 ein Produkt mit einem DS von 0,43 erhalten (**SEP01**), welches eine farblose wässrige Lösung bildet. Ethylphosphonsäureanhydrid weist folglich Stärke gegenüber eine ähnliche Reaktivität wie T3P[®] auf.

3.3.3.2 Strukturcharakterisierung

Die Stärke-*n*-propylphosphonate wurden strukturell sowohl durch FTIR-Spektroskopie als auch durch ein- und mehrdimensionale NMR-Spektroskopie charakterisiert.

Im FTIR-Spektrum (**SPP14**, Abb. 3.37) treten die Schwingungen für P-O- und P-C-Strukturelemente im Bereich von 800-1.200 cm⁻¹ auf und sind mit der C-O-C-Ringschwingung der AGE überlagert. Auch die Valenzschwingungen der CH₃- und CH₂-Gruppen des Substituenten (Bande bei 2.900 cm⁻¹) fallen mit denen der AGE zusammen.

Das Vorliegen von *n*-Propylphosphonateinheiten wurde durch die ¹H-entkoppelte ³¹P-NMR-Spektroskopie belegt. In den Spektren der bei 100 °C hergestellten Proben (D₂O, **SPP02**, Abb. 3.38, unten) sind Peaks bei 31-34 ppm zu finden, welche den Beweis liefern, dass phosphorhaltige Substituenten an die Stärke kovalent gebunden sind. Da die Signale im für Alkylphosphonate charakteristischen ppm-Bereich um ca. 30 ppm liegen ^[324], wurden sie den monomeren *n*-Propylphosphonatgruppen in Form des Phosphonsäurehalbesters der Stärke zugeordnet. Einen Beleg für das Vorliegen der Halbestersstruktur stellen dissoziierbare Gruppen am Substituenten dar; der pH-Wert der wässrigen Lösung der Produkte ist ca. 2. Der DS der *n*-Propylphosphonate konnte durch Titration mit einer wässrigen NaHCO₃-Lösung ermittelt werden (siehe Bestimmung des DS, Abb. 3.45, Tab. 3.11). Darüber hinaus stellt das Dimer der P,P'-Di-*n*-propylphosphonsäure (pK_s = 1,67) eine bessere Abgangsgruppe dar als die monomere *n*-Propylphosphonsäure (pK_s = 2,66), weshalb bei Annahme eines

Reaktionsmechanismus über die Bildung eines Stärke-tri-*n*-propyl-triphosphonsäurehalbesters die Abspaltung des dimeren *n*-Propylphosphonats bevorzugt ist und der Stärke-*n*-propylphosphonsäurehalbesther als Produkt erhalten wird. Da das Dimer und lineare Trimer der *n*-Propylphosphonsäure im Sauren bei $\text{pH} \leq 2$ vollständig zum Monomer hydrolysieren [317] und die Umsetzung der Stärke mit T3P[®] im Sauren bei 100 °C erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass der Substituent nicht aus symmetrischen Diphosphonateinheiten besteht. Breite und Aufspaltung des Signals des *n*-Propylphosphonats können auf die Substituentenverteilung entlang der Hydroxylgruppen der AGE zurückgeführt werden. Im Hoch- und Tieffeld sind keine weiteren Resonanzen sichtbar, was auf das Vorliegen von nur einer Phosphorspezies in der Verbindung sowie auf die Reinheit bezüglich phosphorhaltiger niedermolekularer Verunreinigungen hindeutet. Alle bei 100 °C hergestellten Stärke-*n*-propyl- und Stärkeethylphosphonate wiesen ausschließlich die monomeren Phosphonsäurehalbesther als Substituent auf.

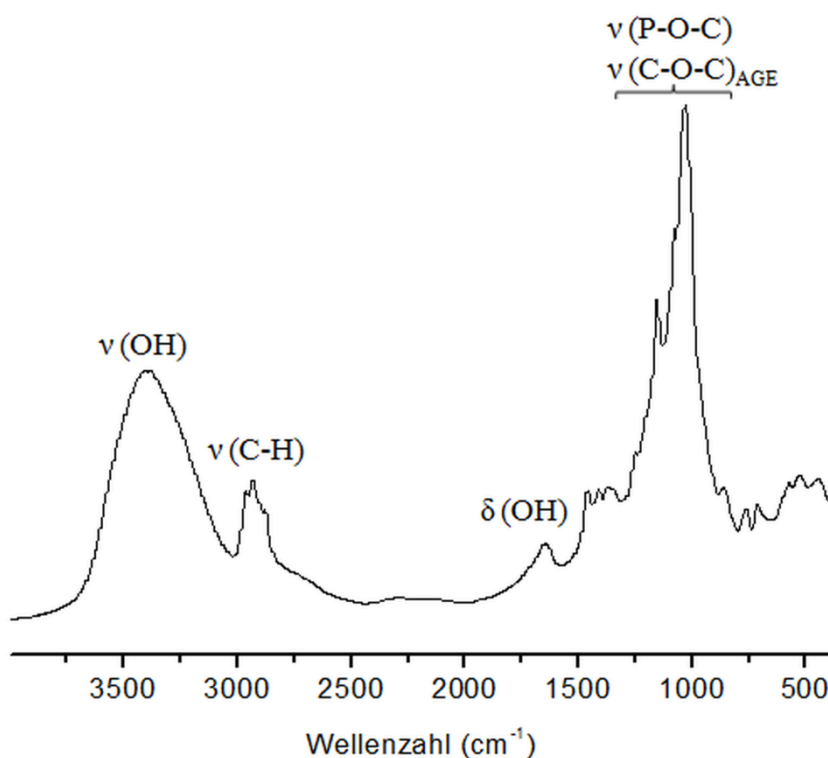


Abb. 3.37: FTIR-Spektrum von Stärke-*n*-propylphosphonat APV766 (DS = 0,57).

Das ³¹P-NMR-Spektrum der bei 50 °C synthetisierten Probe (SPP06, Abb. 3.38, oben) weist über die Resonanz der Hauptstruktur bei 30 ppm hinaus Signale im Hochfeld bei 23,0 ppm und 26,5 ppm auf, welche der trimeren Form des Substituenten P,P',P''-Tri-*n*-propyl-triphosphonat zuzuordnen sind. Gemäß der Anzahl der Signale liegt ein symmetrisches Strukturelement vor, was darauf hindeutet, dass die trimeren Phosphonatgruppen entweder als

intermolekulare Vernetzung oder als intramolekulare zyklische Struktur auftreten. Zudem weist die Probe schwache Signale bei 35,0-39,0 ppm auf. Im Zuge der Umsetzung von Cellulose mit T3P[®] wurde vorgeschlagen, dass Resonanzen dieser chemischen Verschiebung zu intra- (zyklische Struktur) oder intermolekularen (Vernetzung) monomeren *n*-Propylphosphonateinheiten gehören, was sich auf Stärke übertragen lässt ^[254]. Da die vorliegende Probe wasserlöslich ist, ist eine intramolekulare zyklische Struktur in diesem Fall wahrscheinlicher. Auch in den Studien mit Cellulose nahmen die zu den Nebenstrukturen gehörenden Signale mit steigender Reaktionstemperatur ab.

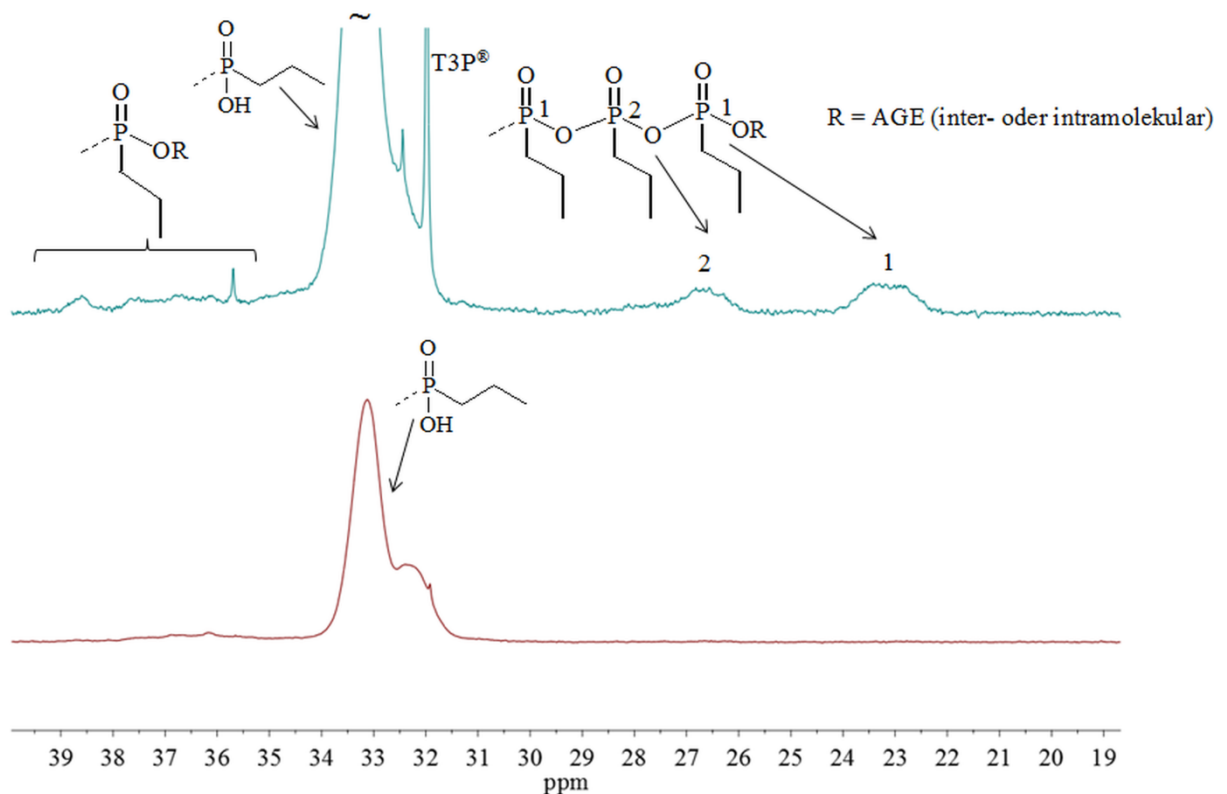


Abb. 3.38: ³¹P-NMR-Spektren von Stärke-*n*-propylphosphonaten **SPP02** (DS = 0,56, braun) und **SPP06** (DS = 0,86, blau), aufgenommen in D₂O (substituierte AGE ist der Einfachheit halber nicht explizit in der Strukturformel im Bild aufgeführt).

¹³C-NMR-Spektren sind für reduzierte Stärke (**RS09**) und die daraus hergestellten Stärke-*n*-propylphosphonate **SPP13** (DS = 0,16, DMSO-*d*₆) und **SPP14** (DS = 0,57, D₂O) und Stärkeethylphosphonat **SEP01** (DS = 0,43, DMSO-*d*₆) in Abb. 3.39 dargestellt. Die Spektren der Stärke-*n*-propylphosphonate weisen neben den Signalen der AGE charakteristische Peaks des Propylrestes des Phosphonatsubstituenten auf. Die Methylgruppe ist bei 16,3 ppm (C-11), die Methylengruppen bei 17,4 ppm (C-10) und im Bereich von 28,0-32,0 ppm (C-9) sichtbar. Die Aufspaltung des Signals der Methylengruppe C-7 resultiert aus der ¹J-Kopplung zum

benachbarten P-Atom (Duplett) sowie aus der Substituentenverteilung entlang der AGE. Außerdem folgt aus der Tieffeldverschiebung von substituiertem C-6s zu 62,8 ppm und C-2s zu 75,0 ppm, dass die Reaktion an mehreren Hydroxylgruppen der AGE stattfand. Im Spektrum des Stärkeethylphosphonats treten die Peaks des Ethylrestes des Phosphonats bei 7,3 ppm (Methylgruppe) und bei 17,0-22,0 ppm (Methylengruppe) auf. Analog zu den Stärke-*n*-propylphosphonaten war auch hier eine Aufspaltung des Signals der Methylengruppe in Nachbarschaft zum P-Atom sichtbar (C-7). Die Resonanz des substituierten C-6s war bei 64,0 ppm zu erkennen.

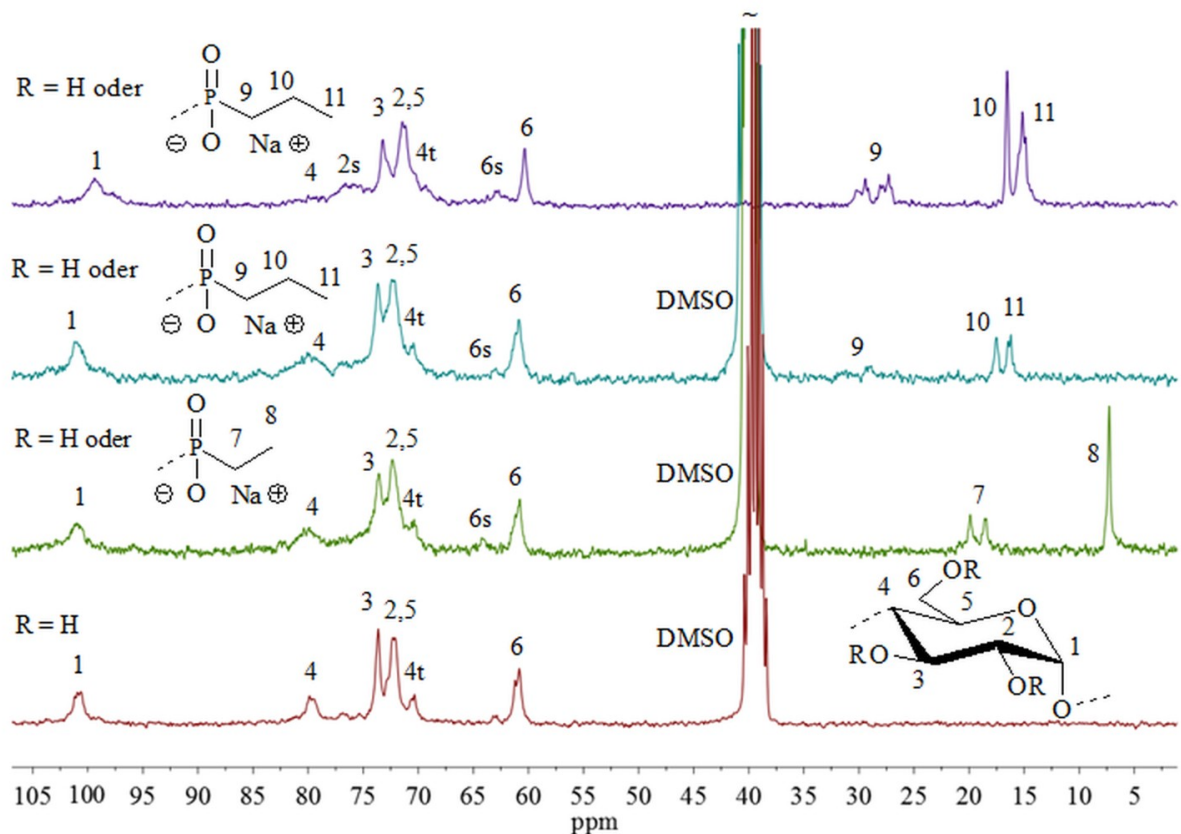


Abb. 3.39: ^{13}C -NMR-Spektren von reduzierter Stärke **RS09** (braun), Stärkeethylphosphonat **SEP01** (DS = 0,43, grün), Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP13** (DS = 0,16, blau), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$, und Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP14** (DS = 0,57, violett, aufgenommen in D_2O , 4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

Die ^1H -NMR-Spektren ($\text{DMSO-}d_6$ / 10 Tropfen Trifluoressigsäure zur Verschiebung der Resonanzen der Hydroxylgruppen ins Tieffeld) der reduzierten Stärke (**RS09**), der Stärke-*n*-propylphosphonate (**SPP13**, DS = 0,16; **SPP14**, DS = 0,57) und des Stärkeethylphosphonats (**SEP01**, DS = 0,43) zeigen ebenfalls typische Strukturelemente auf (Abb. 3.40). Die Signale der AGE-Protonen sind im Bereich von 2,70-5,50 ppm zu erkennen. In den Spektren der

Stärke-*n*-propylphosphonate belegen die Resonanzen bei 0,91 ppm (Methylgruppe), 1,44 ppm und 1,62 ppm (Methylengruppen) das Vorliegen der *n*-Propylphosphonatstruktur. Das Spektrum des Stärkeethylphosphonats weist die Signale des Substituenten bei 1,03 ppm (Methylgruppe) und 1,62 ppm (Methylengruppe) auf.

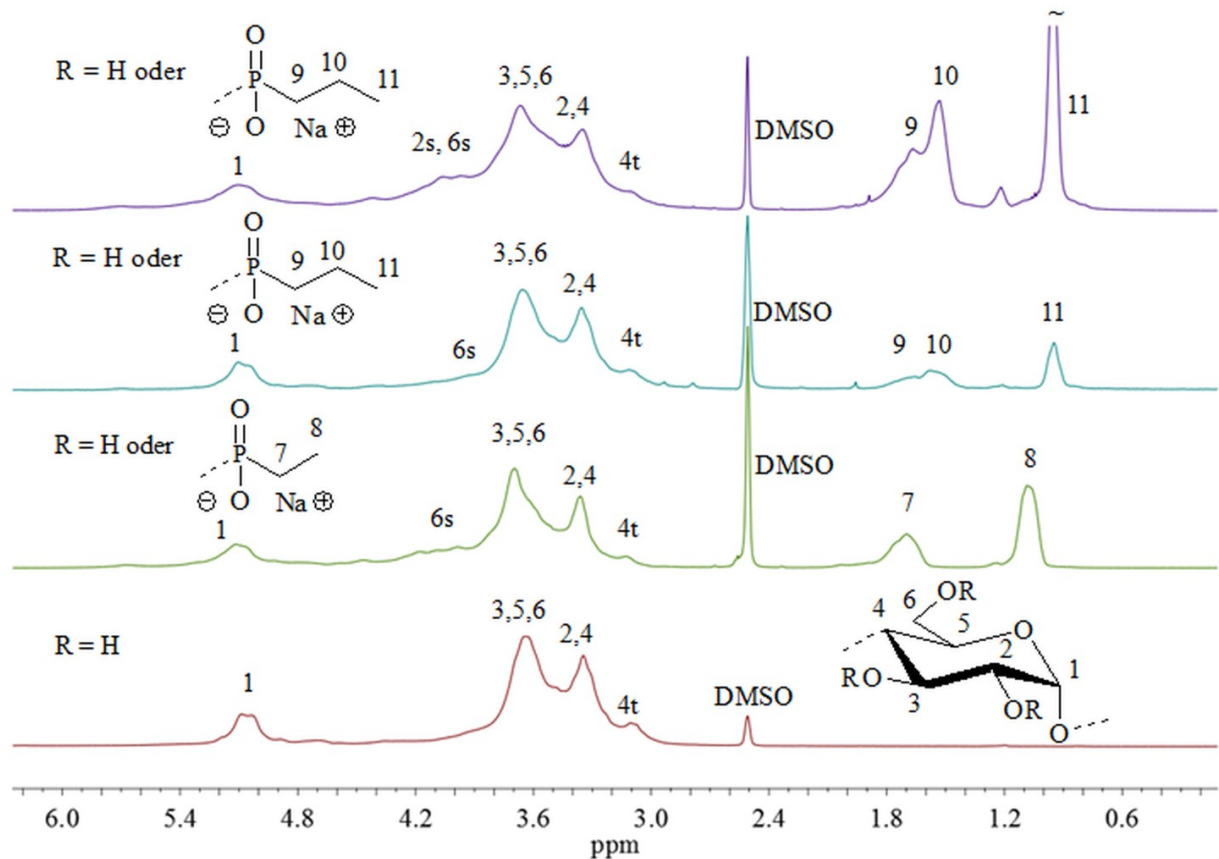


Abb. 3.40: ^1H -NMR- Spektren von reduzierter Stärke **RS09** (braun), Stärkeethylphosphonat **SPP01** (DS = 0,43, grün) und der Stärke-*n*-propylphosphonate **SPP13** (DS = 0,16, blau), und **SPP14** (DS = 0,57, violett), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

In den ^{13}C -NMR-Spektren von Stärke-*n*-propylphosphonaten, die in DMF hergestellt wurden (Abb. 3.41, unten), war auch nach Umfällen der Proben ein zusätzliches Signal bei ca. 34 ppm sichtbar, welches nach Behandlung mit Ionentauscher (H^+ -beladen) nicht mehr beobachtet wurde. In den ^1H -NMR-Spektren war das zu diesem C-Atom gehörende Proton bei 2,60 ppm zu finden (Anhang, Abb. A.26). Produkte, die in DMF-freien Systemen hergestellt wurden, wiesen diese Signale nicht auf (Abb. 3.41, oben). Die Resonanzen gehören folglich zu einem durch DMF entstehenden Nebenprodukt. Ausgehend von der Beurteilung der chemischen Verschiebung mittels der Inkrementenberechnung (Chemdraw)

wurde die Verunreinigung als Dimethylamin identifiziert, welches durch Zersetzung von DMF in der Hitze bzw. in Gegenwart von Wasser entstehen kann [318]. Da die Reaktion in einem sauren Milieu stattfand, liegt die Substanz in protonierter Form als Gegenion zum Phosphonatsubstituent vor, was durch die erfolgreiche Reinigung durch Behandlung mit Ionentauscher bestätigt wird.

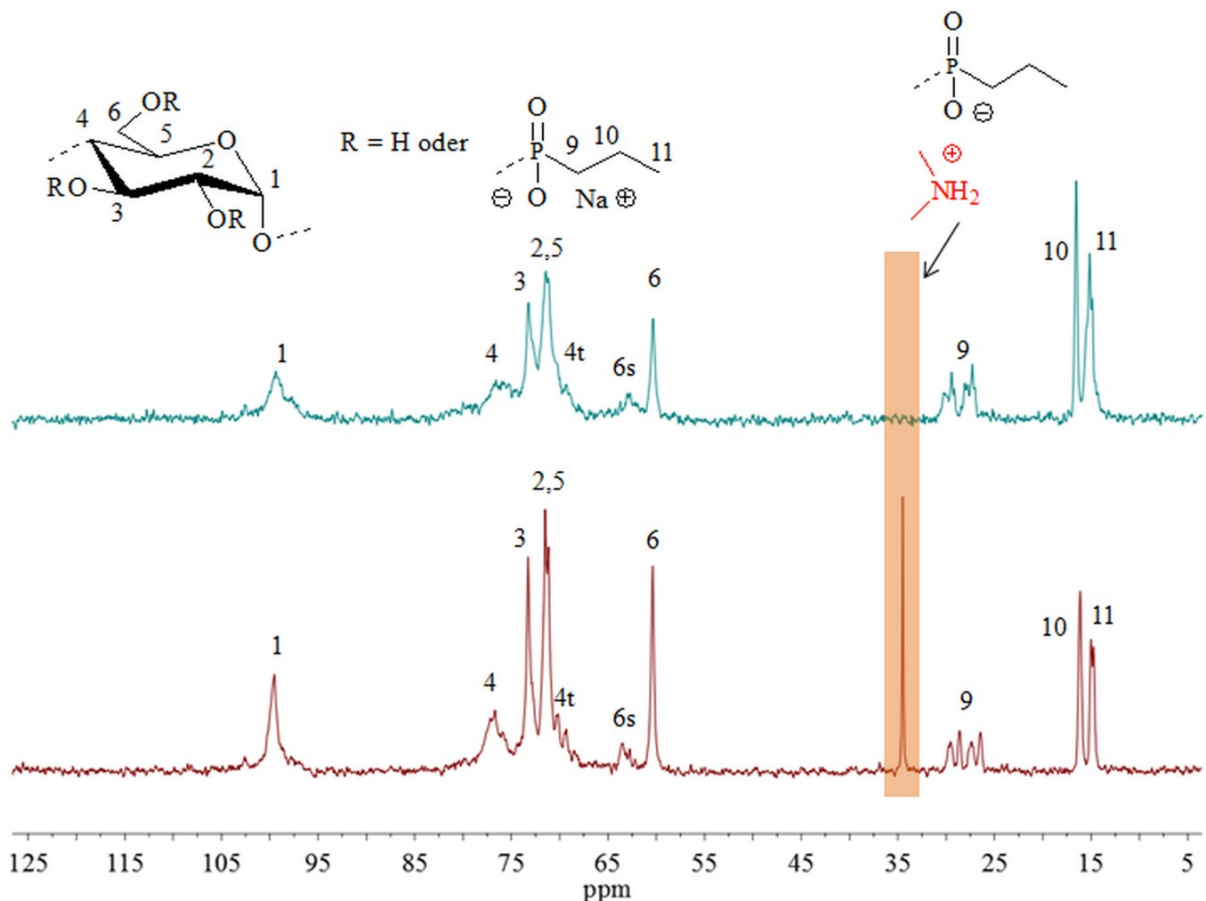


Abb. 3.41: ^{13}C -NMR-Spektren des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP12** vor der Behandlung mit Ionentauscher (DS = 0,39, braun) und des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP14** (DS = 0,57, nicht mit Ionentauscher behandelt, blau), aufgenommen in D_2O (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

Eine exakte Zuordnung der Peaks in den ^{13}C - und ^1H -NMR-Spektren erfolgte durch ein $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135-Spektrum (Probe **SPP14** in D_2O , Abb. 3.42). Die in Kapitel 3.1.2 identifizierten Strukturelemente der Tapiokastärke (siehe Abb. 3.4, Abb. 3.5) waren mit Ausnahme der reduzierenden Endgruppen (Verwendung von reduzierter Stärke **RS09**) auch im Spektrum des Stärke-*n*-propylphosphonats zu finden. Die Methylgruppe des Substituenten verursacht einen roten Crosspeak bei 15,1 ppm (^{13}C)/ 0,91 ppm (^1H), während die beiden

Methylengruppen als blaue Crosspeaks bei 28,0-32,0 ppm (^{13}C)/ 1,61 ppm (^1H) und 17,4 ppm (^{13}C)/ 1,44 ppm (^1H) zu erkennen sind (Unterscheidung der beiden Methylengruppen durch eindimensionale TOCSY mit selektiver Anregung, siehe Anhang, Abb. A.27).

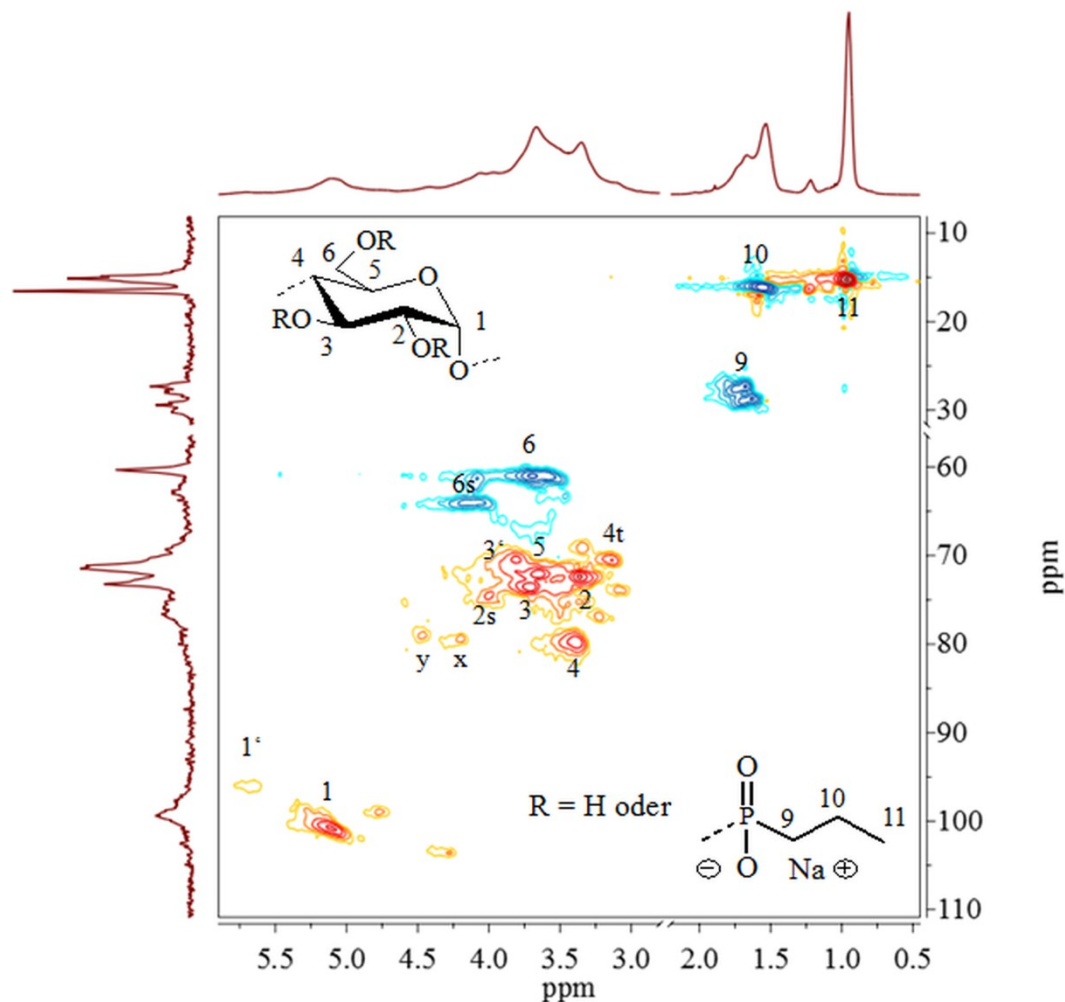


Abb. 3.42: ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP14** (DS = 0,57, $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure); 4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen; x,y: weitere mit Propylphosphonat substituierte C-Atome der Anhydroglucoseeinheit, AGE.

Durch Messung eines ^1H , ^{31}P -Hetero multiple bond correlation-Spektrums (HMBC, Abb. 3.43), bei welchem Korrelationen über zwei und drei Bindungen zwischen Protonen und P-Atomen ermittelt werden, war es möglich, Aussagen zum Substitutionsmuster der AGE zu treffen. ^1H -NMR-Resonanzen bei 4,44 ppm, 4,18 ppm, 4,12 ppm und 3,98 ppm koppeln über drei Bindungen zu den an den jeweiligen Positionen der AGE kovalent gebundenen P-

Atomen. Die zugehörigen Crosspeaks im HSQC-DEPT (siehe Abb. 3.42) gehören folglich zu mit *n*-Propylphosphonat substituierten C-Atomen, was den Beweis liefert, dass der Crosspeak (blau, Methylengruppe) bei 62,8 ppm (^{13}C)/ 4,12 ppm (^1H) von substituiertem C-6s stammt. Die Aufnahme eines eindimensionalen ^1H , ^1H -TOCSY-Spektrums mit einer selektiven Anregungsfrequenz bei 5,65 ppm (zugehöriger Crosspeak im anomeren Bereich der AGE, H-1') zeigte eine Kopplung zu den Signalen bei 3,98 ppm und 3,80 ppm, die jeweils der substituierten Position 2s und der in Nachbarschaft dazu befindlichen Position 3' zugeordnet wurden (Abb. 3.44 unten). Lediglich die ^1H -NMR-Resonanzen bei 4,18 ppm (x) und 4,44 ppm (y) konnten nicht eindeutig zugeordnet werden. Da im eindimensionalen TOCSY bei einer selektiven Anregung bei 5,24 ppm (ebenfalls im anomeren Bereich, H-1) eine schwache Kopplung zum Signal bei 4,44 ppm (y) sichtbar ist, ist es möglich, dass diese Resonanz zur substituierten Position 3s gehört.

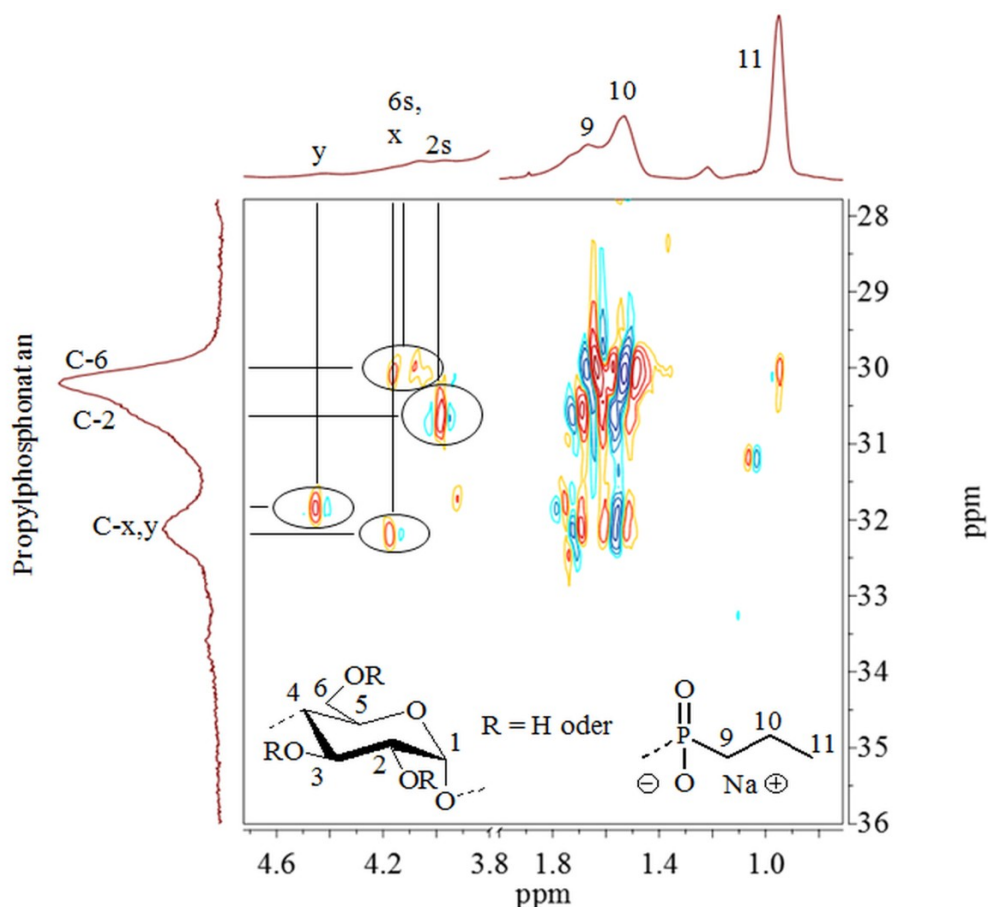


Abb. 3.43: ^1H , ^{31}P -Hetero multiple bond correlation-Spektrum (HMBC) des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP14** (DS = 0,57, DMSO- d_6 + 10 Tropfen Trifluoressigsäure).

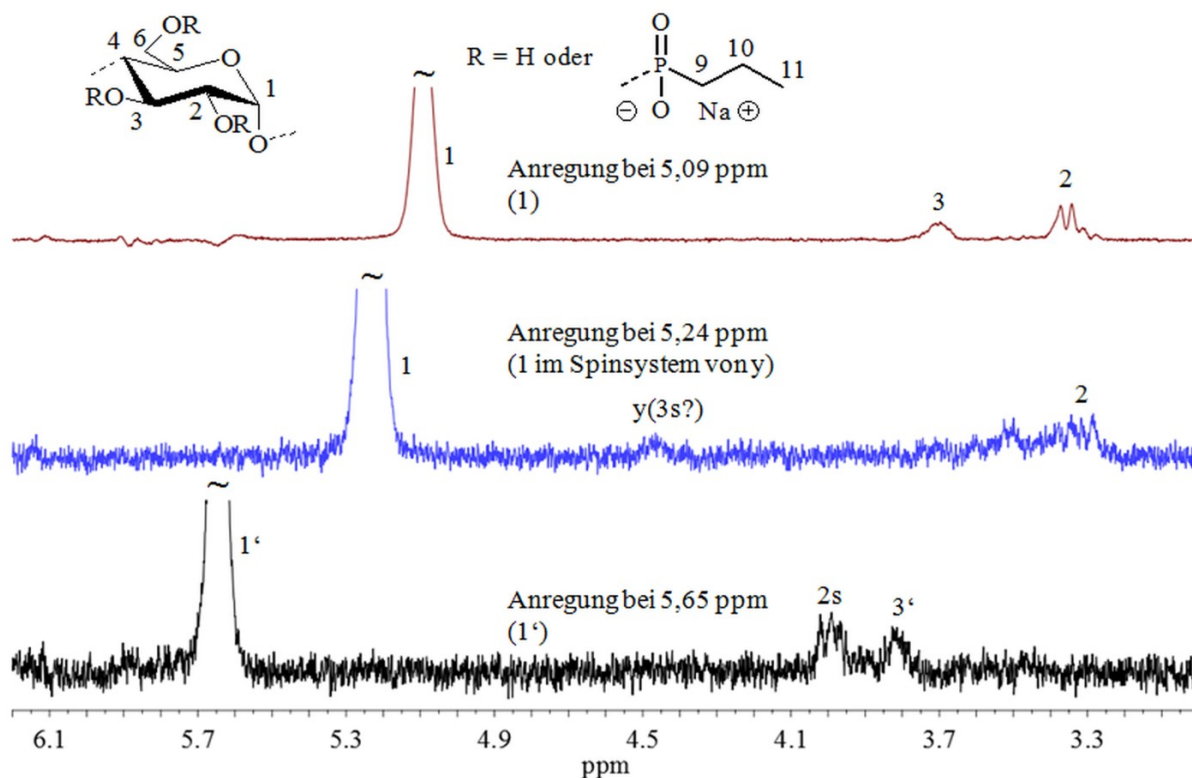


Abb. 3.44: 1D- ^1H , ^1H -Total correlation-Spektren (TOCSY) bei unterschiedlichen selektiven Anregungsfrequenzen (im anomeren Bereich) des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP14** (DS = 0,57, DMSO- d_6 + 10 Tropfen Trifluoressigsäure).

Die Partial-DS-Werte an den jeweiligen Positionen der AGE konnten aufgrund der Signalüberlagerung in den ^1H -NMR-Spektren nicht ermittelt werden. Aus den Intensitäten der einzelnen Resonanzen im ^1H -entkoppelten ^{31}P -NMR-Spektrum lässt sich jedoch abschätzen, dass der Großteil an *n*-Propylphosphonat an Position 6 gebunden ist (siehe ^1H , ^{31}P -HMBC, Abb. 3.43).

Bestimmung des DS

Die DS-Bestimmung der Stärkephosphonate kann durch drei verschiedene Methoden erfolgen. Diese werden im Folgenden exemplarisch an **SPP01** beschrieben.

Es wurde die Titration der wässrigen Probelösung (10 mg/mL) mit einer wässrigen NaHCO_3 -Lösung (0,12 mol/L) studiert (Titrationskurve für Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP01**, Abb. 3.45). Aus dem Titrationsvolumen und der daraus berechneten Stoffmenge an NaHCO_3 am Äquivalenzpunkt lässt sich die Stoffmenge an *n*-Propylphosphonatgruppen bezogen auf die Einwaage an Produkt und damit der DS berechnen gemäß:

$$DS = \frac{M_{AGE} \cdot n_{\text{HCO}_3^-, \text{eq}}}{m_{\text{Polymer}} \cdot \left[\left(M_{\text{Substituent}} - 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) \cdot n_{\text{HCO}_3^-, \text{eq}} \right]}$$

M_{AGE}	Molare Masse der Anhydroglucoseeinheit
$n_{\text{HCO}_3^-, \text{eq}}$	Stoffmenge an NaHCO_3 am Äquivalenzpunkt
$M_{\text{Substituent}}$	Molare Masse einer Monophosphonateinheit
m_{Polymer}	Probeneinwaage

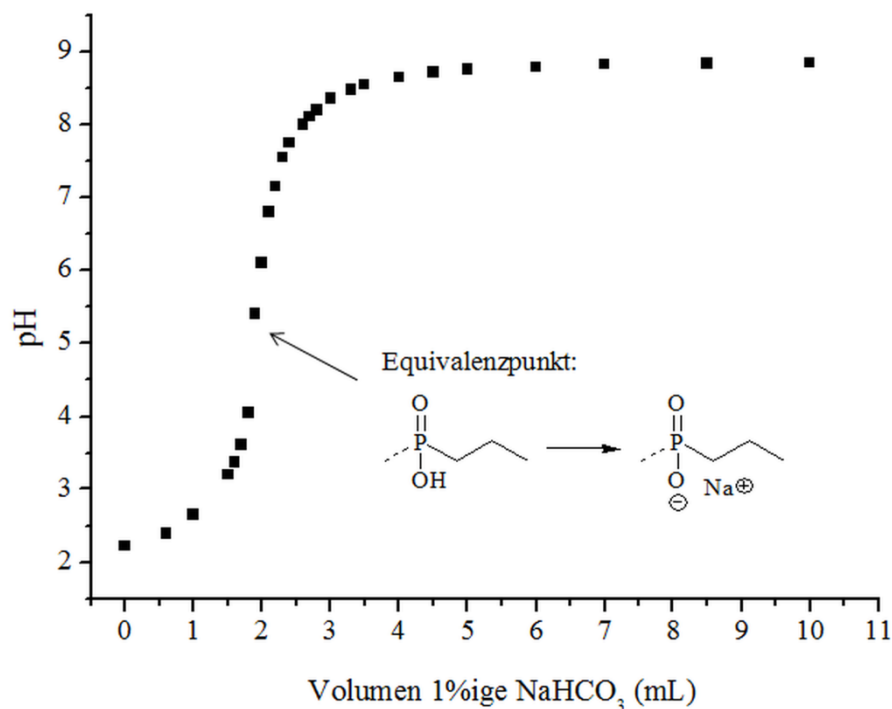


Abb. 3.45: Titrationskurve des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP01** (DS = 0,23).

Weiterhin konnte der DS aus dem Phosphor-Gehalt, der mittels ICP-OES ermittelt wurde, berechnet werden gemäß:

$$DS = \frac{M_{AGE} \cdot \frac{P(\%)}{100 \%}}{M_P - \left[\left(M_{\text{Subst}} - 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) \cdot \frac{P(\%)}{100 \%} \right]}$$

M_{AGE}	Molare Masse der Anhydroglucoseeinheit
P (%)	P-Gehalt des Produktes (über ICP-OES bestimmt)
M_P	Molare Masse von P
M_{Subst}	Molare Masse des Substituenten

Als weitere Methode zur Bestimmung der DS-Werte wurde die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie herangezogen. Die Messung der Spektren erfolgte in $\text{DMSO-}d_6$ unter Zusatz von 10 Tropfen Trifluoressigsäure, um die Wasser- und OH-Signale in das Tieffeld zu verschieben (siehe Abb. 3.40). Aus dem Integral der Methylgruppe des Phosphonat und dem Integral der AGE konnte der DS berechnet werden:

$$\text{DS} = \frac{\frac{1}{3} * \text{Integral}_{\text{CH}_3\text{-Substituent}}}{\frac{1}{7} * (\text{Integral}_{\text{AGE}})}$$

Die DS-Werte, welche über Titration, ICP-OES und $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt wurden, sind exemplarisch anhand des Stärke-*n*-propylphosphonats **RH179** in Tab. 3.11 aufgeführt. Es ist ersichtlich, dass die drei Methoden zu gleichen Ergebnissen führen (DS = 0,21-0,23). Die in Tab. 3.10 angegebenen DS-Werte wurden über die $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie ermittelt, welche den geringsten experimentellen Aufwand erfordert.

Tab. 3.11: Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS) des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP01** bestimmt über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie, Titration und optische Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES).

Analysenmethode	DS
$^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie	0,23
Titration	0,21
P-Gehalt (ICP-OES)	0,22

3.3.4 Sulfoethylstärke

3.3.4.1 Synthese von Sulfoethylstärke mit Natriumvinylsulfonat

Die Herstellung von Sulfoethylstärke wurde durch die Umsetzung von Stärke mit Natriumvinylsulfonat realisiert (Michael-analoge Additionsreaktion, Abb. 3.46), wobei eine 25 %ige wässrige Lösung des Reagenz, in der Natriumhydroxid gelöst war (Molverhältnis Reagenz/Base: 1,0/1,5), verwendet wurde. Die Isolierung erfolgte durch Dekantieren des Reaktionsmediums, Mischung der öligen Produktphase mit Methanol oder Ethanol und Umfällen aus Wasser in Methanol.

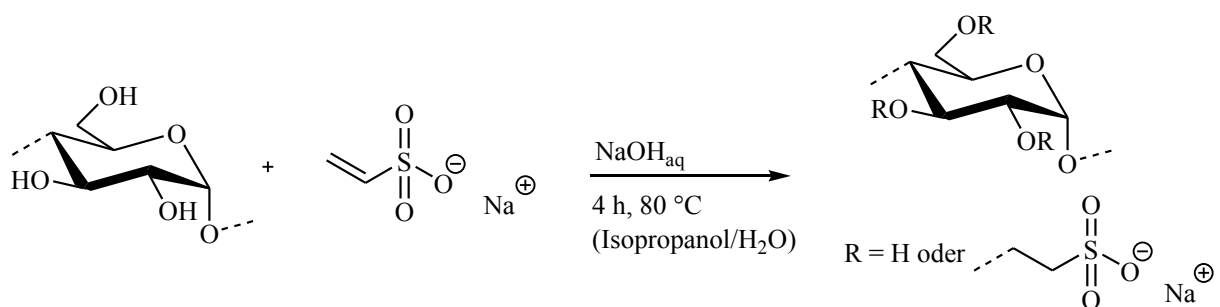


Abb. 3.46: Reaktionsschema zur Synthese von Sulfoethylstärken.

Die Ergebnisse der Umsetzung der Tapiokastärke geringer Molmasse **ST07** und der reduzierten Stärken **RS03** und **RS09** sind in Tab. 3.12 zusammengefasst. Der DS der Produkte wurde über den Schwefelgehalt aus der Elementaranalyse berechnet (siehe Strukturcharakterisierung, Kapitel 3.3.4.2). Ausgehend von **ST07** wurden im 40 g-Maßstab wasserlösliche Sulfoethylstärken verschiedener DS-Werte hergestellt. Bei den Molverhältnissen von Natriumvinylsulfonat/AGE von 0,5 und 1,2 konnten Produkte mit DS-Werten von 0,20 (**SES01**) und 0,46 (**SES02**) erhalten werden. Eine weitere Erhöhung des Molverhältnisses auf 3,0 führte zu keiner Steigerung des DS (nicht separat in Tab. 3.12 aufgeführt), jedoch konnte durch erneute Umsetzung der isolierten Probe mit Natriumvinylsulfonatlösung (Molverhältnis 1,2) ein Produkt mit einem höheren DS von 0,68 synthetisiert werden (**SES03**). Generell sind die DS-Werte der erhaltenen Sulfoethylstärken deutlich niedriger als die eingesetzten Molverhältnisse Reagenz/AGE, besonders ausgeprägt ist dieser Befund bei hohen Molverhältnissen. Ursache hierfür ist eine durch Basen katalysierte Nebenreaktion des Natriumvinylsulfonats in wässrigen Systemen, die bereits bei Temperaturen ab 40 °C einsetzt und bei der durch Addition von Wasser an die Doppelbindung das inaktive Natriumisethionat gebildet wird ^[325-326]. Zur Vermeidung der Nebenreaktion wäre es notwendig, durch Einengung der 25%igen Natriumvinylsulfonatlösung den Wassergehalt zu verringern ^[327].

Die vorliegenden Ergebnisse korrelieren mit den Befunden zur Umsetzung anderer Polysaccharide mit Natriumvinylsulfonat: Die Sulfoethylierung von säurehydrolytisch abgebauter Maisstärke mit hohem Amylosegehalt und von amylopektinreicher Wachsmaisstärke führte unter vergleichbaren Bedingungen bei einem Molverhältnis Reagenz/AGE von 1,2/1 zu DS-Werten von bis zu 0,56 ^[280]. Sulfoethylether der Cellulose, die auf ähnliche Weise bei einem Molverhältnis von 3/1 hergestellt wurden, wiesen ebenfalls DS-Werte von lediglich bis zu 0,65 auf ^[265].

Tab. 3.12: Reaktionsbedingungen und Ergebnisse der Synthese von Sulfoethylstärke durch homogene Umsetzung von Stärke mit Natriumvinylsulfonat und Natriumhydroxid im Verhältnis 1,0/1,5 in Isopropanol/Wasser 4 h bei 80 °C ^[328].

Probennr.	Stärke			Molverhältnis ^{a)}	Dialyse ^{b)}	Ergebnisse		
	Nr.	Quelle/ Modifizierung	Masse (g)			DS ^{c)}	Ausbeute (%)	Farbe der wässr. Lösung
SES01	ST07	Tapioka	40,0	0,5	Nein	0,20	61	braun
SES02	ST07	Tapioka	40,0	1,2	Nein	0,46	71	braun
SES03	ST07	Tapioka	40,0	3,0 ^{d)}	Nein	0,68	54	braun
SES04	ST07	Tapioka	2,5	0,5 ^{e)}	Nein	0,18	61	braun
SES05	ST07	Tapioka	2,5	0,5 ^{e) f)}	Nein	0,05	67	braun
SES06	RS03	Tapioka/ reduziert	2,5	0,5	Nein	0,21	-	farblos
SES07	RS03	Tapioka/ reduziert	2,5	1,2	Nein	0,68	68	farblos
SES08	RS09	Tapioka/ reduziert	30,0	0,5	Ja	0,20	76	farblos
SES09	RS09	Tapioka/ reduziert	35,0	0,8	Ja ^{g)}	0,52	33	farblos
SES10	RS09	Tapioka/ reduziert	30,0	1,2	Ja	0,77	57	farblos

^{a)} Mol Natriumvinylsulfonat/ Mol Anhydroglucoseeinheit (AGE)

^{b)} zusätzlich durch Dialyse gereinigt (Membran mit Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol)

^{c)} Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS), bestimmt über Elementaranalyse

^{d)} Stärkesulfonat nach Isolierung erneut mit Natriumvinylsulfonat (Molverhältnis Natriumvinylsulfonat/AGE: 1,2/1,0) umgesetzt

^{e)} Stärke vor der Reaktion in Wasser mit Natronlauge neutralisiert

^{f)} Reaktion bei 50 °C

^{g)} Produkt wurde zur Reinigung zwei Mal dialysiert (Membran mit MWCO = 1.000 g/mol)

Die Feststoffe und wässrigen Lösungen der hergestellten Sulfoethylstärken besitzen alle eine gelbe bis braune Farbe (Abb. 3.47). Es ist anzunehmen, dass ähnlich wie bei der Herstellung von Stärke-*n*-propylphosphonaten (Kapitel 3.3.3.1) durch die alkalische Behandlung von Polysacchariden bei hoher Temperatur gelb bis braun gefärbte aromatische Chromophore entstehen, deren Bildung in Gegenwart von Sauerstoff unabhängig vom Reaktionsmedium erfolgt und die im ppm-Bereich sowohl kovalent als auch durch Adsorption an das Polymer gebunden vorliegen^[321]. Es ist zum Beispiel bekannt, dass die Umsetzung von D-Glucose (strukturell vergleichbar mit den reduzierenden Endgruppen von Polysacchariden) bei hohen pH-Werten zu verschiedenen chromophoren Enol- und Phenolderivaten führt^[329]. UV/Vis-Spektren der vorliegenden Sulfoethylstärken, in denen eine charakteristische Absorptionsbande im aromatischen Bereich sichtbar ist (siehe Strukturcharakterisierung, Kapitel 3.3.4.2), stützen diese Annahme.

Im Hinblick auf die potentielle Anwendung der Sulfoethylstärke in der Pharmazie war es ein Anliegen, farblose Produkte zu erhalten, weshalb verschiedene Reaktionsbedingungen modifiziert wurden: Die Neutralisation der Stärkelösung mit 50%iger wässriger NaOH vor der Reaktion beeinflusste weder den DS (**SES04**, DS = 0,18), noch hatte sie einen Einfluss auf die Farbe der wässrigen Lösung des Produktes. Eine Absenkung der Reaktionstemperatur von 80 °C auf 50 °C führte erwartungsgemäß zu einer Verringerung des DS (**SES05**, DS = 0,05), jedoch war auch diese Probe braun gefärbt. Wie schon im vorherigen Kapitel zu den Stärkephosphonaten beschrieben, konnten auch hier lediglich durch Verwendung von mit NaBH₄ reduzierter Stärke als Edukt Produkte erhalten werden, die sowohl als Feststoff als auch als wässrige Lösung farblos waren (**SES06**, DS = 0,21; **SES07**, DS = 0,68, siehe Tab. 3.12, Abb. 3.47). Dieser Befund beweist, dass auch hier die Bildung der farbigen Spezies nur in Gegenwart von reduzierenden Aldehydfunktionen in der Stärke erfolgt.

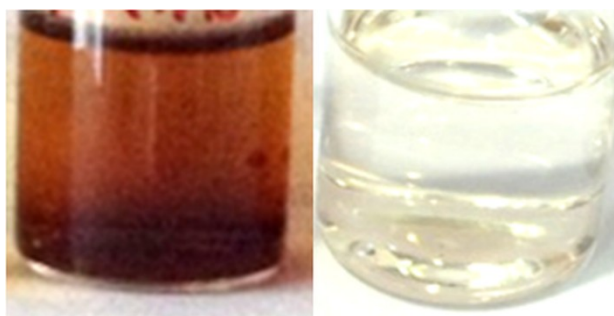


Abb. 3.47: Sulfoethylstärken **SES04** (DS = 0,18, hergestellt aus Tapiokastärke **ST07**, links) und **SES06** (DS = 0,21, hergestellt aus reduzierter Stärke **RS03**, rechts) gelöst in Wasser (5 %, w/w).

Wasserlösliche, farblose Sulfoethylstärken verschiedener DS-Werte konnten aus der reduzierten Stärke **RS09** in einem größeren Maßstab von 30-35 g Stärke hergestellt werden (siehe Tab. 3.12). Bei einem Molverhältnis von 0,5 wurde ein DS von 0,20 erreicht (**SES08**), wohingegen Molverhältnisse von 0,8 und 1,2 zu Produkten mit DS-Werten von 0,52 (**SES09**) und 0,77 (**SES10**) führten. Das Up-Scaling der Reaktion von reduzierter Stärke mit Natriumvinylsulfonat ist folglich einfach zu handhaben und beeinflusst den resultierenden DS kaum.

Die Sulfoethylstärken wurden mit Ausbeuten von bis zu 76 % gewonnen. Unterschiede in den Ausbeuten sind auf das Fällern und Umfällern während der Reinigung zurückzuführen, da die gut löslichen Produkte häufig nur sehr fein ausfielen. Die niedrige Ausbeute von **SES09** (33 %) resultiert aus zweimaliger Dialyse.

3.3.4.2 Strukturcharakterisierung

Die Sulfoethylstärken wurden detailliert mittels FTIR- sowie ein- und zweidimensionaler NMR-Spektroskopie analysiert.

Im FTIR-Spektrum (**SES02**, DS = 0,46, Abb. 3.48) treten die typischen Banden der AGE bei 3.000-4.000 cm^{-1} (OH), 2.930 cm^{-1} (C-H) und 800-1.200 cm^{-1} (C-O-C) auf. Darüber hinaus sind die Signale des Sulfoethylsubstituenten bei 1.250 cm^{-1} und 750 cm^{-1} (S-C-Valenzschwingung) zu erkennen. Die O=S=O-Valenzschwingung bei 1.050 cm^{-1} wird von der C-O-C-Valenzschwingung der AGE überlagert.

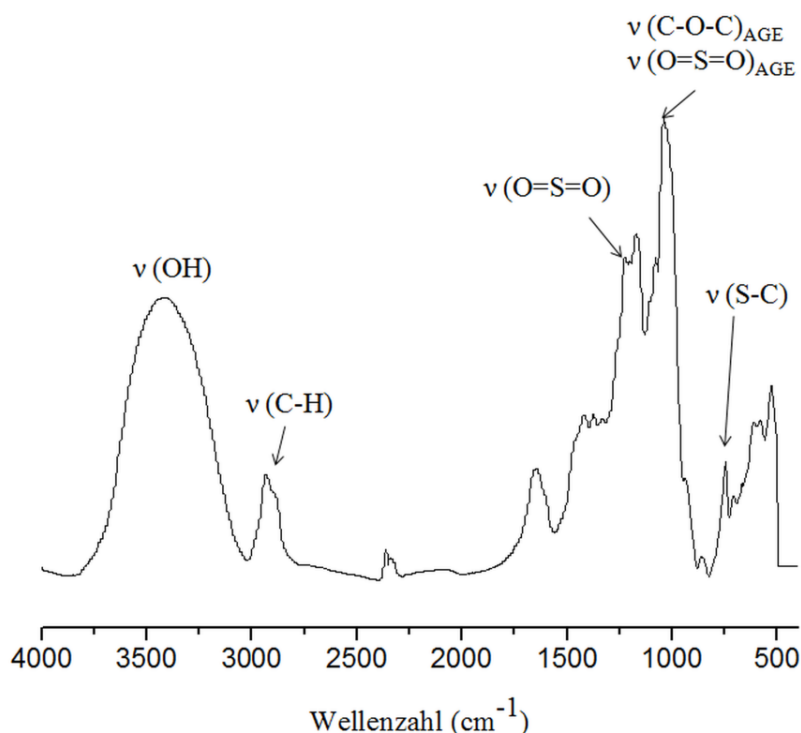


Abb. 3.48: FTIR-Spektrum der Sulfoethylstärke **SES02** (DS = 0,46).

In Abb. 3.49 sind die ^{13}C -NMR-Spektren (D_2O) für reduzierte Stärke **RS09** und die daraus hergestellten Sulfoethylstärken (**SES08**, DS = 0,20; **SES09**, DS = 0,52; **SES10**, DS = 0,77) dargestellt. Die Zuordnung der Signale erfolgte durch Abgleich mit der Literatur zu Sulfoethylcellulosen ^[265]. Im Vergleich zur Ausgangsstärke zeigen die Spektren der Sulfoethylstärken neben den charakteristischen Signalen der AGE (C- bei 99,4 ppm, C-6 bei 60,4 ppm und C-2-5 bei 69,0-81,0 ppm) auch die des Substituenten. Die Resonanzen der Methylengruppen der Sulfoethylgruppe sind bei 66,2 ppm und 67,6 ppm (C-7) und bei 50,5 ppm (C-8) zu erkennen. Weiterhin ist bei 69,3 ppm ein tieffeldverschobenes Signal der substituierten Position 6 (C-6s) und mit steigendem DS bei 96,6 ppm ein schwaches hochfeldverschobenes Signal für C-1' vorhanden, welches aus der Funktionalisierung der Position 2 resultiert.

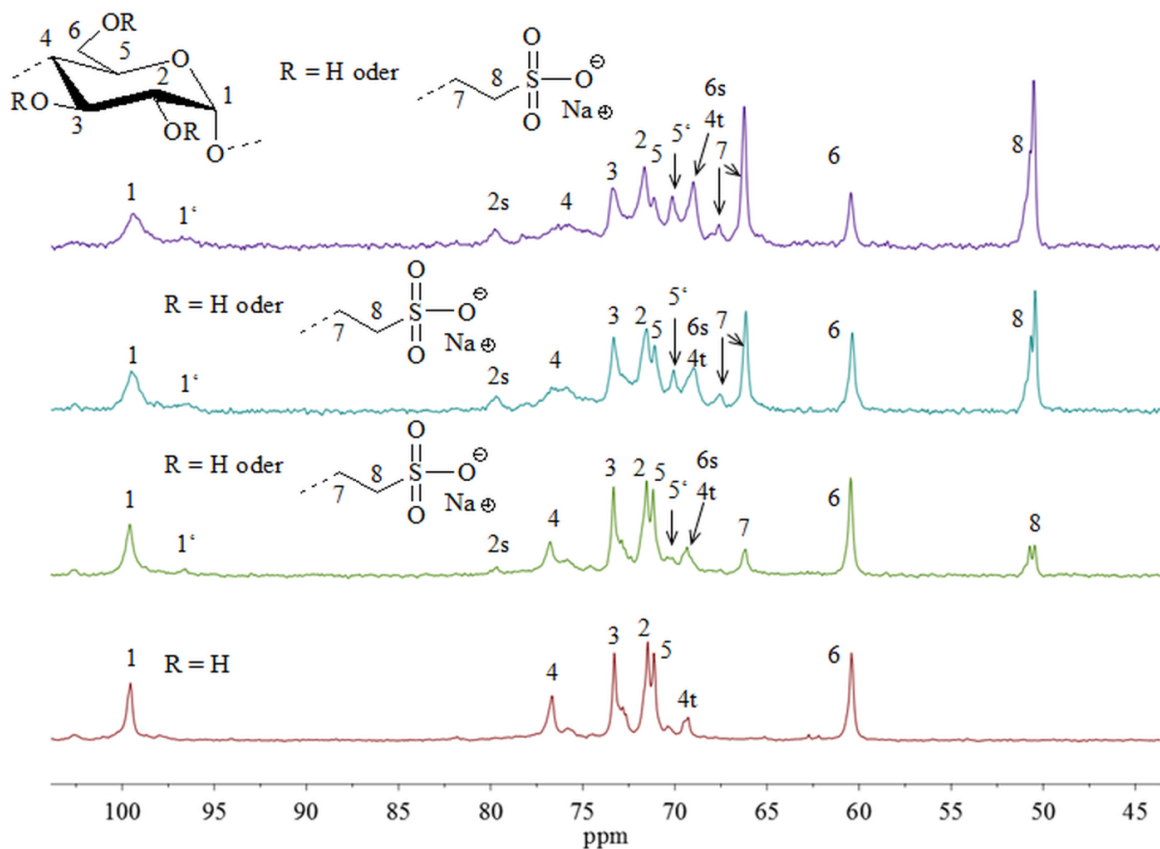


Abb. 3.49: ^{13}C -NMR-Spektren der reduzierten Stärke **RS09** (rotbraun) und der Sulfoethylstärken **SES08** (DS = 0,20, grün), **SES09** (DS = 0,52, blau) und **SES10** (DS = 0,77, violett), aufgenommen in D_2O (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

In den ^1H -NMR-Spektren der reduzierten Stärke **RS09** und der Sulfoethylstärken (**SES08**, DS = 0,20; **SES09**, DS = 0,52; **SES10**, DS = 0,77) sind die Signale der AGE-Protonen 2-5 im Bereich 2,90-3,90 ppm und des anomeren H-1 bei 5,01 ppm sichtbar (D_2O , Abb. 3.50). Von den Resonanzen der Methylengruppen des Sulfoethylrestes findet man H-8 bei 2,82 ppm, H-7 liegt mit den Signalen der AGE überlagert vor.

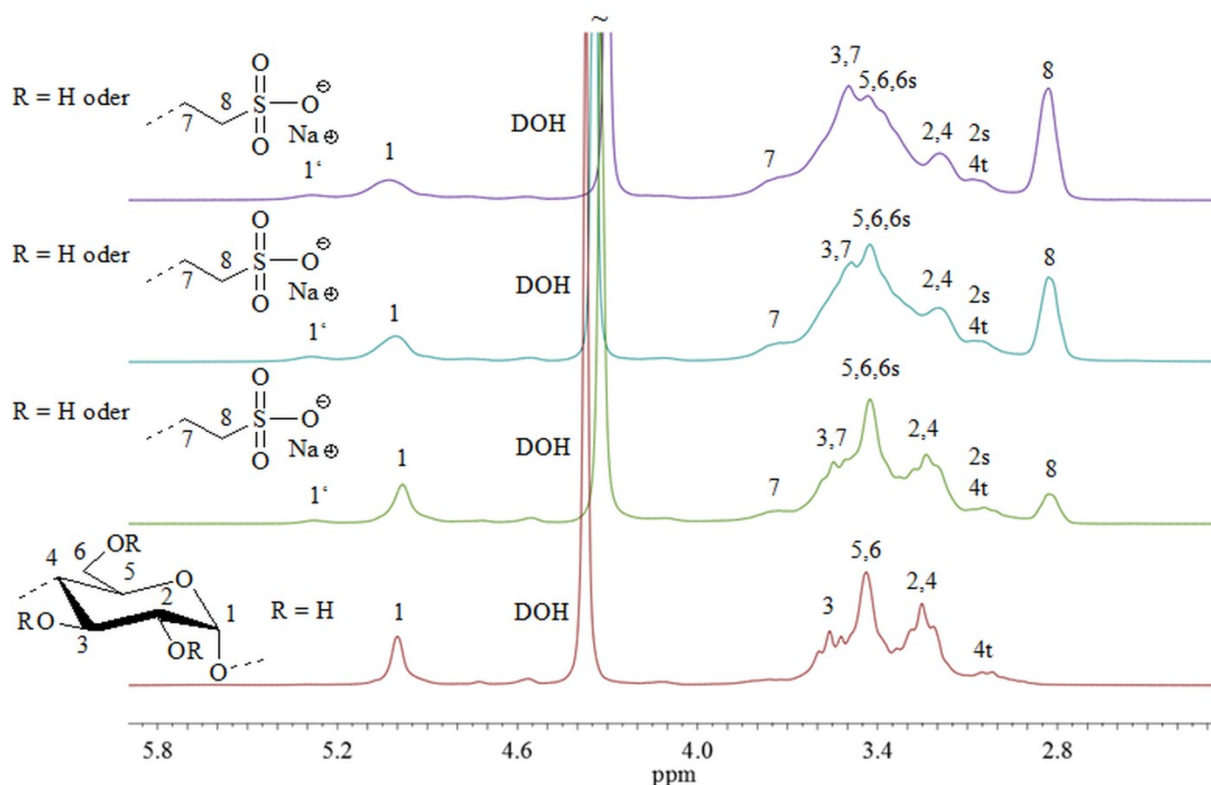


Abb. 3.50: ^1H -NMR-Spektren der reduzierten Stärke **RS09** (rotbraun) und der Sulfoethylstärken **SES08** (DS = 0,20, grün), **SES09** (DS = 0,52, blau) und **SES10** (DS = 0,77, violett), aufgenommen in D_2O (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

Zur Beurteilung des Substitutionsmusters wurden zweidimensionale NMR-Messungen eingesetzt. Im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135 (**SES10**, DS = 0,77, D_2O , Abb. 3.51) sind die Methylengruppen des Substituenten und C-6 der AGE als blaue Crosspeaks (CH_2) zu erkennen. Die Zuordnung der zum Sulfoethylrest gehörenden Signale war über eine $^1\text{H},^1\text{H}$ -TOCSY-Messung möglich (D_2O , Abb. 3.52). Da Kopplungen der Resonanz der Methylengruppe neben dem S-Atom (H-8, 2,82 ppm) über drei Bindungen zu den Signalen bei 3,40-3,80 ppm sichtbar sind, müssen die zugehörigen Crosspeaks im $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135 bei 66,2 ppm (^{13}C)/ 3,49 ppm (^1H), 66,8 ppm (^{13}C)/ 3,74 ppm (^1H) und 67,7 ppm (^{13}C)/ 3,68 ppm (^1H) zur an der AGE gebundenen Methylengruppe C-7 gehören. Die Anzahl der

Peaks dieser Gruppe belegt, dass die Sulfoethylierung an mehreren Positionen der AGE stattgefunden hat.

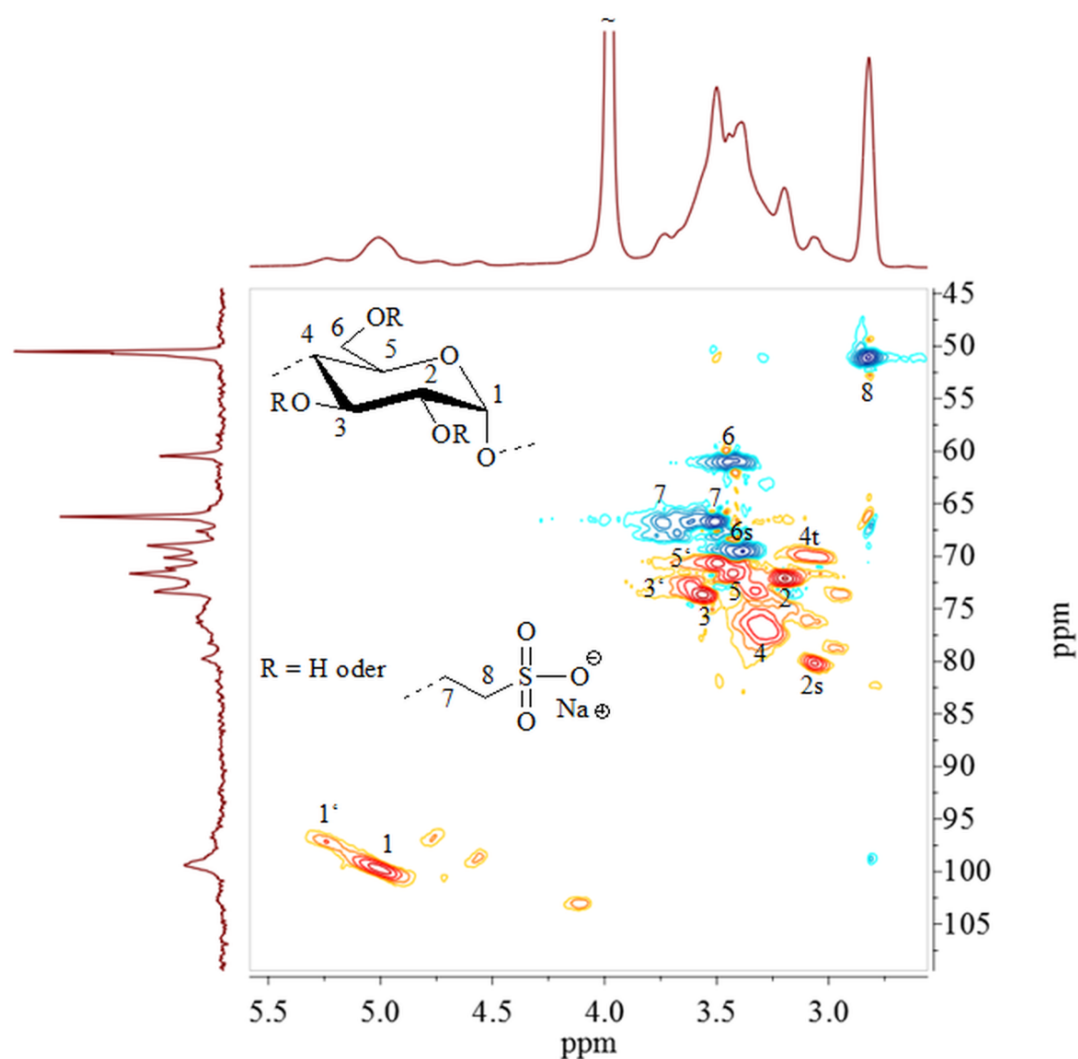


Abb. 3.51: $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) der Sulfoethylstärke **SES10** (DS = 0,77, D_2O), 4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen.

Im $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135 (siehe Abb. 3.51) ist ein im Vergleich zur Ausgangsstärke neuer blauer Crosspeak bei 69,3 ppm (^{13}C) / 3,38 ppm (^1H) zu finden. Da das zugehörige ^1H -NMR-Signal im $^1\text{H}, ^1\text{H}$ -TOCSY (Abb. 3.52) keine Kopplungen zu denen der Methylengruppen des Substituenten aufweist, muss die Resonanz folglich von der substituierten Position 6 (C-6s) stammen. Weiterhin ist im $^1\text{H}, ^{13}\text{C}$ -HSQC-DEPT-135 nach der Umsetzung mit Natriumvinylsulfonat ein neuer roter Crosspeak im anomeren Bereich bei 96,6 ppm (^{13}C) / 5,24 ppm (^1H) zu erkennen, der von der Substitution der benachbarten Position 2 verursacht

wird (C-1'). Im ^1H , ^1H -TOCSY ist die Kopplung der entsprechenden ^1H -Resonanz bei 5,24 ppm mit Signalen bei 3,06 ppm und 3,61 ppm sichtbar, was durch eindimensionale ^1H , ^1H -TOCSY-Messungen mit selektiven Anregungsfrequenzen bestätigt werden konnte (Anhang, Abb. A.28). Die entsprechenden Crosspeaks im ^1H , ^{13}C -HSQC-DEPT-135 bei 80,1 ppm (^{13}C)/ 3,06 ppm (^1H) und 72,6 ppm (^{13}C)/ 3,61 ppm (^1H) wurden jeweils der substituierten Position 2s und der in Nachbarschaft dazu befindlichen Position 3' zugeordnet. Partielle DS-Werte an den einzelnen Positionen der AGE konnten aufgrund der nicht ausreichenden Signalauflösung nicht quantifiziert werden. Jedoch wird durch die erheblichen Unterschiede der Signalintensitäten von C-6s und C-2s/C-1' (sowohl im ^1H - als auch im ^{13}C -NMR-Spektrum) deutlich, dass der Großteil der Sulfoethylgruppen an Position 6 der AGE gebunden ist. Folglich ist davon auszugehen, dass der intensivste Crosspeak von C-7 im ^1H , ^{13}C -HSQC-DEPT-135 bei 66,2 ppm (^{13}C)/ 3,49 ppm (^1H) der an Position 6 substituierten Sulfoethylgruppe zuzuordnen ist. Die Substituentenverteilung der vorliegenden Sulfoethylstärken ist mit der in analoger Weise hergestellten Sulfoethylcellulose vergleichbar, da auch diese eine bevorzugte Umsetzung der primären Hydroxylgruppen an C-6 aufweist [265].

Um strukturelle Unterschiede zwischen Sulfoethylstärken mit brauner Färbung der wässrigen Lösung und Produkten, die farblose Lösungen ergeben, aufzuzeigen, wurde UV/Vis-Spektroskopie durchgeführt. Eine braun gefärbte Sulfoethylstärke (**SES01**, DS = 0,20), hergestellt aus nicht reduzierter Tapiokastärke, und eine farblose Sulfoethylstärke (**SES07**, DS = 0,68), hergestellt aus mit NaBH_4 behandelter Stärke, wurden bezüglich ihrer UV/Vis-Absorption untersucht (Abb. 3.53). Die Messungen erfolgten mit Lösungen der Proben in der in der Dialyse verwendeten Matrixlösung (Konzentration: 5 mg/mL; Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, Lactat $^-$ 35,0 mmol/L). Die bräunliche Probe **SES01** wies eine Absorptionsbande bei 270 nm auf, was auf die Anwesenheit aromatischer Strukturen hindeutet. Bei 270 nm zeigt zum Beispiel Phenol ein Absorptionsmaximum [294], was die Hypothese, dass die Braunfärbung von aromatischen Chromophoren stammt, die sich strukturell vom Phenol ableiten und die bei der thermischen, sauren oder basischen Behandlung von Polysacchariden entstehen [322,329], untermauert. Bei der farblosen Sulfoethylstärke **SES07** ist im UV/Vis-Spektrum erwartungsgemäß keine Absorption in diesem Bereich zu erkennen.

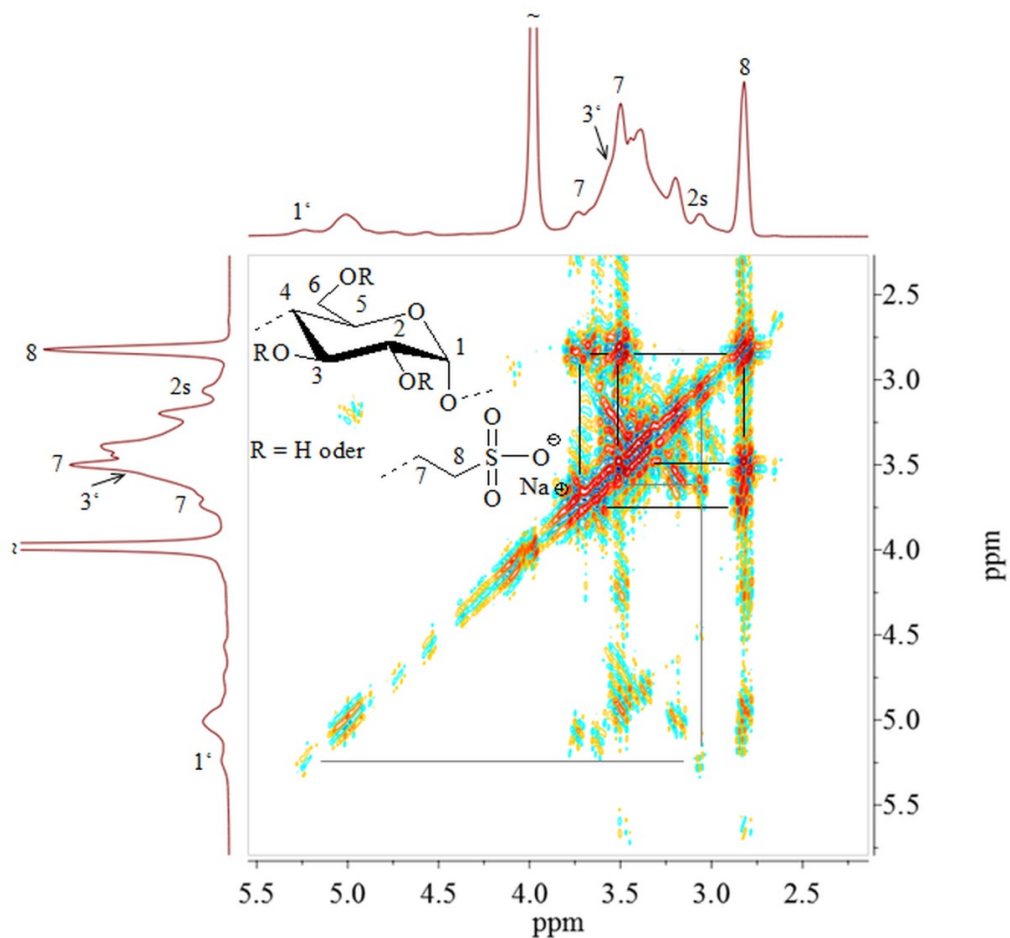


Abb. 3.52: $^1\text{H},^1\text{H}$ -Total correlation-Spektrum (TOCSY) der Sulfoethylstärke **SES10** (DS = 0,77, D_2O).

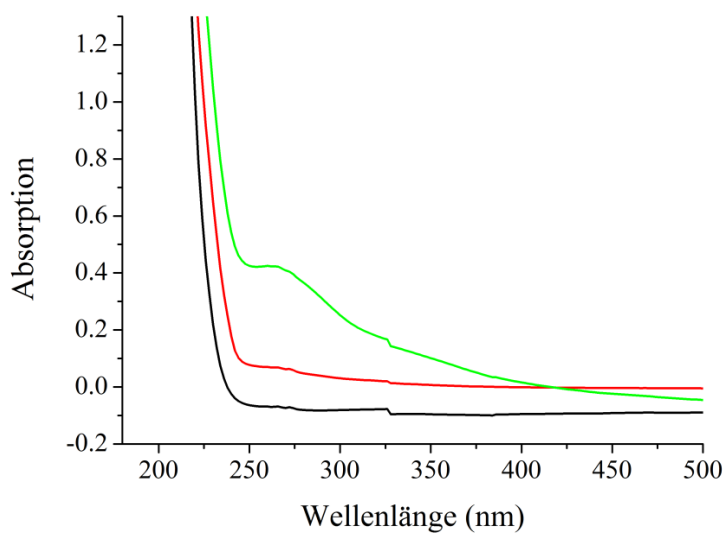


Abb. 3.53: UV/Vis-Spektren von Matrixlösung (schwarz) und der Sulfoethylstärken **SES01** (DS = 0,20, grün) und **SES07** (DS = 0,68, rot, 5 mg/mL Matrixlösung, Messungen bei Raumtemperatur).

Bestimmung des DS

Der DS der Sulfoethylstärken wurde aus dem Schwefelgehalt der Elementaranalyse über folgende Formel berechnet:

$$DS = \frac{M_{AGE} \cdot \frac{S(\%)}{100 \%}}{M_S - \left[\left(M_{Subst} - 1,01 \frac{\text{g}}{\text{mol}} \right) \cdot \frac{S(\%)}{100 \%} \right]}$$

M_{AGE}	Molare Masse der Anhydroglucoseeinheit
S (%)	Schwefelgehalt des Produktes (über Elementaranalyse bestimmt)
M_S	Molare Masse von S
M_{Subst}	Molare Masse des Substituenten

3.4 Eigenschaften der Stärken und Stärkederivate

3.4.1 Trübung und Viskosität in Lösung sowie Molmasse der Stärkederivate

Der Einfluss der Derivatisierung der Stärke auf Eigenschaften wie Wasserlöslichkeit, Viskosität und Molmasse ist im folgenden Abschnitt dargestellt. Für die Studie wurden die aus den Tapiokastärken geringer Molmasse (**ST06**, **ST07**) hergestellten Stärkeacetate **SA03** (DS = 0,29) und **SA10** (DS = 0,25), Stärkepropionat **SP01** (DS = 0,27), Stärkemethylcarbonat **SMC01** (DS = 0,21), Stärkeethylcarbonat **SEC03** (DS = 0,18), Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP02** (DS = 0,56) und Sulfoethylstärke **SES03** (DS = 0,68) gewählt.

Die Beurteilung der Löslichkeit der Proben in einer wässrigen Matrixlösung, die in der Peritonealdialyse (PD) als Lösemittel für die osmotischen Agenzien verwendet wird (Zusammensetzung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, Lactat 35,0 mmol/L), erfolgte durch Trübungsmessungen von 5 %igen Polymerlösungen (Tab.3.13). Die bestimmten nephelometrischen Trübungseinheiten (NTU) sind ein Maß für die optische Klarheit einer Flüssigkeit. Der Messwert 10 NTU gilt dabei als klar, wohingegen bei 100 NTU bereits eine leichte Trübung erkannt werden kann. Nach Zentrifugation (unlöslicher Anteil < 1 %) weisen die Lösungen der vorliegenden Stärkederivate NTU-Werte zwischen 1 und 5 auf, es liegen also optisch klare Systeme vor (Vergleich Ausgangsstärke: 2 NTU). Die braunefarbene Lösung des Stärke-*n*-propylphosphonat besitzt hierbei die stärkste Trübung (NTU = 5).

Die Ergebnisse der GPC (Eluent Wasser/0,1 M NaNO₃/0,05 % NaN₃, Kalibrationsstandard Pullulan) liefern Informationen über den Einfluss der Derivatisierung auf die Molmasse der Stärke (Tab. 3.13). Die \bar{M}_n der Tapiokastärken betragen vor der Modifizierung 4.898 g/mol (ST06) und 3.321 g/mol (ST07) sowie die \bar{M}_w 16.460 g/mol (ST06) und 9.302 g/mol (ST07). Nach der Veresterung wiesen das Stärkeacetat (SA03, $\bar{M}_n = 5.918$ g/mol, $\bar{M}_w = 17.280$ g/mol) und Stärkepropionat (SP01, $\bar{M}_n = 5.128$ g/mol, $\bar{M}_w = 15.584$ g/mol) ähnliche Molmassen auf wie die Stärke ST06. Demnach führt die Acylierung nur zu einem mäßigen Abbau der Stärkemoleküle. Die etwas erhöhten \bar{M}_n -Werte sind auf die Einführung der Substituenten zurückzuführen. Analog zeigte die Stärke ST07 während der Umsetzung zu Stärkeacetat (SA10, $\bar{M}_n = 5.223$ g/mol) und Stärkecarbonaten (SMC01, $\bar{M}_n = 4.354$ g/mol; SEC03, $\bar{M}_n = 3.891$ g/mol) nur eine geringe Depolymerisation. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass die Beurteilung der Molmassen von Stärkeestern nur bei Produkten geringer DS-Werte < 0,5 sinnvolle Ergebnisse liefert. Bei höher substituierten Proben beeinflusst die hohe Anzahl an Substituenten die Wechselwirkung des Polymers mit dem Säulenmaterial der GPC und die Proben weichen strukturell stärker vom Kalibrationsstandard Pullulan ab ^[9].

Im Falle des Stärke-*n*-propylphosphonats (SPP02, DS = 0,56) war eine scheinbare Erhöhung der \bar{M}_n auf 17.034 g/mol und der \bar{M}_w auf 25.364 g/mol im Vergleich zur Ausgangsstärke zu beobachten (ST07: $\bar{M}_n = 3.321$ g/mol, $\bar{M}_w = 9.302$ g/mol). Auch die Sulfoethylstärke (SES03, DS = 0,68) schien mit einer \bar{M}_n von 20.889 g/mol und einer \bar{M}_w von 33.236 g/mol eine „erhöhte“ Molmasse aufzuweisen. In beiden Fällen sind die Analyseergebnisse auf die Lösungsstrukturen der polyanionischen Produkte zurückzuführen. Durch das Vorliegen von negativ geladenen Substituenten kommt es zu elektrostatischen Abstoßungen innerhalb der Polymerketten, wodurch die Knäuelstruktur der gelösten Moleküle aufgeweitet wird (Polyelektrolyteffekt). Da die Zugabe von Salzen diesem Effekt entgegenwirkt, führte eine Erhöhung der Konzentration an NaNO₃ im Eluent der GPC von 0,1 M auf 0,5 M erwartungsgemäß zu niedrigeren Messwerten (Anhang, Tab. A.1).

Die Beurteilung der Viskosität der Stärkederivate gelöst in Matrixlösung erfolgte über Kapillarviskosimetrie bei 20 °C. Die bei diesen Experimenten ermittelte intrinsische Viskosität (Staudinger-Index, $[\eta]$) gibt das Verhältnis des hydrodynamischen Volumens pro Gramm Polymer an und korreliert mit der Molmasse und der Form der Moleküle. Sie ist somit eine Kenngröße, die für eine Substanz in einem bestimmten Lösemittel spezifisch ist. Aus den ermittelten Durchlaufzeiten der Probelösungen durch eine Kapillare im Vergleich zum Lösemittel lassen sich die relative (η_{rel}), reduzierte (η_{red}) und inhärente (η_{inh}) Viskosität

berechnen. Durch graphische Extrapolation des Verlaufs der für eine Konzentrationsreihe gemessenen Werte der reduzierten Viskosität gegen 0 mg/mL konnte $[\eta]$ bestimmt werden (exemplarisch dargestellt für Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP02**, DS = 0,56, Abb. 3.54). Die als Ausgangsmaterialien verwendeten Tapiokastärken wiesen eine $[\eta]$ von 7,0 mL/g (**ST06**) und 5,0 mL/g (**ST07**) auf (Tab. 3.13). Eine Umrechnung in die Molmasse über die Mark-Houwink-Sakurada-Gleichung war mangels der stoffspezifischer Konstanten K und α (abhängig von der geometrischen Gestalt des Polymers in Lösung, empirisch zu bestimmen) nicht möglich. Nach Umsetzung der Stärke zu Stärkealkylestern und Stärkecarbonaten wurde lediglich eine geringe Veränderung von $[\eta]$ gefunden. Das Stärke-*n*-propylphosphonat, synthetisiert aus **ST07**, zeigte jedoch eine erhöhte $[\eta]$ von 8,2 mL/g, was in Analogie zum Messergebnis der GPC mit dem Polyelektrolyteffekt der gelösten Probe erklärt werden kann.

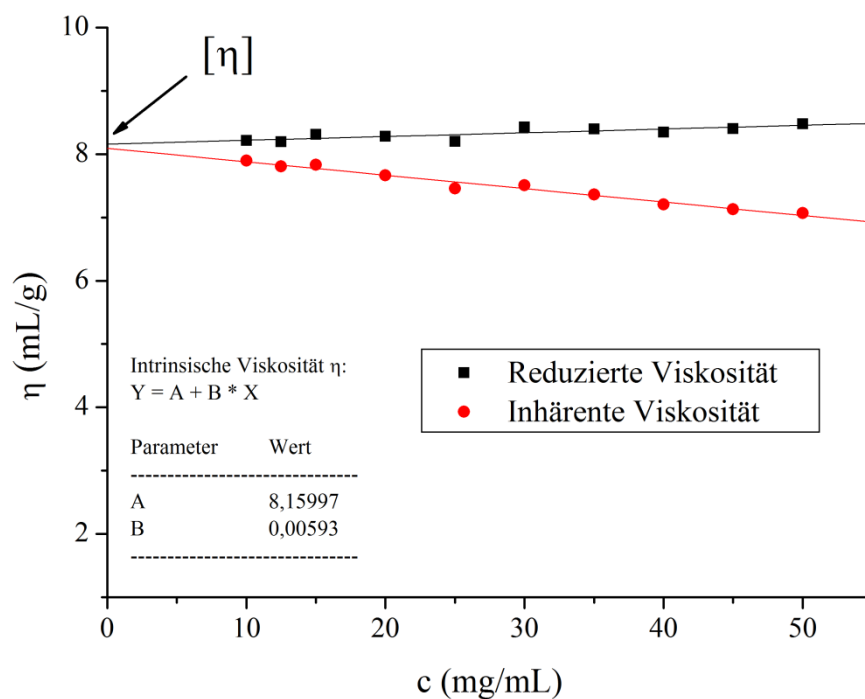


Abb. 3.54: Bestimmung der intrinsischen Viskosität $[\eta]$ des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP02** (DS = 0,56) durch Extrapolation der reduzierten Viskosität gegen $c = 0$ mg/mL und der Vergleich mit der extrapolierten inhärenten Viskosität, Messung bei 20°C in Matrixlösung (Zusammensetzung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, Lactat 35,0 mmol/L in Wasser).

Tab. 3.13: Trübung^{a)}, Molmassen^{b)}, und intrinsische Viskosität $[\eta]$ ^{c)} von Tapiokastärken und den daraus hergestellten Stärkederivaten.

Tapiokastärke ^{d)}				Stärkederivat						
Nr.	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	$[\eta]$ ₃ (cm ³ /g)	Nr.	Substanz	DS	NTU	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	$[\eta]$ (mL/g)
ST06	4.898	16.460	7,0	SA03	Stärkeacetat	0,29	-	5.918	17.280	6,9
ST06	4.898	16.460	7,0	SP01	Stärkepropionat	0,27	2	5.128	15.584	6,8
ST07	3.321	9.302	5,0	SA10	Stärkeacetat	0,25	1	5.223	10.385	6,1
ST07	3.321	9.302	5,0	SMC01	Stärkemethylcarbonat	0,21	1	4.354	9.014	5,4
ST07	3.321	9.302	5,0	SEC03	Stärkeethylcarbonat	0,18	1	3.891	8.234	5,5
ST07	3.321	9.302	5,0	SPP02	Stärke- <i>n</i> -propylphosphonat	0,56	5	17.034	25.364	8,2
ST07	3.321	9.302	5,0	SES03	Sulfoethylstärke	0,68	-	20.889	33.236	6,2

^{a)} Nephelometrische Trübungseinheiten (NTU) 5 %iger Lösungen von Stärken und Stärkederivaten nach Zentrifugation in Matrixlösung

^{b)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

^{c)} $[\eta]$: Extrapolation der reduzierten Viskosität auf $c = 0$, gemessen in Matrixlösung bei 20 °C

^{d)} Trübung der wässrigen Lösung der Tapiokastärken ST06 und ST07: 2 NTU

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse

Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg²⁺ 0,5 mmol/L, Ca²⁺ 1,0 mmol/L, Na⁺ 138,0 mmol/L, Lactat 35,0 mmol/L

Da die anionischen Stärke-*n*-propylphosphonate und Sulfoethylstärken, welche die beste osmotische Aktivität aufwiesen (siehe Kapitel 3.4.2), mittels GPC und Viskosimetrie bezüglich ihrer Molmasse nur unzureichend charakterisiert werden konnten, wurden diese Stärkederivate zur Bestimmung ihrer absoluten Molmasse mit Hilfe der analytischen Ultrazentrifuge untersucht. Bei der analytischen Ultrazentrifugation werden gelöste Polymere einem Schwerefeld ausgesetzt, die in Abhängigkeit ihrer Molmasse und ihrer hydrodynamischen Eigenschaften unterschiedlich von der Drehachse der Zentrifuge in Richtung des Bodens der Messzelle sedimentieren ^[330-334]. Bei Sedimentationsgeschwindigkeitsexperimenten können durch computergestützte Auswertung des Sedimentationsverhaltens der Probe Informationen zur Konzentration einzelner Komponenten und zur Homogenität der Probe, beschrieben durch den Sedimentationskoeffizient (*s*, Einheit Svedberg, $S = 10^{-13}$ sec), gewonnen werden, wohingegen über Sedimentationsgleichgewichtsexperimente die absolute Molmasse von Polymeren (\bar{M}_w) ermittelt werden kann. Die Daten der Sedimentationsgeschwindigkeitsexperimente wurden mit dem SEDFIT-Algorithmus ^[335] und die der Sedimentationsgleichgewichtsexperimente mit SEDFIT-MSTAR ^[336-337] ausgewertet (siehe Anhang, Abb. A.29-33). In Tab. 3.14 sind die ermittelten Sedimentationskoeffizienten und \bar{M}_w der Tapiokastärke vor der Modifizierung (**ST07**), nach Behandlung mit NaBH₄ (**RS09**) und der daraus hergestellten Stärke-*n*-propylphosphonate (**SPP13**) und der Sulfoethylstärke (**SES08**) zusammengefasst. Die Sedimentationskoeffizienten der Proben sind mit Werten von 1,6-1,9 S fast identisch. Lediglich die Sulfoethylstärke weist einen etwas niedrigeren Sedimentationskoeffizienten von 1,3 auf, was aber nicht ausschließlich von der Molmasse, sondern auch von der Form der gelösten Moleküle sowie deren Wechselwirkung mit dem Lösemittel beeinflusst wird. Die Verteilung der Sedimentationskoeffizienten wird durch eine *g(s)*-Funktion dargestellt (Abb. 3.55), die qualitativ als Wahrscheinlichkeitsfunktion der Sedimentationskoeffizienten angesehen werden kann ^[338-339]. Für die untersuchten Stärkeproben sind die Verteilungen der Sedimentationskoeffizienten vergleichbar; die Derivatisierung der Stärke beeinflusst das Sedimentationsverhalten in wässriger Lösung folglich nicht. Die über die Sedimentationsgleichgewichtsexperimente bestimmten \bar{M}_w -Werte der Substanzen liegen zudem alle im Bereich 8.500-11.000 g/mol und unterscheiden sich, im Gegensatz zu den aus der GPC ermittelten relativen Messwerten, nur minimal. Aus diesen Ergebnissen kann geschlossen werden, dass die Behandlung von Tapiokastärke geringer Molmasse mit NaBH₄ und die anschließende Umsetzung mit T3P[®] und Natriumvinylsulfonat zu keiner Depolymerisation der Stärke führen. Es wurde zudem gezeigt, dass zur Bestimmung

der Molmasse von nicht derivatisierten Stärken die GPC (Kalibrationsstandard Pullulan) als relative Methode Messwerte liefert, welche der realen Molmasse der Moleküle sehr nah kommen, wohingegen bei anionischen Stärkederivaten (Stärke-*n*-propylphosphonat und Sulfoethylstärke) auf eine absolute Methode wie die analytische Ultrazentrifuge zurückgegriffen werden muss.

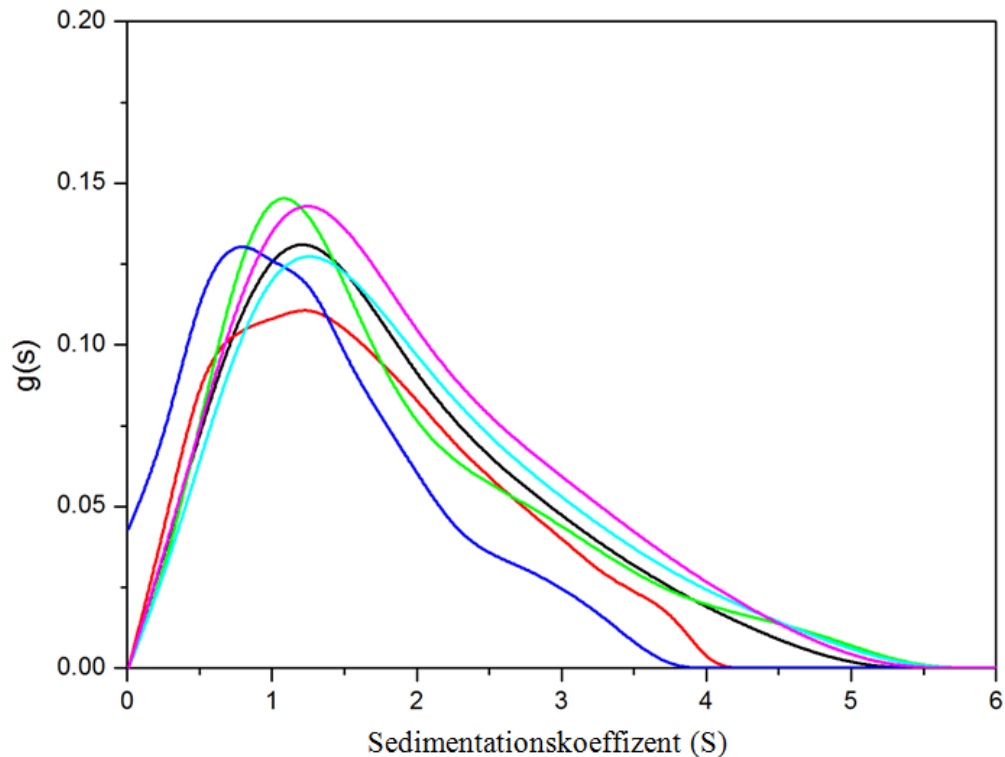


Abb. 3.55: Verteilung des Sedimentationskoeffizienten ($g(s)$) von Stärke und Stärkederivaten, bestimmt in Wasser (0,25 mg/ml) bei 45.000 Umdrehungen/min und 20 °C: Tapiokastärke **ST07** (Messung 1: schwarz, Wiederholmessung: hellblau), reduzierte Stärke **RS09** (Messung 1: rot, Wiederholmessung: lila), Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP13** (DS = 0,16, grün) und Sulfoethylstärke **SES08** (DS = 0,20, dunkelblau).

Tab. 3.14: Sedimentationskoeffizienten (s) und gewichtsmittlere Molmassen (\bar{M}_w , ermittelt über GPC und analytische Ultrazentrifuge) von Tapiokastärke, reduzierter Stärke, Stärke- n -propylphosphonat und Sulfoethylstärke.

Probennr.	Substanz	\bar{M}_w aus GPC ^{a)} (g/mol)	Analytische Ultrazentrifugation	
			s ^{b)} (S)	\bar{M}_w ^{c)} (g/mol)
ST07	Tapiokastärke	9.302	1,8	9.100
ST07 ^{d)}	Tapiokastärke	9.302	1,9	10.100
RS09	Reduzierte Stärke	10.434	1,9	10.600
RS09 ^{d)}	Reduzierte Stärke	10.434	1,6	8.500
SPP13	Stärke- n -propylphosphat (DS = 0,16)	20.456	1,8	11.000
SES08	Sulfoethylstärke (DS = 0,20)	21.419	1,3	9.900

a) Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃)

b) s , 0,25 mg/ml, 20 °C in Wasser, ermittelt über „SEDFIT g(s)“-Analyse, $s_{20,w} \pm 0,1$ S

c) \bar{M}_w : Mittelwert aus der operativen mittleren Molmasse (M^* , 0,5mg/ml, 20 °C in Wasser, Bestimmung über die „M* extrapolation method“ der SEDFIT-MSTAR-Software, siehe Anhang, Abb. A.30.c-33.c) und der gewichtsmittleren apparenten Molmasse ($M_{w,app}(r)$, 0,5mg/ml, 20 °C in Wasser, Bestimmung über “hinge method” der SEDFIT-MSTAR-Software, siehe Anhang, Abb. A.30.d-33.d), $\bar{M}_w \pm 500$ g/mol

d) Wiederholmessung

3.4.2 Osmotische Wirksamkeit

Die im Zuge dieser Arbeit synthetisierten und charakterisierten Stärken eingestellter Molmasse (siehe Kapitel 3.1) und Stärkederivate (siehe Kapitel 3.3) wurden bezüglich ihrer Eignung als Wirkstoffe für die PD untersucht. Zur Bestimmung der osmotischen Wirksamkeit wurde auf eine für diese Anwendung entwickelte Methode zurückgegriffen: Eine 5 %ige Lösung (w/V) der zu untersuchenden Substanz in der für die Dialyse verwendeten Matrixlösung (Zusammensetzung: Mg²⁺ 0,5 mmol/L, Ca²⁺ 1,0 mmol/L, Na⁺ 138,0 mmol/L, Lactat 35,0 mmol/L in Wasser) wurde in eine Cellulose-Schlauchmembran (MWCO = 1.000 g/mol, als Modell für das während der PD als Membran fungierende menschliche Bauchfell) gefüllt. Anschließend wurde diese verschlossen und in ein Gefäß gelegt, welches auf 38 °C temperierte Matrixlösung enthält (Abb. 3.56). Während einer Gesamtdauer von 24 h wurde nach verschiedenen Zeitintervallen die Massenänderung der gefüllten Schlauchmembran ermittelt und in eine Volumenänderung umgerechnet, wodurch der Wasserentzug aus dem Umgebungsmedium und damit die osmotische Aktivität der Probe (Ultrafiltrationseffizienz) als Funktion der Zeit quantifizierbar war. Ein Volumenzuwachs von 0 % drückt aus, dass sich gegenüber dem Ausgangszustand keine Volumenänderung ergeben hat, wohingegen der Wert 100 % eine Verdopplung des Volumens bedeutet. Die

Ultrafiltrationsversuche wurden jeweils als Dreifachbestimmung durchgeführt. Als Referenz wurden die Volumenänderungen nach 24 h der auf dem Markt befindlichen Dialyseagenzien Glucose (9 %) und Icodextrin (Stärke mit $\bar{M}_n = 6.142 \text{ g/mol}$; 44 %) verwendet.

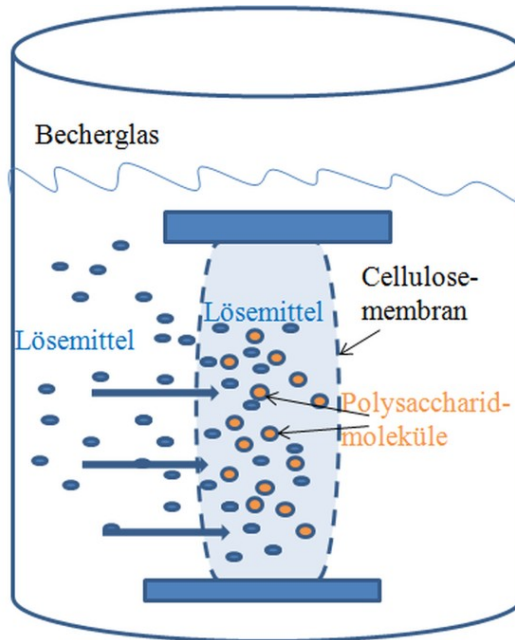


Abb. 3.56: Schematische Darstellungen eines Ultrafiltrationsversuches.

Um den Einfluss von unterschiedlichen Molmassen auf die osmotische Aktivität herauszustellen, wurden die Tapiokastärken **ST06** ($\bar{M}_n = 4.898 \text{ g/mol}$)^[9] und **ST07** ($\bar{M}_n = 3.321 \text{ g/mol}$), die Kartoffelstärken **ST17** ($\bar{M}_n = 2.746 \text{ g/mol}$) und **ST16** ($\bar{M}_n = 5.698 \text{ g/mol}$) und die Maisstärke **ST21** ($\bar{M}_n = 5.516 \text{ g/mol}$) bezüglich ihrer wasserziehenden Wirkung nach 24 h untersucht (Abb. 3.57). Amylosereiche Maisstärke ($\bar{M}_n = 2.201 \text{ g/mol}$, als Stärkeacetat **SA14**, DS = 0,17) und Markerbsenstärke ($\bar{M}_n = 2.278 \text{ g/mol}$, als Stärkeacetat **SA15**, DS = 0,15) mussten als Stärkeacetat mit geringem DS in die Studien einbezogen werden, da sie sonst nicht wasserlöslich waren (Acetylierung beeinflusst die osmotische Aktivität der Stärke kaum, siehe unten Abb. 3.58). Die Volumenzunahme der Lösungen der zu untersuchenden Stärkeproben betrug 41-69 %. Die Tapioka- und Kartoffelstärken mit \bar{M}_n -Werten im Bereich von 4.000-6.000 g/mol wiesen eine vergleichbare Ultrafiltration wie Icodextrin auf (**ST06**: 48 %, **ST16**: 42 %). Bei Proben gleicher Stärkequelle mit geringeren Molmassen um ca. 3.000 g/mol war eine gesteigerte wasserziehende Wirkung zu beobachten (**ST07**: 54 %, **ST17**: 53 %). Auch Maisstärke mit einer \bar{M}_n von 5.516 g/mol zeigte ähnliche Volumenzunahme von 50 % (**ST21**). Der größte

Volumenzuwachs wurde bei den acetylierten Stärken mit Molmassen um ca. 2.000 g/mol beobachtet (amylosereiche Maisstärke SA14: 65 %, Markerbsenstärke SA15: 69 %).

Anhand der Ergebnisse lässt sich der Trend erkennen, dass die Ultrafiltrationsleistung innerhalb des Molmassenbereiches von 2.000-6.000 g/mol mit sinkender mit \bar{M}_n zunimmt. Die beste osmotische Aktivität von Stärken (24 h) liegt bei \bar{M}_n -Werten im Bereich um 2.000 g/mol vor. Substanzen mit Molmassen ≤ 1.000 g/mol würden in diesem Zeitraum hingegen eine weniger wasserziehende Wirkung aufweisen, da dann die bei Polymeren auftretenden kolloidosmotischen Effekte, die für eine länger anhaltende Ultrafiltration verantwortlich sind, geringer werden. Bei niedermolekularen Substanzen wie Glucose treten sie gar nicht auf, weshalb sich diese aufgrund der vorherrschenden kolligativen Effekte nur bei kurzen Dialysezeiten osmotisch wirksam verhalten^[73,81].

Eindeutige Korrelationen der Ultrafiltrationsleistung zur Quelle und zum Verzweigungsgrad (angegeben in Kapitel 3.1.2) der vorliegenden Stärken können aufgrund der unterschiedlichen Molmassen der Proben nicht diskutiert werden.

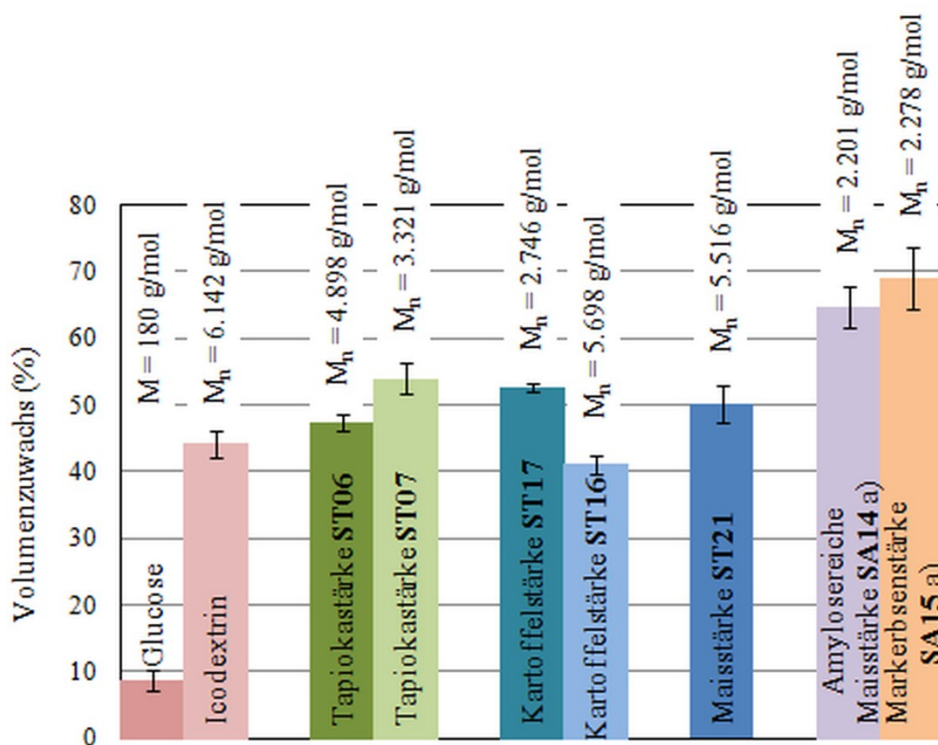


Abb. 3.57: Ergebnisse der Ultrafiltrationsversuche von Glucose, Icodextrin und Stärken verschiedener Quelle und Molmasse: Darstellung der Volumenzunahme der mit Probelösung (5 %, w/V in Matrixlösung) gefüllten Cellulosemembranen (Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol) nach 24 Stunden Dialyse gegen Matrixlösung (Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, Lactat⁻ 35,0 mmol/L), ^{a)} acetylierte Stärke (DS = 0,2).

In Abb. 3.58 ist die Ultrafiltrationsleistung verschiedener Stärkederivate (24 h) dargestellt, die aus Tapiokastärke geringer Molmasse hergestellt wurden und vergleichbare DS-Werte von 0,2-0,3 aufweisen. Die Einführung von Alkylestergruppen (Stärkeacetat **SA02**, Stärkepropionat **SP01**, Stärkebutyrat **SB01**) führte im Vergleich zu ihrer als Ausgangsstoff verwendeten Stärke zu keiner Verbesserung der osmotischen Aktivität. Mit wachsender Kettenlänge des Alkylrestes des Substituenten war eine Verringerung der Volumenzunahme von 48 % (Stärke), 44% (Acetat), 39 % (Propionat) auf 35% (Butyrat) zu verzeichnen, wobei nicht eindeutig herausgestellt werden konnte, ob eine Abhängigkeit der osmotischen Wirksamkeit von der Struktur des Alkylesters vorliegt oder ob die Beobachtung auf den Fehler der Methode zurückzuführen ist.

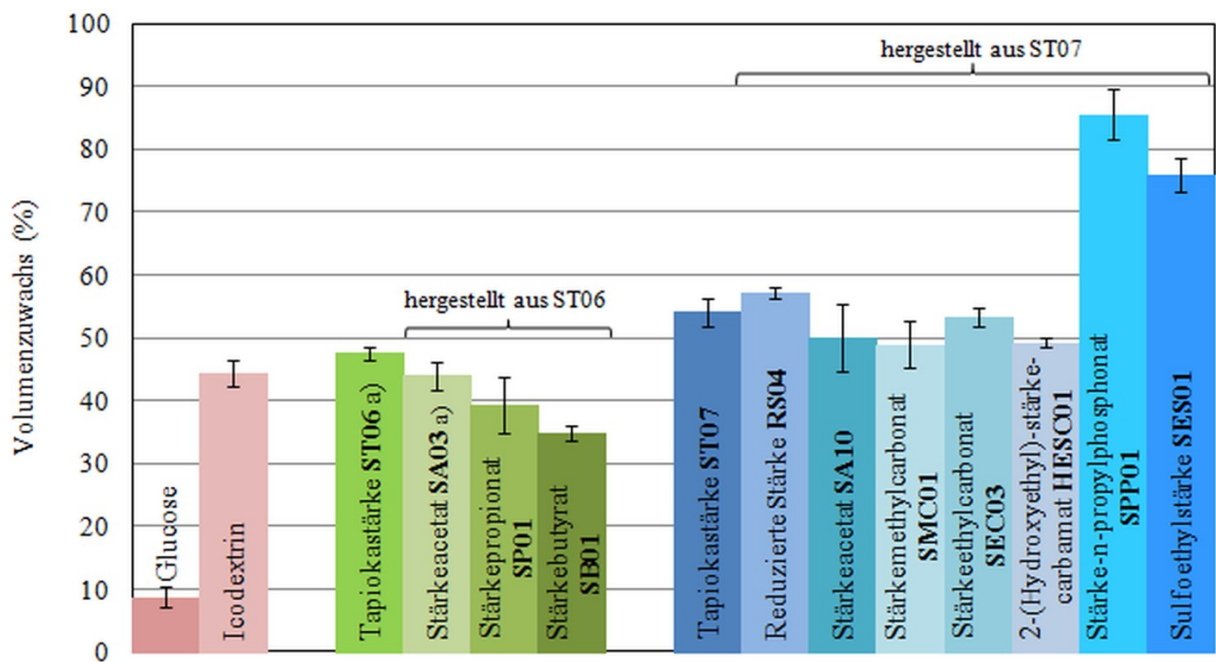


Abb. 3.58: Ergebnisse der Ultrafiltrationsversuche von Glucose, Icodextrin, Tapiokastärke geringer Molmasse und verschiedenen daraus hergestellten Stärkederivaten (DS = 0,2-0,3): Darstellung der Volumenzunahme der mit Probelösung (5 %, w/V in Matrixlösung) gefüllten Cellulosemembranen (Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol) nach 24 Stunden Dialyse gegen Matrixlösung (Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, $Lactat^-$ 35,0 mmol/L), ^{a)} Ergebnis entnommen aus ^[9].

Die Reduktion der reduzierenden Endgruppen mit NaBH_4 (**RS04**) und die Umsetzungen zu Stärkemethylcarbonat (**SMC01**), Stärkeethylcarbonat (**SEC03**) und 2-(Hydroxyethyl)-stärkecarbammat (**HESC01**) hatten ebenso keine Wirkung auf die osmotische Aktivität der Stärke **ST07** (siehe Abb. 3.58). Im Gegensatz hierzu wurde bei Verwendung des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP01** (DS = 0,23) eine deutliche Erhöhung des Volumenzuwachs auf 85 % erzielt (Vergleich Stärke **ST07**: 54 %). Auch die Sulfoethylstärke **SES01** (DS = 0,20) zeigte einen gesteigerten Volumenzuwachs von 76 %. Die osmotische Wirksamkeit beider Derivate ist wesentlich höher als die des Referenzmaterials Icodextrin (44 %). Auf der Basis dieser Ergebnisse konzentrierten sich weitere Studien auf die Optimierung dieser zwei Substanzen.

Der Einfluss des DS auf die osmotische Wirkung (24 h) von Stärke-*n*-propylphosphonat ist in Abb. 3.59 dargestellt. Bei Erhöhung des DS von 0,23 (**SPP01**) auf 0,54 (**SPP02**) ist auch ein höherer Volumenzuwachs von 99 % zu beobachten. Eine weitere Steigerung des DS auf 1,19 (**SPP04**) führte lediglich zu einer etwas höheren osmotischen Aktivität von (115 %), wohingegen ein DS von 1,58 (**SPP05**) keine weitere Verbesserung hervorrief. Es wurde gefunden, dass der Protonierungsgrad des Substituenten (freie Säure, P-OH, oder Natriumsalz, P-O Na^+) keinen Einfluss auf die Ultrafiltrationsleistung hat (**SPP01**). Die Volumenzunahme von Stärke-*n*-propylphosphonaten gegenüber Icodextrin ist bereits bei geringen Verweildauern von 5 h höher. Der Anstieg des Schlauchvolumens verläuft innerhalb der ersten Stunde ähnlich steil wie bei Glucose, wobei deren Volumenanstieg ab ca. 3 h konstant bei 10 % bleibt. Der Einsatz der neuartigen Derivate in der Dialyse ist somit sowohl für kurze als auch längere Behandlungszeiten besser.

Stärke-*n*-propylphosphonate verschiedener Stärkequellen (DS = 0,4-0,7) wiesen vergleichbare Volumenzunahmen von 99 % (**SPP02**, Tapiokastärke), 95 % (**SPP07**, amylosereiche Maisstärke) und 101 % auf (**SPP08**, Markerbsenstärke, Abb. 3.60). Es gibt folglich keinen Einfluss der Struktur der Ausgangsstärke auf die osmotische Wirkung.

Die Lösungen der bisher aufgeführten Proben waren alle gelb bis braun gefärbt und waren instabil gegenüber Hitzesterilisation, was für pharmazeutische Produkte nicht wünschenswert ist. Um farblose Produkte zu erhalten, musste die Synthese der Stärke-*n*-propylphosphonate ausgehend von mit NaBH_4 reduzierter Stärke erfolgen (siehe Kapitel 3.3.3.1). Der Vergleich einer auf diese Weise hergestellten Probe mit aus nicht reduzierter Stärke synthetisierten Stärke-*n*-propylphosphonaten ähnlicher DS-Werte zeigte, dass der zusätzliche Reduktionsschritt die wasserziehende Wirkung kaum beeinflusst (**SPP12**, Abb. 3.60) ^[323].

Die DS-Abhängigkeit der osmotischen Aktivität von Sulfoethylstärken wurde anhand verschiedener aus der Tapiokastärke **ST07** hergestellter Produkte durch Auftragen des Schlauchvolumenzuwachses in Abhängigkeit der Zeit studiert (Abb. 3.61). Durch Erhöhung des DS von 0,20 (**SES01**) auf 0,46 (**SES02**) konnte eine Zunahme des Volumenanstiegs von 76 % auf 89 % erreicht werden. Allerdings hatte eine Steigerung des DS auf 0,68 (**SES03**) keinen positiven Effekt mehr. Im Vergleich zu Icodextrin zeigen die Sulfoethylstärken ebenfalls sowohl bei Dialysezeiten < 5 h als auch nach 24 h eine höhere Volumenzunahme. Farblose Sulfoethylstärken konnten ausschließlich durch Umsetzung von mit NaBH₄ behandelter Stärke erhalten werden. Der Vergleich der Kurvenverläufe der Proben **SES08** (DS = 0,20, hergestellt aus reduzierter Stärke) und **SES01** (DS = 0,20, hergestellt aus nicht reduzierter Stärke) zeigt, dass auch hier der vorgeschaltete Reduktionsschritt die osmotische Wirksamkeit der Derivate nicht beeinflusst ^[328].

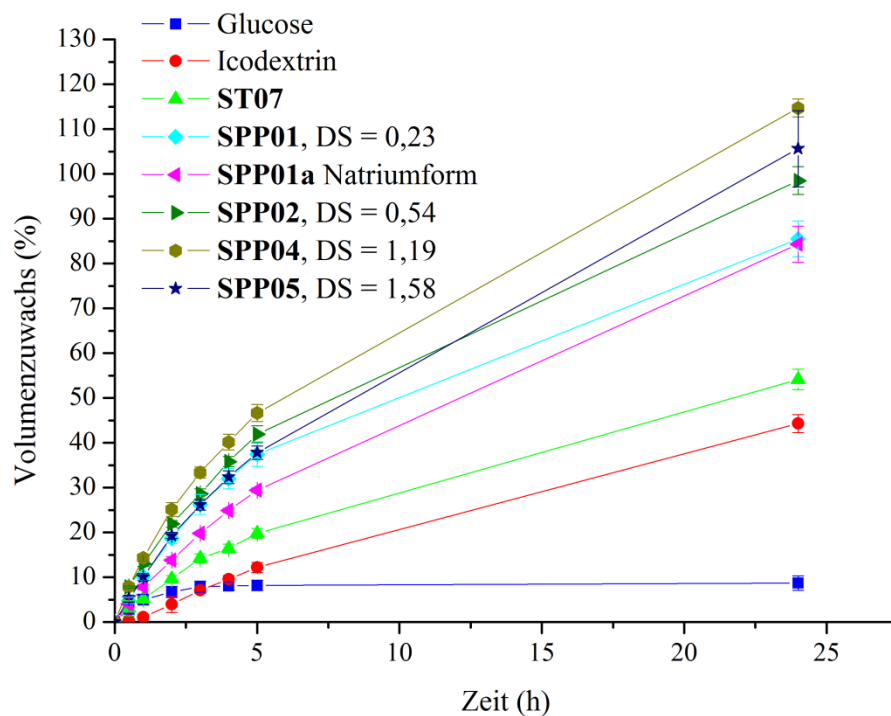


Abb. 3.59: Ergebnisse der Ultrafiltrationsversuche von Glucose, Icodextrin, Tapiokastärke **ST07** und daraus hergestellten Stärke-*n*-propylphosphonaten verschiedener DS-Werte: Darstellung der Volumenzunahme der mit Probelösung (5 %, w/V in Matrixlösung) gefüllten Cellulosemembranen (Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol) in Matrixlösung als Funktion über die Zeit (Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg²⁺ 0,5 mmol/L, Ca²⁺ 1,0 mmol/L, Na⁺ 138,0 mmol/L, Lactat⁻ 35,0 mmol/L).

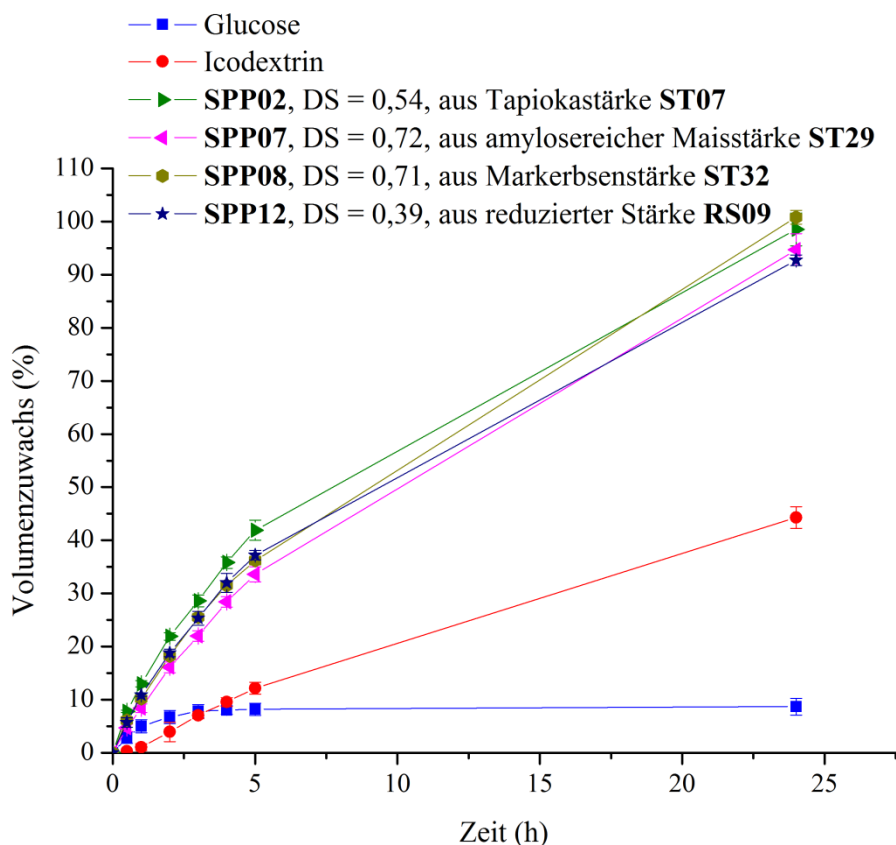


Abb. 3.60: Ergebnisse der Ultrafiltrationsversuche von Glucose, Icodextrin und Stärke-*n*-propylphosphonaten (hergestellt aus verschiedenen Stärken geringer Molmasse, DS = 0,4-0,7): Darstellung der Volumenzunahme der mit Probelösung (5 %, w/V in Matrixlösung) gefüllten Cellulosemembranen (Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol) in Matrixlösung als Funktion über die Zeit (Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg²⁺ 0,5 mmol/L, Ca²⁺ 1,0 mmol/L, Na⁺ 138,0 mmol/L, Lactat⁻ 35,0 mmol/L).

Von den getesteten Stärkederivaten haben nur die Substanzen mit anionischen Substituenten eine deutliche Verbesserung der osmotischen Aktivität hervorgerufen. Der osmotische Druck, den ein in Wasser gelöstes Makromolekül erzeugt, wird entscheidend von der Fähigkeit geprägt, Wassermoleküle in einer Hydrathülle an sich zu binden. Im Fall der vorliegenden Stärkederivate ist es wahrscheinlich, dass sich die Wassermoleküle, unter anderem über Wasserstoffbrückenbindungen, an die anionischen Substituenten anlagern. Der Befund korreliert darüber hinaus mit der Literatur, in der anhand der Carboxyalkylierung von Stärke als Blutplasmaexpander postuliert wurde, dass die Einführung anionischer Substituenten zu einer Erhöhung der Wasserbindekapazität der Biopolymere führt ^[34]. Die starken Bindungsenergien verschiedener Anionen zu Wassermolekülen sind zudem durch theoretische Berechnungen beschrieben ^[340].

Anhand der Ergebnisse konnten Struktur-/ Eigenschaftsbeziehungen (Effekt von Molmasse, Art des Substituent und DS auf die osmotische Aktivität) der Stärke und der synthetisierten Stärkederivate bezogen auf die Applikation als Dialysewirkstoff herausgestellt werden. Durch Einstellung von \bar{M}_n auf einen Bereich von 2.000-6.000 g/mol und Einführung anionischer Substituenten wie *n*-Propylphosphonat und Ethylsulfonat war eine deutliche Verbesserung des Eigenschaftspotentials erreichbar. Im Vergleich zu den aktuell in der Dialyse verwendeten Substanzen Glucose und Icodextrin bieten die vorliegenden Stärkederivate das Potential, Dialyselösungen mit geringerer Konzentration an osmotischem Agens bei gleicher bis besserer Wirkung herzustellen.

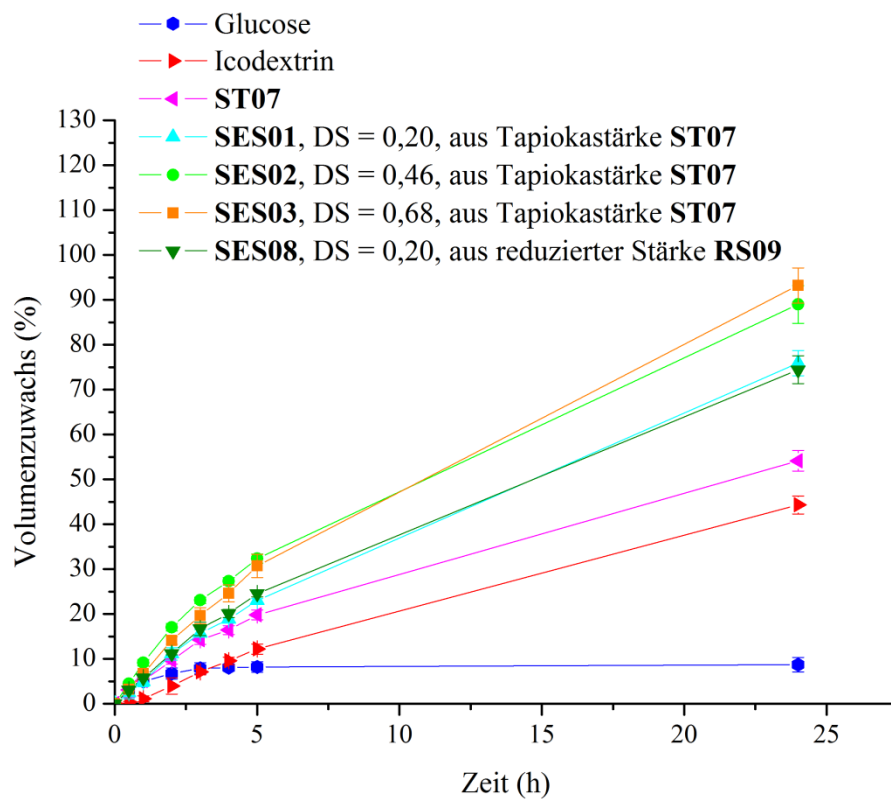


Abb. 3.61: Ergebnisse der Ultrafiltrationsversuche von Glucose, Icodextrin, Tapiokastärke **ST07** und Sulfoethylstärken verschiedener DS-Werte und Stärkequellen: Darstellung der Volumenzunahme der mit Probelösung (5 %, w/V in Matrixlösung) gefüllten Cellulosemembranen (Molecular weight cut-off, MWCO = 1.000 g/mol) in Matrixlösung als Funktion über die Zeit (Zusammensetzung wässriger Matrixlösung: Mg^{2+} 0,5 mmol/L, Ca^{2+} 1,0 mmol/L, Na^+ 138,0 mmol/L, $Lactat^-$ 35,0 mmol/L).

4 Experimenteller Teil

4.1 Materialien

Als Ausgangsmaterialien dienten die in Tab. 4.1 gelisteten Stärken. Vor den Umsetzungen wurden die Stärken bei 100 °C und LiCl bei 120 °C für vier Stunden im Vakuum getrocknet. Zyklisches *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (T3P[®]) wurde von Archimica GmbH (Industriepark Höchst, Frankfurt am Main, Deutschland) bereitgestellt. Weitere Reagenzien und Lösemittel wurden von Sigma Aldrich, Acros und TCI Europe erworben und kamen ohne weitere Reinigung zum Einsatz.

Tab. 4.1: Quelle, Amylosegehalt, Hersteller, Wasserlöslichkeit und Molmassenverteilung der verwendeten Stärken.

Nr.	Quelle	Amylosegehalt ^{a)} (%)	Hersteller	Wasser- löslichkeit	Molmassenverteilung ^{b)}		
					\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	Đ
ST01	Kartoffel	~ 21	Roquette	Nein	230.050	1.361.100	5,9
ST02	Kartoffel	~ 21	Emsland	Nein	251.510	598.000	2,4
ST03	Wachsmais	< 1	Roquette	Nein	83.579	352.840	4,2
ST04	Mais	> 70	National Starch	Nein	53.172	602.120	11,3
ST05	Markerbse	> 70	CHP Pirna	Nein	55.772	968.070	17,4
ST06	Tapioka	~ 17	- ^{c)}	Ja	4.898	16.460	3,4
ST07	Tapioka	~ 17	- ^{c)}	Ja	3.321	9.302	2,8
ST08	Kartoffel	~ 21	Südstärke	Ja	3.249	12.728	3,9
ST09	Tapioka	~ 17	- ^{c)}	Ja	9.642	68.190	7,1
ST10	Wachsmais	< 1	- ^{c)}	Ja	1.714	11.204	6,5

^{a)} Übernommen aus [42,341]

^{b)} Gelpermeationschromatografie (GPC, Kalibrationsstandard Pullulan, Eluent: Wasser/NaNO₃/NaN₃ für wasserlösliche Proben, DMSO/LiBr für wasserunlösliche Proben)

^{c)} Hersteller darf nicht genannt werden

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse, Đ: Dispersitätsindex

4.2 Synthesevorschriften

4.2.1 Säurehydrolytischer Stärkeabbau mit Salzsäure (ST17)

In einem typischen Beispiel wurde Kartoffelstärke **ST01** (120 g, 740,7 mmol) in 1,2 L Wasser unter Rühren 2 h bei 80 °C gelatinisiert, mit 60 mL 5 M Salzsäure (300,0 mmol) versetzt und 5 h bei 80 °C gerührt. Nach anschließender Neutralisation der Mischung mit Ca(OH)₂, Zentrifugation des wasserunlöslichen Anteils und Einengung des Zentrifugats auf 0,5 L

erfolgte die Fällung des Produktes in 4,5 L Methanol. Es wurde filtriert, der Rückstand zwei Mal mit 1 L Methanol gewaschen und bei 40 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 55,2 g (46 %)

Gelpermeationschromatografie (GPC, Wasser/ $\text{NaN}_3/\text{NaNO}_3$; Pullulan, Pun): $\bar{M}_n = 2.746$ g/mol; gewichtsmittlere Molmasse (\bar{M}_w) = 4.858 g/mol; Dispersitätsindex (\bar{D}) = 1,8.

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 100,7 (C-1), 99,4 (C-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 97,1 (C-1, β -reduzierendes Ende), 92,4 (C-1, α -reduzierendes Ende), 79,5 (C-4), 76,8 (C-3, β -reduzierendes Ende), 75,4 (C-5, β -reduzierendes Ende), 74,6 (C-2, β -reduzierendes Ende), 73,6 (C-3), 72,8 (C-3,5, nicht reduzierendes Ende), 72,2 (C-2), 72,0 (C-5), 70,9 (C-5', α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 70,3 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 67,1 (C-6, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 60,8 (C-6).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + Trifluoressigsäure, 297 K): δ (ppm) = 5,05 (H-1), 4,93 (H-1, α -reduzierendes Ende), 4,75 (H-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 4,32 (H-1, β -reduzierendes Ende), 3,62 (H-3,5,6), 3,50 (H-5, nicht reduzierendes Ende), 3,34 (H-2,4), 3,08 (H-4, nicht reduzierendes Ende), 2,97 (H-2, β -reduzierendes Ende).

4.2.2 Säurehydrolytischer Stärkeabbau mit H_3PO_4 (ST29)

In einem typischen Beispiel wurden 376 mL konzentrierte H_3PO_4 (85%) auf 60 °C erhitzt und unter Rühren amylosereiche Maisstärke **ST04** (40 g, 246,9 mmol) sowie 30 mL Wasser zugefügt. Nach 35 min erfolgte die Fällung des Rohprodukts in 4 L Aceton. Der erhaltene Niederschlag wurde filtriert, der Rückstand drei Mal mit 1 L Aceton/Wasser (9:1) gewaschen und in Wasser gelöst (90 °C, 5 %, w/w). Nach Filtration und Einengung der wässrigen Lösung im Vakuum wurde das Produkt durch Gefriertrocknung gewonnen.

Ausbeute: 36,7 g (92 %)

GPC (Wasser/ $\text{NaN}_3/\text{NaNO}_3$; Pun): $\bar{M}_n = 2.299$ g/mol; $\bar{M}_w = 5.668$ g/mol; $\bar{D} = 2,5$.

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 100,7 (C-1), 97,1 (C-1, β -reduzierendes Ende), 92,4 (C-1, α -reduzierendes Ende), 79,7 (C-4), 76,8 (C-3, β -reduzierendes Ende), 75,4 (C-5, β -reduzierendes Ende), 74,6 (C-2, β -reduzierendes Ende), 73,6 (C-3), 72,8 (C-3,5, nicht reduzierendes Ende), 72,2 (C-2), 72,0 (C-5), 70,4 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 60,8 (C-6).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + Trifluoressigsäure, 297 K): δ (ppm) = 5,05 (H-1), 4,92 (H-1, α -reduzierendes Ende), 4,32 (H-1, β -reduzierendes Ende), 3,62 (H-3,5,6), 3,47 (H-5,

nicht reduzierendes Ende), 3,32 (H-2,4), 3,07 (H-4, nicht reduzierendes Ende), 2,96 (H-2, β -reduzierendes Ende).

4.2.3 Reduktion von Stärke mit NaBH₄ in Wasser (RS04)

In einem typischen Beispiel wurde Tapiokastärke **ST07** (85 g, 0,53 mol) bei 80 °C unter Rühren in 850 mL Wasser gelöst und die Lösung mit NaHCO₃ auf pH 8 eingestellt. Nach Abkühlen auf 60 °C wurde portionsweise NaBH₄ (5 g, 0,14 mol) zugefügt und die Lösung 20 h gerührt. Mittels Fehling-Probe erfolgte die Kontrolle auf noch vorhandene reduzierende Gruppen und somit auf die Vollständigkeit der Reaktion. Nach Zerstörung des überschüssigen NaBH₄ durch Zugabe von 10 mL Aceton, Einengung der Lösung im Vakuum und Filtration wurde die Probe 4 Tage gegen Wasser dialysiert (Membran mit molecular weight cut-off, MWCO = 3.500 g/mol) und anschließend gefriergetrocknet.

Ausbeute: 35,6 g (42 %)

Fehling-Probe: Negativ (keine reduzierenden Gruppen)

GPC (Wasser/NaN₃/NaNO₃; Pun): \bar{M}_n = 4.379 g/mol; \bar{M}_w = 8.565 g/mol; \bar{D} = 2,0.

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 103,3 (C-1, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 100,6 (C-1), 99,3 (C-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 79,3 (C-4), 77,0 (C-3,5, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 73,6 (C-3), 72,9 (C-3, nicht reduzierendes Ende), 72,2 (C-2), 72,0 (C-5), 70,9 (C-5', α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 70,4 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 68,2 (C-6, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 63,7 (C-1,6, reduzierte Endgruppe), 60,8 (C-6).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆ + Trifluoressigsäure, 297 K): δ (ppm) = 5,09 (H-1), 4,71 (H-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 4,30 (H-1, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 4,01 (H-6', β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 3,63 (H-3,5,6), (H-5, nicht reduzierendes Ende), 3,35 (H-2,4), 3,10 (H-4, nicht reduzierendes Ende, H-2,3,5, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung).

4.2.4 Reduktion von Stärke mit NaBH₄ in Wasser, Isolierung durch Behandlung mit Salzsäure und Fällung (RS06)

In einem typischen Beispiel wurde Tapiokastärke **ST07** (50 g, 30,9 mmol) unter Rühren in 180 mL Wasser gegeben, bei 80 °C gelöst und die Lösung mit NaHCO₃ auf pH 8 eingestellt. Nach Abkühlen auf 60°C erfolgte die Reduktion durch portionsweise Zugabe von NaBH₄ (1,5 g, 40 mmol) und die Lösung 24 h gerührt. Die Lösung wurde 24 bei 60 °C gerührt und im Anschluss die Vollständigkeit der Reaktion mittels der Fehling-Probe bestätigt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Lösung mit 1 N Salzsäure auf einen pH-Wert von 6 eingestellt und 1 h gerührt. Das Produkt wurde in 1,8 L Ethanol gefällt, filtriert, der Rückstand drei Mal mit 1 L Ethanol gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Ausbeute: 49,5 g (99 %)

Fehling-Probe: Negativ (keine reduzierenden Gruppen)

GPC (Wasser/ $\text{NaN}_3/\text{NaNO}_3$; Pun): $\bar{M}_n = 2.871 \text{ g/mol}$; $\bar{M}_w = 7.816 \text{ g/mol}$; $\bar{D} = 2,7$

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 103,6 (C-1, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 100,7 (C-1), 99,3 (C-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 79,6 (C-4), 76,1 (C-3,5, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 73,7 (C-3), 72,9 (C-3, nicht reduzierendes Ende), 72,3 (C-2), 72,0 (C-5), 70,5 (C-5', α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 70,3 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 62,8 (C-1,6, reduzierte Endgruppe), 60,8 (C-6).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ + Trifluoressigsäure, 297 K): δ (ppm) = 5,06 (H-1), 4,70 (H-1, α -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 4,31 (H-1, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 4,02 (H-6', β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung), 3,90 (H-6, 1,6-Anhydro- β -D-glucopyranosylendgruppe), 3,63 (H-3,5,6), 3,34 (H-2,4), 3,20-3,00 (H-4, nicht reduzierendes Ende, H-2,3,5, β -1 \rightarrow 6-Verknüpfung).

4.2.5 Synthese von Stärkealkylestern mit Carbonsäureanhydrid und Imidazol in Dimethylsulfoxid (DMSO) (Beispiel Stärkeacetat SA02)

In einem typischen Beispiel wurde Tapiokastärke **ST06** (70 g, 0,43 mol) in 1,2 L wasserfreies DMSO gegeben, 2 h bei 80 °C bis zum Erhalt einer klaren Lösung gerührt und auf 60 °C abgekühlt. Zur Stärkelösung wurden Imidazol (23,4 g, 0,34 mol) und Essigsäureanhydrid (17,7 g, 0,17 mol) zugegeben und die Reaktionsmischung 2 h bei 60 °C gerührt. Im Anschluss erfolgte die Fällung des Produkts in 10 L Isopropanol. Durch Filtration, dreimaliges Waschen des Rückstandes mit 1 L Isopropanol, Lösen der Probe in Wasser sowie Filtration, Einengung und Gefriertrocknung der wässrigen Lösung konnte das reine Stärkeacetat isoliert werden.

Ausbeute: 59,85 g (82 %)

FTIR (KBr): 3.000-3.800 cm^{-1} ν (OH), 2.930 cm^{-1} ν (C-H), 1.731 cm^{-1} ν ($\text{C}=\text{O}_{\text{Ester}}$), 1.250 cm^{-1} ν ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{Ester}}$), 1.155 cm^{-1} , 1.080 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} ν ($\text{C}-\text{O}-\text{C}_{\text{AGE}}$).

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 170,7 (C=O), 100,7 (C-1), 96,0 (C-1' neben C-2s), 79,0 (C-4), 73,6 (C-3), 72,3 (C-2), 72,0 (C-5), 60,9 (C-6), 21,4 (CH_3 an C-2).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 2,80-5,80 (H-1-6 und OH), 2,02 (CH_3 -Acetat an C-2).

Durchschnittlicher Substitutionsgrad (DS) = 0,17 (über ^1H -NMR-Spektroskopie nach Perpropionylierung bestimmt)

Stärkepropionat SP01

Es wurde ein Molverhältnis Propionsäureanhydrid/Anhydroglucoseeinheit (AGE) von 0,6/1 eingesetzt.

Ausbeute: 56,15 g (79 %, ausgehend von 65 g Stärke)

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.900 cm^{-1} ν (C-H), 1.730 cm^{-1} ν (C=O_{Ester}), 1.284 cm^{-1} δ (C-H), 1200 cm^{-1} ν (C-O-C)_{Ester}, 1.155 cm^{-1} , 1.080 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} ν (C-O-C)_{AGE}.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 173,9 (C=O), 100,7 (C-1), 95,9 (C-1'), 82,0-69,0 (C-2-5), 60,8 (C-6), 27,2 (CH₂-Propionat), 9,3 (CH₃-Propionat an C-2).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 5,80-2,70 (H1-6 und OH), 2,34 (CH₂-Propionat), 1,02 (CH₃-Propionat an C-2).

DS = 0,27 (über ¹H-NMR-Spektroskopie nach Peracetylierung bestimmt)

Stärkebutyrat SB01

Es wurde ein Molverhältnis Butansäureanhydrid/AGE von 0,6/1 eingesetzt.

Ausbeute: 56,24 g (71 %, ausgehend von 70 g Stärke)

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.900 cm^{-1} ν (C-H), 1.730 cm^{-1} ν (C=O_{Ester}), 1.284 cm^{-1} δ (C-H), 1200 cm^{-1} ν (C-O-C)_{Ester}, 1.155 cm^{-1} , 1.080 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} ν (C-O-C)_{AGE}.

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 173,0 (C=O), 100,7 (C-1), 95,6 (C-1'), 81,0-69,0 (C-2-5), 60,5 (C-6), 35,6 (CH₂-Butyrat), 18,1 (CH₂-Butyrat), 13,9 (CH₃-Butyrat an C-2).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 5,80-2,70 (H-1-6 und OH), 2,30 (CH₂-Butyrat), 1,54 (CH₂-Butyrat), 0,90 (CH₃-Butyrat an C-2).

DS = 0,31 (über ¹H-NMR-Spektroskopie nach Peracetylierung bestimmt)

4.2.6 Synthese von Stärkeacetat mit Essigsäureanhydrid in Imidazol (SA16)

In einem typischen Beispiel wurde Imidazol (9,0 g, 0,13 mol) auf 100 °C erhitzt. Zur Schmelze wurde enzymatisch abgebaute Kartoffelstärke **ST34** (1,0 g, 6,2 mmol) gegeben und 2 h gerührt. Anschließend wurden 0,5 Moläquivalente Essigsäureanhydrid (0,2 g, 1,9 mmol) zugegeben und die dunkle viskose Lösung 1 h bei 100 °C gerührt. Die Fällung erfolgte durch Zugabe von 100 mL warmen Isopropanol (60 °C). Nach 30 min Rühren wurde der weiße Niederschlag abfiltriert, drei Mal mit 50 mL warmem Fällmittel gewaschen, in Wasser gelöst, die Lösung filtriert, im Vakuum eingeeengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,91 g (84 %)

FTIR (KBr): 3.000-3.800 cm^{-1} ν (OH), 2.933 cm^{-1} ν (C-H), 1.737 cm^{-1} ν (C=O), 1.375 cm^{-1} δ (CH₃), 1.249 cm^{-1} ν (C-O-C_{Ester}), 1.155 cm^{-1} , 1.079 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 170,8 (C=O), 100,8 (C-1), 79,3 (C-4), 73,6-69,0 (C-2,3,5), 63,8 (C-6s), 60,7 (C-6), 21,0 (CH_3 -Acetat an C-6).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 6,50-2,80 (H-1-6 und OH), 2,01 (CH_3 -Acetat an C-6).

DS = 0,34 (über ^1H -NMR-Spektroskopie nach Perpropionylierung bestimmt)

4.2.7 Synthese von Stärkecarbonaten mit Chlorkohlensäurealkylester und Pyridin in *N,N*-Dimethylformamid (DMF)/LiCl (Beispiel Stärkemethylcarbonat SMC01)

In einem typischen Beispiel wurde Tapiokastärke **ST07** (25,0 g, 154,3 mmol) in 215 mL wasserfreiem DMF suspendiert und 2 h bei 120 °C unter Stickstoff gerührt. Nach Abkühlen auf 80 °C wurde trockenes LiCl (8,0 g, 188,7 mmol) zugefügt und bis zum Erhalt einer klaren Lösung gerührt. Die Mischung wurde unter Stickstoff auf 4 °C gekühlt und Pyridin (6,2 mL, 76,8 mmol) und Chlorkohlensäuremethylester (6,0 mL, 77,5 mmol) zugefügt. Nach 4 h bei 4 °C erfolgte die Fällung in 2 L Ethanol. Das Produkt wurde filtriert, der Rückstand zwei Mal mit 1 L Fällmittel gewaschen und durch Umfällen aus 200 mL Wasser in 2 L Ethanol gereinigt. Im Anschluss wurde die Probe in 400 mL Wasser gelöst, filtriert, im Vakuum eingengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 22,8 g (85 %)

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.930 cm^{-1} ν (C-H), 1.733 cm^{-1} ν (C=O_{Carbonat}), 1.250 cm^{-1} ν (C-O-C_{Carbonat}), 1.150 cm^{-1} , 1.076 cm^{-1} , 1.025 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 155,4 (C=O), 100,6 (C-1), 79,3 (C-4), 77,5-71,0 (C-2,3,5), 70,3 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 68,7 (C-5' neben C-6s), 67,1 (C-6s), 60,8 (C-6), 55,2 (CH_3 - Methylcarbonat).

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 2,90-6,00 (H-1-6 und OH), 3,70 (CH_3 -Methylcarbonat).

DS = 0,21 (durch Titration bestimmt)

Stärkeethylcarbonat SEC02

Es wurde ein Molverhältnis Chlorkohlensäureethylester/AGE von 0,5/1 eingesetzt.

Ausbeute: 2,29 g (83 %, ausgehend von 2,5 g Stärke)

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.930 cm^{-1} ν (C-H), 1.750 cm^{-1} ν (C=O_{Carbonat}), 1.370 cm^{-1} ν (CH_3), 1.260 cm^{-1} ν (C-O-C_{Carbonat}), 1.150 cm^{-1} , 1.080 cm^{-1} , 1.020 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 154,8 (C=O), 100,6 (C-1), 79,5 (C-4), 78,0-71,0 (C-2,3,5), 70,4 (C-4, nicht reduzierendes Ende), 68,8 (C-5' neben C-6s), 66,7 (C-6s), 64,1 (CH_2 -Ethylcarbonat), 60,7 (C-6), 14,5 (CH_3 -Ethylcarbonat)

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 5,90-5,25 (OH-2,3), 5,25-4,80 (H-1), 4,55 (OH-6), 4,30 (H-6s), 4,10 (CH_2 -Ethylcarbonat), 3,80 (H-5' neben C-6s), 3,74-3,40 (H-3,5,6), 3,40-3,15 (H-2,4), 3,06 (H-4, nicht reduzierendes Ende), 1,20 (CH_3 -Ethylcarbonat)

DS = 0,18 (über ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt)

Stärkephenylcarbonat SPC03

Es wurde ein Molverhältnis Chlorkohlensäurephenylester/AGE von 2/1 eingesetzt. Das Produkt wurde durch Fällung in Eiswasser, Waschen mit Eiswasser und Ethanol sowie Umfällen aus DMF in Ethanol isoliert.

Ausbeute: 4 g (70 %, ausgehend von 2,5 g Stärke)

FTIR (KBr): $3.000\text{-}3.700\text{ cm}^{-1}$ ν (OH), 2.930 cm^{-1} ν (C-H), 1.770 cm^{-1} ν (C=O_{Carbonat}), 1.250 cm^{-1} ν (C-O-C_{Carbonat}), 1.160 cm^{-1} , 1.070 cm^{-1} , 1.020 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE})

^{13}C -NMR (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.25): δ (ppm) = 162,1 (C=O-Formyl), 153,4 (C=O-Phenylcarbonat), 150,1 (C-13-Phenylcarbonat), 129,9 (C-15-Phenylcarbonat), 126,4 (C-16-Phenylcarbonat), 121,5 (C-14-Phenylcarbonat), 100,8 (C-1), 96,3 (C-1' neben C-2s), 80,2 (C-4), 76,6 (C-2s), 75,0-64,0 (C-2-5,6s), 70,4 (C-4, nicht reduzierendes Ende).

^1H -NMR (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 8,20 (H-Formyl), 8,00-6,70 (H-Aromat, Phenylcarbonat), 6,00-2,60 (H-1-6, OH).

DS = 1,48 (über ^1H -NMR-Spektroskopie bestimmt)

4.2.8 Synthese von Stärkeethylcarbonaten mit Ethyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat in DMSO (SEC10)

In einem typischen Beispiel wurde Imidazol (1,05 g, 15,4 mmol) unter Stickstoff in 11,6 mL wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) gelöst. Chlorokohlensäureethylester (0,74 mL, 7,7 mmol) wurde zugegeben und die Mischung 20 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration vom entstandenen weißen Feststoff wurde das THF im Vakuum entfernt und das erhaltene Ethyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat ohne weitere Reinigung verwendet. Tapiokastärke **ST07** (2,5 g, 15,4 mmol) wurde in 65 mL wasserfreiem DMSO bei 70 °C unter Rühren gelöst. Nach Abkühlen auf 60 °C wurden unter Stickstoff Triethylamin (0,80 g, 7,9 mmol) und Ethyl-1*H*-imidazol-1-carboxylat gelöst in 10 mL wasserfreiem DMSO zugefügt. Nach 2 h Rühren bei 60 °C wurde das Produkt in 600 mL Isopropanol gefällt, der Rückstand drei Mal

mit 200 mL Isopropanol gewaschen, durch Umfällen aus 10 mL Wasser in 100 mL Isopropanol gereinigt und bei 80 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 1,82 g (65 %)

FTIR (KBr): 3.000-3.800 cm^{-1} ν (OH), 2.940 cm^{-1} ν (C-H), 1.750 cm^{-1} ν (C=O_{Carbonat}), 1.270 cm^{-1} ν (C-O-C_{Carbonat}), 1.150 cm^{-1} , 1.020 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 154,8 (C=O), 100,9 (C-1), 95,4 (C-1' neben C-2s), 79,7 (C-4), 77,0 (C-2s), 76,0-71,0 (C-2,3,5), 70,4 (C-4, nicht reduzierende Endgruppe), 64,2 (CH₂-Ethylcarbonat), 60,8 (C-6), 14,5 (CH₃-Ethylcarbonat).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 5,80-2,90 (H-1-6, OH), 4,12 (CH₂-Ethylcarbonat), 1,22 (CH₃-Ethylcarbonat).

DS = 0,28 (über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt)

4.2.9 Aminolyse von Stärkephenylcarbonat in DMF (Beispiel *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbammat HESC03)

In einem typischen Beispiel wurde 1,00 g Stärkephenylcarbonat **SPC03** (DS = 1,48; 2,95 mmol, 4,4 mmol Phenylcarbonatgruppen) in 7,5 mL wasserfreiem DMF bei Raumtemperatur gelöst. Es wurde anschließend 0,36 mL Ethanolamin (5,89 mmol) gelöst in 7,5 mL wasserfreiem DMF zugefügt, die Mischung auf 60 °C erhitzt und bei dieser Temperatur 24 h zur Reaktion gebracht. Das Produkt wurde in 300 mL Ethanol gefällt und filtriert, der Rückstand drei Mal mit 100 mL Ethanol gewaschen, in 100 mL Wasser gelöst, die Lösung filtriert, im Vakuum eingeengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,64 g (85 %)

Elementaranalyse: C 42,77 %, H 6,23 %, N 5,87 %

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.910 cm^{-1} ν (C-H), 1.710 cm^{-1} ν (C=O_{Carbammat}), 1.520 cm^{-1} ν (C-N-H_{Carbammat}), 1.160 cm^{-1} , 1.070 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.30): δ (ppm) = 156,7 (C-12, C=O), 101,9 (C-1), 96,7 (C-1' neben C-2s), 80,0 (C-4), 80,0-65,0 (C-2-5), 63,3 (C-6s), 60,4 (C-14, CH₂-Carbammat), 43,3 (C-13, CH₂-Carbammat).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 6,00-2,80 (H-1-6, OH), 4,62 (H-13, CH₂-Carbammat), 3,05 (CH₂-Carbammat).

DS = 1,07 (über Elementaranalyse bestimmt)

***p*-Aminobenzylstärkecarbammat ABSC03**

Es wurde *p*-Aminobenzylamin als Reagenz eingesetzt. Durch Fällung und Waschen mit Ethanol und anschließender Trocknung bei 60 °C im Vakuum konnte das Produkt als weißes Pulver erhalten werden.

Ausbeute: 0,93 g (99 %, ausgehend von 1,00 g Stärkephenylcarbonat)

Elementaranalyse: C 52,78 %, H 5,65 %, N 9,30 %

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm⁻¹ ν (OH), 2.930 cm⁻¹ ν (C-H), 1.700 cm⁻¹ ν (C=O_{Carbammat}), 1.520 cm⁻¹ ν (C-N-H_{Carbammat}), 1.260 cm⁻¹ ν (C-O-C_{Carbammat}), 1.140 cm⁻¹, 1.030 cm⁻¹ ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.30): δ (ppm) = 157,0 (C-20, C=O-Carbamat), 148,2 (C-19, Phenyl-Carbamat), 129,1 (C-17, Phenyl-Carbamat), 127,5 (C-18, Phenyl-Carbamat), 114,6 (C-32, Phenyl-Carbamat), 101,4 (C-1), 96,5 (C-1' neben C-2s), 80,1 (C-4), 77,2 (C-2s), 79,0-67,0 (C-2-5), 63,9 (C-6s), 60,9 (C-6), 44,5 (C-16, CH₂-Carbammat).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 6,92, 6,50 (H-Aromat, Carbamat), 6,00-2,60 (H-1-6, OH), 4,00 (H-16, CH₂-Carbammat).

DS = 1,06 (über Elementaranalyse bestimmt)

Propargylstärkecarbammat PSC01

Propargylamin kam als Reagenz zum Einsatz. Das erhaltene Produkt wurde durch Fällung und Waschen mit Ethanol isoliert und bei 60 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,60 g (85 %, ausgehend von 1,00 g Stärkephenylcarbonat)

Elementaranalyse: C 49,76 %, H 5,01 %, N 4,73 %

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm⁻¹ ν (OH), 3.290 cm⁻¹ ν (\equiv C-H), 2.930 cm⁻¹ (C-H), 1.770 cm⁻¹ ν (C=O_{Carbonat}), 1.710 cm⁻¹ ν (C=O_{Carbammat}), 1.530 cm⁻¹ ν (C-N-H_{Carbammat}), 1.250 cm⁻¹ ν (C-O-C_{Carbonat}), 1.150 cm⁻¹, 1.040 cm⁻¹ ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (63 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.30): δ (ppm) = 156,2 (C-21, C=O-Carbamat), 153,3 (C-7, Phenylcarbonat), 151,1 (C-8, Phenylcarbonat), 129,9 (C-10, Phenylcarbonat), 126,4 (C-11, Phenylcarbonat), 121,3 (C-9, Phenylcarbonat), 101,3 (C-1), 96,6 (C-1' neben C-2s), 81,6 (C-23, -C \equiv Carbamat), 80,2 (C-4), 75,6 (C-2s), 73,3 (C-24, \equiv C-H Carbamat), 78,0-66,0 (C-2-5), 63,6 (C-6s), 60,8 (C-6), 30,4 (C-22, CH₂-Carbammat).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.33): δ (ppm) = 8,00-6,70 (H-Phenylcarbonat), 6,00-2,70 (H-1-6, OH), 3,18 (H-7, CH_2 Carbamat), 2,95 (H-8, $\equiv\text{C-H}$ Carbamat).

DS (Carbamat) = 0,44 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

DS (Carbonat) = 0,36 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

***N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamat AMMSC03**

Die Verwendung von 9-Methylaminomethyl-anthracen als Reagenz führte zum *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamat. Das Produkt wurde durch Fällung und Waschen mit Isopropanol isoliert und bei 60 °C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute: 0,40 g (72 %, ausgehend von 0,50 g Stärkephenylcarbonat)

Elementaranalyse: C 53,24 %, H 4,36 %, N 1,99 %

FTIR (KBr): 3.000-3.700 cm^{-1} ν (OH), 2.929 cm^{-1} ν (C-H), 1.763 cm^{-1} ν ($\text{C=O}_{\text{Carbonat}}$), 1.690 cm^{-1} ν ($\text{C=O}_{\text{Carbamat}}$), 1.252 cm^{-1} ν ($\text{C-O-C}_{\text{Carbonat}}$), 1.153 cm^{-1} , 1.076 cm^{-1} , 1.043 cm^{-1} ν ($\text{C-O-C}_{\text{AGE}}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (63 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.30): δ (ppm) = 155,9 (C-25, C=O Carbamat), 153,2 (C-7, Phenylcarbonat), 151,0 (C-8, Phenylcarbonat), 133,0-123,0 (C-228-35 Carbamat, C-10,11 Phenylcarbonat), 121,2 (C-9, Phenylcarbonat), 101,3 (C-1), 96,4 (C-1' neben C-2s), 80,1 (C-4), 78,0-68,0 (C-2-5), 67,5 (C-6s), 61,0 (C-6), 43,2 (C-27, CH_2 -Carbamat), 31,7 (C-26, CH_3 -Carbamat).

$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K, Nummerierung siehe Abb. 3.34): δ (ppm) = 8,80-7,80 (H-9,12,13, Carbamat), 7,80-6,50 (H-10,11, Carbamat, H-Phenylcarbonat), 6,20-2,60 (H-1-6, OH), 5,50 (H-8, CH_2 -Carbamat), 2,45 (H-7, CH_3 -Carbamat).

DS (Carbamat) = 0,59 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

DS (Carbonat) = 0,58 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

4.2.10 Synthese von Stärke-*n*-propylphosphonat mit T3P[®] in DMF/LiCl (SPP02)

In einem typischen Beispiel wurde Tapiokastärke **ST07** (40,0 g, 246,9 mmol) in 380 mL wasserfreiem DMF suspendiert und unter Stickstoff bei 120 °C 2 h gerührt. Nach Abkühlen auf 80 °C wurde getrocknetes LiCl (14 g, 330,2 mmol) zugefügt und bei dieser Temperatur bis zur Lösung der Stärke weitergerührt. Nach Erhitzen der Lösung auf 100 °C und anschließender Zugabe von T3P[®] (23,6 g, 74,0 mmol) gelöst in DMF (51,5 %, w/w) erfolgte die Reaktion bei dieser Temperatur über einen Zeitraum von 3 h. Das Reaktionsgemisch wurde in 3 L Ethanol gefällt, der Niederschlag filtriert und drei Mal mit 1 L Ethanol

gewaschen. Weitere Reinigung erfolgte durch Umfällen aus 70 mL Wasser in 1 L Ethanol, Auflösen des Produktes in 400 mL Wasser sowie Filtration und Gefriertrocknung der Lösung.

Ausbeute: 18 g (41 %)

ICP-OES: P 6,70 %

FTIR (KBr): 4.000-3.000 cm^{-1} ν (OH), 2.934 cm^{-1} , 2.963 cm^{-1} ν (C-H), 863 cm^{-1} ν (P-O-C), 1.200-900 cm^{-1} ν (P-O-C, R-P(=O)-OH), 1.200-800 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

³¹P-NMR (162 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 33.

¹³C-NMR (100 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 99,7 (C-1), 96,8 (C-1' neben C-2s), 76,7 (C-4), 75,0-68,0 (C-2,3,5), 63,6 (C-6s), 60,3 (C-6), 30,0-26,0 (CH₂-Phosphonat), 15,9 (CH₂-Phosphonat), 14,8 (CH₃-Phosphonat).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 5,70-3,00 (H-1-6 und OH), 1,62 (CH₂-Phosphonat), 1,44 (CH₂-Phosphonat), 0,84 (CH₃-Phosphonat).

DS = 0,56 (über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt)

4.2.11 Synthese von Stärke-*n*-propylphosphonat mit T3P[®] (gelöst in Ethylacetat) in *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) (SPP14)

In einem typischen Beispiel wurde reduzierte Stärke (**RS09**, 60,0 g, 0,37 mol) suspendiert in 400 mL wasserfreiem DMAc unter Stickstoff bei 100 °C 2 h bis zur Lösung der Stärke gerührt. Das Gemisch wurde anschließend auf 100 °C abgekühlt und T3P[®] (35,3 g, 0,11 mol) gelöst in Ethylacetat (50 %, w/w) zugegeben. Nach 3 h Reaktionszeit wurde das Produkt in 2 L Ethanol gefällt, filtriert und vier Mal mit 0,5 L Ethanol gewaschen. Anschließend wurde es in 400 mL Wasser gelöst, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung auf pH 8 gebracht, die Lösung im Vakuum eingeeengt, in 1 L Aceton gefällt, drei Mal mit je 0,5 L Isopropanol gewaschen, aus 50 mL Wasser in 500 mL Isopropanol umgefällt, drei Mal mit je 0,5 L Isopropanol gewaschen, erneut in Wasser aufgenommen, die Lösung im Vakuum eingeeengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 55,3 g (67 %)

FTIR (KBr): 4.000-3.000 cm^{-1} ν (OH), 2.934 cm^{-1} , 2.963 cm^{-1} ν (C-H), 863 cm^{-1} ν (P-O-C), 1.200-900 cm^{-1} ν (P-O-C, R-P(=O)-OH), 1.200-800 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

³¹P-NMR (162 MHz, DMSO-*d*₆, 297 K): δ (ppm) = 29-33.

¹³C-NMR (101 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 99,3 (C-1), 79,7 (C-4), 75,0 (C-2s), 67,0-78,0 (C-2,3,5), 62,8 (C-6s), 60,3 (C-6), 28,0-32,0 (CH₂-Phosphonat), 17,4 (CH₂-Phosphonat), 15,1 (CH₃-Phosphonat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, D_2O , 297 K): δ (ppm) = 3,00-6,00 (H-1-6, OH und CH_2 -Phosphonat), 1,44 (CH_2 -Phosphonat), 0,91 (CH_3 -Phosphonat).

DS = 0,57 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

4.2.12 Synthese von Stärkeethylphosphonat mit Ethylphosphonsäureanhydrid (gelöst in Ethylacetat) in DMAc (SEP01)

In einem typischen Beispiel wurde reduzierte Stärke (**RS09**, 1,0 g, 6,2 mmol) suspendiert in 10 mL trockenem DMAc unter Stickstoff bei 120 °C 2 h bis zur Lösung der Stärke gerührt. Das Gemisch wurde anschließend auf 100 °C temperiert und Ethylphosphonsäureanhydrid (0,51 g, 1,9 mmol) gelöst in Ethylacetat (66 %, w/w) zugegeben. Nach 3 h Reaktionszeit erfolgte die Isolierung des Produktes durch Fällung des Reaktionsgemisches in 100 mL Isopropanol und dreimaliges Waschen des Niederschlags mit 100 mL Ethanol. Im Anschluss wurde aus 5 mL Wasser in 50 mL Isopropanol umgefällt, erneut in Wasser aufgenommen, die Lösung im Vakuum eingeengt und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 0,83 g (67 %)

FTIR (KBr): 4.000-3.000 cm^{-1} ν (OH), 2.960 cm^{-1} ν (C-H), 863 cm^{-1} ν (P-O-C), 1.200-900 cm^{-1} ν (P-O-C, R-P(=O)-OH), 1.200-800 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 27-32, 32-38.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 100,9 (C-1), 79,9 (C-4), 69,0-78,0 (C-2,3,5), 64,0 (C-6s), 60,7 (C-6), 17,0-22,0 (CH_2 -Phosphonat), 7,3 (CH_3 -Phosphonat).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, 297 K): δ (ppm) = 2,80-6,50 (H-1-6 und OH), 1,62 (CH_2 -Phosphonat), 1,03 (CH_3 -Phosphonat).

DS = 0,43 (über $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt)

4.2.13 Synthese von Sulfoethylstärke mit Natriumvinylsulfonat in Isopropanol (SES10)

In einem typischen Beispiel wurden 30,0 g reduzierte Stärke (**RS09**, 185 mmol) in 400 mL Isopropanol in Stickstoffatmosphäre unter Rühren mit 57,8 g 25 %iger (w/w) wässriger Natriumvinylsulfonatlösung (111 mmol), in der 13,3 g NaOH gelöst wurden, versetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf 80 °C erhitzt, 1 h bei dieser Temperatur gerührt und anschließend wurden erneut 57,8 g der Natriumvinylsulfonatlösung (111 mmol) zugefügt. Nach weiteren 3 h Reaktionszeit bei 80 °C wurde auf Raumtemperatur abgekühlt, das überstehende Medium vom Rohprodukt dekantiert, das Produkt in Wasser aufgenommen und mit Essigsäure neutralisiert. Es wurde in 2 L Ethanol gefällt, vier Mal mit 0,5 L Ethanol gewaschen und aus Wasser in Ethanol umgefällt. Anschließend wurde erneut eine wässrige

Lösung hergestellt, diese im Vakuum eingeengt, gegen Wasser dialysiert (Membran mit MWCO = 1000 g/mol) und gefriergetrocknet.

Ausbeute: 27,6 g (57 %)

Elementaranalyse: C 34,16 %, H 4,97 %, N 0 %, S 9,45 %

FTIR (KBr): 4.000-3.000 cm^{-1} ν (OH), 2.930 cm^{-1} ν (C-H), 1.250 cm^{-1} ν (O=S=O), 1.200-800 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}), 1.050 cm^{-1} ν (O=S=O), 750 cm^{-1} ν (S-C).

¹³C-NMR (63 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 99,4 (C-1), 96,6 (C-1' neben C-2s), 81,0-69,0 (C-2-5), 69,3 (C-6s), 67,6, 66,2 (C-7, CH₂-Sulfoethyl), 60,4 (C-6), 50,5 (C-8, CH₂-Sulfoethyl).

¹H-NMR (400 MHz, D₂O, 297 K): δ (ppm) = 5,50-2,90 (H-1-6), 3,74, 3,49 (H-7, CH₂-Sulfoethyl), 2,82 (H-8, CH₂-Sulfoethyl).

DS = 0,77 (über Elementaranalyse bestimmt)

4.2.14 Perpropionylierung/Peracetylierung von Stärkederivaten, Allgemeine Synthesevorschrift

Das Stärkederivat (0,3 g) wurde in 5 mL Pyridin (61,9 mmol) gelöst. Im Anschluss erfolgte die Zugabe von 4-(*N,N*-Dimethylamino)pyridin (DMAP, 5 mg, 0,04 mmol) und 5 mL Essigsäureanhydrid, im Falle von Stärkeacetaten Propionsäureanhydrid. Die Lösung wurde 24 h bei 80 °C gerührt, anschließend im Vakuum eingeengt und in 50 mL Ethanol gefällt. Der Rückstand wurde filtriert, drei Mal mit 50 mL Fällmittel gewaschen und im Vakuum bei 40 °C getrocknet.

Perpropionyliertes Stärkeacetat (SA20)

FTIR (KBr): keine ν (OH), 2.986 cm^{-1} , 2.948 cm^{-1} , 2.889 cm^{-1} ν (C-H), 1.750 cm^{-1} ν (C=O), 1.275 cm^{-1} δ (C-H), 1.234 cm^{-1} ν (C-O-C_{Ester}), 1.176 cm^{-1} , 1.085 cm^{-1} , 1.039 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃, 323 K): δ (ppm) = 173,7 (C=O-Propionat an C-2), 173,5 (C=O-Propionat an C-6), 172,5 (C=O-Propionat an C-3), 170,2 (C=O-Acetat), 95,5 (C-1), 74,0 (C-4), 71,5 (C-3), 70,2 (C-2), 69,1 (C-5), 63,0 (C-6), 27,2 (CH₂-Propionat), 20,6 (CH₃-Acetat), 8,9 (CH₃-Propionat).

¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃, 323 K): δ (ppm) = 5,25 (H-3), 5,16 (H-1), 4,74 (H-2), 4,34, 4,24 (H-6), 3,97 (H-5), 3,95 (H-4), 2,47 (CH₂-Propionat an C-6), 2,35 (CH₂-Propionat an C-2), 2,23 (CH₂-Propionat an C-3), 2,09 (CH₃-Acetat an C-6), 2,00 (CH₃-Acetat an C-3), 1,93 (CH₃-Acetat an C-2), 1,10 (CH₃-Propionat an C-6), 1,00 (CH₃-Propionat an C-2 und C-3)

DS_{Propionat} = 1,94, DS_{Acetat} = 1,06 (über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt).

Perpropionyliertes Stärkeethylcarbonat SEC02

FTIR (KBr): keine ν (OH), 2.981 cm^{-1} ν (C-H), 1.753 cm^{-1} ν (C=O), 1.372 cm^{-1} , 1.239 cm^{-1} ν (C-O-C_{Ester}), 1.039 cm^{-1} ν (C-O-C_{AGE}).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, 323 K): δ (ppm) = 170,6 (C=O-Acetat an C-2), 170,3 (C=O-Acetat an C-6), 169,4 (C=O-Acetat an C-3), 154,7 (C=O-Ethylcarbonat), 95,6 (C-1), 74,0-67,0 (C-2-5), 64,3 (CH₂-Ethylcarbonat), 62,3 (C-6), 20,8 (CH₃-Acetat an C-6), 20,6 (CH₃-Acetat an C-2,3), 14,2 (CH₃-Ethylcarbonat).

¹H-NMR (250 MHz, DMSO-*d*₆, 232 K): δ (ppm) = 5,60-3,30 (H-1-6, CH₂-Ethylcarbonat), 2,18 (CH₃-Acetat an C-6), 2,02 (CH₃-Acetat an C-2), 1,99 (CH₃-Acetat an C-3), 1,30 (CH₃-Ethylcarbonat).

DS_{Ethylcarbonat} = 0,18, DS_{Acetat} = 2,82 (über ¹H-NMR-Spektroskopie bestimmt)

4.3 Charakterisierung und Eigenschaften

4.3.1 Messmethoden

Die Aufnahme von NMR-Spektren erfolgte mit Spektrometern der Firma Bruker (Avance 250, 250 MHz; Avance 400, 400 MHz). Die Proben wurden in DMSO-*d*₆, CDCl₃ oder D₂O gelöst. Die Konzentrationen der Lösungen lagen bei mindestens 5 %. Für peracetylierte und perpropionylierte Proben erfolgte die Messung bei 50 °C.

FTIR-Spektren wurden an einem NICOLET AVATAR 370 DTGS Spektrometer von Thermo Electron unter Verwendung von KBr-Presslingen gemessen.

Elementaranalysen (Kohlenstoff, Wasserstoff und Stickstoff) erfolgten an einem Vario EL III der Firma Elementaranalysensysteme Hanau.

UV/Vis-Spektren von Lösungen wurden mit einem Lambda 10 UV/Vis Spektrometer von Perkin Elmer (Waltham, USA) unter Verwendung von Quarz-Glasküvetten aufgenommen.

Zur Messung der pH-Werte kam eine pH-Elektrode SevenMulti™ der Firma Mettler Toledo zum Einsatz.

Die Ermittlung des Phosphorgehaltes von Stärkepropylphosphonaten erfolgte mittels optischer Emissionsspektroskopie mit induktiv gekoppeltem Plasma (ICP-OES) an einem Perkin Elmer Optima 2.000 DV Spektrometer. Hierzu wurde 0,1 g Probe, vermischt mit 6 mL konzentrierter Salpetersäure, 2 mL konzentrierter Salzsäure und 1 mL konzentrierter Wasserstoffperoxidlösung, bei 260 °C 35 min in einem Mikrowellenofen aufgeschlossen. Nach Abkühlen wurde die Probe mit entionisiertem Wasser auf 25 mL verdünnt und mit ICP-OES bei 213,616 nm unter Verwendung kommerziell erhältlicher Phosphorstandards (Merck) analysiert.

GPC wurde an einer Anlage der Firma Jasco gemessen (GPC-Pumpe PU-980; RI-Detektor RI-2031 Plus; UV-Detektor UV-975; Säulen: PSS SUPREMA pre/1.000 Å /100 Å in Serie; Flussrate: 1 mL min⁻¹; 30 °C; Eluent: Wasser/0,1 M NaNO₃/0,05 % NaN₃; Kalibrationsstandard Pun). Für die GPC-Messung wasserunlöslicher Proben wurden 2 mg der Probe in 1 mL DMSO 24 h bei 80 °C und 5 h bei 120 °C behandelt. Die Messungen erfolgten an einem Gerät der Firma Jasco mit GPC-Pumpe PU-980, RI-Detektor RI-930 und PSS NOVEMA-Säulen mit Porengrößen von 3.000 Å und 300 Å. Die Flussrate betrug 0,5 mL min⁻¹ und die Messung wurde bei 65 °C durchgeführt. Als Eluent diente DMSO mit 0,5 % (m/V) Lithiumchlorid und als Kalibrationsstandard Pun.

Die Durchführung der Kapillarviskosimetrie erfolgte an einem automatischen Viskosimeter (Lauda PVS 1/2) bei 20 °C. Bei der Kapillare handelte es sich um eine Ubbelohde-Kapillare (No. I, K = 0,010, EGV 923, 53110, Schott Instruments, Mainz, Deutschland).

Für die analytische Ultrazentrifugation wurde eine Optima XL-I Ultrazentrifuge (Beckman Instruments, Palo Alto, USA) verwendet, welche mit einer Rayleigh Interferenz Optik ausgestattet ist. Die Messzellen waren aus Titan (XL-1) und wiesen eine optische Weglänge von 20 mm auf.

Gefriertrocknungen wurden mit einem Christ Gefriertrockner Alpha 1-4 LD durchgeführt.

Trübungsmessungen von Lösungen der Proben in Wasser und Matrixlösung (1 % oder 5 %, w/w) erfolgten an einem Turbiquant 1300 IR der Firma Merck, welches mit Formazin-Standards von 0,02 nephelometrischen Trübungseinheiten (NTU), 10 NTU, 100 NTU und 1.750 NTU kalibriert wurde.

Zur Ermittlung der Dichte der Lösungen kam ein Dichtemessgerät der Firma Anton Paar (DMA 4500M) zum Einsatz.

4.3.2 Bestimmung von Anzahl der Wiederholungseinheiten und Verzweigungsgrad von Stärke mittels ¹H-NMR-Spektroskopie

Die NMR-Messung der Probe, gelöst in D₂O, erfolgte bei einer Temperatur von 70 °C. Die durchschnittliche Anzahl an Wiederholungseinheiten pro Stärkemolekül sowie Verzweigungsgrad, hier definiert als Anteil α-1→6-glykosidischer Verknüpfungen von der Gesamtanzahl an glykosidischen Verknüpfungen, wurden in Anlehnung an die Literatur ^[287-288] aus den Integralen der ¹H-NMR-Spektren über folgende Formeln berechnet:

$$\text{Verzweigungsgrad (\%)} = \frac{(\text{Integral (H-1(1}\rightarrow\text{6)})\cdot 100)}{(\text{Integral (H-1(Gesamt))} - \text{Integral (H-1(\alpha-r))} - \text{Integral (H-1(\beta-r))})}$$

$$\text{Zahl der Wiederholungseinheiten} = \frac{(\text{Integral (H-1(Gesamt))}\cdot 100)}{(\text{Integral (H-1(\alpha-r))} + \text{Integral (H-1(\beta-r))})}$$

Die Lage der Integrale des anomeren Protons H-1 von α -1 \rightarrow 4- und α -1 \rightarrow 6-glykosidisch verknüpften Einheiten sowie H-1 an reduzierenden Endgruppen ist in Kapitel 3.1.2 beschrieben (siehe Abb. 3.3-3.5).

4.3.3 Fehling-Probe

Es wurden 0,05 g Probe in 1-2 mL Wasser gelöst und anschließend mit 2 mL Fehling I- (3,5 g CuSO₄ in 50 mL Wasser) und 2 mL Fehling II-Lösung (17 g Na-K-Tartrat, 5 g NaOH in 50 mL Wasser) in einem Reagenzglas vermischt. Die Mischung wurde 5 min auf 100 °C erhitzt.

4.3.4 UV/Vis-spektroskopische Untersuchung des C=O-Gehaltes in Stärken

2 mg Probe wurden in 2 mL 1 N NaOH unter Rühren gelöst, mit 150 mg 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®]) versetzt und 10 min bei Raumtemperatur bis zur Ausbildung der violetten Farbe stark gerührt. Nach Abfüllung der Lösung in eine 1 cm-Quarzküvette erfolgte die Messung in einem UV/Vis-Spektrometer im Wellenlängenbereich 400-600 nm. Als Blindwert wurde das Spektrum des Mediums aus 1 M NaOH/Purpald[®] ohne Probe verwendet. Der Gehalt an reduzierenden Glucopyranosyleinheiten der Proben konnte über eine Kalibrationsreihe mit Glucose berechnet werden (Konzentrationsbereich 0,006-0,250 mg/mL, charakteristische Absorptionsbande des Aldehyd-Purpald[®]-Produktes: 550 nm).

4.3.5 Titration zur DS-Bestimmung von Stärkemethylcarbonat

Stärkemethylcarbonat **SMC01** (100 mg) wurde unter Stickstoff mit NaOH-Lösung (20 mL, 0,1 M, mit Stickstoff entgast) 4,5 h bei 60 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur erfolgte unter Messung des pH-Wertes mit einer pH-Elektrode die Rücktitration mit Salzsäure (0,1 M).

4.3.6 Titration zur DS-Bestimmung und Neutralisation von Stärke-*n*-propylphosphonat

Die Probe wurde in Wasser gelöst (200 mg, 10 mg/mL). Unter Schwenken wurde die Lösung langsam unter Messung des pH-Wertes mit einer pH-Elektrode mit einer wässrigen NaHCO₃-Lösung (0,12 mol/L) titriert. Zur Neutralisation von Stärkepropylphosphonaten wurde so viel NaHCO₃ zugegeben, bis ein pH-Wert von 7,5 erreicht wurde und die Lösung im Anschluss dialysiert (Membran mit MWCO = 1.000 g/mol) und gefriergetrocknet.

4.3.7 Bestimmung der intrinsischen Viskosität [η]

Die zu untersuchende Probe wurde in 20 mL Matrixlösung (gelöste Substanzen in Wasser: Mg²⁺ 0,5 mmol/L, Ca²⁺ 1,0 mmol/L, Na⁺ 138,0 mmol/L, Lactat⁻ 35,0 mmol/L) gelöst (20-300 mg/mL). Bei Kaltwasserunlöslichkeit wurde auf bis zu 90 °C erhitzt. Nach Zentrifugation und Überführung von 15 mL der Lösung in eine Ubbelohde-Kapillare erfolgte die Messung der relativen Viskosität in Abhängigkeit der Konzentration bei 20 °C. Lösungen verschiedener Konzentrationen wurden durch automatische computergesteuerte Verdünnung mit Matrixlösung in der Kapillare erhalten. Aus den gemessenen Durchlaufzeiten von unterschiedlich konzentrierten Lösungen konnten relative (η_{rel}), reduzierte (η_{red}) und inhärente (η_{inh}) Viskosität berechnet werden gemäß:

$$\eta_{rel} = \frac{t_{Lösung}}{t_{Lösemittel}}$$

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{rel} - 1}{c_{Lösung}}$$

$$\eta_{inh} = \frac{\ln(\eta_{rel})}{c_{Lösung}}$$

Durch graphische Extrapolation des Verlaufs der für eine Konzentrationsreihe gemessenen Werte von η_{red} gegen 0 mg/mL erfolgte die Bestimmung von [η]. Zur Kontrolle wurde überprüft, ob sich die extrapolierten Verläufe der reduzierten und der inhärenten Viskosität bei 0 mg/mL schneiden.

4.3.8 Analytische Ultrazentrifuge

Es wurden Lösungen der Proben in Wasser mit 0,02 % NaN₃ hergestellt. Als Referenz diente Wasser mit 0,02 % NaN₃.

Für die Sedimentationsgeschwindigkeitsexperimente wurde eine Probenkonzentration 0,25 mg/mL gewählt. In den Probekanal der Messzelle wurde 0,5 mL Probelösung und in den Referenzkanal 0,5 mL des Referenzlösemittels pipettiert. Die Apparatur wurde auf 20 °C temperiert und als Geschwindigkeit wurden 45.000 Umdrehungen/min gewählt. Die Datenanalyse erfolgte mit der SEDFIT Programmsoftware unter Verwendung der Methode $g(s)$ ^[335,337].

Die Sedimentationsgleichgewichtsexperimente erfolgten mit Probelösungen, die Konzentrationen von 0,5 mg/mL aufwiesen. Es wurden jeweils 0,14 mL Probelösung und Referenzlösung in den Probe- bzw. Referenzkanal der Messzelle injiziert, das Gerät auf 20°C temperiert und eine Geschwindigkeit von 35.000 Umdrehungen/min eingestellt. Zur Auswertung der erhaltenen Daten wurde \bar{M}_w der Proben mithilfe des SEDFIT-MSTAR-Programmes berechnet ^[336-337].

Extrapoliermethode: Nach Darstellung der \bar{M}_w in Abhängigkeit der radialen Position (r) wurde die gewichtsmittlere apparente Molmasse $\bar{M}_{w,app}(r)$ als integrale Funktion aus dem Graph der lokalen Konzentration $c(r)$ gegen r ermittelt.

„Hinge“-Methode: $\bar{M}_{w,app}(r)$ wurde aus dem Graph $\ln c(r)$ gegen r^2 erhalten. Der “hinge point” ist die radiale Position r , bei der $c(r)$ gleich der ursprünglichen Probenkonzentration der Lösung ist. Es ist eine alternative Methode oder Kontrollmethode zur Extrapoliermethode.

4.3.9 Ultrafiltrationsversuch

Der Membranschlauch mit MWCO = 1.000 g/mol (ZelluTrans ROTH V-Serie, mit Flachbreite 45 mm und Wandstärke 27 μ m) wurde in 12,8 cm lange Stücke geschnitten und vor dem Versuch 3 h in einem mit destillierten Wasser gefüllten Becherglas gelagert.

Zur Herstellung der Lösungen wurden 2,5 g der Probe in einem 50 mL-Maßkolben mit Matrixlösung gelöst. Die Einstellung des pH-Wertes der Lösungen auf 6,4 erfolgte mit 0,5 M Salzsäure.

Für den Schlauchversuch wurde 10 mL der Probelösung in die Membran gefüllt, diese mit Klemmen verschlossen, kurz in Matrixlösung getaucht, trocken getupft und ihre Masse bestimmt. Danach wurde die Membran in ein mit 450 g Matrixlösung gefülltes 600 mL-Becherglas gelegt, welches in einem Heizbad befand und auf 38 °C temperiert war. Nach je 0,5 h, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h und 24 h wurde die Membran kurz aus dem Lösemittel genommen, trockengetupft und gewogen. Die Massenänderung konnte mittels der Dichte der Lösung in eine Volumenänderung umgerechnet werden.

Es erfolgten drei Parallelbestimmungen pro Probe.

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde die Gewinnung von wasserlöslichen Stärken und Stärkederivaten mit Molmassen von 1.000-10.000 g/mol erforscht, die bezüglich ihrer Eignung als Dialyseagenzien geprüft wurden.

Stärke konnte depolymerisiert werden, um eine Verbesserung der Wasserlöslichkeit, Charakterisierbarkeit mittels NMR-Spektroskopie sowie eine Viskositätsverringering der wässrigen Lösungen zu erreichen. Die Einstellung niedriger Molmassen erfolgte durch Behandlung von Stärke mit Salzsäure im wässrigen Medium und Fraktionierung durch Fällung in Methanol. Es wurde der Einfluss von Zeit, Temperatur, Säurekonzentration und Stärkesorte auf die Molmasse und Molmassenverteilung der resultierenden Produkte studiert. Bei einer Temperatur von 80 °C und einer Konzentration an Salzsäure von 0,25 mol/L konnte durch Variation der Hydrolysezeit von 2-5 h die zahlenmittlere Molmasse (\bar{M}_n) von Kartoffelstärke von 230.050 g/mol auf Werte von 12.400-2.700 g/mol eingestellt werden, was den angestrebten Molmassenbereich sehr gut abdeckte. Stärken sind mit Salzsäure jedoch nur dann zu Produkten geeigneter Molmasse in guten Ausbeuten depolymerisierbar, wenn vorher eine Gelatinisierung in Wasser erfolgt. Die Einstellung der Molmasse amylosereicher Stärken, die in Wasser bei Normaldruck und Temperaturen bis 100 °C nicht gelatinisieren, war hingegen durch Behandlung mit konzentrierter Phosphorsäure bei 100 °C durchführbar. Mit Hilfe der ein- und mehrdimensionalen NMR-Spektroskopie war eine detaillierte Charakterisierung der Proben bezüglich ihres Verzweigungsgrades, der Zahl an Wiederholungseinheiten pro Stärkemolekül und der in kommerziell bezogenen Stärken zusätzlich auftretenden Strukturelemente wie α -1 \rightarrow 2-, β -1 \rightarrow 6- und β -1 \rightarrow 2-verknüpften Anhydroglucoseeinheiten (AGE) sowie 1,6-Anhydro- und 3-Keto-1,6-anhydro- β -D-glucopyranosylendgruppen möglich.

Die Reduktion der reduzierenden Endgruppen mit Natriumborhydrid zum Alkohol konnte hinsichtlich des Molverhältnisses Natriumborhydrid/reduzierende Endgruppe, der Stärkekonzentration und der Art der Aufarbeitung optimiert werden. Für eine vollständige Reduktion war ein Molverhältnis Natriumborhydrid/reduzierende Endgruppe von mindestens 2/1 notwendig. Zur Gewinnung von in *N,N*-Dimethylformamid (DMF) und in Wasser löslichen Produkten in hohen Ausbeuten ist die Isolierung der reduzierten Stärke durch Behandlung mit Salzsäure und anschließender Fällung der Dialyse vorzuziehen. Ein Up-Scaling der Reaktion bis auf 900 g Stärke war einfach realisierbar, wobei der Prozess unter exzessiver Schaumbildung abläuft. Dieses Problem konnte einstweilen in weiteren

Forschungsarbeiten eliminiert werden. Der vollständige Umsatz der reduzierenden Endgruppen konnte mittels NMR-Spektroskopie belegt werden. Für die Bestimmung des Carbonylgehaltes von Stärken geringer Molmasse erwies sich die UV/Vis-Spektroskopie nach Umsetzung der Probe mit 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®]), welches selektiv mit Aldehydfunktionen reagiert, als geeignete Methode. Die Quantifizierung der reduzierenden Glucopyranosyleinheiten konnte anhand einer Kalibration mit Glucose über die Absorptionsbande des Aldehyd-Purpald[®]-Produktes bei 550 nm erfolgen.

Die chemische Modifizierung der Hydroxylfunktionen der Stärke stand im Mittelpunkt der Arbeit. Durch Einführung kurzkettiger, polarer und ionischer Substituenten war die Gewährleistung der Wasserlöslichkeit und die Verbesserung der osmotischen Aktivität der wässrigen Lösungen der Produkte zu erreichen. Die Strukturcharakterisierung der Stärkederivate erfolgte mittels FTIR- sowie ein- und mehrdimensionaler NMR-Spektroskopie. Die Synthese von Stärkeacetaten, -propionaten und -butyraten wurde hinsichtlich des Einflusses von Lösemittel, Stärkequelle und Temperatur auf den DS-Wert und die Selektivität der Reaktion durch Umsetzung von unterschiedlichen Stärkeausgangsmaterialien mit den korrespondierenden Carbonsäureimidazoliden erforscht. Durch Veresterung von Stärke in Dimethylsulfoxid (DMSO) kann eine bevorzugte Veresterung der Position 2 der AGE realisiert werden. Die einstündige Behandlung mit Essigsäureimidazolid in geschmolzenem Imidazol führte hingegen zu Produkten, die höhere DS-Werte aufweisen und überwiegend an Position 6 substituiert sind.

Die Herstellung von löslichen Stärkemethyl-, Stärkeethyl-, und Stärkephenylcarbonaten erfolgte durch Umsetzung des Biopolymers mit Chlorkohlensäureestern und Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat. Anhand der Synthesen der Stärkeethylcarbonate wurde die Verwendung der zwei Veresterungsreagenzien erprobt und ihr Einfluss auf den DS-Wert und das Substitutionsmuster untersucht. Für die Umsetzung von Stärke mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat in DMSO konnte Triethylamin als Base eingesetzt werden, wohingegen bei der unter vergleichbaren Bedingungen durchgeführten Reaktion mit Carbonsäureimidazoliden auch Imidazol als Base verwendet werden konnte. Die Synthese mit Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat ergab aufgrund der höheren Stabilität des Reagenzes gegenüber dem Lösemittel Stärkeethylcarbonate mit höheren DS-Werten (DS = 0,38; nach einem Molverhältnis Reagenz/AGE von 0,5) als die mit Chlorkohlensäureethylester (DS = 0,18). Wie bei den Stärkeacetaten gefunden, resultierte die Umsetzung von Stärke mit Chlorkohlensäureethylester in DMF/LiCl in einer bevorzugten Veresterung der Position 6, während Ethyl-1H-imidazol-1-carboxylat in DMSO oder DMF/LiCl zu einer bevorzugten

Funktionalisierung von Position 2 führte. Die Stärkeethyl- und Stärkemethylcarbonate waren bis zu einem DS von 0,58 in Wasser löslich, wodurch sie die oben genannten Anforderungen für die Dialyseagenzien erfüllen. Darüber hinaus konnten alle Stärkecarbonate in polaraprotischen Lösemitteln gelöst werden. Die Bildung von intermolekularen Vernetzungen und intramolekularen zyklischen Carbonatstrukturen wurde nicht beobachtet.

Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die synthetisierten Stärkephenylcarbonate als reaktive Intermediate geeignet sind. Durch die Umsetzung mit verschiedenen aliphatischen und aromatischen Aminen sind neue Stärkecarbamate zugänglich, was durch die Einführung von Substituenten mit hydrophilen (Reaktion mit Ethanolamin), UV/Vis- oder fluoreszenzaktiven (*p*-Aminobenzylamin, 9-Methylaminomethyl-anthracen) sowie weiteren reaktiven Gruppen (Propargylamin) in das Stärkerückgrad demonstriert wurde. So führte die Umsetzung von Stärkephenylcarbonat mit Ethanolamin zum wasserlöslichen *N*-(2-Hydroxyethyl)-stärkecarbamate.

Die neuen anionischen Stärke-*n*-propylphosphonate konnten durch Reaktion von Stärke mit *n*-Propylphosphonsäureanhydrid (T3P[®]) in aprotisch polaren Lösemitteln mit DS-Werten bis zu 1,58 erhalten werden. Da die DS-Werte der Produkte das Molverhältnis T3P[®]/AGE überstiegen, ist ersichtlich, dass jedes T3P[®]-Molekül mehr als eine Monophosphonateinheit für die Reaktion zur Verfügung stellt. Die Produkte waren unabhängig vom DS und der verwendeten Stärke wasserlöslich. Der Einfluss von Temperatur und Lösemittel auf DS und Substituentenspezies wurde detailliert studiert. Umsetzungen bei 100 °C führten zur Substitution mit monomeren *n*-Propylphosphonatgruppen in Form des Phosphonsäurehalbesters der Stärke, bei niedrigeren Temperaturen wurden auch P,P',P''-Tri-*n*-propyl-triphosphonateinheiten und intra- oder intermolekulare monomere *n*-Propylphosphonateinheiten gefunden. Bei Verwendung von DMF als Lösemittel entstand als Nebenprodukt Dimethylamin, das als Ammoniumsalz ionisch an das Polymer gebunden wurde. Durch den Einsatz von *N,N*-Dimethylacetamid (DMAc) als Lösemittel gelang es, diese Nebenreaktion zu unterbinden. Analog konnten mit Ethylphosphonsäureanhydrid Stärkeethylphosphonate synthetisiert werden.

Die Herstellung von wasserlöslicher Sulfoethylstärke wurde über eine Michael-analoge Reaktion von Stärke mit Natriumvinylsulfonat in Anwesenheit von Natriumhydroxid in Isopropanol/Wasser realisiert. Durch Variation des Molverhältnis und der Temperatur konnten DS-Werte bis zu 0,77 erreicht werden. Eine weitere Erhöhung des DS wurde aufgrund der ausgeprägten Nebenreaktionen des Natriumvinylsulfonats zum inaktiven Natriumisethionat nicht erzielt.

Die Stärke-*n*-propylphosphonate und Sulfoethylstärken wiesen sowohl als Feststoff als auch als wässrige Lösung eine im Hinblick auf medizinische Anwendungen unerwünschte Braunfärbung auf. Durch Verwendung von reduzierter Stärke (mit NaBH₄) gelang jedoch in beiden Fällen die Herstellung farbloser Produkte. Auf diese Weise wurde belegt, dass die Verfärbung während der Derivatisierung durch Nebenreaktionen der reduzierenden Endgruppen verursacht wird.

Die Qualität der wässrigen Lösungen von ausgewählten Proben wurde durch Trübungsmessung beurteilt. Alle Stärken und Stärkederivate mit geringem DS waren wasserlöslich. Die Proben wurden bezüglich ihrer Molmassen in wässriger Lösung mittels Gelpermeationschromatografie (GPC) und Viskosimetrie untersucht, wobei die anionisch funktionalisierten Stärke-*n*-propylphosphonate und Sulfoethylstärken aufgrund des Polyelektrolyteffektes mit Hilfe dieser Methoden nur unzureichend charakterisiert werden konnten. Die Bestimmung der absoluten Molmassen dieser Proben gelang hingegen mittels analytischer Ultrazentrifuge. Anhand der Ergebnisse wurde deutlich, dass die Behandlung mit NaBH₄ und die Umsetzung mit T3P[®] oder Natriumvinylsulfonat nur zur geringfügigen Depolymerisation der Stärke führen.

Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wird deutlich, dass die synthetisierten Stärken und Stärkederivate einen innovativen Beitrag für die Entwicklung neuer osmotischer Agenzien in der Dialyse leisten können. Die Beurteilung der osmotischen Aktivität erfolgte über die Ermittlung des Massen- und Volumenzuwachs einer Cellulose-Schlauchmembran, die, gefüllt mit der Lösung der zu untersuchenden Substanz in der Salzmatrix einer Dialyselösung, über einen Zeitraum von 24 h in reiner Matrixlösung gelagert wurde. Stärken, die eine Molmasse von ca. 2.000 g/mol aufweisen, besitzen die beste wasserziehende Wirkung (Volumenzuwachs bis zu 69 %). Darüber hinaus zeigen Lösungen von Stärke-*n*-propylphosphonaten (Volumenzuwachs bis zu 115 %) und Sulfoethylstärken (Volumenzuwachs bis zu 89 %) eine deutlich höhere Ultrafiltrationsleistung als die als Ausgangsmaterial verwendete Stärke (47 %). Für diese exzellenten osmotischen Agenzien wurden detaillierte Struktur-Eigenschaftsbeziehungen bezüglich des Einfluss von DS und Stärkequelle auf die wasserziehende Wirkung aufgestellt. Da die beschriebenen Produkte eine bis zu 106 % höhere osmotische Aktivität als das in der Dialyse gebräuchlichen Osmotikum Glucose und eine bis zu 71 % höhere als die der Stärke Icodextrin aufweisen, bieten sie das außerordentliche Potential, diese zukünftig zu ersetzen.

Literaturverzeichnis

- [1] G. Tegge, in *Stärke und Stärkederivate*, 3rd ed., Behr's Verlag, Hamburg, **2004**, pp. 11-36.
- [2] R. L. Whistler, J. N. BeMiller, E. F. Paschall, *Starch: Chemistry and Technology*, 3rd ed., Academic Press, New York, **2009**, pp. 601-852.
- [3] R. F. Tester, J. Karkalas, in *Biopolymers, Vol. 6 Polysaccharides II* (Eds.: S. De Baets, E. J. Vandamme, A. Steinbüchel), Wiley-VHC Verlag GmbH, Weinheim, **2002**, pp. 381-438.
- [4] R. E. Langan, S. L. Maher, C. W. Cremer, K. W. Kirby, R. H. Williams, in *Modified Starches: properties and uses* (Ed.: O. B. Wurzburg), CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, **1986**, pp. 199-266.
- [5] F. Böttger, EP1473308A1, **2004**.
- [6] E. Nürnberg, *Pharmazeutische Industrie* **1972**, 34, 193.
- [7] M. Morishita, R. Aikawa, Y. Yamamoto, US4609640, **1986**.
- [8] H. Eierdanz, *Perspektiven nachwachsender Rohstoffe in der Chemie*, VCH, Weinheim, **1996**.
- [9] R. Hampe, Diplomarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Jena), **2012**.
- [10] A. Gonera, *Aminofunctional Starch Derivatives: Synthesis, Analysis, and Application*, Cuvillier Verlag, **2004**.
- [11] *Evaluation of the Community Policy for Starch and Starch Products*, Angaben der Agriculture and rural development - European Commission, **2002**.
- [12] R. L. Shogren, in *Biopolymers from Renewable Sources* (Ed.: D. L. Kaplan), Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1998**, pp. 31-46.
- [13] *Zahlen und Daten zur europäischen und deutschen Stärkeindustrie*, Angaben vom Fachverband der Stärke-Industrie e.V., **2012**.
- [14] J. R. Daniel, R. L. Whistler, in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry, Vol. A 25* (Eds.: B. Elvers, F. Ullmann), VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim, **1985**, pp. 1-21.
- [15] J. A. Cura, P. E. Jansson, C. R. Krisman, *Starch - Stärke* **1995**, 47, 207-209.
- [16] C. G. Biliaderis, in *Polysaccharide Association Structures in Foods* (Ed.: R. H. Walter), Marcel Dekker, New York, **1998**, pp. 57-168.
- [17] S. Hizukuri, Y. Takeda, M. Yasuda, A. Suzuki, *Carbohydrate Research* **1981**, 94, 205-213.
- [18] F. F. Mikus, R. M. Hixon, R. E. Rundle, *Journal of the American Chemical Society* **1946**, 68, 1115-1123.
- [19] I. A. M. Appelqvist, M. R. M. Debet, *Food Reviews International* **1997**, 13, 163-224.
- [20] W. R. Morrison, *Journal of Cereal Science* **1988**, 8, 1-15.
- [21] J. A. Putseys, L. Lamberts, J. A. Delcour, *Journal of Cereal Science* **2010**, 51, 238-247.
- [22] M. C. Godet, V. Tran, P. Colonna, A. Buleon, M. Pezolet, *International Journal of Biological Macromolecules* **1995**, 17, 405-408.
- [23] M. J. Gidley, S. M. Bociek, *Journal of the American Chemical Society* **1988**, 110, 3820-3829.
- [24] H. Winkler, Dissertation, Universität Potsdam (Potsdam), **2013**.
- [25] W. Banks, C. T. Greenwood, K. M. Khan, *Carbohydrate Research* **1971**, 17, 25-33.
- [26] C. A. Knutson, *Carbohydrate Polymers* **2000**, 42, 65-72.
- [27] W. R. Morrison, B. Laignelet, *Journal of Cereal Science* **1983**, 1, 9-20.
- [28] S. Radosta, M. Haberer, W. Vorwerg, *Biomacromolecules* **2001**, 2, 970-978.
- [29] T. Jordan, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Jena), **2013**.

- [30] L. F. Hood, in *Food Carbohydrates* (Eds.: D. R. Lineback, G. E. Inglett), Avi Publ. Co, Westport, Conn., **1982**, pp. 217-236.
- [31] C. G. Oates, *Trends in Food Science & Technology* **1997**, *8*, 375-382.
- [32] Z. Nikuni, *Starch - Stärke* **1978**, *30*, 105-111.
- [33] D. French, *Denpun Kagaku (China)* **1972**, *19*, 8-25.
- [34] F. Böttger, Dissertation, Universität Kassel (Kassel), **2003**.
- [35] T. Galliard, in *Critical Reports on Applied Chemistry, Vol. 13*, John Wiley & Sons Chichester, **1987**.
- [36] J. Lehmann, *Carbohydrates: Structure and Biology*, G. Thieme Verlag, **1998**.
- [37] A. Buléon, P. Colonna, V. Planchot, S. Ball, *International Journal of Biological Macromolecules* **1998**, *23*, 85-112.
- [38] A. M. Smith, *Current Opinion in Plant Biology* **1999**, *2*, 223-229.
- [39] P. J. Jenkins, A. M. Donald, *International Journal of Biological Macromolecules* **1995**, *17*, 315-321.
- [40] R. F. Tester, J. Karkalas, X. Qi, *Journal of Cereal Science* **2004**, *39*, 151-165.
- [41] H. Fredriksson, *Characterization of starch from different sources*, **1998**.
- [42] J. Swinkels, *Starch-Stärke* **1985**, *37*, 1-5.
- [43] K. Heyns, *Die neueren Ergebnisse der Stärkelforschung*, Vieweg+Teubner Verlag, **2013**.
- [44] J. Holló, László, E., Szejtli, J., and Mándi, A., *Starch - Stärke* **1960**, *12*, 351-358.
- [45] M. Boruch, T. Pierzgaliski, *Starch - Stärke* **1979**, *31*, 149-152.
- [46] S. Wang, C. Li, L. Copeland, Q. Niu, S. Wang, *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* **2015**, *14*, 568-585.
- [47] X. Zhou, R. Wang, S.-H. Yoo, S.-T. Lim, *Carbohydrate Polymers* **2011**, *86*, 1671-1674.
- [48] H. Fredriksson, J. Silverio, R. Andersson, A.-C. Eliasson, P. Åman, *Carbohydrate Polymers* **1998**, *35*, 119-134.
- [49] R. F. Tester, W. R. Morrison, *Cereal Chemistry* **1990**, *67*, 551-557.
- [50] R. Tester, W. Morrison, *Cereal Chemistry* **1992**, *69*, 654-658.
- [51] D. Cooke, M. J. Gidley, *Carbohydrate Research* **1992**, *227*, 103-112.
- [52] F. Nakazawa, S. Noguchi, J. Takahashi, M. Takada, *Agricultural and Biological Chemistry* **1985**, *49*, 953-957.
- [53] S. Wang, L. Copeland, *Food & Function* **2013**, *4*, 1564-1580.
- [54] W. S. Ratnayake, D. S. Jackson, *Carbohydrate Polymers* **2007**, *67*, 511-529.
- [55] W. S. Ratnayake, D. S. Jackson, *Advances in food and nutrition research* **2008**, *55*, 221-268.
- [56] V. G. Kadajji, G. V. Betageri, *Polymers* **2011**, *3*, 1.972-972.009.
- [57] H. Röper, *Carbohydrates as organic raw materials III* **1996**, 17-35.
- [58] H. Röper, *Starch - Stärke* **2002**, *54*, 89-99.
- [59] P. Paronen, S. Peltonen, A. O. Urtti, J. Nakari, US005667803, **1997**.
- [60] H. Roper, *Carbohydrates in Europe* **1996**, *15*, 22-30.
- [61] V. D. Vilivalam, L. Illum, K. Iqbal, *Pharmaceutical science & technology today* **2000**, *3*, 64-69.
- [62] S. Milojevic, J. M. Newton, J. H. Cummings, G. R. Gibson, R. L. Botham, et al., *Journal of Controlled Release* **1996**, *38*, 75-84.
- [63] J. Mulhbacher, P. Ispas-Szabo, V. Lenaerts, M. A. Mateescu, *Journal of Controlled Release* **2001**, *76*, 51-58.
- [64] T. Nabais, F. Brouillet, S. Kyriacos, M. Mroueh, P. A. Da Silva, et al., *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* **2007**, *65*, 371-378.
- [65] A. V. Reis, M. R. Guilherme, T. A. Moia, L. H. Mattoso, E. C. Muniz, et al., *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **2008**, *46*, 2567-2574.

- [66] H. S. Yoon, D. K. Kweon, S. T. Lim, *Journal of Applied Polymer Science* **2007**, *105*, 1908-1913.
- [67] C. Chebli, L. Cartilier, N. Hartman, *International Journal of Pharmaceutics* **2001**, *222*, 183-189.
- [68] L. F. Boesel, J. F. Mano, R. L. Reis, *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* **2004**, *15*, 73-83.
- [69] M. E. Gomes, V. I. Sikavitsas, E. Behraves, R. L. Reis, A. G. Mikos, *Journal of Biomedical Materials Research Part A* **2003**, *67*, 87-95.
- [70] W.-M. Kulicke, T. Heinze, *Macromolecular Symposia* **2006**, *231*, 47-59.
- [71] F. Asskali, U. Warnken, H. Förster, *Deutsche Medizinische Wochenschrift* **2001**, *126*, 1-6.
- [72] N. A. Thombre, A. V. Vishwakarma, T. S. Jadhav, S. J. Kshirsagar, *International Journal of Pharmaceutical Investigation* **2016**, *6*, 207-217.
- [73] V. Wiebringhaus, Dissertation, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf (Düsseldorf), **2007**.
- [74] J. M. Bargman, *Seminars in Dialysis* **2012**, *25*, 545-549.
- [75] R. Khanna, K. D. Nolph, D. G. Oreopoulos, *The essentials of peritoneal dialysis*, Springer, **2012**.
- [76] B. A. Warady, in *Pediatric Nephrology: A Handbook for Training Health Care Providers*, World Scientific, **2012**, pp. 551-586.
- [77] C. Goodlad, E. Brown, *Postgraduate Medical Journal* **2013**, *89*, 584-590.
- [78] T. Ellam, M. Wilkie, *Medicine* **2011**, *39*, 434-437.
- [79] D. Ponce, A. L. Balbi, R. Amerling, *Blood Purification* **2012**, *34*, 107-116.
- [80] PHV-Dialyse, **2018**.
- [81] H. E. Franz, W. H. Hörl, *Blutreinigungsverfahren - Technik und Klinik*, Thieme, Stuttgart, **1997**.
- [82] C. Mistry, R. Gokal, N. Mallick, in *Frontiers in Peritoneal Dialysis*, Springer, **1986**, pp. 241-248.
- [83] J. P. D. Paßlick-Deetjen, T. P. D. Schaub, G. D. Topp, DE102004023828A1, **2005**.
- [84] M. M. Pannekeet, A. L. Imholz, D. G. Struijk, G. C. Koomen, M. J. Langedijk, et al., *Kidney International* **1995**, *48*, 866-875.
- [85] O. Heimbürger, J. Waniewski, A. Werynski, B. Lindholm, *Kidney International* **1992**, *41*, 1.320-321.332.
- [86] R. T. Krediet, in *Automated Peritoneal Dialysis, Vol. 129*, Karger Publishers, **1999**, pp. 177-186.
- [87] Z. J. Twardowski, R. Khanna, K. D. Nolph, *Nephron* **1986**, *42*, 93-101.
- [88] H. Hain, M. Kessel, *Nephrology Dialysis Transplantation* **1987**, *2*, 67-72.
- [89] S. Yokota, K. Kumano, P. Ma, T. Hyodo, T. Sakai, et al., *Advances in Peritoneal Dialysis* **1998**, *14*, 40-43.
- [90] R. M. Alsop, R. B. Forrester, D. J. Manning, EP0207676A3, **1994**.
- [91] S. R. Alexander, W. M. Myers, EP0083360B1, **1987**.
- [92] J. Milner, EP0115911A1, **1988**.
- [93] C. Mistry, R. Gokal, *Peritoneal Dialysis International* **1994**, *14*, S158-S161.
- [94] F. Finkelstein, H. Healy, A. Abu-Alfa, S. Ahmad, F. Brown, et al., *Journal of the American Society of Nephrology* **2005**, *16*, 546-554.
- [95] H. Qi, C. Xu, H. Yan, J. Ma, *Peritoneal Dialysis International: Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis* **2011**, *31*, 179-188.
- [96] J. Ring, K. Messmer, *The Lancet* **1977**, *309*, 466-469.
- [97] Z. J. Twardowski, K. D. Nolph, *Seminars in Dialysis* **1988**, *1*, 75-76.
- [98] H. Förster, F. Asskali, E. Nitsch, US005436232A, **1995**.
- [99] E. Peers, R. Gokal, *Artificial Organs* **1998**, *22*, 8-12.

- [100] D. Fenn, T. Fichert, T. Schweitzer, I. Bichlmaier, US20110257124A1, **2011**.
- [101] M. E. Barron, M. M. Wilkes, R. J. Navickis, *Archives of Surgery* **2004**, *139*, 552-563.
- [102] J. N. Bemiller, *Starch - Stärke* **1997**, *49*, 127-131.
- [103] K. Lewicka, P. Siemion, P. Kurcok, *International Journal of Polymer Science* **2015**, *2015*, 1-10.
- [104] *Stärke: VCI-Symposium"Cellulose und Stärke"*, Fonds der Chemischen Industrie zur Förderung der Chemie und Biologischen Chemie, **1985**.
- [105] G. Tegge, in *Stärke und Stärkederivate*, 3rd ed., Behr's Verlag, Hamburg, **2004**, pp. 215-234.
- [106] G. Tegge, in *Stärke und Stärkederivate*, 3rd ed., Behr's Verlag, Hamburg, **2004**, pp. 165-214.
- [107] K. Abbas, S. K. Khalil, A. S. M. Hussin, *Journal of Agricultural Science* **2010**, *2*, 90.
- [108] P. Tomasik, C. H. Schilling, *Advances in carbohydrate chemistry and biochemistry* **2004**, *59*, 175-403.
- [109] A. O. Ashogbon, E. T. Akintayo, *Starch-Stärke* **2014**, *66*, 41-57.
- [110] W. Burchard, in *Polysaccharide* (Ed.: G. Franz), Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **1991**, pp. 49-81.
- [111] K. Peter, W. Schimetta, H. Bergmann, E. Gerlach, K. Meßmer, et al., *Hydroxyaethylstärke (HÄS) - Aktuelle Theorie und Praxis, Vol. 26*, Verlag Wilhelm Maudrich, Wien, **1988**.
- [112] T. Heinze, T. Liebert, A. Koschella, *Esterification of Polysaccharides*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **2006**, pp. 41-106.
- [113] S. Radosta, W. Vorweg, A. Ebert, A. H. Begli, D. Grülç, et al., *Starch-Stärke* **2004**, *56*, 277-287.
- [114] R. L. Shogren, A. Biswas, *Carbohydrate Polymers* **2006**, *64*, 16-21.
- [115] R. Klingler, K.-G. Busch, B. Vahedi, *Starch - Stärke* **1997**, *49*, 391-395.
- [116] F. Reiff, *Starch - Stärke* **1951**, *3*, 73-77.
- [117] R. Tester, X. Qi, J. Karkalas, *Animal Feed Science and Technology* **2006**, *130*, 39-54.
- [118] N. S. Yussof, U. Utra, A. K. Alias, *Starch-Stärke* **2013**, *65*, 285-295.
- [119] P. J. Butterworth, F. J. Warren, P. R. Ellis, *Starch - Stärke* **2011**, *63*, 395-405.
- [120] G. Muralikrishna, M. Nirmala, *Carbohydrate Polymers* **2005**, *60*, 163-173.
- [121] M. Nirmala, G. Muralikrishna, *Phytochemistry* **2003**, *62*, 21-30.
- [122] S. L. Slaughter, P. R. Ellis, P. J. Butterworth, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* **2001**, *1525*, 29-36.
- [123] W. Banks, C. T. Greenwood, *Carbohydrate Research* **1977**, *57*, 301-315.
- [124] G. Tegge, G. Richter, *Starch - Stärke* **1986**, *38*, 61-67.
- [125] B. Brimhall, *Industrial & Engineering Chemistry* **1944**, *36*, 72-75.
- [126] A. Laurentin, M. Cárdenas, J. Ruales, E. Pérez, J. Tovar, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2003**, *51*, 5510-5515.
- [127] A. A. Maas, C. Hopman, P. R. Kesselmans, DE69911018T2, **2004**.
- [128] Y. Bai, L. Cai, J. Douth, E. P. Gilbert, Y.-C. Shi, *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **2014**, *62*, 4.186-184.194.
- [129] Y. Bai, Y.-C. Shi, *Carbohydrate Polymers* **2016**, *151*, 426-433.
- [130] A. Thompson, M. Wolfrom, *Journal of the American Chemical Society* **1958**, *80*, 6618-6620.
- [131] M. Wolfrom, A. Thompson, R. Ward, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, *81*, 4623-4625.
- [132] J. J. Kasica, V. Chloe, E. Kouba, E. Styer, DE69911296T2, **2004**.
- [133] D. J. Bryce, C. T. Greenwood, *Starch - Stärke* **1963**, *15*, 166-170.
- [134] H. P. Fink, H. Ebeling, W. Vorweg, *Chemie Ingenieur Technik* **2009**, *81*, 1757-1766.
- [135] R. Hoover, *Food Reviews International* **2000**, *16*, 369-392.

- [136] J. Holló, E. László, *Starch - Stärke* **1970**, 22, 265-270.
- [137] R. W. Kerr, *Starch - Stärke* **1952**, 4, 39-41.
- [138] J. M. G. Cowie, C. T. Greenwood, *Journal of the Chemical Society (Resumed)* **1957**, 2862-2866.
- [139] J. D. Fox, J. F. Robyt, *Carbohydrate Research* **1992**, 227, 163-170.
- [140] J. F. Robyt, J.-y. Choe, J. D. Fox, R. S. Hahn, E. B. Fuchs, *Carbohydrate Research* **1996**, 283, 141-150.
- [141] J.-H. Lin, S.-Y. Lee, Y.-H. Chang, *Carbohydrate Polymers* **2003**, 53, 475-482.
- [142] M. Wolfrom, A. Thompson, C. Timberlake, *Cereal Chemistry* **1963**, 40, 82-86.
- [143] Y.-J. Wang, V.-D. Truong, L. Wang, *Carbohydrate Polymers* **2003**, 52, 327-333.
- [144] V. Singh, S. Z. Ali, *Starch - Stärke* **1987**, 39, 402-405.
- [145] V. Singh, S. Z. Ali, *Carbohydrate Polymers* **2000**, 41, 191-195.
- [146] D. Klemm, B. Philipp, T. Heinze, U. Heinze, W. Wagenknecht, *Comprehensive Cellulose Chemistry, Vol. 1*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, pp. 241-242.
- [147] K. Toshima, in *Glycoscience*, Springer, **2008**, pp. 429-449.
- [148] X. Zhu, R. Schmidt, *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance: Glycoside synthesis from 1-oxygen-substituted glycosyl imidates*, Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 143-185.
- [149] M. Meiland, T. Liebert, A. Baumgaertel, U. Schubert, T. Heinze, *Cellulose* **2011**, 18, 1585-1598.
- [150] M. Meiland, Dissertation, Friedrich-Schiller-University Jena (Jena), **2011**.
- [151] S. Daus, T. Elschner, T. Heinze, *Cellulose* **2010**, 17, 825-833.
- [152] E. W. Baxter, A. B. Reitz, *Reductive aminations of carbonyl compounds with borohydride and borane reducing agents, Vol. 59*, Wiley-VCH, New York, **2002**.
- [153] M. Moreau, US6596861, **2003**.
- [154] H. Beyer, in *Lehrbuch der organischen Chemie*, 22nd ed. (Eds.: H. Beyer, W. Walter), Hirzel-Verlag, Stuttgart, **1991**, pp. 430-433.
- [155] S. Nishimura, *Handbook of heterogeneous catalytic hydrogenation for organic synthesis*, Wiley-VCH, New York **2001**.
- [156] R. Sanchez-Delgado, A. Andriollo, O. De Ochoa, T. Suarez, N. Valencia, *Journal of Organometallic Chemistry* **1981**, 209, 77-83.
- [157] Z. Wang, in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* (Ed.: Z. Wang), John Wiley & Sons, New York, **2010**, pp. 1541-1544.
- [158] J. W. Green, in *Methods in Carbohydrate Chemistry, Vol. 3, Vol. 3* (Ed.: R. L. Whistler), Academic Press, New York, **1963**, pp. 9-21.
- [159] M. Yalpani, *Polysaccharides: Syntheses, Modifications and StructureProperty Relations, Vol. 36*, Elsevier, Amsterdam, **2013**.
- [160] S. W. Chaikin, W. G. Brown, *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71, 122-125.
- [161] H. Schlesinger, H. C. Brown, A. Finholt, J. R. Gilbreath, H. R. Hoekstra, et al., *Journal of the American Chemical Society* **1953**, 75, 215-219.
- [162] Y. Liu, J. Schwartz, *Tetrahedron* **1995**, 51, 4471-4482.
- [163] S. Shimizu, H. Osato, Y. Imamura, Y. Satou, *Organic Process Research and Development* **2010**, 14, 1518-1520.
- [164] D. E. Ward, C. K. Rhee, *Canadian journal of chemistry* **1989**, 67, 1206-1211.
- [165] J. Seyden-Penne, *Reductions by the Alumino-and Borohydrides in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **1997**.
- [166] H. C. Brown, P. V. Ramachandran, in *Reductions in Organic Synthesis: Recent Advances and Practical Applications* (Ed.: A. F. Abdel-Magid), American Chemical Society, Washington DC, **1996**, pp. 1-30.

- [167] L. George, S. K. Saxena, *International Journal of Hydrogen Energy* **2010**, *35*, 5454-5470.
- [168] M. Paskevicius, L. H. Jepsen, P. Schouwink, R. Černý, D. B. Ravnsbæk, et al., *Chemical Society Reviews* **2017**, *46*, 1565-1634.
- [169] D. H. Strumeyer, *Analytical Biochemistry* **1967**, *19*, 61-71.
- [170] H. Herlinger, M. Hoffmann, E. Husemann, E. Istel, W. Kern, et al., *Methoden der organischen Chemie Houben-Weyl, Vol. XIV/2 Makromolekulare Stoffe II*, Thieme, Stuttgart, **1963**, pp. 899-915.
- [171] T. Liebert, W. M. Kulicke, T. Heinze, *Reactive and Functional Polymers* **2008**, *68*, 1-11.
- [172] R. Sun, X. Sun, *Carbohydrate Polymers* **2002**, *47*, 323-330.
- [173] T. Heinze, P. Talaba, U. Heinze, *Carbohydrate Polymers* **2000**, *42*, 411-420.
- [174] R. Dicke, K. Rahn, V. Haack, T. Heinze, *Carbohydrate Polymers* **2001**, *45*, 43-51.
- [175] C. Grote, T. Heinze, *Cellulose* **2005**, *12*, 435-444.
- [176] C. Grote, Dissertation, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Jena), **2004**.
- [177] J. Kapusniak, P. Siemion, *Journal of Food Engineering* **2007**, *78*, 323-332.
- [178] T. Jordan, S. Schmidt, T. Liebert, T. Heinze, *Green Chemistry* **2014**, *16*, 1967-1973.
- [179] O. A. El Seoud, A. Koschella, L. C. Fidale, S. Dorn, T. Heinze, *Biomacromolecules* **2007**, *8*, 2629-2647.
- [180] T. Heinze, S. Dorn, M. Schöbitz, T. Liebert, S. Köhler, et al., in *Macromolecular Symposia, Vol. 262*, Wiley Online Library, **2008**, pp. 8-22.
- [181] A. Biswas, R. Shogren, D. Stevenson, J. Willett, P. K. Bhowmik, *Carbohydrate Polymers* **2006**, *66*, 546-550.
- [182] D. G. Stevenson, A. Biswas, J.-I. Jane, G. E. Inglett, *Carbohydrate Polymers* **2007**, *67*, 21-31.
- [183] C. C. Kesler, E. T. Hjermsted, US2845417, **1958**.
- [184] E. T. Hjermsted, L. C. Martin, US3135739, **1964**.
- [185] P. Wolbers, K. Böhme, R. Bayer, EP1840098A2, **2006**.
- [186] K.-J. Gardenier, W. Heimbürger, DE2900073A1, **1980**.
- [187] J. Pal, R. S. Singhal, P. R. Kulkarni, *Carbohydrate Polymers* **2000**, *43*, 155-162.
- [188] W. Jarowenko, in *Modified Starches: properties and uses* (Ed.: O. B. Wurzburg), CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida, **1986**, pp. 56-74.
- [189] C. E. Smith, J. V. Tuschhoff, US3081296, **1963**.
- [190] H. Förster, F. Asskali, E. Nitsch, DE4122999A1, **1993**.
- [191] R. L. Billmers, M. M. Tessler, DE69320928T2, **1999**.
- [192] J. Fang, P. Fowler, C. Sayers, P. Williams, *Carbohydrate Polymers* **2004**, *55*, 283-289.
- [193] I. A. Wolff, D. W. Olds, G. E. Hilbert, *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73*, 346-349.
- [194] A. M. Mark, C. L. Mehlretter, *Starch - Stärke* **1970**, *22*, 108-110.
- [195] G. Reinisch, U. Radics, B. Roatsch, *Die Angewandte Makromolekulare Chemie* **1995**, *233*, 113-120.
- [196] J. W. Mullen, E. Pacsu, *Industrial & Engineering Chemistry* **1942**, *34*, 1209-1217.
- [197] R. Lohmar, C. E. Rist, *Journal of the American Chemical Society* **1950**, *72*, 4298-4299.
- [198] R. L. Whistler, in *Advances in Carbohydrate Chemistry, Vol. 1* (Eds.: W. W. Pigman, M. L. Wolfrom), Academic Press, **1945**, pp. 279-307.
- [199] A. Biswas, R. L. Shogren, J. L. Willett, *Biomacromolecules* **2005**, *6*, 1843-1845.
- [200] A. V. Singh, L. K. Nath, M. Guha, *Starch - Stärke* **2011**, *63*, 523-527.
- [201] J. F. Carson, W. D. Maclay, *Journal of the American Chemical Society* **1946**, *68*, 1015-1017.

- [202] C. Rivard, L. Moens, K. Roberts, J. Brigham, S. Kelley, *Enzyme and Microbial Technology* **1995**, *17*, 848-852.
- [203] W.-M. Kulicke, T. Heinze, T. Liebert, P. Pfefferkorn, DE102004024241A1, **2005**.
- [204] M. W. Rutenberg, W. Jarowenko, L. J. Ross, US3038895A, **1962**.
- [205] K. Petzold, A. Koschella, D. Klemm, B. Heublein, *Cellulose* **2003**, *10*, 251-269.
- [206] K. Petzold, D. Klemm, A. Stein, W. Günther, *Designed Monomers and Polymers* **2002**, *5*, 415-426.
- [207] R. Dicke, *Cellulose* **2004**, *11*, 255-263.
- [208] E.-A. Klohr, W. Koch, D. Klemm, R. Dicke, EP1035135, **2000**.
- [209] H. A. Staab, *Angewandte Chemie* **1962**, *74*, 407-423.
- [210] U. Neumann, B. Wiege, S. Warwel, *Starch - Stärke* **2002**, *54*, 449-453.
- [211] B. Casu, M. Reggiani, G. G. Gallo, A. Vigevani, *Tetrahedron* **1966**, *22*, 3061-3083.
- [212] Y. Nakanishi, T. Norisuye, A. Teramoto, S. Kitamura, *Macromolecules* **1993**, *26*, 4220-4225.
- [213] M. St.-Jacques, P. R. Sundararajan, K. J. Taylor, R. H. Marchessault, *Journal of the American Chemical Society* **1976**, *98*, 4386-4391.
- [214] T. Liebert, M. C. Nagel, T. Jordan, A. Heft, B. Grunler, et al., *Macromolecular Rapid Communications* **2011**, *32*, 1312-1318.
- [215] B. Grünler, A. Heft, M. Homuth, T. Heinze, T. Liebert, WO2009141267(A1), **2009**.
- [216] S. Barker, S. Doss, C. Gray, J. Kennedy, M. Stacey, et al., *Carbohydrate Research* **1971**, *20*, 1-7.
- [217] D. Catty, J. F. Kennedy, R. L. Drew, H. C. Tun, *Journal of Immunological Methods* **1973**, *2*, 353-369.
- [218] J. F. Kennedy, D. Catty, P. A. Keep, *International Journal of Biological Macromolecules* **1980**, *2*, 137-142.
- [219] J. Kennedy, H. C. Tun, *Carbohydrate Research* **1973**, *30*, 11-19.
- [220] J. F. Kennedy, P. A. Keep, D. Catty, *Journal of Immunological Methods* **1982**, *50*, 57-75.
- [221] J. Kennedy, H. C. Tun, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1973**, *3*, 575-579.
- [222] T. Elschner, T. Heinze, *Macromolecular bioscience* **2015**, *15*, 735-746.
- [223] K. Ganske, C. Wiegand, U. C. Hipler, T. Heinze, *Macromolecular bioscience* **2016**, *16*, 451-461.
- [224] T. Elschner, K. Ganske, T. Heinze, *Cellulose* **2013**, *20*, 339-353.
- [225] C. Larsen, *Advanced Drug Delivery Reviews* **1989**, *3*, 103-154.
- [226] R. Mehvar, *Journal of Controlled Release* **2000**, *69*, 1-25.
- [227] T. Elschner, H. Wondraczek, T. Heinze, *Carbohydrate Polymers* **2013**, *93*, 216-223.
- [228] T. Elschner, M. Kötteritzsch, T. Heinze, *Macromolecular bioscience* **2014**, *14*, 161-165.
- [229] D. V. Anh, R. A. Olofson, P. R. Wolf, M. D. Piteau, J. P. G. Senet, *The Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 1847-1851.
- [230] H. A. Staab, *European Journal of Organic Chemistry* **1957**, *609*, 83-88.
- [231] H. Wondraczek, T. Elschner, T. Heinze, *Carbohydrate Polymers* **2011**, *83*, 1112-1118.
- [232] M. S. Chaves, F. Arranz, *Macromolecular Chemistry and Physics* **1985**, *186*, 17-29.
- [233] J. W. Opie, US2767171A, **1956**.
- [234] W. Jarowenko, O. Wurzburg, US3284442A, **1966**.
- [235] Y. Gan, Y. Zhang, C. Xiao, C. Zhou, Y. Zhao, *Carbohydrate Research* **2011**, *346*, 389-392.
- [236] D. Huang, Y. Zhang, H. Zhang, *Carbohydrate Research* **2013**, *370*, 82-85.
- [237] A. Pourjavadi, F. Seidi, S. S. Afjeh, N. Nikoseresht, H. Salimi, et al., *Starch - Stärke* **2011**, *63*, 780-791.
- [238] R. Hampe, T. Heinze, *Starch - Stärke* **2016**, *68*, 505-513.

- [239] P. Tomasik, Y. Wang, J. L. Jane, *Starch - Stärke* **1995**, *47*, 96-99.
- [240] M. I. Khalil, M. G. Abdel-Halim, *Starch - Stärke* **2001**, *53*, 35-41.
- [241] A. A. Aly, *Starch - Stärke* **2006**, *58*, 391-400.
- [242] T. Heinze, A. Koschella, *Macromolecular Symposia* **2005**, *223*, 13-40.
- [243] H. D. Belitz, W. Grosch, P. Schieberle, *Lehrbuch der Lebensmittelchemie*, Springer, Berlin, Heidelberg, **2007**.
- [244] Y. Mizusawa, J. Burke, *Journal of paediatrics and child health* **1996**, *32*, 350-352.
- [245] I. Ermolenko, N. Luneva, *Cellulose chemistry and technology* **1977**, *11*, 647-653.
- [246] P. Granja, L. Pouysegue, M. Petraud, B. De Jeso, C. Baquey, et al., *Journal of Applied Polymer Science* **2001**, *82*, 3341-3353.
- [247] F. Verbanac, K. B. Moser, US3553194A, **1971**.
- [248] K. B. Moser, F. Verbanac, US3562103A, **1971**.
- [249] M. M. Tessler, US4243479A, **1981**.
- [250] H. W. C. Raaijmakers, J. H. J. Van Bree, A. Devaux, P. P. Notte, EP1932858A1, **2008**.
- [251] R. Swidler, W. A. Sanderson, US4150021A, **1979**.
- [252] N. Inagaki, K. Katsuura, *Journal of Polymer Science: Polymer Chemistry Edition* **1980**, *18*, 441-448.
- [253] T. Heinze, V. Sarbova, M. C. V. Nagel, *Cellulose* **2012**, *19*, 523-531.
- [254] V. Sarbova, Dissertation, Friedrich Schiller Universität Jena (Jena), **2015**.
- [255] M. Mayell, *Alternative Medicine Review* **2001**, *6*, 48-60.
- [256] G. G. Liu, G. Borjihan, H. Baigude, H. Nakashima, T. Uryu, *Polymers for advanced technologies* **2003**, *14*, 471-476.
- [257] K. Katsuraya, T. Shibuya, K. Inazawa, H. Nakashima, N. Yamamoto, et al., *Macromolecules* **1995**, *28*, 6697-6700.
- [258] D. Cui, M. Liu, L. Wu, Y. Bi, *International Journal of Biological Macromolecules* **2009**, *44*, 294-299.
- [259] D. Cui, M. Liu, R. Liang, Y. Bi, *Starch - Stärke* **2007**, *59*, 91-98.
- [260] R. L. Whistler, US3507855A, **1970**.
- [261] J.-P. Lin, X.-L. Wu, L. Fang, D.-Q. Lin, S.-J. Yao, *Journal of Chemical Engineering of Chinese Universities* **2009**, *23*, 455-459.
- [262] A. F. Cirelli, J. A. Covian, N. Ohno, Y. Adachi, T. Yadomae, *Carbohydrate Research* **1989**, *190*, 329-337.
- [263] M. Wolfrom, B. O. Juliano, *Journal of the American Chemical Society* **1960**, *82*, 2588-2592.
- [264] R. L. Whistler, D. Unrau, G. Ruffini, *Archives of Biochemistry and Biophysics* **1968**, *126*, 647-652.
- [265] K. Zhang, E. Brendler, K. Gebauer, M. Gruner, S. Fischer, *Carbohydrate Polymers* **2011**, *83*, 616-622.
- [266] T. Shimizu, K. Tadokoro, A. Suganuma, M. Hirose, *Chromatographia* **1984**, *18*, 692-694.
- [267] W. Glasser, A. Michalek, S. Weerawarna, C. Herriott, R. Jewell, US20060142560A1, **2006**.
- [268] C. Clasen, T. Wilhelms, W.-M. Kulicke, *Biomacromolecules* **2006**, *7*, 3210-3222.
- [269] T. Rose, B. Neumann, H. Thielking, W. Koch, K. D. Vorlop, *Chemical engineering & technology* **2000**, *23*, 769-772.
- [270] L. Einfeldt, G. Albrecht, A. Kern, M. C. Vieira, D. Klemm, US6893497B2, **2005**.
- [271] M. Nonomura, K. Hori, H. Nojiri, H. Yanagida, F. Okuda, US8133991B2, **2012**.
- [272] P. Talába, I. Sroková, A. Ebringerová, P. Hodul, A. Marcinčin, *Journal of carbohydrate chemistry* **1997**, *16*, 573-582.
- [273] P. Talába, I. Sroková, P. Hodul, G. Cik, *Chemical Papers* **1996**, *50*, 101-104.

- [274] H. Harnisch, J. Hühner, C. Neusüß, A. Koschella, T. Heinze, et al., *Journal of separation science* **2016**, *39*, 4645-4652.
- [275] F. M. Francis, US2883375A, **1959**.
- [276] V. R. Grassie, US2580352A, **1951**.
- [277] A. Naderi, A. Koschella, T. Heinze, K.-C. Shih, M.-P. Nieh, et al., *Carbohydrate Polymers* **2017**, *169*, 515-523.
- [278] C. G. Caldwell, CA525107A, **1956**.
- [279] M. W. Rutenberg, J. L. Volpe, US2989520A, **1961**.
- [280] M. Vieira, D. Klemm, L. Einfeldt, G. Albrecht, *Cement and concrete research* **2005**, *35*, 883-890.
- [281] H. W. Leach, *Cereal Chemistry* **1959**, *36*, 534-544.
- [282] Y. H. P. Zhang, L. R. Lynd, *Biotechnology and Bioengineering* **2004**, *88*, 797-824.
- [283] S. Wei, V. Kumar, G. S. Banker, *International Journal of Pharmaceutics* **1996**, *142*, 175-181.
- [284] T. Liebert, M. Seifert, T. Heinze, in *Macromolecular Symposia, Vol. 262*, Wiley Online Library, **2008**, pp. 140-149.
- [285] T. Zhu, D. S. Jackson, R. L. Wehling, B. Geera, *Cereal Chemistry* **2008**, *85*, 51-58.
- [286] J. M. Bailey, W. J. Whelan, *Journal of Biological Chemistry* **1961**, *236*, 969-973.
- [287] M. J. Gidley, *Carbohydrate Research* **1985**, *139*, 85-93.
- [288] G. S. Nilsson, L. Gorton, K.-E. Bergquist, U. Nilsson, *Starch - Stärke* **1996**, *48*, 352-357.
- [289] L. Copeland, J. Blazek, H. Salman, M. C. Tang, *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1527-1534.
- [290] M. U. Roslund, P. Tähtinen, M. Niemitz, R. Sjöholm, *Carbohydrate Research* **2008**, *343*, 101-112.
- [291] E. Walker, *Chemical Society Reviews* **1976**, *5*, 23-50.
- [292] Autorenkollektiv, *Organikum 21. Auflage.*, Wiley-VCH Weinheim, **2001**.
- [293] J. Yamamoto, *Rohm and Haas Company, USA* **2013**.
- [294] E. Pretsch, T. Clerc, J. Seibl, W. Simon, *Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen: mit spektroskopischen Methoden*, Springer Berlin Heidelberg, **2013**.
- [295] R. Dickinson, N. Jacobsen, *Journal of the Chemical Society D: Chemical Communications* **1970**, 1719-1720.
- [296] G. A. Hiegel, C. Juska, M. Kim, *Journal of Chemical Education* **2001**, *78*, 1105-1106.
- [297] M. Del Nozal, J. Bernal, V. Hernandez, L. Toribio, R. Mendez, *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies* **1993**, *16*, 1105-1116.
- [298] W. W. Everett, J. F. Foster, *Journal of the American Chemical Society* **1959**, *81*, 3464-3469.
- [299] R. Hampe, T. Heinze, *Macromolecular Materials and Engineering* **2014**, *299*, 1188-1196.
- [300] P. Roger, P. Colonna, *Carbohydrate Polymers* **1993**, *21*, 83-89.
- [301] D. Perez-Rea, B. Bergenstahl, L. Nilsson, *Analytical and bioanalytical chemistry* **2016**, *408*, 1399-1412.
- [302] M. Elomaa, *Carbohydrate Polymers* **2004**, *57*, 261-267.
- [303] T. Liebert, M. A. Hussain, T. Heinze, *Macromolecular Symposia* **2005**, *223*, 79-92.
- [304] C. Deus, H. Friebolin, E. Siefert, *Macromolecular Chemistry and Physics* **1991**, *192*, 75-83.
- [305] V. Goodlett, J. Dougherty, H. Patton, *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry* **1971**, *9*, 155-161.
- [306] N. Thota, D. Mukherjee, M. V. Reddy, S. K. Yousuf, S. Koul, et al., *Organic & biomolecular chemistry* **2009**, *7*, 1280-1283.
- [307] T. Elschner, Diplomarbeit, Friedrich Schiller Universität Jena (Jena), **2010**.

- [308] J. Aburto, I. Alric, E. Borredon, *Starch - Stärke* **2005**, *57*, 145-152.
- [309] K. Ganske, Dissertation, Friedrich Schiller Universität Jena (Jena), **2017**.
- [310] A. Walsh, *Discussions of the Faraday Society* **1947**, *2*, 18-25.
- [311] W. Gordy, *The Journal of Chemical Physics* **1946**, *14*, 305-320.
- [312] K. Ganske, Diplomarbeit, Friedrich-Schiller-Universität Jena (Jena), **2012**.
- [313] G. Koltsova, N. Krylova, A. Vasilev, A. Ovsepyan, V. Shlimak, et al., *Zhurnal Obshchei Khimii* **1977**, *47*, 1177-1182.
- [314] A. A. Waghmare, R. M. Hindupur, H. N. Pati, *Review Journal of Chemistry* **2014**, *4*, 53-131.
- [315] H. Wissmann, H. J. Kleiner, *Angewandte Chemie* **1980**, *92*, 129-130.
- [316] H. Wissmann, *Phosphorus and Sulfur and the Related Elements* **1987**, *30*, 645-648.
- [317] G. R. Cumming, G. Fuller, WO2010001085A3, **2010**.
- [318] J. Juillard, *Pure Applied Chemistry* **1977**, *49*, 885-892.
- [319] D. Perrin, W. Armarego, D. Perrin, *Purification of organic compounds*, Pergamon Press, Oxford, **1966**.
- [320] A. Meudt, S. Scherer, C. Böhm, WO2005102978A1, **2005**.
- [321] T. Rosenau, A. Potthast, P. Kosma, H. U. Suess, N. Nimmerfroh, *Holzforschung* **2007**, *61*, 656-661.
- [322] T. Popoff, O. Theander, *Acta Chemical Scandinavia* **1976**, *30*, 397-402.
- [323] T. Heinze, R. Hampe, R. Berlich, T. Schweitzer, L. Finkler, US20160367574, **2016**.
- [324] S. Berger, S. Braun, H. O. Kalinowski, *NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen: 31P-NMR-Spektroskopie*, Thieme, **1993**.
- [325] W. Schenk, D. Stockburger, US3805870A, **1974**.
- [326] D. L. Klass, T. W. Martinek, US3243454A, **1966**.
- [327] J. Colle, US3969400A, **1976**.
- [328] T. Heinze, R. Hampe, R. Berlich, L. Finkler, J. L. Burkhart, WO2017080675A1, **2017**.
- [329] I. Forssk, T. Popoff, O. Theander, *Carbohydrate Research* **1976**, *48*, 13-21.
- [330] T. Svedberg, Nobel Media AB 2014, **1927**.
- [331] T. Svedberg, L. Carpenter, D. Carpenter, *Journal of the American Chemical Society* **1930**, *52*, 701-710.
- [332] M. S. Kök, A. S. Abdelhameed, S. Ang, G. A. Morris, S. E. Harding, *Food Hydrocolloids* **2009**, *23*, 1910-1917.
- [333] S. Hokputsa, C. Hu, B. S. Paulsen, S. E. Harding, *Carbohydrate Polymers* **2003**, *54*, 27-32.
- [334] T. Pauck, H. Cölfen, *Analytical Chemistry* **1998**, *70*, 3886-3891.
- [335] J. Dam, P. Schuck, in *Methods in Enzymology*, Vol. 384, Elsevier, **2004**, pp. 185-212.
- [336] P. Schuck, R. B. Gillis, T. M. Besong, F. Almutairi, G. G. Adams, et al., *Analyst* **2014**, *139*, 79-92.
- [337] S. E. Harding, P. Schuck, A. S. Abdelhameed, G. Adams, M. S. Kök, et al., *Methods* **2011**, *54*, 136-144.
- [338] P. Schuck, P. Rossmann, *Biopolymers* **2000**, *54*, 328-341.
- [339] W. F. Stafford III, *Analytical Biochemistry* **1992**, *203*, 295-301.
- [340] J. Gao, D. S. Garner, W. L. Jorgensen, *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108*, 4784-4790.
- [341] H.-G. Elias, in *Makromoleküle: Band 3: Industrielle Polymere und Synthesen* (Ed.: H.-G. Elias), Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.

Anhang

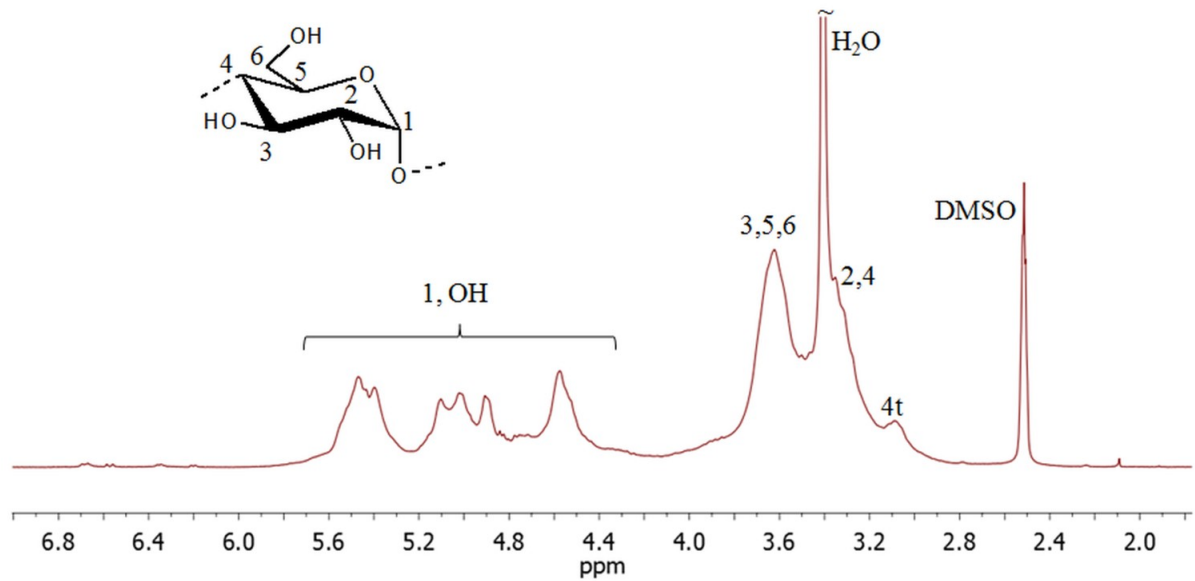


Abb. A.1: $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum der Tapiokastärke **ST07** in $\text{DMSO-}d_6$ (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

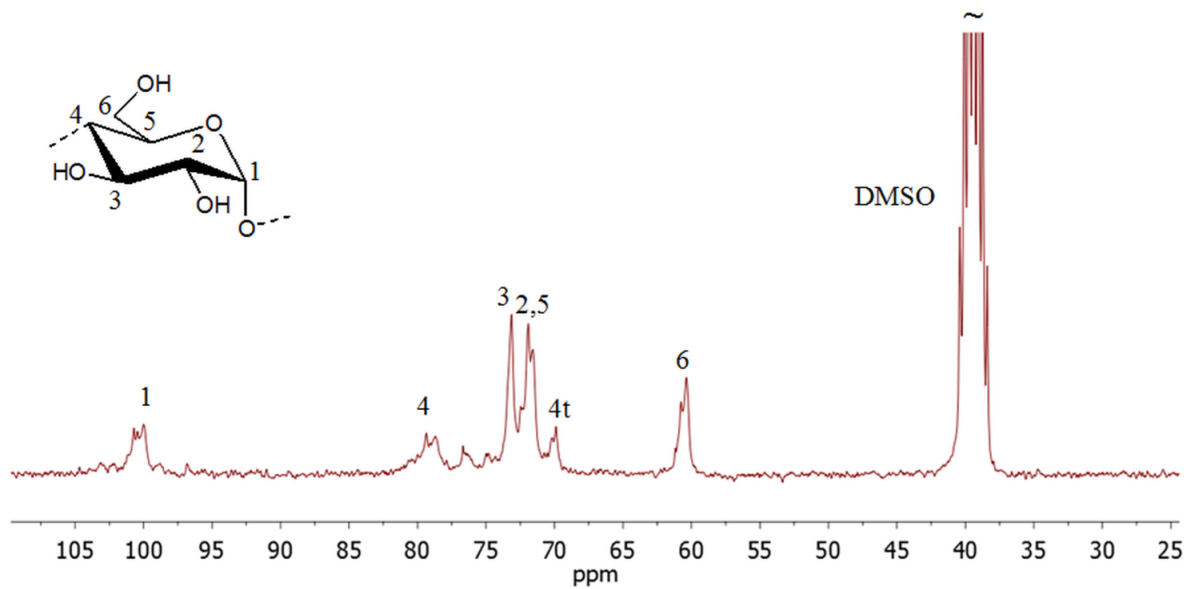


Abb. A.2: $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum der Tapiokastärke **ST07** in $\text{DMSO-}d_6$ (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

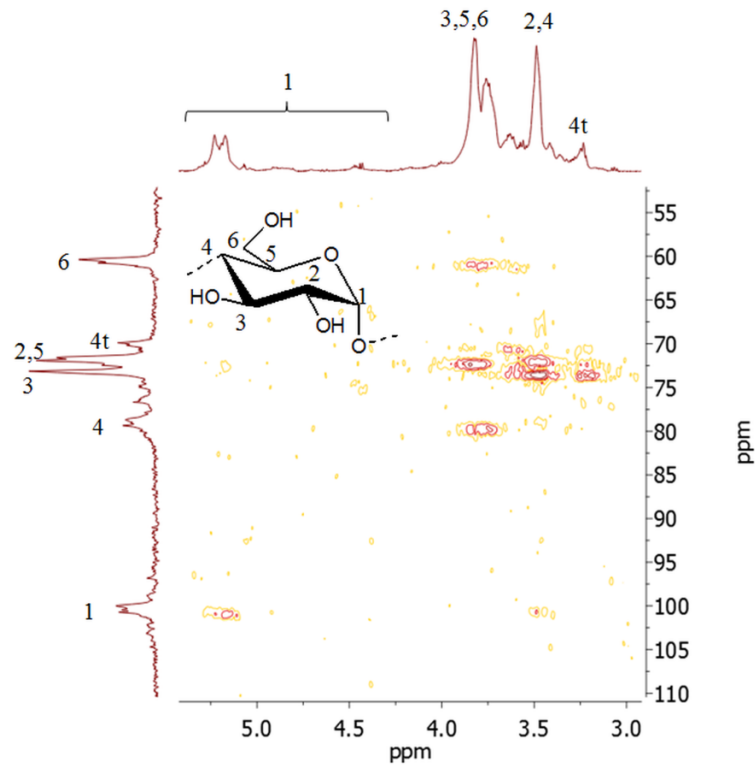


Abb. A.3: $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Heteronuclear 2 bond correlation-Spektrum (H2BC) der Tapiokastärke **ST07**, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

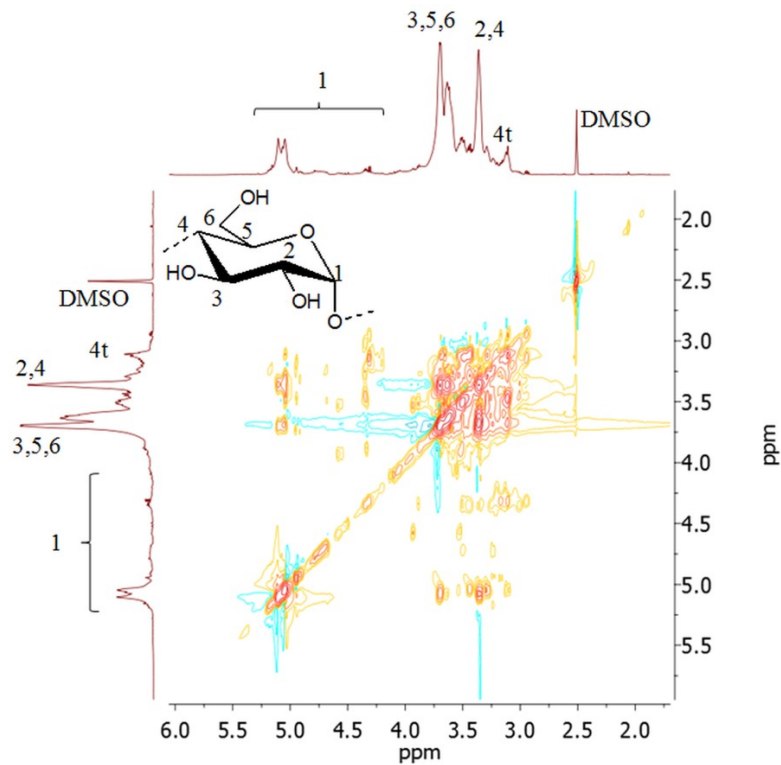


Abb. A.4: $^1\text{H},^1\text{H}$ -Total correlation-Spektrum (TOCSY) der Tapiokastärke **ST07**, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

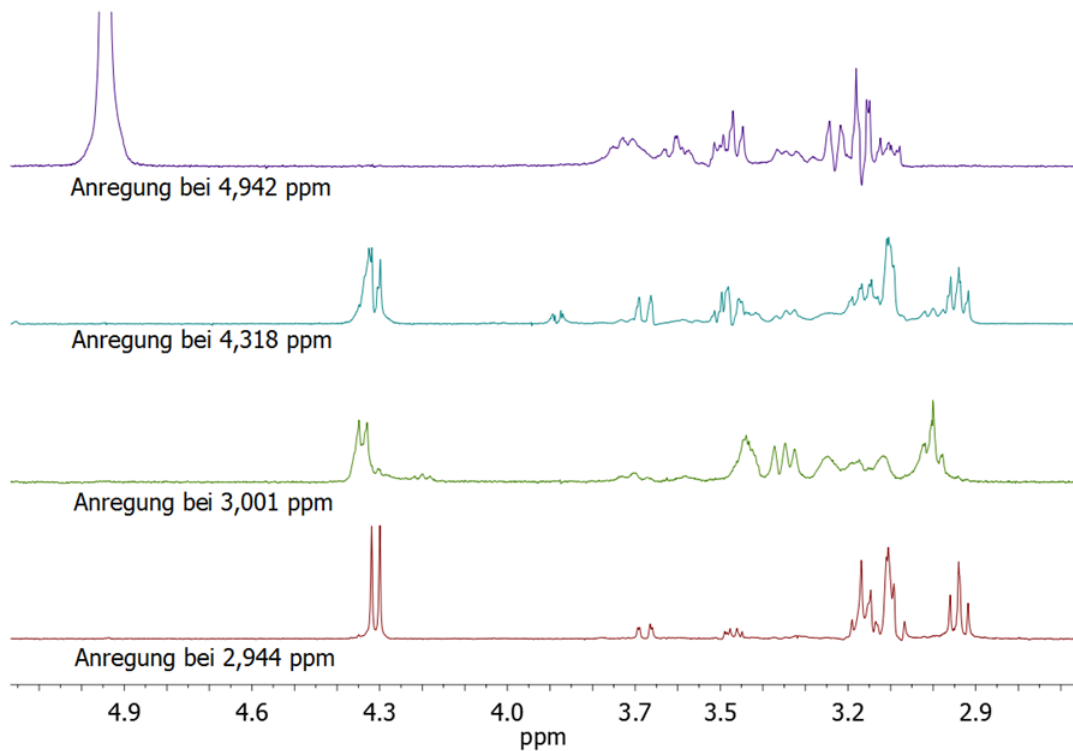


Abb. A.5: 1D- ^1H , ^1H -Total correlation-Spektren (TOCSY) bei unterschiedlichen selektiven Anregungsfrequenzen der Tapiokastärke **ST07**, aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

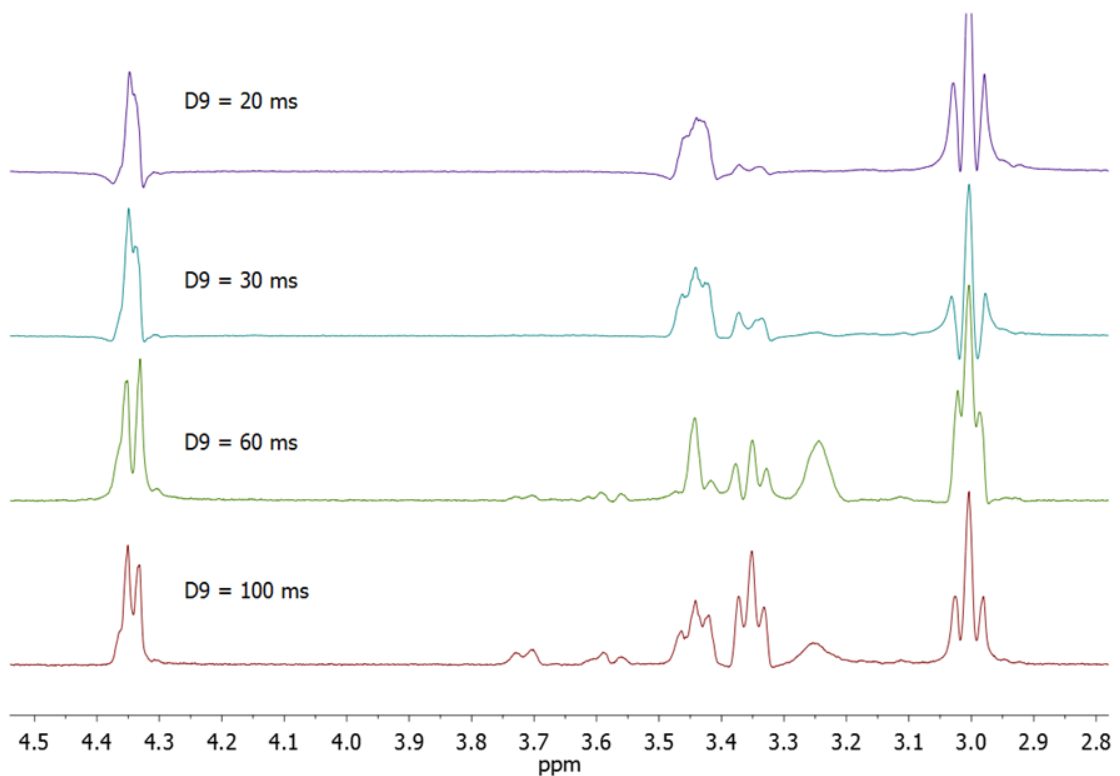


Abb. A.6: 1D- ^1H , ^1H -Total correlation-Spektren (TOCSY, Anregungsfrequenz bei 3,00 ppm, H-2 der β -reduzierenden Endgruppe) der Wachsmaisstärke **ST10** mit verschiedenen Mischzeiten (D9), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

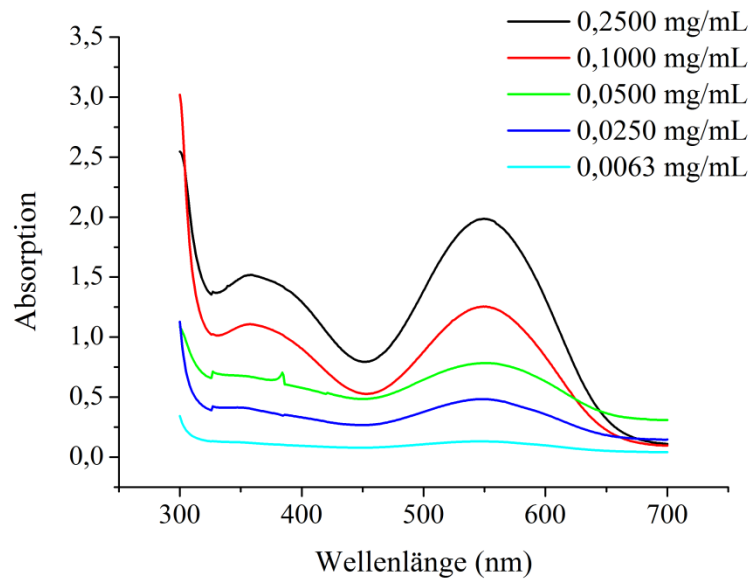


Abb. A.7: UV/Vis-Spektren von Glucose verschiedener Konzentration in 1 N NaOH umgesetzt mit 4-Amino-3-hydrazino-5-mercapto-1,2,4-triazol (Purpald[®]) als Kalibrationsreihe für die Bestimmung des Anteils reduzierender Glucopyranosyleinheiten in Stärke.

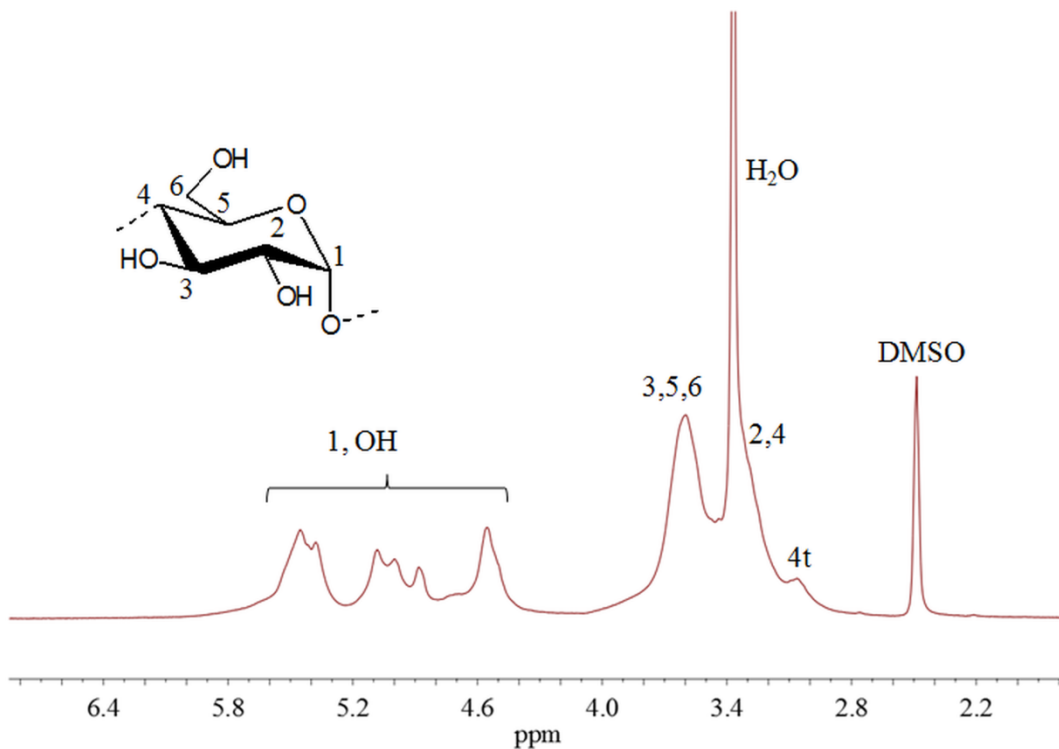


Abb. A.8: ¹H-NMR-Spektrum der reduzierten Stärke **RS09** in DMSO-*d*₆ (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

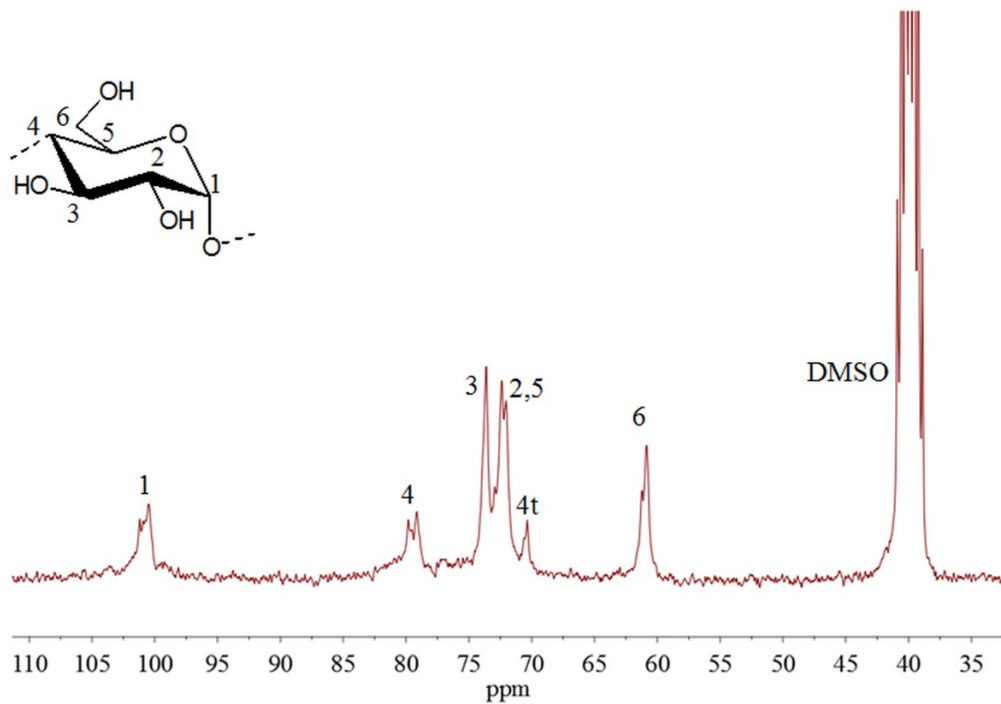


Abb. A.9: ^{13}C -NMR-Spektrum der reduzierten Stärke **RS09** in DMSO-d_6 (4t: C-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

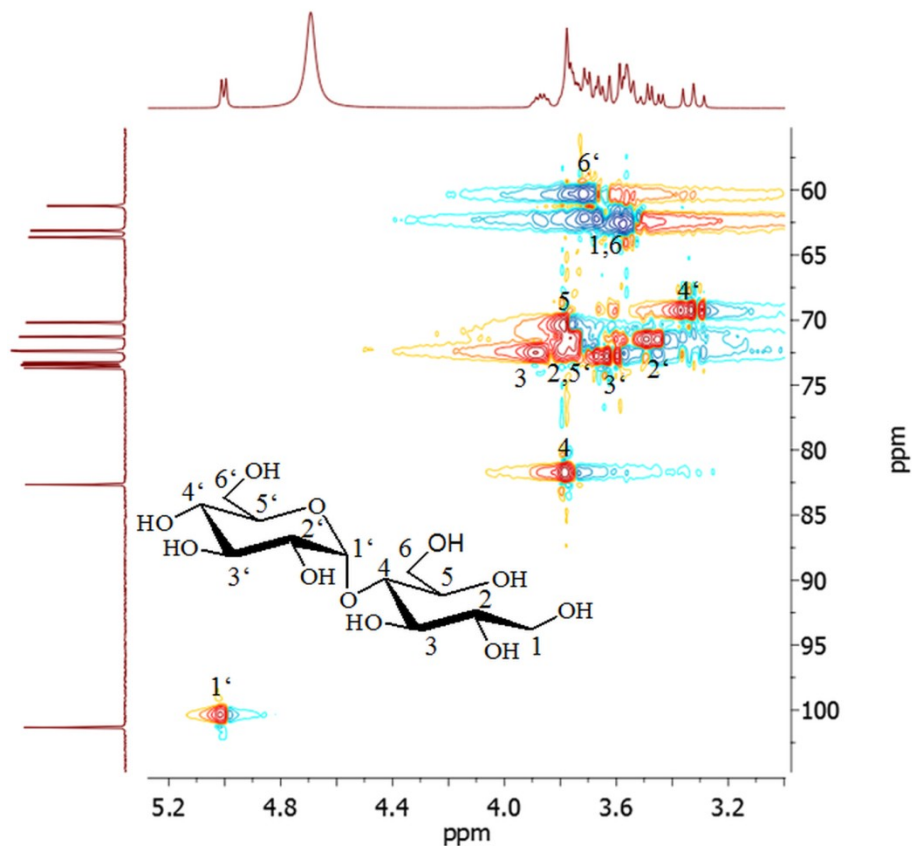


Abb. A.10: $^1\text{H},^{13}\text{C}$ -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) von Maltitol als Modellverbindung für die Endgruppe von reduzierter Stärke, gemessen in D_2O .

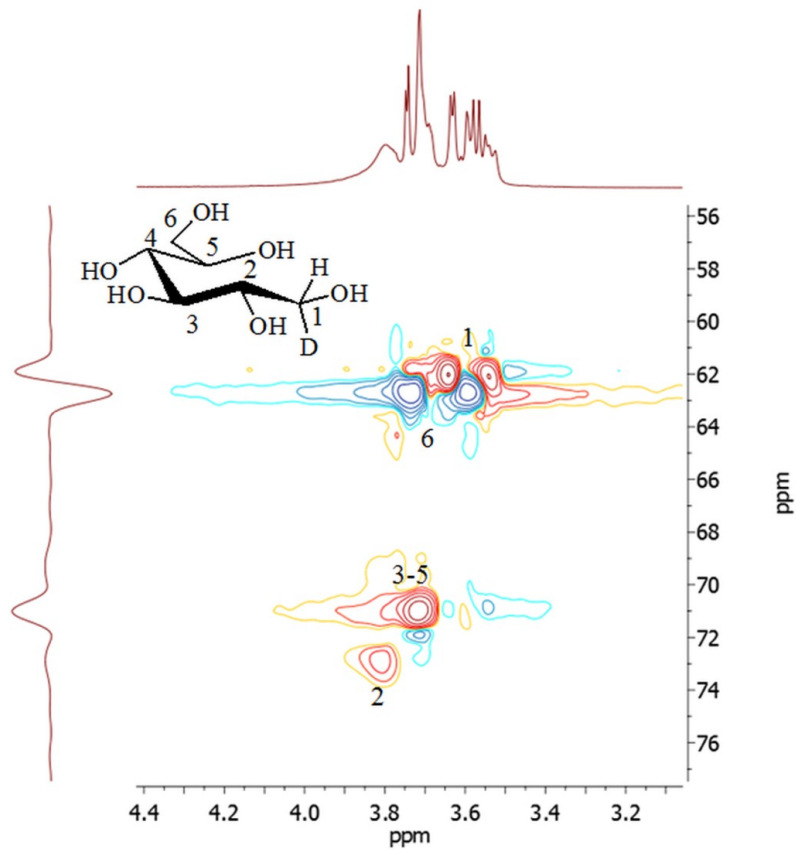


Abb. A.11: ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) von Glucose in $\text{D}_2\text{O}/\text{NaOD}$, versetzt mit Natriumborhydrid- d_4 (NaBD_4) und Salzsäure.

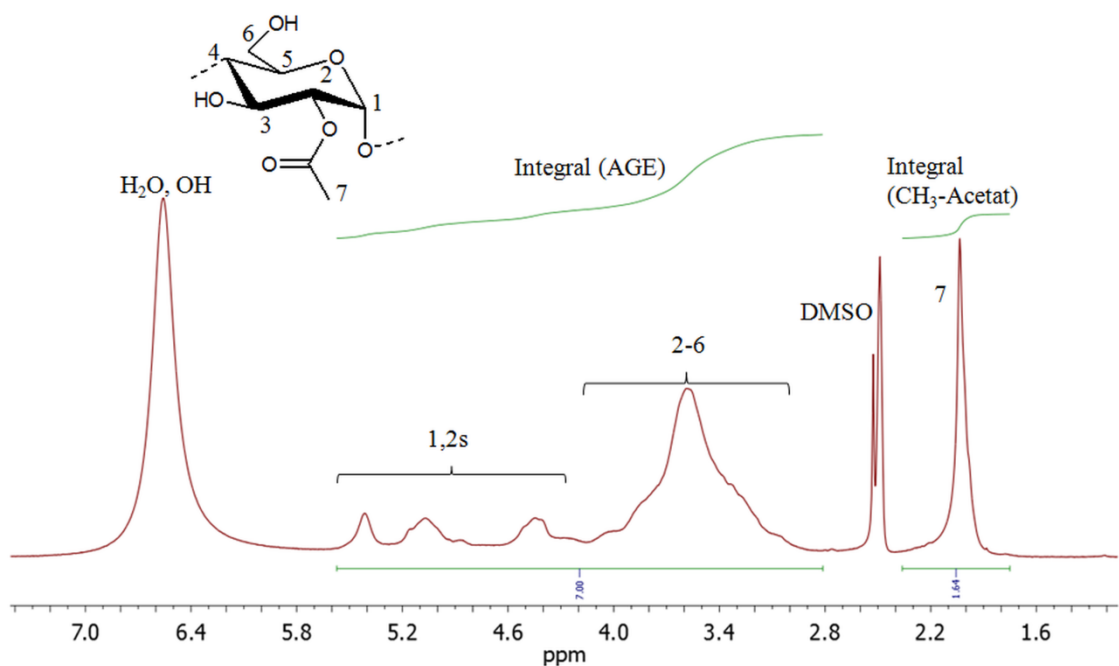


Abb. A.12: ^1H -NMR-Spektrum von Stärkeacetat **SA08** ($\text{DS} = 0,54$), in $\text{DMSO}-d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

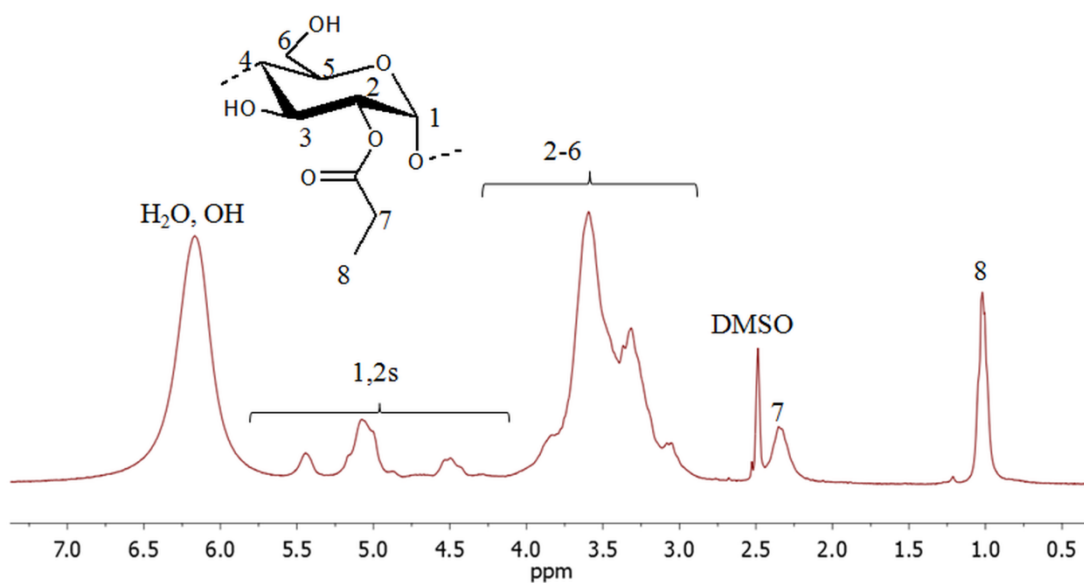


Abb. A.13: ¹H-NMR-Spektrum von Stärkepropionat **SP01** (DS = 0,27), in DMSO-*d*₆ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

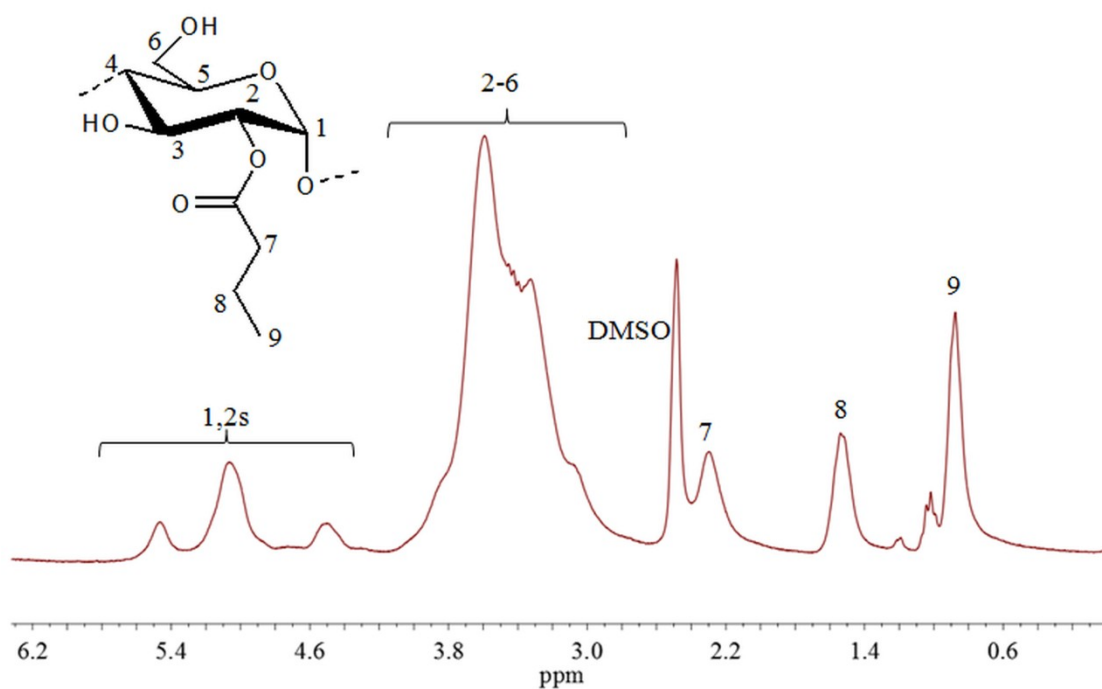


Abb. A.14: ¹H-NMR-Spektrum von Stärkebutyrat **SB01** (DS = 0,31), in DMSO-*d*₆ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

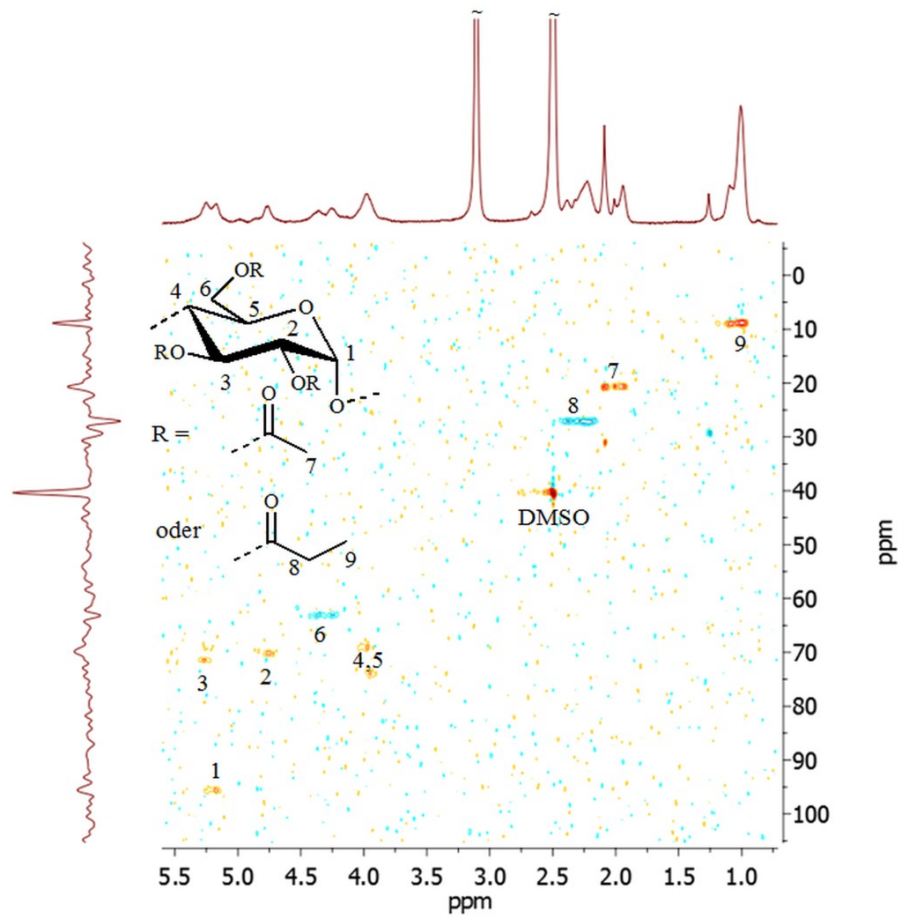


Abb. A.15: ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) des perpropionylierten Stärkeacetats SA20 ($\text{DS}_{\text{Acetat}} = 1,06$; $\text{DS}_{\text{Propionat}} = 1,94$), in $\text{DMSO}-d_6$.

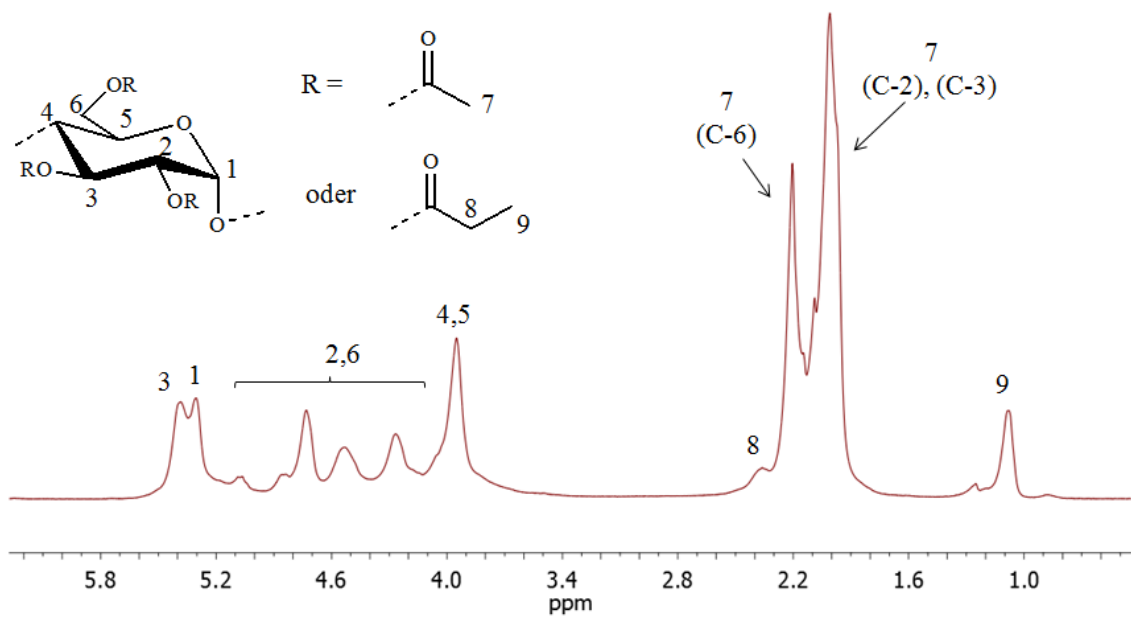


Abb. A.16: ^1H -NMR-Spektrum des peracetylierten Stärkepropionats SP01 ($\text{DS}_{\text{Propionat}} = 0,27$; $\text{DS}_{\text{Acetat}} = 2,73$) in CDCl_3 .

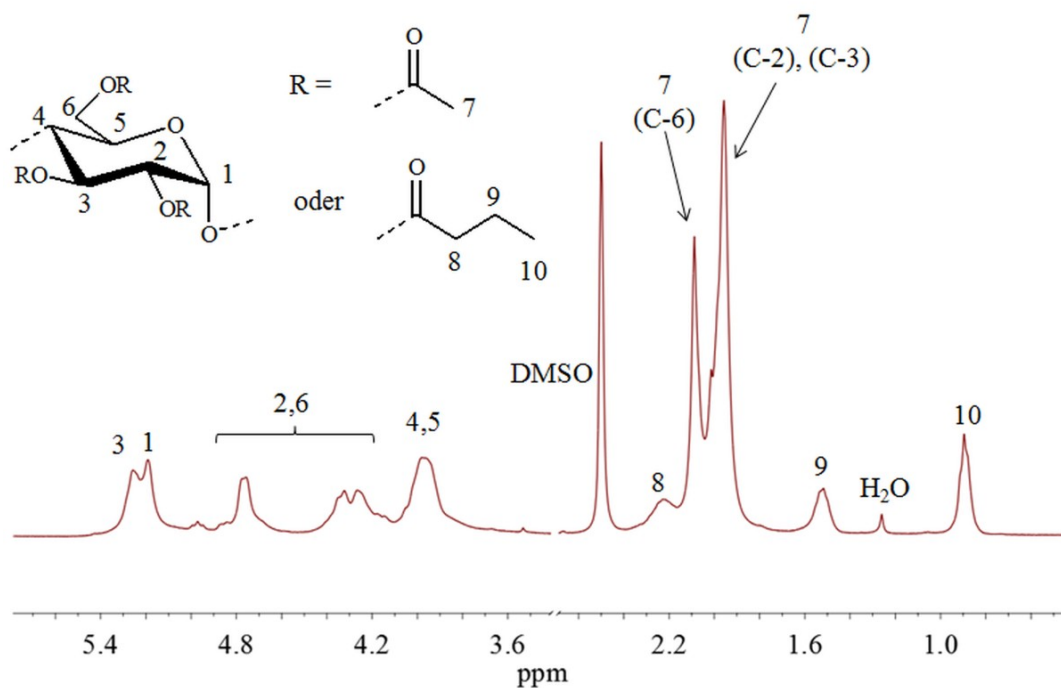


Abb. A.17: ^1H -NMR-Spektrum des peracetylierten Stärkebutyrats **SB01** ($\text{DS}_{\text{Butyrat}} = 0,31$; $\text{DS}_{\text{Acetat}} = 2,69$), gemessen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

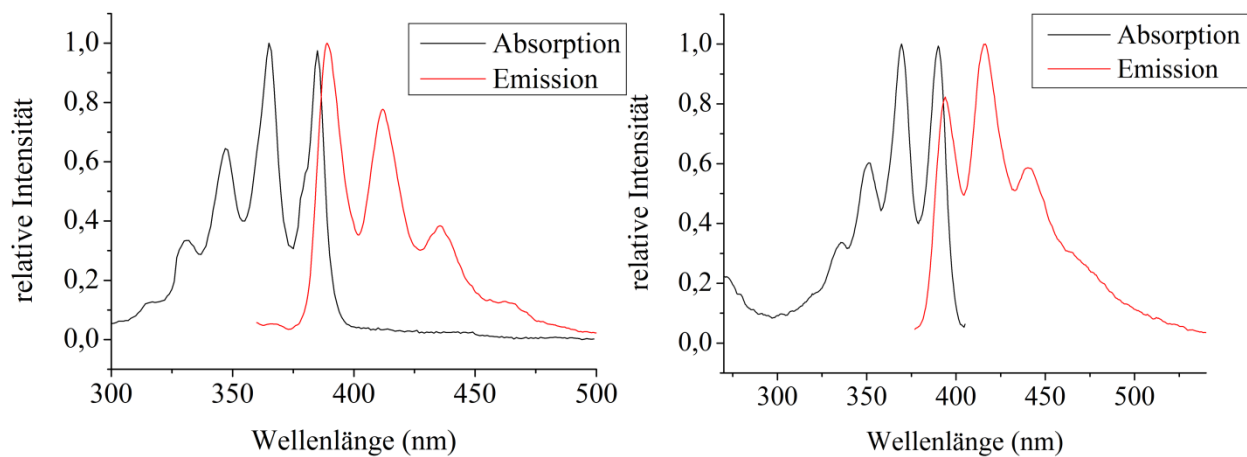


Abb. A.18: Fluoreszenzanregungs- und Fluoreszenzemissionsspektren des *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-*tert*-butyl-carbamats (niedermolekulare Modellverbindung, gemessen in Ethanol, links) und des *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamats **AMMSC03** ($\text{DS}_{\text{Carbamate}} = 0,59$, $\text{DS}_{\text{Phenylcarbonat}} = 0,58$, gemessen in DMF, rechts).

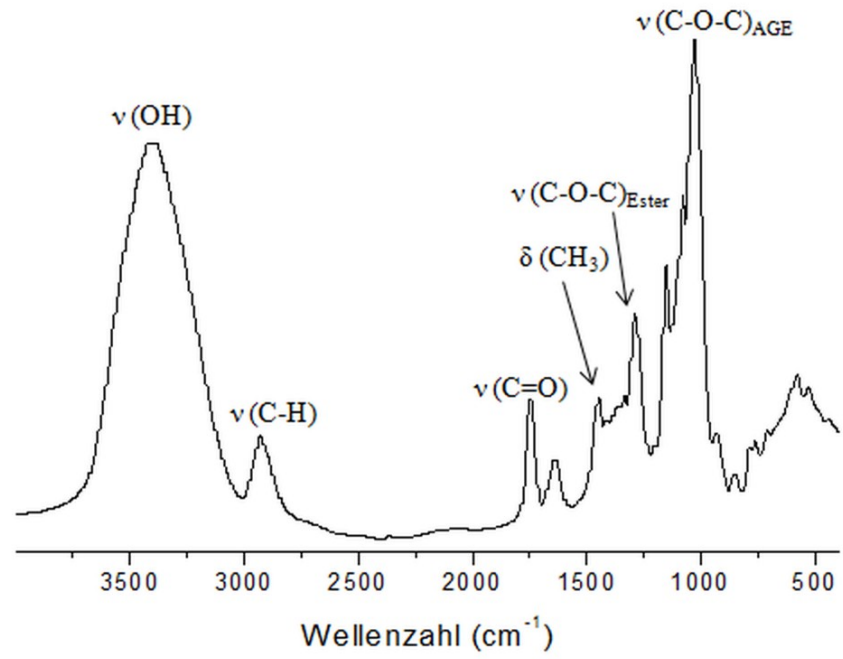


Abb. A.19: FTIR-Spektrum des Stärkemethylcarbonats **SMC01** (DS = 0,21).

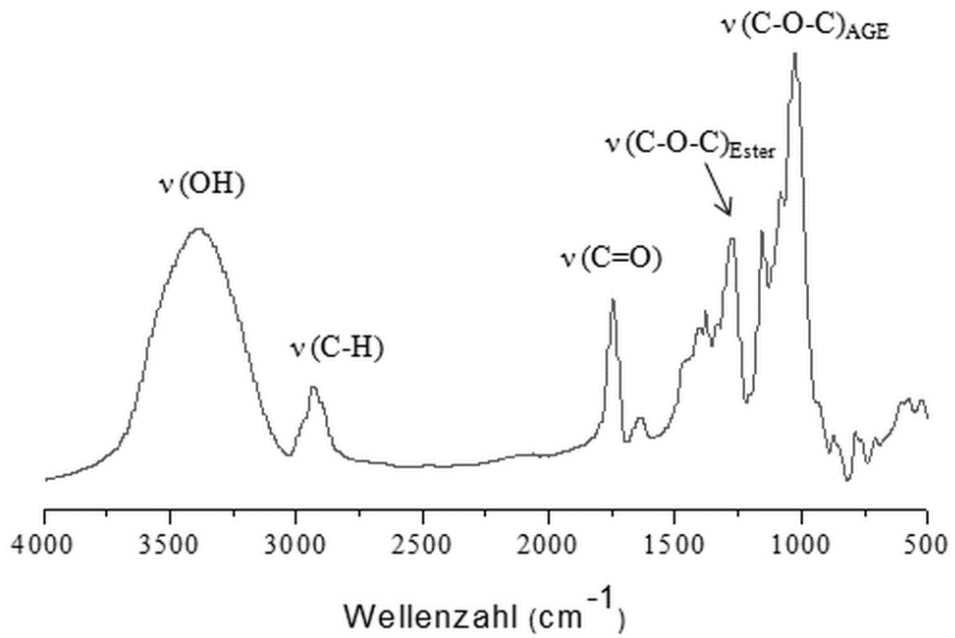


Abb. A.20: FTIR-Spektrum des Stärkeethylcarbonats **SEC10** (DS = 0,28).

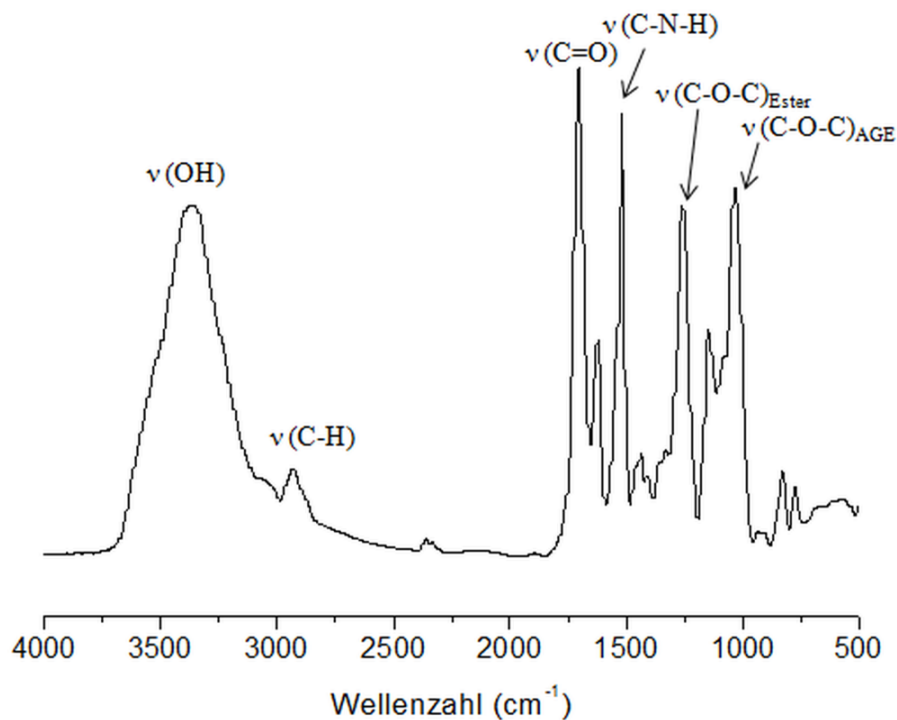


Abb. A.21: FTIR-Spektrum des *p*-Aminobenzylstärkecarbamats **ABSC03** (DS = 1,06).

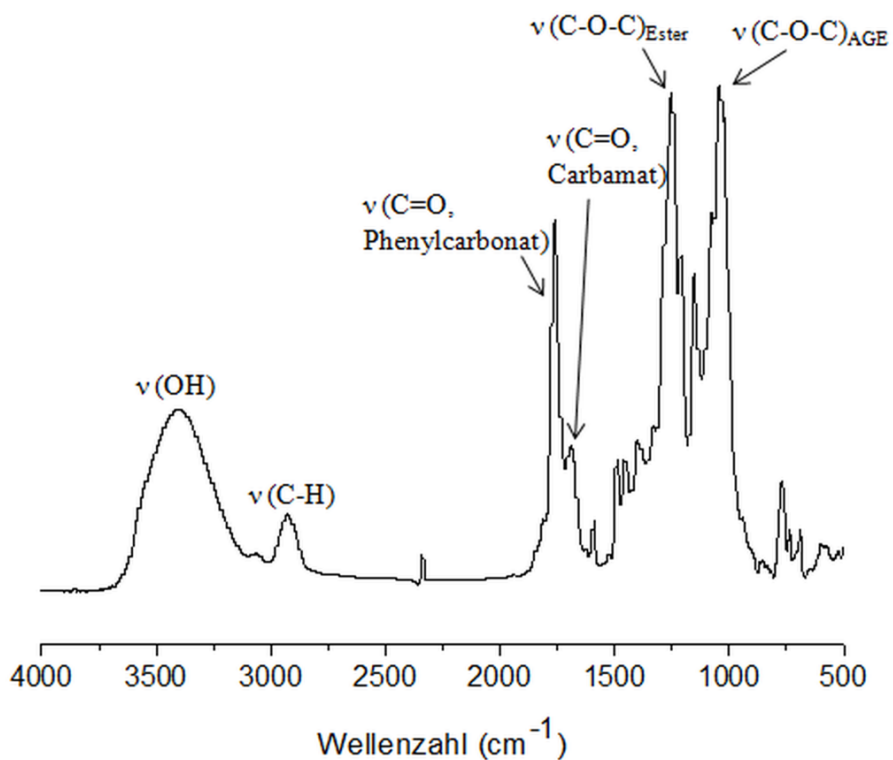


Abb. A.22: FTIR-Spektrum des *N*-(Anthracen-9-ylmethyl)-*N*-methyl-stärkecarbamats **AMMSC02** (DS_{Carbamat} = 0,33, DS_{Phenylcarbonat} = 0,51).

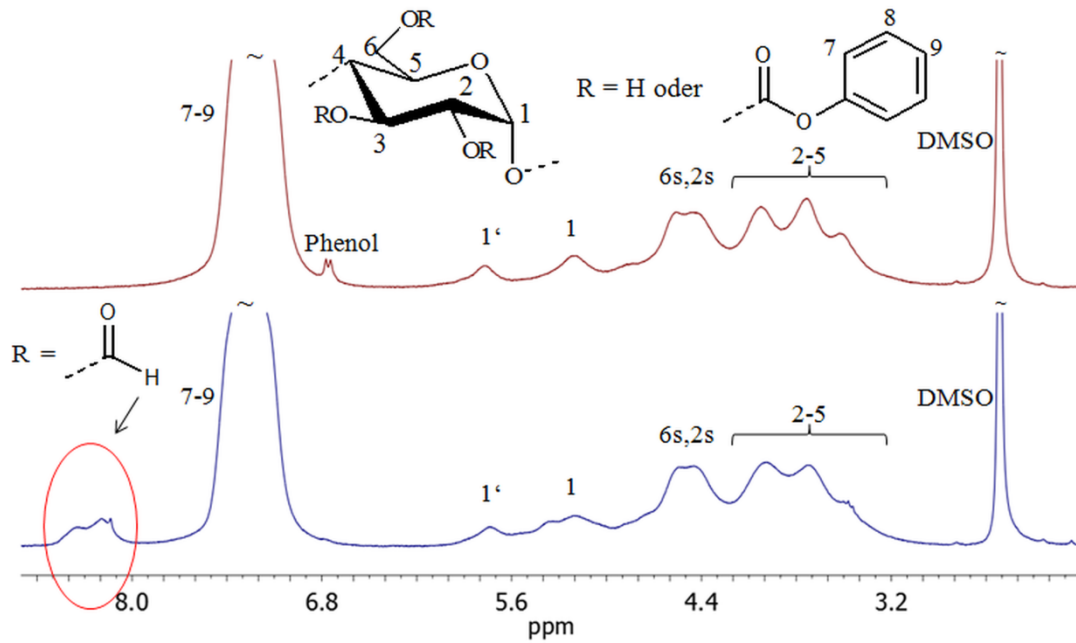


Abb. A.23: ^1H -NMR-Spektren der Stärkphenylcarbonate **SPC03** (DS = 1,48, blau) und **SPC05** (DS = 1,46, braun), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

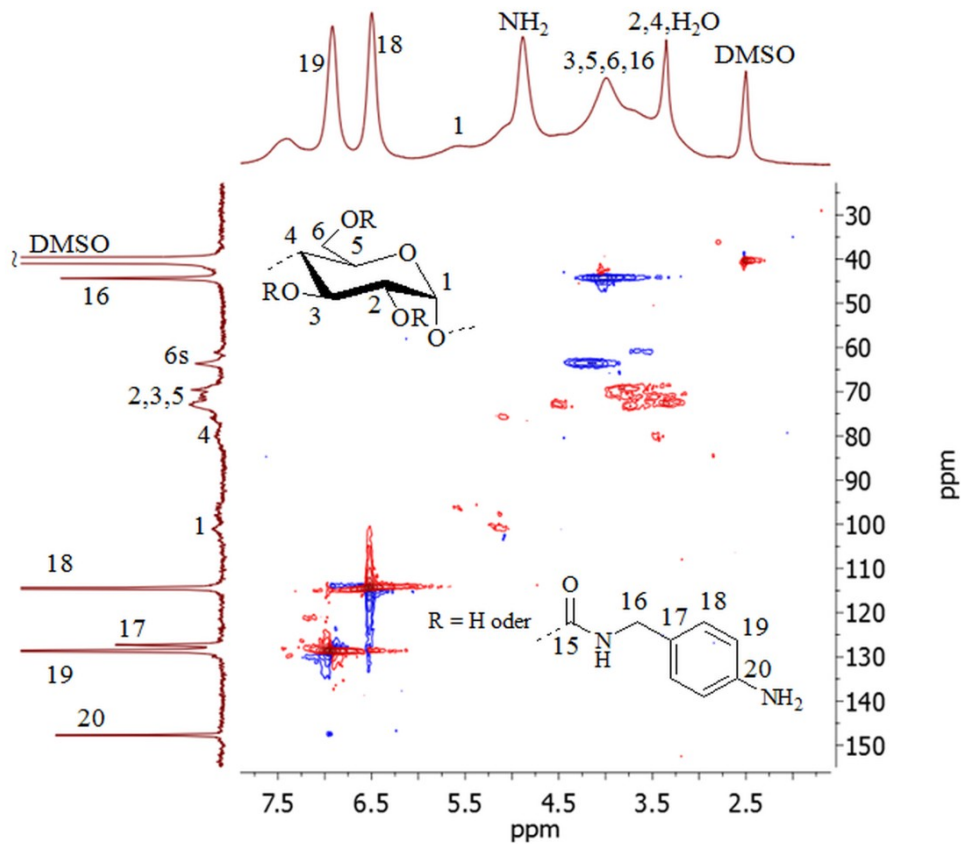


Abb. A.24: ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) des *p*-Aminobenzylstärkecarbamats **ABSC03** (DS = 1,06), in $\text{DMSO-}d_6$.

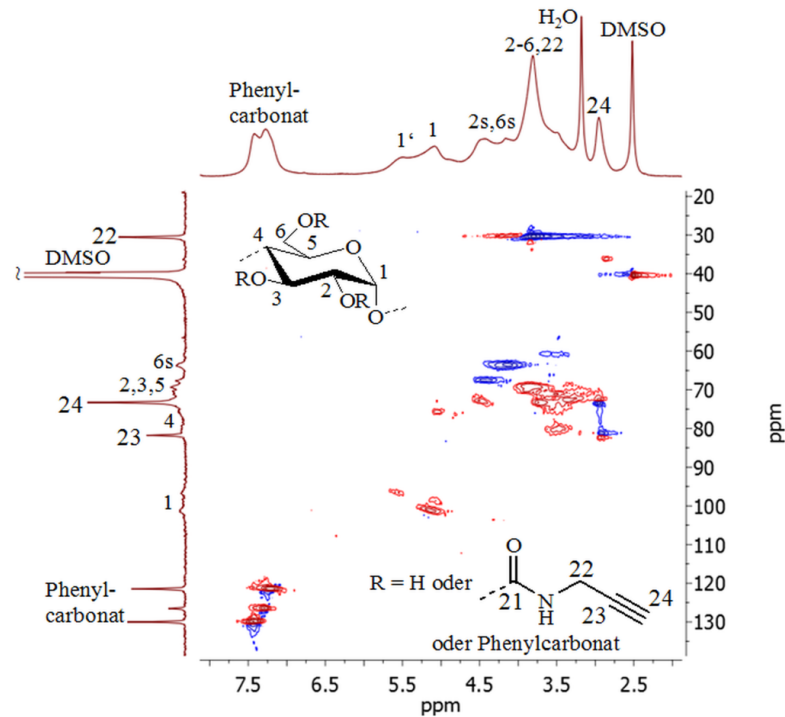


Abb. A.25: ^1H , ^{13}C -Heteronuclear single quantum coherence-distortionless enhancement by polarization transfer-135-Spektrum (HSQC-DEPT 135) des Propargylstärkecarbamats **PSC01** ($\text{DS}_{\text{Carbamats}} = 0,44$, $\text{DS}_{\text{Phenylcarbonat}} = 0,36$), in $\text{DMSO-}d_6$.

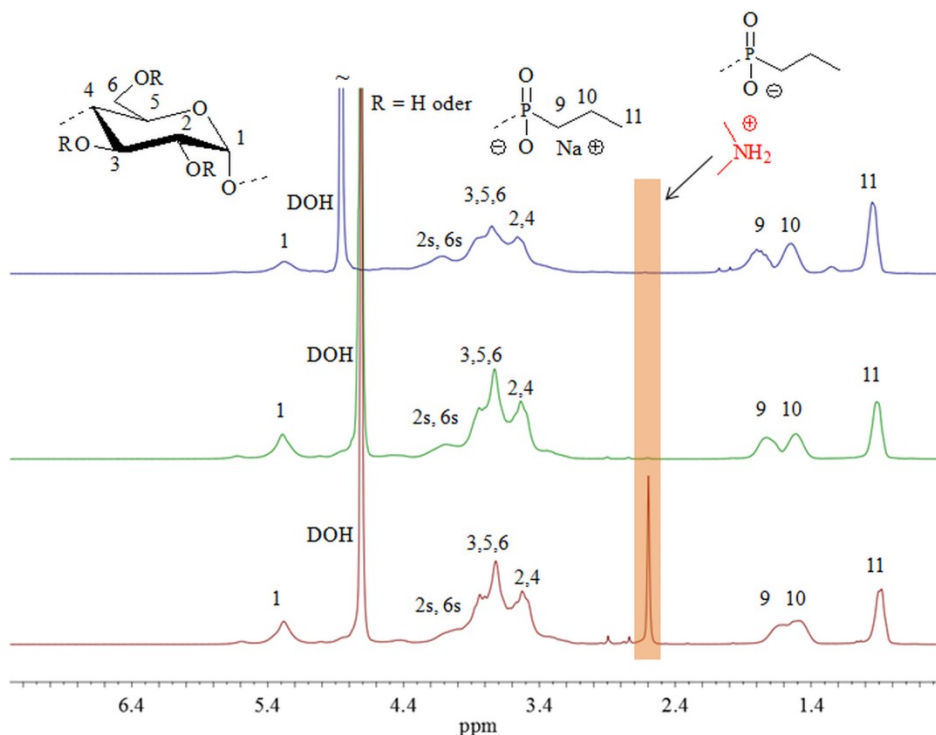


Abb. A.26: ^1H -NMR-Spektren der Stärke-*n*-propylphosphonate **SPP12** ($\text{DS} = 0,39$) vor (braun) und nach Behandlung mit Ionentauscher (grün) und **SPP14** ($\text{DS} = 0,57$, nicht mit Ionentauscher behandelt, blau), aufgenommen in D_2O (4t: H-4 an nicht reduzierenden Endgruppen).

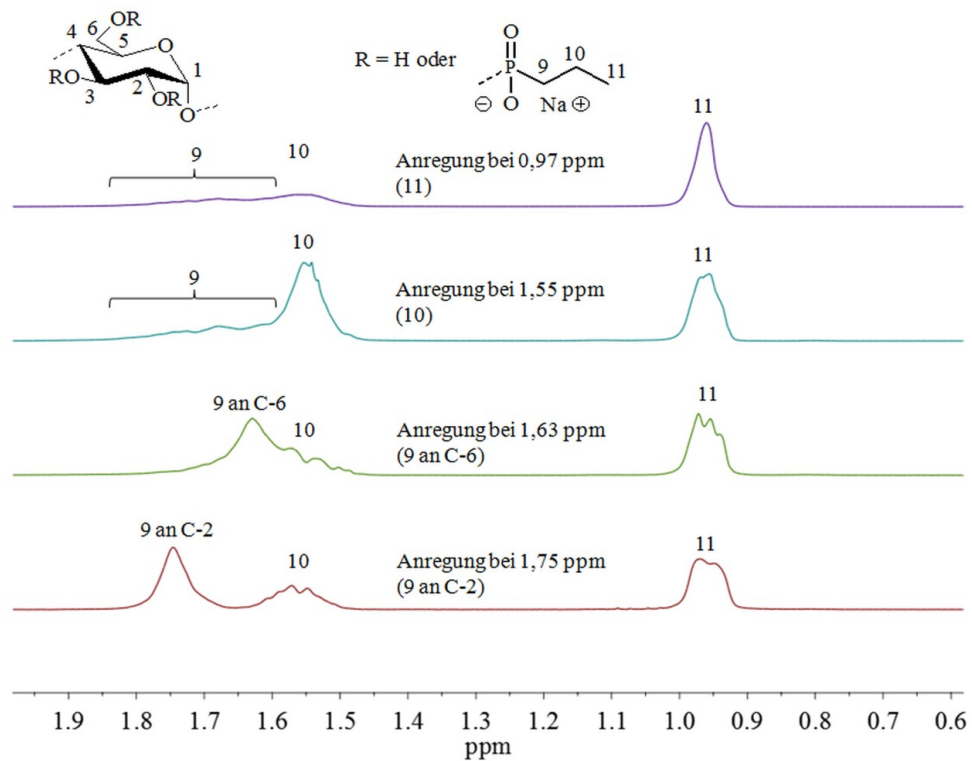


Abb. A.27: 1D- ^1H , ^1H -Total correlation-Spektren (TOCSY) bei unterschiedlichen selektiven Anregungsfrequenzen (im Bereich 0-2 ppm) des Stärke-*n*-propylphosphonats **SPP14** (DS = 0,57), aufgenommen in $\text{DMSO-}d_6$ + 10 Tropfen Trifluoressigsäure.

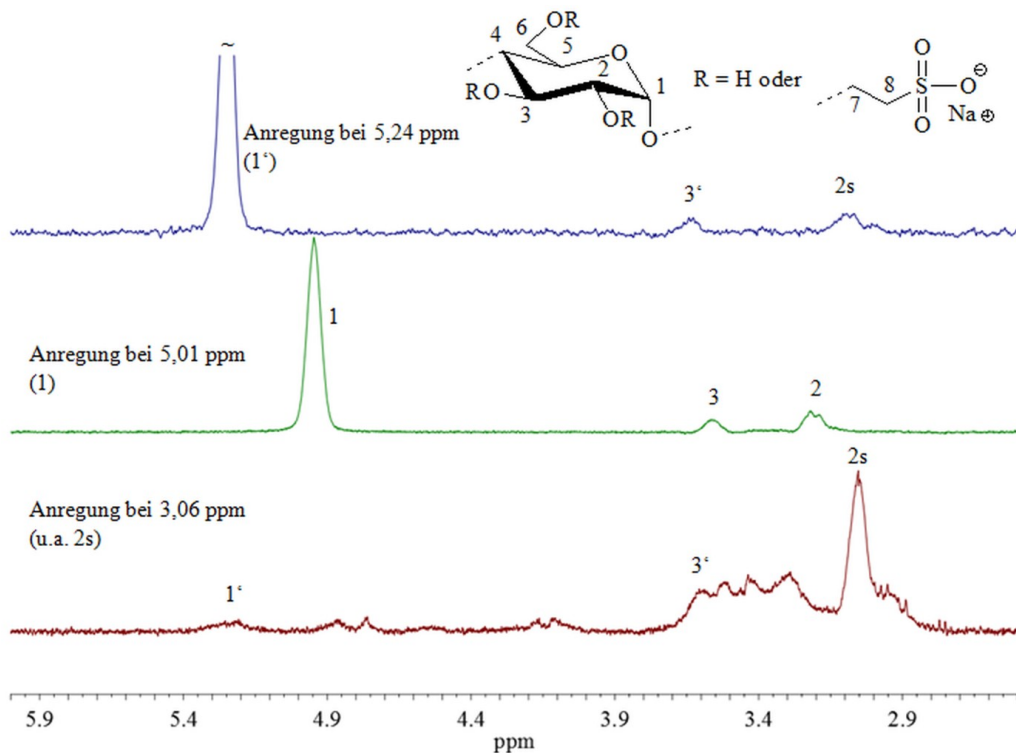


Abb. A.28: 1D- ^1H , ^1H -Total correlation-Spektren (TOCSY) bei unterschiedlichen selektiven Anregungsfrequenzen der Sulfoethylstärke **SES10** (DS = 0,77), aufgenommen in D_2O .

Tab. A.1: Molmassen und Molmassenverteilungen von Stärke-*n*-propylphosphonaten gemessen in Wasser/NaNO₃/0,05 % NaN₃ als Eluent (verschiedene NaNO₃-Konzentrationen, Kalibrationsstandard: Pullulan).

Probennr.	0,1 M NaNO ₃			0,5 M NaNO ₃		
	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	Đ	\bar{M}_n (g/mol)	\bar{M}_w (g/mol)	Đ
SPP01	4.770	10.505	2,20	3.025	6.953	2,30
SPP03	13.319	23.337	1,75	7.500	15.154	2,02
SPP04	28.847	41.099	1,42	18.053	29.098	1,61
SPP05	26.264	44.346	1,69	17.811	31.735	1,78
SPP07	25.826	41.885	1,62	17.278	30.979	1,79
SPP08	18.406	26.225	1,42	11.844	18.169	1,53

\bar{M}_n : zahlenmittlere Molmasse, \bar{M}_w : gewichtsmittlere Molmasse, Đ: Dispersitätsindex

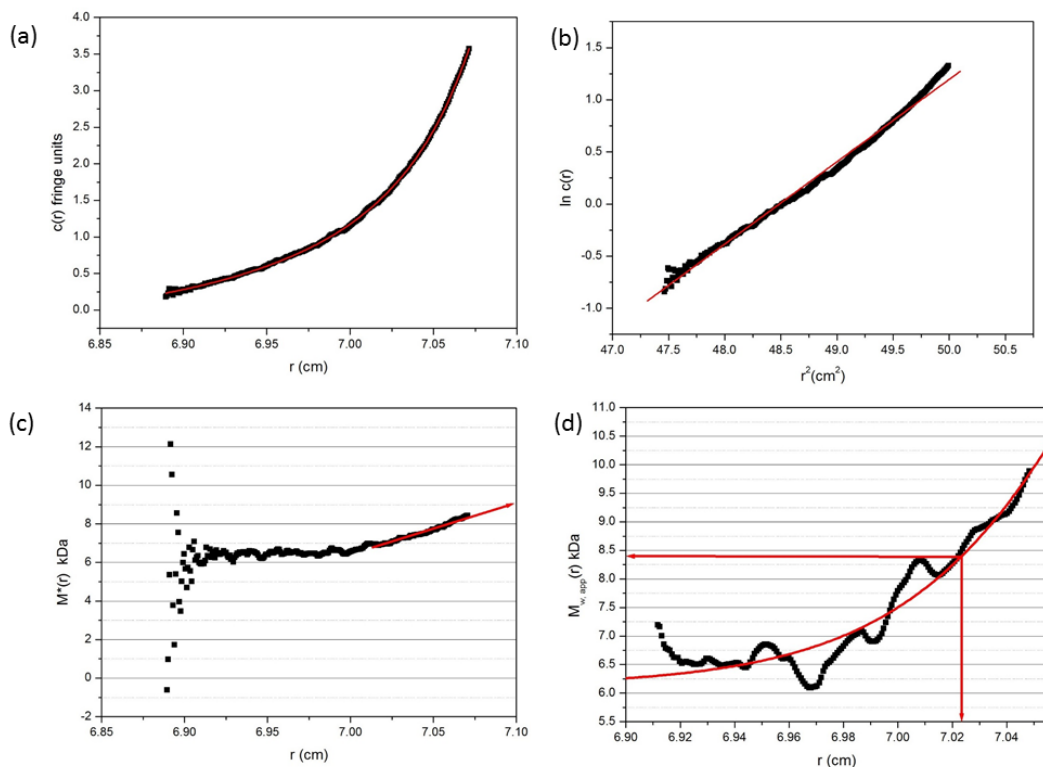


Abb. A.29: Sedimentationsgleichgewichtsprofile von Tapiokastärke **ST07** ermittelt über die SEDFIT-MSTAR-Software bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml: (a) Konzentration $c(r)$ („fringe units“) in Abhängigkeit der radialen Position r vom Rotationszentrum, (b) $\ln c(r)$ in Abhängigkeit von der radialen Position zum Quadrat r^2 , (c) Funktion einer operativen mittleren Molmasse (M^*) in Abhängigkeit der radialen Position r , ermittelt aus Graph (a), (d) Gewichtsmittlere apparente Molmasse $M_{w,app}(r)$ als Funktion von r in der Zelle, ermittelt aus Graph (b).

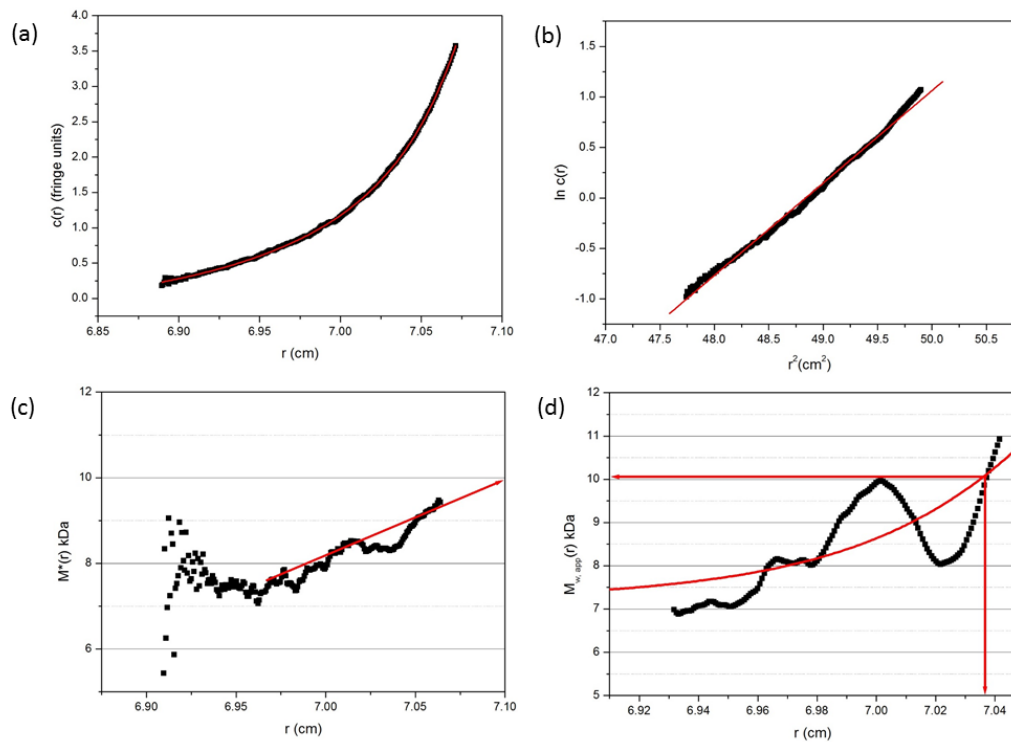


Abb. A.30: Sedimentationsgleichgewichtsprofile von reduzierter Stärke **RS09** ermittelt über die SEDFIT-MSTAR-Software bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml, Beschriftung von (a)-(d) gemäß Abb. A.29.

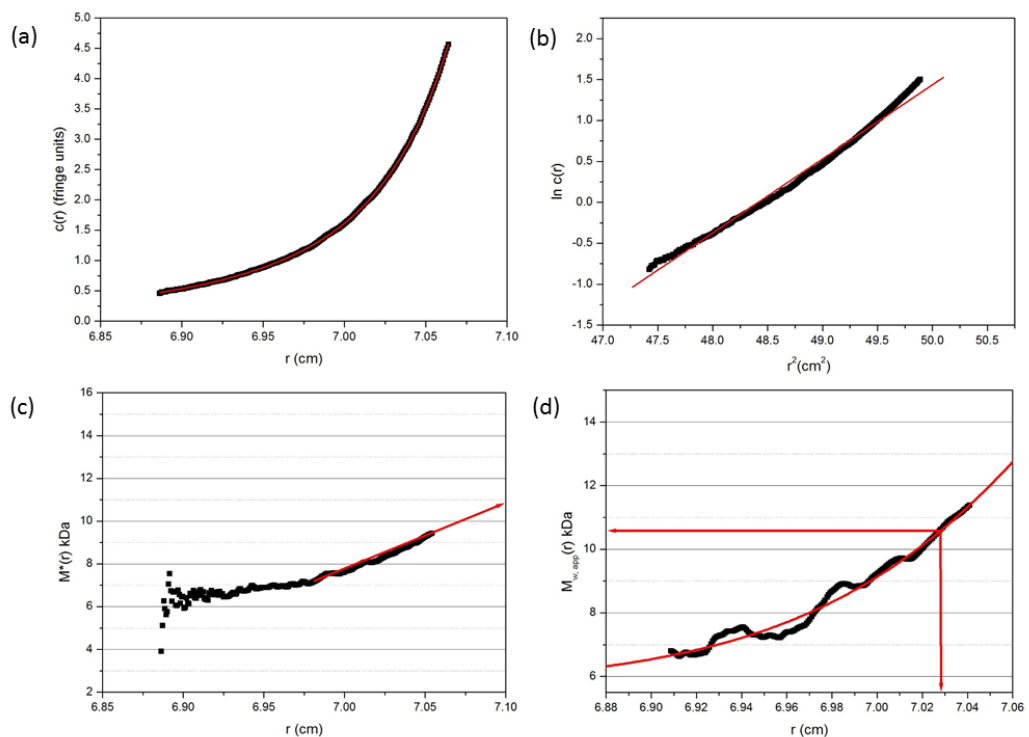


Abb. A.31: Sedimentationsgleichgewichtsprofile von Stärke-*n*-propylphosphonat **SPP13** ermittelt über die SEDFIT-MSTAR-Software bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml, Beschriftung von (a)-(d) gemäß Abb. A.29.

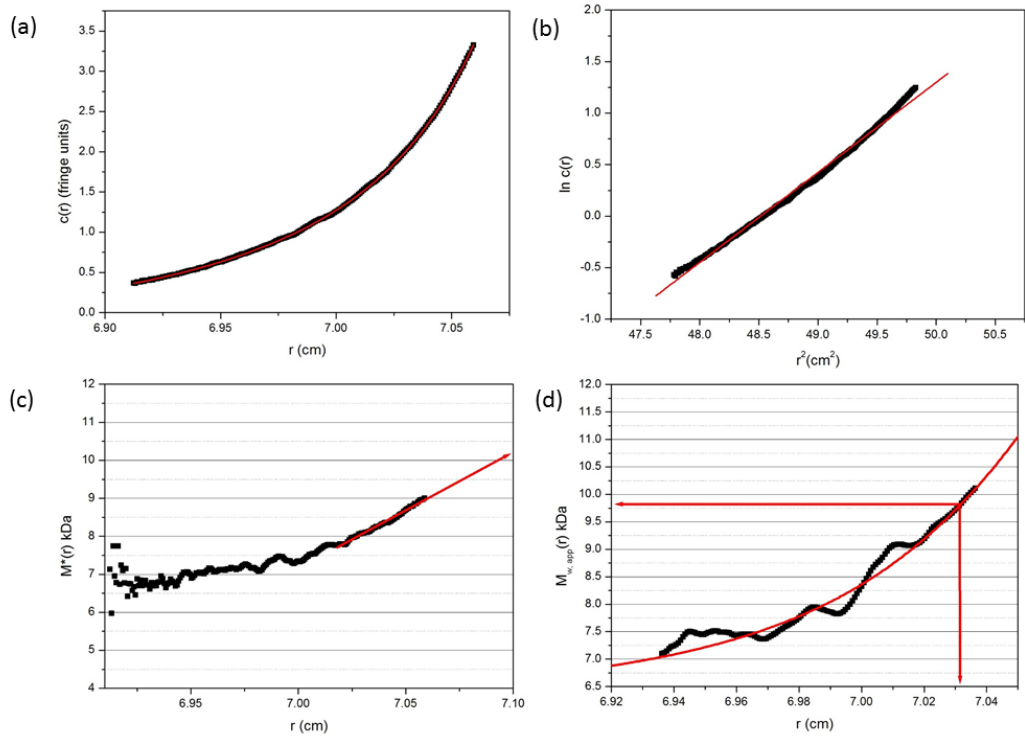


Abb. A.32: Sedimentationsgleichgewichtsprofile von Sulfoethylstärke **SES08** ermittelt über die SEDFIT-MSTAR-Software bei einer Konzentration von 0,5 mg/ml, Beschriftung von (a)-(d) gemäß Abb. A.29.

Danksagung

Hiermit möchte ich mich bei allen bedanken, die mich bei der Anfertigung der vorliegenden Dissertation unterstützt haben.

Allen voran danke ich meinem Betreuer Prof. Dr. Thomas Heinze für die Möglichkeit, meine Doktorarbeit in seiner Arbeitsgruppe anfertigen zu können sowie für die Schaffung der Rahmenbedingungen, die fachlichen Diskussionen, die klaren Aufgabenstellungen und die umfassende Betreuung im Allgemeinen.

Bei PD Dr. Dieter Weiß bedanke ich mich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Weiterhin möchte ich allen Mitarbeitern der AG Heinze für die angenehme Arbeitsatmosphäre und die fachliche Unterstützung bedanken. Dabei danke ich vor allem Dr. Andreas Koschella, Dr. Thomas Elschner, Dr. Kristin Ganske, Dr. Velina Sarbova, Dr. Martin Gericke, Dr. Michael Schöbitz, Sascha Blohm und Agnes Sitterli für die vielen Anregungen, die tatkräftige Unterstützung und die zahlreichen Hinweise während der Anfertigung der schriftlichen Arbeit. Josiane Bartz, Annett Pfeifer, Peggy Laudeley und Antje Tied gebührt besonderer Dank für ihre Mitwirkung bei den experimentellen Arbeiten.

Außerdem bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie, insbesondere Dr. Wolfgang Günther, Dr. Peter Bellstedt und Gabriele Sentis für die Aufnahme ein- und mehrdimensionaler NMR-Spektren, die Ermöglichung langer Messzeiten und hoher Scanzahlen sowie die vielen Diskussionen und Hilfen bei der Spektrenauswertung. Des Weiteren möchte ich mich bei Dr. Grit Festag und Kristin Schreyer für die Durchführung von GPC-Messungen sowie bei Sandra Köhn und Beate Lentvogt für die Anfertigung von Elementaranalysen bedanken.

Darüber hinaus danke ich Dr. Robert Berlich, Dr. Lisa Finkler, Dr. Jens Burkhardt, Dr. Thomas Schweitzer und Dr. Marcus Breuninger von Fresenius Medical Care Deutschland GmbH für die Finanzierung meiner Promotionszeit, die konstruktive Zusammenarbeit während des Kooperationsprojektes und die Durchführung der Ultrafiltrationsexperimente.

Den Mitarbeitern des Thüringischen Instituts für Textil- und Kunststoff-Forschung e.V. danke ich für die ICP-OES-Messungen zur Bestimmung des Phosphorgehaltes der Stärkephosphonate.

Prof. Stephen Harding und seiner Arbeitsgruppe von der NCMH in Nottingham (Miroslaw Kasprzak, Guy Channell, Gary Adams) gilt mein Dank für die Durchführung und Auswertung der analytischen Ultrazentrifugationsexperimente.

Des Weiteren möchte ich noch meiner Familie für die finanzielle Unterstützung während des Chemiestudiums sowie meinen Freunden und Tinka danken, ohne deren privaten Rückhalt die Anfertigung der Doktorarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Liste der wissenschaftlichen Veröffentlichungen

Publikationen

Annett Pfeifer, Robert Hampe, Thomas Heinze: "Synthesis and characterization of novel water-soluble and bactericidal cationic starch esters", *Starch/Stärke*, **2017**, 69, 1700029.

Robert Hampe, Thomas Heinze: "Synthesis and structure characterization of soluble starch ethyl carbonates", *Starch/Stärke*, **2016**, 68, 505-513.

Robert Hampe, Thomas Heinze: "Studies about the solvent-dependent substitution pattern of starch acetates", *Macromolecular Materials and Engineering*, **2014**, 229, 1188-1196.

Patente

Thomas Heinze, Robert Hampe, Robert Berlich, Lisa Finkler, Jens Lothar Burkhart: DE102015014699 A1/ WO2017/080675 A1, „Dialysis solution having at least one osmotic agent“, angemeldet 13.11.**2015**, veröffentlicht 18.05.**2017**.

Robert Berlich, Thomas Schweitzer, Lisa Finkler, Thomas Heinze, Robert Hampe: DE102015007626 A1/ US2016/0367574 A1, „Dialysis solution, use of a dialysis solution and chemical compound“, angemeldet 07.06.**2016**, veröffentlicht 22.12.**2016**.

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit versichere ich, die vorliegende Arbeit selbst und unter ausschließlicher Verwendung der angegebenen Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen erstellt zu haben.

Jena, den 20.10.2018

Robert Hampe