

# **Struktur-Dynamik Beziehungen in amorphen festen Lösungen**

Dissertation

zur Erlangung des Grades  
“Doktor der Naturwissenschaften“

am Fachbereich Chemie und Pharmazie  
der Johannes Gutenberg-Universität  
in Mainz  
vorgelegt von

Christoph Deller  
geboren in Hanau am Main

Mainz, 2007



Die vorliegende Arbeit wurde unter der Betreuung von Prof. Dr. H. W. Spiess in der Zeit von Oktober 2004 bis Juli 2007 am Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz angefertigt.

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2007

# Inhaltsverzeichnis

<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
<b>1 Analyse struktureller Parameter in amorphen festen Lösungen</b>	<b>9</b>
1.1 Feste Lösungen . . . . .	9
1.1.1 Strukturanalyse in festen Lösungen: Stand der Forschung . .	10
1.1.2 Feste Lösungen auf der Basis von Polymeren . . . . .	14
1.1.3 Motivation und Zielsetzung . . . . .	15
1.2 Der Strukturbegriff in amorphen Systemen . . . . .	16
1.2.1 Strukturbegriff I: Kleine Moleküle vs. Polymere . . . . .	16
1.2.2 Wechselwirkungen in amorphen festen Lösungen . . . . .	18
1.2.3 Strukturbegriff II: Polymere vs. amorphe feste Lösungen . . .	19
1.2.4 Struktur und Dynamik . . . . .	21
<b>2 Festkörper-NMR an amorphen festen Lösungen</b>	<b>23</b>
2.1 Grundprinzipien der NMR-Spektroskopie . . . . .	24
2.2 Analyse von $^1\text{H}$ -Festkörper NMR-Spektren . . . . .	26
2.2.1 Strukturelle Parameter I: $^1\text{H}$ -Chemische Verschiebungen . . .	26
2.2.2 Strukturelle Parameter II: $^1\text{H}$ -Linienbreiten . . . . .	28
2.2.3 Dynamische Parameter I: $^1\text{H}$ -Chemische Verschiebungen . . .	31
2.2.4 Dynamische Parameter II: $^1\text{H}$ -Linienbreiten . . . . .	32
2.2.5 Relaxationseffekte und $^1\text{H}$ -Linienbreiten . . . . .	33
2.2.6 $^2\text{H}$ -MAS-NMR zur Analyse lokaler dynamischer Phänomene .	34
2.3 Dipolare Kopplungen und Auflösung in $^1\text{H}$ -Festkörper NMR-Spektren	35
2.3.1 Magic Angle Spinning (MAS) . . . . .	37
2.3.2 Linienbreite und homonukleare dipolare Kopplungen . . . . .	39
<b>3 <math>^2\text{H}</math>-MAS-NMR zur Analyse lokaler Dynamiken</b>	<b>45</b>
3.1 Statische $^2\text{H}$ -NMR-Spektren . . . . .	45
3.1.1 Theoretische Grundlagen . . . . .	45
3.1.2 Experimentelle Grundlagen . . . . .	47
3.2 $^2\text{H}$ -NMR-Spektren unter MAS . . . . .	50
3.2.1 Theoretische Grundlagen . . . . .	50

3.2.2	Rotorsynchronisierte und nicht-rotorsynchronisierte Aufnahmen	52
3.3	Linienverbreiterung durch Molekulardynamik	54
3.3.1	Theoretische Grundlagen	54
3.3.2	Bewegungsverbreiterung von $^2\text{H}$ -Resonanzlinien	57
3.4	Aufbau der Studie	60
3.5	Sprungprozesse in DMS und HMT	62
3.5.1	Bewegungsprozesse und Temperaturbereiche	62
3.5.2	RS- und NRS-Spektren von DMS	64
3.5.3	RS- und NRS-Spektren von HMT	68
3.6	Sprungprozesse in L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat- $\text{d}_4$	71
3.6.1	Positionsselektive Deuterierung	72
3.6.2	Auswertung der RS-Spektren	74
3.7	Zusammenfassung und Ausblick	75
<b>4</b>	<b>System I: PMMA - synthetisches Pyrethroid</b>	<b>77</b>
4.1	Unspezifische und spezifische Wechselwirkungen	77
4.2	„Strukturanalyse“ in amorphen Systemen	79
4.3	Ortsspezifische Bestimmung dipolarer Kopplungen	82
4.3.1	Homonukleare Kopplungen	83
4.3.2	Heteronukleare Kopplungen	88
4.4	Strukturanalyse in PMMA+SP	93
4.4.1	Die Grenzen des BaBa-Experiments	93
4.4.2	Komponentenselektive Deuterierung	94
4.5	BaBa: Polymer-Wirkstoff-Kontakte in $^1\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP	97
4.5.1	Semiquantitative Bestimmung intermolekularer Abstände	97
4.5.2	Qualitative Bestimmung intermolekularer Abstände	101
4.6	$^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsexperimente in $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP	104
4.7	BaBa: Wirkstoff-Wirkstoff Kontakte in $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP	109
4.8	Zusammenfassung	112
<b>5</b>	<b>System II: HEMA/AS-Conazolwirkstoff</b>	<b>115</b>
5.1	Spezifische Wechselwirkungen: Wasserstoffbrücken	115
5.2	Quantenchemische Rechnungen	118
5.3	Chemischen Gleichgewichte	128
5.3.1	Theoretische Grundlagen	128
5.3.2	NMR-spektroskopischer Nachweis in amorphen Systemen	130
5.4	$^2\text{H}$ -MAS-NMR zur Analyse lokaler Dynamik	137
5.4.1	HEMA/AS- $\text{d}_2$	138
5.4.2	HEMA/AS- $\text{d}_2$ +Conazolwirkstoff	142

---

5.5	Analyse struktureller Parameter . . . . .	145
5.5.1	Nachweis der Wirkstoffeinbindung über Wasserstoffbrücken . . . . .	146
5.5.2	Konkurrenzprozesse im Wasserstoffbrückennetzwerk . . . . .	150
5.5.3	Quantifizierung der Konkurrenzprozesse . . . . .	153
5.5.4	Einfluss der Hydroxyethylseitenketten . . . . .	156
5.5.5	Stöchiometrische Einflüsse . . . . .	158
5.6	Zusammenfassung . . . . .	163
<b>6</b>	<b>System III: AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff</b>	<b>165</b>
6.1	Stabilität fester Lösungen . . . . .	165
6.2	Aufbau der Studie . . . . .	168
6.3	Nachweis von Wasserstoffbrücken . . . . .	170
6.4	Einfluss der PEG-Kette . . . . .	174
6.4.1	Einfluss auf das Wasserstoffbrückennetzwerk . . . . .	174
6.4.2	Einfluss auf die Wirkstoffmobilität . . . . .	178
6.5	Spektroskopische Beschreibung der Destabilisierungsprozesse . . . . .	181
6.5.1	$^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie . . . . .	181
6.5.2	$^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie . . . . .	184
6.6	Autodestabilisierung . . . . .	186
6.6.1	Einfluss der Lagerdauer . . . . .	186
6.6.2	Einfluss der Wirkstoffkonzentration . . . . .	188
6.7	Destabilisierung durch Wasser . . . . .	189
6.7.1	Einfluss der Wirkstoffmobilität . . . . .	189
6.7.2	Einfluss von Wirkstoff- und Wassergehalt . . . . .	195
6.8	Schematische Darstellung der Destabilisierung . . . . .	200
6.9	Zusammenfassung . . . . .	204
	<b>Zusammenfassung</b>	<b>207</b>
<b>A</b>	<b>NMR-Theorie</b>	<b>211</b>
A.1	Quantenmechanische Beschreibung eines Spin-Systems . . . . .	212
A.2	NMR Wechselwirkungen . . . . .	213
A.2.1	ZEEMAN-Wechselwirkung und Säkularnäherung . . . . .	215
A.2.2	Chemische Verschiebung . . . . .	217
A.2.3	Dipolare Kopplungen . . . . .	218
A.2.4	Quadrupolare Kopplungen . . . . .	220
A.2.5	Radiofrequenzpulse . . . . .	221
A.2.6	Phänomenologische Beschreibung von Relaxationsprozessen . . . . .	223
A.3	MAS . . . . .	224

A.3.1	Die Theorie der gemittelten Hamiltonoperatoren . . . . .	224
A.3.2	Hamiltonoperatoren unter MAS . . . . .	226
A.4	Homonukleare Wiedereinkopplungsexperimente . . . . .	229
A.4.1	Aufbau von Mehrquantenexperimenten . . . . .	230
A.4.2	Die Fünf-Puls-Sequenz . . . . .	232
A.4.3	Die Back-to-Back-Sequenz . . . . .	233
<b>B</b>	<b>Experimentelles</b>	<b>235</b>
B.1	Probenpräparation . . . . .	235
B.1.1	Feste Lösungen . . . . .	235
B.1.2	Lagerung und Wasseraufnahme . . . . .	236
B.1.3	Darstellung deuterierter Proben . . . . .	237
B.2	NMR-Experimente . . . . .	239
B.2.1	Das Einpuls-Experiment . . . . .	239
B.2.2	Magnete, Spektrometer und $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren . . . . .	239
B.2.3	Aufnahme von $^{13}\text{C}$ -Spektren . . . . .	242
B.2.4	Aufnahme von $^2\text{H}$ -MAS NMR-Spektren . . . . .	242
B.2.5	Zweidimensionale NMR Experimente . . . . .	244
B.3	Probentemperaturen in NMR-Experimenten . . . . .	247
B.4	Integration zweidimensionaler Spektren . . . . .	248
B.5	Quantenchemische Rechnungen . . . . .	250
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>253</b>
<b>C</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>263</b>
<b>D</b>	<b>Abstract</b>	<b>265</b>

# Einleitung

Die wirkungs- und ortsspezifische Verteilung wasserunlöslicher Wirkstoffe in biologischen Systemen ist in zahlreichen pharmakologischen Anwendungen für einen biologischen oder medizinischen Einsatz der Substanzen von entscheidender Bedeutung. Die Wirkstoffmoleküle werden in einer inerten Matrix dispergiert, wobei die Einbindung der Wirkstoffmoleküle über Wirkstoff-Matrix-Wechselwirkungen gesteuert wird. Die wasserlösliche Matrix transportiert die Substanz zum Wirkungsort, wo durch eine Destabilisierung der Wirkstoff-Matrix-Bindungen ein Auslösen des Wirkstoffs erreicht wird. Wie in zahlreichen Studien gezeigt werden konnte, ist die biologische Aktivität der Wirkstoffmoleküle besonders hoch, wenn diese in der Matrix nicht in einem kristallinen Verbund vorliegen, sondern amorph dispergiert sind. Dabei kommen die Wirkstoff-Matrix-Wechselwirkungen durch nicht-kovalente Bindungen wie bspw. VAN DER WAALS-Kräfte, Wasserstoffbrücken oder ionische Wechselwirkungen zustande. Wasserlösliche Polymere haben sich als Matrixmaterialien erwiesen, die - in vielen Fällen - molekulare Dispersionen des Wirkstoffs ermöglichen und gleichzeitig eine gezielte Steuerung der Wechselwirkungsstärke durch Modifikation von Polymerzusammensetzung und Chemie der Polymerseitengruppen zulassen. Daher liegt der Fokus in dieser Arbeit auf der Untersuchung **fester Lösungen**, in denen wasserunlösliche Wirkstoffmoleküle in eine amorphe Polymermatrix eingebettet sind.

Wie Literaturrecherchen ergeben, ist die Untersuchung fester Lösungen bisher auf wenige Methoden beschränkt, die allesamt auf eine makroskopische und anwendungsorientierte Beschreibung der Systeme ausgerichtet sind. Im Vordergrund stehen vornehmlich Studien zur Lagerstabilität und zur Analyse des Zustands des Wirkstoffs (Nachweis von Wirkstoffkristalliten mithilfe von Streumethoden) sowie zeitabhängige Beschreibungen des Destabilisierungsprozesses (Konzentrationsmessungen des Wirkstoffs nach Suspension der Systeme in wässrigen Lösungen). Die Wechselwirkungen, die Untersuchung struktureller Verhältnisse zwischen Molekülgruppen von Matrix- und Wirkstoffmolekülen auf molekularer Ebene sowie molekulare Grundlagen des Destabilisierungsprozesses sind bislang nur unzureichend beschrieben. Gleichwohl ist die Bedeutung der Kenntnis dieser molekularer Grundlagen hinsichtlich einer kontrollierten Manipulation von Systemstabilität und Destabilisierung unumstritten.



In der Untersuchung amorpher Materialien spielt die kernmagnetische Resonanzspektroskopie (NMR, engl. *Nuclear Magnetic Resonance*) seit mehreren Jahrzehnten eine bedeutende Rolle. Mit ihrer Hilfe können Ordnungsphänomene auf molekularer Ebene - auch unter Abwesenheit periodisch geordneter Strukturen - studiert werden. Dies ermöglicht die Überprüfung von Strukturmodellen, die auf molekularen Ordnungseinheiten jenseits der Dimension kristalliner Einheitszellen beruhen. Dagegen können Streumethoden die strukturellen Verhältnisse in amorphen Systemen nur unzureichend beschreiben. Dies legt eine Analyse molekularer Grundlagen von strukturellem Aufbau und Stabilität amorpher fester Lösungen auf der Basis von NMR-Methoden nahe.

Zur Identifikation struktureller Merkmale in amorphen Phasen bieten sich abstandsabhängige Wechselwirkungen zwischen Kernspins an. In den letzten Jahren wurden zahlreiche NMR-Techniken entwickelt, mit deren Hilfe Spin-Spin-Wechselwirkungen in festen Phasen vermessen werden können. Aus deren Abstandsabhängigkeit der Wechselwirkungen können geometrische Informationen über die relative Anordnung der wechselwirkenden Kernspins erhalten werden. Die Wechselwirkungen sind nicht alleine vom Abstand zwischen den Kernspins, sondern auch von der Bewegung der Kernspins abhängig. Daher verschaffen NMR-Experimente neben strukturellen Informationen auch Zugang zu dynamischen Parametern.

Diese Arbeit untersucht die molekularen Grundlagen von **Struktur-Wirkungsbeziehungen** in festen Lösungen mithilfe von Festkörper-NMR-Experimenten. Der Schwerpunkt liegt dabei nicht auf der Optimierung anwendungsrelevanter Systeme. Vielmehr sollen systematische Studien an Modellsystemen das Potential aufzeigen, welches NMR-Experimente in Bezug auf eine Analyse struktureller und dynamischer Phänomene in amorphen festen Lösungen besitzen.

Hierbei steht die Analyse von Bindungsverhältnissen zwischen Polymer- und Wirkstoffmolekülen auf molekularer Ebene im Vordergrund. Wie gezeigt werden soll, ist eine Analyse struktureller Parameter ohne die Berücksichtigung dynamischer Phänomene nicht möglich, weshalb ein zusätzlicher Blick auf molekulardynamische Prozesse notwendig wird. Neben der Identifikation und Quantifizierung von Wechselwirkungen werden strukturelle Verhältnisse zwischen einzelnen Molekülgruppen beschrieben, die es erlauben, in den amorphen Systemen strukturell wiederkehrende Merkmale zu identifizieren und Ordnungsmodelle zu überprüfen. Hierzu werden Festkörper-NMR-Techniken (weiter)entwickelt, deren Wirkungsweise an Modellsystemen überprüft wird. Darüberhinaus ist die Entwicklung von Interpretationsansätzen für die Beschreibung der Spektren auf der Basis von NMR-theoretischen Überlegungen von großer Wichtigkeit. Weiterhin werden Destabilisierungsprozesse der Polymer-Wirkstoff-Bindungen untersucht, wodurch ein konkreter anwendungsorien-

---

tierter Bezug hergestellt werden soll. Hierbei steht die Beschreibung der molekularen Grundlagen der Destabilisierung im Vordergrund. Auch in diesem Bereich ist die Studie ausschließlich methodisch angelegt und hat nicht die umfassende Charakterisierung verschiedener Materialien, sondern die Entwicklung von NMR-Techniken und Interpretationsansätzen zum Ziel.

**Kapitel D** fasst den bisherigen **Forschungsstand** über die Untersuchungen struktureller Verhältnisse zwischen Matrix- und Wirkstoffmolekülen in festen Lösungen zusammen. Zunächst werden verschiedene **Klassen fester Lösungen**, verschiedene **Charakterisierungsmethoden** und existierende **Strukturmodelle** vorgestellt. Anschließend wird die **Analyse molekularer Zusammenhänge zwischen Struktur und Wirkung**, die in dieser Arbeit mithilfe von Festkörper-NMR Experimenten durchgeführt werden soll, motiviert. Zusätzlich wird ein **Strukturbegriff für amorphe feste Lösungen** auf der Basis von Strukturbegriffen in kristallinen Festkörpern und semikristallinen Polymeren definiert, der für spätere Beschreibungen struktureller Phänomene innerhalb der polymeren festen Lösungen eine wichtige Rolle spielen wird.

**Kapitel 2** widmet sich den **Grundlagen der Festkörper-NMR**, wobei der Schwerpunkt auf die Beschreibung der NMR von Protonenspins ( $^1\text{H}$ ) gelegt wird, da in dieser Arbeit eine Vielzahl von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren präsentiert wird. Dabei steht eine **phänomenologische Beschreibung** von NMR-Wechselwirkungen im Vordergrund, wobei der direkte **Zusammenhang zwischen Systemeigenschaft und Gestalt der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren** *amorpher* Systeme beschrieben wird, der als grundlegende Interpretationshilfe für die in den Kapiteln 4 - 6 präsentierten Ergebnisse dienen soll. Die charakteristischen Merkmale von  $^1\text{H}$ -Festkörper-NMR-Signalen sind **Signalposition und Linienbreite**, die von der **chemischen Verschiebung** der Kernspins, **dipolaren Kopplungen** zwischen den Kernspins und **Relaxationsprozessen** bestimmt werden. Beide NMR-Wechselwirkungen werden sowohl von der Kernspinumgebung als auch von der Kernspinbewegung beeinflusst, so dass sich anhand von Linienbreiten und Signalpositionen Aussagen über **Struktur und Dynamik** des untersuchten Systems treffen lassen. Während die chemische Verschiebung eine eindeutige Zuordnung von Resonanzlinien und Molekülgruppen anhand der Position der Resonanzlinie zulässt, verbreitern dipolare Kopplungen im Festkörper die Resonanzlinien oftmals in unerwünschter Weise und reduzieren die Auflösung und folglich den Informationsgehalt der Spektren. Eine Reduktion der dipolaren Linienbreite ist mit mithilfe der *Magic Angle Spinning-Technik* (MAS) möglich. Diese Methode ist Grundlage der meisten in dieser Arbeit vorgestellten Festkörper-NMR-Experimente und wird vor dem Hintergrund ihres Einflusses auf die dipolaren Kopplungen und auf die Linienbreite von  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren vorge-

stellt. In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass dipolare Kopplungen für die Bestimmung von internuklearen Abständen von zentraler Bedeutung sind. Mit **Wiedereinkopplungsexperimenten** stehen Techniken zur Verfügung, mit deren Hilfe Informationen über die Kopplungen unter Erhalt der durch das MAS gewonnenen Auflösung gewonnen werden können.

**Kapitel 3** beschäftigt sich nur indirekt mit der NMR-Spektroskopie fester Lösungen und stellt eine **neue NMR-spektroskopische Methode** vor, die zur **ortsselektiven Analyse lokaler Dynamik** verwendet werden kann. In drei kristallinen Modellsystemen werden Deuteronenspins ( $^2\text{H}$ ) unter MAS spektroskopiert, deren thermisch aktivierte Bewegungen durch **Sprungprozesse** einfacher Geometrie beschrieben werden können. Die  $^2\text{H}$ -NMR-Signale sind von den Ratenkonstanten der Bewegungsprozesse der Deuteronen abhängig, weswegen aus der Linienform der Spektren **dynamische Informationen** erhalten werden können. Die spektrale Auflösung einzelner Deuteronenspins ermöglicht eine **ortsselektive und simultane Untersuchung verschiedener Bewegungsprozesse**. Temperaturabhängige Messungen eröffnen eine zusätzliche Möglichkeit, **Aktivierungsenergien** für die Sprungbewegungen zu bestimmen. Auch chemische **dynamische Gleichgewichte** zwischen gebundenen und ungebundenen Deuteronen können als Sprungprozesse verstanden werden, durch welche die NMR-Frequenz in Abhängigkeit von der Ratenkonstante des Gleichgewichts verändert wird, was wiederum eine Bestimmung der Aktivierungsenergie des Austauschprozesses zulässt. Für die Untersuchung amorpher fester Lösungen, in denen Wasserstoffbrücken die Bindungsverhältnisse zwischen den Systemkomponenten dominieren, ist die Methode zur Analyse von Wasserstoffbrückenbindungsenergien einsetzbar. Der **Austausch der aciden Protonen** der Wasserstoffbrücke durch Deuteronen geschieht nach einfachem Lösen der Verbindung in  $\text{D}_2\text{O}$ .

In den Kapiteln 4 bis 6 werden drei unterschiedliche feste Lösungen untersucht. Zuerst wird eine NMR-methodische Untersuchung einer festen Lösung **ohne spezifische Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen** beschrieben (Kapitel 4). Anschließend wird eine festen Lösung, in welcher **Wasserstoffbrücken** die intermolekularen Bindungen dominieren, untersucht (Kapitel 5). Kapitel 6 beschäftigt sich schließlich mit der Charakterisierung verschiedener **Destabilisierungsprozesse**. Die wichtigsten theoretischen Details, die zum Verständnis der Ergebnisse der verwendeten NMR-Experimente notwendig sind, werden an Ort und Stelle beschrieben. Detailliertere Beschreibungen der NMR-Theorie und der experimentellen Realisierung sind in den Anhängen A und B zusammen gestellt.

In **Kapitel 4** werden die **unspezifischen Wechselwirkungen** als VAN DER WAALS-Kräfte vorgestellt, die die thermodynamische Triebkraft für die Bildung einer amorphen festen Lösung darstellen und **bevorzugte räumliche Nähen** zwischen Molekülgruppen entstehen lassen. Dadurch sind unterschiedliche strukturelle Verhältnisse zwischen den Systemkomponenten denkbar, die mithilfe von NMR-Experimenten an einer festen Lösung aus Poly(methylmethacrylat) und einem synthetischen Pyrethroid überprüft werden. An dieser Stelle wird mit dem **Back-to-Back-Experiment** (BaBa) eine Wiedereinkopplungstechnik vorgestellt, die eine **Verknüpfung von dipolaren Kopplungen mit Informationen über die Kopplungspartner** unter Erhalt einer hohen spektralen Auflösung zulässt. Sie erlaubt es, **semiquantitative Abstandsinformationen** zu ermitteln und bevorzugte räumliche Polymer-Wirkstoff-Kontakte zu identifizieren. Zu Verfeinerung des Strukturmodells wurde das Konzept der **komponentenselektiven Deuterierung** entwickelt. Eine Trennung von Polymer- und Wirkstoffresonanzen durch die Verwendung zweier Kernsorten unterschiedlicher Frequenzbereiche erleichtert die Signalzuordnung und ermöglicht eindeutige Analysen intermolekularer Kontakte. Durch die Verwendung deuterierter Polymere erlaubt die **Kombination verschiedener Korrelationstechniken** detailliertere Einblicke in die strukturellen Verhältnisse auf molekularer Ebene. So sind  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsexperimente zur Darstellung exklusiver Polymer-Wirkstoff-Kontakte geeignet, während mithilfe des  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -BaBa-Experiments, Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte ermittelt werden können. Dies ermöglicht wiederum die Identifikation von **Wirkstoff-Clustern**.

**Kapitel 5** beschäftigt sich mit der Untersuchung einer festen Lösung, die aus dem Copolymer Poly((hydroxyethylmethacrylat)-*co*-poly(Acrylsäure)) und einem Conazolwirkstoff besteht. Innerhalb dieses Systems sind sowohl **Wasserstoffbrücken** zwischen den COOH- und OH-Gruppen der Polymerketten als auch zwischen aciden Protonen des Polymers und basischen Stickstoffatomen des Wirkstoffs zu erwarten. Die Folge ist die Bildung eines **Wasserstoffbrückennetzwerks** mit einer Vielzahl unterschiedlicher Bindungstypen zu erwarten. Im Vordergrund der Analysen steht die **Identifikation und Unterscheidung der verschiedenen Wasserstoffbrückenbindungen**, wobei spektroskopische Ergebnisse durch die Ergebnisse **quantenchemischer Rechnungen** unterstützt werden. Wie gezeigt wird, lassen sich mit einer Kombination aus temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS- und BaBa-Experimenten neben strukturellen Parametern wie Bindungspartnern, Längen der Wasserstoffbrücken und Verteilungsbreiten von Bindungsgeometrien auch **dynamische chemische Gleichgewichte** identifizieren. Aus der Kinetik dieser Gleichgewichte können mit der in Kapitel 3 vorgestellten Methode **Bindungsenergien quantifiziert** werden. Mithilfe einer **quantitativen Auswertungsmethode**

für **BaBa-Spektren** wasserstoffverbrückter Systeme können die Anteile der verschiedenen Wasserstoffbrückenbindungen an dem Wasserstoffbrückennetzwerk bestimmt und in Abhängigkeit von der Copolymerzusammensetzung untersucht werden. Durch die dynamischen Gleichgewichte treten **Konkurrenzprozesse** zwischen den H-Donorgruppen des Polymers und den H-Akzeptorgruppen von Polymer und Wirkstoff zu Tage. Wie gezeigt werden kann, werden die Konkurrenzprozesse durch thermodynamische Unterschiede der Bindungsstärken der Donor-Akzeptor-Komplexe sowie sterische Faktoren beeinflusst und steuern die selektive Einbindung der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken.

In **Kapitel 6** werden die Ergebnisse von NMR-Untersuchungen zu **Destabilisierungsprozessen** in einer festen Lösung aus dem Copolymer Poly((acrylsäure)-*co*-(methylmethacrylat))-*block*-Poly(ethylen glykol) und dem Conazolwirkstoff vorgestellt. Auch in diesem System kann die Existenz selektiver Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken NMR-spektroskopisch bestätigt werden. Nach Destabilisierung der festen Lösung bilden sich **Wirkstoffkristallite**. Die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung kann zeitabhängig anhand typischer Resonanzfrequenzen kristalliner Wirkstoffkomponenten verfolgt werden, wobei die Kristallisation des Wirkstoffs sowohl durch bloßes Lagern der festen Lösung als auch durch die Aufnahme von Wasser herbeigeführt werden kann. Es zeigt sich, dass für die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung eine **erhöhte Mobilität der Wirkstoffmoleküle** entscheidend ist. Durch die erhöhte Beweglichkeit wird eine Diffusion der Wirkstoffmoleküle ermöglicht, was zu einer Aggregation und letztlich zur Bildung von Kristalliten führt. Durch die **Variation von Lagerdauer, Wirkstoff- und Wasserkonzentration** kann der Destabilisierungsprozess auf molekularer Ebene verstanden werden. Hierbei wird die Beschreibung der Einbindung von Wassermolekülen, die Bestimmung kritischer Wirkstoffkonzentrationen und des Verhältnisses zwischen Wasser- und Wirkstoffgehalt eine wichtige Rolle spielen.

Die Ergebnisse der Kapitel 4 bis 6 werden jeweils am Ende der Einzelkapitel zusammengefasst. Eine **Zusammenstellung der Ergebnisse** dieser Arbeit findet sich in **Kapitel 6.9**. Im **Anhang A** werden **theoretische Grundlagen behandelt**, die die NMR-Wechselwirkung und die MAS-Technik in einem mathematisch-physikalischen Kontext erklären, ergänzende Informationen zu physikalischen Fragestellungen liefern und das in dieser Arbeit wichtige Konzept der homonuklearen Wiedereinkopplung vorstellen. **Experimentelle Details** werden im **Anhang B** dargelegt. Zuerst wird die **Probenpräparation** der festen Lösungen beschrieben. Anschließend werden **Details zu den NMR-Experimenten** angegeben, wobei in einem allgemeinen Teil die technischen Grundlagen der Aufnahme von  $^1\text{H}$ -,  $^2\text{H}$ -, und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren präsentiert wird. Es folgt ein spezieller Teil, der sich den Para-

metern und Einstellungen widmet, die zur Aufnahme der in dieser Arbeit gezeigten Spektren verwendet wurden.



# Kapitel 1

## Analyse struktureller Parameter in amorphen festen Lösungen

### 1.1 Feste Lösungen

Der Ausdruck 'Feste Lösung' (engl.: *Solid Solution* oder *Solid Dispersion*) bezieht sich auf eine Dispersion eines oder mehrerer Inhaltsstoffe (im Folgenden „Wirkstoff“ genannt) in einer inerten Matrix. Das System befindet sich unter Normalbedingungen im festen Aggregatzustand und wird üblicherweise durch Verschmelzen der Systemkomponenten [Sekiguchi 61] oder Auflösen der Systemkomponenten und anschließendes Abdampfen des Lösungsmittels [Tachibana 65] hergestellt. Systeme, in denen Wirkstoffe und Matrix durch bloßes mechanisches Vermengen in eine homogene Mischung überführt wurden, gehören nicht zur Klasse der festen Lösungen und unterscheiden sich in ihren Eigenschaften stark von ihnen [Chiou 71].

Feste Lösungen aus Wirkstoffmolekülen und einer inerten Matrix finden vor allem im pharmazeutischen Bereich breite Anwendung, insbesondere, wenn es darum geht, einen wasserunlöslichen Wirkstoff biologisch verfügbar zu machen. Wie zahlreiche Übersichtsartikel in pharmazeutischen und pharmakologischen Fachzeitschriften zeigen [Chiou 71, Ford 86, Serajuddin 99, Craig 90, Craig 02], kann durch die Verwendung biologisch inerter Trägersysteme die Löslichkeit von wasserunlöslichen Wirkstoffmolekülen um ein Vielfaches erhöht werden. Hierbei spielt die *Zustandsform* des Wirkstoffs in der Matrix eine entscheidende Rolle. Die Wirkstoffmoleküle können molekular gelöst, als amorphe Aggregate oder als Kristallite unterschiedlichster Größe in die Matrix eingebettet sein. Die biologische Aktivität hängt von der Aggregatgröße *und* vom Zustand (kristallin/amorph) des Wirkstoffs ab. Detaillierte Beschreibungen der Erhöhung der biologischen Aktivität von Wirkstoffen durch die Einbindung in feste Lösungen finden sich in der Literatur (z.B. in [Chiou 71, Ford 86, Craig 02, Fincher 68, Goldberg 65, Leuner 00]). Die hohe biologische Aktivität wird sowohl durch den Formulierungsprozess (Herstellung) und als auch von der Stabilität einer festen Lösung bestimmt. Außerdem ist der Mechanis-



mus zur Destabilisierung der Polymer-Matrix-Bindung für viele Applikationen von großer Bedeutung.

Die Vorhersage von Eigenschaften fester Lösungen ist hinsichtlich der Destabilisierung der Wechselwirkung zwischen Wirkstoff und Matrix bisher auf *Trial-and-Error*-Verfahren beschränkt. Dies liegt daran, dass die molekularen Grundlagen des Einbindungs- und Destabilisierungsprozesses, die für eine *in-vitro*- oder *in-vivo*-Anwendung von großem Interesse sind, bisher nur unzureichend erforscht und nicht im Detail verstanden sind [Craig 02]. Die Probleme, die die Charakterisierung des Destabilisierungsprozesses und eine eigenschaftsspezifische Formulierung fester Lösungen erschweren, sind im Folgenden aufgelistet [Craig 02, Leuner 00]:

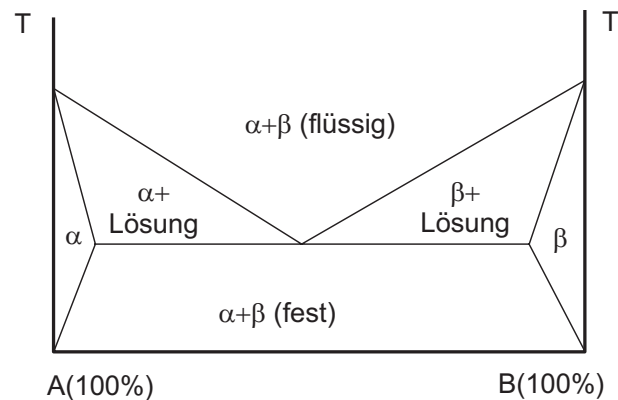
- 1 Mit den bisher zur Verfügung stehenden analytischen Methoden (Kapitel 1.1.1) kann oftmals keine eindeutige Unterscheidung zwischen den denkbaren Zustandsformen des Wirkstoffs vorgenommen werden, die für die Aktivität des Wirkstoffs eine entscheidende Rolle spielt.
- 2 Das strukturelle Verhältnis zwischen den Systemkomponenten, gegeben durch die relative Anordnung der Molekülgruppen von Wirkstoff- und Matrixmolekülen (Kapitel 1.2.3), kann auf molekularer Ebene nicht eindeutig bestimmt werden, ist aber Schlüssel zum Verständnis von Wechselwirkungen innerhalb der festen Lösung.
- 3 Zur Untersuchung der Stärke und Natur der Wechselwirkung zwischen den Systemkomponenten liegen nur wenige Ergebnisse vor [Matsumoto 99, Forster 01]. Diese Wechselwirkungen sind jedoch für Formulierung und Destabilisierung von entscheidender Bedeutung.
- 4 Ebenso ist der aus anwendungstechnischer Sicht entscheidende Mechanismus, nach dem die Destabilisierung der Bindung zwischen den Systemkomponenten *in-vitro* und *in-vivo* abläuft, für unterschiedliche Bindungstypen bisher nicht verstanden. Ein zusätzliches Problem in der Anwendung stellt die häufig auftretende Instabilität der festen Lösungen unter Lagerung dar, deren Mechanismus bisher ebenfalls nicht aufgeklärt werden konnte.

### 1.1.1 Strukturanalyse in festen Lösungen: Stand der Forschung

Es gibt zahlreiche Ansätze, strukturelle Unterschiede in verschiedenen festen Lösungen aus unterschiedlichsten Wirkstoffmolekülen und Matrixbildnern zu untersuchen. Thermische Analyse, Röntgenstreuungsmethoden, Bestimmung der Ratenkonstante für den Zerfall fester Lösungen, mikroskopische und IR-spektroskopische Methoden werden häufig verwendet, um feste Lösungen zu charakterisieren. In der

thermischen Analyse hat sich in den letzten Jahren neben der Erstellung und Auswertung von *Phasendiagrammen* [Chiou 71] vor allem die Methode der *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) als wichtiges Werkzeug erwiesen, um Phasenübergänge zu bestimmen und auf makroskopischer Ebene anhand von Strukturmodellen zu beschreiben. Insbesondere beantworten Unterschiede in Glas- und Schmelztemperaturen zwischen reinen Komponenten und festen Lösungen Fragen nach homogener Durchmischung und makroskopischer Phasenseparation, Stärke der Wechselwirkung zwischen den Systemkomponenten oder Abhängigkeit der Struktur von der Zusammensetzung (vgl. hierzu z.B. die Studie in Referenz [Vasanthavada 05]). Röntgenstreuexperimente lassen die Unterscheidung kristalliner und amorpher Komponenten und somit die Identifikation der Zustandsform des Wirkstoffs zu, wodurch molekular dispergierte Wirkstoffmoleküle sowie amorphe Wirkstoffmolekülcluster von Wirkstoffkristalliten unterschieden werden und die relativen Anteile von amorphem und kristallinem Material quantifiziert werden können (vgl. hierzu z.B. die Studie in Referenz [Jenquin 94]). Ebenso können Wirkstoffkristallite oder kristalline Domänen innerhalb der Matrix mithilfe der Elektronenmikroskopie (SEM/TEM) identifiziert werden (vgl. hierzu z.B. die Studie in Referenz [Karavas 06]). Bestimmungen der Ratenkonstanten des Destabilisierungsprozesses werden durchgeführt, indem die festen Lösungen in einem Lösemittel (zumeist Wasser) suspendiert oder aufgelöst werden, und die zeitabhängige Konzentration des Wirkstoffs mithilfe spektroskopischer Methoden bestimmt wird (vgl. hierzu bspw. die Studie in Referenz [Jenquin 90]). Werden Parameter wie Wirkstoffkonzentration, Ionenstärke der Lösung oder Temperatur verändert, kann mithilfe solcher Destabilisierungsexperimente die biologische Verfügbarkeit einer wasserunlöslichen aktivierten Substanz, die *in-vivo*-Stabilität oder die Wechselwirkungsstärke quantifiziert werden. Konkrete Nachweise spezifischer Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen werden in Kapitel 1.2.2 beschrieben. Anhand der bis zu diesem Zeitpunkt aus weit über 500 Studien erhaltenen experimentellen Ergebnisse, existieren **drei Modelle zur Einteilung der strukturellen Verhältnisse zwischen Wirkstoffmolekülen und der Matrix**. Unter anderem wird die Mischbarkeit der Systemkomponenten und die relative molekulare „Größe“ der Systemkomponenten als Kriterium herangezogen, wobei keiner der Ansätze auf strukturelle Merkmale im molekularen Bereich oder spezifische Polymer-Matrix-Wechselwirkungen zurückgreift [Chiou 71, Ford 86, Leuner 00]. Die drei Modelle werden im Folgenden vorgestellt. In den Beschreibungen werden vor allem methodische Zusammenhänge zwischen den Strukturmodellen berücksichtigt, konkrete Beispiele werden in Kapitel 1.1.2 vorgestellt:

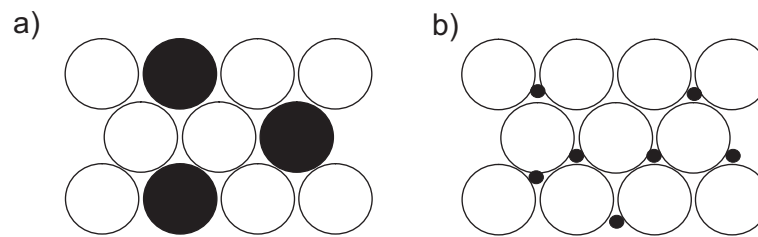
- 1 „**Continous**“ und „**Discontinous**“ [Harris 51] - In kontinuierlichen festen Lösungen muss die Wechselwirkungsstärke zwischen verschiedenen System-



**Abbildung 1.1:** Schematische Darstellung des Phasendiagramms einer diskontinuierlichen festen Lösung aus den Komponenten A und B. Lediglich in den Bereichen  $\alpha$  und  $\beta$  liegen echte feste Lösungen vor, im Bereich  $\alpha+\beta$  entsteht ein diskontinuierliches, phasensepariertes System (nach Referenz [Leuner 00]).

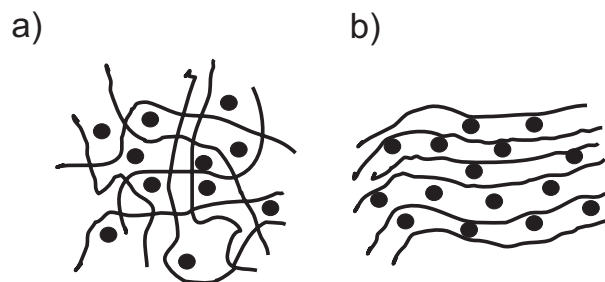
komponenten größer sein als die Wechselwirkung zwischen gleichen Systemkomponenten, wodurch eine vollständige Mischbarkeit beider Systemkomponenten ermöglicht wird. In diskontinuierlichen festen Lösungen ist die Mischbarkeit hingegen konzentrationsabhängig und nur bei einem bestimmten Mengenverhältnis der Systemkomponenten (am sog. *eutektischen Punkt*) gegeben. Weicht das tatsächliche Mengenverhältnis von der eutektischen Zusammensetzung ab, existieren in der festen Lösung phasenseparierte Bereiche. In zahlreichen realen Systemen liegt nur eine geringe Konzentration molekular gelöster Wirkstoffmoleküle vor, ein großer Teil des Wirkstoffs ist kristallin oder amorph aggregiert und phasensepariert. Während Anwendungen kontinuierlicher, fester Lösungen in der Literatur nicht beschrieben sind, gibt es zahlreiche Systeme die eine diskontinuierliche Zusammensetzung besitzen. Ein exemplarisches Phasendiagramm ist in Abbildung 1.1 dargestellt [Leuner 00]. Die Stärke der Matrix-Wirkstoff-Wechselwirkung ist für die Voraussage der Entstehung kontinuierlicher oder diskontinuierlicher Strukturen und die Bestimmung der Größe der gebildeten Domänen wichtig. Für diskontinuierliche feste Lösungen können zwei weitere Unterscheidungen vorgenommen werden, die im folgenden (zweiten) Strukturmodell differenziert sind:

- 2 „Substitutional“ und „Interstitial“ [Hume-Rotherly 54, Reed-Hill 54] - Wie bereits erwähnt, bezieht sich diese aus der *Metallurgie* entlehnte Klassifizierung auf die Größenverhältnisse zwischen Wirkstoff- und Matrixmolekülen. Ist der Größenunterschied kleiner als 15% wird eine feste Lösung gebildet, in der die Wirkstoffmoleküle die Matrixmoleküle ersetzen („Substitutional“). Für große Unterschiede in der Molekülgröße (Wirkstoffmoleküle sind um mindes-



**Abbildung 1.2:** Schematische Darstellung des „Substitutional“-Modells (a) und des „Interstitial“-Modells (b). Die verschiedenen großen Wirkstoffmoleküle sind schwarz gekennzeichnet (nach Referenz [Leuner 00]).

tens 40% kleiner im Moleküldurchmesser als die Matrixmoleküle) besetzen die Wirkstoffmoleküle Bereiche zwischen den Matrixmolekülen [Leuner 00]. Die Bestimmung der Molekülgröße ist für organische Moleküle oder für Polymere als Matrixmoleküle nicht trivial, so dass weitere Modelle zur Präzisierung der Strukturverhältnisse nötig sind, die im Rahmen dieser Arbeit entwickelt werden sollen. Eine schematische Darstellung beider Modelle findet sich in Abbildung 1.2.



**Abbildung 1.3:** Schematische Darstellung einer amorphen festen Lösung aus Polymer und Wirkstoffmolekülen (a). Eine Strukturierung entsprechend dem „Interstitial“-Modell (b) wird beobachtet, wenn Polymere, die zur Kristallisation neigen, als Matrixmoleküle eingesetzt werden (nach Referenz [Leuner 00]).

**3 Amorph** - [Chiou 71, Leuner 00] In einer amorphen festen Lösung - in der Literatur oft als „glasige“ feste Lösung beschrieben - sind die Wirkstoffmoleküle molekular und unregelmäßig in der amorphen Matrix verteilt. Amorphe feste Lösungen können sowohl durch Verwendung kleiner Matrixmoleküle als auch durch Verwendung von Polymeren als Matrixmoleküle erzeugt werden. Beispiele für beide Klassen finden sich im nächsten Abschnitt (Kapitel 1.1.2). Polymere, die bekannterweise auch in Abwesenheit von Wirkstoffmolekülen zu Bildung amorpher Netzwerke neigen, bilden hauptsächlich amorphe feste Lösungen, in seltenen Fällen aber auch Systeme, die dem „Interstitial“-Modell

folgen (Abbildung 1.3). Der Strukturbegriff in einer amorphen festen Lösung wird an anderer Stelle diskutiert (Kapitel 1.2).

Wie aus den schematischen Darstellungen zu den vorgestellten Modellen hervorgeht, fehlt in allen Strukturvorschlägen eine Verknüpfung zwischen makroskopischer Erscheinung der festen Lösungen und molekularen Eigenschaften sowie die Möglichkeit eine direkte Aussage über die Zustandsform des Wirkstoffs in Abhängigkeit von molekularen Parametern treffen zu können. Wechselwirkungen zwischen Matrix- und Wirkstoffmolekülen sowie mögliche intermolekulare Komplexbildung zwischen bestimmten funktionellen Gruppen werden nicht berücksichtigt. Daher wird die Untersuchung dieser Zusammenhänge ein Schwerpunkt dieser Arbeit sein.

### 1.1.2 Feste Lösungen auf der Basis von Polymeren

Die Strukturmodelle fester Lösungen, die in der Literatur beschrieben sind (vgl. Kapitel 1.1.1), wurden aufgrund von Analysen an verschiedensten Systemen aus Wirkstoff- und Matrixmolekülen unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung und unterschiedlichen Konzentrationsverhältnissen erstellt. Beispiel für eine diskontinuierliche feste Lösung ist das System Sulfathiazol-Harnstoff, dessen Phasendiagramm komplett beschrieben werden konnte [Sekiguchi 61], und in dem für bestimmte Konzentrationsverhältnisse keine diskontinuierlichen, phasenseparierten Bereiche, sondern molekular gelöste Wirkstoffmoleküle nachgewiesen wurden. Das „Substitutional“-Modell konnte erfolgreich auf Systeme aus Grisofulvin in einer Matrix aus Pentaerythritol angewendet werden, während das „Interstitial“-Modell in Systemen aus Grisofulvin, Methyltestosteron, Hydrocortisonacetat und kristallinem Poly(ethylenglycol) unterschiedlichen Molekulargewichts bestätigt wurde [Chiou 69]. In solchen diskontinuierlichen Mischungen (Kapitel 1.1.1) werden für Konzentrationsbereiche, in denen die Wirkstoffmoleküle molekular gelöst vorliegen, *Mischkristalle* zwischen den Systemkomponenten gebildet. Dabei wird eine hohe Gitterenergie freigesetzt, was eine Destabilisierung der Wirkstoff-Matrix-Bindung erschwert. Dies ist - unter anwendungsspezifischen Gesichtspunkten - oftmals von großem Nachteil [Chiou 71].

In der Literatur existieren zahlreiche Anwendungsbeispiele, in denen **Polymere** zur Dispersion von Wirkstoffmolekülen eingesetzt werden, die amorphe feste Lösungen mit molekular gelösten Wirkstoffmolekülen bilden. Im Bereich pharmazeutischer Anwendungen gibt es eine Vielzahl fester Lösungen auf der Basis wasserlöslicher und nicht-toxischer Polymere, wobei hauptsächlich Poly(vinylpyrrolidon) (z.B. in [Simonelli 76]), acrylsäurehaltige Systeme wie Eudragit (z.B. in [Jenquin 94]) oder Poly(ethylenglycol) (z.B. in [Chiou 77]) eingesetzt wird. Weitere Beispiele für fes-

te Lösungen mit polymeren Matrizen sind in einem Übersichtsartikel [Leuner 00] zusammengestellt.

Durch die Verwendung von Polymeren als Matrixmoleküle ergeben sich gegenüber der Verwendung kleinerer Moleküle entscheidende Vorteile: Zum einen wird die Kristallisation von Wirkstoffmolekülen während des Herstellungsprozesses durch sterische Hinderung der Diffusion der Wirkstoffmoleküle aufgrund des dichten Netzwerks aus Polymerketten behindert. Zum anderen ist eine Cokristallisation von Polymeren und Wirkstoffmolekülen aufgrund der amorphen Struktur der Polymere unwahrscheinlich, so dass in polymeren Systemen die Erzeugung amorpher Wirkstoffaggregate mit kleinen Domänengrößen und hoher biologischer Aktivität begünstigt wird [Chiou 71]. Folglich wird in amorphen Systemen die Wirkstoffkristallisation gehemmt und die Bildung von Mischkristallen verhindert, woraufhin Strukturen mit niedriger Gitterenergie entstehen. Dadurch wird die Destabilisierung der Matrix-Wirkstoff-Bindung erleichtert, was eine größere Verfügbarkeit des Wirkstoffs garantiert und einen wichtigen Vorteil in vielen Anwendungen darstellt. Für amorphe Polymere als inerte Matrix kann die Wechselwirkungsstärke zwischen Wirkstoff und Matrix durch Modifikation der Polymerarchitektur entscheidend beeinflusst werden, womit die Destabilisierungseigenschaften der festen Lösung gezielt beeinflusst werden können. Neben einer steuerbaren Destabilisierung sind auch die hohen Beladungsdichten der Matrix mit molekular dispergierten Wirkstoffmolekülen, die in amorphen festen Lösungen auf Polymerbasis erreicht werden, vor anwendungsorientiertem Hintergrund von Vorteil.

An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass in der Literatur zahlreiche Systeme beschrieben sind, in denen eine amorphe Matrix durchaus aus kleinen Molekülen niedrigen Molekulargewichts wie z.B. Glukose oder anderen Polyhydroxyverbindungen gebildet werden kann [Fox 63]. Dadurch wird, analog zu den Systemen auf Polymerbasis, ebenfalls eine hohe Aktivität des Wirkstoffs erreicht.

### 1.1.3 Motivation und Zielsetzung

Aufgrund der zahlreichen Vorteile, die **glasige, amorphe feste Lösungen** auf Polymerbasis bieten, soll die Untersuchung im Rahmen dieser Arbeit auf feste Lösungen beschränkt werden, deren Matrix in allen Fällen aus **Polymeren** oder **Copolymeren** besteht. Der Schwerpunkt der Untersuchungen liegt auf der Beschreibung struktureller Verhältnisse zwischen Wirkstoffmolekülen und einer Matrix in glasigen, amorphen festen Lösungen auf **molekularer Ebene**, wobei die konkrete Anwendung der untersuchten Systeme im pharmazeutischen, anwendungsorientierten Sinn keine Rolle spielen wird, sondern vielmehr die Entwicklung von Methoden zur systematische Untersuchung von strukturellen Parametern im Vordergrund steht. Ziel ist

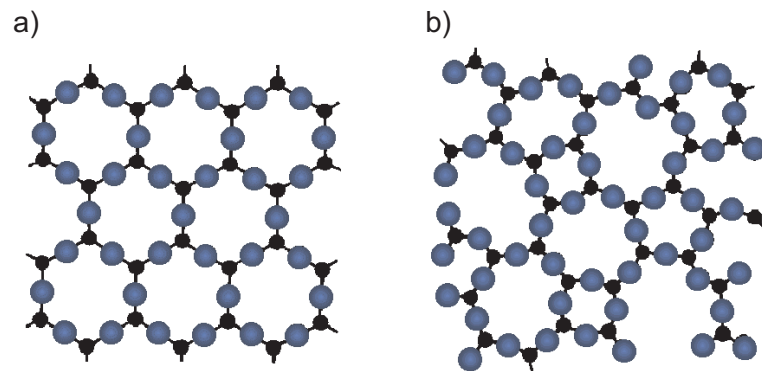
es, Methoden zu entwickeln, mit deren Hilfe strukturelle Parameter auf molekularer Ebene identifiziert und mit der Zustandsform des Wirkstoffs (amorph, kristallin, aggregiert,...) und dem Mechanismus des Destabilisierungsprozesses verknüpft werden können. Deshalb wird den strukturellen Verhältnissen auf molekularer Ebene ebenso Beachtung geschenkt, wie auch spezifischen und unspezifischen Wechselwirkungen zwischen Matrix und Wirkstoff, die hinsichtlich Bildung, Stabilität und Destabilisierung beschrieben werden. Das Analyseverfahren, mit der alle methodischen Untersuchungen durchgeführt werden sollen, ist die **Kernmagnetische Resonanzspektroskopie in Festkörpern**, die gerade bei der Aufklärung struktureller Parameter auf molekularer Ebene in amorphen Systemen gegenüber den bisher zur Analyse solcher Systeme verwendeten Techniken entscheidende Vorteile mit sich bringt. Dies wird in Kapitel 2 gezeigt.

## 1.2 Der Strukturbegriff in amorphen Systemen

### 1.2.1 Strukturbegriff I: Kleine Moleküle vs. Polymere

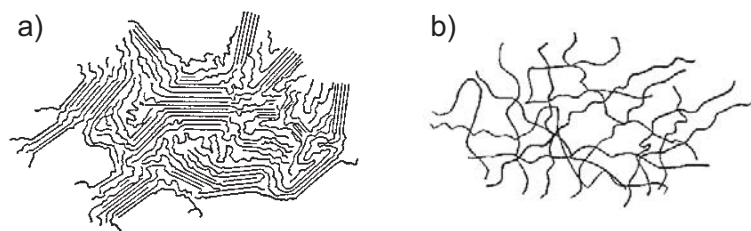
Die Existenz periodischer Strukturen in kristallinen anorganischen Systemen wie beispielsweise Kochsalz (NaCl) oder Quarz ( $\text{SiO}_2$ ) zwischen den einzelnen Baugruppen ( $\text{Na}^+$ - und  $\text{Cl}^-$ -Ionen oder  $\text{SiO}_4$ -Tetraedern) ist unumstritten. Die Ordnung auf kleinster räumlicher (molekularer) Ebene (*Nahordnung*), die innerhalb jeder Baugruppe des Kristalls für dieselben strukturellen Verhältnisse zwischen den Atomen verantwortlich ist, pflanzt sich periodisch (abgesehen von Kristalldefekten) bis in große Abstandsbereiche fort (*Fernordnung*). In amorphen anorganischen Materialien, wie z.B. silikathaltigen Gläsern, lässt sich zwar eine Nahordnung auf molekularer Ebene feststellen ( $\text{SiO}_4$ -Tetraeder), in größeren Abstandsbereichen werden jedoch keine periodisch wiederkehrenden strukturellen Muster gefunden. In  $\text{SiO}_2$  behindern kinetische Effekte die Kristallbildung aus der Schmelze, wodurch ein glasig erstarrter Festkörper zurückbleibt. Häufig verhindern auch Fremdatome (*Netzwerk-wandler*), in Silikatgläsern z.B.  $\text{Na}^+$ -Ionen, die Kristallisation und begünstigen die Bildung eines amorphen, strukturlosen Netzwerks. Die Zusammenhänge zwischen Nah- und Fernordnung sowie kristallinem und amorphem Feststoff sind in Abbildung 1.4 dargestellt.

Während Ionen (s.o.) aber auch kleine (organische) Moleküle ausgedehnte dreidimensionale Gitter bilden, in denen die kleinste strukturelle Einheit (*Einheitszelle*) periodisch in allen Raumrichtungen aneinandergereiht wird, scheinen Polymere aufgrund ihrer Größe auf den ersten Blick nicht für die Ausbildung regelmäßig gepackter Strukturen geeignet zu sein. Tatsächlich sind viele Polymere aber in der Lage, lamellare, plattenförmige Kristalle kleiner Abmessungen zu bilden, in denen die Poly-



**Abbildung 1.4:** Schematische Anordnung von SiO<sub>4</sub>-Tetraedern zu kristallinem Quarz (a) und amorphem Quarzglas (b). In beiden Festkörpern existiert eine Nahordnung, die über die Konstitution der SiO<sub>4</sub>-Tetraeder definiert ist. Eine Fernordnung wird nur im kristallinen Quarz beobachtet.

merketten teilweise gefaltet senkrecht zur Plättchenoberfläche stehen (z.B. iso- und syndiotaktisches PS, HDPE). Eine vollständige Kristallisation unter Beteiligung aller Molekülgruppen des Polymers wird hierbei nie erreicht, so dass im Allgemeinen von *semikristallinen* Phasen gesprochen wird. Polymere mit längeren Seitenketten (z. B. LDPE) oder unregelmäßiger Abfolge von kürzeren Seitengruppen (z. B. statistische Copolymere, PMMA, ataktisches PS) sind zur Bildung solcher Strukturen nicht in der Lage und bilden in kondensierter Phase ein amorphes Netzwerk aus. In einem amorphen Polymer sind die Ketten auf verschiedenste Art und Weise relativ zueinander orientiert und in unterschiedlichster Form gewunden oder umschlungen. Natürlich ist während der Erstarrung von Polymerketten aus einer Schmelze aufgrund von kinetischen Effekten eine gleichzeitige Bildung amorpher und kristalliner Domänen möglich, wie aus der Darstellung amorpher und kristalliner Polymere in Abbildung 1.5 hervorgeht.



**Abbildung 1.5:** Schematische Darstellung von semikristallinem (a) und amorphem (b) Polymeren.

Der direkte Vergleich von strukturellen Verhältnissen zwischen den Baugruppen in kristallinen und amorphen Materialien von kleinen Molekülen und von Polymeren ist nicht möglich, so dass das Konzept von Nah- und Fernordnungen in Polymeren ohne weitere Überlegungen keine Anwendung finden kann. Während in kondensierten



Verbänden aus kleinen Molekülen oder Ionen Abstände und räumliche Anordnungen zwischen Atomen den Strukturbegriff prägen, sind im Polymer die relative Lage der Polymerketten für die Einteilung in „(semi)kristalline“ oder „amorphe“ Systeme verantwortlich. In einem **(semi)kristallinen Polymer** sind die relativen Abstände zwischen den Polymerketten innerhalb eines Kristalls definiert, was spezifische Konformationen der Seitengruppen entlang des Polymerrückgrats voraussetzt, wodurch auch zwischen den molekularen Baugruppen des Polymerrückgrats und der Seitengruppen regelmäßige Abstände existieren, so dass von einer „Nahordnung“ zwischen einzelnen Polymergruppen gesprochen werden kann, die sich innerhalb eines Polymerkristallits periodisch fortpflanzt und im Rahmen der kleinen räumlichen Dimension des Kristallits die Bestimmung einer „Fernordnung“ zulässt.

In **amorphen Polymeren** ermöglicht eine große Konformationsvielfalt zahlreiche relative Anordnungsmöglichkeiten der Ketten. Deshalb existieren keine definierter Abstände zwischen den molekularen Baugruppen der Polymerketten, so dass weder eine „Nahordnung“ noch eine „Fernordnung“ vorliegt. Im Gegensatz zu anorganischem amorphen Material oder amorph aggregierten organischen Molekülen, in denen eine Nahordnung bestimmt werden kann, ist eine Strukturbestimmung auf molekularer Ebene in amorphen Polymeren wenig sinnvoll, da ausgehend von jeder beliebigen molekularen Baugruppe lediglich *Abstandsverteilungen*, nicht aber definierte Abstände zu den benachbarten Molekülgruppen angegeben werden können.

### 1.2.2 Wechselwirkungen in amorphen festen Lösungen

In zahlreichen Veröffentlichungen werden „Wechselwirkungen“ zwischen Matrix- und Wirkstoffmolekülen als Triebkraft für die Einbindung der Wirkstoffmoleküle in die inerte Matrix verantwortlich gemacht [Jenquin 94]. Gelegentlich werden Wechselwirkungen spezifiziert und zumeist mit spektroskopischen Methoden qualitativ nachgewiesen (Literaturbeispiele: s.u.), eine Quantifizierung von Wechselwirkungen ist nicht beschrieben. Wie bereits angedeutet, wird in den meisten Untersuchungen kein konkreter Bezug zwischen molekularer Struktur, Wechselwirkungsart und -stärke und Zustandsform des Wirkstoffs in der Matrix sowie der Destabilisierung der festen Lösung hergestellt.

Wie anhand verschiedener Studien in dieser Arbeit gezeigt werden wird, ist die relative Anordnung von Molekülgruppen des Wirkstoffs zu den Polymeren das Resultat unterschiedlich starker Wechselwirkungen, die für die Bildung und die Stabilität der festen Lösung von großer Bedeutung sind. Da in Polymer-Wirkstoff-Systemen die Bildung von kristallinen Polymerdomänen und die Kristallisation von Wirkstoffmolekülen (zumindest im Falle stabiler fester Lösungen) unterbunden ist, werden - anders als in Mischkristallen - schwache Wechselwirkungen und geringe Bindungs-

energien zwischen Wirkstoffmolekülen und der Matrix erwartet. Bei der Bildung des Systems spielen neben thermodynamischen Triebkräften für die Bildung einer festen Lösung auch kinetische Faktoren eine Rolle, was in Kapitel 4.2 dieser Arbeit ausführlich diskutiert werden soll. Die für eine spezifische relative Anordnung von Molekülgruppen verantwortlichen möglichen Wechselwirkungen, die von der chemischen Struktur der Moleküle abhängen, werden im Rahmen dieser Arbeit in zwei Gruppen eingeteilt und sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden:

- 1 **spezifische Wechselwirkungen** sind **stärkere** intermolekulare Wechselwirkungen zwischen Molekülgruppen von Polymeren und Wirkstoffmolekülen, die auf elektrostatischen Wechselwirkungen (**ionische Wechselwirkungen**) oder starken Polaritätsunterschieden (**Wasserstoffbrücken**) zwischen wechselwirkenden Gruppen beruhen. Aufgrund spezifischer Wechselwirkungen kommt es zwischen den Molekülgruppen zur Bildung von Polymer-Wirkstoff-Komplexen, wobei die Stärke der spezifischen Wechselwirkung die Stabilität der festen Lösung beeinflusst. In einer festen Lösung aus Salicylsäure und Eudragit RL100, einem Copolymer aus Acrylsäure und Methacrylsäure mit einer geringen Konzentration positiv geladener quarternärer Ammoniumgruppen, konnten ionische Wechselwirkungen nachgewiesen werden [Jenquin 94]. Die Existenz von Wasserstoffbrücken wurde beispielsweise in einer festen Lösung aus Felodipin und PVP zwischen Carbonylgruppen des Wirkstoffs und Imidgruppen des Polymers anhand von IR-Spektren bestätigt [Karavas 06].
- 2 **unspezifische Wechselwirkungen** sind **schwächere** intermolekulare VAN-DEER-VAALS-Wechselwirkungen zwischen Molekülgruppen von Polymeren und Wirkstoffmolekülen, die aufgrund von Polaritätsunterschieden innerhalb einzelner Molekülgruppen und der Wechselwirkung zwischen fluktuierenden Dipolen für die Einbindung von Wirkstoffmolekülen in eine amorphe Polymermatrix verantwortlich sind. Ansätze, polaritätsvermittelte Wechselwirkungen in festen Lösungen zu beschreiben und Mischbarkeiten bzw. Phasendiagramme für Systeme mit beliebiger chemischer Struktur und molarer Zusammensetzung vorauszusagen, sind in [Rowe 89] dokumentiert.

### 1.2.3 Strukturbegriff II: Polymere vs. amorphe feste Lösungen

In allen innerhalb dieser Arbeit untersuchten festen Lösungen sind organische Wirkstoffmoleküle in eine amorphe Polymermatrix eingebettet. Da zur Herstellung der festen Lösungen zumeist Copolymere verwendet werden, ist die Bildung kristalliner polymerer Domänen zwischen den Polymerketten unwahrscheinlich. Je nach Stärke der intermolekularen Wechselwirkung (Kapitel 1.2.2) zwischen Baugruppen der Po-

lymerketten und Baugruppen des Wirkstoffs, werden sich für die Wirkstoffmoleküle relativ zu den Polymerketten unterschiedliche Orientierungen ergeben. **Spezifische Wechselwirkungen** geben klare strukturelle Verhältnisse für die ionisch gebundenen oder wasserstoffverbrückten Bindungspartner vor, betreffen aber im Verhältnis zur Gesamtzahl der Molekülgruppen im System nur eine geringe Anzahl spezieller Molekülgruppen von Polymer und Wirkstoffmolekülen. **Unspezifische Wechselwirkungen** sind aufgrund ihrer geringeren Stärke zwar schwer zu identifizieren, sind aber für die **Bevorzugung räumlicher Nähe** zwischen bestimmten Molekülgruppen verantwortlich und bestimmen im Gegensatz zu den spezifischen Wechselwirkungen die strukturellen Verhältnisse zwischen allen übrigen Molekülgruppen, die nicht an einer starken spezifischen Polymer-Wirkstoff-Bindung teilnehmen.

Wie im Abschnitt 1.2.1 beschrieben, ist in amorphen Polymeren die präzise Bestimmung von strukturellen Merkmalen auf molekularer Ebene nicht möglich, da zwischen Molekülgruppen lediglich breite Abstandsverteilung, nie aber definierte Abstände angetroffen werden. Eine feste Lösung aus amorphem Polymer und molekular dispergiertem Wirkstoff ist, wie das amorphe Polymer selbst, ein strukturloses System, in welchem die Suche nach strukturellen Merkmalen im klassischen Sinn wenig sinnvoll erscheint. Dennoch wird im Rahmen dieser Arbeit hinsichtlich amorpher fester Lösungen von **Strukturen** gesprochen werden. Die Einführung eines **Strukturbegriffs** wird nämlich dann wichtig, wenn die Frage nach der Form der Einbindung kleiner Moleküle in die Polymermatrix unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen gestellt wird. Hierbei geht es vor allem um den Nachweis bevorzugter Bildung von Polymer-Wirkstoff-Bindungen und die Bevorzugung bestimmter räumlicher Nachbarschaften zwischen Molekülgruppen, durch welche in einer amorphen festen Lösung zumindest auf **molekularer Ebene** wiederkehrende strukturelle Einheiten geschaffen werden können. In diesem Zusammenhang werden verschiedene Strukturmodelle entwickelt, die für unspezifische Wechselwirkungen in Kapitel 4 und für spezifische Wechselwirkungen in Kapitel 5 diskutiert werden.

Insgesamt werden in dieser Arbeit *drei* feste Lösungen hinsichtlich der Strukturverhältnisse zwischen Molekülgruppen von Polymeren und Wirkstoffmolekülen untersucht, die im Folgenden kurz vorgestellt werden sollen (vgl. Kapitel 1.1.3). Die Auswahl der Systeme erfolgte nach methodischen Gesichtspunkten, die innerhalb der entsprechenden Kapitel erläutert sind:

- 1 **PMMA+SP** - Eine feste Lösung aus Poly(methylmethacrylat) und einem synthetischen Pyrethroid, in der *unspezifische Wechselwirkungen* für die Ausbildung struktureller Merkmale auf molekularer Ebene verantwortlich sind (Kapitel 4).
- 2 **HEMA/AS+Con** - Eine feste Lösung aus dem Copolymer Poly(hydroxye-

thylmethacrylat)-*co*-(acrylsäure) und einem Conazolwirkstoff, in welchem *Wasserstoffbrücken* zwischen den sauren Acrylsäuregruppen des Polymers und basischen Stickstoffatomen des Wirkstoffs möglich sind (Kapitel 5).

- 3 **AS/MMA-PEG+Con** - Ein feste Lösung aus dem Copolymer Poly(methylmethacrylat)-*co*-(acrylsäure) mit aufgepfropften Poly(ethylenglycol)-Ketten und dem Conazolwirkstoff, anhand derer die *Destabilisierung der Wasserstoffbrückenbindungen* durch verschiedene Einflüsse studiert werden kann (Kapitel 6).

### 1.2.4 Struktur und Dynamik

Die Bestimmung struktureller Parameter in amorphen, polymeren Materialien ist immer eng an die Dynamik der Molekülgruppen gekoppelt. In amorphen Polymeren sind die Molekülgruppen keineswegs starr, sondern in vielen Fällen über einen breiten Temperaturbereich beweglich. Oberhalb der Glastemperatur ( $T_g$ ) sind Bewegungen der Kettensegmente möglich ( $\alpha$ -Prozesse), die in Kombination mit Bewegungen der Seitenketten ( $\beta$ -Prozesse) eine stete Änderung der relativen Anordnung von Kettensegmenten und Seitengruppen bedingen. Selbst unterhalb von  $T_g$  bleiben zumindest die Seitengruppen häufig mobil.

Betrachtet man räumliche Nachbarschaften zwischen Molekülgruppen, müssen die Korrelationszeiten  $\tau_c$  der Bewegungsprozesse (z.B. Translation von Kettensegmenten und Rotationen von Seitengruppen) berücksichtigt werden. Über kurze Beobachtungszeiträume ( $\tau_{obs} < \tau_c$ ) entsprechen die beobachteten strukturellen Verhältnisse unterschiedlichen Momentaufnahmen und liefern erst nach einer großen Anzahl von „Schnappschüssen“ einen Überblick über alle im System möglichen strukturellen Verhältnisse zwischen den interessierenden Molekülgruppen. Werden die Beobachtungszeiträume länger gewählt ( $\tau_{obs} > \tau_c$ ), entspricht das beobachtete strukturelle Verhältnis zwischen zwei Molekülgruppen einem Mittelwert über alle „Schnappschüsse“. Wie die Abstände zwischen bestimmten Molekülgruppen, sind auch die Korrelationszeiten für räumliche Nachbarschaften zwischen bestimmten Molekülgruppen in vielen Fällen breit verteilt.

In festen Lösungen verkomplizieren nicht nur die Bewegungen der Polymergruppen die Analyse struktureller Eigenschaften. Auch die molekular dispergierten Wirkstoffmoleküle sind innerhalb der mobilen Matrix selbst beweglich, wobei hier Translationsbewegungen ganzer Moleküle und Bewegungsprozesse molekularer Baugruppen unterschieden werden müssen. Die **Bewegung einzelner Molekülgruppen** führt - wie oben beschrieben - in Abhängigkeit von der Korrelationszeit der Bewegungsprozesse zu einer Verbreiterung der Verteilung intermolekularer Abstände. Für die Bildung von Wirkstoffmolekülaggregaten sind **Translationsprozesse der Mole-**

**küle** in der Polymermatrix notwendig. Die Translation der Wirkstoffmoleküle kann als diffusiver Prozess verstanden werden, der von der Wechselwirkungsstärke, der Molekülgröße und der Viskosität der Polymermatrix abhängig ist, die mit steigender Mobilität der Polymergruppen sinkt. Translationsbewegungen und Änderungen der relativen Orientierungen von Wirkstoffmolekülen sind notwendige Bedingungen für die Destabilisierung der festen Lösung, wie Studien im Rahmen dieser Arbeit zeigen werden.

Natürlich sind die hier beschriebenen dynamischen Prozesse **thermisch aktiviert**, womit die Proben­temperatur ein probates Mittel ist, um Molekülbewegungen innerhalb der festen Lösungen zu kontrollieren. Zur Bestimmung struktureller Parameter empfehlen sich Analysen unterhalb der Glastemperatur der Systeme, da hier die Mobilität der Polymerketten und der Seitengruppen stark reduziert ist.

Neben Bewegungen von Molekülgruppen der Polymere und des Wirkstoffs gibt es ein weiteres dynamisches Phänomen, welches für die Beschreibung struktureller Zusammenhänge von Bedeutung ist und insbesondere spezifische Wechselwirkungen zwischen Polymer- und Wirkstoffmolekülgruppen betrifft. Betrachtet man einen intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Komplex mit spezifischen Wechselwirkungen zwischen den Bindungspartnern, ist in Abhängigkeit von der Energie, die dem System zur Verfügung steht, ein Aufbrechen der Polymer-Wirkstoff-Bindung möglich. Nach dem Bindungsbruch liegen die Bindungspartner ungebunden vor, was eine Neuformation des Komplexes ermöglicht. Das **chemische Gleichgewicht** zwischen den Bindungspartnern wird durch eine Ratenkonstante beschrieben, die die Dynamik des Prozesses quantifiziert. Wie in den Kapiteln 5 und 6 gezeigt werden soll, ist die Untersuchung solcher **Austauschprozesse** für die Analyse von strukturellen Parametern in festen Lösungen mit spezifischen Wechselwirkungen zwischen den Systemkomponenten von großer Bedeutung, da mithilfe der Austauschprozesse wichtige strukturelle Eigenschaften beschrieben werden können und eine Quantifizierung der Bindungsstärke möglich wird.

## Kapitel 2

# Festkörper-NMR an amorphen festen Lösungen

Im vorigen Kapitel wurden Strukturmodelle fester Lösungen vorgestellt, die unter anderem auf unterschiedlichen Mischbarkeiten und unterschiedlichen Größenverhältnissen der Systemkomponenten beruhen. Die vorgestellten Strukturmodelle beschreiben zwar die unterschiedlichen Zustandsformen, in denen Wirkstoffmoleküle in festen Lösungen auftreten können und befassen sich mit dem Problem der „Löslichkeit“ der Wirkstoffmoleküle in der Matrix, fußen jedoch nicht auf molekularen Grundlagen. Deshalb wird nach einer Möglichkeit gesucht, die existierenden Strukturmodelle zu verfeinern und Bildung sowie Stabilität einer festen Lösung auf molekularer Ebene zu verstehen. Wie aus den Übersichtsartikeln in der Fachliteratur hervorgeht, fehlen bisher für die Beschreibung der Stabilität fester Lösungen und für die Analyse struktureller Verhältnisse zwischen Polymeren und Wirkstoffmolekülen auf molekularer Ebene Methoden, die sowohl molekulare strukturelle Eigenschaften wie ortsspezifische Wechselwirkungen, räumliche Nachbarschaft von Molekülgruppen als auch molekülspezifische dynamische Phänomene mit den anwendungsspezifischen Eigenschaften der amorphen festen Lösungen wie Stabilität, Destabilisierung und der Zustandsform der Wirkstoffmoleküle verbindet.

Wie in Kapitel D beschrieben wurde, sind molekulare Dispersionen aus Wirkstoffmolekülen und amorphen Polymeren aus anwendungstechnischer Sicht besonders interessante Systeme. Deshalb wurde der Fokus dieser Arbeit auf die Untersuchung von amorphen festen Lösungen auf Polymerbasis gelegt. Die Analyse von Strukturbeziehungen auf molekularer Ebene in amorphen festen Lösungen erfordert zunächst die Einführung und Definition eines Strukturbegriffs für amorphe Systeme. Dieser orientiert sich an Wechselwirkungen zwischen den Systemkomponenten, durch die in kleinsten Bereichen „Ordnungsmuster“ geschaffen werden, die sich in einer bevorzugten räumlichen Nähe bestimmter Molekülgruppen ausdrücken.

Hier bietet die **kernmagnetische Resonanzspektroskopie in Festkörpern (Festkörper-NMR)** interessante Möglichkeiten. In diesem Kapitel sollen deshalb

die wesentlichen Prinzipien dieser Methode vorgestellt werden. Wie im Laufe dieser Arbeit gezeigt werden soll, sind zahlreiche Experimente, die auf dem Phänomen der Magnetresonanz beruhen, zur Überprüfung von Strukturmodellen auf molekularer Ebene geeignet. Auch Fragen hinsichtlich der Zustandsform des Wirkstoffs können genauso wie die Bestimmung lokaler dynamischer Phänomene mithilfe von NMR-Experimenten an festen Phasen beantwortet werden.

Ziel dieses Kapitels ist die Beschreibung wesentlicher Merkmale von NMR-Spektren und des Zusammenhangs dieser Merkmale mit strukturellen und dynamischen Parametern, insbesondere von NMR-Spektren amorpher Systeme. Weiterhin sollen die wichtigsten Techniken der Festkörper-NMR beschrieben werden, die in direktem Zusammenhang mit der Gestalt der NMR-Spektren stehen. Anhand dieser Übersicht soll ein *phänomenologischer* Rahmen für eine Interpretation aller in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse geschaffen werden, dessen Grundlage eine direkte Verknüpfung von Eigenschaften von NMR-Spektren mit molekularen Eigenschaften amorpher fester Lösungen sein wird. Der Übersichtlichkeit halber befinden sich ausführliche mathematische und physikalische theoretische Grundlagen zur Beschreibung allgemeiner Phänomene und Prinzipien der Festkörper-NMR im Anhang A und werden innerhalb dieses Kapitels nur am Rande beleuchtet. Verweise auf weiterführende Fachliteratur sind ebenfalls im Anhang zu finden.

## 2.1 Grundprinzipien der NMR-Spektroskopie

In der kernmagnetischen Resonanzspektroskopie (NMR) [Purcell 46], [Bloch 46a], [Bloch 46b], einer bedeutenden analytischen Methode in organischer Synthese, physikalischer Chemie und vielen Feldern der Physik, wird die Eigenschaft von Atomkernen ausgenutzt, aufgrund ihres **Kernspins** Wechselwirkungen mit elektromagnetischen Feldern einzugehen. Viele Atomkerne besitzen einen Eigendrehimpuls, genannt Kernspin, der aus der Addition der Drehimpulse der einzelnen Nukleonen resultiert. Kerne mit geradzahlgiger Nukleonenzahl (ca. 60% aller stabilen Atomkerne) besitzen keinen Kernspin mit einer Spinquantenzahl  $I = 0$  und sind NMR-inaktiv, während Kernspins mit Spinquantenzahlen  $I \geq \frac{1}{2}$  in NMR-Experimenten besonders für Isotope mit hoher natürlicher Häufigkeit von großer Bedeutung sind.

Bringt man eine Probe mit NMR-aktiven Kernspins in ein magnetisches Feld ( $\underline{B}_0$ ), richten sich die Kernspins nach den Feldlinien aus und beginnen, mit einer charakteristischen Frequenz ( $\omega_0$ ) um die Feldlinien zu präzedieren. Diese Frequenz wird LARMOR-Frequenz genannt und ist proportional zur Stärke des angelegten Magnetfeldes, wobei die Proportionalitätskonstante durch das kernspezifische magnetogyrische Verhältnis ( $\gamma$ ) ausgedrückt wird. Die Beobachtung magnetischer Momente

einzelner Kernspins ist nicht möglich, vielmehr wird immer eine Gesamtmagnetisierung, die sich aus der Vektorsumme der einzelnen magnetischen Momente der Kernspins ergibt, beobachtet.

In Abwesenheit des externen Feldes sind die Energieniveaus der Kernspins mit der Spinquantenzahl  $I$   $2I+1$ -fach entartet, werden aber unter der Wirkung des externen Feldes in Energieniveaus aufgespalten, die durch die magnetischen Quantenzahlen  $m_I = -I, -I+1, \dots, +I-1, +I$  beschrieben werden. Diese Wechselwirkung wird ZEEMAN-Wechselwirkung genannt. Die Besetzung der ZEEMAN-Energieniveaus folgt der BOLTZMANN-Verteilung. Trotz der im Vergleich zur mittleren thermischen Energie  $kT$  kleinen Energiedifferenz zwischen den Energieniveaus, entstehen im Gleichgewichtszustand minimale Besetzungsunterschiede zwischen den Energieniveaus, die Grundlage für spektroskopische Anregung und Beobachtung der Kernspins sind (Anhang A.2.1).

Zur Erzeugung einer Ungleichgewichtsverteilung aus dem Gleichgewichtszustand müssen die Kernspins vom einem niedrigen in ein höheres Energieniveau überführt werden, was durch Einstrahlung von elektromagnetischen Wellen mit Frequenzen im Bereich von Radiowellen erreicht werden kann. In der *gepulsten* NMR-Spektroskopie (vgl. hierzu Referenz [Ernst 97]) werden Übergänge zwischen den Kern-ZEEMAN-Niveaus durch Radiofrequenzpulse (rf-Pulse) mit Frequenzen im Megahertz-Bereich induziert (Anhang A.2.5). Durch einen rf-Puls wird longitudinale in transversale Magnetisierung umgewandelt. Die Einstrahlrichtung liegt wie auch die Detektionsrichtung senkrecht zum  $B_0$ -Feld, so dass dem Puls innerhalb eines mit der Frequenz  $\omega_R$  rotierenden Koordinatensystems einem transversalen Magnetfeld  $B_1(t)$  entspricht, um welches die Spins mit der Frequenz des Wechselfeldes des rf-Pulses präzedieren. Entscheidend für den Erhalt von Informationen über Struktur und Dynamik sind die **internen Wechselwirkungen**, wobei in der  $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie in Festkörpern vor allem dipolare Kopplungen (Anhang A.2.3) und chemische Verschiebungen (Anhang A.2.2) eine entscheidende Rolle spielen. Unter dem Einfluss dieser Wechselwirkungen entwickelt sich die transversale Magnetisierung. Während der zeitlichen Entwicklung (Anhang A.1) der Magnetisierung werden geringfügige Frequenzänderungen in den Präzessionsfrequenzen einzelner Kernspins erzeugt, die charakteristisch für strukturelle und dynamische Eigenschaften sind. Relaxationsprozesse sorgen schließlich für eine Dephasierung des Zeitsignals, den Wiederaufbau der Anfangsmagnetisierung und die Wiederherstellung des Gleichgewichtszustands, so dass die Probe für weitere NMR-Experimente zur Verfügung steht.

Die zeitliche Entwicklung der transversalen Magnetisierung liefert das *Zeitsignal* in der NMR, den so genannten FID (engl. *Free Induction Decay*), welches als Überlagerung aus sämtlichen Korrelations- und Relaxationsprozessen alle Informationen



über die Wechselwirkungen enthält und nach einer FOURIER-Transformation vom Zeit- in den Frequenzraum das Spektrum liefert.

## 2.2 Analyse von $^1\text{H}$ -Festkörper NMR-Spektren

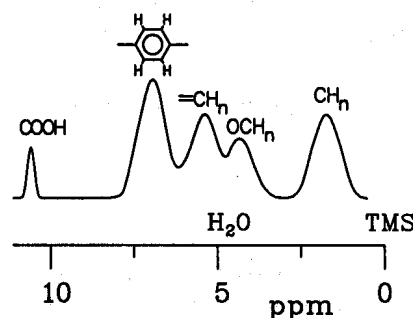
### 2.2.1 Strukturelle Parameter I: $^1\text{H}$ -Chemische Verschiebungen

Die Bedeutung der NMR für die Strukturanalyse in der Chemie basiert nicht nur auf der Möglichkeit, verschiedene Elemente aufgrund unterschiedlicher kernspezifischer LARMOR-Frequenzen zu unterscheiden, sondern vor allem auf ihrer Fähigkeit, ein bestimmtes Isotop bezüglich seiner Position in Molekül und Umgebung aufgrund interner Wechselwirkungen zu charakterisieren. Die Resonanzfrequenz einzelner Kerne wird durch die Elektronenhülle der chemischen Bindung beeinflusst, die ihrerseits von strukturellen Merkmalen der untersuchten Moleküle abhängt. Verursacht wird diese *chemische Verschiebung* der Resonanzfrequenzen in erster Linie durch die Elektronen der Bindung zwischen dem beobachteten Kernspin und seinem Bindungspartner. Das externe Magnetfeld induziert in der Elektronenwolke Zirkulationen und damit ein magnetisches Moment, das gemäß der LENZschen Regel dem Erregerfeld entgegen gerichtet ist. Somit werden die Frequenzen der Kernspins nicht allein von der Feldstärke des externen Magnetfelds bestimmt. Vielmehr existiert eine für jeden Kernspin individuell veränderte *umgebungsabhängige* Feldstärke, woraus eine individuelle Resonanzfrequenz resultiert. Ein Maß für die Abweichung dieser Feldstärke von der LARMOR-Frequenz ist die sog. *Abschirmungskonstante*. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass die *chemische Verschiebung*, die zur Beschreibung der *magnetischen Abschirmung* verwendet wird, eine tensorielle Größe ist, die neben isotropen Anteilen auch anisotrope Anteile besitzt. Dies anisotropen Anteile spielen im Rahmen dieser Arbeit unter den verwendeten experimentellen Bedingungen keine Rolle, so dass sie nicht diskutiert werden sollen. Wird in den folgenden Kapiteln von chemischer Verschiebung gesprochen, ist immer nur der *isotrope* Anteil dieser Wechselwirkung gemeint. Detaillierte physikalische Überlegungen zur chemischen Verschiebung finden sich im Anhang A.2.2.

Protonen ( $^1\text{H}$ ), Spin- $\frac{1}{2}$ -Kerne, die die zwei Energieniveaus  $m_l = \pm\frac{1}{2}$  besetzen, besitzen eine hohe natürliche Häufigkeit (99,99%), eine hohe Sensitivität gegenüber magnetischen Feldern ( $\frac{\gamma}{2\pi} = 26,75 \text{ s}^{-1}\text{T}^{-1}$ ) und kommen zudem in allen organischen Materialien vor, in welchen sie im Verhältnis zu den übrigen Kernen in hoher Konzentration vorliegen. So sind sie wichtiger Bestandteil der in dieser Arbeit untersuchten (Co)Polymere und Wirkstoffmoleküle. Zusätzlich existieren zwischen Protonenspins starke dipolare Kopplungen, die es gestattet, Nachbarschaften zwischen Molekülgruppen auf molekularer Ebene zu bestimmen. Aufgrund der Vorteile, die Protonen

mit sich bringen, liegt der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der Messung und Interpretation von *Protonenspektren*. Auch die folgenden Überlegungen innerhalb dieses Kapitels sind fast ausnahmslos auf  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren ausgerichtet.

Die Korrelation von Resonanzfrequenzen mit ortsspezifischen strukturellen Eigenschaften kann anhand folgender Überlegungen verdeutlicht werden. Hierzu wird das Protonen-Spektrum eines gelösten Ethanolmoleküls betrachtet. Die drei verschiedenen Protonenspezies (-OH, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>3</sub>) treten im NMR-Spektrum, infolge unterschiedlicher Abschirmungen der Kerne vom externen Magnetfeld, bei unterschiedlichen Resonanzfrequenzen auf. Die höchste Frequenz hat das Proton der Hydroxylgruppe, was durch die hohe Polarisierung der OH-Bindung durch den elektronegativen Sauerstoff und die damit verbundene geringe diamagnetische Abschirmung des OH-Protons vor dem externen Magnetfeld erklärt werden kann. Die zweithöchste Frequenz besitzen die *chemisch äquivalenten* Protonen der Methylengruppe, da diese im Gegensatz zur Methylgruppe vom negativen induktiven Effekt der Hydroxylgruppe stärker beeinflusst werden. Die drei Protonen der Methylgruppe besitzen demnach die niedrigste Resonanzfrequenz und sind am effektivsten abgeschirmt [Günther 83]. Je nach Polarität des Lösemittels werden die chemischen Verschiebungen in kleinem Ausmaß verändert.



**Abbildung 2.1:** Typischer Frequenzbereich (in ppm) der  $^1\text{H}$ -Signale und charakteristische NMR-Frequenzen funktioneller Gruppen, relativ zu TMS (vgl. Anhang A.2.2 und B.2).

Für Festkörper  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren gelten prinzipiell die gleichen Überlegungen zur diamagnetischen Abschirmung wie für Flüssigkeiten, so dass sich  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen einzelner Molekülgruppen in Flüssigkeit und Festkörper ähneln. Da die Auflösung durch den Einfluss dipolarer Kopplungen, durch strukturelle Phänomene sowie durch Relaxationseffekte im Festkörper im Vergleich zur Flüssigkeit wesentlich schlechter ist (vgl. ausführliche Diskussionen hierzu in den Kapiteln 2.2.2, 2.2.5 und 2.3), ist in Festkörper-NMR-Spektren - im Vergleich zu den hochpräzisen Zuordnungsmöglichkeiten in Flüssig-NMR-Spektren - oftmals nur eine uneindeutige Zuordnung einzelner Signale möglich. So können beispielsweise -CH und -CH<sub>2</sub>-

Gruppen des Polymerrückgrates von Poly(styrol) nicht differenziert werden. Man beobachtet eine einzige Resonanzlinie, die *aliphatischen Protonen* zugeordnet wird. In Abbildung 2.1 ist der typische Frequenzbereich von  $^1\text{H}$ -Signalen dargestellt. Das Spektrum zeigt in Position und Linienbreite typische  $^1\text{H}$ -Resonanzen einer Modellverbindung, die verschiedene funktionelle Gruppen enthält, die im Rahmen dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielen werden.

Einflüsse der molekularen Umgebung auf die chemischen Verschiebungen sind in Festkörpern im Vergleich zu Flüssigkeiten wesentlich stärker ausgeprägt. Während in Lösung - wie oben am Beispiel von Ethanol gezeigt - die *Konstitution* des Moleküls für die Entwicklung der chemischen Verschiebung ausschlaggebend ist, können in kondensierter Phase auch spezifische relative Anordnungen von Molekülgruppen für lokale Änderungen elektronischer Strukturen verantwortlich gemacht werden. Änderungen chemischer Verschiebungen, die durch den kondensierten Phasenzustand der Probe bedingt sind, werden in dem Begriff *Packungseffekte* zusammengefasst. So spielen in Festkörpern intermolekulare Wechselwirkungen wie Wasserstoffbrückenbindungen oder  $\pi$ - $\pi$ -Wechselwirkungen zwischen aromatischen Ringen eine wichtige Rolle, die entscheidenden Einfluss auf die chemische Verschiebung der Kernspins der wechselwirkenden Gruppen haben. Als Folge werden Festkörper-NMR-Spektren im Vergleich zu Spektren derselben Moleküle in Lösung, große Unterschiede in den Resonanzfrequenzen beobachtet, die teilweise hochsensitiv auf Abstandsänderungen und Bindungsstärken reagieren. Beispiele sind in den Referenzen [Brown 01] und [Brunner 98] dokumentiert und lassen sich quantitativ beschreiben [Schmidt 06].

### 2.2.2 Strukturelle Parameter II: $^1\text{H}$ -Linienbreiten

Die Signale in  $^1\text{H}$ -Festkörper NMR-Spektren sind zumeist durch breite Resonanzlinien gekennzeichnet. Dem Ursprung dieser breiten Linien soll in diesem Abschnitt auf den Grund gegangen werden. Neben Relaxationseffekten, die die Oszillation der transversalen Magnetisierung exponentiell dämpfen, und deren Einfluss auf die Gestalt von Festkörper-NMR-Spektren in Kapitel 2.2.5 detailliert diskutiert wird, sind in Protonenspektren an Festkörpern vor allem **homonukleare dipolare Kopplungen** und **Verteilungen chemischer Verschiebungen** für die breiten Linien verantwortlich.

Zuerst sollen die **homonuklearen dipolaren Kopplungen** betrachtet werden. Die dipolare Kopplung ist eine Spin-Spin-Wechselwirkung, die vom Abstand der koppelnden Kernspins und von der relativen Orientierung des dipolaren Kopplungstensors zum externen Magnetfeld abhängt. Details zur mathematisch-physikalischen Beschreibung dipolarer Kopplungen finden sich im Anhang A.2.3. Während der Entwicklung des Zeitsignals nehmen gelöste Moleküle durch schnelle isotrope Bewegun-

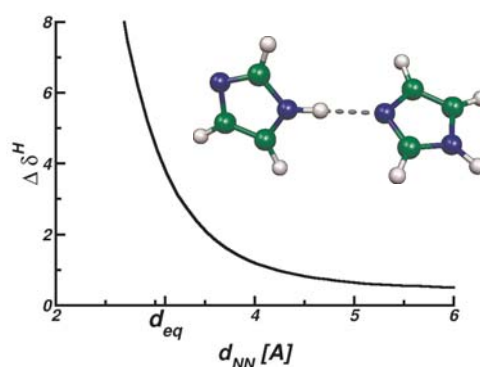
gen alle möglichen Orientierungen zum externen Magnetfeld ein, wodurch der Einfluss der dipolaren Kopplung auf das Spektrum im zeitlichen Mittel verschwindet. Während die dipolare Wechselwirkung in Flüssigkeiten durch schnelle isotrope Bewegungen der Moleküle über den Zeitraum eines NMR-Experiments herausgemittelt wird, beeinflusst sie die Gestalt von Festkörper-NMR-Spektren entscheidend. Da die Molekülgruppen in einem starren Festkörper auf der Zeitskala des NMR-Experiments keine oder nur langsame Bewegungen ausführen, ergibt sich für jedes gekoppelte Spinpaar mit individuell zum Magnetfeld orientiertem Kopplungstensor eine eigene Frequenz, was zu einer starken Verbreiterung der Resonanzlinien führt. Durch die hohe natürliche Häufigkeit der Protonen und wegen ihrer hohen Konzentration liegt in den meisten organischen Festkörpern ein dichtes *homonukleares Kopplungsnetzwerk* vor, das eine starke Verbreiterung aller Resonanzlinien zur Folge hat und für breite, strukturlose Spektren verantwortlich ist. Im Hinblick auf die präzise Bestimmung chemischer Verschiebungen ist eine Verbreiterung der Resonanzlinien durch dipolare Kopplungen wenig wünschenswert. Da der Frequenzbereich, in dem die Resonanzlinien verschiedener Spingruppen in Protonenspektren gemäß ihrer chemischen Verschiebungen auftreten, auf eine (vom externen Magnetfeld abhängige) Breite von 5 - 20 kHz beschränkt ist, ist durch die dipolare Linienverbreiterung eine Diskriminierung zwischen einzelnen Resonanzlinien unmöglich. Die Kopplungsstärke, die in erster Näherung ein Maß für die Breite der Resonanzlinien ist, liegt beispielsweise für die  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung in einer Methylengruppe (Proton-Proton-Abstand  $r_{ij} = 1,8 \text{ \AA}$ ) bei 20 kHz. Durch die alleinige Bestimmung der Linienbreite können aufgrund der Überlagerung der breiten Resonanzlinien nur qualitative strukturelle Informationen auf molekularer Ebene erhalten werden.

Um eine Steigerung der Auflösung zu erreichen, wurde die Methode des *Magic Angle Spinings* (MAS) entwickelt, deren prinzipielle Funktionsweise in Zusammenhang mit der Linienbreite von Resonanzlinien in Protonenspektren in Kapitel 2.3.1 beschrieben ist. Theoretische Details zur MAS-Technik finden sich im Anhang A.3. Durch Anwenden dieser Technik, bei der die Probe in einem Winkel von  $\theta_m = 54,7^\circ$  zum Magnetfeld orientiert, mit einer Frequenz  $\nu_R$  im Bereich der Wechselwirkung rotiert wird, wird eine zeitliche Mittelung der anisotropen Wechselwirkung erreicht, wodurch die Resonanzlinien signifikant, aber nicht unbegrenzt verschmälert werden. Die Restlinienbreite wird im Wesentlichen von drei Faktoren beeinflusst: Zum einen leisten Relaxationseffekte (diskutiert in Kapitel 2.2.5) und Verteilungen chemischer Verschiebungen (diskutiert in diesem Kapitel (s.u.)) einen Beitrag zur Linienbreite. Zum anderen besitzt die dipolare Kopplung Anteile, die durch MAS mit üblichen, technisch einfach realisierbaren Rotationsfrequenzen ( $\leq 35 \text{ kHz}$ ) nicht beeinflusst werden können. Dieser Effekt wird detailliert in Kapitel 2.3.2 diskutiert.

Trotz lästiger Verbreiterung der Resonanzlinien durch dipolare Kopplungen, birgt die Abstandsabhängigkeit der anisotropen Wechselwirkung dank der MAS-Technik die grundsätzliche Möglichkeit, auch abseits von der Linienbreite strukturelle Informationen über Abstände zwischen Molekülgruppen und Abstandsverteilungen in amorphen Systemen zu erhalten. Um Molekülgruppen, zwischen denen Abstände bestimmt werden sollen, zu identifizieren, benötigt man in jedem Fall die chemische Verschiebung, die aber nur - wie eben beschrieben - durch Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerks mithilfe von MAS zugänglich ist. Aus diesem Grund wurden so genannte **Wiedereinkopplungstechniken** entwickelt, die unter Erhalt der Auflösung eine Bestimmung dipolarer Kopplungen ermöglichen. Hierbei wird die Manipulation der anisotropen Wechselwirkung durch Modulation des *Ortsteils* (schnelle Probenrotation) des dipolaren Kopplungstensors durch geschickte Manipulation des Spinteils (rf-Pulse) kompensiert. Durch die Verwendung zweidimensionaler NMR-Techniken können Informationen wie chemische Verschiebung und dipolare Kopplung verknüpft werden, so dass nach Identifikation der Molekülgruppe mithilfe der chemischen Verschiebung eine strukturelle Analyse des dipolaren Kopplungsnetzwerks vorgenommen werden kann. Details zu Wiedereinkopplungstechniken und zweidimensionalen Experimenten können den Kapiteln A.4 und B.2.5 im Anhang entnommen werden. Bei der Analyse bevorzugter räumlicher Nachbarschaften (Kapitel 4) sowie Identifikation und Quantifizierung von spezifischen Polymer-Wirkstoff-Bindungen (Kapitel 5) werden Wiedereinkopplungsexperimente und die Beschreibung dipolarer Kopplungsnetzwerke eine wichtige Rolle spielen.

Durch die ortsspezifischen lokalen Unterschiede in der elektronischen Umgebung besitzen die Molekülgruppen verschiedene Resonanzfrequenzen, so dass alleine durch die **breite Verteilung chemischer Verschiebungen** eine Verbreiterung der Resonanzlinien erwartet werden kann. In amorphen Systemen, in denen Abstandsverteilungen die geometrischen Verhältnisse zwischen einzelnen Molekülgruppen dominieren, sind die Einzelfrequenzen um eine Frequenz verteilt, die der am häufigsten auftretenden relativen Anordnung der Molekülgruppen entspricht. Hierzu ist in Abbildung 2.2 die chemische Verschiebungsänderung eines wasserstoffverbrückten Protons ( $\Delta\delta^H$ ) aus einem Imidazoldimer gegen den Stickstoff-Stickstoff-Abstand der beiden Monomere ( $d_{NN}$ ) aufgetragen. In Abhängigkeit vom Abstand verändert sich die chemische Verschiebung signifikant. Geht man von einer amorphen Dispersion von Imidazol in einer Polymermatrix aus, in der eine Vielzahl unterschiedlicher Imidazol-Imidazol-Abstände existiert, erwartet man für das Signal des wasserstoffverbrückten Protons eine strukturell verbreiterte Resonanzlinie.

In kristallinen Systemen ist die Anzahl möglicher relativer Orientierungen zwischen einzelnen Molekülgruppen durch das Auftreten periodischer Strukturen ge-



**Abbildung 2.2:** Chemische Verschiebung eines wasserstoffverbrückten Protons aus einem Imidazol-Dimer in Abhängigkeit vom Imidazol-Imidazol-Abstand. Liegen die Imidazol-Moleküle amorph dispergiert vor, existieren verschiedenste Imidazol-Imidazol-Abstände. Dies führt zu einer breiten Resonanzlinie.

ringer. Deshalb wird im Vergleich zu amorphen Systemen, in welchen eine höhere Variationsbreite möglicher wechselseitiger Orientierungen erreicht wird, eine geringere Linienbreite angetroffen. Schmale Linienbreiten zeigen geordnetere Strukturen an, während sich hinter breiten Signalen eine größere Variationsbreite möglicher Strukturen verbirgt. Somit können Linienbreiten in Systemen, in denen der dipolare Beitrag zur Linienverbreiterung abgeschätzt werden kann, unter Berücksichtigung von Relaxationsprozessen durchaus Aussagen hinsichtlich Ordnungsphänomenen auf molekularer Ebene zulassen, was in dieser Arbeit beispielsweise für unterschiedlich breit verteilte Bindungsgeometrien von Wasserstoffbrücken (vgl. Abbildung 2.2) in Kapitel 6 eine Rolle spielen wird.

### 2.2.3 Dynamische Parameter I: $^1\text{H}$ -Chemische Verschiebungen

Chemische Verschiebungen treten als Konsequenz lokal verschiedener elektronischer Umgebungen der Protonenspins auf und ordnen jedem Kernspin eine charakteristische strukturspezifische Frequenz zu (Kapitel 2.2.1). Werden zwischen zwei Bindungspartnern über spezifische Wechselwirkungen *Komplexe* gebildet, existiert zwischen gebundenem und ungebundenem Zustand ein *chemisches Gleichgewicht*. Die Gleichgewichtskonstante beschreibt die wechselseitige Umwandlung von gebundener Form in den ungebundenen Zustand. Die Protonen in der gebundenen Form besitzen im Vergleich zu den Protonen in ungebundener Form eine andere chemische Verschiebung, da die lokalen elektronischen Umgebungen der betreffenden Protonen in gebundenem und ungebundenem Zustand verschieden sind. Wie in den Kapiteln 5 und 6 gezeigt werden soll, treten bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung aber nicht zwingend zwei NMR-Signale auf. Je nach Frequenz der wechselseitigen

Umwandlung und Lage des chemischen Gleichgewichts, kommt es entweder zum Auftreten beider Signale oder zu einer Vermischung beider Resonanzfrequenzen. Da die Lage des Gleichgewichts und die Ratenkonstanten, die Hin- und Rückreaktion (Bildung und Zerfall) des Komplexes beschreiben, von der Temperatur abhängig sind, können mithilfe temperaturabhängiger Messungen der chemischen Verschiebungen Aussagen über die Natur des Gleichgewichtsprozesses getroffen werden. Theoretische Details zu diesem Phänomen sind in Kapitel 5.3 vorgestellt.

#### 2.2.4 Dynamische Parameter II: $^1\text{H}$ -Linienbreiten

Sind Bewegungen molekularer Baugruppen innerhalb des (amorphen) Systems möglich, wird die Linienbreite aufgrund der Orientierungsabhängigkeit der dipolaren Kopplung reduziert, da die Anisotropie durch die Bewegungsmittelung der Wechselwirkung zu gewissen Anteilen verschwindet. Details zum Verhältnis zwischen Kopplungsstärke, Molekulardynamik und Linienbreite finden sich in Kapitel 2.3.2. Durch die mobilitätsinduzierte Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerkes können sich auch die Signale signifikant verschmälern, so dass die im Bezug auf strukturelle Aussagen unbrauchbare Linienbreite bei der Analyse lokaler Dynamiken durchaus eine Rolle spielen kann. Sind in einem System die Linien ausreichend aufgelöst und somit einzelne Baugruppen des Systems anhand ihrer chemischen Verschiebungen identifizierbar, können Vergleiche in den Linienbreiten zur Feststellung von Mobilitätsunterschieden verwendet werden. Da die dynamischen Prozesse thermisch aktiviert sind, können Mobilitätsunterschiede zwischen Systemkomponenten in temperaturabhängigen Messungen hervorgehoben werden. Da die dipolaren Kopplungen in mobilen Systemen wesentlich schwächer sind, benötigt man in Wiedereinkopplungsexperimenten eine längere Anregung zur Erzeugung dipolar gekoppelter Zustände. Für kurze Anregungszeiten werden nur stark dipolar gekoppelte Spins angeregt (vgl. hierzu Kapitel A.4). Durch Variation der Anregungszeiten können somit schwach dipolar gekoppelte und mobile Molekülgruppen von stärker dipolar gekoppelten starren Molekülgruppen unterschieden werden. Eine Bestimmung lokaler Mobilitäten ist für die Ermittlung struktureller Parameter unter Ausnutzung dipolarer Kopplungen unerlässlich, da nur unter der Voraussetzung *gleicher* Mobilitäten aller Molekülgruppen Informationen zu intra- und intermolekularen Abständen zwischen den verschiedenen Gruppen verglichen werden können. Wie in dieser Arbeit gezeigt werden soll, sind verlässliche Aussagen über intermolekulare Abstände und die Vergleichbarkeit von Spektren unterschiedlicher Systeme vor allem bei Temperaturen weit unterhalb der Glastemperatur der festen Lösungen möglich, da dort die dynamischen Prozesse, die die strukturelle Beschreibung der Systeme erschweren, weitgehend „eingefroren“ sind.

### 2.2.5 Relaxationseffekte und $^1\text{H}$ -Linienbreiten

Die in einem NMR-Experiment erzeugte transversale Magnetisierung eines Protonenspins oszilliert mit einer charakteristischen Resonanzfrequenz, die sich mit der Zeit unter den Einflüssen der systeminternen Wechselwirkung verändert. Die Oszillation der Kernspins, die im FID beobachtet werden kann, ist keinesfalls von unendlicher zeitlicher Dauer, sondern durch *Relaxationseffekte* zeitlich begrenzt. Zur Beschreibung der Relaxationsphänomene wurden in der NMR zwei phänomenologische Konstanten eingeführt, die den Zerfall der Magnetisierung in modifizierten BLOCH-Gleichungen beschreiben. Man unterscheidet hierbei die longitudinale von der transversalen Relaxation. Eine theoretische, phänomenologische Beschreibung der Relaxationsprozesse findet sich im Anhang A.2.6.

Die longitudinale Relaxationszeit  $T_1$  beschreibt die Energierelaxation ins BOLTZMANN-Gleichgewicht, lässt sich durch eine Reorientierung der Kernspins entlang des externen Magnetfelds beschreiben und ist für die Intensität des Gesamtsignals in einem NMR-Experiment verantwortlich. Die transversale Relaxationszeit  $T_2$  beschreibt die Dephasierung der Kernspins, die in lokalen Magnetfeldinhomogenitäten, Suszeptibilitätsschwankungen und Wechselwirkungen zwischen den Kernspins begründet ist, und bewirkt eine exponentielle Dämpfung der Oszillationen. Während die FOURIER-Transformation einer periodischen Funktion als Resultat eine unendlich schmale Linie ( $\delta$ -Funktion) ergibt, liefert die FOURIER-Transformation einer exponentiell gedämpften, periodischen Funktion eine LORENZ-Kurve mit endlicher Linienbreite.

In *Flüssigkeiten* sind  $T_1$ - und  $T_2$ -Zeit in etwa gleich lang ( $T_1 \approx 2 \cdot T_2$ ). Typische Werte für diese Parameter liegen im Bereich von 500 ms bis zu 2 s, so dass die Linienbreite in Flüssig-NMR-Spektren nur wenige Hz beträgt. Im *Festkörper* findet man häufig  $T_1$ -Zeiten, die die  $T_2$ -Zeiten um ein Vielfaches übersteigen. Grund für die niedrige  $T_2$ -Zeit sind die starken Spin-Spin-Wechselwirkungen im Festkörper. Durch die langen  $T_1$ - und die kurzen  $T_2$ -Zeiten ergeben sich für die NMR-Spektren und die NMR-Experimente an festen Phasen folgende Konsequenzen: Da typische Werte für  $T_2$ -Zeiten im Festkörper im Bereich weniger Millisekunden liegen, erreichen die Resonanzlinien in Festkörper-NMR-Spektren Linienbreiten im kHz-Bereich. Weil die spektrale Dispersion chemischer Verschiebungen von Protonen in Abhängigkeit von der Stärke des externen Magnetfeldes - wie oben erwähnt - einen Frequenzbereich von 5 - 20 kHz überspannt, können Protonen mit ähnlichen Resonanzfrequenzen im Festkörper nicht spektral separiert werden.

Um ausgehend von der transversalen Magnetisierung das thermische Gleichgewicht zu erreichen, muss der Ungleichgewichtszustand durch Abgabe der durch den Puls aufgenommenen Energie verlassen werden, wozu unterschiedliche Relaxations-



wege zur Verfügung stehen. In amorphen Materialien sind dynamische Prozesse auf molekularer Ebene, durch die fluktuierende Magnetfelder erzeugt werden, starke dipolare Kopplungen im dichten Kopplungsnetzwerk und eine Vielzahl möglicher Schwingungszustände der Molekülgruppen für eine Dissipation der Energie verantwortlich, so dass solche Systeme durch kurze  $T_1$ -Zeiten charakterisiert sind. In kristallinen Verbindungen ist die Anzahl möglicher Schwingungs- und Bewegungsprozesse im Vergleich zu amorphen Systemen wesentlich geringer. Daher ist in einem solchen System die  $T_1$ -Relaxation gehemmt, was zwischen einzelnen Experimenten lange Wartezeiten erfordert und folglich lange Experimentierzeiten mit sich bringt. Untersucht man Systeme, in denen amorphe und kristalline Komponenten koexistieren, müssen die komponentenspezifischen  $T_1$ -Zeiten in der verwendeten Wiederholzeit zwischen den Experimenten berücksichtigt werden, da andernfalls Signalverluste für die Signale der kristallinen Komponente in Kauf genommen werden müssen.

### 2.2.6 $^2\text{H}$ -MAS-NMR zur Analyse lokaler dynamischer Phänomene

Neben den Ergebnissen von  $^1\text{H}$ -NMR Experimenten zur Bestimmung chemischer Verschiebungen, dipolarer Kopplungen und Linienbreite werden in dieser Arbeit auch Ergebnisse von NMR-Experimenten an Deuteronen ( $^2\text{H}$ ) präsentiert. Der  $^2\text{H}$ -Kern hat eine geringe natürliche Häufigkeit (0,01%), weshalb häufig mit isotoopenmarkierten Materialien gearbeitet werden muss. Dies verlangt entweder großes synthetisches Geschick oder ist mit hohem Kostenaufwand verbunden. Saure Protonen lassen sich jedoch relativ einfach mithilfe von  $\text{D}_2\text{O}$  gegen Deuteronen austauschen, was im Rahmen dieser Arbeit insbesondere für die Untersuchung von Wasserstoffbrücken von Bedeutung ist. Dadurch wird eine Vielzahl von wasserstoffverbrückten Systemen einer  $^2\text{H}$ -NMR-Analyse zugänglich gemacht. An dieser Stelle soll eine kurze inhaltliche Übersicht über die Abschnitte dieser Arbeit geliefert werden, in denen  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopische Methoden eine Rolle spielen.

In Kapitel 3 dieser Arbeit wird mit der  $^2\text{H}$ -NMR-Spektroskopie eine Methode vorgestellt, mit deren Hilfe eine ortsspezifische Quantifizierung dynamischer Prozesse möglich ist. In der  $^2\text{H}$ -NMR kann die Eigenschaft von  $^2\text{H}$ -Kernen, mit dem elektrischen Feldgradienten am Kernort die so genannte *quadrupolare* Kopplung auszubilden, ausgenutzt werden, um dynamische Phänomene auf molekularer Ebene zu beschreiben. Die quadrupolare Kopplung ist eine orientierungsabhängige Wechselwirkung, die - wie auch die dipolare Kopplung - auf molekulardynamische Prozesse reagiert, was sich in den Spektren in charakteristischen Linienformen niederschlägt. Die Verwendung statischer NMR-Spektren zur Bestimmung von Korrelationszeiten dynamischer Prozesse wird als Standardverfahren eingesetzt, wobei aufgrund der stark quadrupolar verbreiterten Resonanzlinien die Analyse nur unter der Voraus-

setzung möglich ist, dass im System nur eine  $^2\text{H}$ -Spezies vertreten ist (Kapitel 3.1).

Anders als die dipolare Kopplung ist die quadrupolare Kopplung rein *inhomogener* Natur (vgl. Kapitel 2.3). Deswegen kann ihr Einfluss mithilfe von MAS vollständig aus dem Spektrum eliminiert werden, was eine hohe Auflösung zwischen einzelnen  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien entsprechend ihrer chemischen Verschiebungen unter Erhalt der Informationen über die anisotrope Wechselwirkung ermöglicht (Kapitel 3.2). Wie in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, kommt es für dynamische Prozesse mit Ratenkonstanten in einem charakteristischen Korrelationszeitenbereich unter MAS zu einer Interferenz zwischen der MAS-Frequenz, der Frequenz der quadrupolaren Wechselwirkung und der Frequenz des dynamischen Prozesses, was zu einer Verbreiterung der  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien führt (Kapitel 3.3). Anhand dieser Linienverbreiterung werden im Rahmen dieser Arbeit Sprungprozesse in kristallinen Verbindungen (Kapitel 3.5) und Austauschprozesse in wasserstoffverbrückten Systemen (Kapitel 3.6.2 und 5.4) ortsselektiv quantifiziert. Dabei wird bei der Beschreibung wasserstoffverbrückter Systeme die Bestimmung von Aktivierungsenergien zur Abschätzung der Bindungsstärken im Vordergrund stehen, während in den kristallinen Festkörpern eine detaillierte Beschreibung der Ratenkonstanten der Bewegungsprozesse durchgeführt werden kann. Alle weiteren Details zur NMR-Spektroskopie von Deuteronen und dem Phänomen der Bewegungsverbreiterung von  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien unter MAS werden ausführlich in Kapitel 3 beschrieben und diskutiert. Dort finden sich auch alle relevanten Literaturverweise.

## 2.3 Dipolare Kopplungen und Auflösung in $^1\text{H}$ -Festkörper NMR-Spektren

Linienverbreiterungen durch breit verteilte chemische Verschiebungen, dipolare Kopplungen und Relaxationseffekte ( $T_2$ ) verringern die Auflösung in NMR-Spektren von Festkörpern. Wie bereits erwähnt, steigert eine hohe Auflösung der einzelnen Resonanzlinien die Aussagekraft eines Spektrums erheblich, weswegen in der NMR-Spektroskopie stets nach Techniken gesucht wird, mit deren Hilfe die Auflösung gesteigert werden kann. Eine wichtige Technik in der Festkörper-NMR ist - wie oben angedeutet - das *Magic Angle Spinnung* (MAS). Mithilfe dieser Technik kann auf das homonukleare dipolare Kopplungsnetzwerk eingewirkt und dadurch die Auflösung in Protonenspektren zumindest bis zu einem gewissen Grad gesteigert werden. In diesem Kapitel soll das Wirkungsprinzip der MAS-Technik vorgestellt und der Zusammenhang zwischen  $^1\text{H}$ -Linienbreite, MAS und dipolarem Kopplungsnetzwerk näher beleuchtet werden, so dass im weiteren Verlauf der Arbeit der zur Auflösungssteigerung verwendete MAS-Effekt bei der Interpretation von Linienbreiten

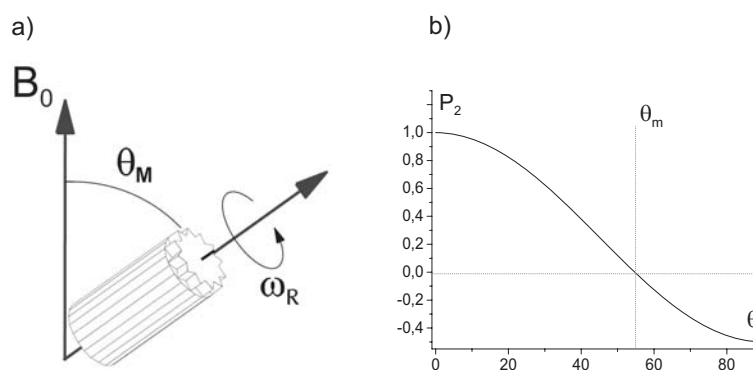
berücksichtigt werden kann.

Protonen, abgesehen von Tritium die Kernsorte mit den höchsten LARMOR-Frequenzen, lassen sich bequem unter Zuhilfenahme der Säkularnäherung betrachten, in der die starke ZEEMANN-Wechselwirkung der Kernspins mit dem externen Magnetfeld von den übrigen internen Wechselwirkungen abgetrennt wird (Anhang A.2.1). Für die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung von  $^1\text{H}$ -Kernspins sind in einem mit der LARMOR-Frequenz rotierenden Koordinatensystem neben den extern eingestrahlten Radiofrequenzpulsen, wie oben diskutiert, zwei Wechselwirkungen von Bedeutung: Neben der chemischen Verschiebung  $\hat{H}_{\text{CS}}$  ist die homonukleare dipolare Kopplung  $\hat{H}_{\text{D}}^{(ij)}$ , eine Wechselwirkung mit ausschließlich anisotropen Beiträgen. Die heteronukleare dipolare Kopplung zu anderen Kernspins mit  $I \geq \frac{1}{2}$  spielt in organischen Proben ohne Isotopenmarkierung eine untergeordnete Rolle, da auf der einen Seite die natürliche Häufigkeit von NMR-aktiven Isotopen wie  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$  oder  $^{17}\text{O}$  sehr gering ist und auf der anderen Seite Kernspins mit Isotopen hoher natürlicher Häufigkeit wie  $^{31}\text{P}$  oder  $^{19}\text{F}$ , wenn überhaupt, in geringer Konzentration im Verhältnis zu den  $^1\text{H}$ -Kernspins vorliegen.

Aus der Flüssig-NMR-Spektroskopie kennt man  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren mit scharfen Resonanzlinien und einer spektralen Auflösung im Bereich weniger Hz, die sogar die Aufspaltung der ZEEMANN-Energieniveaus durch die schwache J-Kopplung, die bindungselektronenvermittelte Wechselwirkung zwischen Kernspins, deutlich erkennen lassen, und neben der chemische Verschiebung als wesentliches spektrales Merkmal zur Strukturaufklärung kleiner Moleküle ( $M \leq 500$  g/mol) beitragen kann. Dabei bezieht sich der Begriff der „Strukturbestimmung“ auf die Analyse der Bindungspartner einzelner Kernspins und somit auf die *Konnektivität* der Atome. Die geringe Breite der Resonanzlinien ist das Resultat eines *Mittelungsprozesses* aller anisotropen Wechselwirkungen, der aus der schnellen Bewegung der gelösten Moleküle resultiert, wobei die Frequenz der Molekülbewegung um Größenordnungen über der Frequenz der anisotropen Wechselwirkung liegt. Als Resultat dieses Mittelungsprozesses bleiben einzig die isotropen Anteile der Wechselwirkungen übrig, was sich für  $^1\text{H}$ -Kernspins auf die isotrope chemische Verschiebung beläuft. In Festkörpern sind im Vergleich zu Molekülen in Lösung schnelle Bewegungen der kondensierten Komponenten auf kurzen Zeitskalen nicht möglich, wodurch in einem Festkörper-NMR-Spektrum die homonuklearen dipolaren Kopplungen zum Tragen kommen und die Gestalt des Spektrums nachhaltig beeinflusst. Für Festkörper-NMR-Spektren, während deren Aufnahme kein MAS verwendet wird (sog. *statische* Festkörper-Spektren), liefern Proben, in denen ausschließlich Molekularbewegungen im Bereich langer Korrelationszeiten möglich sind, meistens eine einzige, breite Resonanzlinie, deren Linienbreite mit den stärksten dipolaren Kopplungen im System skaliert.

### 2.3.1 Magic Angle Spinning (MAS)

In der Mitte des vergangenen Jahrhunderts stellten Andrew [Andrew 58] und Lowe [Lowe 59] eine Technik vor, mit der die schnelle Bewegung der Moleküle in Flüssigkeiten, die zur zeitlichen Mittelung der anisotropen Wechselwirkungen führt, auf künstliche Weise in Festkörpern nachgeahmt werden kann. Ziel dieser Methode waren die künstliche Verschmälerung stark dipolar verbreiterten Resonanzlinien in Festkörper-NMR-Spektren. Hierzu wurde die Probe mit schneller Frequenz  $\nu_R = \frac{\omega_R}{2\pi}$  um eine Achse gedreht, die relativ zum externen  $\underline{B}_0$ -Magnetfeld um einen Winkel von  $\theta_m = 54.7^\circ$  orientiert ist. Der Aufbau des Experiments ist in Abbildung 2.3 (a) dargestellt. Details zur physikalisch mathematischen Beschreibung finden sich im Anhang A.3, Details zur allgemeinen experimentellen Realisierung sind im Anhang B.2 diskutiert.



**Abbildung 2.3:** Darstellung eines MAS-Rotors mit einer Rotationsfrequenz  $\nu_R$  und einem Winkel zum  $\underline{B}_0$ -Feld von  $\theta_m = 54.7^\circ$  (a). Abhängigkeit des zweiten LEGENDRE-Polynoms  $P_2$  von der Auslenkung des Tensors. Am magischen Winkel besitzt die Funktion eine Nullstelle (b).

Die Orientierungs- und somit die Winkelabhängigkeit eines axialsymmetrischen Tensors, wird durch das zweite LEGENDRE-Polynom  $P_2 = \frac{1}{2}(3 \cos^2(\theta) - 1)$  beschrieben. Wie gezeigt werden kann, ist jeder Tensor zweiten Ranges, wie zum Beispiel der Tensor der homonuklearen dipolaren Kopplung, rotationssymmetrisch zu Drehachsen aller möglicher Orientierungen, wodurch eine Mittelung des Tensors durch Rotation um jedwede Achse erreicht werden kann. Die Tensormittelung ist hierbei unabhängig von der räumlichen Orientierung der Rotationsachse. Der Winkel  $\theta_m$  wird somit einzig durch die Lage der Drehachse relativ zur Position des Tensors definiert, so dass die Lage der Drehachse frei gewählt werden kann. Da das zweite LEGENDRE-Polynom für einen Winkel von  $\theta_m = 54.7^\circ$ , dem so genannten *Magischen Winkel* verschwindet (Abbildung 2.3 (b)), ist ein „Herausmitteln“ anisotroper Wechselwirkungen möglich, wenn der Winkel der Drehachse zum externen Magnetfeld auf diesen Wert eingestellt wird.

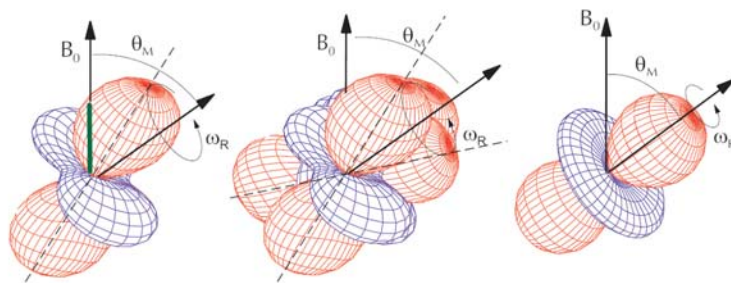
Folgende Überlegung soll den Einfluss der Probenrotation am magischen Winkel auf die Gestalt und die Orientierung des Kopplungstensors verdeutlichen: In einer Probe, in der die Tensoren der anisotropen Wechselwirkung alle möglichen Orientierungen zum externen Magnetfeld einnehmen (einem sog. *Pulver*), ist nur ein Bruchteil der Tensoren in Richtung des magischen Winkels zum Magnetfeld orientiert, für welchen die dipolaren Kopplungen verschwinden, der Rest der Tensoren nimmt alle übrigen Orientierungen zum externen Magnetfeld ein. Betrachtet man eine parallel zum Magnetfeld orientierte Probe, lenkt diese anschließend um ein Wert  $\theta \neq \theta_m$  zum Magnetfeld aus und rotiert die Probe um die Auslenkungsachse, werden alle anisotropen Tensoren durch die Rotation gemittelt. Als Resultat erhält man einen gemittelten Tensor, dessen Hauptachse in der Rotationsachse liegt. Wird die Rotationsachse um den magischen Winkel zum Magnetfeld ausgelenkt, erhält man nach Rotation einer Probe um diese Drehachse einen gemittelten Tensor, der im magischen Winkel zum Magnetfeld steht (Abbildung 2.4). Betrachtet man nun den Hamiltonoperator der anisotropen Wechselwirkung für diesen gemittelten Tensor, verschwindet dieser aufgrund der erneuten Orientierungsabhängigkeit des gemittelten Tensors von  $P_2$ .

In Flüssig-NMR-Spektren wird der Mittelungsprozess durch die schnelle Bewegung der gelösten Moleküle und Molekülgruppen ermöglicht. Durch die schnelle isotrope Bewegung der gelösten Moleküle werden alle dipolaren Kopplungen herausgemittelt, was zu schmalen Resonanzlinien und hochaufgelösten Spektren ohne dipolar verbreiterte Linien führt. Das Verschwinden der dipolaren Kopplung im Falle einer schnellen, isotropen Dynamik kann durch das Integral

$$\int_0^\pi \int_0^{2\pi} \frac{1}{2} (3\cos^2\theta - 1) d\varphi \sin\theta d\theta = 0 \quad (2.1)$$

beschrieben werden.

Um eine Mittelung der Wechselwirkung zu erreichen, muss die Rotationsfrequenz



**Abbildung 2.4:** Mittelung eines Tensors zweiten Ranges durch Rotation mit  $\omega_R$  um eine Achse mit einer Auslenkung von  $\theta_M$  zum externen Magnetfeld  $\underline{B}_0$ .

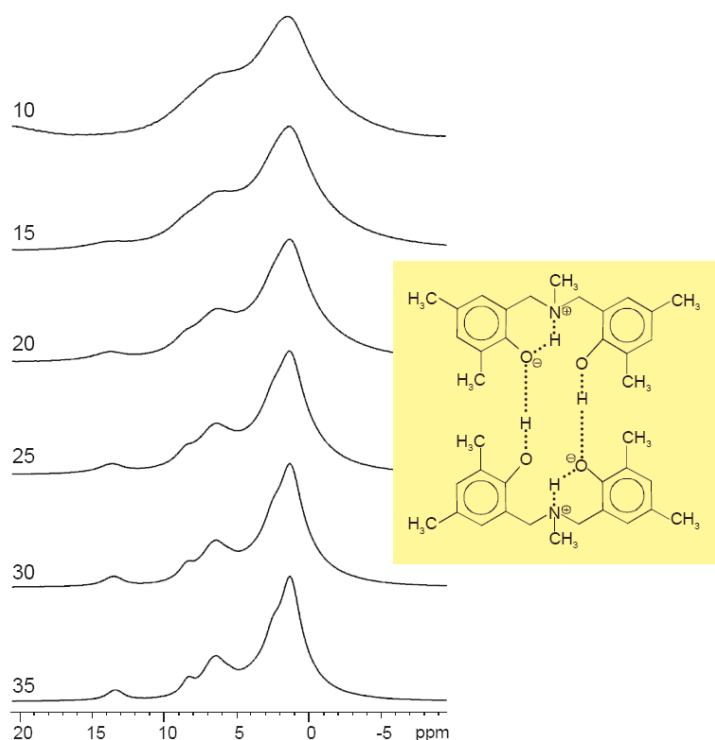
ausreichend schnell sein. Als Faustregel gilt, dass die Rotationsfrequenz  $\nu_R$  mindestens viermal so groß wie die Wechselwirkung sein muss, falls diese effektiv gemittelt werden soll [Duer 04]. Da die in dieser Arbeit interessierende homonukleare dipolare  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung Stärken von bis zu  $\sim 30$  kHz erreichen kann, kann selbst mit den höchsten experimentell realisierten Rotationsfrequenzen (70 kHz, [Samoson 04]) keine vollständige Mittelung der anisotropen Tensoren erreicht werden. Die für Rotoren mit einem Durchmesser von 2,5 mm standardmäßig verfügbaren Systeme erlauben eine stabile Probenrotation bis zu 35 kHz über lange Zeiträume. Obwohl die Probenrotation bei solchen Geschwindigkeiten keine Linienverschmälerung analog zu Spektren in der Flüssig-NMR-Spektroskopie ermöglicht, kann dennoch die Auflösung einzelner Resonanzlinien im Vergleich zu statischen  $^1\text{H}$ -Spektren signifikant erhöht werden.

Abbildung 2.5 zeigt den Effekt von MAS auf die Gestalt von Spektren eines kristallinen Benzoxazins [Schnell 98] und die typische Auflösung zwischen Resonanzlinien, die mithilfe verfügbarer Rotationsfrequenzen erreicht werden kann. Natürlich sind die Struktur des Spinsystems, die chemische Zusammensetzung, die relative Dynamik von Systemkomponenten und die Anordnung der Moleküle zueinander in jedem System verschieden, so dass mit gleicher Rotationsfrequenz unterschiedliche Auflösungen erreicht werden können, was an anderer Stelle, insbesondere in Bezug auf die im Rahmen dieser Arbeit untersuchten amorphen polymeren Systeme, diskutiert werden soll. Betrachtet man die Spektren in Abbildung 2.5, wird selbst unter schnellem MAS eine signifikante Linienbreite der Resonanzlinien beobachtet. Der Ursprung dieser Restlinienbreite, die häufig die präzise Interpretation von NMR-Spektren unmöglich macht, liegt nicht nur in der (bis zum Zeitpunkt dieser Arbeit) technisch bedingten Unmöglichkeit einer schnelleren Probenrotation, sondern an dem Einfluss dipolarer Kopplungen, was im folgenden Kapitel 2.3.2 detailliert beschrieben werden soll.

### 2.3.2 Linienbreite und homonukleare dipolare Kopplungen

Nach Maricq und Waugh kann der Beitrag zur Linienverbreiterung durch dipolare homonukleare Kopplungen in zwei Teile aufgespalten werden [Maricq 79]. Ein Teil wird hierbei als *inhomogene* Linienverbreiterung, der andere als *homogene* Linienverbreiterung bezeichnet. Hier soll zuerst der Effekt der inhomogenen Verbreiterung der Resonanzlinien durch homonukleare dipolare Kopplungen beschrieben werden.

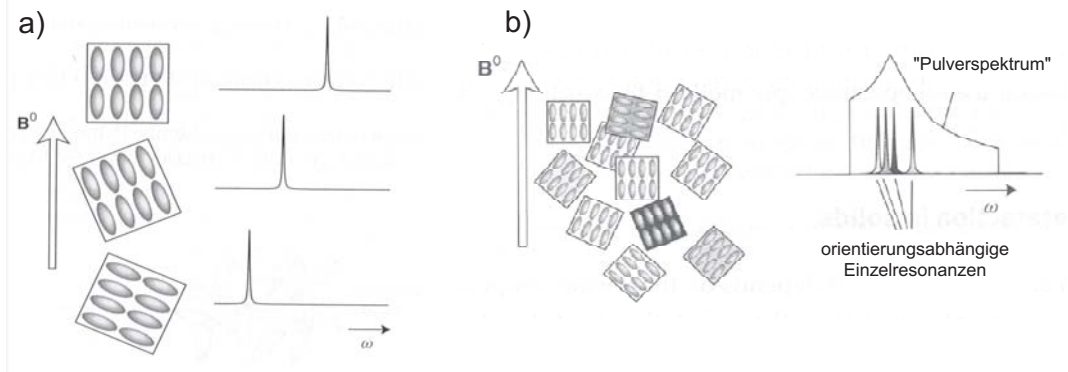
Dieser Effekt kommt ausschließlich durch die Orientierungsabhängigkeit der anisotropen Wechselwirkung zustande und führt durch einfache Überlagerung der orientierungsabhängigen Einzelresonanzen der Molekülgruppen zu breiten NMR-Signalen (Abbildung 2.6). Die charakteristische Intensitätsverteilung über den Frequenzbe-



**Abbildung 2.5:** Effekt von MAS unterschiedlicher Rotationsfrequenzen  $\nu_R = 10$  kHz bis  $\nu_R = 30$  kHz auf das Spektrum eines kristallinen Benzoxazins. Die Steigerung der Auflösung der Resonanzlinien ist deutlich zu erkennen, auch wenn festgestellt werden muss, dass selbst bei hohen Rotationsfrequenzen eine signifikante Restlinienbreite bestehen bleibt (aus Referenz [Schnell 98]).

reich kommt durch eine Gewichtung der Beiträge der einzelnen verschieden orientierten Tensoren mit dem Sinus des Winkels  $\theta$  - und im Falle von anisotropen Wechselwirkungen mit asymmetrischen Tensoren - durch die Tensorasymmetrie zustande, der im Laufe weiterer Betrachtungen des Phänomens keine weitere Beachtung geschenkt wird. Der inhomogene Teil der Wechselwirkung führt unter dem Einfluss von MAS - durch den oben beschriebenen Mittelungsprozess - zu einer Separation der orientierungsabhängigen Einzelresonanzen mit Abständen der Rotationsfrequenz, die als *Rotationsseitenbanden* bezeichnet werden. Die theoretische Beschreibung dieses Phänomens ist komplex und wird im Anhang A.3 diskutiert. Um den Ursprung der Restlinienbreite von Zentralbande und den zugehörigen Rotationsseitenbanden zu erklären, muss der homogene Teil der Wechselwirkung betrachtet werden.

Um den Effekt der homogenen Wechselwirkung auf die Linienbreite in Festkörper NMR-Spektren zu verstehen, können folgende Überlegungen angestellt werden, zu denen der Hamiltonoperator der homonuklearen dipolaren Kopplungen herangezo-



**Abbildung 2.6:** Orientierungsabhängige Einzelresonanzen (a) und resultierendes „Pulverspektrum“ (b) einer Probe mit allen möglichen Orientierungen der dipolaren Kopplungsvektoren relativ zum externen Magnetfeld  $B_0$ .

gen werden muss (nach Referenz [Duer 04]).

$$\hat{H}_D^{(ij)} = \underbrace{D^{(ij)} \frac{1}{2} (3 \cos^2(\theta) - 1)}_{\text{Ortsteil}} \underbrace{(2\hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} - (\hat{I}_+^{(i)} \hat{I}_-^{(j)} + \hat{I}_+^{(j)} \hat{I}_-^{(i)}))}_{\text{Spinteil}}. \quad (2.2)$$

Dieser besteht aus einem *Ortsteil* ( $P_2$ ) und einem *Spinteil* besteht. Der Spinteil lässt sich in zwei Terme, entsprechend

$$\text{Term A} : 2\hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} \quad (2.3)$$

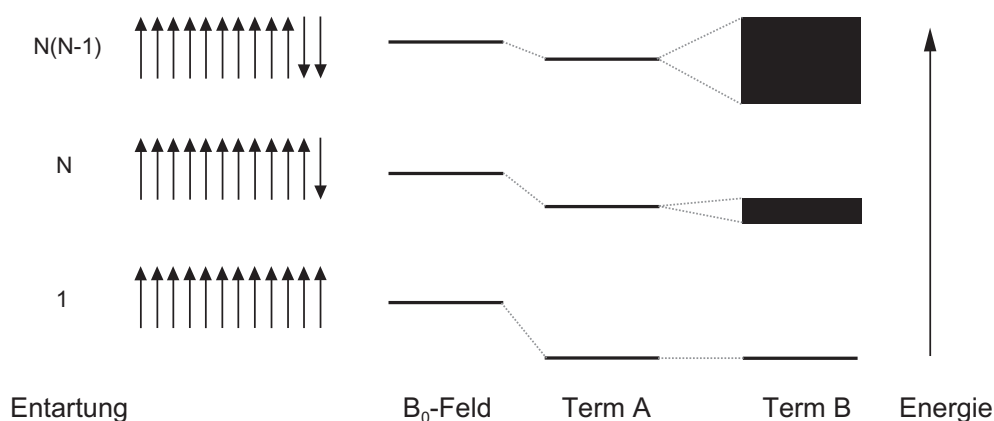
$$\text{Term B} : \hat{I}_+^{(i)} \hat{I}_-^{(j)} + \hat{I}_+^{(j)} \hat{I}_-^{(i)} \quad (2.4)$$

aufspalten. Ein Zweispinsystem kann, in Abwesenheit dipolarer Kopplungen, durch die vier Zustände  $|\alpha\alpha\rangle$ ,  $|\alpha\beta\rangle$ ,  $|\beta\alpha\rangle$ ,  $|\beta\beta\rangle$  beschrieben werden. Wendet man den Spinoperator  $\hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)}$  auf die Zustände an, sieht man, dass die Zustände Eigenfunktionen dieses Spinoperators entsprechend  $\hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} |\alpha\alpha\rangle = \frac{1}{4} |\alpha\alpha\rangle$  sind. Term A ist also lediglich für eine *energetische Absenkung* der Kern-ZEEMAN-Energieniveaus verantwortlich und kann das Auftreten hoher Linienbreiten in stark homonuklear dipolar gekoppelten Spinsystemen nicht erklären. Die  $|\alpha\alpha\rangle$ - und  $|\beta\beta\rangle$ -Zustände sind auch für den Spinoperator  $\hat{I}_+^{(i)} \hat{I}_-^{(j)} + \hat{I}_+^{(j)} \hat{I}_-^{(i)}$  aus Term B Eigenfunktion. Anders verhält es sich jedoch mit den energetisch gleichen Zuständen  $|\alpha\beta\rangle$  und  $|\beta\alpha\rangle$ , die unter dem Einfluss von Term B vermischt werden. Als Eigenfunktionen von B erhält man dementsprechend zwei Linearkombinationen von  $|\alpha\beta\rangle$  und  $|\beta\alpha\rangle$  mit unterschiedlichen Energieeigenwerten.

Für ein System mit  $N$  Spins erzeugt der B-Term des Hamiltonoperators der homonuklearen dipolaren Kopplung aus allen entarteten ZEEMAN-Energieniveaus Linearkombinationen der Einzelzustände. Für ein Dreispinsystem ergibt sich eine (von



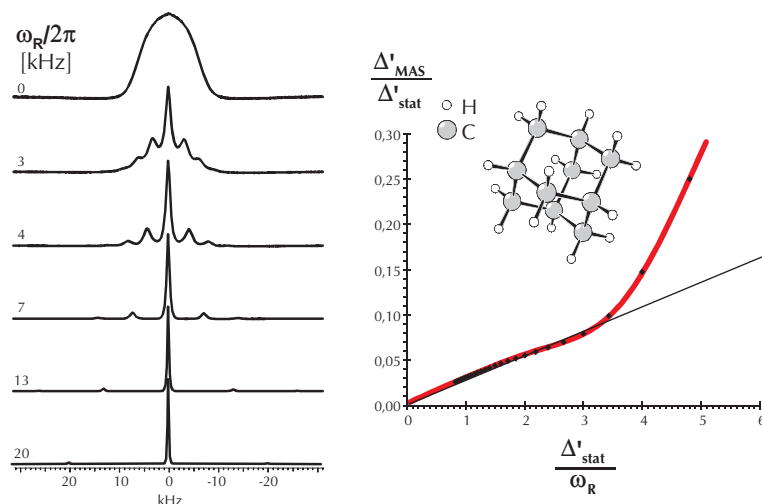
zwei) mögliche Linearkombinationen aus den drei Zuständen  $|\alpha\alpha\beta\rangle$ ,  $|\alpha\beta\alpha\rangle$ ,  $|\beta\alpha\alpha\rangle$ . Durch die Vermischung der vormals entarteten Energieniveaus kommt es zu einer breiten Auffächerung der ZEEMAN-Energieniveaus und somit zu einer breiten Verteilung der Resonanzfrequenzen (Abbildung 2.7). Selbst *ohne* den Einfluss der Orientierungsabhängigkeit der dipolaren Kopplung, die durch das zweite LEGENDRE-Polynom in Gleichung 2.2 beschrieben wird, und die Resonanzfrequenz einer spezifisch angeregten Spingruppe in Abhängigkeit ihrer relativen Position zum externen Magnetfeld bestimmt, erwartet man in einem dichten homonuklear dipolar gekoppelten Netzwerk eine Linienverbreiterung.



**Abbildung 2.7:** In einem homonuklearen N-Spinsystem gibt es zahlreiche ZEEMAN-Energieniveaus mit gleicher Quantenzahl  $M$ . Diese sind in Abwesenheit der dipolaren Kopplungen entartet. Unter Einfluss der dipolaren Wechselwirkung, werden die zuvor entarteten Energieniveaus gemischt, woraus breit aufgefächerte ZEEMAN-Energieniveaus resultieren (nach Referenz [Duer 04]).

Isolierte Spinpaare kommen in realen Systemen nicht vor. Dies liegt zum einen an der hohen natürlichen Häufigkeit der  $^1\text{H}$ -Spins und der daraus resultierenden hohen  $^1\text{H}$ -Spindichte. Zum anderen gehören die  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen wegen ihres großen magnetogyrischen Verhältnisses zu den stärksten dipolaren Wechselwirkungen. Der homogene Teil der dipolaren Wechselwirkung ist ein *Vielspineffekt* und folglich in den meisten realen Systemen präsent. Wie aus Gleichung 2.2 hervorgeht, sind inhomogener und homogener Teil der Wechselwirkung gekoppelt, so dass die Linienbreiten in Systemen mit hoher  $^1\text{H}$ -Spindichte durch *beide* Teile der Wechselwirkung beeinflusst werden.

Der Einfluss und der Zusammenhang zwischen inhomogener und homogener Linienbreite können phänomenologisch am Beispiel  $\nu_R$ -abhängiger  $^1\text{H}$ -MAS Einpulspektren demonstriert werden. Eine detaillierte theoretische Beschreibung findet sich in Referenz [Schnell 01a].  $\nu_R$ -abhängige Beispielspektren von Adamantan sind in Abbildung 2.8 dargestellt. Die Aufspaltung des statischen Spektrums in Rotations-



**Abbildung 2.8:** Abhängigkeit der Linienbreite  $\Delta$  von der Rotationsfrequenz  $\nu_R$  in Protonenspektren von Adamantan. Im Graphen lässt sich der Effekt des MAS auf die inhomogene und homogene dipolare Linienverbreiterung erkennen (nach Referenz [Schnell 01a]).

seitenbanden ist ebenso zu erkennen wie die Reduktion der Intensität der Rotationsseitenbanden, die mit dem Quotient aus dipolarer Kopplung und MAS-Frequenz skaliert. Im Graphen innerhalb der Abbildung ist das Verhältnis von Linienbreite unter MAS  $\Delta_{MAS}$  zur Linienbreite im statischen Spektrum  $\Delta_{stat}$  gegen das Verhältnis von Linienbreite im statischen Spektrum  $\Delta_{stat}$  zur MAS-Frequenz aufgetragen. Im Bereich niedriger MAS-Frequenzen erkennt man einen schnellen Abfall der Linienbreite, während für immer schnelleres MAS nur noch eine geringe Reduktion der Linienbreite beobachtet wird. Bei geringen Rotationsfrequenzen wird der inhomogene Anteil der dipolaren Kopplung herausgemittelt. Der homogene Anteil der Wechselwirkung verschwindet erst für sehr viel höhere MAS-Frequenzen. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass die Adamantanmoleküle im Festkörper aufgrund ihrer Eigenrotation bereits eine Vormittelung der dipolaren Kopplung vornehmen. Hierdurch kann selbst unter den technisch verfügbaren Rotationsfrequenzen eine exzellente Auflösung erreicht werden, was eine Darstellung des Effekts erleichtert. In vielen Systemen sind die herrschenden dipolaren Kopplungen wesentlich stärker, so dass die homogene dipolare Restlinienbreiten und die zu ihrer Reduktion benötigten Rotationsfrequenzen um ein Vielfaches höher sind.



# Kapitel 3

## $^2\text{H}$ -MAS-NMR zur Analyse lokaler Dynamiken

### 3.1 Statische $^2\text{H}$ -NMR-Spektren

#### 3.1.1 Theoretische Grundlagen

Als Kerne mit der Spinquantenzahl  $I = 1$  sind Deuteronen ( $^2\text{H}$ ) in der Lage, mit dem elektrischen Feldgradienten am Kernort eine Wechselwirkung, die so genannte *quadrupolare Kopplung*, einzugehen. Die Existenz eines Feldgradienten resultiert aus einer asymmetrischen Verteilung der Elektronen am Kernort. Der quadrupolare Kopplungstensor  $\underline{\underline{Q}}$  ist mit dem Gradienten des elektrischen Feldes  $\underline{\underline{V}} = \nabla \underline{\underline{E}}$  über die Elementarladung  $e$  gemäß  $\underline{\underline{Q}} = \frac{eQ}{2I(2I-1)\hbar} \underline{\underline{V}}$  verknüpft, woraus sich in Analogie zur dipolaren Kopplung (Kapitel 2.3) der Hamiltonoperator der quadrupolaren Kopplung zu

$$\hat{H}_Q = \frac{e^2qQ}{4\hat{I}(2\hat{I}-1)\hbar} (1 - 3\cos^2\theta)(3\hat{I}_z\hat{I}_z - \hat{I}^2) \quad (3.1)$$

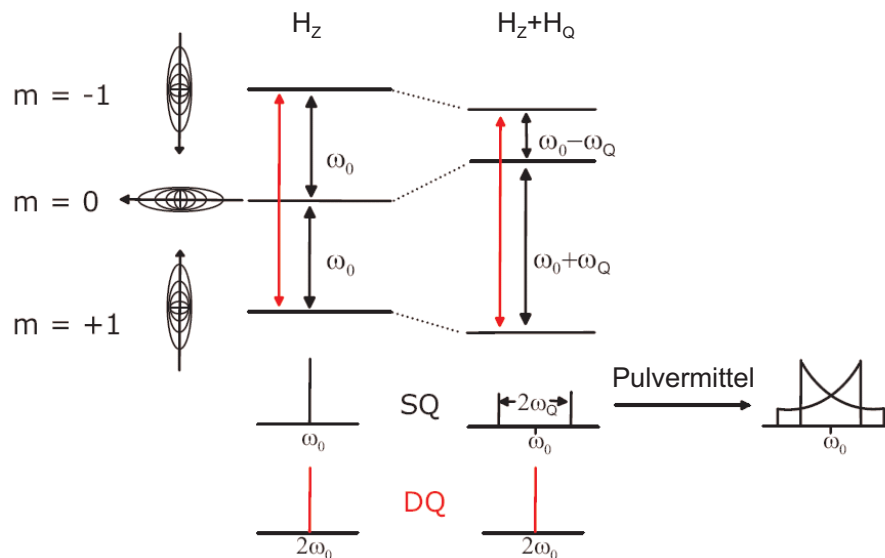
ergibt. Der Ausdruck  $\omega_Q = \frac{e^2qQ}{4I(2I-1)\hbar} (1 - 3\cos^2\theta)$  wird als *quadrupolare Frequenz* bezeichnet, wobei zur Quantifizierung der Kopplungsstärke die quadrupolare Kopplungskonstante  $\delta_Q = \frac{e^2qQ}{2\pi}$  verwendet wird. Weitere theoretische Details zur mathematisch-physikalischen Beschreibung der quadrupolaren Wechselwirkung finden sich im Anhang A.2.4 und in Referenz [Schmidt-Rohr 94].

Die quadrupolare Kopplung ist eine anisotrope, asymmetrische und für  $^2\text{H}$ -Kernspins in kovalenten Bindungen rein intramolekulare, auf einen Kernspin beschränkte Wechselwirkung, deren Orientierungsabhängigkeit wie bei der Beschreibung der dipolaren Wechselwirkung durch das zweite LEGENDRE-Polynom  $P_2$  ausgedrückt wird. Für  $^2\text{H}$ -Kernspins in Wasserstoffbrücken ist der Feldgradient annähernd axialsymmetrisch. Die quadrupolare Kopplung sorgt für eine Verbreiterung der Resonanzlinie im Bereich der quadrupolaren Kopplungsstärke. Die Kopplungsstärke ist aufgrund ihrer Orientierungsabhängigkeit von der Dynamik der Kernspins abhängig und beträgt im Fall starrer Deuteronen (z. B. in einer C-D-Bindung)  $\delta_Q \approx 120$  kHz.

Durch Erhöhung der Dynamik wird die Anisotropie des Kopplungstensors teilweise herausgemittelt, was die quadrupolare Kopplungskonstante reduziert. So besitzen beispielsweise Methylgruppen, in welchen selbst bei tiefen Temperaturen eine  $C_3$ -symmetrische Rotation der Deuteronen um die Kohlenstoffbindungsachse möglich ist, einen rotationsgemittelten Kopplungstensor, dessen Hauptachse in der Rotationsachse liegt, was zu einer reduzierten Kopplungskonstante von  $\delta_Q \approx 40$  kHz führt [Batchelder 83]. Da die quadrupolaren Kopplungsstärken in Deuteronen im Verhältnis zur ZEEMAN-Wechselwirkung (Anhang A.2.1) im Vergleich zu anderen Kernen wie beispielsweise  $^{14}\text{N}$  oder  $^{17}\text{O}$  relativ gering ist, ist mithilfe quadrupolarer Kopplungen von Deuteronen eine Beschreibung dynamischer Prozesse auf der Grundlage von NMR-Experimenten möglich (vgl. z. B. [Spiess 85]).

Wie bereits erwähnt, sind Deuteronen Spin-1 Kerne, die im Gegensatz zu Protonen nicht nur zwei Energieniveaus ( $m_l = \pm\frac{1}{2}$ ), sondern drei Energieniveaus ( $m_l = 0, \pm 1$ ) besitzen. Werden statische Spektren von deuteronehaltigen Festkörpern aufgenommen, ist demnach nicht nur ein einzelner Übergang zwischen den Energieniveaus möglich. Stattdessen finden drei Übergänge ( $-1 \longleftrightarrow 0, 0 \longleftrightarrow 1, -1 \longleftrightarrow 1$ ) statt, von denen der Doppelquantenübergang  $-1 \longleftrightarrow 1$  in einem einfachen Einpulsexperiment keine Signal liefert (zur Definition von Kohärenzordnungen und Detektion von  $^2\text{H}$ -Doppelquanten vgl. Kapitel 4.3.1, Anhang A.4 und Referenz [Cutajar 06]).

Das Termschema für einen Spin-1 Kern ist in Abbildung 3.1 dargestellt. Betracht-



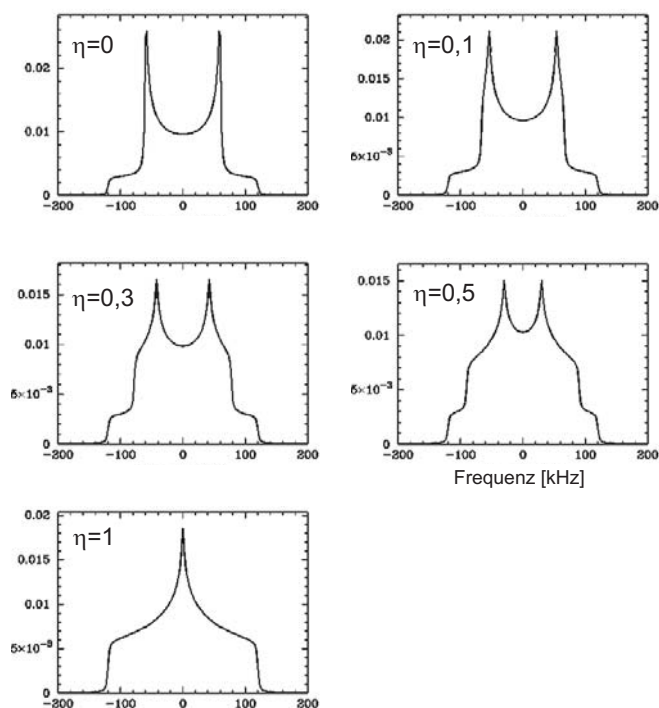
**Abbildung 3.1:** Termschema eines Spin-1-Kerns und Energieübergänge unter dem bloßen Einfluss der ZEEMAN-Wechselwirkung und unter dem kombinierten Einfluss von ZEEMAN- und quadrupolarer Wechselwirkung. Das PAKS-Spektrum resultiert aus den zwei möglichen Energieübergängen mit den Frequenz  $\omega_0 \pm \omega_Q$  und der Orientierungsabhängigkeit der Wechselwirkung.

tet man nur die ZEEMAN-Wechselwirkung, sind die beiden Einquantenübergänge  $-1 \longleftrightarrow 0$  und  $0 \longleftrightarrow 1$  energetisch entartet, was in einem Spektrum zu *einer* Resonanzlinie der Frequenz  $\omega_0$  führt. Durch die quadrupolare Wechselwirkung verschieben sich die Energieniveaus, so dass die Entartung der Einquantenübergänge aufgehoben wird und in einem Spektrum *zwei* Resonanzlinien der Frequenzen  $\omega_0 - \omega_Q$  und  $\omega_0 + \omega_Q$  beobachtet werden können. In einer polykristallinen oder amorphen Probe, in der die Tensoren der quadrupolaren Kopplungen im Verhältnis zum externen Magnetfeld alle möglichen Orientierungen annehmen, liefern die orientierungsabhängigen Frequenzen ein klassisches Pulverspektrum (Kapitel 2.3) mit einer winkelabhängigen Frequenzverteilung, die sich gemäß Gleichung A.39 zu  $\omega_Q = \frac{\delta}{2}(3 \cos^2(\theta) - 1 + \eta \sin^2(\theta) \cos(2\gamma))$  ergibt. Das Pulverspektrum, in dem der Abstand zwischen den beiden Resonanzen die Stärke der quadrupolaren Kopplung  $\delta_Q$  beschreibt und in dem die Resonanzfrequenzen über einen Frequenzbereich von  $2\delta_Q$  verteilt sind, wird als PAKE-Pattern bezeichnet [Pake 48].

Wie aus der winkelabhängigen Frequenzverteilung hervorgeht, ist die Bestimmung der *Anisotropie* des quadrupolaren Kopplungstensors aus dem Abstand der beiden Resonanzlinien streng genommen nur möglich, falls die *Asymmetrie* des quadrupolaren Kopplungstensors  $\eta = 0$  ist. Für asymmetrische Kopplungstensoren ändern sich die Linienformen der *Pake*-Spektren dramatisch, wie in Abbildung 3.2 demonstriert wird. Da in den in dieser Arbeit untersuchten deuterierten Proben nur kleine Asymmetrien der Kopplungstensoren im Bereich von  $\eta \leq 0,05$  angetroffen werden, die auf die Linienform für  $\eta = 0$  nur geringfügigen Einfluss haben, wird an dieser Stelle auf eine weitere Diskussion zur Asymmetrie der quadrupolaren Wechselwirkung verzichtet. Die Spektren in Abbildung 3.2 wurden mit dem NMR-WEBLAB, einem Programm das unter anderem zur Simulation statischer eindimensionaler  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren verwendet werden kann, erzeugt [Macho 01]. Mithilfe der NMR-WEBLAB-Software können neben der Anisotropie  $\delta$  und der Asymmetrie  $\eta$  auch Linienformen simuliert werden, denen einfache Bewegungsmodelle mit verschiedenen Korrelationszeiten zugrunde liegen. Dies ermöglicht die Bestimmung dynamischer Parameter aus statischen  $^2\text{H}$ -Linienformen.

### 3.1.2 Experimentelle Grundlagen

Die experimentelle Realisierung eines statischen  $^2\text{H}$ -NMR-Experiments spielt in dieser Arbeit keine Rolle, wirft jedoch im Bezug auf die Durchführung von  $^2\text{H}$ -NMR-Experimenten unter MAS einige interessante Fragen auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Durch die starken quadrupolaren Kopplungen sind die  $T_2$ -Zeiten von  $^2\text{H}$ -Kernspins sehr kurz, was ein schnelles Abfallen der beobachteten Zeitsignale zur Folge hat. Dieser Abfall wird aufgrund einer Überlagerung unterschiedlicher

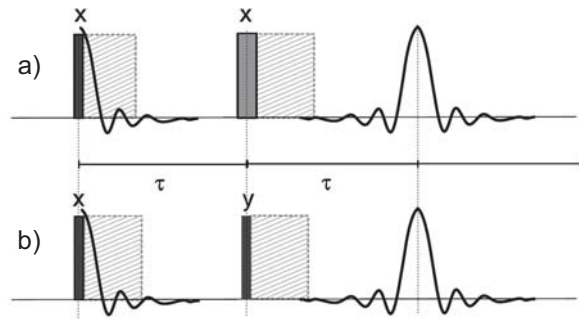


**Abbildung 3.2:** Statische Linienformen von Deuteronenspektren mit einer Kopplungskonstante von  $\delta_Q = 120$  kHz und unterschiedlichen Asymmetrieparametern  $\eta$ .

Resonanzfrequenzen verstärkt und ist in starren Systemen reversibel. *Dynamische Prozesse* haben einen zusätzlichen Einfluss auf die Linienbreite, da sie eine irreversible Verkürzung des Zeitsignals bewirken. Aufgrund der kurzen  $^2\text{H}$ -Zeitsignale ergibt sich ein technisches Problem: Während das Signal bereits signifikant an Intensität verliert, ist die Spule, die den  $90^\circ$ -rf-Puls mit einer Leistung von mehreren Watt gesendet hat, noch nicht in der Lage, das durch die Kernspins ausgesendete Signal (mit Leistungsstärken im mW-Bereich) aufzunehmen. Das Zeitintervall, das die Spule benötigt, um nach dem Puls für die Aufnahme des NMR-Signals zur Verfügung zu stehen, wird als *Totzeit* bezeichnet. Durch die Totzeit der Spule können signifikante Anteile des Signals nicht aufgenommen werden, was zu unkorrigierbaren Phasenverschiebungen, einer Verzerrung der Linienform und starkem Signalverlust führt.

Dieses Problem kann durch die Verwendung von *Echo-Pulssequenzen* umgangen werden, in denen sich nach dem ersten  $90^\circ$ -Puls die Magnetisierung der Kernspins über einen Zeitraum  $\tau$  entwickelt und anschließend mit einem rf-Puls refokussiert wird, so dass nach einer Zeit  $2\tau$  ein „Echo“ des Signals aufgenommen werden kann. Theoretische Grundlage der Echo-Pulssequenzen ist die Inversion des Vorzeichens

des Hamiltonoperators des Systems nach der Zeit  $\tau$  durch den zweiten Puls. Wie gezeigt werden kann, ist der Hamiltonoperator der quadrupolaren Kopplung durch einen  $90^\circ$ -Puls refokussierbar, der im Verhältnis zum Anfangspuls um  $90^\circ$  phasenverschoben ist [Davis 76]. Diese Pulssequenz wird *Festkörperecho* genannt und ist ebenso auf andere Wechselwirkungen mit bilinearem Spinteil ( $\hat{I}_z\hat{I}_z$ ) wie z. B. die homonukleare dipolare Kopplung anwendbar [Powles 63]. Zur Refokussierung von Wechselwirkungen, die wie die chemische Verschiebung oder die heteronukleare dipolare Kopplung mit einfachen, linearen Spinoperatoren  $\hat{I}_z$  skalieren, wird nach HAHN ein  $180^\circ$ -Puls verwendet, um das Echo zu generieren [Hahn 50]. Eine theoretische Beschreibung beider Echo-Sequenzen findet sich in Referenz [Schmidt-Rohr 94]. Die beiden Echo-Sequenzen sind in Abbildung 3.3 dargestellt.



**Abbildung 3.3:** Hahn-Echo- (a) und Festkörperecho-Pulssequenzen (b). Schattierte Perioden skizzieren die Totzeit nach der Anwendung der leistungsstarken rf-Pulse, die eine Aufnahme des kompletten Signals unmöglich macht.

Verändern sich jedoch die Orientierungen der Moleküle oder auch einzelner Molekülgruppen während der Dauer eines statischen  $^2\text{H}$ -NMR-Experiments, ändern sich auch die Frequenzen der Energieübergänge der einzelnen Kernspins, was zu charakteristischen Linienform- und Intensitätsveränderungen führt, aus welchen - wie bereits erwähnt - Informationen über die Art der Bewegung und deren Korrelationszeit erhalten werden können. Hierbei kann zur Untersuchung der Korrelationszeiten  $\tau_c$  das Zeitintervall  $\tau$  zwischen den Pulsen im Bereich von  $\frac{1}{\delta} < \tau_c < 10\tau$  variiert werden. Durch die Frequenzänderungen, die mit der Orientierungsänderung der Kopplungstensors einzelner  $^2\text{H}$ -Spins einhergehen, wird die Signalintensität mit einem  $\tau$ -abhängigen Reduktionsfaktor  $R(\tau)$  skaliert. Um ein quadrupolares Echo aller  $^2\text{H}$ -Spins zu erhalten, sollte die Zeit  $\tau$  kleiner sein als die inverse Kopplungsstärke, was im Fall von starren und unbeweglichen Deuteronenspins einer Zeit von  $5 \mu\text{s}$  entspricht [Schmidt-Rohr 94, Spiess 81].



## 3.2 $^2\text{H}$ -NMR-Spektren unter MAS

### 3.2.1 Theoretische Grundlagen

Bis zum heutigen Zeitpunkt haben  $^2\text{H}$ -chemische Verschiebungen in Festkörper-NMR-Experimenten eine untergeordnete Rolle gespielt, da ihre chemische Verschiebung - wie auch die chemische Verschiebung der Protonen - einen Frequenzbereich von 20 ppm abdeckt, was an einem 500 MHz-Magneten einer spektralen Dispersion von 10 kHz entspricht. Im Vergleich zu den quadrupolaren Kopplungen ( $\sim 120$  kHz) ist die chemische Verschiebung um eine Größenordnung kleiner. Aus diesem Grund sind Informationen über die chemischen Verschiebungen von Deuteronen unter den quadrupolar verbreiterten Resonanzlinien verborgen und werden bei der Auswertung von Deuteronenspektren von Proben mit  $^2\text{H}$ -Spins unterschiedlicher chemischer Verschiebungen in der Regel nicht berücksichtigt. Das ungünstige Verhältnis der Stärke der isotropen  $^2\text{H}$ -chemischen Verschiebung zur Stärke der  $^2\text{H}$  quadrupolaren Kopplung macht die Bestimmung von  $^2\text{H}$ -chemischen Verschiebungen und eine *ortsaufgelöste* Bestimmung molekulardynamischer Prozesse in statischen NMR-Spektren unmöglich.

Unter MAS können die quadrupolaren Kopplungen über den Zeitraum einer Rotorperiode komplett herausgemittelt werden, da sie sich entsprechend der von MARICQ und WAUGH entwickelten Terminologie *inhomogen* verhalten [Maricq 79] (vgl. Kapitel 2.3.2). Auf eine theoretische Beschreibung dieses Phänomens wird im nächsten Absatz dieses Kapitels detailliert eingegangen (s. u.). Wie auch die isotrope chemische Verschiebung von Protonen, wird die isotrope  $^2\text{H}$ -chemische Verschiebung unter MAS nicht beeinflusst, wodurch eine Auflösung von  $^2\text{H}$ -chemischen Verschiebungen in Deuteronenspektren unter MAS grundsätzlich möglich ist.

Die Rotormodulation der quadrupolaren Kopplungen zerlegt die statischen PAKESpektren in Seitenbandenmuster (s. u.), wobei die Einhüllende der Seitenbandenmuster eine Analyse der Spektren zulässt, wie sie auch im Falle statischer Spektren möglich ist. Deswegen können aus  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren ebenfalls Informationen über Anisotropie und Asymmetrie des Kopplungstensors gewonnen werden [Hodgkinson 97]. Zu diesem Zweck sollte die MAS-Frequenz aber niedrig genug sein, da die Sensitivität der Seitenbandenmuster gegenüber den Kopplungsparametern mit der Anzahl der Seitenbanden steigt, deren Abstand durch die Rotationsfrequenz gegeben ist. Dabei muss bedacht werden, dass zu niedrige MAS-Frequenzen die spektrale Auflösung innerhalb der einzelnen Seitenbanden, bspw. durch homonukleare  $^2\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplungen in  $^2\text{H}$ -isotopenmarkierten Systemen oder heteronukleare  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplungen, verringern. Die dipolaren  $^2\text{H}$ -X-Kopplungen sind durch das im Vergleich zum Proton 6,7-fach niedrigere magnetogyrische Verhältnis des Deuterons

schwach genug, um bereits bei moderaten MAS-Frequenzen herausgemittelt zu werden. So beträgt die dipolare Kopplung zwischen zwei Protonen in einer  $\text{CH}_2$ -Gruppe 21 kHz, in einer  $\text{CHD}$ -Gruppe nur 3 kHz und in einer  $\text{CD}_2$ -Gruppe sogar nur 0,5 kHz, was im Hinblick auf die Reduktion der homogenen Linienverbreiterung durch homonukleare Deuteron-Deuteron-Kopplungen einen großen Vorteil mit sich bringt und eine hohe Auflösung der  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien unter moderaten MAS-Frequenzen garantiert (Kapitel 2.3.2).

In der theoretischen Beschreibung der NMR von Deuteronen wird die quadrupolare Kopplung und die wesentlich stärkere ZEEMAN-Wechselwirkung mithilfe einer Störungsrechnung erster Ordnung behandelt, woraus sich der Hamiltonoperator in Gleichung 3.1 ergibt. Der Ortsteil der Wechselwirkung wird in der quadrupolaren Frequenz  $\omega_Q$  eingeschlossen, die unter MAS-Bedingungen zeitabhängig ( $\omega_Q(t)$ ) wird. Dies kann gezeigt werden, wenn man den Tensor der Wechselwirkung aus seinem eigenen Hauptachsensystem (PAS, engl. *principal axes system*) in das Koordinatensystem des MAS-Rotors (R) transformiert, wobei die z-Achse des PAS-Tensors parallel zur Rotorachse orientiert bleibt. Anschließend wird das Rotorsystem in das Laborkoordinatensystem (LAB) transformiert, in dem die z-Komponente des Magnetfeldes parallel zur z-Achse des Rotorsystems steht. Der Rotor wird dabei um einen Winkel  $\theta_m=54,7^\circ$  zur Feldrichtung orientiert und die Rotation wird durch die Rotorphase  $\omega_{Rt}$  berücksichtigt (vgl. hierzu Anhang A.3). Für eine symmetrische quadrupolare Kopplung ( $\eta = 0$ ) ergibt sich die *zeitabhängige* quadrupolare Frequenz nach diesen Transformationen zu

$$\begin{aligned} \omega_Q(t) = & \frac{\delta_Q}{4} \cdot [3\sin^2\theta\sin^2\theta_m \cdot \cos(2\omega_{Rt} + 2\gamma) \\ & - 3\sin 2\theta\sin 2\theta_m \cdot \cos(\omega_{Rt} + \gamma) + (3\cos^2\theta - 1)(3\cos^2\theta_m - 1)]. \end{aligned} \quad (3.2)$$

Dabei geben  $\theta$  und  $\gamma$  den Azimuth- und den Polarwinkel der Tensororientierung relativ zum Koordinatensystem des Rotors an, während  $\delta_Q$  die in Kapitel 3.1 vorgestellte quadrupolare Kopplungskonstante repräsentiert. Unter MAS vereinfacht sich Gleichung 3.2 erheblich, da der nicht-rotormodulierte Anteil der quadrupolaren Frequenz verschwindet. Verwendet man die *Average Hamiltonian Theory* (Anhang A.3.1) und integriert Gleichung 3.1 über eine Rotorperiode, also im Intervall  $[0, \tau_R]$  gemäß

$$\int_{\tau_R}^0 \hat{H}_Q(t) dt = \Omega_Q(\tau_R, 0) \cdot (3\hat{I}_z\hat{I}_z - \hat{I}\hat{I}), \quad (3.3)$$

erhält man die *quadrupolare Phase*  $\Omega_Q(\tau_R, 0)$  (vgl. Kapitel A.3.2) zu

$$\Omega_Q(\tau_R, 0) = \int_0^{\tau_R} \omega_Q(t) dt = \frac{\delta_Q}{4} \cdot \left[ \frac{3}{2\omega_R} \sin^2\theta\sin^2\theta_m \right. \quad (3.4)$$

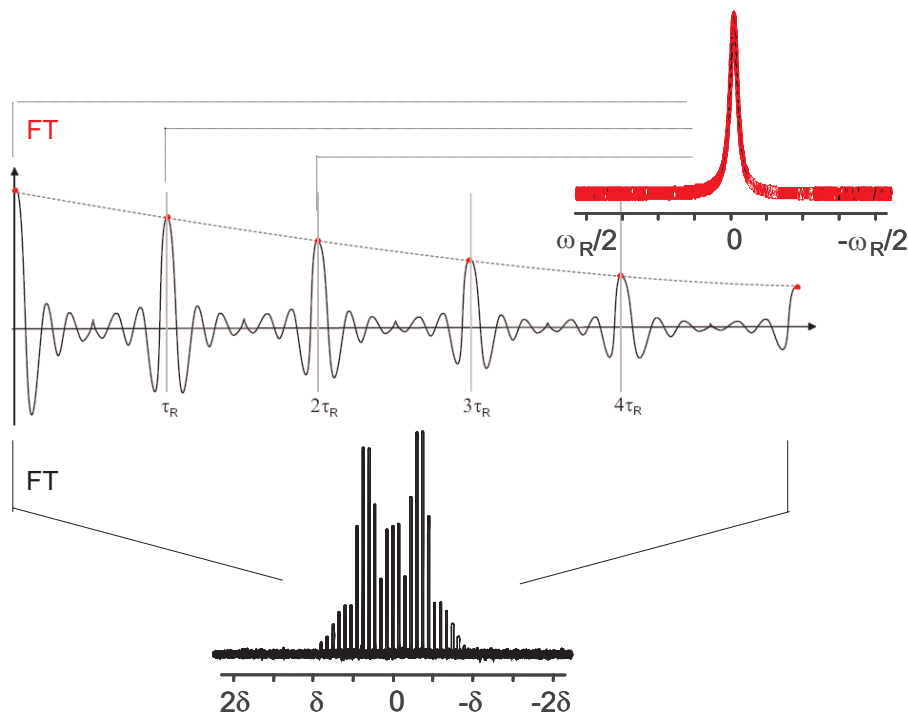
$$\begin{aligned} & \cdot \sin(2\omega_R\tau_R + 2\gamma) - \sin 2\gamma - \frac{3}{\omega_R} \sin 2\theta \sin 2\theta_m \\ & \cdot \sin(\omega_R\tau_R + \gamma) - \sin \gamma + (3\cos^2\theta - 1)(3\cos^2\theta_m - 1) \cdot \tau_R]. \end{aligned}$$

Die Anteile, die mit  $2\omega_R$  moduliert sind, werden über eine halbe Rotorperiode herausgemittelt, während die mit  $\omega_R$  modulierten Anteile über den Zeitraum einer ganzen Rotorperiode verschwinden. Gemeinsam mit dem Verschwinden des zweiten LEGENDRE-Polynoms am magischen Winkel kann somit die komplette Reduktion der anisotropen quadrupolaren Kopplung sowie die Linienverschmälerung unter MAS erklärt werden. Als weitere Konsequenz der Rotormodulation der Wechselwirkung wird das Ausgangssignal (zum Zeitpunkt  $t = 0$ ) nach einer Rotorperiode (zum Zeitpunkt  $t = \tau_R$ ) komplett refokussiert, so dass das Zeitsignal aus einer Serie von *Rotationsechos* im Abstand von  $\tau_R$  zusammengesetzt ist.

### 3.2.2 Rotorsynchronisierte und nicht-rotorsynchronisierte Aufnahmen

Werden nur die Datenpunkte der Rotorechomaxima aufgenommen, was dadurch erreicht werden kann, dass die *dwell*-Zeit an die Rotationsfrequenz in der Form  $\tau_{dwell} = \frac{1}{\nu_R} = \tau_R$  angepasst wird, erhält man, falls im System nur eine  $^2\text{H}$ -Spezies existiert, nach FOURIER-Transformation eine einzige Resonanzlinie, deren Linienbreite von Relaxationseffekten, dipolaren Kopplungen und im Wesentlichen von *dynamischen Parametern* bestimmt ist. Die Quantifizierung dieser dynamischen Effekte anhand der Linienbreiten wird Grundlage der folgenden Kapitel sein. Die experimentelle Realisierung ist im Anhang B.2.4 beschrieben. In einem solchen *rotorsynchronisierten (rs)* Spektrum entspricht die spektrale Weite des Spektrums der Rotationsfrequenz. Durch eine rotorsynchronisierte Aufnahme werden zwar jegliche Informationen über die quadrupolaren Kopplungen aus den Spektren eliminiert. Für Systeme mit mehreren  $^2\text{H}$ -Spezies erhält man aber Spektren mit entsprechend ihrer chemischen Verschiebung aufgelösten  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien und damit die Möglichkeit, über die Linienbreite der einzelnen Resonanzlinien ortsspezifische Aussagen zur Molekulardynamik einzelner  $^2\text{H}$ -Kernspins zu treffen. Um hohe spektrale Weiten zu erzeugen, eine möglichst geringe Linienbreite zu erzielen und eine gute spektrale Auflösung unter Verwendung möglichst niedriger *dwell*-Zeiten zu erhalten, muss mit möglichst hohen MAS-Frequenzen gearbeitet werden [Hoffmann 04].

Werden auch Datenpunkten zwischen den einzelnen Echomaxima aufgenommen ( $\tau_{dwell} \ll \tau_R$ ), liefert eine FOURIER-Transformation des kompletten Zeitsignals *Rotationsseitenbanden*, deren Einhüllende dem statischen PAKE-Pattern entspricht. In diesem Fall spricht man von einer *nicht-rotorsynchronisierten (nrs)* Aufnahme. Wird die FOURIER-Transformation über einen Zeitbereich durchgeführt, der sich vom In-



**Abbildung 3.4:** Deuteronen-Zeitsignal unter MAS. Die inhomogene Wechselwirkung wird nach  $\frac{\tau_R}{2}$  invertiert, wodurch nach ganzzahligen Vielfachen von  $\tau_R$  Rotorechos auftreten. Die FOURIER-Transformation (FT) des kompletten Zeitsignals liefert ein in Rotationsseitenbänden aufgespaltenes PAKE-Spektrum. Werden die Datenpunkte des FID in Abständen von  $\tau_R$  aufgenommen, erhält man nach FT des durch dynamische Prozesse und Relaxation gedämpften Signals eine einzelne Resonanzlinie.

tensitätsmaximum eines Rotorechos bis zu einer halben Rotorperiode erstreckt, erhält man ein PAKE-Pattern, welches nicht in Rotationsseitenbänden aufgespalten ist. Die Zusammenhänge zwischen Zeitsignal, *dwell*-Zeit, Rotorsynchronisation und den Frequenzspektren sind in Abbildung 3.4 dargestellt.

Auch in Spektren, die mithilfe der rs- oder der nrs-Technik aufgenommen werden, ist die Aufnahme des Signals direkt nach Einstrahlen des Pulses aufgrund der Totzeit der Spule problematisch. Ein probates Mittel zur Umgehung des Problems ist die Verschiebung des Detektionsbeginns zum ersten Rotorecho hin, was von einem Verlust der Signalintensität begleitet ist. Die Anwendung eines  $90^\circ$ -Pulses zum Zeitpunkt des ersten Rotorechos (nach  $\tau_R$ ) gemäß der Festkörperecho-Technik und dem Detektionsbeginn (nach  $2\tau_R$ ) ist ebenfalls eine Möglichkeit, die aber im Vergleich zu der ersten Variante experimentell schwieriger zu realisieren ist und ebenfalls Intensitätsverluste mit sich bringt, die in der mit der Anzahl der Rotorperioden fortschreitenden  $T_2$ -Relaxation der  $^2\text{H}$ -Spins und der von der Korrelationszeit abhängenden molekularen Reorientierung begründet sind. Die experimentellen Parameter, die zur Umgehung der Totzeit in  $^2\text{H}$ -NMR-Experimenten unter MAS notwendig sind, fin-

den sich in Referenz [Ashbrook 05] und werden im Bezug auf die in dieser Arbeit durchgeführten Experimente im Anhang B.2.4 beschrieben.

### 3.3 Linienverbreiterung durch Molekulardynamik

#### 3.3.1 Theoretische Grundlagen

Wie aus der Orientierungsabhängigkeit der quadrupolaren Frequenz  $\omega_Q$  hervorgeht, ist die Verteilung der Resonanzfrequenzen auf den spektralen Bereich und somit die *Linienbreite* in Deuteronenspektren nicht allein von der Orientierung der Kernspins zum externen Magnetfeld, sondern auch von der Molekulardynamik abhängig, was nicht nur - wie in Kapitel 3.1 beschrieben - im Falle statischer Spektren, sondern auch für  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren eine entscheidende Rolle spielt. Dieses Phänomen ist in der Literatur in Ansätzen beschrieben [Maricq 79, Virlet 96]. In den theoretischen Betrachtungen wird berücksichtigt, dass die quadrupolare Kopplung nicht nur durch die MAS-Rotation  $\omega_R$ , sondern auch durch die dynamischen Prozesse, welche durch eine Korrelationszeit  $\tau_c$  beschrieben sind, zeitabhängig wird. Falls sich die inverse Korrelationszeit in der Nähe der MAS-Frequenz befindet ( $\omega_R\tau_c \approx 1$ ), wird die Linienverschmälerung durch MAS aufgehoben. Die Größenordnung der Restlinienbreite  $R$  kann dann durch Gleichung 3.5 beschrieben werden.

$$R = \omega_Q^2 \frac{\tau_c}{1 + \omega_R^2 \tau_c^2} \quad (3.5)$$

Eine theoretischer Ansatz zur Beschreibung der Verbreiterung von  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien findet sich in Referenz [Ashbrook 02] und soll im Folgenden vorgestellt werden: Die dynamische Vorgänge werden anhand von *Austauschprozessen* zwischen Kernspins beschrieben, die in Abhängigkeit von ihrer Orientierung unterschiedliche Frequenzen besitzen. Die Dynamik wird durch eine Ratenkonstante  $k$  beschrieben, die der inversen Korrelationszeit  $k = \frac{1}{\tau_c}$  entspricht. Solche Austauschprozesse sind beispielsweise Sprungbewegungen mit definierter Sprunggeometrie, wie sie in den in diesem Kapitel untersuchten kristallinen Modellverbindungen angetroffen werden. Auch die Bildung und Dissoziation von Komplexen kann als Austauschprozess verstanden werden, was für die Untersuchung von Wasserstoffbrückenbindungen mit  $^2\text{H}$ -NMR Methoden im Rahmen dieser Arbeit eine wichtige Rolle spielt (Kapitel 5.4 und 3.6.2).

Betrachtet man den bloßen Austausch von  $^2\text{H}$ -Kernspins mit den Frequenzen  $\nu_A$  und  $\nu_B$ , die sich zwischen zwei Positionen  $A$  und  $B$  hin und her bewegen, *unter Abwesenheit von MAS*, können für die Verhältnisse zwischen Frequenzänderung  $\Delta\nu = \nu_A - \nu_B$  und Ratenkonstante des Bewegungsprozesses  $k$  drei Grenzfälle (*i-iii*)

unterschieden werden [Hore 95, Harris 83, Spiess 85]. Im **langsamen Grenzfall** ( $i$ ) ( $k \ll \Delta\nu$ ) bleiben die beiden Resonanzfrequenzen  $\nu_A$  und  $\nu_B$  unterscheidbar; es treten zwei NMR-Signale auf, die individuell bewegungsverbreiterte Linien der Breite  $R_A = R_B = k$  besitzen. Für Ratenkonstanten im Bereich des Frequenzunterschiedes ( $k = \frac{\Delta\nu}{2}$ ) verschmelzen die beiden Resonanzlinien zu einem Signal, dessen Frequenz durch  $\frac{\nu_A + \nu_B}{2}$  gegeben ist ( $ii$ ). In diesem **intermediären dynamischen Bereich** ist die Linienverbreiterung maximal und die Signalintensität minimal, da die Frequenzen über einen großen spektralen Bereich verteilt werden. Für die Beschreibung dieses Phänomens soll im Folgenden von einer „Koaleszenz“ der Signale  $A$  und  $B$  gesprochen werden, wobei bei maximaler Linienbreite der „Koaleszenzpunkt“ erreicht ist. Im **schnellen Grenzfall** ( $k \gg \Delta\nu$ ) wird ein einzelnes Signal der Frequenz  $\frac{\nu_A + \nu_B}{2}$  beobachtet, dessen Linienverbreiterung durch den Ausdruck  $R_1 = \frac{\Delta\nu^2}{8k}$  beschrieben wird ( $iii$ ).

An dieser Stelle muss darauf hingewiesen werden, dass für quadrupolare Kopplungen von  $^2\text{H}$ -Kernspins eine einzelne Resonanzlinie entsprechend  $\frac{\nu_A + \nu_B}{2}$  nur im Falle einer totalen Isotropisierung des Bewegungsprozesses beobachtet wird. Werden selbst im schnellen Grenzfall diskrete Positionen besetzt, was für die Betrachtung von Sprungprozessen in kristallinen Festkörpern von Bedeutung ist, wird lediglich eine Reduktion von  $\Delta\nu$  festgestellt. Betrachtet man in diesem Zusammenhang eine rotierende Methylgruppe (vgl. Kapitel 3.1), findet man selbst für schnelle Rotationsfrequenzen und kurze Korrelationszeiten zwei diskrete NMR-Signale und keine isotrope Linie, dafür aber eine Reduktion der quadrupolaren Kopplung von  $\sim 120$  kHz auf  $\sim 40$  kHz [Schmidt 86].

Der Frequenzunterschied  $\Delta\nu$  entspricht für  $^2\text{H}$ -Kernspins der Frequenz des Einquantenübergangs (Abbildung 3.1) und wird folglich für  $^2\text{H}$ -Kernspins durch die quadrupolare Frequenz  $\omega_Q = \Delta\nu$  beschrieben, liegt also typischerweise in einem Bereich von  $\sim 100$  kHz. Bei der Betrachtung von Protonen spielt die quadrupolare Kopplung keine Rolle. Daher wird  $\Delta\nu$  durch die chemische Verschiebung bestimmt. Dies wird an anderer Stelle in dieser Arbeit diskutiert (Kapitel 5.3).

Der Ursprung der Linienverbreiterung *unter MAS* ist auf folgende Überlegung zurückzuführen [Cutajar 06, Ashbrook 02]: Durch die Reorientierung des Wechselwirkungstensors während einer Rotorperiode wird die Formation des Rotorechos zum Ende der Rotorperiode gestört, wodurch die Linien *homogen* verbreitert werden, was mit einer Reduktion der Signalintensität einhergeht. Anders ausgedrückt wird das Signal unter MAS nicht mehr voll refokussiert, da sich die Frequenzen *während* des Refokussierungsprozesses orientierungsabhängig verändern. Von diesem Effekt ist sowohl die Linienbreite von Seitenbanden in Spektren, die nicht-rotorsynchron aufgenommen wurden, als auch die Linienbreite von rotorsynchron aufgenommenen

Spektren betroffen. In der Literatur wird in diesem Zusammenhang von „Motional Broadening“ und auch von „Motional Recoupling“ gesprochen, was in diesem Abschnitt an anderer Stelle näher erläutert wird [Ashbrook 02].

Untersucht man einen  $^2\text{H}$ -Austauschprozess zwischen unterschiedlichen Positionen unter MAS, muss das Verhältnis zwischen Ratenkonstante und orientierungsabhängigem Frequenzunterschied für eine Quantifizierung der Linienbreite berücksichtigt werden. Für langsame dynamische Prozesse ( $k \ll \Delta\nu$ ,  $k \ll \nu_R$ ), in denen der orientierungsabhängige Frequenzunterschied die MAS-Frequenz übersteigt ( $\Delta\nu \gg \nu_R$ ), ergibt sich die Linienbreite  $R$  der beiden Resonanzlinien der Übergänge  $0 \longleftrightarrow \pm 1$  zu

$$\frac{R}{\pi} = \frac{k}{\pi} + \frac{R_0}{\pi} \quad (3.6)$$

und entspricht in erster Näherung der Ratenkonstante des Austauschprozesses. Dabei beschreibt der Korrekturterm  $R_0$  die Linienverbreiterung unter Abwesenheit dynamischer Parameter und berücksichtigt Effekte wie die dipolare Verbreiterung und Relaxationsprozesse. Man beobachtet also mit steigender Ratenkonstante eine steigende Linienbreite. Falls die MAS-Frequenz im Vergleich zum Frequenzunterschied groß wird ( $\nu_R \gg \Delta\nu$ ), ändert sich Gleichung 3.6, indem zusätzlich das Verhältnis von Frequenzunterschied zu MAS-Frequenz berücksichtigt wird:

$$\frac{R}{\pi} = \frac{\pi\Delta\nu^2 k}{24\nu_R^2} + \frac{R_0}{\pi} \quad (3.7)$$

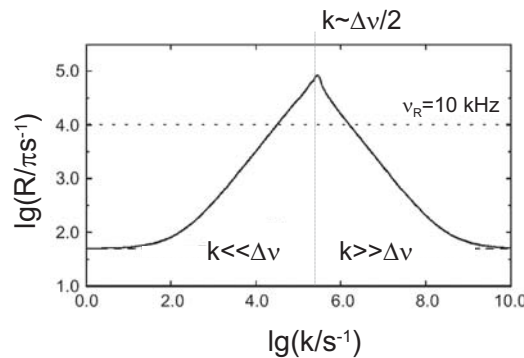
Für schnelle dynamische Prozesse ( $k \gg \Delta\nu$ ,  $k \gg \nu_R$ ), wird hingegen die Linienbreite  $R$  der im schnellen Grenzfall beobachteten einzelnen Resonanzlinie durch Gleichung 3.8

$$\frac{R}{\pi} = \frac{\pi(\Delta\nu^2)}{2k} + \frac{R_0}{\pi} \quad (3.8)$$

beschrieben und sinkt folglich mit steigender Ratenkonstante. Detaillierte theoretischen Betrachtungen und Herleitungen der Zusammenhänge zwischen  $^2\text{H}$ -Linienbreite ( $R$ ), MAS-Frequenz ( $\nu_R$ ), Molekulardynamik ( $k$ ) und orientierungsabhängigem Frequenzunterschied ( $\Delta\nu$ ) wurden in [Brown 96], [Ashbrook 02] und [Cutajar 06] diskutiert.

### 3.3.2 Bewegungsverbreiterung von $^2\text{H}$ -Resonanzlinien

Für die in dieser Arbeit durchgeführten  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente liegt die Rotationsfrequenz zwischen  $\nu_R = 10 - 20$  kHz und der positionsabhängige Frequenzunterschied zwischen den untersuchten Kernspins in der Größenordnung der Wechselwirkung, also im Bereich zwischen  $\delta = 40 - 100$  kHz. Daher gilt in allen Experimenten  $\nu_R < \Delta\nu$ , weswegen mithilfe der Gleichungen 3.6 und 3.8 unter Berücksichtigung der oben beschriebenen Grenzfälle die Linienbreiten der Resonanzlinien vorausgesagt und berechnet werden können. Die Zusammenhänge zwischen Linienbreite und Ratenkonstante sind in Abbildung 3.5 dargestellt. Wie aus der Abbildung hervorgeht, sind die Linienbreiten dann am größten, wenn die Ratenkonstanten sich im Bereich der Frequenzverschiebung bzw. der anisotropen Wechselwirkung bewegen und steigen im Bereich langsamer Molekularodynamik an, um nach Durchlaufen eines Maximums am „Koaleszenzpunkt“ (intermediärer dynamischer Bereich (ii)) im Bereich schneller dynamischer Prozesse wieder abzufallen. Im Bereich langsamer Ratenkonstanten werden zwei getrennte Signale (Grenzfall (i)) erwartet; für schnellere Ratenkonstanten wird eine einzelne Resonanzlinie beobachtet (Grenzfall (iii)). Über einen Ratenkonstantebereich von nahezu zwei Größenordnungen ( $\lg(k) = 4,5 - 6,2$ ) ist die Linienbreite größer als die MAS-Frequenz von  $\nu_R = 10$  kHz, weshalb in diesem Bereich in nicht-rotorsynchron aufgenommenen Spektren keine Rotationsseitenbanden beobachtet werden können und eine einzige, breite Linie die Gestalt des Spektrums dominiert [Kristensen 98].



**Abbildung 3.5:** Zusammenhänge zwischen Ratenkonstante und resultierender Linienbreite für langsamen und schnellen Grenzfall. Für die Berechnung wurden die Parameter  $\Delta\nu = 100$  kHz und  $R_0 = 50$  Hz verwendet. Die horizontale Linie kennzeichnet eine MAS-Frequenz von  $\nu_R = 10$  kHz, die vertikale Linie den „Koaleszenzpunkt“.

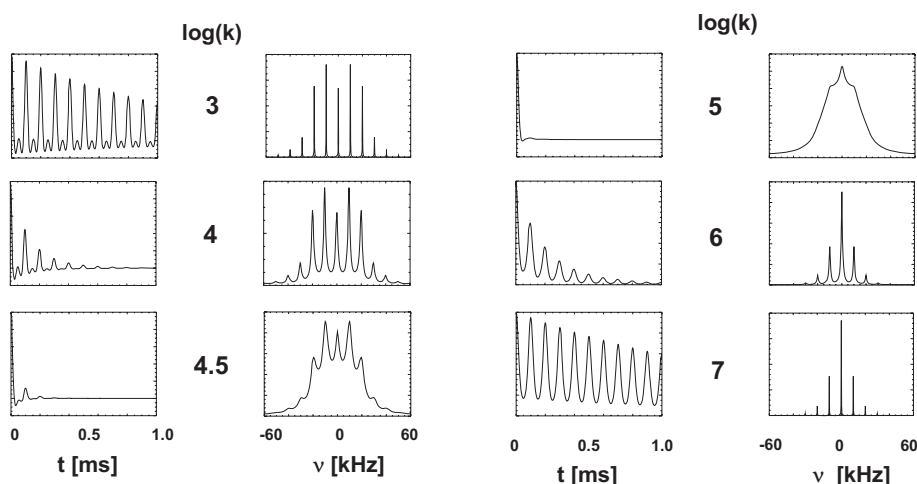
Anhand von Simulationen von  $^2\text{H}$ -Zeitsignalen unter MAS und entsprechender Spektren, kann der Effekt unterschiedlicher Ratenkonstanten auf die Gestalt des Zeitsignals und die Linienbreite der Seitenbanden in nicht-rotorsynchron aufgenommenen Spektren für einfache Bewegungsmodelle simuliert werden. Die zur Erzeugung



der  $^2\text{H}$ -Zeitsignale verwendeten Simulationen folgten der in Referenz [Kristensen 98] beschriebenen Analyse. In folgendem Beispiel dient ein symmetrischer Sprung zwischen zwei Positionen (im Folgenden als *Zweisprung* bezeichnet) in kristallinem Dimethylsulfon- $\text{d}_6$  (DMS) als Modell, um den Effekt unterschiedlicher Ratenkonstanten auf die Gestalt nicht-rotorsynchronisierter Spektren zu beschreiben (vgl. hierzu die Studie in Referenz [Hologne 04]). Durch die schnelle Rotation der Methylgruppen wird die quadrupolare Kopplung auf einen Wert von  $\delta_Q = \Delta\nu \sim 40$  kHz gemittelt. Durch diese „dynamische Vormittelung“ wird die Anisotropie - wie in Kapitel 3.1 beschrieben - um einen Faktor  $\sim 3$  reduziert. Als Rotationsfrequenz wird für die Simulationen ein Wert von  $\nu_R = 10$  kHz und als quadrupolare Kopplung ein Wert von  $\delta_Q = \Delta\nu \sim 40$  kHz ( $\eta = 0,04$ ) verwendet, wobei der Sprungwinkel  $\theta$  zwischen den beiden möglichen Positionen der Methylgruppen  $106^\circ$  beträgt [Schmidt 86]. Dies wird in Kapitel 3.5.1 näher erläutert.

Abbildung 3.6 zeigt FIDs und Spektren, die für unterschiedliche Ratenkonstanten mit o. g. Parametern simuliert wurden. Für den langsamen Grenzfall ( $\lg(k) = 3$ ) besteht das Zeitsignal aus einer Serie von Rotorechos mit im zeitlichen Verlauf nur langsam sinkender Intensität, was zu einem Seitenbandenspektrum mit Seitenbanden geringer Linienbreite führt. Durch die langsame Bewegung der Deuteronen, bestimmt durch die geringe Ratenkonstante des Zweisprungprozesses ( $k$ ), wird die Frequenz der Wechselwirkung während einer Rotorperiode nicht verändert, so dass ein Großteil des Signals durch die Probenrotation refokussiert werden kann. Im schnellen Grenzfall ( $\lg(k) = 7$ ) wird ebenfalls ein nur schwach gedämpftes Zeitsignal erhalten, was wiederum ein Seitenbandenspektrum mit Seitenbanden geringer Linienbreite liefert.

Im Gegensatz zum langsamen Grenzfall erstreckt sich die Einhüllende des Seitenbandenmusters für den schnellen Grenzfall über einen kleineren spektralen Bereich, was auf eine Verkleinerung des orientierungsabhängigen Frequenzunterschieds  $\Delta\nu$  wegen der schnelleren Molekulardynamik zurückzuführen ist. Im Ratenkonstantenbereich zwischen  $\lg(k) = 4,5$  bis  $\lg(k) = 5$  (Ratenkonstanten entsprechend  $k = 30 - 100$  kHz) liegt die Frequenz des Zweisprungprozesses im Bereich der quadrupolaren Wechselwirkungsstärke ( $\sim 40$  kHz). An den schnell abfallenden Zeitsignalen ist zu erkennen, dass in diesem intermediären dynamischen Bereich die Refokussierung des Signals durch das MAS erschwert ist. Durch die Korrelationszeiten im Bereich der quadrupolaren Frequenz wird die inhomogene, quadrupolare Wechselwirkung „wieder eingekoppelt“, so dass nach einer halben Rotorperiode keine Vorzeichenumkehr des Hamiltonoperators erreicht werden kann. Als Resultat erhält man stark verbreiterte Seitenbanden, die zu Linien mit Breiten im Bereich der Wechselwirkungsstärke verschmelzen. Wie zu erkennen ist, wird die Linienbreite durch das Intensitätsver-

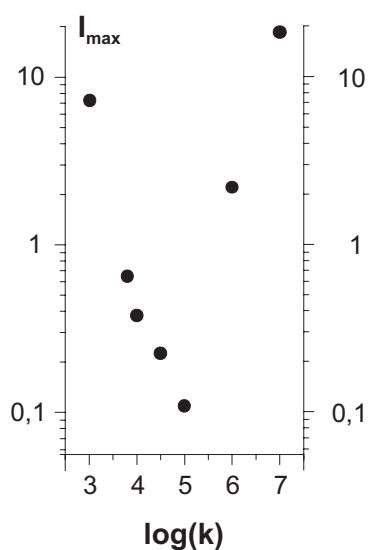


**Abbildung 3.6:** Simulation von  $^2\text{H}$ -Zeitsignalen unter MAS und entsprechende Seitenbandenspektren ( $\delta_Q = \Delta\nu = 40$  kHz,  $\nu_R = 10$  kHz,  $\eta = 0,04$ ,  $\theta = 106^\circ$ ). Die Ergebnisse der Simulationen decken sich mit der in diesem Kapitel 3.3 beschriebenen theoretischen Zusammenhängen zwischen Ratenkonstanten, MAS-Frequenz, Stärke der Wechselwirkung und Linienbreite.

hältnis der Rotorechos bestimmt, welches im langsamen und schnellen Grenzfall gering, im intermediären dynamischen Bereich hingegen groß ist.

Die schnell abfallenden Zeitsignale im intermediären dynamischen Bereich führen zu geringen Gesamtsignalintensitäten der Seitenbandenspektren. Die Abhängigkeit der Signalintensität  $I_{max}$  von der Ratenkonstante  $k$  ist in Abbildung 3.7 dargestellt.  $I_{max}$  bezeichnet dabei die absolute Höhe der höchsten Rotationsseitenbande in willkürlichen Einheiten. Wie zu erkennen ist, nimmt die Signalintensität vom langsamen Grenzfall zum intermediären Bereich um zwei Größenordnungen ab und steigert sich wieder um zwei Größenordnungen, wenn der schnelle Grenzfall erreicht ist.

Die Bestimmung der Signalintensitäten  $I_{max}$  wurde gemäß folgender Überlegungen durchgeführt: Die Intensitäten der in der Simulation errechneten Zeitsignale sind alle auf die Signalintensität des ersten Punkts des Zeitsignals normiert und besitzen daher für alle Ratenkonstanten den gleichen Wert, wodurch die entsprechenden Spektren die gleiche Fläche besitzen müssen. Im Falle schmaler Seitenbanden (langsamer und schneller Grenzfall) ergibt sich dadurch eine hohe Intensität der Seitenbanden, wohingegen im intermediären dynamischen Bereich breite Rotationsseitenbanden auftreten, deren Intensität im Vergleich zu den Intensitäten der Spektren des langsamen und schnellen Grenzfalls deutlich reduziert sein müssen, um identische integrale Flächen zu erhalten. Im Bezug auf die Messungen ist zu beachten, dass im Gegensatz zu den Simulationen eine weitere totzeitbedingte Signalreduktion berücksichtigt werden muss, da der erste Punkt des FIDs nicht aufgenommen werden kann, sondern nur eine Detektion ab dem ersten Rotorecho möglich ist.



**Abbildung 3.7:** Abhängigkeit der Signalintensitäten der in Abbildung 3.6 dargestellten Seitenbandenmuster von der Ratenkonstante  $k$ . Im intermediären dynamischen Bereich ist die Signalintensität minimal.

### 3.4 Aufbau der Studie

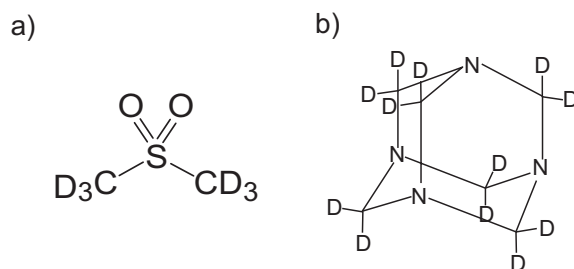
Hauptziel von Kapitel 3 ist es, eine Methode vorzustellen, mit deren Hilfe eine zuverlässige Quantifizierung dynamischer Prozesse auf *einfache* Weise durchgeführt werden kann. Hierbei soll eine zeit- und rechenaufwendige Linienformanalyse von **nrs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren umgangen werden. Wie gezeigt werden wird, sind dynamische Prozesse anhand einer einfachen Analyse von Linienbreiten in **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren quantifizierbar. Durch die hohe Auflösung der  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien in **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren kann zudem eine ortsselektive Zuordnung dynamischer Parameter ermöglicht werden. Im Folgenden werden Vor- bzw. Nachteile und die Informationen, die bei der Analyse von **rs**- und **nrs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren zu Tage treten, erörtert. Anschließend werden die methodischen Vorgehensweise der Studie beschrieben und die verwendeten Modellsubstanzen vorgestellt.

Zur analytischen Beschreibung von Seitenbandenspektren und zur Bestimmung der Ratenkonstanten  $k$  benötigt man zahlreiche Parameter (vgl. Kapitel 3.3.2). Neben der Anisotropie  $\delta_Q$  und der Asymmetrie  $\eta$  sind vor allem Informationen zur Geometrie der Sprungbewegung wichtig, da die Geometrie des Bewegungsprozesses die Gestalt der Einhüllenden des Seitenbandenspektrums entscheidend beeinflusst. Wird ein experimentell erzeugtes Seitenbandenmuster mithilfe eines am Computer simulierten Spektrums verglichen, ergeben sich sowohl Vor- als auch Nachteile: Auf der einen Seite besteht aufgrund von vier benötigten Fit-Parametern ( $\delta_Q$ ,  $\eta$ ,  $k$ , Geometrie des Bewegungsprozesses) die *theoretische* Möglichkeit, eine Vielzahl an Infor-

mationen bezüglich der untersuchten  $^2\text{H}$ -Kernspins zu erhalten. Wie oben erwähnt, müssen jedoch moderate Rotationsfrequenzen verwendet werden, um genügend Seitenbanden zu generieren, da ein großer Teil der Information in der Einhüllenden des Spektrums verborgen ist. Dadurch wird unter Umständen die Auflösung zwischen einzelnen Resonanzlinien verschlechtert, was eine spektrale Separation und eine ortsspezifische Untersuchung einzelner  $^2\text{H}$ -Spezies erschwert. Die verfügbaren analytischen Modelle, die zur Berechnung der Seitenbandenmuster verwendet werden, sind auf wenige symmetrische *Sprungprozesse* beschränkt. Untersucht man Verbindungen, in denen die  $^2\text{H}$ -Kernspins komplizierteren Bewegungsmustern unterliegen, ist eine analytische Beschreibung des Seitenbandenspektrums oftmals nicht möglich. Sind die Sprunggeometrien hingegen bekannt, können Ratenkonstanten anhand eines Vergleichs zwischen experimentellen und simulierten Spektren aus den Seitenbandenmustern extrahiert werden. Neben den Ratenkonstanten, die detaillierte Einblicke in die Bewegung der Deuteronen zulassen und im dynamischen Bereich von wenigen  $10^{-9}$  Sekunden bis zu einigen Sekunden eine genaue Quantifizierung der Sprungprozesse zulassen, ist die *Aktivierungsenergie* des Austauschprozesses eine wichtige Kenngröße. Wie weiter unten gezeigt werden wird, kann mithilfe eines ARRHENIUS-Plots ( $k$  gegen  $1/T$ ) aus der Steigung der sich ergebenden Geraden die Aktivierungsenergie ( $E_A$ ) des Sprungprozesses ermittelt werden.

In einem **rs**-Spektrum verschwinden jegliche Informationen über den Wechselwirkungstensor und die Natur des Bewegungsprozesses. Die beiden Parameter, die aus einem einzelnen **rs**-Spektrum extrahiert werden können, sind die Breite und die Intensität der Resonanzlinien, die - wie oben gezeigt - von der Ratenkonstante des dynamischen Prozesses abhängig sind (Kapitel 3.3). Somit sind zwar keine detaillierten Informationen über die Geometrie des Bewegungsprozesses zugänglich. Aus der temperaturabhängigen Änderung der Linienbreiten können aber mithilfe eines ARRHENIUS-Plots ( $R$  gegen  $1/T$ ) Aktivierungsenergien des dynamischen Prozesses bestimmt werden. Durch die zur Aufnahme von **rs**-Spektren verwendeten hohen MAS-Frequenzen und die damit einhergehende gute spektrale Separation der Resonanzlinien wird in einem System mit mehreren  $^2\text{H}$ -Spezies eine positionselektive Quantifizierung von Aktivierungsenergien ermöglicht. Die Linienbreiten der **rs**-Spektren wurden mithilfe des Programms DM-FIT bestimmt [Massiot 02].

Ein erster logischer Schritt in der in diesem Kapitel vorgestellten Studie ist folglich die parallele Aufnahme von *temperaturabhängigen* **rs**- und **nrs**-Spektren von Verbindungen, deren dynamische Eigenschaften durch bekannte Sprunggeometrien und Aktivierungsenergien beschrieben sind. Hierzu werden in dieser Studie die beiden kristallinen Festkörper Hexamethylentetraamin- $\text{d}_{12}$  und Dimethylsulfon- $\text{d}_6$  (Strukturen in Abbildung 3.8 in diesem Kapitel) verwendet (Kapitel 3.5), deren



**Abbildung 3.8:** Strukturformeln der kristallinen Modellverbindungen Dimethylsulfon- $\text{d}_6$  (DMS) (a) und Hexamethylenetetraamin- $\text{d}_{12}$  (HMT) (b).

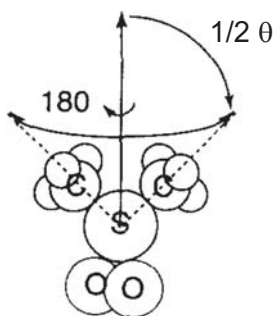
dynamisches Verhalten in Abhängigkeit von der herrschenden Temperatur durch symmetrische Sprungprozesse unterschiedlicher Ratenkonstanten gekennzeichnet ist. In einem zweiten Schritt wird gezeigt werden, dass die Aktivierungsenergien, die sich mithilfe der Simulation von Seitenbandenspektren aus den Ratenkonstanten der Bewegungsprozesse ergeben, mit den Aktivierungsenergien, die aus der bloßen Bestimmung von Linienbreiten in **rs**-Spektren erhalten werden, identisch sind. In einem letzten Schritt sollen an einer Modellsubstanz mit mehreren  $^2\text{H}$ -Kernspins unterschiedlicher chemischer Verschiebung mithilfe der bloßen Auswertung der Linienbreiten Aktivierungsenergien für die unterschiedlichen Bewegungsprozesse der verschiedenen  $^2\text{H}$ -Spezies bestimmt werden. Hierzu wird positionselektiv deuteriertes kristallines L-Histidin Hydrochlorid Hydrat- $\text{d}_4$  (LHHH) verwendet (Kapitel 3.6.1 und 3.6.2). Die Darstellung der deuterierten Proben ist im Anhang B.1.3 beschrieben.

## 3.5 Sprungprozesse in DMS und HMT

### 3.5.1 Bewegungsprozesse und Temperaturbereiche

In kristallinem DMS und HMT wird die Dynamik der Deuteronen durch *symmetrische Sprungbewegungen* bestimmt, so dass der Austauschprozess zwischen den unterschiedlichen möglichen Positionen, die die Deuteronen einnehmen können, durch einfache geometrische Parameter beschrieben werden kann. Im Falle von DMS beschreibt ein Zweisprung mit einem Sprungwinkel von  $\theta = 106^\circ$  [Schmidt 86, Solum 83] einen Austausch zwischen den Positionen der Methylgruppen durch eine  $\text{C}_2$ -symmetrische Rotation (Abbildung 3.9). Für HMT charakterisiert ein tetraedrischer Vierprung mit einem Sprungwinkel von  $\theta = 109,5^\circ$  [Becka 63, Pschorn 80] die Bewegung der Deuteronen.

Bei der Auswahl der beiden kristallinen deuterierten Modellverbindungen ist neben der bekannten und wohldefinierten Sprunggeometrie vor allem ein ausreichend



**Abbildung 3.9:** Geometrische Beschreibung des Zweisprungs in DMS: Der 180°-Zweisprung, bei dem die Methylgruppen gegeneinander vertauscht werden, ist nicht  $C_2$ -symmetrisch zur S-C-Ebene. Stattdessen schließen der O-S-O-Ebene und der S-C-Bindungsvektor einen Winkel von  $\frac{1}{2}\theta = 58^\circ$  ein, so dass sich für den 180°-Zweisprung ein effektiver Sprungwinkel von  $\theta = 106^\circ$  ergibt (nach Referenz [Brown 96]).

großer Temperaturbereich wichtig, über den die Linienverbreiterungen unter MAS beobachtet werden können, da nur auf diese Weise ein zuverlässiger Wert für die Aktivierungsenergien aus einer ARRHENIUS-Auftragung erhalten werden kann. Hierbei musste berücksichtigt werden, dass sich Temperaturen von  $T > 410$  K in den in dieser Arbeit verwendeten Probenköpfen nicht realisieren ließen (zur Temperierung der Proben in MAS-NMR-Experimenten vgl. Kapitel B.3). Um eine signifikante Veränderung des Seitenbandenmusters durch dynamische Effekte beobachten zu können, muss der langsame Grenzfall der thermisch aktivierten Bewegung verlassen und der Beginn des intermediären dynamischen Bereichs  $T_A$  festgestellt werden (Kapitel 3.5), was durch Kühlung der Probe auf  $T = 220$  K und langsames Aufheizen in Schritten von  $\Delta T = 10$  K, verbunden mit jeweiliger Aufnahme eines Spektrums, erreicht werden konnte. Für DMS findet man ab einer Temperatur von  $T_A \sim 290$  K eine leichte Verbreiterung der Rotationsseitenbanden und kann somit den Beginn des intermediären dynamischen Bereichs festlegen. Nach oben hin wird der Temperaturbereich, in dem die Molekulardynamik die Linienform beeinflusst, durch den Schmelzpunkt der Verbindung begrenzt und reicht demnach bis zu  $T_m = 381$  K [Hologne 04]. Für HMT findet man den Beginn des intermediären dynamischen Bereichs bei  $T_A \sim 330$  K, wobei der Messbereich durch die oben erwähnte Limitierung des Probenkopfes für höhere Temperaturen auf eine Höchsttemperatur von  $T = 410$  K beschränkt ist. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass die Linienbreite hochsensibel gegenüber Fehljustierungen des magischen Winkels ist. Die Linienbreite, die durch die Fehljustierung zustande kommt, skaliert mit dem Ausdruck  $\delta_Q \frac{1}{2} (3 \cos^2 \theta_m - 1)$  und beträgt für einen Winkel von  $\theta_m = \pm 0,5^\circ$  bereits  $\sim 500$  Hz, für einen Winkel von  $\theta_m = \pm 1^\circ$  bereits  $\sim 2$  kHz und für einen Winkel von  $\theta_m = \pm 0,1^\circ$  noch immerhin  $\sim 100$  Hz [Hoffmann 04]. Bei allen Experimenten wurde daher auf eine genaue Einstellung von  $\theta_m$  geachtet.

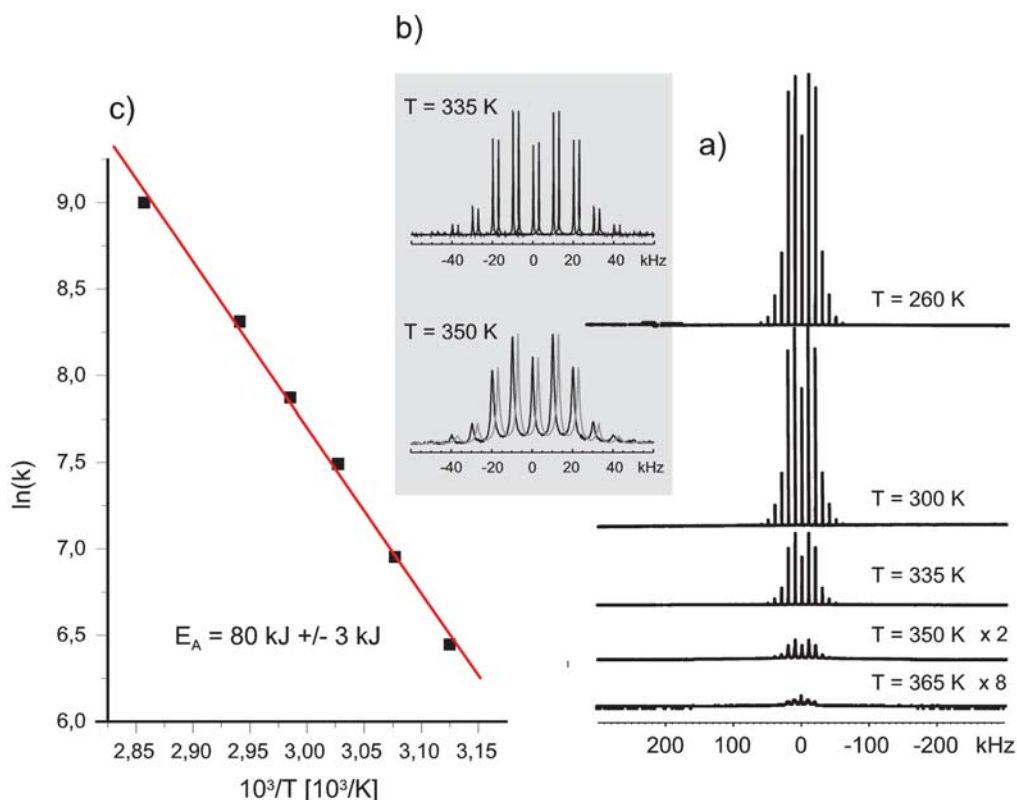
Die Analyse erfolgt unter der Voraussetzung, dass alle Experimente unter idealen MAS-Bedingungen durchgeführt wurden, wonach Beiträge zur Linienbreite durch Fehleinstellungen von  $\theta_m$  ausgeschlossen werden können. Experimentelle Details zur Einstellung des magischen Winkels sind im Anhang B.2.4 zu finden.

### 3.5.2 RS- und NRS-Spektren von DMS

Den Ausführungen in Kapitel 3.4 folgend sind in den Abbildungen 3.10 und 3.11 **nrs**- bzw. **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von DMS im Temperaturbereich von 260 K - 365 K dargestellt. Experimentelle Details zur Aufnahme der Spektren können dem Anhang B.2 und B.2.4 entnommen werden. Die Intensitäten und Linienbreiten der Seitenbanden der in Abbildung 3.10 (a) gezeigten temperaturabhängigen Spektren zeigen dieselben Merkmale wie die Ergebnisse der Simulationen aus Kapitel 3.3.2. Im langsamen Grenzfall (zwischen  $T = 260\text{ K} - 300\text{ K}$ ) sind kaum Änderungen in der Linienbreite zu beobachten, während für den intermediären dynamischen Bereich und immer höhere Temperaturen eine Reduktion der Intensität der Rotationsseitenbanden, und damit verbunden, eine deutlich Verbreiterung der Seitenbanden, beobachtet wird. Nähert man sich dem Schmelzpunkt, erreicht die Ratenkonstante des Zweisprungprozesses einen Wert in der Größenordnung der quadrupolaren Frequenz, so dass das Signal bei  $T = 365\text{ K}$  nahezu vollständig verschwindet (Koaleszenzpunkt). Man beachte die Skalierungsfaktoren für die Signalintensität in Abbildung 3.10 (a).

Für die Simulationen der Spektren wurde - wie oben beschrieben - ein Zweisprung zwischen den beiden deuterierten Methylgruppen mit einem Winkel von  $\theta = 106^\circ$  verwendet. Die Anisotropie- und Asymmetrieparameter ergaben sich für das Spektrum für  $T = 260\text{ K}$  zu  $\delta_Q = 43,5\text{ kHz}$  und  $\eta = 0,05$ . Für höhere Temperaturen wurde eine leichte Reduktion der quadrupolaren Kopplung bei gleich bleibender Tensorasymmetrie beobachtet, so dass beispielsweise für  $T = 335\text{ K}$   $\delta_Q = 42,2\text{ kHz}$  und für  $T = 350\text{ K}$   $\delta_Q = 41,3\text{ kHz}$  betrug. Die Fits wurden nicht iterativ berechnet, sondern anhand eines bloßen Vergleichs von experimentellen und simulierten Daten erzeugt. In Abbildung 3.10 (b) sind exemplarisch experimentelle und simulierte Daten für  $T = 335\text{ K}$  und  $T = 350\text{ K}$  in einem vergrößerten Ausschnitt gegenübergestellt, anhand dessen die Linienverbreiterung der Seitenbanden durch die erhöhte Molekulardynamik gut zu erkennen ist. Abbildung 3.10 (c) zeigt schließlich die **ARRHENIUS**-Auftragung der aus den Simulationen ermittelten Ratenkonstanten für die Temperaturen von 320 K bis 350 K (in Schritten von  $\Delta T = 12,5\text{ K}$ ), die sich von  $\lg(k) = 2,7$  bis hin zu  $\lg(k) = 3,91$  über etwas mehr als eine Größenordnung erstrecken. Aus den Ratenkonstanten ergibt sich der erwartete lineare Zusammenhang,

$$\lg(k) = \frac{E_A}{RT} + \lg(k_0) \quad (3.9)$$



**Abbildung 3.10:** Nicht-rotorsynchronisierte temperaturabhängige  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren ( $\nu_R = 10 \text{ kHz}$ ) von DMS (a) und exemplarische Gegenüberstellung von experimentellen (schwarz) und simulierten (grau) Daten zur Bestimmung der Ratenkonstante  $k$ , in denen deutlich die Linienverbreiterung der Seitenbanden durch die molekulare Bewegung erkennbar ist (b). ARRHENIUS-Plot mit linearem Zusammenhang zwischen Ratenkonstante und inverser Temperatur für den Temperaturbereich zwischen 320 K und 350 K (c).

in welchem  $E_A$  die Aktivierungsenergie des Sprungprozesses ist, die sich aus der Steigung der Geraden zu  $E_A = 80 \pm 3 \text{ kJ/mol}$  ergibt. Der Achsenabschnitt  $\lg(k_0)$  entspricht der Frequenz des Sprungprozesses für unendlich hohe Temperaturen. Der Wert, der für die Aktivierungsenergie bestimmt ist, deckt sich gut mit dem in der Literatur beschriebenen Wert von  $E_A = 86,5 \pm 1,4 \text{ kJ/mol}$  aus Referenz [Brown 96], in der die Aktivierungsenergie mithilfe von selektiver  $^2\text{H}$ -Spininversion und Analyse des orientierungs- und ratenabhängigen Polarisationsstransfers im Temperaturbereich zwischen 288 K und 333 K bestimmt wurde.

Der kleine Temperaturbereich ( $\Delta T = 30 \text{ K}$ ), der für die quantitative Auswertung herangezogen wurde, ergab sich aus folgenden Gründen: Oberhalb von  $T = 350 \text{ K}$  (in der Nähe des Koaleszenzpunktes) ist das Signal/Rausch-Verhältnis zu schlecht, um einen verlässlichen Wert für die Ratenkonstante durch den Vergleich von experimen-

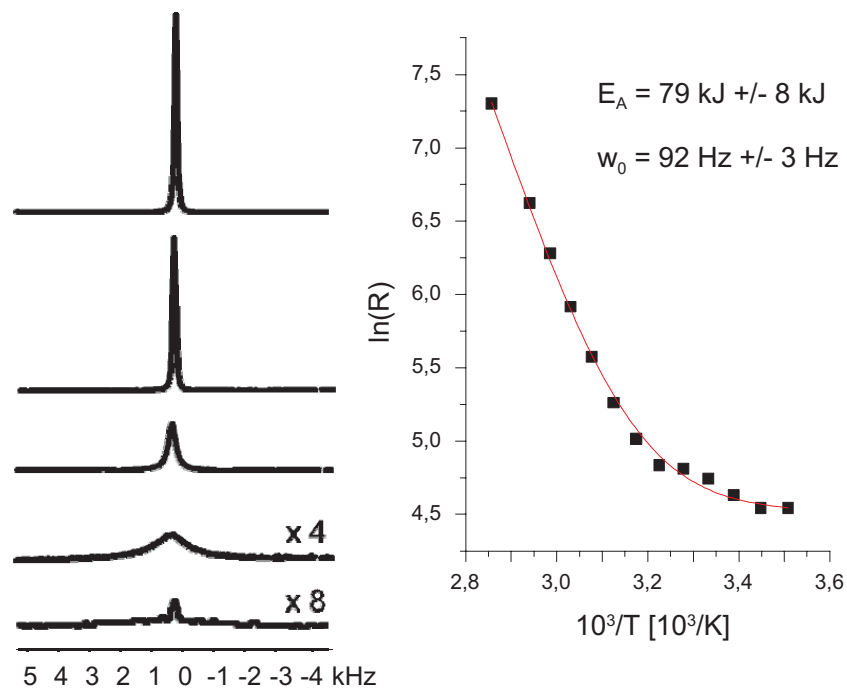


tellem und simuliertem Spektrum zu ermitteln. Unterhalb von  $T = 320$  K sind die Unterschiede in den Linienbreiten, die durch dynamische Effekte hervorgerufen werden, sehr gering. In diesem Temperaturbereich werden die Linienbreiten  $R = k + R_0$  (Gleichung 3.6) nicht mehr durch dynamische Effekte ( $k$ ), sondern vor allem durch homogene Anteile der schwachen dipolaren  $^2\text{H}$ - $^2\text{H}$ -,  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplung und durch  $T_2$ -Relaxationseffekte dominiert ( $R_0$ ). Für höhere Temperaturen hingegen spielt diese Restlinienbreite eine untergeordnete Rolle, was für die  $T_2$ -Relaxation im Folgenden verdeutlicht werden soll:

Da die  $T_2$ -Zeit mit steigender Temperatur und damit verbundener erhöhter Molekuldynamik sinkt, sind die Relaxationseffekte bei tiefen Temperaturen am stärksten ausgeprägt. Somit kann man aus der Linienbreite bei tiefen Temperaturen den maximalen Effekt der  $T_2$ -Relaxation auf die Linienbreite der Seitenbanden abschätzen und einen Maximalwert von  $R_0$  bestimmen. Für das bei  $T = 260$  K aufgenommene Spektrum beträgt dieser Wert  $R_0 \sim 110$  Hz. Vergleicht man diesen Wert mit der Linienbreite der Spektren für  $T = 300$  K ( $R \sim 150$  Hz) und  $T = 350$  K ( $R \sim 2500$  Hz), fällt auf, dass für größere Ratenkonstanten nur wenige Prozent der Linienbreite durch Relaxationseffekte beeinflusst werden ( $k > R_0$ ), während für kleinere Ratenkonstanten die Relaxation bezüglich der Linienverbreiterung der dominierende Effekt ist ( $k < R_0$ ). Folglich werden durch die Nicht-Berücksichtigung von Relaxationseffekten in der Nähe des langsamen Grenzfalls wesentlich größere Fehler bei der Bestimmung von  $k$  gemacht als im intermediären dynamischen Bereich.

Abbildung 3.11 (a) zeigt die zu den **nrs**-aufgenommenen Spektren korrespondierenden **rs**-Spektren von DMS bei den entsprechenden Temperaturen 260 K, 300 K, 335 K, 350 K und 365 K. Auch hier ist die mit steigender Ratenkonstante niedriger werdende Signalintensität und steigende Linienbreite zu beobachten. Man beachte wiederum die Skalierungsfaktoren in Abbildung 3.11 (a). Für  $T = 365$  K wird eine isotrope Linie in der spektralen Mitte des Seitenbandenmusters aufgrund geschmolzener Domänen im MAS-Rotor sichtbar. Im Bereich niedriger Temperaturen sind keine signifikanten Änderungen der Linienbreiten festzustellen. Dies lässt den Übergang der Ratenkonstanten vom intermediären dynamischen Bereich in den langsamen Grenzfall erkennen. In diesem Bereich werden die Linienbreiten - wie oben beschrieben - von dipolaren Kopplungen und Relaxationseffekten dominiert. In Abbildung 3.11 (b) sind die Linienbreiten der DMS-Resonanz für einen Temperaturbereich von  $T = 280$  K bis  $T = 350$  K (in Schritten von  $\Delta T = 5$  K) in einem **ARRHENIUS**-Plot aufgetragen. Für die Analyse wurde die Restlinienbreite mithilfe eines Korrekturterms entsprechend der Gleichung

$$\lg(R) = \lg\left[k_0 \cdot \exp\left(\frac{E_A}{RT}\right) + R_0\right] \quad (3.10)$$



**Abbildung 3.11:** Rotorsynchronisierte temperaturabhängige  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren ( $\nu_R = 10$  kHz) von DMS (a). ARRHENIUS-Plot für den Temperaturbereich zwischen 285 und 350 K. Im Bereich niedriger Temperaturen dominieren Relaxationseffekte und dipolare Kopplungen die Linienbreite, was im Fit der Daten mithilfe von Gleichung 3.10 berücksichtigt wird (b).

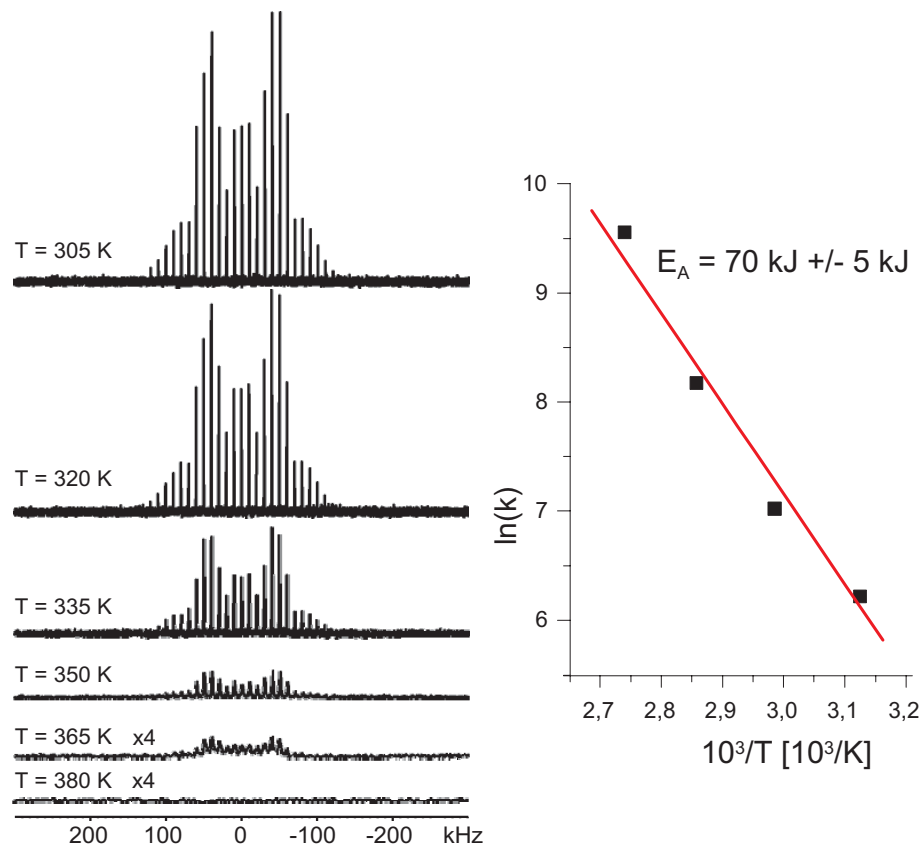
berücksichtigt, wobei der Term  $R_0$  alle Faktoren (dipolare Kopplungen und Relaxationseffekte) erfasst, die zusätzlich zu den dynamischen Effekten für eine Verbreiterung der Resonanzlinie sorgen. Somit können auch Spektren, die bei niedrigeren Temperaturen aufgenommen wurden, in die Analyse eingebunden werden, wodurch im Vergleich zur Analyse der **nrs**-Spektren der Temperaturbereich erweitert wird. Für hohe Temperaturen verschwindet das Signal im Bereich des Koaleszenzpunkts nahezu vollständig, weswegen auch hier eine Bestimmung der Linienbreite unmöglich ist. Als Ergebnis des Fits erhält man eine Aktivierungsenergie von  $E_A = 79 \pm 8$  kJ/mol und eine Restlinienbreite von  $R_0 = 92 \pm 3$  Hz. Der  $E_A$ -Wert ist in guter Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Analyse der **nrs**-Spektren.

### 3.5.3 RS- und NRS-Spektren von HMT

Die Analyse der temperaturabhängigen **nrs**-Spektren und der entsprechenden **rs**-Spektren von HMT liefert ähnlich interpretierbare Ergebnisse wie die analog durchgeführten Untersuchungen von DMS (Kapitel 3.5.2). Abbildung 3.12 (a) zeigt die **nrs**-Spektren von HMT in einem Temperaturbereich von  $T=305\text{ K}$  bis  $T=380\text{ K}$  und den dazugehörigen **ARRHENIUS**-Plot aus den Ratenkonstanten im Temperaturbereich von  $320\text{ K}$  -  $365\text{ K}$  (b), die - analog zur Analyse der **nrs**-Spektren von DMS - durch den Vergleich mit simulierten Spektren erhalten wurden. Auch für HMT wurde zur Bestimmung der Ratenkonstanten nur die Spektren verwendet, in denen zum einen eine gute Signalstärke und zum anderen eine signifikante Linienverbreiterung durch dynamische Effekte zu erkennen war ( $k > R_0$ ), was für die Auswertung zu einem schmalen verwertbaren Temperaturbereich führt. Die Signalreduktion und die Linienverbreiterung ist ab einer Temperatur von  $T=335\text{ K}$  deutlich zu erkennen. Der Koaleszenzpunkt befindet sich um  $T=380\text{ K}$  -  $400\text{ K}$ , weswegen bei dieser Temperatur das komplette Signal verschwunden - oder anders ausgedrückt - über einen sehr großen Frequenzbereich verteilt ist.

Für die Simulationen der Spektren wurden neben einem Sprungwinkel von  $\theta=109,5^\circ$  für den tetraedrischen Viersprung eine quadrupolare Kopplungskonstante von  $\delta_Q=121,5\text{ kHz}$  und ein Asymmetrieparameter von  $\eta=0,01$  verwendet, die über den gesamten untersuchten Temperaturbereich für die Simulation passender Seitenbandmuster nicht verändert wurde. Daher war die Ratenkonstante  $k$  der einzige Fitparameter, der verändert werden musste. Durch die begrenzte Hitzebeständigkeit des Probenkopfs kann der Übergang vom intermediären dynamischen Bereich in den schnellen Grenzfall nicht vermessen werden, obwohl die theoretische Möglichkeit einer solchen Messung - die Verfügbarkeit eines Hochtemperatur-MAS-Probenkopfs vorausgesetzt - aufgrund des hohen Sublimationspunkts von HMT ( $T_{sub}\sim 530\text{ K}$ ) besteht. Dadurch ist die Analyse der Bewegungsprozesse in HMT - wie bereits für DMS beschrieben - auf die Untersuchung des langsamen Grenzfalls und den Übergang zum intermediären dynamischen Bereich bis hin zum Koaleszenzpunkt begrenzt.

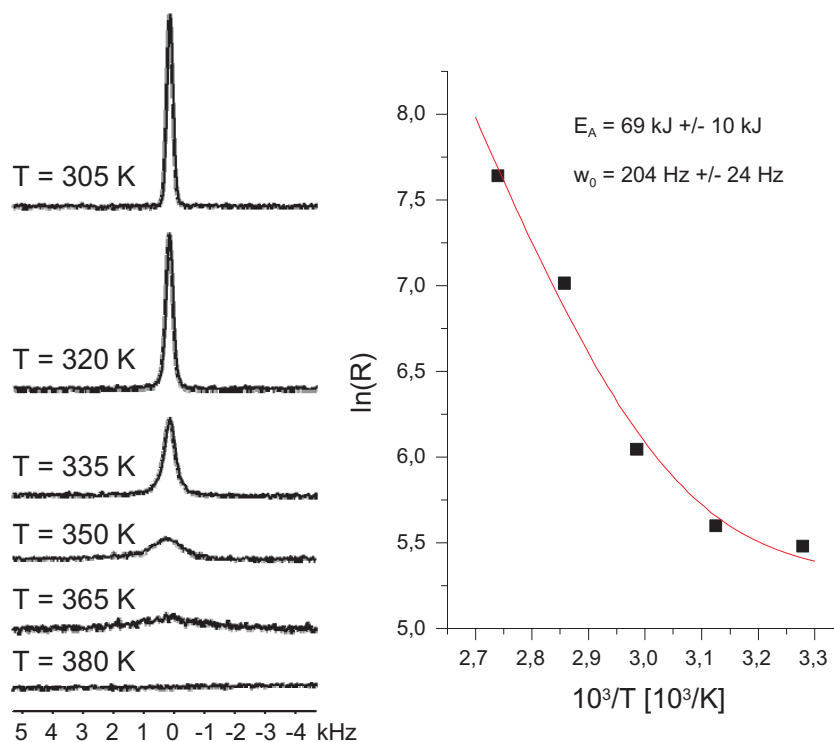
Aus der Steigung des **ARRHENIUS**-Plots erhält man eine Aktivierungsenergie von  $E_A=70 \pm 5\text{ kJ/mol}$ , die in guter Übereinstimmung mit den Literaturwerten ist: **PSCHORN** und **SPIESS** finden anhand der Analyse von statischen *cw*-NMR-Spektren im Temperaturbereich zwischen  $368\text{ K}$  und  $448\text{ K}$  einen Wert von  $E_A=70,2 \pm 3,0\text{ kJ/mol}$  [Pschorn 80]; **ALEXANDER** und **TZAMOLA** finden mithilfe von  $^{14}\text{N}$ -Relaxationsstudien bei höheren Temperaturen Korrelationszeiten [Alexander 65], die gemeinsam mit den hier präsentierten Ergebnissen und den Ergebnissen von **PSCHORN** und **SPIESS** in einem **ARRHENIUS**-Plot einen linearen Zusammenhang liefern, wodurch für HMT eine Analyse der Molekulardynamik über einen Korrelationszeiten-



**Abbildung 3.12:** Nicht-rotorsynchronisiert aufgenommene Spektren von HMT ( $\nu_R = 10$  kHz) im Temperaturbereich von 305 K - 380 K (a) und ARRHENIUS-Plot der aus dem Vergleich mit simulierten Spektren erhaltenen Ratenkonstante  $k$  für den Temperaturbereich zwischen 320 - 365 K mit erwartetem linearen Zusammenhang (b).

bereich von  $\tau_c = 0,3$  s bis  $\tau_c = 3 \mu\text{s}$  experimentell abgedeckt werden kann.

Die Untersuchung der **rs**-Spektren (Abbildung 3.13 (a)) liefert mit steigender Temperatur steigende Linienbreiten, die in einem ARRHENIUS-Plot aufgetragen, im Bereich höherer Temperaturen einen linearen Zusammenhang ergeben. Im Bereich niedriger Temperaturen übersteigt die Restlinienbreite  $R_0$  die Linienverbreiterung durch Molekuldynamik  $k$ , wodurch die Kurve für niedrige Temperaturen gegen die Restlinienbreite  $R_0$  konvergiert. Damit ist eine Analyse der Kurve mit der in Gleichung 3.10 vorgestellten Fitfunktion möglich. Aus der Analyse ergibt sich eine Aktivierungsenergie für den Viersprungprozess von  $E_A = 69 \pm 10$  kJ/mol und eine Restlinienbreite von  $R_0 = 204 \pm 24$  Hz. Die im Vergleich zur Restlinienbreite von DMS ( $R_0 = 92$  Hz) gefundene höhere Restlinienbreite für HMT ist durch die stärkeren dipolaren homonuklearen Kopplungen innerhalb der starren  $\text{CD}_2$ -Gruppen in HMT im Vergleich zu den schwächeren Kopplungen der rotierenden  $\text{CD}_3$ -Deuteronen in DMS begründet. Der große Fehler in der bestimmten Aktivierungsenergie (15%)



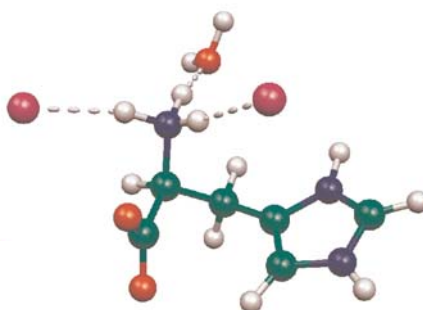
**Abbildung 3.13:** Rotorsynchronisiert aufgenommene Spektren von HMT ( $\nu_R = 10$  kHz) im Temperaturbereich von 305 K - 380 K (a) und ARRHENIUS-Plot (Temperaturbereich: 305 K - 365 K) der Linienbreiten  $R$ . Die Kurve konvergiert für niedrige Temperaturen im langsamen Grenzfall gegen eine Restlinienbreite  $R_0$  (b).

kommt durch die geringe Anzahl an Messpunkten zustande. Diese ist wiederum der hohen  $T_1$ -Relaxationszeit der Deuteronen in HMT geschuldet, die im Bereich von  $\sim 900$  s liegt. Aus diesem Grund besitzt ein Experiment mit 64 Scans eine Gesamtdauer von 16 Stunden.

Wie im Falle von DMS gleichen sich auch für HMT die Aktivierungsenergien, die aus den Simulationen der temperaturabhängig aufgenommenen **nrs**-Spektren gewonnen werden und die Aktivierungsenergien, die aus den Linienbreiten der **rs**-Spektren erhalten werden. Mithilfe der beiden Modellverbindungen mit bekannter Sprunggeometrie kann also gezeigt werden, dass die Analyse von Linienbreiten in **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren für die Bestimmung von Aktivierungsenergien dynamischer Prozesse ausreichend ist. Dies soll im folgenden Kapitel 3.6 bei der Bestimmung von Aktivierungsenergien an einer Verbindung mit mehreren  $^2\text{H}$ -Spezies ausgenutzt werden, in dem ausschließlich temperaturabhängige **rs**-Spektren aufgenommen werden. Dabei wird durch die spektrale Auflösung der Einzelresonanzen eine ortsselektive Bestimmung von Aktivierungsenergien ermöglicht.

### 3.6 Sprungprozesse in L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat-d<sub>4</sub>

Wie aus der Kristallstruktur von L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat hervorgeht (Abbildung 3.14, [Fuess 77]), sind die NH<sub>3</sub>-Gruppe und das Kristallwasser durch Wasserstoffbrücken gebunden, wobei für die NH<sub>3</sub>-Gruppe zwei Chlorid-Anionen und ein Wassermolekül, für das Sauerstoffatom des Wassermoleküls ein Proton der NH<sub>3</sub>-Gruppe als Bindungspartner zur Verfügung steht. Durch die Wasserstoffbrücken werden die Ratenkonstanten der Rotationsbewegungen der NH<sub>3</sub>-Gruppe (C<sub>3</sub>-symmetrischer Dreisprung um die C-N-Achse) herabgesetzt, während die Bewegung des Wassermoleküls (C<sub>2</sub>-symmetrischer Dreisprung um die O-H-Wasserstoffbrücke) nur geringfügig beeinflusst werden sollte [Hoffmann 04].

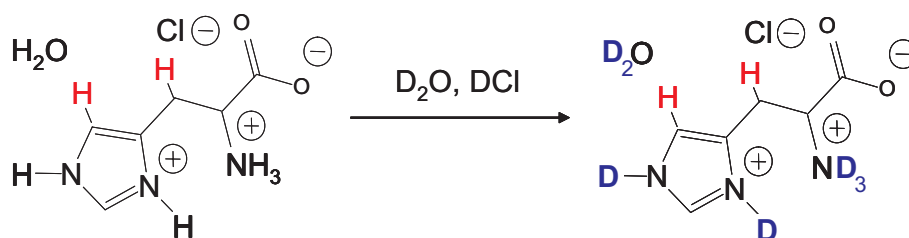


**Abbildung 3.14:** Ausschnitt aus der Kristallstruktur von L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat. Zwischen NH<sub>3</sub>-Gruppe, Kristallwasser und Chloridanionen kommt es zur Bildung von Wasserstoffbrücken.

In Kapitel 3.6.2 werden zur Untersuchung der Sprungprozesse temperaturabhängige Spektren von positionsselektiv deuteriertem L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat-d<sub>4</sub> (LHHH-d<sub>4</sub>) aufgenommen. Nachdem gezeigt werden wird, dass in einem rotorsynchronisierten <sup>2</sup>H-MAS-NMR-Spektrum vier verschiedene <sup>2</sup>H-Spezies anhand ihrer chemischen Verschiebungen differenziert werden können, werden temperaturabhängige Veränderungen der Linienbreiten untersucht. Aus den sich mit der Temperatur verändernden Linienbreiten werden - analog zur Analyse der Sprungprozesse von DMS und HMT im vorigen Kapitel 3.5 - die verschiedenen Aktivierungsenergien der entsprechenden Sprungprozesse abgeschätzt. Da zum Ausführen der Rotationsbewegung der ND<sub>3</sub>-Gruppe die Wasserstoffbrücken gebrochen werden müssen, kann die Aktivierungsenergie für den Sprungprozess auch als Maß für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen herangezogen werden. In Kapitel 3.6.1 werden die <sup>1</sup>H- und <sup>2</sup>H-MAS-NMR-Spektren von L-Histidin-Hydrochlorid Hydrat (LHHH) verglichen und diskutiert.

### 3.6.1 Positionsselektive Deuterierung

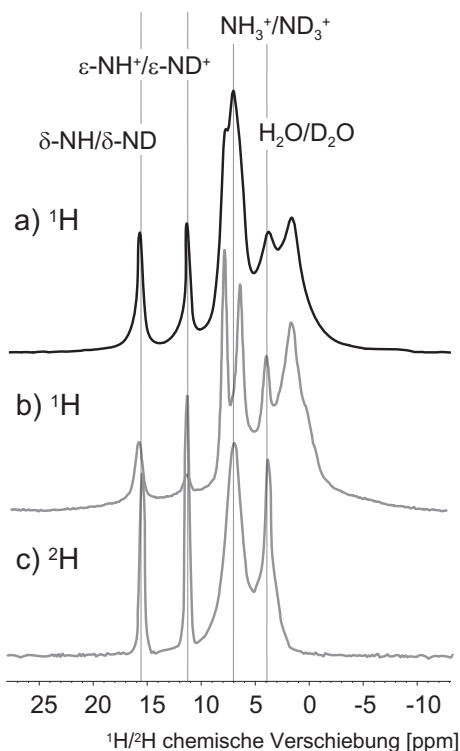
In LHHH gibt es vier acide Protonen, die durch einfaches Lösen der Verbindung in DCl-saurem  $\text{D}_2\text{O}$  und anschließendes vorsichtiges Abdampfen des Lösemittels gegen Deuteronen ausgetauscht werden können, wodurch vier deuterierte Positionen entstehen (Abbildung 3.15). Details zur Herstellung von LHHH- $\text{d}_4$  aus LHHH finden sich im Anhang B.1.3. Neben dem Austausch des Kristallwassers ( $\text{H}_2\text{O}$  gegen  $\text{D}_2\text{O}$ ) werden die  $\text{NH}_3$ -Gruppe und die beiden aciden Protonen am Imidazolsystem ausgetauscht, wobei im Folgenden das Deuteron am elektrisch neutralen Stickstoffatom als  $\delta$ -D und das Deuteron am positiv geladenen Stickstoffatom als  $\epsilon$ -D bezeichnet wird.



**Abbildung 3.15:** Positionsselektive Deuterierung von LHHH zu LHHH- $\text{d}_4$  durch Lösen der Verbindung in DCl-saurem  $\text{D}_2\text{O}$ . Es werden vier acide Protonen ausgetauscht, was mittels NMR-Spektroskopie überprüft werden kann.

Die Spektren von protoniertem und deuteriertem LHHH finden sich in Abbildung 3.16. Im  $^1\text{H}$ -Spektrum ( $\nu_R = 30$  kHz,  $T = 330$  K) der protonierten Verbindung LHHH (a) sind bei 1,5 ppm die aliphatischen Protonen zu erkennen, während die Resonanzlinien der aromatischen Protonen bei  $\sim 7$  bzw.  $\sim 9$  ppm zu finden sind. Diese Zuordnung ergibt sich aus dem Vergleich von Spektrum (a) mit dem  $^1\text{H}$ -Spektrum der positionsselektiv deuterierten Verbindung (b). Im  $^2\text{H}$ -Spektrum von LHHH- $\text{d}_4$  ( $\nu_R = 20$  kHz,  $T = 330$  K) erkennt man die vier Resonanzlinien von  $\text{D}_2\text{O}$  (5 ppm),  $\text{ND}_3$  (8 ppm),  $\epsilon$ -D (12 ppm) und  $\delta$ -D (16,5 ppm). Anhand eines Vergleichs der Spektren (b) und (c) geht hervor, dass nur ein Teil der aciden Protonen gegen Deuteronen ausgetauscht werden konnte und somit ein signifikanter Anteil an Restprotonen auf den positionsselektiv deuterierten Positionen zurückbleibt. Der geringe Deuterierungsgrad spielt für die folgende Analyse der dynamischen Parameter jedoch keine Rolle. Die Zuordnung der Signale erfolgte analog zu den in Referenz [Hoffmann 04] gezeigten Spektren von LHHH- $\text{d}_4$ .

Im  $^2\text{H}$ -Spektrum findet man aufgrund der im Vergleich zur dipolaren  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung wesentlich schwächeren  $^2\text{H}$ - $^2\text{H}$ - und  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplung (Kapitel 3.2) eine bessere Auflösung der Resonanzlinien, da die schwächeren Kopplungen durch MAS effektiver beseitigt werden können. Dieser Effekt kompensiert die geringere spektrale



**Abbildung 3.16:** Rotorsynchronisierte  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von protoniertem LHHH (a) und positionsselektiv deuteriertem LHHH- $d_4$  ( $\nu_R = 30$  kHz,  $T = 330$  K) sowie rotorsynchronisiertes  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum ( $\nu_R = 20$  kHz,  $T = 330$  K) von LHHH- $d_4$  mit Zuordnung der entscheidenden Resonanzlinien.

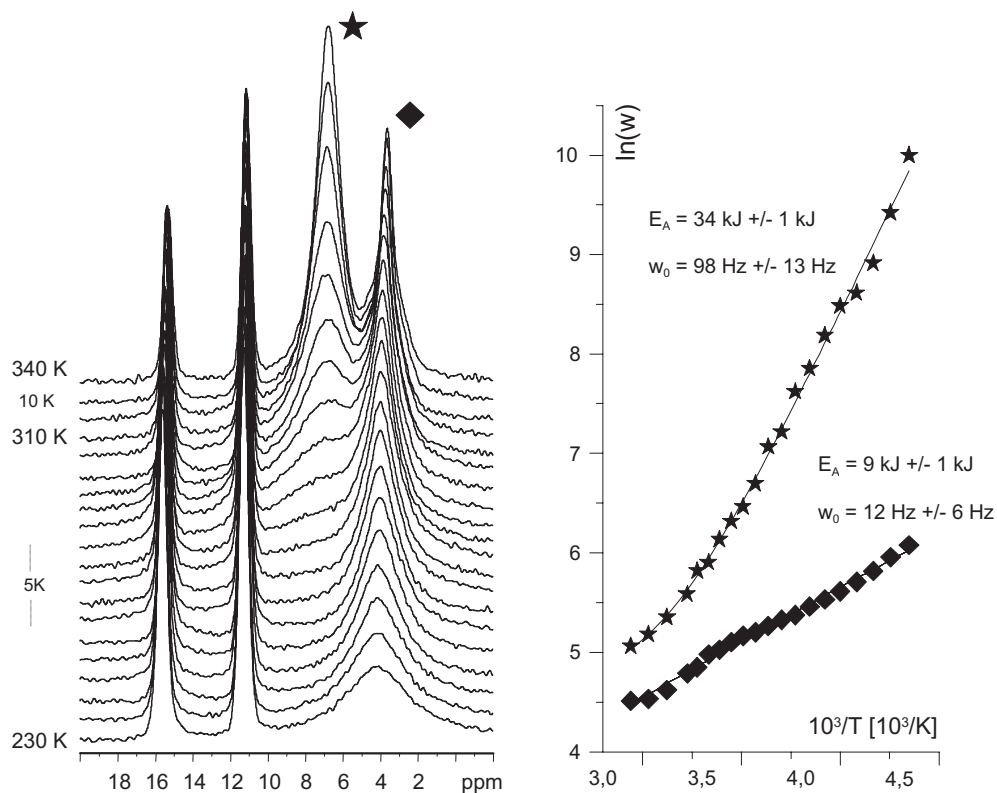
Dispersion (Hz/ppm), die die Deuteronen aufgrund ihres geringen magnetogyrischen Verhältnisses besitzen. Bemerkenswerterweise gleichen sich die Resonanzfrequenzen chemisch äquivalenter Protonen und Deuteronen in einem Bereich von  $\pm 0,2$  ppm. Diese Übereinstimmung resultiert aus der gleichen elektronischen Struktur der Elektronenhülle von Proton und Deuteron, wobei Unterschiede durch Schwingungseffekte geringfügige Abweichungen erklären können [Schulz-Dobric 05, Sack 99].

Ein erwähnenswerter Vorteil der sich aus der positionsselektiven Deuterierung ergibt, ist die Reduktion des  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungsnetzwerks. Dadurch wird die  $^1\text{H}$ -Linienbreite signifikant verringert, was an einem Vergleich der Spektren (a) und (b) erkannt werden kann. Eine Austausch acider Protonen gegen Deuteronen kann folglich - insbesondere in Verbindungen mit einer hohen relativen Konzentration von aciden zu nicht-aciden Protonen - die Signalzuordnung durch den Vergleich von  $^1\text{H}$ - mit  $^2\text{H}$ -Spektren erleichtern und zu einer Auflösungssteigerung innerhalb der Spektren führen.



### 3.6.2 Auswertung der RS-Spektren

Die temperaturabhängigen rs-Spektren von LHHH- $\text{d}_4$  ( $\nu_R = 20$  kHz) sind in Abbildung 3.17 (a) dargestellt. Wie zu erkennen ist, ändern sich nur die Linienbreiten der  $\text{ND}_3$ -Gruppe und des  $\text{D}_2\text{O}$ -Moleküls innerhalb des untersuchten Temperaturbereichs von 230 K - 340 K signifikant.  $\epsilon$ -D und  $\delta$ -D haben über den kompletten Temperaturbereich eine näherungsweise konstante Linienbreite. Sie bewegen sich folglich mit Ratenkonstanten jenseits des intermediären dynamischen Bereichs, weshalb keine Interferenz von Ratenkonstante, MAS-Frequenz und quadrupolarer Frequenz beobachtet werden kann. Eine mögliche Bewegung von  $\epsilon$ -D und  $\delta$ -D ist ein Flip des Imidazolsystems um die Imidazol- $\text{CH}_2$ -Bindung. Solche Prozesse benötigen in kristallinen Festkörpern hohe Aktivierungsenergien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich die beiden untersuchten Deuteronenspezies im untersuchten Temperaturbereich im langsamen Grenzfall befinden.



**Abbildung 3.17:** Temperaturabhängige rotorsynchronisierte  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von LHHH- $\text{d}_4$  (a) und ARRHENIUS-Plot der Linienbreiten von  $\text{ND}_3$ -Gruppe und  $\text{D}_2\text{O}$ -Molekül über einen Temperaturbereich von 230 K bis 340 K. Die mit steigender Temperatur abnehmenden Linienbreiten zeigen Ratenkonstanten an, die sich zwischen dem intermediären dynamischen Bereich und dem schnellen Grenzfall bewegen.

Im Vergleich mit den temperaturabhängigen Vergrößerungen der Linienbreite von DMS (Kapitel 3.5.2) und HMT (Kapitel 3.5.3), findet man für die Resonanzlinie der ND<sub>3</sub>-Gruppe des D<sub>2</sub>O-Moleküls mit steigenden Temperaturen immer niedriger werdende Linienbreiten. Während für DMS und HMT der Übergang der Ratenkonstanten vom langsamen Grenzfall in den intermediären dynamischen Bereich festgestellt wurde, wird für LHHH-d<sub>4</sub> der Übergang vom intermediären dynamischen Bereich zum schnellen Grenzfall beobachtet. Da die Wassermoleküle bei  $T=230$  K eine Sprungbewegung mit einer Ratenkonstante ausführen, die für ein komplettes Verschwinden des Signals sorgt, muss der Koaleszenzpunkt für die schnell rotierende ND<sub>3</sub>-Gruppe bei noch tieferen Temperaturen liegen. Daraus ergibt sich, dass die Ratenkonstanten für die ND<sub>3</sub>-Rotation selbst bei tiefen Temperaturen die quadrupolare Frequenz übersteigen, während sich das Wassermolekül mit einer Ratenkonstante im Bereich der quadrupolaren Frequenz der D<sub>2</sub>O-Deuteronen bewegt. Kopplungskonstante und Asymmetrieparameter der Deuteronen in LHHH-d<sub>4</sub> sind in Referenz [Hoffmann 04] diskutiert.

Trägt man nun die Linienbreite der ND<sub>3</sub>- und D<sub>2</sub>O-Resonanz gegen die inverse Temperatur auf, ergibt sich der in Abbildung 3.17 (b) dargestellte ARRHENIUS-Plot, der für beide <sup>2</sup>H-Spezies einen weitgehend linearen Zusammenhang zeigt. Im Bereich höherer Temperaturen finden sich geringfügige Abweichungen vom linearen Verhalten, die mit temperaturunabhängiger und gleich bleibender Restlinienbreite bei gleichzeitig immer geringer werdendem Einfluss der Molekulardynamik auf die Gesamtliniensbreite erklärt werden kann (vgl. Diskussion in Kapitel 3.5.2). Die Kurven wurden daher mit der in Gleichung 3.10 beschriebenen Funktion gefittet. Als Aktivierungsenergien für die Bewegungsprozesse ergeben sich für die ND<sub>3</sub>-Gruppen  $E_{A,ND_3} = 34 \pm 1$  kJ/mol und für das Wassermolekül  $E_{A,D_2O} = 9 \pm 1$  kJ/mol. Da die ND<sub>3</sub>-Gruppe im Vergleich zum D<sub>2</sub>O-Molekül stärker wasserstoffgebunden ist (s. o.), was die Rotation der Gruppe im Vergleich zum Sprungprozess des Wassermoleküls wesentlich stärker behindert, kann die um 25 kJ/mol höhere Aktivierungsenergie der ND<sub>3</sub>-Rotation erklärt werden.

### 3.7 Zusammenfassung und Ausblick

Wie anhand der Modellsubstanz LHHH-d<sub>4</sub> gezeigt werden kann, ist eine Bestimmung von Aktivierungsenergien dynamischer Prozesse mithilfe von rotorsynchronisierter <sup>2</sup>H-MAS-NMR-Spektroskopie möglich und mit geringem experimentellen Aufwand realisierbar (Kapitel 3.6). Sind acide Protonen in der Ausgangsverbindung vorhanden, können diese leicht gegen Deuteronen ausgetauscht werden. Dies ermöglicht im Falle von Verbindungen mit mehreren <sup>2</sup>H-Spezies eine ortsselekti-

ve Bestimmung von Aktivierungsenergien. Voraussetzungen sind ein experimentell realisierbarer Temperaturbereich, der den intermediären dynamischen Bereich der Ratenkonstanten des Bewegungsprozesses einschließen muss sowie eine ausreichend hohe  $^2\text{H}$ -Konzentration in der Probe.

Die Methode ist insbesondere für die Untersuchung von Bindungsenergien von Wasserstoffbrücken hervorragend geeignet. Zum einen werden Wasserstoffbrücken in den meisten Fällen zwischen aciden Protonen und basischen Akzeptoratomen ausgebildet, wodurch sich ein  $^1\text{H} \longleftrightarrow ^2\text{H}$ -Austausch leicht realisieren lässt. Zum anderen bestimmt das chemische Gleichgewicht zwischen gebundenen und ungebundenen Zuständen die Dynamik des wasserstoffverbrückten Deuterons. Demnach kann der dynamische Austausch zwischen gebundener und ungebundener Form als Sprungprozess verstanden werden, bei dem sich die Frequenzen des wasserstoffverbrückten Deuterons orientierungsabhängig verändern. Somit kann jedes wasserstoffverbrückte System, das sich in einem dynamischem Gleichgewicht zwischen gebundenem und ungebundenem Zustand befindet, mithilfe der in diesem Kapitel vorgestellten Methode der temperaturabhängigen **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektroskopie untersucht werden. Wie mithilfe des Vergleichs von **rs**- und **nrs**-Spektren gezeigt werden konnte, spielt die Geometrie des Bewegungsprozesses bei der bloßen Bestimmung von Aktivierungsenergien keine Rolle (Kapitel 3.5).

Die Methode wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit ein weiteres Mal verwendet und zur Analyse des Wasserstoffbrückennetzwerks in einem amorphen Copolymer mit zwei verschiedenen  $^2\text{H}$ -Spezies (Kapitel 5.4.1) und einer festen Lösung dieses Polymers und einem über Wasserstoffbrücken in die Polymermatrix eingebundenen Wirkstoff eingesetzt (Kapitel 5.4.2). Wie gezeigt werden wird, sind die ortsselektiv bestimmten Wasserstoffbrückenbindungsenergien im Einklang mit qualitativen Überlegungen zum Bindungsnetzwerk und decken sich gut mit Ergebnissen quantenchemischer Rechnungen. Alle Details zur Untersuchung von Wasserstoffbrücken in amorphen Systemen werden in Kapitel 5.4 beschrieben. Dort wird außerdem ein Zusammenhang der hier vorgestellten Methode mit dem Themenkomplex der „Untersuchung fester Lösungen“ (Kapitel 1.1) hergestellt.

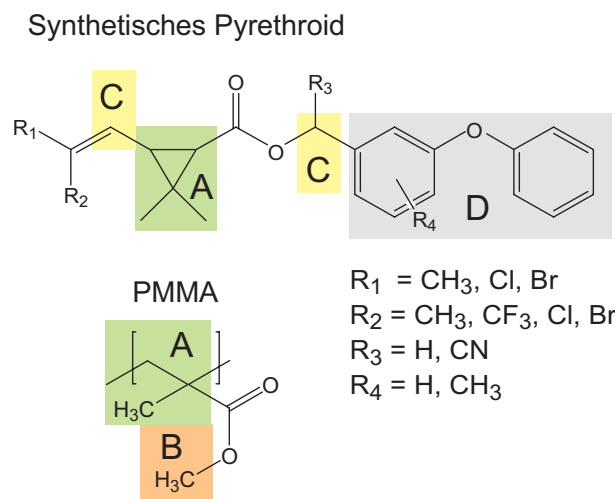
# Kapitel 4

## System I: PMMA - synthetisches Pyrethroid

### 4.1 Unspezifische und spezifische Wechselwirkungen

Festkörper NMR-Methoden spielen bis heute in der Charakterisierung amorpher fester Lösungen aus Polymeren und Wirkstoffmolekülen eine untergeordnete Rolle. Wie Literaturrecherchen ergeben haben, werden zur Standard-Charakterisierung fester Lösungen überwiegend Streumethoden, elektronenmikroskopische Techniken, thermische Analyse und IR-Spektroskopie eingesetzt (vgl. z.B. die Referenzen [Karavas 06] oder [Matsumoto 99]). Bei diesen Untersuchungen stehen stets materialwissenschaftliche und anwendungstechnische Eigenschaften der Systeme im Vordergrund, wohingegen die molekularen Ursachen für die Bildung der festen Lösung selten hinterfragt werden. Dieses Kapitel soll experimentelle NMR-spektroskopische Ansätze liefern, mit deren Hilfe Eigenschaften fester Lösungen auf molekularer Ebene untersucht werden können. Dadurch soll ein neuer Blickwinkel auf diese vielseitig einsetzbaren amorphen Systeme eröffnet werden. Die Aussagen der Festkörper-NMR Experimente werden an einer festen Lösung aus Poly(methylmethacrylat) (PMMA) und einem synthetischen Pyrethroid (SP) als Modellwirkstoff illustriert. Die Strukturen beider Verbindungen sind in Abbildung 4.1 dargestellt. Die Konzentration der Wirkstoffmoleküle ist hierbei sehr hoch und so gewählt, dass das Massenverhältnis zwischen Polymer und Wirkstoff  $v_m = 2:1$  beträgt. Hohe Beladungsdichten sind unter anwendungstechnischen Gesichtspunkten (Wirtschaftlichkeit, Wirksamkeit) von Bedeutung und werden in vielen Applikationen gegenüber niedrigen Konzentrationen bevorzugt. In der festen Lösung PMMA+SP sind weder im Polymer noch in den Wirkstoffmolekülen acide Protonen oder geladene Molekülgruppen vorhanden, die eine *starke* spezifische Polymer-Wirkstoff-Bindung ermöglichen. Die Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen können in diesem System auf attraktive Dipol-Dipol-Kräfte und VAN-DER-VAALS-Wechselwirkungen zurückgeführt werden, die aus un-symmetrischen Ladungsverteilungen innerhalb der Molekülgruppen des PMMA und

des SPs resultieren. Durch diese attraktiven Kräfte kommt es zwischen den wechselwirkenden Molekülgruppen zu kurzen intermolekularen Abständen. Im Mittelpunkt dieses Kapitels soll die Untersuchung von PMMA+SP mit Festkörper-NMR Methoden stehen, mit deren Hilfe eine *räumliche Nähe* zwischen Molekülgruppen, die aus *schwachen* intermolekularen Wechselwirkungen resultiert, festgestellt werden kann.



**Abbildung 4.1:** Strukturformeln von PMMA und SP. Farblich markierte Bereiche entsprechen Protonenspins mit ähnlicher chemischer Verschiebung.

Sind in einer festen Lösung zwischen Polymerketten und Wirkstoffmolekülen aufgrund von bestimmten funktionellen Gruppen ionische Wechselwirkungen (z.B. zwischen  $-\text{COO}^-$  und  $-\text{NR}_4^+$ ) oder Wechselwirkungen über Wasserstoffbrücken (z.B. zwischen  $-\text{COOH}$  und  $-\text{Pyridin}$ ) zwischen den beiden Systemkomponenten (Polymer *und* Wirkstoff) möglich, dominieren die *starken* und *spezifischen* Polymer-Wirkstoff-Bindungen die Wechselwirkungen des Polymer-Wirkstoff-Bindungsnetzwerks und treten gegenüber *unspezifischen* Wechselwirkungen in den Vordergrund [Jenquin 90]. Sind in festen Lösungen mit spezifischen Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen die Wirkstoffmoleküle amorph dispergiert, ist für die Beschreibung der Wirkstoffeinbindung die grundsätzliche Frage nach der Existenz der intermolekularen Bindung sowie der Stärke der Wechselwirkung ausreichend. In solchen Systemen spielen schwache Dipol-Dipol-Kräfte und VAN-DER-VAALS-Wechselwirkungen eine untergeordnete Rolle, wie in den Kapiteln 5 und 6 gezeigt werden soll.

## 4.2 „Strukturanalyse“ in amorphen Systemen

In festen Lösungen liegen die in reiner Form zumeist kristallinen Wirkstoffe molekular gelöst vor, befinden sich also nicht in einem Kristallverbund, sondern sind innerhalb der polymeren Matrix amorph dispergiert [Ford 86]. Stabile feste Lösungen, d.h. feste Lösungen, in denen die Wirkstoffmoleküle über einen langen Zeitraum amorph dispergiert bleiben, werden für eine Serie aus Polymer/Wirkstoff-Formulierungen bei weitem nicht für jede beliebige Polymer/Wirkstoff-Kombination gebildet. Folglich spielt die chemische Struktur der Polymere bei der Bildung stabiler fester Lösungen eine entscheidende Rolle. Die im vorigen Absatz (Kapitel 4.1) angesprochenen attraktiven Dipol-Dipol Wechselwirkungen zwischen Molekülgruppen der Polymerketten und Wirkstoffmoleküle sind mögliche Triebkraft für die Vermischung der Systemkomponenten auf molekularer Ebene (vgl. hierzu die Ausführungen in Kapitel 1.2). In kristallinen organischen Verbindungen, in Cokristallisaten aus mehreren organischen Komponenten oder in (semi)kristallinen, polymeren Materialien existieren zwischen den einzelnen Molekülgruppen definierte Abstände. Triebkraft für die Organisation der Moleküle zu regelmäßig geordneten Strukturen ist ein Energiegewinn durch die intermolekulare Wechselwirkung bei der Kristallbildung, der den Entropieverlust kompensiert. Die Bestimmung von Einheitszellen als kleinste erkennbare Ordnungseinheiten eines periodischen Gitters erlaubt im Kristall auch für große Distanzen jenseits der Dimension dieser Ordnungseinheiten eine präzise Bestimmung aller intermolekularen Abstände zwischen Molekülen oder Molekülgruppen.

Anders verhält es sich in amorphen Systemen, zu denen die in diesem Kapitel untersuchte feste Lösung zählt: Während des Herstellungsprozesses von PMMA+SP wird die Kristallbildung der Wirkstoffmoleküle durch die Polymerketten verhindert. Nach Lösen der Systemkomponenten in DMF und anschließendem Abdampfen des Lösungsmittels sind die Systemkomponenten zu einem homogenen Festkörper erstarrt, der in WAXS-Messungen keine Wirkstoffkristallite erkennen lässt. Betrachtet man die Entstehung der festen Lösung nach dem Lösungsverfahren (vgl. Anhang B.1.1) unter *kinetischen* Gesichtspunkten, müssen sterische Effekte und die gehinderte Diffusion der Wirkstoffmoleküle für die verminderte Kristallisationsneigung verantwortlich sein. Durch Abdampfen des Lösemittels steigt die Viskosität der Lösung. Dadurch wird die Diffusion der sterisch anspruchsvollen Wirkstoffmoleküle durch das Netzwerk aus Polymerketten erschwert. Aus *thermodynamischer* Sicht tragen zusätzlich intermolekulare Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen, deren Stärke die zur Kristallisation der Wirkstoffmoleküle führende intermolekulare Wirkstoff-Wirkstoff-Wechselwirkung übersteigen kann, zur Bildung der festen Lösung bei.

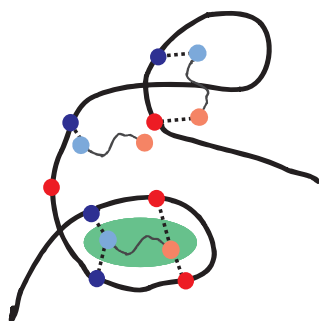
Durch die kinetische Hemmung der Kristallbildung in Kombination mit der schwachen Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung existieren im System PMMA+SP weder für die Wirkstoffmoleküle noch für die Polymerketten regelmäßig wiederkehrende strukturelle Merkmale. Hier trifft man bereits im Bereich kurzer Abstände zwischen bestimmten Molekülgruppen auf *Abstandsverteilungen*, die die Bestimmung einer Einheitszelle und infolgedessen die Ermittlung von Abstandswerten zwischen Molekülgruppen über längere Distanzen unmöglich machen. Die Existenz von Abstandsverteilungen zwischen Molekülgruppen kommt nicht nur durch ihre variablen relativen Anordnungsmöglichkeiten, sondern zusätzlich durch eine große Vielfalt möglicher Molekülkonformationen zustande.

Wenngleich eine Strukturbestimmung im herkömmlichen Sinn in den amorphen Systemen unmöglich ist (Kapitel 1.2), sind im Bereich kleiner Abstände - also auf molekularer Ebene - dennoch verschiedene Ordnungsmuster denkbar: So sind beim Einbau des SP in die PMMA-Matrix zwei relative Anordnungen von Molekülgruppen des SP und des PMMA möglich, wie in Schema A von Abbildung 4.2 zu sehen ist. Ist die Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung bei der Bildung der festen Lösung dominierende Triebkraft, ist eine Ausbildung ortsspezifischer Polymer-Wirkstoff-Kontakte zu erwarten (Typ IA). Aufgrund von attraktiven Wechselwirkungen existiert zwischen Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle und Polymergruppen ein geringer Abstandsmittelwert. Bestimmte Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle „bevorzugen“ eine räumliche Nähe zu bestimmten Polymergruppen. Im Gegensatz dazu ist in einem System, in dem kinetische Faktoren den Herstellungsprozess dominieren, eine unspezifische Anordnung der Molekülgruppen wahrscheinlich (Typ IIA). In Schema B von Abbildung 4.2 werden zwei Anordnungsmöglichkeiten der Wirkstoffmoleküle zueinander vorgestellt, die größere Abstandsbereiche und damit nicht nur Molekülgruppen, sondern ganze Wirkstoffmoleküle betreffen. Für schwache Wirkstoff-Wirkstoff-Wechselwirkungen und eine kinetisch kontrollierte Bildung der festen Lösung ist der Wirkstoff molekular und homogen dispergiert (Typ IIB). Für stärkere Wirkstoff-Wirkstoff-Wechselwirkungen ist eine Bildung von Wirkstoffmolekül-Clustern (Typ IIA) möglich, wobei neben der Größe der „Cluster“ im Detail geklärt werden sollte, in welcher Form der Wirkstoff innerhalb dieser Domänen mit lokal erhöhter Wirkstoffkonzentration vorliegt. Beim Zusammenschluss von Wirkstoffmolekülen zu größeren Strukturen ist entweder die Bildung amorpher Aggregate von Wirkstoffmolekülen oder die Bildung von Wirkstoffkristalliten denkbar [Chiou 71].

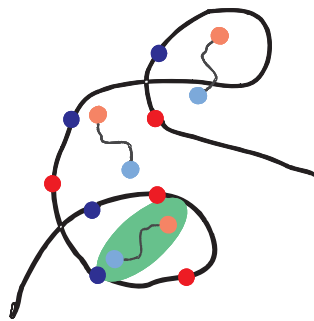
In diesem Kapitel werden Experimente vorgestellt, mit deren Hilfe Ordnungsmuster für kleine und größere Abstandsbereiche analysiert werden können. Dadurch können wechselseitige räumliche intermolekulare Präferenzen bestimmter Molekülgruppen getrennt von relativen Anordnungen der Wirkstoffmoleküle untersucht werden.

**A) relative Ordnung der Molekülgruppen**

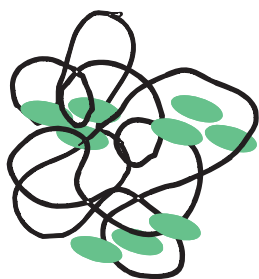
Typ IA: ortsspezifisch



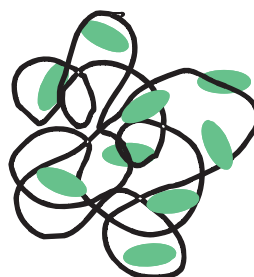
Typ IIA: unspezifisch

**B) Anordnung der Moleküle**

Typ IB: Clusterbildung



Typ IIB: homogen dispergiert



**Abbildung 4.2:** Mögliche Strukturtypen in amorphen Polymer-Wirkstoff-Komplexen.

Dadurch soll die Identifikation der vorgestellten Strukturtypen ermöglicht und anhand zusätzlicher Aussagen über Kinetik und Thermodynamik des Herstellungsprozesses und die Stabilität der festen Lösung bekräftigt werden. Im Folgenden werden wechselwirkungsbedingte bevorzugte räumliche Nähen bestimmter Molekülgruppen als „Kontakte“ zwischen den Molekülgruppen bezeichnet. Im nächsten Abschnitt (Kapitel 4.3) werden Konzepte und NMR-Experimente vorgestellt, mit deren Hilfe Kontakte zwischen Molekülgruppen bestimmt werden können. Die experimentellen Ergebnisse für das System PMMA+SP werden in Kapitel 4.4 ff. präsentiert und unter Berücksichtigung der vorgestellten Strukturtypen diskutiert.



### 4.3 Ortsspezifische Bestimmung dipolarer Kopplungen

Wie in Kapitel 2.2.1 beschrieben, sind isotrope chemische Verschiebungen von Protonen, Deuteronen oder Kohlenstoffatomen stets von der elektronischen Umgebung der Kerne abhängig, also einer Größe, die von der Position des Kernspins relativ zu mehr oder weniger stark polarisierenden Molekülgruppen bestimmt wird. Im Gegensatz zu Flüssigkeiten, sind die Spinpositionen in Festkörpern nicht alleine von der chemischen Struktur der Moleküle abhängig, sondern können zusätzlich von der relativen Position des Moleküls zu anderen Molekülen oder Molekülgruppen beeinflusst werden. Durch benachbarte Molekülgruppen unterschiedlicher Elektronegativität und unterschiedlicher relativer Orientierungen der molekularen Baugruppen im Festkörper besitzen alle Kernspins eine charakteristische Resonanzfrequenz, die sie in NMR-Spektren unterscheidbar macht. Ist die Resonanzfrequenz von elektronischen Einflüssen dominiert, die durch die chemische Struktur des Moleküls bedingt sind, lassen sich Aussagen über die Position des Kernspins im Molekül treffen. So besitzt ein kohlenstoffgebundenes Proton eine andere chemische Verschiebung als ein Proton einer OH- oder COOH-Gruppe. Beeinflusst die relative Orientierung des Moleküls zu anderen Molekülgruppen die chemische Verschiebung, kann die Position des Kernspins auch unter Berücksichtigung größerer struktureller Einheiten ermittelt werden, wodurch sich chemische Verschiebungen von Molekülgruppen amorph dispergierter Moleküle von chemischen Verschiebungen von kristallinen Wirkstoffmolekülen unterscheiden können. Leider ist insbesondere für Protonen und Deuteronen - den in dieser Arbeit am häufigsten untersuchten Kernen - die Dispersion chemischer Verschiebungswerte im Vergleich zu anderen Kernen wie z.B.  $^{13}\text{C}$  oder  $^{31}\text{P}$  relativ gering. Gerade in  $^1\text{H}$ - oder  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren, die meist durch breite Resonanzlinien gekennzeichnet sind und in denen Signalüberlagerungen häufig vorkommen, ist die Unterscheidung von Resonanzlinien erschwert. Trotzdem werden in vielen Fällen spektrale Auflösungen erreicht, die eine eindeutige Identifikation von Resonanzlinien ermöglichen und anhand der chemischen Verschiebung Rückschlüsse auf die Position einzelner Kernspins zulassen.

Für die Analyse von Kontakten zwischen zwei Molekülgruppen ist die Unterscheidung und die Positionsbestimmung *beider* Molekülgruppen eine notwendige Bedingung. Allerdings können durch die bloße Positionsbestimmung keinerlei Informationen über den Abstand zwischen Molekülgruppen erhalten werden. Um diese Informationen zu erhalten, werden *dipolare Kopplungen* zwischen Kernspins ausgenutzt, deren Abstandsabhängigkeit einen direkten Zugang zu strukturellen Informationen ermöglicht und die chemische Identität der Baugruppen der Moleküle mit Abstandsinformationen verbindet. Die chemische Verschiebung der Molekülgruppen einzelner Systemkomponenten liefert bei ausreichenden Frequenzunterschieden und eindeuti-

ger Zuordnung - wie oben beschrieben - ortsspezifische Informationen. Infolgedessen ermöglicht die Korrelation von chemischer Verschiebung und dipolaren Kopplungen eine ortsspezifische Analyse der Kopplungspartner einzelner Molekülgruppen. In den folgenden zwei Abschnitten wird die prinzipielle Funktionsweise der in dieser Arbeit verwendeten Experimente zur orts aufgelösten Bestimmung dipolarer Kopplungen erklärt. Zusätzlich werden Beispiel-Spektren vorgestellt und diskutiert, die die unmittelbare Interpretation experimenteller Ergebnisse erleichtern soll. Experimentelle und theoretische Details zu den Pulssequenzen finden sich im Anhang A.4 und B.2.5.

### 4.3.1 Homonukleare Kopplungen

Homonukleare dipolare Kopplungen sind Wechselwirkungen zwischen Kernspins gleicher Art (für Spinquantenzahlen  $I \geq \frac{1}{2}$ ) und hängen sowohl vom Abstand koppelnder Kernspins als auch von der Orientierung des internuklearen Verbindungsvektors zum  $B_0$ -Feld und somit der lokalen Dynamik der koppelnden Kernspins ab. Die Abstandsabhängigkeit der Kopplungsstärke zweier koppelnder Spins  $I_i$  und  $I_j$  wird durch die dipolare Kopplungskonstante

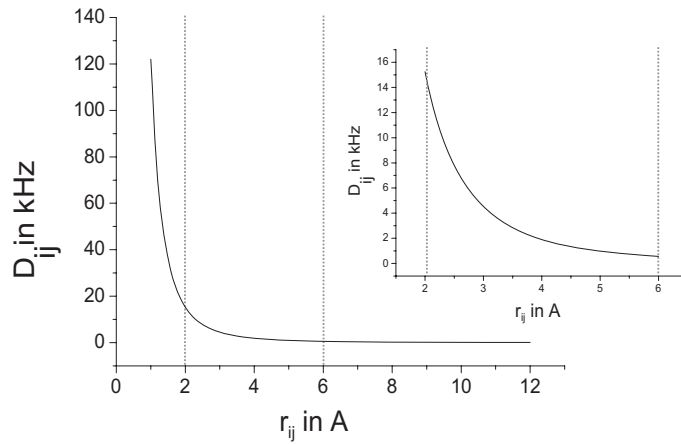
$$D_{ij} = -\frac{\mu_0 \hbar \gamma_i \gamma_j}{4\pi r_{ij}^3} \quad (4.1)$$

ausgedrückt. Die Abhängigkeit der Orientierung des internuklearen Vektors zum  $B_0$ -Feld im Hamiltonoperator für die dipolare homonukleare Kopplung wird gemäß

$$\hat{H}_{hom}^{(ij)} = -D_{ij} \left[ \frac{1}{2} (3 \cos^2 \theta - 1) \right] (3 \hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} - \hat{I}^{(i)} \hat{I}^{(j)}) \quad (4.2)$$

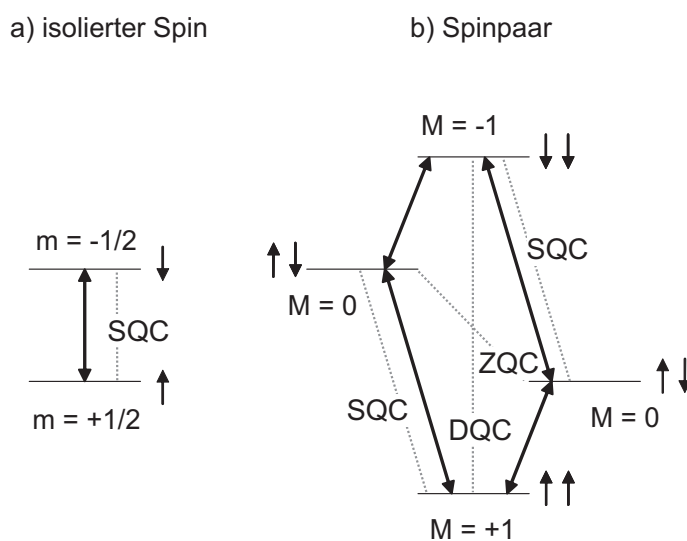
durch das zweite LEGENDRE-Polynom beschrieben. Hierbei ist  $\gamma_{i,j}$  das magnetogyrische Verhältnis der koppelnden Kerne  $i$  und  $j$ ,  $\hat{I}^{i,j}$  der Spinoperator.  $\theta$  beschreibt den Winkel zwischen dem internuklearen Vektor  $r_{ij}$  und dem  $B_0$ -Feld (vgl. Anhang A.2.3 zur detaillierten Beschreibung dipolarer Kopplungen). In diesem Kapitel wird die Abstandsabhängigkeit der dipolaren Wechselwirkung ausgenutzt, um räumliche Kontakte zwischen Molekülgruppen zu bestimmen und Ordnungsmuster im System PMMA+SP zu analysieren. Durch den Abfall der Kopplungsstärke mit der dritten Potenz des Abstandes (Gl. 4.1) sind dipolare  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  Kopplungen in starren Festkörpern nur über kurze Distanzen zwischen 1 - 5 Å wirksam. Dies ist in Abbildung 4.3 zu erkennen. Diese Eigenschaft der dipolaren homonuklearen  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung wird im folgenden benutzt, um Abstände zwischen Kernspins abzuschätzen und so innerhalb des Systems PMMA+SP intermolekulare Polymer-Wirkstoff-Kontakte und damit zusammenhängende Strukturtypen zu beschreiben. Der Einfluss *dynamischer* Para-

meter auf die dipolaren Kopplungen und das Verhältnis von Struktur und Dynamik im System PMMA+SP wird an anderer Stelle (Kapitel 4.5) diskutiert.



**Abbildung 4.3:** Abstandsabhängigkeit der dipolaren  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung. Werden dipolare Kopplungen zur Abstandsbestimmung herangezogen, ist ein Abstandsbereich zwischen minimal 1 Å bis maximal 5 Å erfassbar.

Zur Bestimmung von homonuklearen dipolaren Kopplungen werden in der Festkörper-NMR Pulssequenzen verwendet, die einen selektiv kohärenten Polarisations-transfer zwischen dipolar gekoppelten Kernspins ermöglichen. Die Kohärenzordnung  $p$  (mit  $p = 0, \pm 1, \pm 2, \pm 3, \dots$ ) ist als Differenz der magnetischen Quantenzahlen  $\Delta M$  zweier Energieniveaus definiert. Die Zusammenhänge zwischen den Quantenzahlen  $m$  und der Kohärenzordnung  $p$  sind in Abbildung 4.4 dargestellt. Für einen einzelnen Spin- $\frac{1}{2}$  Kern existieren nur zwei Energieniveaus und somit nur ein möglicher Übergang  $\Delta M = \pm 1$  (Einquantenkohärenz (SQC)). Für ein dipolar gekoppeltes Spinpaar existieren bereits vier Energieniveaus. Die Übergänge mit  $\Delta M = \pm 1$  sind wiederum SQCs, die Übergänge mit  $\Delta M = \pm 0$  und  $\Delta M = \pm 2$  werden als Nullquanten- (ZQC) bzw. als Doppelquantenkohärenzen (DQC) bezeichnet. Die in diesem Abschnitt vorgestellte *Back-to-Back* Sequenz [Feike 96] regt spezifisch den Doppelquantenanteils der homonuklearen dipolaren Kopplung an [Keller 88]. Über die Anregung dipolarer Kopplungen wird die Bestimmung von intermolekularen Kontakten ermöglicht (Kapitel 4.5). Hier wird durch die Manipulation des Spinteils des Hamiltonoperators der homonuklearen dipolaren Kopplung mit  $\frac{\pi}{2}$ -rf-Pulsen unterschiedlicher Phase ein Kohärenzpfad generiert, der sicherstellt, dass ausschließlich Doppelquantenkohärenzen zum aufgenommenen Signal beitragen. An dieser Stelle muss erwähnt werden, dass nur SQCs eine Änderung der Gesamtmagnetisierung ergeben und somit alle DQCs vor der Signalaufnahme durch eine geeignete Pulsfolge in SQCs überführt werden müssen (vgl. Anhang A.4.1). Mit der *Back-to-Back* Sequenz (BaBa) steht eine Festkörper-NMR Methode zur Verfügung, die es erlaubt, durch selekti-

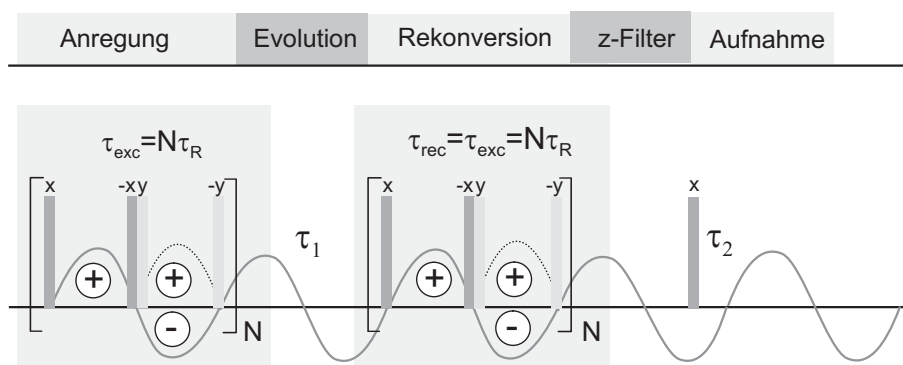


**Abbildung 4.4:** Energieniveaus eines isolierten Spins (a) und eines dipolar gekoppelten Spinpaares (b) in einem externen  $B_0$ -Feld.

ve Anregung von DQCs in einem zweidimensionalen Experiment (vgl. im Anhang B.2.5)  $^1\text{H}$ -chemische Verschiebungen einzelner Molekülgruppen mit Informationen zu den dipolaren Kopplungspartnern dieser Molekülgruppen zu verbinden. Zur Auflösungssteigerung zwischen den im Festkörper stark (u.a. dipolar) verbreiterten  $^1\text{H}$ -Resonanzlinien muss schnelles MAS ( $\geq 25 - 30 \text{ kHz}$ ) verwendet werden (vgl. Kapitel 2.3). Durch schnelles MAS wird aber der Ortsteil des dipolaren Hamiltonoperators nach einer halben Rotorperiode invertiert, woraufhin nach einer Rotorperiode alle DQCs verschwunden sind. Um unter MAS-Bedingungen DQCs anzuregen, muss mithilfe von Radiofrequenz-Pulsen (Manipulation des Spinteils des dipolaren Hamiltonoperators) die dipolare Wechselwirkung „wiedereingekoppelt“ werden.

In Abbildung 4.5 ist die verwendete Pulsfolge des BaBa-Experiments dargestellt. Die Modulation der Wechselwirkung durch das MAS und der daraus resultierende Vorzeichenwechsel des Hamiltonoperators, der letztendlich die Ausmittelung des Effekts der dipolaren Kopplung mathematisch-physikalisch beschreibt, ist durch die Vorzeichen in der Abbildung repräsentiert. Die MAS-Modulation der Wechselwirkung wird mithilfe einer sinusförmigen Kurve symbolisiert. Strahlt man nach einer halben Rotorperiode zwei phasenverschobene  $90^\circ$ -Pulse ein, wird das Vorzeichen des Hamiltonoperators invertiert und der MAS-Effekt kompensiert. In  $\tau_1$  entwickeln sich die Frequenzen der Spins unter dem Einfluss der erzeugten DQCs, während in  $\tau_2$  jeder dipolar gekoppelte Spin durch den Rekonversionsblock (vgl. Anhang A.4.1) in eine SQC überführt ist und sich unter dem Einfluss der chemischen Verschiebung entwickelt. Im zweidimensionalen Experiment wird die  $\tau_1$ -Zeit in Inkrementen von  $\tau_R$  vergrößert, so dass entlang dieser *ersten spektralen Dimension* ein Zeitsignal er-

zeugt wird, das alle Informationen über die Stärke der Kopplungen enthält, die sich in unterschiedlich starken Oszillationen unterschiedlicher zeitlicher Ausdehnung manifestieren. Durch FOURIER-Transformation der ersten spektralen Dimension erhält man die Information über die dipolaren Kopplungen, die in der *zweiten spektralen Dimension* ( $\tau_2$ ) mit der entsprechenden chemischen Verschiebung der koppelnden Spingruppen kodiert ist. Nach einer FOURIER-Transformation der zweiten spektralen Dimension erhält man ein Korrelationsspektrum, in dem die chemische Verschiebung koppelnder Spingruppen mit Informationen über die Kopplungsstärken und die Kopplungspartner korreliert ist. Die Interpretation eines solchen Spektrums sowie



**Abbildung 4.5:** Pulssequenz des zweidimensionalen Back-to-Back-Experiments. Oberhalb der Pulssequenz sind die vier für ein zweidimensionales Mehrquantenexperiment typischen Bezeichnungen der einzelnen Experimentabschnitte angegeben, auf die im Anhang A.4.1 und B.2.5 detaillierter eingegangen wird.

die experimentellen Grenzen der BaBa-Sequenz sind auf schematische Weise weiter unten beschrieben. Das Konzept der Wiedereinkopplung homonuklearer dipolarer Kopplungen unter MAS wird detaillierter im Anhang A.4 beschrieben. Details zur Durchführung eines BaBa-Experiments findet sich im Anhang B.2.5.

Die Wiedereinkopplungszeit im BaBa-Experiment beträgt ein ganzzahliges Vielfaches  $N$  einer Rotorperiode ( $\tau_{exc} = N\tau_R$ , vgl. Abbildung 4.5). Durch Variation der Länge von  $\tau_{exc}$  können innerhalb eines dipolaren Kopplungsnetzwerks DQCs mit Kopplungen unterschiedlicher Stärke angeregt werden. In starren Systemen können mithilfe längerer Wiedereinkopplungszeiten schwächere Kopplungen zwischen entfernteren Kernspins angeregt werden. Kurze Wiedereinkopplungszeiten regen hingegen nur DQCs zwischen nahe beieinander liegenden - und daher stark dipolar gekoppelte Kernspins - an. Mobile und somit schwach dipolar gekoppelte Protonenspins können ebenfalls nur unter langer Wiedereinkopplung stabile DQCs ausbilden. Als Faustregel für die Anregung einer DQC zwischen zwei Protonenspins ergibt sich

das Produkt aus Wiedereinkopplungszeit und Kopplungsstärke zu

$$D_{ij}\tau_{exc} \approx 1. \quad (4.3)$$

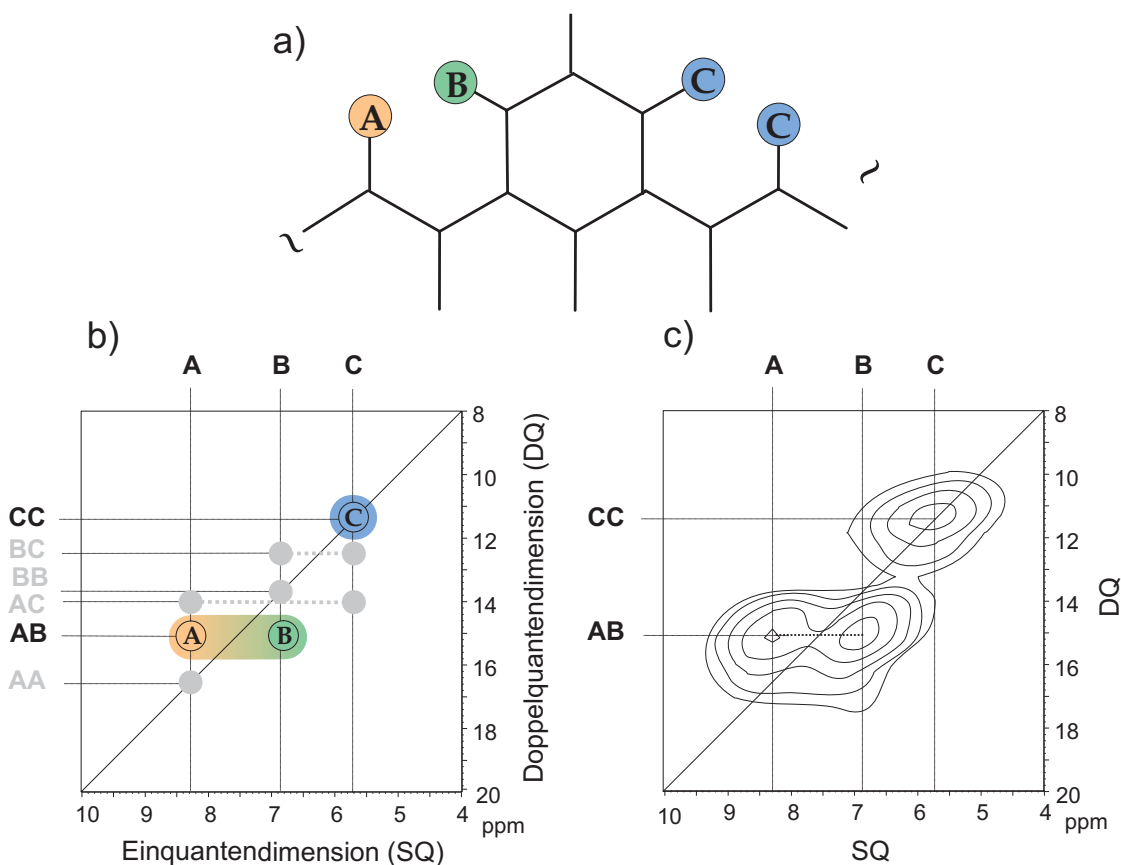
Für starke Kopplungen ( $D_{ij} = 120$  kHz,  $r_{ij} = 1$  Å) ergibt sich eine Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 10$  μs. Dies ist bei gegebener Rotationsfrequenz von  $\nu_R = 30$  kHz und der daraus resultierenden Länge einer Rotorperiode  $\tau_R = 33$  μs gegeben. Für schwächere Kopplungen ( $D_{ij} = 10$  kHz,  $r_{ij} = 2$  Å) muss, um die benötigte Wiedereinkopplungszeit von 100 μs zu erreichen, bereits 3-4 Rotorperioden angeregt werden. Bei der Verwendung langer Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} > 4\tau_R$ ) muss berücksichtigt werden, dass DQCs stark gekoppelter Spins unter längerer Wiedereinkopplung in Zustände höherer Quantenordnungen überführt werden und somit nicht mehr zum Gesamtsignal beitragen. Dieser Effekt ist in Referenz [Geen 99] beschrieben und wird im Folgenden als „Doppelquantenrelaxationsprozess“ bezeichnet. Während die Signalintensität von Doppelquantensignalen für kurze Wiedereinkopplungszeiten für ein ideales Spinpaar näherungsweise durch

$$I_{ij}^{(DQ)} \propto D_{ij}^2 \tau_{exc}^2 + \dots \quad (4.4)$$

gegeben ist, ist eine Quantifizierung für längere Wiedereinkopplungszeiten aufgrund dieser „Relaxationsprozesse“ schwierig. Die typischen experimentellen Parameter, die bei der Durchführung der BaBa-Experimente verwendet wurden, finden sich ebenfalls im Anhang B.2.5.

In Abbildung 4.6 ist das Resultat eines BaBa-Experiments an einer Modellverbindung mit den drei Protonenspins A, B und C dargestellt. Mit ihrer Hilfe soll erläutert werden, wie die Korrelation von chemischer Verschiebung und dipolarer Kopplung zur Analyse struktureller Parameter beitragen kann. Eine horizontale Projektion der direkten spektralen Einquantendimension ( $F_2$ , SQ-Dimension) liefert ein Spektrum, in dem die einzelnen Spinspezies entsprechend ihrer chemischen Verschiebung voneinander separiert sind. Allerdings sieht man hier, da die detektierten SQCs durch Erzeugung und Rekonversion von DQCs erhalten wurden, ein doppelquantengefiltertes Spektrum („DQF“), in dem im Gegensatz zum Einpulspektrum nur dipolar gekoppelte Spins zum Gesamtsignal beitragen. In der direkten spektralen Dimension ( $F_1$ , DQ-Dimension) manifestieren sich je nach Kopplungsstärke und Wiedereinkopplungszeit die dipolaren Kontakte zwischen den Kernspins in Doppelquantensignalen (DQ-Signalen). DQCs zwischen Kernspins mit gleicher chemischer Verschiebung (C) liefern sog. *Autopeaks* mit Frequenzen  $\nu_{SQ} = \nu_C$ ;  $\nu_{DQ} = 2\nu_C$ , während zwischen Kernspins mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung (A+B) zwei *Kreuzpeaks* mit Frequenzen  $\nu_{SQ} = \nu_A$ ;  $\nu_{DQ} = \nu_A + \nu_B$  bzw.  $\nu_{SQ} = \nu_B$ ;  $\nu_{DQ} = \nu_B + \nu_A$

beobachtet werden können. Da der Abstand zwischen den Spins A-C bzw. B-C zu groß ist, wird kein Kreuzpeak beobachtet. Zur Erzeugung eines solchen müssten längere Wiedereinkopplungszeiten verwendet werden. An den erwarteten Positionen für Autopeaks der Signale A und B treten keine Signale auf, da die Spins isoliert vorliegen und keine direkten dipolar gekoppelten Nachbarn mit gleicher chemischer Verschiebung besitzen. Kernspins mit gleicher chemischer Verschiebung, die sich



**Abbildung 4.6:** Qualitative Bestimmung dipolarer Kontakte zwischen homonuklear dipolar gekoppelten Kernspins mit dem zweidimensionalen BaBa-Experiment. Modellverbindung mit den Protonen A,B und C. (a) Schematisches Spektrum mit tatsächlich sichtbaren (bunt) und allen übrigen möglichen Korrelationssignalen (grau). Die Positionen der Korrelationssignale hängen von den chemischen Verschiebungen der koppelnden Kernspins ab (b). Spektrum der Modellverbindung. Die Intensitäten der Korrelationssignale hängen vom Abstand, der Anzahl und der Dynamik der koppelnden Kernspins ab (c).

innerhalb einer Gruppe eines Moleküls befinden und ebenfalls einen Autopeak zu einem BaBa-Spektrum beisteuern (Beispiel: Methylgruppen, Methoxygruppen, aromatische Reste), werden im Folgenden als *Spingruppen* bezeichnet. Die Anwendung des BaBa-Experiments an der festen Lösung PMMA+SP wird wesentlicher Bestandteil des Kapitels 4.5 sein.

### 4.3.2 Heteronukleare Kopplungen

Dipolare heteronukleare Kopplungen sind Wechselwirkungen zwischen unterschiedlichen Kernspins mit Spinquantenzahlen  $I \geq \frac{1}{2}$  und hängen, wie auch die homonuklearen dipolaren Kopplungen, vom internuklearen Abstand sowie von der Orientierung des internuklearen Verbindungsvektors zum  $B_0$ -Feld und somit von der lokalen Dynamik der koppelnden Kernspins ab. Die Abstandsabhängigkeit der Kopplungsstärke zweier koppelnder Spins  $I_i$  und  $S_j$  wird durch die dipolare Kopplungskonstante

$$D_{ij} = -\frac{\mu_0 \hbar \gamma_i \gamma_j}{4\pi r_{ij}^3} \quad (4.5)$$

ausgedrückt. Die Abhängigkeit der Orientierung des internuklearen Vektors zum  $B_0$ -Feld ist im Hamiltonoperator für die dipolare heteronukleare Kopplung gemäß Gleichung 4.6

$$\hat{H}_{het}^{(ij)} = -D_{ij} \frac{1}{2} (3\cos^2\theta - 1) (2\hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)}) \quad (4.6)$$

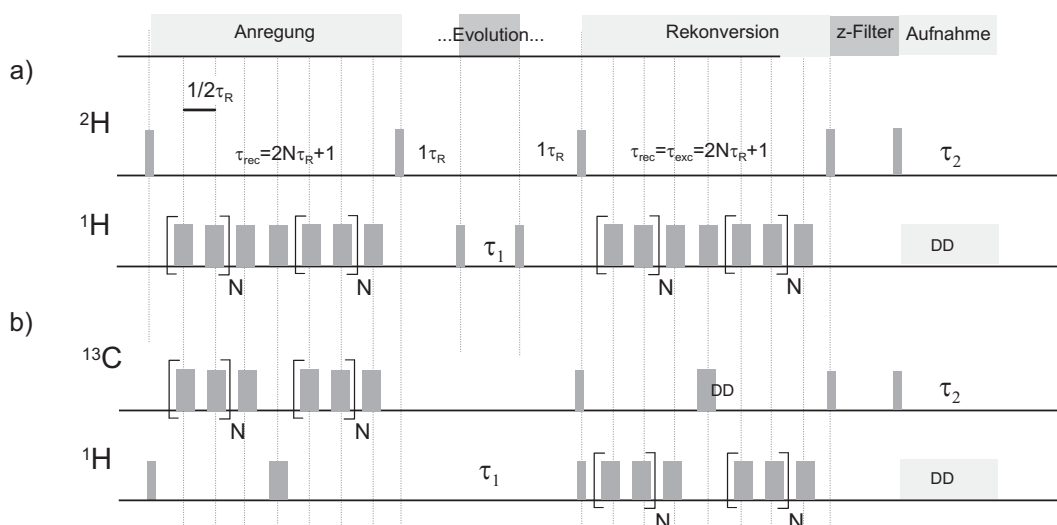
beschrieben. Im Vergleich zum Hamiltonoperator für die dipolare homonukleare Kopplung werden in  $\hat{H}_{het}^{(ij)}$  die so genannten „Flip-Flop“-Terme aus dem Produkt der Spinoperatoren ( $\hat{I}^{(i)} \hat{I}^{(j)}$ ) vernachlässigt, da durch die großen Differenzen in den LARMOR-Frequenzen der Polarisationsaustausch zwischen den Spins  $I_i$  und  $S_j$  nicht mehr energieerhaltend ist (vgl. Anhang A.2.3). Gewöhnlich betrachtet man heteronukleare dipolare Kopplungen zwischen signalstarken Protonenspins ( $^1\text{H}$  (99.99%)) und einem X-Kern in niedriger natürlicher Häufigkeit (z.B.  $^2\text{H}$  (0.01%),  $^{13}\text{C}$  (1.07%),  $^{15}\text{N}$  (0.01 %) oder  $^{17}\text{O}$  (0.04%)). Durch die geringe Konzentration der X-Kerne sind die Experimente häufig mit hohem Zeitaufwand verbunden. Um Experimente mit akzeptablen Experimentierdauern durchzuführen, kann eine künstliche Erhöhung der X-Spinnkonzentration durch den Einsatz isotonenmarkierter Materialien von Vorteil sein. In der Strukturaufklärung chemischer Substanzen wird häufig die heteronukleare Kopplung zwischen  $^{13}\text{C}$ - und  $^1\text{H}$ -Kernspins verwendet. In Kapitel 4.6 wird jedoch die heteronukleare  $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplung bei der Untersuchung einer festen Lösung aus kommerziell erhältlichem  $^2\text{H}$ -PMMA und protoniertem SP im Vordergrund stehen (vgl. Kapitel 4.4 zum Konzept der komponentenselektiven Deuterierung).

Das REPT-HSQC-Experiment (engl. *REcoupled Polarisation Transfer - Heteronuclear Single Quantum Coherence*) [Saalwächter 01a], [Saalwächter 01b] ist ein zweidimensionales Experiment, das chemische Verschiebungen zweier Kernspins über heteronukleare Dipol-Dipol-Kopplungen verknüpft, wobei zwei verschiedene Kernspins eine SQC bilden. Hierzu wird zuerst transversale Magnetisierung einer Spinsorte präpariert, die unter dem Einfluss dipolarer Kopplungen chemische Verschiebungen in der indirekten Dimension eines zweidimensionalen Experiments entwickelt.



In einem nächsten Schritt wird die Polarisierung auf die andere Spinsorte übertragen, die nun ihrerseits in der direkten spektralen Dimension chemische Verschiebungen entwickelt. Das Experiment ist dem HSQC-Experiment, welches in der Flüssig-NMR Spektroskopie Anwendung findet, verwandt [Bodenhausen 80]. In der Flüssig-Variante des Experiments werden, im Gegensatz zur Festkörper-Variante, skalare J-Kopplungen zur Korrelation chemischer Verschiebungen verwendet. Ebenso wie die BaBa-Pulsfolge wird das Festkörper-Experiment zur Verschmälerung der Linienbreite und zur Auflösungserhöhung unter schnellem MAS durchgeführt, wodurch eine Wiedereinkopplung der heteronuklearen dipolaren Kopplungen nötig wird (REPT). Während in der homonuklearen Wiedereinkopplung zwei phasenverschobene  $\frac{\pi}{2}$ -rf-Pulse nach einer halben Rotorperiode die anisotrope Wechselwirkung refokussieren, werden in der heteronuklearen Wiedereinkopplung  $\pi$ -Pulse im Abstand von  $\tau = \frac{1}{2}\tau_R$  verwendet [Gullion 97].

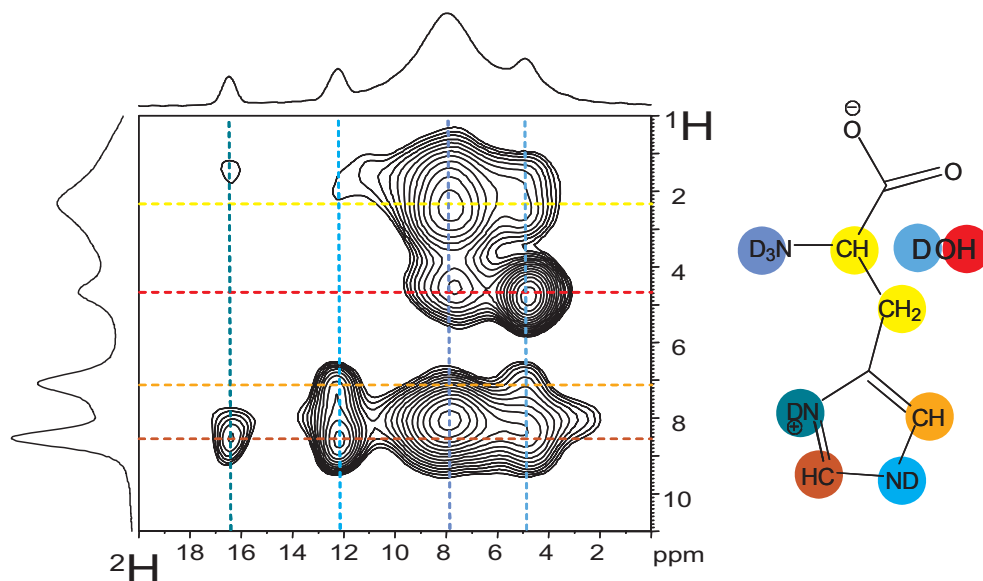
Da  $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen entsprechend Gleichung 4.5 aufgrund des niedrigen magnetogyrischen Verhältnisses des Deuterons um einen Faktor  $\sim 6,7$  schwächer als homonukleare  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen sind, muss die Wiedereinkopplungszeit entsprechend Gleichung 4.3 verlängert werden. Typische Wiedereinkopplungszeiten bei Rotationsfrequenzen von  $\nu_R = 30$  kHz sind  $\tau_{exc} = 5 - 30 \tau_R$ , was einer Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 0,2 - 1,0$  ms entspricht. Experimenteller Details zur HSQC-Pulssequenz findet sich im Anhang B.2.5. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass die Verwendung von  $^2\text{H}$ -Nukliden als heteronukleare Kopplungspartner der Protonen wegen der quadrupolaren Kopplungen des Spin-1 Kerns und der damit zusammenhängenden großen, benötigten Anregungsbandbreite im Vergleich zu einem  $^{13}\text{C}$ - $^1\text{H}$ -REPT-HSQC-Experiment entscheidende Modifikationen der Pulssequenz verlangt. So müssen schmalbandige  $\pi$ -Pulse auf dem  $^2\text{H}$ -Kanal vermieden werden [Levitt 84]. Die verlangt sowohl in der Anregung als auch in der Detektion ( $\tau_2$ ) transversale  $^2\text{H}$ -Magnetisierung erfordert zur chemischen Verschiebungsentwicklung von  $^1\text{H}$ -Magnetisierung in  $t_1$  einen doppelten Polarisationstransfer ( $^2\text{H} \rightarrow ^1\text{H} - t_1 - ^1\text{H} \rightarrow ^2\text{H}$ ). Zusätzlich werden die Überlegungen zur rotorsynchronisierten Aufnahme von Deuteronensignalen und zu den kurzen Relaxationszeiten der Deuteronen aus Kapitel 3 beim Aufbau der Pulssequenz berücksichtigt. Die in Kapitel 4.6 verwendete  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -HSQC-Pulssequenz ist in Abbildung 4.7 dargestellt und wird mit einer  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -REPT-HSQC-Pulssequenz verglichen, wodurch die Modifikationen, die durch die Verwendung von  $^2\text{H}$ -Kernspins notwendig sind deutlich werden. Ein dem in dieser Arbeit verwendeten  $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-Experiment ähnliches Experiment ist in Referenz [Schulz-Dobric 05] beschrieben und diente bei der Entwicklung der hier verwendeten Pulssequenz als Grundlage.



**Abbildung 4.7:** Pulssequenz des HSQC-Experiments für  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsexperimente (a) und  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -Korrelationsexperimente (b).

Die prinzipielle Funktionsweise des  $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-Experiments kann mithilfe der Modellsubstanz LHHH- $d_4$ , deren Darstellung und Charakterisierung durch  $^1\text{H}$ - und  $^2\text{H}$ -Einpulsspektren bereits ausführlich in Kapitel 3 beschrieben wurde, bestätigt werden. Das zweidimensionale Spektrum ist in Abbildung 4.8 dargestellt. Innerhalb der kristallinen Aminosäure existieren zahlreiche kurzreichweitige dipolare heteronukleare Wechselwirkungen zwischen den Protonen- und den Deuteronenspins. Daher sind entsprechend dieser dipolaren Kontakte Korrelationssignale im Spektrum zu erkennen, deren Frequenzen bei  $F_2 = \nu_{2H}$ ;  $F_1 = \nu_{1H}$  zu finden sind. So findet sich beispielsweise das Korrelationssignal von Protonen und Deuteronen aus dem Kristallwasser (HOD) bei  $\nu_{2H} = 4,8$  ppm;  $\nu_{1H} = 4,8$  ppm. Im Imidazolring der Aminosäure ist eine strukturelle Differenzierung von  $\epsilon$ - und  $\delta$ -Gruppen möglich. Während die  $\epsilon$ -Deuteronen nur mit den benachbarten CH-Gruppen koppeln ( $\nu_{2H} = 16,3$  ppm;  $\nu_{1H} = 8,6$  ppm), zeigen die  $\delta$ -Deuteronen Kontakte zu beiden CH-Gruppen des aromatischen Imidazols ( $\nu_{2H} = 12,2$  ppm;  $\nu_{1H} = 7,1$  bzw.  $8,6$  ppm). Aufgrund des größeren Abstandes zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen werden keine Korrelationssignale beobachtet. Das Experiment ist demnach sensitiv gegenüber Abständen zwischen Molekülgruppen. Dies soll in Kapitel 4.6 durch Variation der Wiedereinkopplungszeit und den Vergleich relativer Signalintensitäten gezeigt werden.

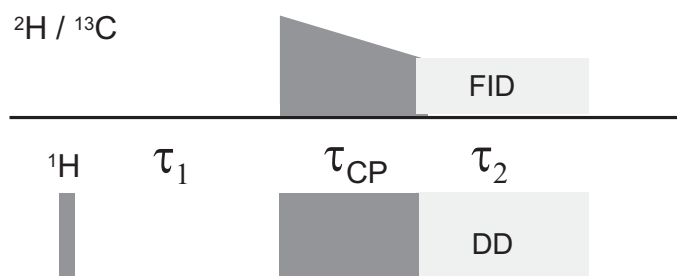
Eine weitere Möglichkeit, dipolare heteronukleare Kopplungen zur Untersuchung inter- und intramolekularer Kontakte zu verwenden, eröffnet die Technik der Kreuzpolarisation (CP), die wie das HSQC-Experiment eine Technik zum heteronuklearen Polarisationstransfer ist (Abbildung 4.9). Die experimentelle Realisierung des Expe-



**Abbildung 4.8:**  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsspektrum von L-Histidin Hydrochlorid- $\text{d}_4$  ( $T = 300$  K). Die Wiedereinkopplungszeit beträgt  $\tau_{exc} = 6 \tau_R$ , die Rotationsfrequenz  $\nu_R = 30$  kHz.

riments ist in Anhang B.2.3 für  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CP-Experiments beschrieben und kann (mit geringfügigen Modifikationen) auf  $^2\text{H}$ -Kernspins übertragen werden.

In heteronuklearen Spinsystemen besitzen die unterschiedlichen Kernsorten verschiedene Gleichgewichtspolarisationen. Ausgehend von transversaler Magnetisierung des Kerns mit der höheren Gleichgewichtspolarisation - im Falle einer  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ - oder  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CP ist dies der  $^1\text{H}$ -Nukleus - wird während einer Kontaktzeit  $\tau_{CP}$  auf die LARMOR-Frequenz beider Nucleii ( $\omega_{0,1H}; \omega_{0,2H}$ ) resonant Radiofrequenz eingestrahlt. Hierbei werden die unterschiedlichen  $B_1$ -Felder entsprechend der HARTMANN-HAHN-Bedingung ( $\omega_{1,1H} = -\gamma_{1H} B_{1,1H} = -\gamma_{2H} B_{1,2H} = \omega_{1,2H}$ ) gewählt [Pines 73], [Schaefer 76]. Führt man zwischen der Erzeugung der transversalen Magnetisierung und den eingestrahlten Feldern eine  $t_1$ -Zeit ein, lässt sich die Kreuzpolarisation auch als zweidimensionales Experiment durchführen, in dessen erster spektraler Dimension Protonen chemische Verschiebungen entwickeln können. Die Interpretation eines Spektrums verläuft analog zu der Interpretation der Ergebnisse des  $^2\text{H}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-Experiments. Die experimentellen Parameter zur Durchführung eines zweidimensionalen  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -CP-MAS-Experiments finden sich im Anhang B.2.5. Die Anwendung der hier vorgestellten Kreuzkorrelationstechniken zur Bestimmung von Polymer-Wirkstoff-Kontakten in der komponentenselektiv deuterierten festen Lösung  $^2\text{H}$ -PMMA+ $^1\text{H}$ -SP wird in Kapitel 4.6 vorgestellt. In diesem Zusammenhang werden auch Vor- und Nachteile beider Methoden diskutiert.



**Abbildung 4.9:** Pulssequenz des zweidimensionalen Kreuzpolarisationsexperiments. Für  $\tau_1 = 0$  wird dieses Experiment eindimensional, für ein inkrementell wachsendes  $\tau_1$  ist es zweidimensional, wobei in der ersten spektralen Dimension die chemische Verschiebung der Protonen und in der zweiten spektralen Dimension die chemische Verschiebung des X-Kerns entwickelt wird.

## 4.4 Strukturanalyse in PMMA+SP

### 4.4.1 Die Grenzen des BaBa-Experiments

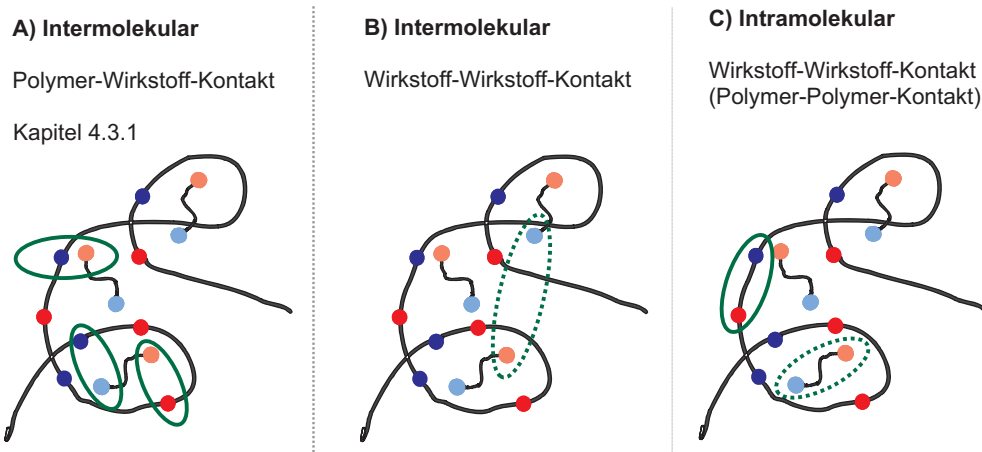
In einer festen Lösung, in der alle Komponenten protoniert vorliegen ( $^1\text{H}$ -PMMA+ $^1\text{H}$ -SP), liefert die BaBa-Sequenz (Kapitel 4.3.1) sowohl Informationen zu Polymer-Wirkstoff-Kontakten, zu Kontakten innerhalb von Molekülgruppen einzelner Wirkstoffmoleküle, als auch zu Kontakten zwischen verschiedenen Wirkstoffmolekülen. Das Auftreten von Kreuzpeaks ermöglicht neben einer rein qualitativen Beschreibung dipolarer Kontakte semiquantitative Aussagen zu Abstandsbereichen zwischen Molekülgruppen. Dies ist aufgrund der begrenzten Reichweite der dipolaren Wechselwirkung möglich. Falls für kurze Wiedereinkopplungszeiten zwischen zwei Molekülgruppen mit unterschiedlicher chemischer Verschiebung ein Kreuzpeak auftritt, muss der Abstand zwischen den Molekülgruppen  $r_{ij} \leq 5 \text{ \AA}$  sein. Fehlt ein Kreuzpeak zwischen zwei Molekülgruppen, kann der Abstand dieser Molekülgruppen mit  $r_{ij} \geq 5 \text{ \AA}$  abgeschätzt werden. In amorphen Systemen ist mithilfe des BaBa-Experiments ein exaktes Vermessen von Abständen oder eine Analyse der Abstandsverteilungen nur in Ausnahmefällen möglich. Der Grund hierfür ist neben dem dichten homonuklearen Kopplungsnetzwerk und der damit verbundenen hohen Anzahl von Kopplungspartnern einzelner Protonenspins, die ein selektives Anregen und Beobachten spezifischer kohärenter Prozesse verhindert, die im Vergleich zu kristallinen Systemen erhöhte Molekulardynamik und die breite Verteilung existierender Abstände (vgl. Kapitel 2.2). Durch die Verwendung von MAS-Frequenzen, die entsprechend dem Stand der derzeitigen technischen Entwicklungen deutlich unter der tatsächlichen Stärke der dipolaren homonuklearen Wechselwirkungen liegen, besitzen die Resonanzlinien der Festkörper-NMR Spektren signifikante Restlinienbreiten (Kapitel 2.3). Überlappende Resonanzlinien machen nicht nur die Quantifizierung der in-

tegralen Signalintensität unmöglich, sondern erschweren speziell für Spinspezies mit nur kleinen Unterschieden in der chemischen Verschiebung die Auflösung von DQ-Signalen. Die Signalintensität der Doppelquantensignale ist nicht nur vom Abstand der Kernspins, sondern zusätzlich von Parametern wie der Anzahl der koppelnden Spins und der relativen Mobilität der Molekülgruppen abhängig, deren Bestimmung nicht trivial ist. Will man in Polymer-Wirkstoff-Komplexen dipolare Kontakte zwischen Polymergruppen und Gruppen der Wirkstoffmoleküle qualitativ und semi-quantitativ beschreiben, muss in den Spektren der festen Lösung zwischen Polymer- und Wirkstoffresonanzen ein ausreichender Unterschied in den entsprechenden chemischen Verschiebungen gegeben sein.

Die in der festen Lösung  $^1\text{H-PMMA}/^1\text{H-SP}$  möglichen inter- und intramolekularen Kontakte, die in einem BaBa-Experiment zu DQ-Signalen führen können, sind in Abbildung 4.10 dargestellt. Für die Frage nach der Spezifität der Wirkstoffeinbindung über schwache intermolekulare Wechselwirkungen und der Unterscheidung zwischen den Strukturtypen IA und IB sind intermolekulare Polymer-Wirkstoff-Kontakte (Schema (A)) von Bedeutung. Intermolekulare Kontakte zwischen Wirkstoffmolekülen (Schema (B)) können ausgenutzt werden, um die Strukturtypen IIA und IIB voneinander zu unterscheiden. In Systemen, in denen die Wirkstoffmoleküle molekular dispergiert sind, erwartet man schwächere DQ-Signale als in Systemen, in denen durch „Clusterbildung“ eine enge räumliche Nachbarschaft zwischen den Molekülgruppen besteht. Allerdings sind die DQ-Signale aus intermolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten (Schema (B), gestrichelte Linie) von DQ-Signalen aus intramolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten (Schema (C), gestrichelte Linie) in ihren Frequenzen nicht zu unterscheiden und daher genauso wie die DQ-Signale von Polymer-Polymer Kontakten (Schema (C)) bezüglich der Analyse struktureller Merkmale wenig aufschlussreich. Da mithilfe des BaBa-Experiments im System  $^1\text{H-PMMA}+^1\text{H-SP}$  nur intermolekulare Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen eindeutig zuzuordnen sind, sind auf diesem Weg nur die Strukturtypen in kleinen Abstandsbereichen (IA/IB) bestimmbar. Selbstverständlich ist eine gute spektrale Separation der Resonanzlinien für einen erfolgreichen Nachweis solcher Kontakte eine Grundvoraussetzung. Die Ergebnisse der Strukturanalyse im System  $^1\text{H-PMMA}+^1\text{H-SP}$  mithilfe des BaBa-Experiments und Möglichkeiten zur Auflösungserhöhung in den DQ-Spektren werden in Kapitel 4.5 vorgestellt.

#### 4.4.2 Komponentenselektive Deuterierung

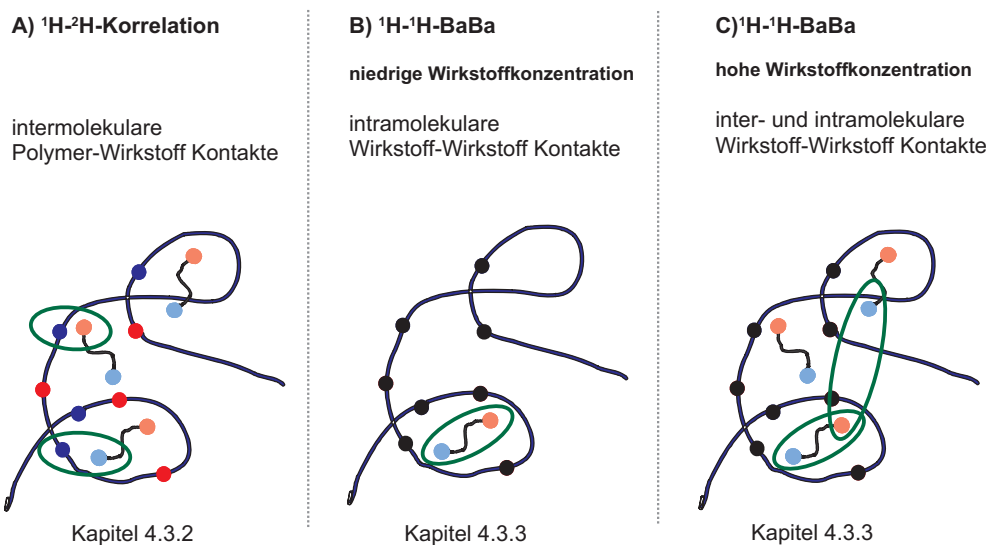
In protonierten festen Lösungen existiert, bedingt durch die hohe  $^1\text{H}$ -Spindichte, eine Vielzahl inter- und intramolekularer Kontakte, die zu überlappenden DQ-Signalen führt und die Peakzuordnung sowie eine eindeutige Identifikation spezifischer Kon-



**Abbildung 4.10:** Mögliche Kontakte in amorphen festen Lösungen mit unspezifischen Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen entsprechend den in Abbildung 4.2 vorgestellten Strukturtypen. Mit dem BaBa-Experiment sind im System  $^1\text{H-PMMA}+^1\text{H-SP}$  nur die Wechselwirkungen aus Schema (A) eindeutig bestimmbar (Kapitel 4.5).

takte oftmals erschwert. Eine Reduktion der Spindichte und des dipolaren  $^1\text{H-}^1\text{H}$ -Kopplungsnetzwerkes kann durch die Verwendung von deuterierten Materialien erreicht werden. In einer festen Lösung, einem 2-Komponentensystem aus Polymer und Wirkstoff, bietet sich die vollständige Deuterierung einer der beiden Systemkomponenten an. Dadurch können verschiedene Kontakte innerhalb der festen Lösungen untersucht werden, die mithilfe des BaBa-Experiments nur schwer zugänglich sind. In der vorgestellten Studie wird eine feste Lösung aus volldeutertem PMMA und dem protonierten SP ( $^2\text{H-PMMA}+^1\text{H-SP}$ ) verwendet, wodurch sich für die selektive Untersuchung von Kontakten interessante Möglichkeiten ergeben, die in Abbildung 4.11 dargestellt sind.

Mithilfe der in Kapitel 4.3.2 vorgestellten heteronuklearen Korrelationsexperimente können  $^1\text{H-}^2\text{H}$ -Kopplungen zwischen deuterierten Polymerketten und protonierten Wirkstoffmolekülen verwendet werden, um gezielt Polymer-Wirkstoff-Kontakte in der festen Lösung zu bestimmen, ohne störende Einflüsse anderer Kontakte auf das Spektrum berücksichtigen zu müssen (Abbildung 4.11, Schema (A)). Dadurch können die Ergebnisse aus den BaBa-Spektren im System  $^1\text{H-PMMA}/^1\text{H-SP}$  bezüglich des vorherrschenden Ordnungsmusters (Typ IA/IB) verfeinert werden. Die Ergebnisse einer solchen Analyse finden sich in Kapitel 4.6. Obwohl die  $^1\text{H}$ -Spindichte in der festen Lösung mit deuteriertem Polymer reduziert ist, bleibt aufgrund der hohen Wirkstoffkonzentration ein starkes dipolares Kopplungsnetzwerk bestehen. Wenn gleich - auch aufgrund der Linienverbreiterung durch chemische Verschiebungsverteilungen - keine signifikante Reduktion der Resonanzlinienbreite der Wirkstoffsignale zu erwarten ist, können in diesem System Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte mit-



**Abbildung 4.11:** Kontaktanalyse im System  $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP. Im Gegensatz zur Untersuchung des vollprotonierten Systems, in dem überlappende Resonanzen eine eindeutige Zuordnung der DQ-Signale erschweren, sind durch deuterierte Polymerketten Experimente zur selektiven Untersuchung bestimmter Ordnungsmuster möglich.

hilfe des BaBa-Experiments ohne störende Einflüsse von Polymer-Wirkstoff- und Polymer-Polymer-Wechselwirkungen analysiert werden. Durch die Verwendung fester Lösungen mit geringer Wirkstoffkonzentration, in denen die Abstände zwischen Spingruppen innerhalb der Wirkstoffmoleküle viel kleiner sind als die intermolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände, können, falls die Lösung als homogene Dispersion vorliegt, intermolekulare Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte aufgrund der kurzen Reichweite der dipolaren Kopplungen bei der Interpretation der DQ-Spektren ausgeschlossen werden (Abbildung 4.11, Schema (B)). Dies ermöglicht die exklusive Analyse von intramolekularen Kontakten. Durch das Auftreten starker und schwächerer intramolekularer Kontakte zwischen verschiedenen Molekülgruppen einzelner Wirkstoffmoleküle können Aussagen zu Konformationen der Wirkstoffmoleküle in der festen Lösung getroffen werden. Durch den Vergleich von DQ-Signalen fester Lösungen  $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP mit variabler Wirkstoffkonzentration können zudem intra- und intermolekulare Wechselwirkungen unterschieden werden (Abbildung 4.11, Schemata (B) und (C)). Hierdurch ist eine Unterscheidung der Ordnungsmuster IIA und IIB möglich. Die Ergebnisse eines Experiments mit komponentenselektiv deuterierter fester Lösung und unterschiedlicher Wirkstoffkonzentration werden in Kapitel 4.7 diskutiert.

## 4.5 BaBa: Polymer-Wirkstoff-Kontakte in $^1\text{H-PMMA}/^1\text{H-SP}$

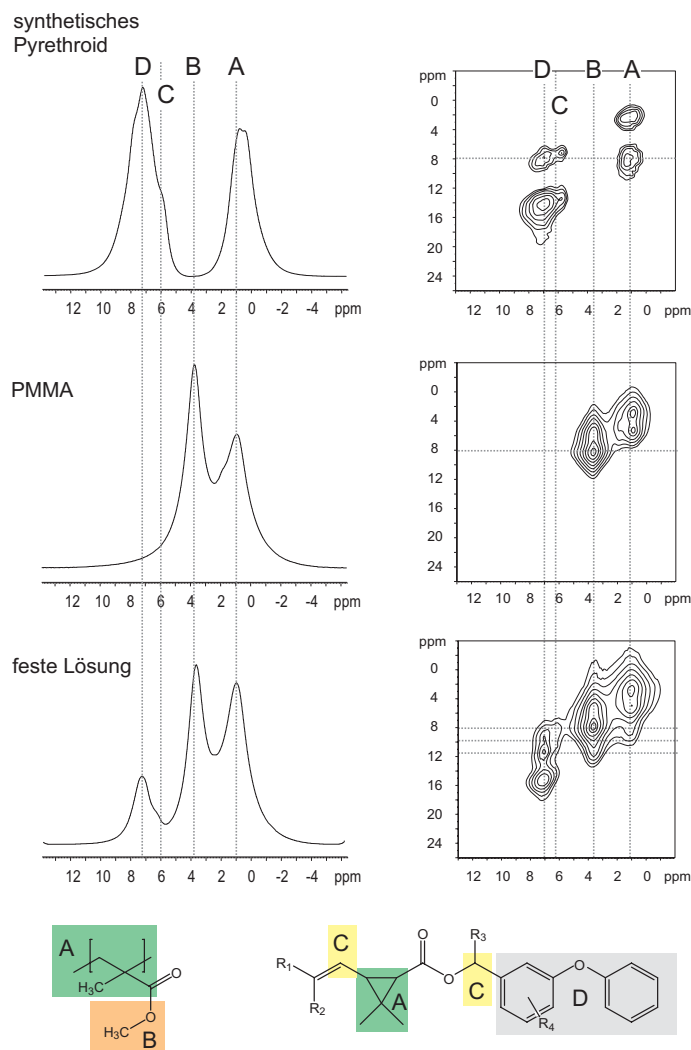
### 4.5.1 Semiquantitative Bestimmung intermolekularer Abstände

In Abbildung 4.12 sind Einpuls- und BaBa-Spektren der einzelnen Systemkomponenten (PMMA und SP) und der festen Lösung (PMMA+SP) dargestellt ( $T = 300\text{ K}$ ). Die Resonanzen der Einpulsspektren können Molekülgruppen von PMMA und dem SP (Abbildung 4.1) zugeordnet werden. Eindeutig zuzuordnen sind im Spektrum des kristallinen Wirkstoffs die Resonanzlinien der olefinischen/benzylichen (C) und der aromatischen Wirkstoffprotonen (D) bei  $\sim 6,2\text{ ppm}$  bzw.  $\sim 7,0\text{ ppm}$  sowie im Spektrum des reinen Polymers die Resonanz der Methoxygruppen bei  $\sim 3,6\text{ ppm}$  (B). Da in beiden Komponenten aliphatische Protonen ( $\delta_{CS} \sim 1,0\text{ ppm}$ , (A)) existieren, ist eine Untersuchung von intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Kontakten zwischen aliphatischen Molekülgruppen mithilfe der  $^1\text{H}$ -Spektroskopie nicht möglich. Das Hauptaugenmerk wird bei der Analyse intermolekularer Polymer-Wirkstoff-Kontakte auf der Einbindung der benzylichen/olefinischen und der aromatischen Wirkstoffprotonen in die Polymermatrix liegen. Dabei soll unter Ausnutzung dipolarer Kontakte geklärt werden, in welchem strukturellen Verhältnis die Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle zu den Polymerseitenketten ( $-\text{OCH}_3$ ) und dem Polymerrückgrat ( $-\text{CH}_3, -\text{CH}_2-$ ) stehen.

Beim Vergleich der Signale von Wirkstoffmolekülen im Kristall mit Wirkstoffmolekülen in der festen Lösung fallen geringfügige Differenzen in den chemischen Verschiebungen der Resonanzlinien sowie in deren Linienformen auf, die auf eine Änderung des kristallinen Zustands der Wirkstoffmoleküle in eine amorphe Form hinweisen. Im Bereich der aromatischen Wirkstoffprotonen (D) verschwindet in der festen Lösung die Signalschulter bei  $\sim 8,0\text{ ppm}$ . Die im Bereich der aliphatischen Wirkstoffprotonen sichtbare Feinstruktur ist im Spektrum der festen Lösung ebenfalls nicht mehr zu erkennen. In amorphen festen Lösungen nehmen die Moleküle eine Vielzahl von relativen Orientierungen zu anderen Molekülgruppen ein. Hierdurch existiert für jede Molekülgruppe in Abhängigkeit von den unterschiedlichen elektronischen Umgebungen eine Vielzahl von chemischen Verschiebungen, die um den Wert für die am häufigsten vorkommende Anordnung verteilt sind. In kristallinen Systemen führen periodische Packungsmuster zu ortsspezifisch veränderten elektronischen Kernumgebungen. Somit sind molekülgruppenspezifische Änderungen chemischer Verschiebungen möglich. In der amorphen festen Lösung sind die Linienbreiten durch das homonuklear dipolare Kopplungsnetzwerk sowie durch breit verteilte chemische Verschiebungen erhöht. Die geringere Verteilungsbreite chemischer Verschiebungen im kristallinen Wirkstoff bedingt eine geringfügige Reduktion



der Linienbreite, die jedoch durch zusätzliche *strukturbedingte* chemische Verschie-

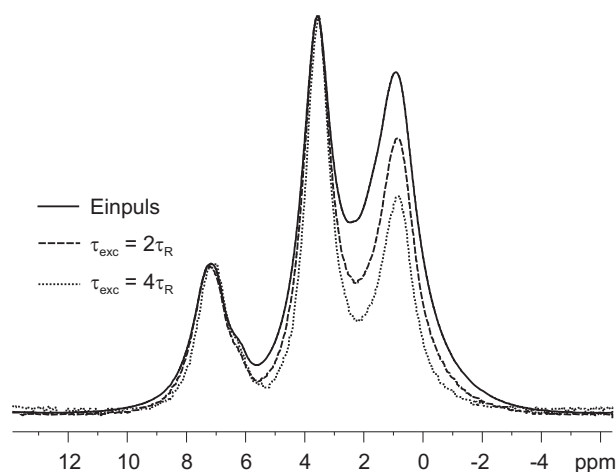


**Abbildung 4.12:** Einpuls- und BaBa-Spektren ( $\tau_{exc} = 1\tau_R$ ) von Wirkstoff, Polymer und fester Lösung. Durch die Veränderungen der Strukturverhältnisse in der festen Lösung und die Überlagerung der Signale von Polymer und Wirkstoff sind sowohl Signalintensitäten als auch Signalpositionen in Wirkstoff und fester Lösung unterschiedlich.

änderungen von Molekülgruppen im Kristall kompensiert wird, wodurch sich die Linienbreiten der aromatischen Wirkstoffprotonen in kristallinem Wirkstoff und fester Lösung gleichen ( $\sim 0.8$  kHz). Ähnlich Ergebnisse (geringe  $\delta_{CS}$ -Differenzen, Linienformänderungen) wurden von SCHACHTER et al. anhand eines Vergleichs von  $^{13}\text{C}$ -Spektren fester Lösungen mit amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen und kristallinen Wirkstoffmolekülen festgestellt [Schachter 04].

Wenn dipolare Kopplungen zur Identifikation struktureller Parameter verwendet werden, muss stets auch die Mobilität koppelnder Spingruppen berücksichtigt werden. Sind alle Molekülgruppen starr, hängen die dipolaren Kopplungen nur von

den Abständen zwischen den Molekülgruppen ab. Besitzen alle Molekülgruppen die gleiche Mobilität, werden die dipolaren Kopplungen aller Molekülgruppen um den gleichen Faktor reduziert, wodurch ein Vergleich von DQ-Signalintensitäten zur Bestimmung mittlerer Abstände möglich bleibt. Sind innerhalb eines Systems lokal unterschiedliche Mobilitäten vorhanden, ist eine Abstandsabschätzung hingegen nicht trivial. Zur Bestimmung lokaler Mobilitäten können *Doppelquantenfilter* eingesetzt werden. Für kurze  $\tau_{exc}$  werden nur DQCs zwischen starren Molekülgruppen angeregt, längere  $\tau_{exc}$  erzeugen DQCs zwischen mobileren Protonenspins. In Abbildung 4.13 sind ein Einpulspektrum des Systems PMMA+SP sowie zwei doppelquantengefilterte Spektren mit unterschiedlich langen  $\tau_{exc}$  dargestellt. Die Reduktion der Linienbreiten in den DQF-Spektren im Vergleich zum Einpulspektrum kann durch die geringere Anzahl der zum Signal beitragenden Protonenspins erklärt werden. Dies ist leicht zu verstehen, wenn man bedenkt, dass nicht alle Kernspins zur Ausbildung stabiler DQCs in der Lage sind, wohl aber in einem Einpulspektrum zum Signal beitragen können. Die Intensitäten sind daher auf die Intensität der Methoxygruppe aus dem Einpulspektrum normiert um einen Vergleich relativer Signalintensitäten in den Spektren zu gewährleisten. Die relativen Signalintensitäten der Methoxygruppen des PMMAs und der aromatischen Wirkstoffprotonen bleiben für alle Wiedereinkopplungszeiten  $\tau_{exc} = 0, 2, 4 \tau_R$  gleich. Die relative Intensität der aliphatischen Protonen sinkt mit  $\tau_{exc}$ , was auf „Doppelquantenrelaxation“ stark dipolar gekoppelter Protonen am Polymerrückgrat zurückgeführt werden kann. Polymer- und Wirkstoffkomponenten besitzen folglich gleiche Mobilität, was - die Berücksichtigung von Relaxationsprozessen vorausgesetzt - eine Bestimmung von Kontaktstärken anhand von Signalintensitätsvergleichen ermöglicht.



**Abbildung 4.13:** Vergleich eines Einpulspektrums von PMMA+SP mit doppelquantengefilterten Spektren mit  $\tau_{exc} = 2\tau_R$  und  $\tau_{exc} = 4\tau_R$ .

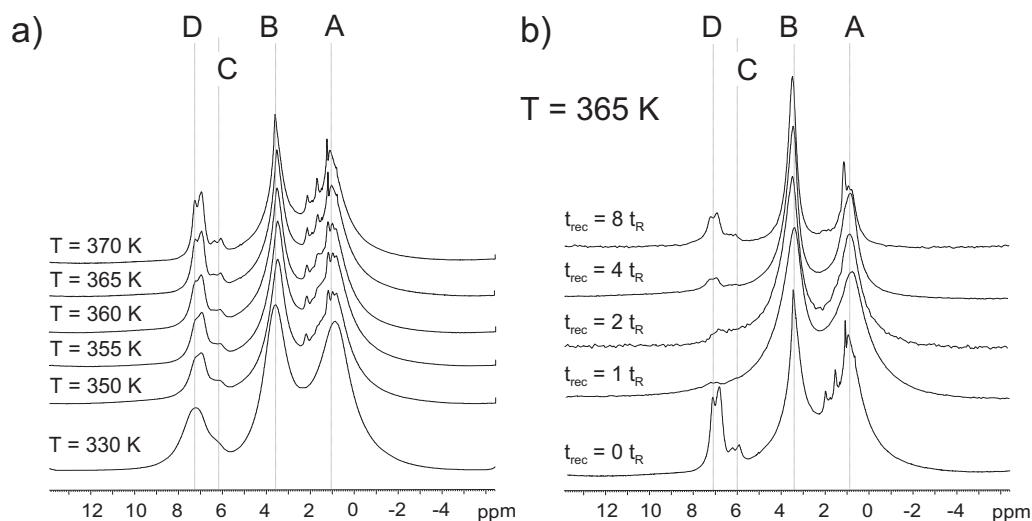
Die Untersuchung der intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Kontakte und der übrigen dipolaren Wechselwirkungen sowie die Zuordnung der DQ-Signale kann qualitativ durch einen Vergleich der BaBa-Spektren der Einzelkomponenten (PMMA und SP) mit dem BaBa-Spektrum der festen Lösung (PMMA+SP) erleichtert werden (Abbildung 4.12). Wenn bestimmte DQ-Signale aus Spektren der Einzelkomponenten im Spektrum der festen Lösung sichtbar werden, ist - falls chemische Verschiebungs- und Linienformänderungen der Wirkstoffresonanzen in amorpher homogener Dispersion im Vergleich zum kristallinen Wirkstoff klein sind - eine eindeutige Zuordnung dieser Signale im Spektrum der festen Lösung möglich. Weicht die Summe der Spektren der Einzelkomponenten vom Spektrum der festen Lösung ab, müssen in der festen Lösung Polymer-Wirkstoff-Kontakte vorliegen. Im Spektrum des kristallinen Wirkstoffs sieht man ein Kreuzpeak bei  $\nu_{SQ} = 7,0$  ppm,  $\nu_{DQ} = 8,0$  ppm, der den Kontakt zwischen aliphatischen und aromatischen Wirkstoffprotonen markiert und im Spektrum der festen Lösung zu den DQ-Signalen bei  $\nu_{SQ} = 7,0$  ppm,  $\nu_{DQ} = 8,0$  ppm und  $\nu_{SQ} = 1,0$  ppm,  $\nu_{DQ} = 8,0$  ppm beiträgt. Vergleicht man vertikale Schnitte durch die SQ-Dimension entlang der DQ-Dimension bei  $\nu_{SQ} = 3,6$  ppm aus dem Spektrum der festen Lösung mit dem Spektrum von PMMA, fällt auf, dass in der festen Lösung der Fuß des DQ-Signals im Vergleich zum reinen Polymer im Bereich von  $\nu_{DQ} = 8 - 14$  ppm verbreitert ist. Dies ist auf den gleichen Polymer-Wirkstoff-Kontakt zurückzuführen, der bei  $\nu_{SQ} = 7,0$  ppm,  $\nu_{DQ} = 10,6$  ppm ein DQ-Signal erzeugt. Dieses intensitätsstarke DQ-Signal entsteht durch einen Kontakt zwischen den Methoxygruppen des PMMAs und den aromatischen Wirkstoffprotonen. Durch den Beitrag von Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten zum (schwächeren) DQ-Signal bei  $\nu_{SQ} = 7,0$  ppm,  $\nu_{DQ} = 8,0$  ppm können Kontakte der Protonen des Polymerrückgrats mit den aromatischen Wirkstoffprotonen nicht eindeutig bestimmt werden.

Anhand des BaBa-Spektrums der festen Lösung kann folglich gezeigt werden, dass zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und Methoxygruppen eine enge räumliche Nachbarschaft besteht. Bei der Bildung der festen Lösung sind Dipol-Dipol-Kräfte zwischen den polarisierbaren  $\text{OCH}_3$ - und den aromatischen Wirkstoffgruppen eine der bestimmenden Wechselwirkungen. Die schlechte Auflösung des Spektrums der festen Lösung aus Abbildung 4.12 lässt leider nur eine Kontaktanalyse für die aromatischen Wirkstoffprotonen zu. Olefinische und benzyliche Protonen ( $\sim 6.2$  ppm), die im Wirkstoff im Vergleich zu den aliphatischen und aromatischen Protonen in niedrigerer Konzentration vorliegen, können keinem Kopplungspartner aus dem Polymer zugeordnet werden. Wie hier gezeigt wird, können demnach anhand eines Vergleichs von BaBa-Experimenten am System PMMA+SP und seinen Einzelkomponenten - trotz schlechter Auflösung der Protonenresonanzen - ein intermolekularer

Polymer-Wirkstoff-Kontakt sowie Wirkstoff-Wirkstoff Kontakte identifiziert werden. Da DQ-Signale zwischen Polymergruppen und Wirkstoffmolekülen selbst für kurze Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} = \tau_R = 33 \mu\text{s}$ ,  $\nu_R = 30 \text{ kHz}$ ) auftreten, lässt sich der Abstandsbereich zwischen Polymergruppen und Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle auf  $\leq 5 \text{ \AA}$  festlegen. Durch den Nachweis kurzer Polymer-Wirkstoff-Abstände muss innerhalb der festen Lösung eine Durchmischung der Systemkomponenten auf molekularer Ebene vorliegen. Im Falle von Kristallitbildungen in PMMA+SP würden Polymer-Wirkstoff-Kontakte nur an der Polymer-Kristallit-Grenzfläche existieren. Die geringe relative Anzahl dieser Kontakte (im Vergleich zur großen Anzahl von Polymer-Polymer- und Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten) würde für die Bildung eines DQ-Signals mit ausreichender Signalintensität nicht genügen. Eine Strategie zur Auflösungserhöhung findet sich im folgenden Abschnitt. Dort wird anhand eines hochaufgelösten BaBa-Spektrums eine präzisere Analyse der strukturellen Verhältnisse zwischen Molekülgruppen von Polymer und Wirkstoff vorgestellt.

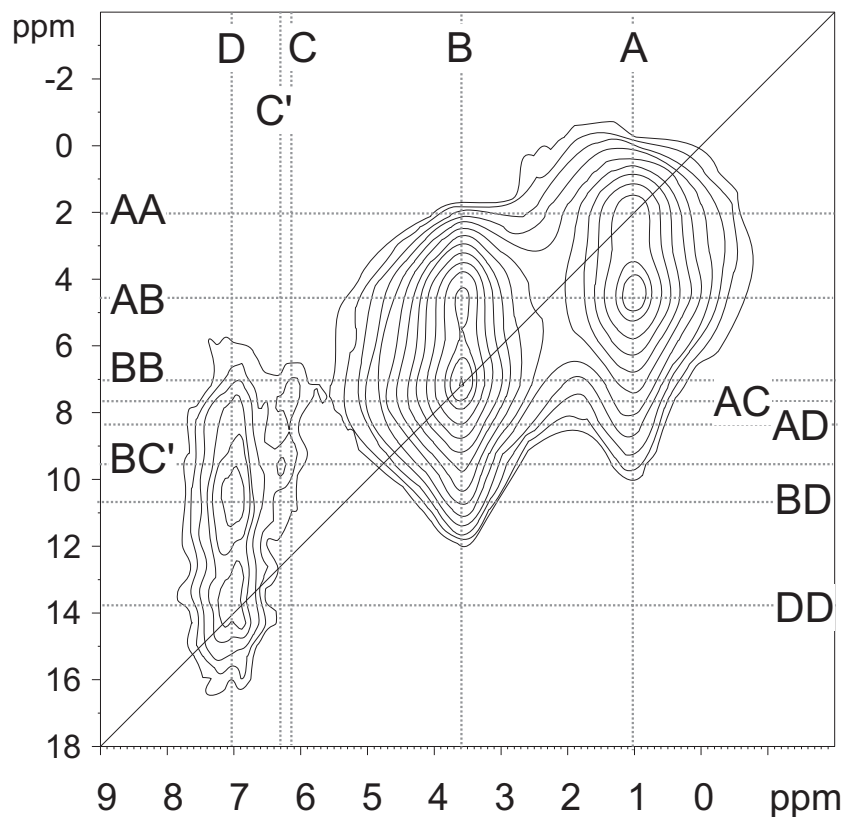
#### 4.5.2 Qualitative Bestimmung intermolekularer Abstände

Durch eine Erhöhung der Proben temperatur und die damit verbundene Erhöhung der Mobilität der Systemkomponenten kann eine Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerks erreicht werden. Infolgedessen wird eine Linienschmälerung beobachtet, die mit einer Erhöhung der spektralen Auflösung einhergeht. Die Breite der Resonanzlinien wird innerhalb eines Temperaturbereichs von 330 K - 370 K um einen Faktor  $\sim 2.5$  reduziert. Der Effekt ist in Abbildung 4.14 (a) dargestellt und wirkt sich insbesondere positiv auf die Signale der bei tiefen Temperaturen kaum sichtbaren olefinischen und benzylichen Protonen (Signal C) aus. Bei tieferen Temperaturen  $T \sim 300 \text{ K}$  (Abbildung 4.12) konnten lediglich Aussagen über die räumliche Nähe aromatischer Wirkstoffprotonen zu den Methoxygruppen des PMMAs getroffen werden. Mithilfe eines BaBa-Spektrums im mobilisierten System mit hochaufgelösten Resonanzlinien sollen nun weitere Kontakte zwischen Wirkstoffmolekülgruppen und Polymergruppen untersucht werden. Ist die Mobilität von Molekülgruppen der Systemkomponenten erhöht, muss für die Wiedereinkopplung der dipolaren Kopplungen eine längere Anregungszeit  $\tau_{exc}$  verwendet werden. In Abbildung 4.14 (b) sind DQF-Spektren mit unterschiedlich langen  $\tau_{exc}$  sowie das Einpulspektrum von PMMA+SP für eine jeweilige Proben temperatur von  $T = 365 \text{ K}$  dargestellt. Beim Vergleich der DQF-Spektren mit dem Einpulspektrum sind im Vergleich zu den Spektren für  $T = 300 \text{ K}$  aus Abbildung 4.13 deutliche Mobilitätsunterschiede zwischen Polymergruppen und Wirkstoffgruppen zu erkennen. Im Gegensatz zum Vergleichsexperiment bei  $T = 300 \text{ K}$  ändern sich relative Intensitäten der Methoxygruppe und der aromatischen Wirkstoffprotonen. Durch die Temperaturerhöhung



**Abbildung 4.14:** Erhöhung der spektralen Auflösung in der festen Lösung durch Erhöhung der Proben­temperatur (a). Durch die Abhängigkeit der dipolaren Kopplung von der Molekular­dynamik muss für die Temperatur, bei der eine hohe spektrale Auflösung erreicht wird, eine Wiedereinkopplungszeit  $\tau_{exc} = N \tau_R$  für die Aufnahme eines zweidimensionalen Doppel­quantenspektrums ermittelt werden (b).

wird die Mobilität folglich nicht für alle Systemkomponenten in gleicher Weise erhöht. Während für länger werdende  $\tau_{exc}$  die DQ-Signale der starren Polymerketten ( $\sim 1$  ppm) aufgrund von „DQ-Relaxationsprozessen“ an Intensität verlieren, steigen im Bereich zwischen 6 - 8 ppm die Signalintensitäten der Wirkstoffprotonen mit  $\tau_{exc}$ . Die Wirkstoffmoleküle besitzen demnach eine höhere Mobilität als die Polymerketten, was auch aus einer Betrachtung der Glas- und Schmelztemperaturen von PMMA ( $T_g \sim 380$  K) und SP ( $340$  K  $< T_m < 360$  K) hervorgeht. Bei einer Proben­temperatur von  $T = 365$  K befindet sich das SP bereits oberhalb seiner Schmelztemperatur, während für das PMMA 15 K unterhalb seines Glas­punktes noch nicht genügend Energie für die Bewegung von Kettensegmenten ( $\alpha$ -Prozesse) zur Verfügung steht. Die Seitengruppenbewegungen ( $\beta$ -Prozesse) sind schon bei niedrigeren Temperaturen thermisch aktiviert. Dies erklärt die  $\tau_{exc}$ -abhängige Verschmälerung der Resonanzlinie der Methoxygruppen. Hochmobile Spezies (mit sehr scharfen Resonanzlinien im Bereich der Wirkstoffprotonen und der Methoxygruppen des PMMAs) sind nur schwach dipolar gekoppelt und liefern somit in den DQF-Spektren keine Signale. Durch die unterschiedlichen Mobilitäten der Systemkomponenten ist ein Vergleich von Signalintensitäten zur quantitativen Unterscheidung von Kontaktstärken für hohe Temperaturen nicht möglich. Anhand von Abbildung 4.14 (b) wird deutlich, dass zur Feststellung dipolarer Polymer-Wirkstoff-Kontakte mit erhöhter Auflösung im Bereich der Wirkstoffprotonen eine Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} \geq 4\tau_R$  benötigt wird, um genügend DQ-Signal der Wirkstoffprotonen zu erzeugen. Gleichzeitig darf,



**Abbildung 4.15:** Das BaBa-Spektrum für ein optimiertes  $T/\tau_{exc}$ -Paar (365 K/  $4 \tau_R$ ) ermöglicht eine präzise Zuordnung der DQ-Signale und eine qualitative Bestimmung zahlreicher Polymer-Wirkstoff-Kontakte im System PMMA+SP.

um genügend DQ-Signal der Protonen des starren Polymerrückgrates zu erhalten, die Wiedereinkopplungszeit  $4\tau_R$  nicht übersteigen. Für ein hochaufgelöstes BaBa-Spektrum mit ausreichend DQ-Signal beider Systemkomponenten muss daher für  $T = 365$  K mit einer Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 4 \tau_R$  gearbeitet werden. Das BaBa-Spektrum ist in Abbildung 4.15 dargestellt. Die DQ-Signale können den folgenden Kontakten zugeordnet werden:

- AA: Autopeak - Polymerrückgrat *oder* aliphatische Wirkstoffprotonen
- AB: Kreuzpeak - Polymerrückgrat - Methoxyseitengruppen *oder* aliphatische Wirkstoffprotonen - Methoxyseitengruppen
- BB: Autopeak - Methoxyseitengruppen
- AC: Kreuzpeak - olefinisches Wirkstoffproton - aliphatische Wirkstoffprotonen *oder* olefinisches Wirkstoffproton - Polymerrückgrat
- BC': Kreuzpeak -benzyliche Wirkstoffprotonen - Methoxyseitengruppen

- AD: Kreuzpeak - aromatische Wirkstoffprotonen - aliphatische Wirkstoffprotonen *oder* aromatische Wirkstoffprotonen - Polymerrückgrat
- BD: Kreuzpeak - aromatische Wirkstoffprotonen - Methoxyseitengruppen
- DD: Autopeak - aromatische Wirkstoffprotonen

Zu den bereits anhand der Ergebnisse des vorigen Abschnitts 4.5.1 identifizierten Kontakten zwischen Methoxyseitengruppen und aromatischen Wirkstoffprotonen (BD) werden zusätzliche Kontakte zwischen den olefinischen Wirkstoffprotonen und dem Polymerrückgrat bzw. den aliphatischen Wirkstoffprotonen (AC) sowie Kontakte zwischen den benzyllischen Wirkstoffprotonen und den Methoxyseitengruppen (BC') identifiziert. Bemerkenswerterweise treten *keine* Kontakte der Form BC (Signal bei  $\nu_{SQ} = 6,1$  ppm,  $\nu_{DQ} = 9,7$  ppm) und AC' (Signal bei  $\nu_{SQ} = 6,3$  ppm,  $\nu_{DQ} = 7,3$  ppm) auf. Somit besteht zwischen den olefinischen Protonen und den Methoxygruppen *kein* Kontakt während sich die polarisierbaren Protonen in Nachbarschaft zur Benzylposition in räumlicher Nähe zu den Methoxygruppen befinden. Auch für diese Wirkstoffmolekülgruppe kann durch das bloße Auftreten des DQ-Signals der Abstand zu den Methoxygruppen mit  $\leq 5$  Å semiquantitativ abgeschätzt werden. Bei der Analyse von Polymer-Wirkstoff-Kontakten führt die Überlagerung von Polymer- und Wirkstoffsignalen im Bereich der aliphatischen Resonanzen zu DQ-Signalen, die nicht eindeutig zuzuordnen sind (AB, AC, AD). Eine Lösung dieses Problems wird im nächsten Kapitel 4.6 vorgeschlagen. Dabei soll zugleich die Frage nach den vorherrschenden Strukturtypen (Typ IA/IB, Typ IIA/IIB) unter Berücksichtigung der in diesem Kapitel erzielten Ergebnisse beantwortet werden.

## 4.6 $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsexperimente in $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP

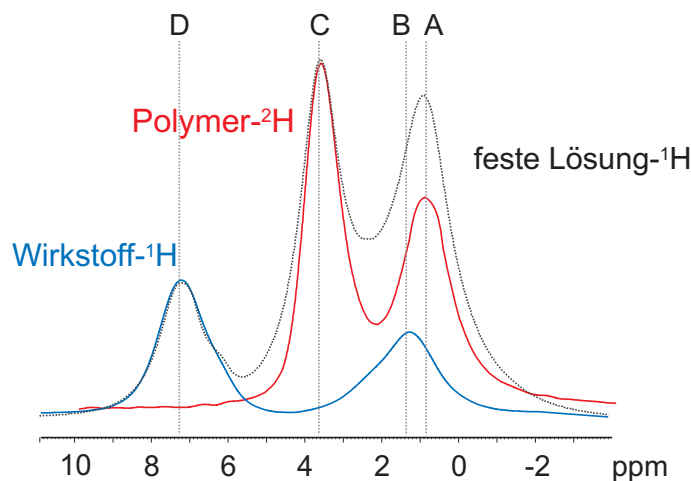
Obwohl mithilfe der homonuklearen DQ-Spektroskopie zahlreiche Kontakte zwischen Polymer- und Wirkstoffgruppen in PMMA+SP beschrieben werden konnten (Kapitel 4.5), war eine eindeutige Analyse *aller* intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Kontakte für aliphatische Polymer- und Wirkstoffprotonen unmöglich. Autopeaks - das Resultat dipolarer Kopplungen zwischen Spins innerhalb einzelner Molekülgruppen - liefern selbst keine Informationen über intermolekulare Kontakte, überlappen aber mit DQ-Signalen und machen eine ortsspezifische eindeutige Kontaktanalyse unmöglich. Zwischen spektral schlecht separierten Signalen aliphatischer Wirkstoff- und Polymerprotonen konnte selbst durch Manipulation der Linienbreite in den Spektren (Anpassung von Temperatur und Wiedereinkopplungszeit) keine Signal-trennung erreicht werden. Infolgedessen ist eine Bestimmung von Strukturtypen (Typ IA/IIA) für die Molekülgruppen problematisch.

Durch die Verwendung von Korrelationsexperimenten an einer komponentenselektiv deuterierten festen Lösung kann die dipolare heteronukleare Kopplung zwischen Protonen und Deuteronen verwendet werden, um räumliche Kontakte zwischen den Molekülgruppen von Polymeren und Wirkstoffmolekülen sichtbar zu machen (vgl. hierzu Kapitel 4.4). Da Polymer- und Wirkstoffresonanzen durch die selektive Isotopenmarkierung des Polymers und die damit einhergehende Verwendung zweier verschiedener NMR-Frequenzen zur selektiven Anregung und Detektion von Kernspins aus Polymer und Wirkstoff eindeutig unterscheidbar sind, können dipolare heteronukleare Kopplungen zwischen den Kernen ausschließlich zur Darstellung intermolekularer Kontakte verwendet werden. Hierzu wird sowohl das im Rahmen dieser Arbeit für die Wiedereinkopplung von  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplungen weiterentwickelte  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -HSQC-Experiment, als auch ein einfaches zweidimensionales Kreuzpolarisationsexperiment vorgestellt (Kapitel 4.3.2). Im HSQC-Experiment kann mithilfe der Wiedereinkopplungszeit die Reichweite der dipolaren Kopplung eingestellt werden. Die Signalintensität hängt vom Produkt der Anzahl der Rotorperioden und der dipolaren heteronuklearen Kopplungsstärke ab [Saalwächter 02]. Im Kreuzpolarisations-Experiment können nur für kurze Kontaktzeiten  $\tau_{CP}$  vergleichbare Ergebnisse erzielt werden. Für lange  $\tau_{CP}$ -Zeiten bekommt der Polarisationstransfer durch unterschiedlich starke dipolare Kopplungen und Relaxationseffekte einen diffusiven Charakter und muss mithilfe des Bildes der thermodynamischen Kreuzrelaxation [Mehring 83] beschrieben werden.

Wie Abbildung 4.16 belegt, können durch komponentenselektiv deuterierte Proben die festen Lösungen auf spektraler Ebene in ihre Einzelbestandteile zerlegt werden. Während in einer vollprotonierten festen Lösung Signale aller Systemkomponenten auftreten und zudem aliphatischen Polymer- und Wirkstoffprotonen überlagert sind, zeigt das  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum ausschließlich Wirkstoffsignale, das  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum hingegen Polymerresonanzen. Im Bereich der aliphatischen Protonen kommt es zu einer spektralen Trennung der Resonanzlinien von aliphatischen Protonen des Polymerrückgrates (Signal A) und aliphatischen Wirkstoffprotonen (Signal B). Die in Kapitel 4.4 diskutierte Linienverschmälerung des Protonenspektrums durch die Reduktion des homonuklearen dipolaren Kopplungsnetzwerks ist - wie erwartet - gering. Dies liegt zum einen an der hohen Wirkstoff- und der damit einhergehenden hohen  $^1\text{H}$ -Konzentration, zum anderen an der großen Verteilungsbreite isotroper chemischer Verschiebungen, die durch mannigfaltige relative Anordnungsmöglichkeiten der Molekülgruppen in der amorphen Dispersion zustande kommen. Wie in Kapitel 4.5 gezeigt werden konnte, sind die Systemkomponenten in der festen Lösung PMMA+SP bei Temperaturen um  $T = 300$  K nur wenig mobil, so dass die Linienverbreiterung des Deuteronenspektrums ebenfalls auf breit



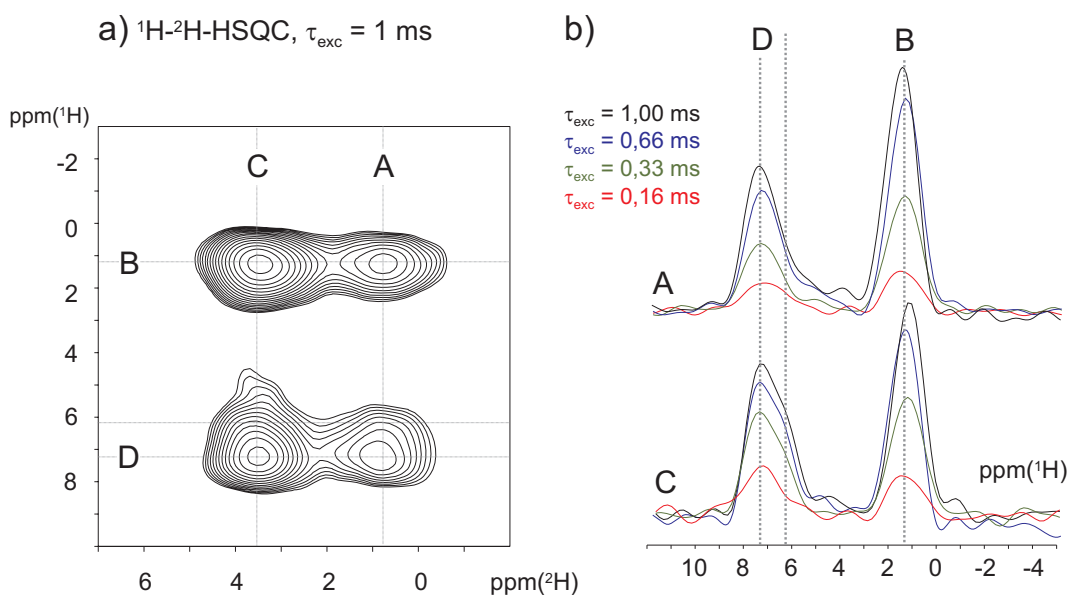
verteilte isotrope chemische Verschiebungen und nicht auf dynamische Effekte im Sinne der in Kapitel 3 diskutierten Bewegungsverbreiterung von  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien in rotorsynchronisierten MAS-NMR-Spektren beruht.



**Abbildung 4.16:**  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum (blau) und rotorsynchronisiertes  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum (rot) der festen Lösung  $^2\text{H}$ -PMMA/ $^1\text{H}$ -SP. Zum Vergleich ein  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektrum einer vollprotonierten festen Lösung (schwarz).

In Abbildung 4.17 (a) ist das Ergebnis eines zweidimensionalen  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelations-experiments an der komponentenselektiv deuterierten festen Lösung  $^2\text{H}$ -PMMA+ $^1\text{H}$ -SP ( $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff)) mit einer Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 30 \tau_R$  dargestellt. Das Spektrum zeigt vier  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kreuzkorrelationssignale, die aufgrund der Verwendung von  $^2\text{H}$ -PMMA und  $^1\text{H}$ -SP Polymer-Wirkstoff-Kontakten zugeordnet werden *müssen*. Dipolare Kopplungen zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und Deuteronen des aliphatischen Polymerrückgrates ( $-\text{CD}_3$ ) führen zu Signal AD, während dipolare Kopplungen zwischen den  $\text{OCD}_3$ -Gruppen der Methacrylatseitenketten und den aliphatischen Wirkstoffprotonen bzw. den aromatischen Wirkstoffprotonen die Signalen CB bzw. CD entstehen lassen. Anhand von Signal AB sind schließlich Kontakte zwischen aliphatischen Wirkstoff- und Polymerprotonen zu erkennen. Mit dem des BaBa-Experiment konnten lediglich Polymer-Wirkstoff-Kontakte zwischen aromatischen und benzylichen Wirkstoffprotonen und den Methoxyseitingruppen des Polymers nachgewiesen werden. Eine eindeutige Identifikation vieler Polymer-Wirkstoff-Kontakte war aus o.g. Gründen nicht möglich.

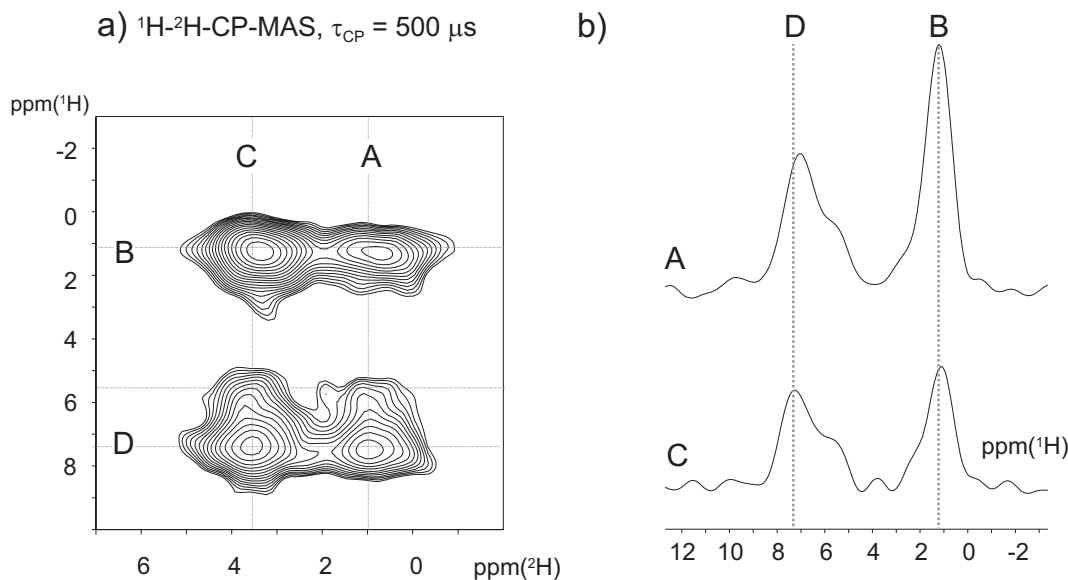
Mithilfe der HSQC-Technik können die Ergebnisse des BaBa-Experiments bestätigt und um einige Polymer-Wirkstoff-Kontakte erweitert werden. Wie Schnitte durch die  $^2\text{H}$ -Dimension entlang der  $^1\text{H}$ -Dimension durch die Peakmaxima der Korrelationssignale erkennen lassen (Abbildung 4.17 (b)), ändern sich die Intensitätsverhältnisse zwischen den Korrelationssignalen für kürzer werdende Wiedereinkopp-



**Abbildung 4.17:**  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsspektrum einer festen Lösung aus  $^2\text{H}$ -PMMA und dem protonierten synthetischen Pyrethroid durch kohärenten Polarisationstransfer mittels der HSQC-Sequenz für die Wiedereinkopplung der heteronuklearen dipolaren  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Kopplung. Die Wiedereinkopplungszeit beträgt  $\tau_{exc} = 30 \tau_R$ , was bei  $\nu_R = 30$  kHz einer Wiedereinkopplungszeit von 1 ms entspricht (a). Vertikale Schnitte durch Maxima der  $^2\text{H}$ -Polymersignale durch die  $^2\text{H}$ -Dimension entlang der  $^1\text{H}$ -Dimension für unterschiedliche Wiedereinkopplungszeiten (b).

lungszeiten von  $\tau_{exc} = 20, 10, 5 \tau_R$  (entsprechend 0,66 ms, 0,33 ms, 0,16 ms bei  $\nu_R = 30$  kHz). Für kurze Wiedereinkopplungszeiten sind die Kreuzkorrelationssignale in etwa gleich stark, während für längere Wiedereinkopplungszeiten die Signale AB und CB (Kopplungen zwischen Wirkstoffprotonen und den Methoxyseitenketten des Polymers) im Vergleich zu den Signalen AC und AD an Intensität gewinnen. Für kurze  $\tau_{exc}$  werden lediglich Kopplungen zu Protonen in nächster Umgebung zu den im Experiment angeregten  $^2\text{H}$ -Spins wiedereingekoppelt. Für längere  $\tau_{exc}$  hingegen werden auch weiter entfernte Protonen dipolar an die  $^2\text{H}$ -Spins gekoppelt. Da sich die Intensitätsverhältnisse der Signale AB und CB zu AC und AD mit längeren  $\tau_{exc}$  zugunsten der Signale AB und CB ändern, sind die dipolaren Kopplungen der aliphatischen Wirkstoffprotonen (B) zu den Deuteronen des Polymers schwächer. Dieser Befund kann durch kürzere mittlere Abstände zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und Polymerprotonen und vergleichsweise längere mittlere Abstände zwischen aliphatischen Wirkstoffprotonen und Polymerprotonen erklärt werden. Folglich befinden sich aromatische Wirkstoffprotonen im Vergleich zu den aliphatischen Wirkstoffprotonen in größerer Nähe zum Polymerrückgrat. Dies kommt einer Struktur mit ortsspezifischer Einbindung der Wirkstoffmolekülgruppen in die Polymermatrix entsprechend Typ IA (Abbildung 4.2) gleich. Die im BaBa-Experiment

ebenfalls beobachteten Kontakte zwischen benzylichen Wirkstoffprotonen und Methoxyseitengruppen des PMMA können mithilfe des HSQC-Experiments bestätigt werden. Sie sind in der rechten Flanke ( $\sim 6$  ppm ( $^1\text{H}$ )) von Signal CD zu erkennen. Das Fehlen einer solchen Schulter in Signal AD zeigt, dass die benzylichen Protonen vergleichsweise größere Abstände zu den aliphatischen Polymerprotonen besitzen.



**Abbildung 4.18:**  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -Korrelationsspektrum einer festen Lösung aus  $^2\text{H}$ -PMMA und dem synthetischen Pyrethroid durch inkohärenten Polarisationstransfer mittels Kreuzpolarisation. Die CP-Kontaktzeit betrug  $\tau_{CP} = 500 \mu\text{s}$  (a). Vertikale Schnitte durch Maxima der  $^2\text{H}$ -Polymersignale durch die  $^2\text{H}$ -Dimension entlang der  $^1\text{H}$ -Dimension (b).

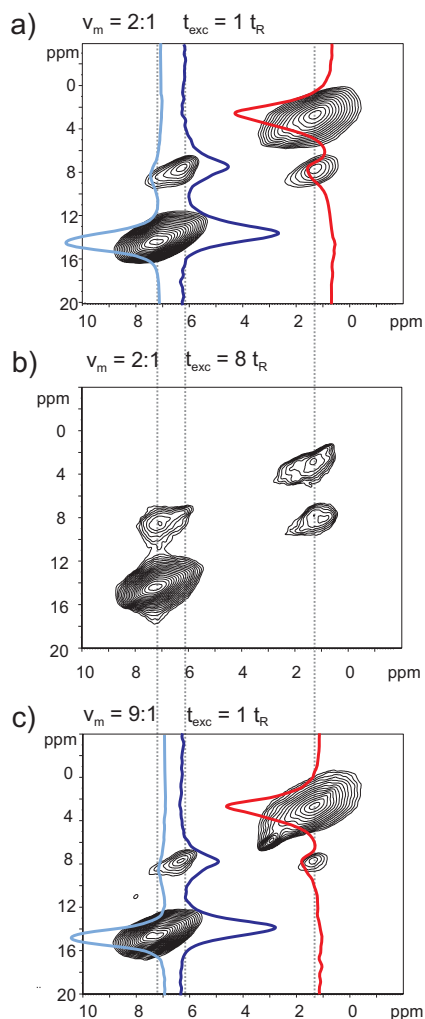
Die Ergebnisse des einfach realisierbaren Kreuzpolarisationsexperiments sind in Abbildung 4.18 dargestellt. Das zweidimensionale Spektrum (a) und die analog zur Analyse der Ergebnisse des HSQC-Experiments extrahierten Schnitte (b) zeigen im Vergleich zum Spektrum des HSQC-Experiments keine qualitativen Unterschiede bezüglich der Information von Polymer-Wirkstoff-Kontakten. Die Peakzuordnung kann demnach analog zur Zuordnung der Korrelationssignale des HSQC-Experiments erfolgen. Da im HSQC-Experiment kohärente Polarisationstransferprozesse ausgenutzt wurden um die dipolaren heteronuklearen Kopplungen in Korrelationssignalen auszudrücken, ist vor allem für den Bereich kurzer Wiedereinkopplungszeiten der Zusammenhang zwischen Signalintensität, Anzahl der koppelnden Kernspins und Kopplungsstärke besser repräsentiert und für eine quantitative Beschreibung der Kontakte in der festen Lösung verwendbar. Dass im oben beschriebenen HSQC-Experiment mit Wiedereinkopplungszeiten unterhalb der Relaxationszeiten der gekoppelten Zustände gearbeitet wurde, kann am sukzessiven Wachstum der Signalintensitäten mit  $\tau_{exc}$  (Abbildung 4.17 (b)) erkannt werden. Dies ist im Kreuz-

polarisationsexperiment nicht der Fall, da hier - insbesondere unter schnellem MAS - kein linearer Zusammenhang zwischen der Kontaktzeit und dem Polarisationstransfer besteht. Da im HSQC-Experiment der Polarisationstransfer nur durch einen aufwendigen Phasenzyklus erreicht werden kann (vgl. Anhang B.2.5), werden zur Durchführung eines zweidimensionalen Experiments mit ausreichender Auflösung in F1 lange Experimentierzeiten ( $\sim 24$  Stunden) benötigt. Zur bloßen qualitativen Beschreibung intermolekularer Polymer-Wirkstoff-Kontakte - beispielsweise zur Unterstützung der Interpretation zweidimensionaler BaBa-Spektren - kann mithilfe eines Kreuzpolarisationsexperiments innerhalb weniger Stunden ( $\sim 4$  Stunden) dasselbe Ergebnis erzielt werden.

## 4.7 BaBa: Wirkstoff-Wirkstoff Kontakte in $^2\text{H-PMMA}/^1\text{H-SP}$

Nachdem anhand von heteronuklearen Kreuzkorrelationsexperimenten in Kapitel 4.6 gezeigt werden konnte, dass durch den Einsatz komponentenselektiv isotopenmarkierter fester Lösungen ein Nachweis bevorzugter räumlicher Kontakte möglich ist und eine Differenzierung zwischen den Strukturmodellen vom Typ IA und IIA vorgenommen werden kann, soll in diesem Abschnitt untersucht werden, inwieweit intermolekulare und intramolekulare Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte differenzierbar sind. Diese Untersuchungen sollen helfen, die relative Anordnung der Wirkstoffmoleküle zueinander zu beschreiben und auf diese Weise einen experimentellen Ansatz zur Unterscheidung der in Abbildung 4.11 vorgestellten Strukturtypen IB („Clusterbildung“) und IIB („homogene Dispersion“) zu liefern. Für die Analyse von Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten wird das BaBa-Experiment zur Untersuchung von dipolaren homonuklearen  $^1\text{H-}^1\text{H}$ -Kontakten verwendet. Als Probe dient wiederum das komponentenselektiv deuterierte System aus volldeutertem  $^2\text{H-PMMA}$  und dem protonierten Wirkstoff  $^1\text{H-SP}$ . Da die schwache heteronukleare  $^1\text{H-}^2\text{H}$ -Wechselwirkung durch MAS ausreichend stark entkoppelt wird, spielen Deuteronenspins in  $^1\text{H-}^1\text{H}$ -BaBa-Spektren keine Rolle. Aus diesem Grund erlaubt die Verwendung des komponentenselektiv deuterierten Systems einen exklusiven Blick auf dipolare Kopplungen zwischen den Protonen der Wirkstoffmoleküle. Durch fehlende Signalbeiträge der Polymerprotonen können Kreuzpeaks, die im BaBa-Spektrum der vollprotonierten festen Lösung nicht eindeutig zugeordnet werden konnten, detaillierter beschrieben werden. So ist vor allem der Kreuzpeak AD betroffen (vgl. Abbildung 4.15), der anhand des BaBa-Spektrums der vollprotonierten festen Lösung sowohl einem Kontakt zwischen aromatischen und aliphatischen Wirkstoffprotonen als auch einem Kontakt zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und aliphatischen Protonen des

Polymerrückgrats zugeordnet werden kann.



**Abbildung 4.19:** Doppelquantenspektren einer festen Lösung aus  $^2\text{H}$ -PMMA und dem synthetischen Pyrethroid mit unterschiedlichen Massenverhältnissen  $v_m$  (Polymer:Wirkstoff) bei unterschiedlichen Wiedereinkopplungszeiten.

Das BaBa-Spektrum ( $\tau_{exc} = 1 \tau_R$ ) der festen Lösung  $^2\text{H}$ -PMMA+ $^1\text{H}$ -SP mit einem Massenverhältnis von Polymer:Wirkstoff  $v_m = 2:1$  ist in Abbildung 4.19 (a) dargestellt. Neben den Autopeaks aromatischer und aliphatischer Wirkstoffprotonen sind zwei Kreuzpeaks bei  $\nu_{SQ} = 1,3 \text{ ppm}$ ;  $\nu_{DQ} = 7,5 \text{ ppm}$  und  $\nu_{SQ} = 6,2 \text{ ppm}$ ;  $\nu_{DQ} = 7,5 \text{ ppm}$  zu beobachten. Bemerkenswerterweise ist der Kreuzpeak im Vergleich zum Signalschwerpunkt des Autopeaks der aromatischen Wirkstoffprotonen um  $\Delta\delta = 0,8 \text{ ppm}$  verschoben und kann somit nicht durch dipolare Kopplungen zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen erklärt werden. Die Resonanzfrequenz von  $\nu_{SQ} = 6,2 \text{ ppm}$  entspricht exakt der Frequenz olefinischer und benzyliischer Wirkstoffprotonen, wodurch der Kreuzpeak einem Kontakt dieser Wirkstoffmolekülgruppen mit

den aliphatischen Wirkstoffprotonen zugeordnet werden kann. Betrachtet man die chemische Struktur des SP-Moleküls (Abbildung 4.1) wird deutlich, dass die Wirkstoffmoleküle in *gestreckter* Konformation vorliegen müssen, da nur so der fehlende Kontakt zwischen aliphatischen und aromatischen Protonen bei kurzen  $\tau_{exc}$  und gleichzeitigem Auftreten von Kontakten zwischen olefinischen/benzyllischen und aliphatischen Wirkstoffprotonen erklärt werden kann. Diese Interpretation wird durch das BaBa-Experiment mit einer längeren Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 8 \tau_R$  (Abbildung 4.19 (b)) bestätigt. Hier treten die Kreuzpeaks bei einer Frequenz von  $\nu_{DQ} = 8,3$  ppm auf und können somit Kontakten zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen zugeordnet werden, die bei gestreckter Molekülkonformation weiter auseinander liegen, nur schwach dipolar gekoppelt sind, und daher längerer  $\tau_{exc}$  zur Erzeugung stabiler DQCs bedürfen. Die aufgrund ihrer direkten räumlichen Nachbarschaft zu den aliphatischen Protonen stärker gekoppelten olefinischen und benzyllischen Protonen verlieren für lange  $\tau_{exc}$  durch „DQ-Relaxationseffekte“ ihre Intensität. Signal AD aus dem BaBa-Spektrum der vollprotonierten festen Lösung besitzt demnach Signalbeiträge einer Kopplung zwischen aromatischen und aliphatischen Wirkstoffprotonen.

Durch die hohe Wirkstoffkonzentration sind die im System  $^2\text{H-PMMA}+^1\text{H-SP}$  beobachteten dipolaren Kontakte sowohl durch inter- als auch durch intramolekulare räumliche Nähe von Wirkstoffmolekülgruppen möglich. Aus diesem Grund können die Strukturtypen IB und IIB anhand der bisher gezeigten Daten nicht differenziert werden. Daher wurde eine feste Lösung mit niedriger Wirkstoffkonzentration ( $v_m=9:1$ ) präpariert. In festen Lösungen mit homogen dispergierten Wirkstoffmolekülen *hoher* Wirkstoffkonzentration ist der mittlere Abstand zwischen den Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle gering, so dass neben intramolekularen Kontakten auch intermolekulare Kontakte zu den DQ-Signalen (Kreuzpeaks und Autopeaks) beitragen, selbst wenn keine „Clustern“ gebildet wurden (vgl. Kapitel 4.2 zur Diskussion des „Cluster“-Begriffs). In festen Lösungen mit homogen dispergierten Wirkstoffmolekülen *niedriger* Wirkstoffkonzentration ist der mittlere Abstand zwischen den Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle wesentlich größer, so dass ausschließlich intramolekulare Kontakte zu den DQ-Signalen beitragen. Nur im Falle von „Clusterbildungen“ werden in einer niedrig konzentrierten festen Lösung Signalbeiträge aus intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen beobachtet. Demnach erwartet man für die Intensitätsverhältnisse zwischen den DQ-Signalen hoch und niedrig konzentrierter fester Lösungen folgendes: Falls eine Clusterbildung - durch intermolekulare Wechselwirkungen zwischen den Wirkstoffmolekülen - tatsächlich zur Entstehung von DQ-Signale führt, dürfen sich in der festen Lösung mit niedriger Wirkstoffkonzentration im Vergleich zur festen Lösung mit hoher Wirkstoffkonzentration die

Intensitätsverhältnisse zwischen Autopeaks und Kreuzpeaks nur geringfügig unterscheiden, weil innerhalb der „Cluster“ sowohl *intra-* als auch *intermolekulare* dipolare Kopplungen zum DQ-Signal beitragen. Für homogen dispergierte Wirkstoffmoleküle erwartet man hingegen unterschiedliche Intensitätsverhältnisse zwischen den Signalen hoch und niedrig konzentrierter fester Lösungen, da in der hochkonzentrierten festen Lösung *intra- und intermolekulare*, in der niedrig konzentrierten hingegen *nur intramolekulare* dipolare Kopplungen angetroffen werden. Die BaBa-Spektren einer festen Lösung mit  $v_m = 9:1$  sind für  $\tau_{exc} = 1 \tau_R$  in Abbildung 4.19 (c) dargestellt. Vergleicht man die Intensitätsverhältnisse vertikaler Schnitte entlang der DQ-Dimension durch die Peakmaxima in der SQ-Dimension der Spektren (a) und (c), werden für die drei in der Abbildung dargestellten Schnitte in der festen Lösung mit  $v_m = 9:1$  niedrigere Kreuzpeakintensitäten festgestellt. In der Darstellung wurde dabei die Intensität des Autopeaks der festen Lösung mit niedrigerer Konzentration auf die Intensität des Autopeaks mit höherer Konzentration normiert. Diese Beobachtung bestätigt die Existenz homogen dispergierter SP-Moleküle und den Strukturtyp IIB für die relative Anordnung der Wirkstoffmoleküle untereinander.

Dieser Befund wird außerdem durch den Vergleich der BaBa-Spektren der komponentenselektiv deuterierten festen Lösung mit dem BaBa-Spektrum des kristallinen SP (Abbildung 4.12 (a)) bestätigt. Im Kristall ist der intermolekulare Abstand zwischen den Wirkstoffmolekülen minimal, wodurch selbst für kurze Wiedereinkopplungszeiten sowohl Kreuzpeaks zwischen olefinischen/benzyllischen und aliphatischen als auch zwischen aromatischen und aliphatischen Protonen beobachtet werden. Da dies für feste Lösungen nicht festzustellen ist, herrscht dort folglich ein größerer Molekülabstand. Somit kann die Aggregation von Wirkstoffmolekülen zu „Clustern“ ausgeschlossen werden.

## 4.8 Zusammenfassung

Das Hauptziel von Kapitel 4 ist die Anwendung und Entwicklung von NMR-Methoden zur Analyse struktureller Parameter auf molekularer Ebene in amorphen festen Lösungen ohne spezifische intermolekulare Wechselwirkungen. Es wurden Experimente vorgestellt, mit deren Hilfe Voraussagen über die molekularen Parameter, die für die Bildung stabiler fester Lösungen von Bedeutung sind, getroffen werden können. Zu diesem Zweck wurden NMR-Techniken zur positionselektiven Bestimmung dipolarer Kopplungen eingesetzt und weiter entwickelt, um Abstandsinformationen zu ermitteln und strukturelle Verhältnisse zwischen einzelnen Molekülgruppen zu bestimmen, wobei als Modellsystem eine feste Lösung aus Poly(methylmethacrylat) und einem synthetischen Pyrethroid untersucht wurde. Dipolare Kopplungen können

in zweidimensionalen Experimenten mit chemischen Verschiebungen einzelner Molekülgruppen korreliert werden. Dies ermöglicht die semiquantitative Bestimmung von Abstände zwischen bestimmten Spingruppen (Abbildung 4.6, Kapitel 4.3.1). In einer festen Lösung, in der unspezifische Wechselwirkungen für die relative Anordnung der Molekülgruppen verantwortlich gemacht werden können, sind folgende Strukturmodelle denkbar: Zum einen kann zwischen einzelnen Molekülgruppen eine räumliche Nähe bevorzugt werden, während ebenso eine völlig unspezifische und beliebige relative Orientierung der Molekülgruppen möglich ist. Weiterhin können im Bereich größerer Abstände „Cluster“ zwischen den Wirkstoffmolekülen gebildet werden (Abbildung 4.2, Kapitel 4.2). Nachdem Strukturmodelle entwickelt wurden, die die relativen Anordnungen von Molekülgruppen und einzelnen Molekülen berücksichtigen, musste für die Überprüfung der Strukturmodelle insbesondere auf die Ausbildung bevorzugter räumlicher Nachbarschaften zwischen Molekülgruppen von Polymer und Wirkstoffmolekülen geachtet werden, die durch unspezifische Wechselwirkungen (wie z.B. VAN-DER-VAALS-Kräfte) zustande kommen. Im Folgenden sind die Ergebnisse der einzelnen Abschnitte zusammengefasst.

- Zur Analyse des Netzwerks homonuklearer dipolarer Kopplungen eignet sich das Back-to-Back-Experiment (BaBa-Experiment), eine homonukleare Wiedereinkopplungstechnik (Kapitel 4.3.1). Zur Peakzuordnung können Spektren der Systemkomponenten (Polymer und Wirkstoff) mit einem Spektrum der festen Lösung verglichen werden. An dieser Stelle werden auch die Grenzen des Experiments bezüglich der Analyse ortsselektiver intermolekularer Kontakte deutlich, da eine eindeutige Zuordnung der Resonanzen zu Polymer- und Wirkstoffsignalen nicht möglich ist. (Abbildungen 4.10 und 4.12, Kapitel 4.4.1 und 4.5.1).
- Trotzdem können mit dem BaBa-Experiment ohne großen experimentellen Aufwand Kontakte zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und Molekülgruppen des Polymers anhand eines starken Kreuzpeaks nachgewiesen werden. Durch die Abstandsabhängigkeit der dipolaren Kopplung lassen sich die mittleren intermolekularen Abstände auf  $r \leq 3,5 \text{ \AA}$  eingrenzen. Dies deutet auf die Existenz einer molekularen Dispersion der Wirkstoffmoleküle in der amorphen Matrix hin. Folglich kann das BaBa-Experiment zum direkten Nachweis für molekulare Dispersionen eingesetzt werden (Abbildung 4.12, Kapitel 4.5.1).
- Um aus den BaBa-Experimenten ortsspezifische Informationen über Nachbarschaften von Molekülgruppen zu gewinnen, die über den bloßen Nachweis der molekularen Vermischung der Systemkomponenten hinausgehen, kann die Auflösung durch eine Variation der Temperatur und eine Anpassung der Wieder-



einkopplungszeit gesteigert werden. Hierbei muss allerdings auf eine gleichbleibende relative Mobilität der einzelnen Molekülgruppen geachtet werden. Mithilfe solcher hochaufgelöster BaBa-Experimente können weitere spezifische Kontakte zwischen Polymer- und Wirkstoffgruppen auf qualitativer Ebene nachgewiesen werden (Abbildung 4.15, Kapitel 4.5.2).

- Die Probleme, die nicht eindeutig einer Systemkomponente zuzuordnende Resonanzlinien bei der Strukturaufklärung mit sich bringen, können mit einer komponentenselektiven Deuterierung umgangen werden. So wurde im Fall der hier untersuchten festen Lösung deuteriertes PMMA eingesetzt (Abbildung 4.11, Kapitel 4.4.2). Während das BaBa-Experiment am vollprotonierten System aufgrund oftmals überlappender Resonanzlinien lediglich Teilinformationen zu Kopplungsstärke und Kopplungspartnern geben konnte, eröffnet die Verwendung des komponentenselektiv deuterierten Systems durch Abbildung der Resonanzen der Systemkomponenten auf zwei verschiedene Frequenzbereiche eine Vielzahl weiterer Analysemöglichkeiten zur Überprüfung unterschiedlicher Strukturmodelle.
- Mithilfe von heteronuklearen Korrelationstechniken (Kapitel 4.3.2) können exklusiv Kontakte zwischen Polymer- und Wirkstoffmolekülgruppen überprüft werden. Durch eine Variation der Wiedereinkopplungszeit und einen Vergleich der unterschiedlichen relativen Signalintensitäten kann eine Bevorzugung räumlicher Nähe von aromatischen Wirkstoffprotonen und Polymerprotonen nachgewiesen werden, während die aliphatischen Wirkstoffprotonen zu den Polymerprotonen einen größeren mittleren Abstand besitzen. (Abbildung 4.17, Kapitel 4.6).
- Homonukleare dipolare Kopplungen zwischen den protonierten Wirkstoffmolekülen können innerhalb der deuterierten Matrix verwendet werden, um intermolekulare Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte zu untersuchen. Durch den Vergleich dieser Spektren mit den BaBa-Spektren an der vollprotonierten festen Lösung können Beiträge intramolekularer Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte zu den Korrelationssignalen aus dem vollprotonierten System bestimmt werden. Durch die Variation der Wirkstoffkonzentration und den Vergleich der Signalintensitäten der BaBa-Spektren der komponentenselektiv deuterierten festen Lösung konnten inter- von intramolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakten getrennt, die Existenz einer Dispersion auf molekularer Ebene bestätigt und die Bildung von „Clustern“ ausgeschlossen werden (Abbildung 4.19, Kapitel 4.7).

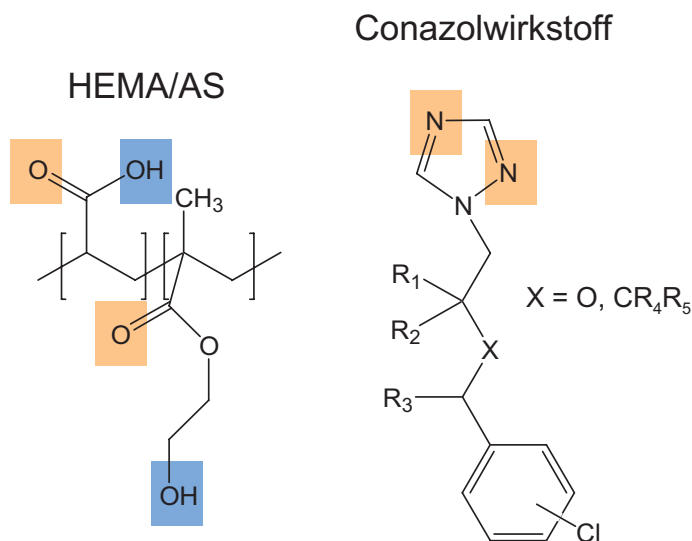
# Kapitel 5

## System II: HEMA/AS-Conazolwirkstoff

### 5.1 Spezifische Wechselwirkungen: Wasserstoffbrücken

*Wasserstoffbrücken* sind das Resultat intermolekularer Kräfte, die in ihrer Bindungsenergie die Wechselwirkungsenergien von Dipol-Dipol- und VAN-DER-WAALS-Wechselwirkungen um eine Größenordnung übersteigen. In festen Lösungen, in denen H-Akzeptoren und H-Donoren existieren, kann daher die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen diesen Systemkomponenten eine thermodynamische Triebkraft bei der Bildung einer amorphen festen Lösung sein und für die molekulare Löslichkeit der Wirkstoffmoleküle in der Polymermatrix verantwortlich gemacht werden. In diesem Kapitel werden anhand eines Modellsystems aus basischem Wirkstoff (Protonenakzeptor) und acrylsäurehaltigem Copolymer (Protonendonator) Wasserstoffbrücken in amorphen festen Lösungen detailliert untersucht. Im Folgenden werden vornehmlich  $^1\text{H}$ -NMR-Methoden verwendet, um Wasserstoffbrückenbindungen im Festkörper zu detektieren und zu analysieren. Hierbei ist neben der eindeutigen *Identifikation der Bindungspartner* und dem *Nachweis der intermolekularen Polymer-Wirkstoffbindungen* die *Bestimmung der Bindungsstärke* von besonderer Wichtigkeit. In vielen Anwendungen ist die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoffbindung von großer Bedeutung, da nur durch das Austreten der Wirkstoffmoleküle aus der Polymermatrix am Wirkungsort eine Aktivität der Wirkstoffmoleküle garantiert ist [Karavas 06, Taylor 97]. Die Bindungsstärke als Parameter zur anwendungsorientierten Beschreibung einer festen Lösung mit Wasserstoffbrücken zu verwenden, ist in diesem Zusammenhang naheliegend. Die kontrollierte Einstellung dieses Parameters sowie dessen Abhängigkeit von der Copolymerzusammensetzung oder von unterschiedlichen Comonomeren als Partner für die Poly(acrylsäure) wird anhand von chemisch verschiedenen Modell(co)polymeren untersucht. Im Rahmen dieses Kapitels sollen trotzdem keine anwendungstechnischen Details präsentiert werden. Es geht vielmehr darum, Festkörper-NMR Experimente und Konzepte vorzustellen, mit denen wasserstoffbrückenhaltige feste Lösungen untersucht werden können.

Im Gegensatz zum in Kapitel 4 untersuchten System PMMA/SP, in dem die einzelnen Molekülgruppen nur zur Ausbildung unspezifischer Dipol-Dipol Wechselwirkungen in der Lage waren, wird in diesem Kapitel zunächst das Modellsystem HEMA/AS+Con vorgestellt, welches aus dem statistischen Copolymer Poly((hydroxyethylmethacrylat)-*co*-(acrylsäure)) und einem Conazolwirkstoff besteht (Abbildung 5.1). In dieser festen Lösung ist aufgrund der Molekülstrukturen die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen einzelnen Systemkomponenten möglich. Aus den Strukturformeln des Copolymers und des Conazolwirkstoffs geht hervor, dass das basische Triazolsystem des Wirkstoffs der Protonenakzeptor für die sauren Protonen aus den COOH-Gruppen und den CH<sub>2</sub>OH-Gruppen des Copolymers sein kann. Weiterhin sind neben zwei verschiedenen Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken (-C=N-HOCH<sub>2</sub>- und -C=N-HOOC-) eine Vielzahl wasserstoffbrückenvermittelter Polymer-Polymer-Kontakte innerhalb des Systems HEMA/AS+Con denkbar. Aufgrund der Vielzahl an möglichen Wasserstoffbrücken wird für das System HEMA/AS+Con ein dichtes *Wasserstoffbrückennetzwerk* erwartet, dessen detaillierte *strukturelle* Analyse einen Schwerpunkt dieses Kapitels darstellt. Insbesondere wird hierbei die Unter-



**Abbildung 5.1:** Strukturformeln von Poly((hydroxyethylmethacrylat)-*co*-(acrylsäure)) und dem Conazolwirkstoff. H-Donorgruppen sind blau, H-akzeptorgruppen sind rot markiert

scheidung der spezifischen Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken von den übrigen Wasserstoffbrücken sowie die Charakterisierung dieser spezifischen Wechselwirkung eine wichtige Rolle spielen. Die in der Literatur beschriebenen experimentellen Methoden zur Untersuchung wasserstoffbrückenhaltiger Systeme wie IR-Spektroskopie oder DSC [Jenquin 90, Broman 01] reichen zur detaillierten Beschreibung der Bindungsverhältnisse nicht aus. Die Änderung der Wellenzahlen der (häufig breiten) Carbonylbanden um wenige  $\text{cm}^{-1}$  oder die Verschiebung der Glastemperatur um

einige Grad °C können lediglich als qualitative Hinweise für die Existenz von Wasserstoffbrücken dienen. Gerade in Systemen, in denen mehrere wasserstoffgebundene Spezies koexistieren, ist eine Analyse problematisch, da die eben genannten Methoden im Gegensatz zu Magnetresonanzmethoden kaum Möglichkeiten bieten, wasserstoffverbrückte Spezies auf molekularer Ebene zu differenzieren. In NMR-Experimenten kann, wie in Kapitel 4.3.1 ausführlich beschrieben, die chemische Verschiebung ortspezifische Informationen auf molekularer Ebene liefern. Dies ermöglicht die direkte Unterscheidung verschiedener wasserstoffverbrückter Spezies, was, wie in diesem Abschnitt gezeigt werden soll, nicht immer trivial, aber grundsätzlich möglich ist. Wie gezeigt wird, besitzen die Protonen aus wasserstoffverbrückten Komplexen zwischen COOH-, Triazol- und CH<sub>2</sub>OH-Gruppen ähnliche chemische Verschiebungen mit  $\Delta\delta_{CS}$ -Werten unterhalb der in Festkörper-MAS-NMR Spektren erreichbaren Auflösung zwischen Protonenresonanzen. In diesem Kapitel werden Strategien gezeigt, mit deren Hilfe die Signale voneinander getrennt werden können (vgl. Kapitel 5.5 ff.).

Wie in Kapitel 1.2.4 beschrieben, sind Wasserstoffbrücken keine starren Strukturen und müssen daher stets unter *dynamischen* Gesichtspunkten betrachtet werden. Die Protonen sind nicht vollständig gebunden, sondern stehen vielmehr in einem Gleichgewicht aus gebundenem und freiem, ungebundenen Zustand. In einer festen Lösung sind - insbesondere oberhalb der Glas temperatur - die Polymerketten mobil. Besitzen die Seitengruppen der Polymerketten eine ausreichend hohe thermische Energie, ist ein Bruch von inter- und intramolekularen Wasserstoffbrücken vorstellbar, nach welchem die Polymergruppen mit Protonendonoren (AS und HEMA) wieder isoliert vorliegen. Ebenso ist eine anschließende Neuformation der Wasserstoffbrücke aus den Protonendonoren mit gleichem oder neuem Akzeptor (aus Polymer oder Wirkstoff) möglich. Zur Charakterisierung von Systemen, in denen wasserstoffverbrückte und ungebundene Spezies koexistieren und sich ständig wechselseitig ineinander umwandeln, können chemische Gleichgewichte zwischen gebundenen und ungebundenen Spezies verwendet werden. Die Gleichgewichtslage gibt Auskunft über die Stabilität der untersuchten Wasserstoffbrücke. Umgekehrt lässt die Bindungsstärke auch Rückschlüsse auf die Gleichgewichtslage zu. Im Wasserstoffbrückennetzwerk von HEMA/AS+Con gibt es starke und schwächere Wasserstoffbrücken aus verschiedenen Donor-Akzeptor Kombinationen. Somit existiert eine große Anzahl chemischer Gleichgewichte zwischen gebundenen Donor-Akzeptor-Komplexen und ungebundenen Donor-Akzeptorgruppen und somit eine *Konkurrenz zwischen den Bindungspartnern*, wie folgendes Beispiel erläutern soll:

Bricht ein Donor-Akzeptor-Komplex der Form  $D_1\text{-H-A}_1$  auf, kann der freie Donor  $D_1\text{-H}$  mit einem neuen Bindungspartner eine Wasserstoffbrücke bilden. Für die Neubildung dieser Wasserstoffbrücke sind kinetische und thermodynamische Parameter von Bedeutung. Aus thermodynamischer Sicht wird immer die stabilere Wasserstoffbrücke gebildet werden, aus kinetischer Sicht spielen auch stochastische Faktoren eine Rolle. Befindet sich in der Nähe des freien Donors ein Akzeptor  $A_2$ , mit dem eine stärker Wasserstoffbrücke gebildet werden kann, entsteht der Komplex  $D_1\text{-H-A}_2$ . Ist kein alternativer Bindungspartner zu  $A_1$  in der näheren Umgebung von  $D_1\text{-H}$  oder ist dieser durch sterische Effekte nicht erreichbar, ist die Bildung von  $D_1\text{-H-A}_2$  gehindert, woraufhin eine Neubildung von  $D_1\text{-H-A}_1$  möglich wird. Alternativ kann auch der freie Akzeptor  $A_1$  mit einem erreichbaren Donor  $D_2\text{-H}$  eine neue Wasserstoffbrücke  $D_2\text{-H-A}_1$  bilden.

Um eine Vorstellung über die Verteilung möglicher Konkurrenzprozesse in HEMA/AS+Con zu gewinnen, werden im nächsten Kapitel 5.2 Bindungsenergien von Modellkomplexen aus Donor- und Akzeptormolekülen durch quantenchemische Rechnungen abgeschätzt. Ein experimenteller Ansatz zur Bestimmung der Gleichgewichtslage wasserstoffverbrückter Systemkomponenten findet sich in Kapitel 5.3. In Kapitel 5.5 wird schließlich mithilfe von NMR-Experimenten an diversen Modellpolymeren der Effekt der wechselseitigen Beeinflussung zwischen Wasserstoffbrücken und Struktur des Wasserstoffbrückennetzwerks der festen Lösungen untersucht. Präzise Bestimmungen der Bindungsenergien werden in Kapitel 5.4 beschrieben. Es zeigt sich, dass auf Grundlage der in Kapitel 3 vorgestellten rotorsynchronisierten  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente Ergebnisse zur Bindungsstärke der Wasserstoffbrücken im hier beschriebenen komplexen Wasserstoffbrückennetzwerk gewonnen werden konnten.

## 5.2 Quantenchemische Rechnungen

Innerhalb des Systems HEMA/AS+Con sind eine Vielzahl von Wasserstoffbrücken zwischen den Donor- und Akzeptorgruppen der Systemkomponenten möglich (vgl. Kapitel 5.1). In diesem Kapitel werden Ergebnisse *quantenchemischer Rechnungen* an Modellsystemen, die mögliche Donor-Akzeptor-Komplexe repräsentieren, vorgestellt. Zum einen soll mithilfe der Ergebnisse dieser Rechnungen ein Überblick über die chemischen Verschiebungen der einzelnen wasserstoffverbrückten Protonen geschaffen werden, um die Interpretation der Festkörper-NMR Spektren in den folgenden Kapitel zu erleichtern. Zum anderen soll die Stärke der im System möglichen Wasserstoffbrücken abgeschätzt werden, um dominierende und thermodynamisch weniger wichtige Spezies im Wasserstoffbrückennetzwerk zu identifizie-

ren. Hierdurch kann - unter Vernachlässigung kinetischer Faktoren - die Lage der chemischen Gleichgewichte für die einzelnen Komplexe („gebunden“ oder „ungebunden“) eingordnet werden. Zudem können mithilfe der Bindungsstärke die dominierenden Spezies in den Konkurrenzprozessen und somit der Anteil der einzelnen gebundenen Komplexe am Wasserstoffbrückennetzwerk quantitativ beschrieben werden. In der durchgeführten Studie werden sechs verschiedene Donor-Akzeptor-Komplexe aus einfachen Modellmolekülen verwendet, die einen Großteil der im System möglichen Polymer-Polymer- und Polymer-Wirkstoffbindungen beschreiben. Neben den für die Einbindung der Wirkstoffmoleküle wichtigen intermolekularen Polymer-Wirkstoffbindungen werden auch Polymer-Polymer-Bindungen berücksichtigt. Für die Selektivität der Wirkstoffeinbindung ist dabei die Konkurrenz zwischen den basischen Conazolwirkstoffmolekülen und den Carbonylsauerstoffatomen der HEMA/AS-Matrix um saure Protonen der Acrylsäuregruppen von besonderem Interesse.

Zur Strukturoptimierung der einzelnen Donor-Akzeptor-Komplexe wurde das GAUSSIAN.03-Paket verwendet [Frisch 04]. Abschirmungskonstanten („Isotropic Shieldings“) wurden mithilfe der GIAO-Methode aus optimierten Strukturen extrahiert. Aus den Abschirmungskonstanten können absolute chemische Verschiebungen durch den Vergleich mit der Abschirmungskonstante von Trimethylsilan (TMS) gemäß Gleichung 5.1 (mit  $\delta_{CS,rel}(TMS)=31,3$  ppm) berechnet werden. Weitere Details zu den quantenchemischen Rechnungen, den verwendeten Basissätzen sowie der Genauigkeit der berechneten chemischen Verschiebungen und Molekülgeometrien finden sich im Anhang B.5.

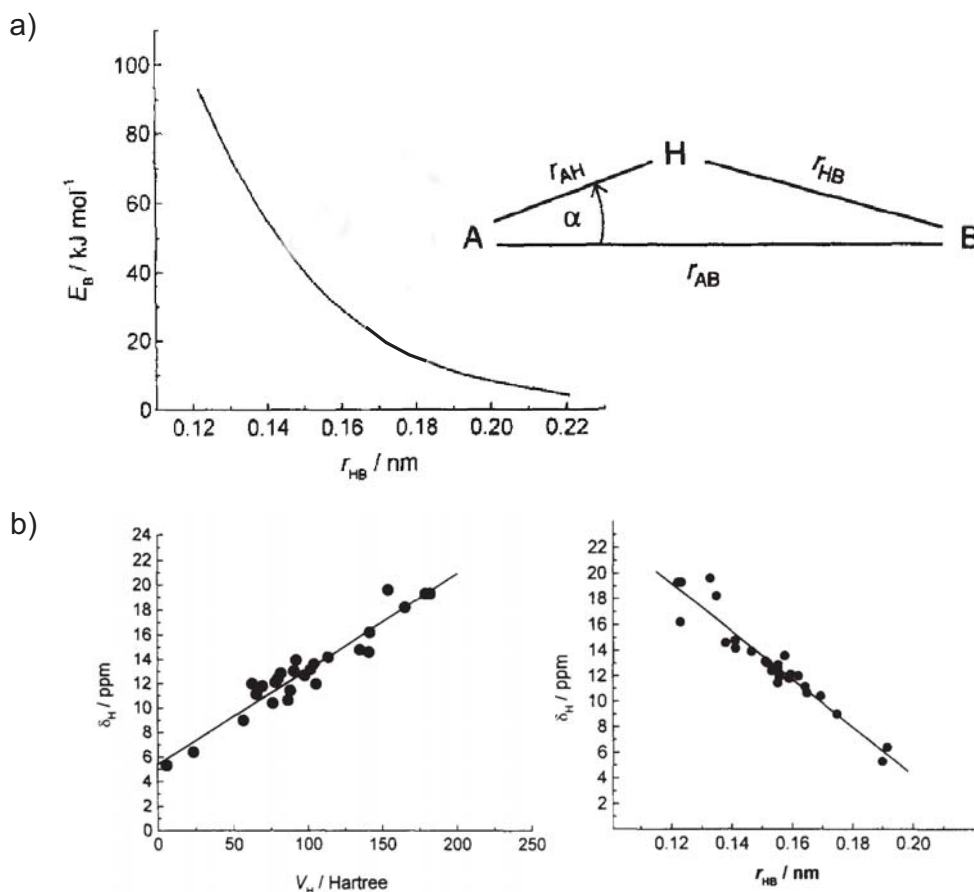
$$\delta_{CS,abs} = \delta_{CS,rel}(TMS) - \delta_{CS,rel} \quad (5.1)$$

Die Bindungsenergien  $E_{(HB)}$  werden durch einen Vergleich der aus den Rechnungen resultierenden Energien des Komplexes  $E_{Komplex}$  mit den Energien der ungebundenen Einzelkomponenten  $E_{Donor,Akzeptor}$  erhalten (Gleichung 5.2).

$$E_{HB} = E_{Komplex} - [E_{Donor} + E_{Akzeptor}] \quad (5.2)$$

Die Länge der Wasserstoffbrückenbindung und die chemische Verschiebung des wasserstoffverbrückten Protons sind miteinander verknüpft und stellen ein Maß für die Bindungsenergie dar [Brunner 98]. In Abbildung 5.2 (a) (aus Referenz [Brunner 98]) ist das Modell einer Wasserstoffbrücke sowie die Abhängigkeit der Bindungsenergie  $E_{(HB)}$  von der Länge der Wasserstoffbrückenbindung  $r_{(HB)}$  darstellt. Die Bindungsenergie steigt hiernach mit kürzer werdender Wasserstoffbrücke. In Abbildung 5.2 (b) ist die chemische Verschiebung von Protonen in OH-O-Bindungen  $\delta_H$  als Funktion von der Polarisationsenergie der Wasserstoffbrückenbindung und als Funktion

von  $r_{(HB)}$  dargestellt. Hohe Werte von  $\delta_H$  repräsentieren hiernach kurze und starke Wasserstoffbrücken. Die Abhängigkeit der isotropen chemischen Verschiebung von der Polarisationsenergie und der Bindungslänge kann mithilfe von einer Entschirmung der Protonenspins durch die größere räumliche Nähe zu den elektronegativen Bindungspartnern erklärt werden.



**Abbildung 5.2:** Zusammenhänge der Parameter aus quantenchemischen Rechnungen und NMR-Experimenten (aus Referenz [Brunner 98]) : Abhängigkeit der Bindungsenergie von der Bindungslänge (a) und Abhängigkeit der chemischen Verschiebung von der Polarisationsenergie und Bindungslänge (b).

In allen Startgeometrien beträgt die Länge der Wasserstoffbrücke  $r_{(HB)} = 0,2$  nm. Zusätzlich wurde auf eine möglichst lineare Bindung  $\alpha = 0^\circ$  zwischen Donor-, Wasserstoff- und Akzeptoratom entsprechend den in Referenz [Brunner 98] beschriebenen Trends geachtet. Für eine Wasserstoffbrücke der Länge  $r_{(HB)} = 0,2$  nm findet man kleine Bindungsenergien (vgl. Abbildung 5.2), was für eine Startgeometrie in den quantenmechanischen Strukturoptimierungen sinnvoll ist. Für zu kurze  $r_{(HB)}$ -Werte ist das gebundene Proton nämlich nicht mehr eindeutig dem Donor- oder dem Akzeptormolekül zuzuordnen, was zu einer starken Wasserstoffbrückenbindung

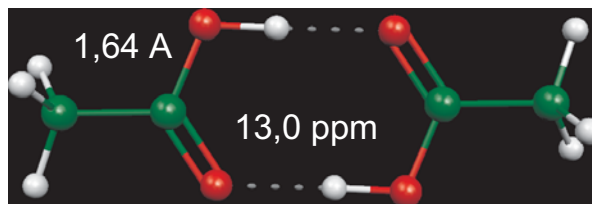
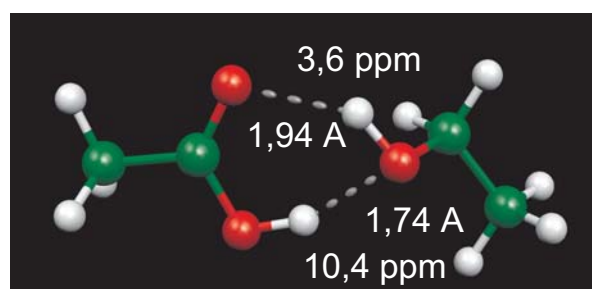
führt. Die Wahl einer längeren Wasserstoffbrücke in der Startgeometrie trägt somit der Tatsache Rechnung, dass neben den Wasserstoffbrücken in HEMA/AS+Con schwächere Polymer-Polymer-, Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen sowie sterische Effekte bei der Bildung wasserstoffverbückter Komplexe auftreten, die die Bewegungsfreiheitsgrade der Systemkomponenten reduzieren und somit die Bildung von sehr starken Wasserstoffbrücken in hoher Konzentration verhindern.

Um Polymer-Polymer-Wechselwirkungen zu modellieren, wurden wasserstoffverbückte Komplexe aus zwei Essigsäuremolekülen und jeweils einem Essigsäure- und einem Ethanolmolekül verwendet. Die Essigsäuremoleküle sollen die Wechselwirkung zwischen zwei AS-Einheiten, der Essigsäure-Ethanol-Komplex die Wechselwirkung zwischen HEMA- und AS-Einheiten simulieren. Die Ergebnisse der quantenchemischen Rechnung sind in Abbildung 5.3 dargestellt. Aus den Essigsäuremolekülen werden Dimere mit zwei COOH-O=COH-Wasserstoffbrücken gebildet. In dem Essigsäure-Ethanol-Komplex findet man das COOH- und das CH<sub>2</sub>OH-Proton in einer ringförmigen Struktur. Das Sauerstoffatom des Ethanols ist hierbei Akzeptor für die COOH-Protonen, der Carbonylsauerstoff der COOH-Gruppe ist Akzeptor für das Alkoholproton. Die Bindungslängen betragen im Essigsäuredimer für beide Wasserstoffbrücken  $r_{(HB)} = 0,16$  nm, im Essigsäure-Ethanol-Komplex  $r_{(HB)} = 0,17$  nm bzw.  $r_{(HB)} = 0,19$  nm für die COOH- bzw. die CH<sub>2</sub>OH-Wasserstoffbrücke. Die berechnete chemische Verschiebung beträgt für das COOH-Dimer 13,0 ppm. Im Essigsäure-Ethanol-Komplex ergeben sich für das COOH-Proton 10,4 ppm und für das -CH<sub>2</sub>OH-Proton 3,6 ppm. Entsprechend der in Abbildung 5.2 vorgestellten Trends zu den Zusammenhängen zwischen chemischer Verschiebung und Bindungsstärke sind die COOH-Dimere im Vergleich zu den Wasserstoffbrücken im Essigsäure-Ethanol-Komplex stärker wasserstoffverbückt, was an der sehr schwachen Wasserstoffbrücke des CH<sub>2</sub>OH-Donors liegt. In der Tat findet man für das Dimer eine Bindungsenergie von  $E_{(HB)} = 84$  kJ/mol, die die Bindungsenergie des Essigsäure-Ethanol-Komplex ( $E_{(HB)} = 57$  kJ/mol) um  $\Delta E_{(HB)} = 27$  kJ/mol übersteigt.

Die optimierten Strukturen der Polymer-Wirkstoff-Modellsysteme sind in Abbildung 5.4 dargestellt. Zur Vereinfachung des Conazolwirkstoffs wird 1-N-Methyl-1,2,4-Triazol verwendet, die Polymergruppen werden - wie schon in den Modellsystemen für die Polymer-Polymer-Wechselwirkung - zu Essigsäure- und Ethanolmolekülen unter Vernachlässigung eines längeren Polymerrückgrates vereinfacht. Da das N-methylierte 1,2,4-Triazol zwei basische Stickstoffatome besitzt, sind pro Donor-Akzeptor-Komplex zwei Strukturen (Typ 1/Typ 2) denkbar. Während die Ethanolmoleküle nur schwache Wasserstoffbrücken zu den Triazolmolekülen ausbilden, sind die Wasserstoffbrücken zwischen den Essigsäuremolekülen und den Triazolmolekülen



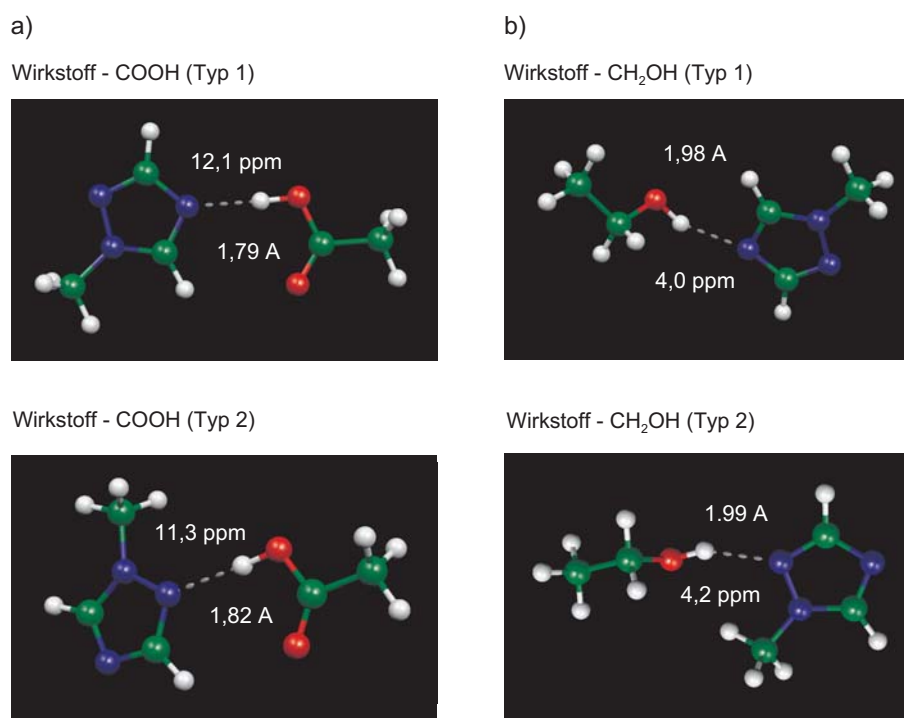
## a) Polymer - Polymer (COOH-Dimer)

b) Polymer - Polymer (COOH-HOCH<sub>2</sub>-)

**Abbildung 5.3:** Ergebnisse der quantenchemischen Berechnung von  $\delta_{CS}$ -Parametern sowie Bindungslängen in strukturoptimiertem CH<sub>3</sub>COOH-Dimer (a) und CH<sub>3</sub>COOH-CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH-Komplex (b).

stark. Dies ist auch an den hohen Werten für die chemische Verschiebung (12,1 ppm, Typ 1; 11,3 ppm, Typ 2) und die im Vergleich zu den Ethanol-Triazol-Komplexen um  $\sim 0,02$  nm kürzeren Wasserstoffbrücken zu erkennen. Die relativ niedrigen chemischen Verschiebungen der Ethanol-Triazol-Komplexe sind mit der geringen Polarisierbarkeit der O-H-Bindung im Vergleich zur COO-H-Bindung erklärbar. Ein Vergleich der Bindungslängen und Bindungsenergien findet sich in Tabelle 5.1.

Wie aus den dort aufgelisteten Werten zu erkennen ist, können die Polymer-Wirkstoffbindungen mit der schwächeren der beiden Polymer-Polymer-Bindungen konkurrieren, wobei hier Strukturen des Typs 1 von größerer Bedeutung sind als die Strukturen vom Typ 2. Zu erklären ist das mit einem negativen sterischen Einfluss der Methylgruppe (oder im realen System: des raumfüllenden Molekülrests) auf die Annäherung der Molekülgruppen. Die robusten COOH-Dimere, die zwischen zwei Acrylsäureeinheiten ausgebildet werden, dominieren das Wasserstoffbrückennetzwerk; die CH<sub>2</sub>OH-Gruppen der HEMA-Comonomere spielen für die Polymer-Polymer-Wechselwirkung eine wichtige, bei der Wirkstoffeinbindung jedoch eine untergeordnete Rolle. Natürlich beruhen diese Abschätzungen auf rein thermodynamischen Überlegungen. Die Simulationen wurden für isolierte Moleküle - entsprechend Molekülen in der Gasphase - durchgeführt, wodurch keine sterische Hinderung bei



**Abbildung 5.4:** Ergebnisse der quantenchemischen Berechnung von  $\delta_{CS}$ -Parametern sowie Bindungslängen in strukturoptimiertem Essigsäure-Triazol-Komplex (a) und Ethanol-Triazol-Komplex (b). Der Conazolwirkstoff wird hierbei zu einem 1N-Methyl-1,2,4-Triazol auf seine Eigenschaften als Protonenakzeptor reduziert.

der Annäherung von Protonendonor und -akzeptor berücksichtigt werden konnte. Dies spielt aber in den realen Systemen, beispielsweise durch Anbindung der Polymergruppen an das Polymerrückgrat oder eingeschränkte Bewegungsmöglichkeiten der Wirkstoffmoleküle, eine große Rolle und kontrolliert die Kinetik der Wasserstoffbrückenbildung und der Gleichgewichtseinstellung.

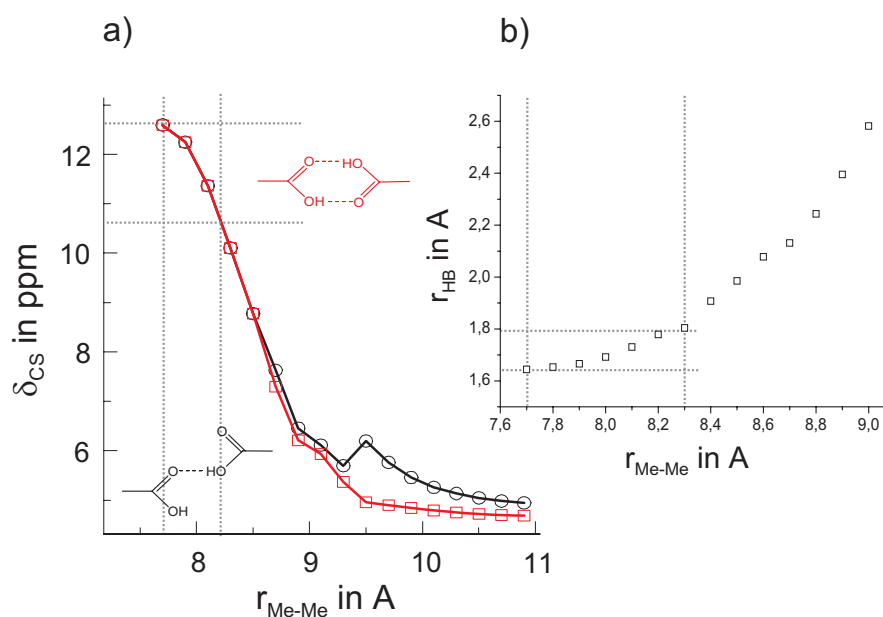
Durch sterische Hinderungen wird in der festen Lösung oftmals die Bildung von idealen Wasserstoffbrücken mit linearer Geometrie und geringer Bindungslänge zwischen Donor und Akzeptor verhindert. Die Moleküle müssen daher auf der Suche nach der energetisch günstigsten Struktur Kompromisse bezüglich Bindungslänge und Bindungsgeometrie eingehen. Auch im System HEMA/AS+Con existieren die Donor-Akzeptor-Komplexe nicht nur in *einer* definierten geometrischen Form. In dem amorphen System existiert eine Vielzahl möglicher Donor-Akzeptor-Abstände. Wie im Folgenden gezeigt werden soll, kann dieser Effekt mithilfe quantenchemischer Rechnungen simuliert werden. Sterische Hinderungen, die eine optimale Annäherung von Donor- und Akzeptormolekül verhindern, werden durch feste Bedingungen für Abstände zwischen bestimmten Atomen in den Startgeometrien dargestellt [Sebastiani 03]. In einem zuvor strukturoptimierten Modellsystem wird der Abstand

Modellsystem	Bindungslänge in Å	Bindungsenergie in kJ/mol
Essigsäure-Dimer	1,64	84
Essigsäure-Ethanol	1,74/1,94	57
Essigsäure-Triazol (Typ 1)	1,79	56
Essigsäure-Triazol (Typ 2)	1,82	42
Ethanol-Triazol (Typ 1)	1,98	34
Ethanol-Triazol (Typ 2)	1,99	34

**Tabelle 5.1:** Wasserstoffbrückenbindungsenergien aus den quantenchemischen Rechnungen, die aus dem Vergleich der Energien von ungebundenen Molekülen und gebundenem Komplex erhalten wurden.

zwischen zwei Atomen um ein kleines Intervall vergrößert und anschließend in einer Strukturoptimierung konstant gehalten. Infolgedessen bildet sich eine - in der Regel leicht verlängerte - Wasserstoffbrücke zwischen Donor und Akzeptor, wobei während der Rechnung die Wechselwirkung maximiert und die Gesamtenergie minimiert wird. Bei der Auswahl der Atome, zwischen denen ein fester Abstand „erzwungen“ wird, werden Atome mit möglichst großem Abstand bevorzugt, um eine Neubildung der Wasserstoffbrücken unter Änderung der Gesamtgeometrie des Moleküls zu ermöglichen.

Sukzessives Vergrößern des intermolekularen Abstands und die Berechnung der jeweiligen chemischen Verschiebung des wasserstoffgebundenen Protons liefern Ergebnisse, wie sie für das Essigsäuredimer in Abbildung 5.5 (a) dargestellt sind. In der hier vorgestellten Rechnung wurde der Abstand zwischen den Protonen der Methylgruppen pro Rechnung um jeweils 0,02 nm erhöht und in der folgenden Strukturoptimierung konstant gehalten. Für größere Abstände zwischen den Molekülen werden keine Dimere, sondern ein einfach wasserstoffverbrückter Komplex sowie eine freie COOH-Gruppe gebildet, deren chemische Verschiebung geringfügig unter der chemischen Verschiebung des (schwächer) wasserstoffverbrückten Protons liegt. Für kürzere Abstände zwischen den Methylgruppen findet man im Bereich zwischen 0,77 nm und 0,87 nm einen starken Abfall der chemischen Verschiebung. Für diesen Bereich ist in Abbildung 5.5 (b) die Abhängigkeit der tatsächlichen Länge der Wasserstoffbrücke  $r_{(HB)}$  vom H-Methyl-H-Methyl-Abstand aufgetragen. Die Länge der Wasserstoffbrücke ändert sich im H-Methyl-H-Methylabstandsbereich von 0,77 nm bis 0,82 nm gerade einmal um 0,02 nm. In diesem Bereich beträgt die Änderung der chemischen Verschiebung 2 ppm. Diese Beobachtung hat Konsequenzen für die NMR-Signale wasserstoffverbrückter Protonen: Da selbst kleine Änderungen der Bindungslänge große Änderungen in der chemischen Verschiebung bewirken und zudem in amorphen Systemen eine Vielzahl möglicher Wasserstoffbrücken mit unterschiedlichen Geometrien erwartet wird, sind die Signale der wasserstoffverbrückten Protonen verbreitert. Anhand der Signalbreite lässt sich im Umkehrschluss auch die



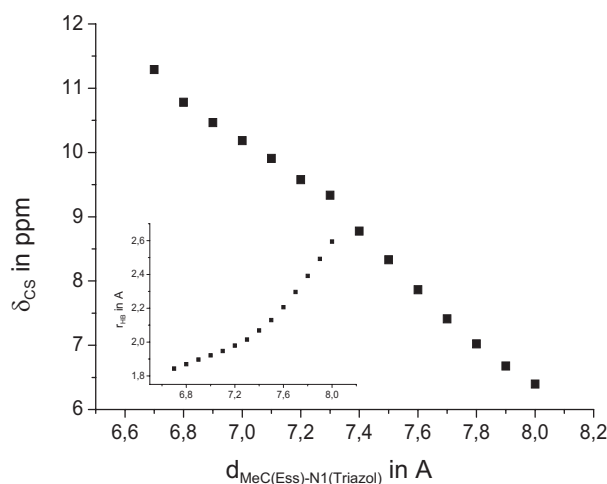
**Abbildung 5.5:** Quantenchemische Berechnungen chemischer Verschiebungen im Acrylsäuredimer mit erzwungenen Abständen zwischen den Protonen der Methylgruppen zeigen die Abhängigkeit der chemischen Verschiebung vom Donor-Akzeptor-Abstand. Ab einem H-Methyl-H-Methyl-Abstand von 0,88 nm verschwindet die Dimerstruktur zugunsten eines einfach wasserstoffverbrückten Komplexes, wodurch zwei unterschiedliche Werte für die chemischen Verschiebungen der Protonen gefunden werden, die zu einem gebundenen und einem freien COOH-Proton gehören (a). Für den Bereich kurzer Wasserstoffbrücken ist die Wasserstoffbrückenlänge gegen den Abstand der Methylprotonen aufgetragen (b).

Spezifität der Bindung bestimmen. Während breite Signale auf eine breite Verteilung der Bindungslängen hindeuten, sind schmalere Resonanzlinien das Resultat von definierten Donor-Akzeptor-Komplexen mit weniger breit verteilten und somit spezifischeren Geometrien. Die chemische Verschiebung im Signalmaximum ist dabei ein Maß für die Stärke der Wasserstoffbrückenbindung. Die Verbreiterung der Resonanzlinien wasserstoffverbrückter Protonen durch chemische Verschiebungseffekte kann, insbesondere in Verbindung mit den ähnlichen chemischen Verschiebungen der einzelnen wasserstoffverbrückten Protonen (vgl. Tabelle 5.2), zu einer Überlagerung der Resonanzlinien führen. Einzig das Signal der COOH-Dimere zwischen zwei Acrylsäuregruppen zeigt eine ausreichende spektrale Separation von den übrigen wasserstoffverbrückten Protonen. Diese Betrachtung basiert bis zu diesem Punkt der Studie *ausschließlich* auf den Ergebnissen der quantenchemischen Rechnungen, wird aber in den folgenden Abschnitten (Kapitel 5.3 ff.) durch experimentelle Daten bekräftigt.

Modellsystem	$\delta_{CS}$ in ppm
Essigsäure-Dimer	13
Essigsäure-Ethanol	10,4/3,6
Essigsäure-Triazol (Typ 1)	12,1
Essigsäure-Triazol (Typ 2)	11,3
Ethanol-Triazol (Typ 1)	4,0
Ethanol-Triazol (Typ 2)	4,2

**Tabelle 5.2:** Chemische Verschiebungen wasserstoffverbückter Protonen der einzelnen Modellsysteme aus den quantenchemischen Rechnungen.

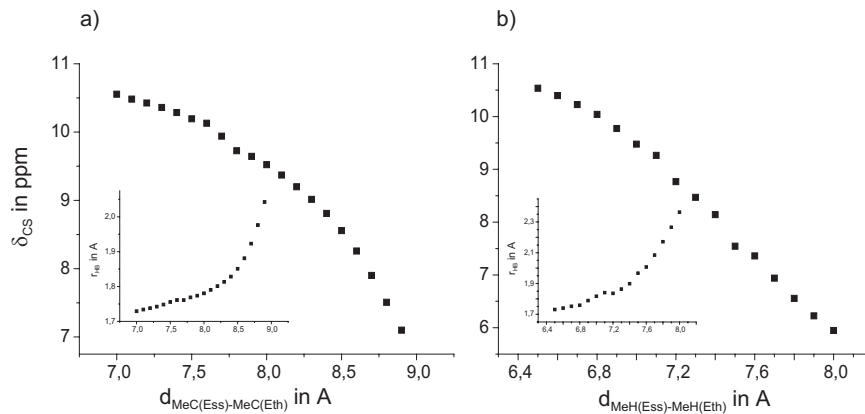
Für die Komplexe Ethanol-Essigsäure und Essigsäure-Triazol (Typ 1) ergeben sich ähnliche Abhängigkeiten der chemischen Verschiebung des wasserstoffverbückten Protons vom Donor-Akzeptor-Abstand wie für das Essigsäuredimer. Die Ergebnisse der Rechnungen sind in Abbildung 5.6 dargestellt. Im Essigsäure-Triazol-Komplex wurde der Abstand zwischen dem 1N-Atom des 1,2,4-Triazols und dem Methylkohlenstoff der Essigsäure inkrementell vergrößert und während der Strukturoptimierung festgehalten. Im Essigsäure-Ethanol-Komplex wurden Rechnungen



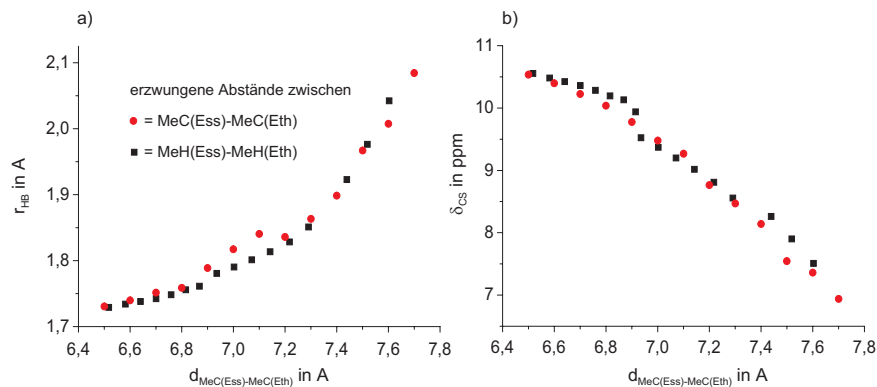
**Abbildung 5.6:** Quantenchemische Berechnungen chemischer Verschiebungen im Essigsäure-Triazol-Komplex mit festen Abständen zwischen 1N-Atom des 1,2,4-Triazols und dem Methylkohlenstoff der Essigsäure. Auch hier findet man für größere Donor-Akzeptor-Abstände geringere chemische Verschiebungen zugunsten einer länger werdenden Wasserstoffbrücke (kleiner Graph).

für zwei festgehaltene Abstände zwischen unterschiedlichen Atomen durchgeführt. Zum einen wurde - analog zu den Berechnungen des Essigsäure-Dimers - der H-Methyl-H-Methyl-Abstand (Abbildung 5.7 (b)), zum anderen der Abstand zwischen den Kohlenstoffatomen der Methylgruppen festgehalten (Abbildung 5.7 (a)). Anhand dieses Experiments konnte die Unabhängigkeit des Ergebnisses von verschiedenen Startgeometrien überprüft werden. Hierzu wurden aus den Rechnungen für

festen H-Methyl-H-Methyl-Abständen die Abstände zwischen den Kohlenstoffatomen der Methylgruppen bestimmt. In Abbildung 5.8 sind die chemischen Verschiebungen und Wasserstoffbrückenbindungs-längen beider Rechnungen gegen die C-Methyl-C-Methyl-Abstände aufgetragen. Die guten Übereinstimmungen der Parameter zeigt die Stabilität der Methode gegenüber verschiedener Startgeometrien und rechtfertigt die Wahl des Abstandsinkrements von 0,01 nm.



**Abbildung 5.7:** Quantenchemische Berechnungen chemischer Verschiebungen im Essigsäure-Ethanol-Komplex mit festen Abständen zwischen dem Methylprotonen von Ethanol und Essigsäure (a) bzw. den Methylkohlenstoffatomen (b). Die Abhängigkeit chemischer Verschiebungen und Wasserstoffbrückenbindungs-längen (kleine Graphen) von den Donor-Akzeptor-Abständen entspricht den im Essigsäure-Dimer (Abbildung 5.5) und dem Essigsäure-Triazol-Komplex (Abbildung 5.6) gefundenen Effekten.



**Abbildung 5.8:** Überprüfung der Unabhängigkeit der Ergebnisse quantenchemischer Rechnungen mit erzwungenen Abständen von der Wahl der Startgeometrien: Abhängigkeit der Wasserstoffbrückenbindungs-länge (a) und der chemischen Verschiebung (b) vom C-Methyl-C-Methyl-Abstand für unterschiedliche Startgeometrien. Die Parameter liegen für unterschiedliche Startgeometrien in guter Übereinstimmung.

## 5.3 Chemischen Gleichgewichte

### 5.3.1 Theoretische Grundlagen

Wie bereits erwähnt, sind für die Beschreibung von Wasserstoffbrücken *dynamische, chemische Gleichgewichte* zwischen gebundenen und ungebundenen Protonen wichtige Größen, da durch sie strukturelle Beziehungen zwischen Donor- und Akzeptormolekülen aus dem Blickwinkel dynamischer Prozesse beleuchtet werden können, was wiederum ein tieferes Verständnis der Bindungsverhältnisse erlaubt. In der festen Lösung HEMA/AS+Con mit zahlreichen möglichen Wasserstoffbrücken existiert eine Vielzahl chemischer Gleichgewichte, die sich wechselseitig beeinflussen. Den Ergebnissen der quantenchemischen Rechnungen zufolge stehen die Bildungsprozesse von Polymer-Polymer-Wasserstoffbrücken und Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken in *thermodynamischer Konkurrenz*. Daher ist eine Untersuchung der Zusammenhänge zwischen den Konkurrenzprozessen und der Dynamik der Austauschprozesse zwischen ungebundenen und gebundenen Donor- und Akzeptorgruppen von Interesse. Betrachtet man die Bildung



und die Dissoziation

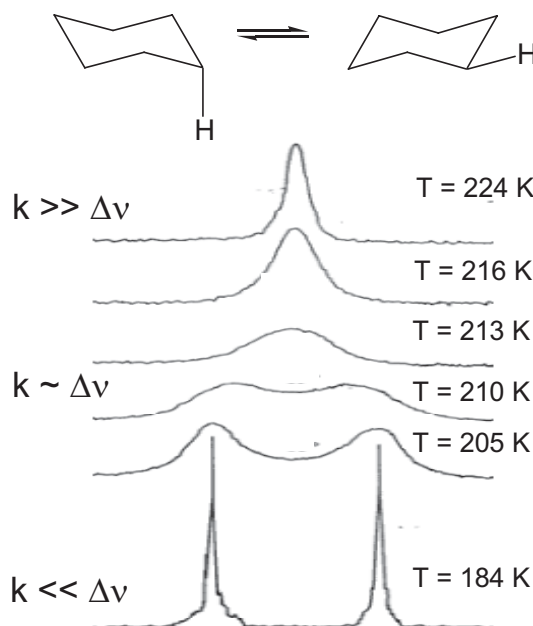


eines Donor-Akzeptor-Komplexes, ergibt sich die Gleichgewichtskonstante aus den Ratenkonstanten  $k_b$  und  $k_d$  zu

$$K = \frac{[D - H][A]}{[D - H - A]} = \frac{k_b}{k_d}. \quad (5.5)$$

Die Lage des chemischen Gleichgewichts bestimmt, ob die Mehrzahl der Protonen in gebundenem oder ungebundenem Zustand vorliegen. Die Gleichgewichtskonstante  $K$  ist, wie auch die Wasserstoffbrückenbildung und -dissoziation, temperaturabhängig und beschreibt die Thermodynamik des Prozesses. Durch Änderung der Temperatur kann die Gleichgewichtslage verschoben werden, wodurch es zu veränderten Konzentrationsverhältnissen zwischen freien und gebundenen Protonen kommt. Die Ratenkonstanten  $k_{b,d}$ , die die Bildung und die Dissoziation der Donor-Akzeptor-Komplexe charakterisieren, beschreiben die Kinetik des Prozesses. Der Effekt eines wechselseitigen Austauschprozesses zwischen zwei Spezies auf ein NMR-Spektrum ist in der Literatur detailliert beschrieben (z.B. in Kapitel 5a von Referenz [Harris 83]). Er hängt vom Verhältnis der Ratenkonstanten  $k_d$  und  $k_b$  und dem Unterschied der chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta = \nu_2 - \nu_1$  der Resonanzen gebundener und unge-

bundener Protonen ab. Zur Analyse chemischer Austauschprozesse müssen gebundene und ungebundene Protonen unterschiedliche chemische Verschiebungen besitzen. Für das Verhältnis von Resonanzfrequenzdifferenz  $\Delta\nu$  und Ratenkonstanten  $k$  werden - analog zur Beschreibung ratenkonstantenabhängiger Linienbreiten in  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren (vgl. Kapitel 3.3) - drei Grenzfälle unterschieden: Im langsamen Grenzfall ( $k \ll \Delta\nu$ ) befinden sich die Resonanzlinien von gebundenem und ungebundenem Proton an zwei verschiedenen Positionen  $\nu_2$  und  $\nu_1$ , während im schnellen Grenzfall ( $k \gg \Delta\nu$ ) eine einzige Resonanzlinie auftritt, deren Frequenz  $\nu_3$  einem Durchschnitt der Einzelfrequenzen, gewichtet mit deren relativer Population  $p$ ,  $\nu_3 = \frac{p_1\nu_1 + p_2\nu_2}{2}$  entspricht. Für Übergangsraten im Frequenzbereich der NMR-Frequenzen  $\nu_2$  und  $\nu_1$  geschieht folgendes: Eine Erhöhung der Temperatur verbreitert die Einzelresonanzen, die im langsamen Grenzfall auftreten, und verschiebt deren Frequenzen in Richtung der gewichteten mittleren Frequenz. Wenn beide sich im Austausch befindenden Spezies in gleicher Population vorliegen, tritt das Signal als einzelne, stark verbreiterte Resonanzlinien auf. In diesem Fall spricht man von *Koaleszenz* beider Resonanzlinien.



**Abbildung 5.9:** Temperaturabhängige Flüssig- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Cyclohexan- $\text{d}_{11}$ . Anhand der Spektren ist der Einfluss der Ratenkonstante, die die Geschwindigkeit der Konformationsumwandlung beschreibt, auf die Resonanzfrequenzen deutlich zu erkennen (nach Referenz [Kegley 86]).

In Abbildung 5.9 sind temperaturabhängige Flüssig- $^1\text{H}$ -NMR-Spektren von Cyclohexan- $\text{d}_{11}$  dargestellt, um den beschriebenen Effekt der Molekulardynamik auf die Gestalt von NMR-Spektren anhand eines Beispiels zu demonstrieren. Der im Fall



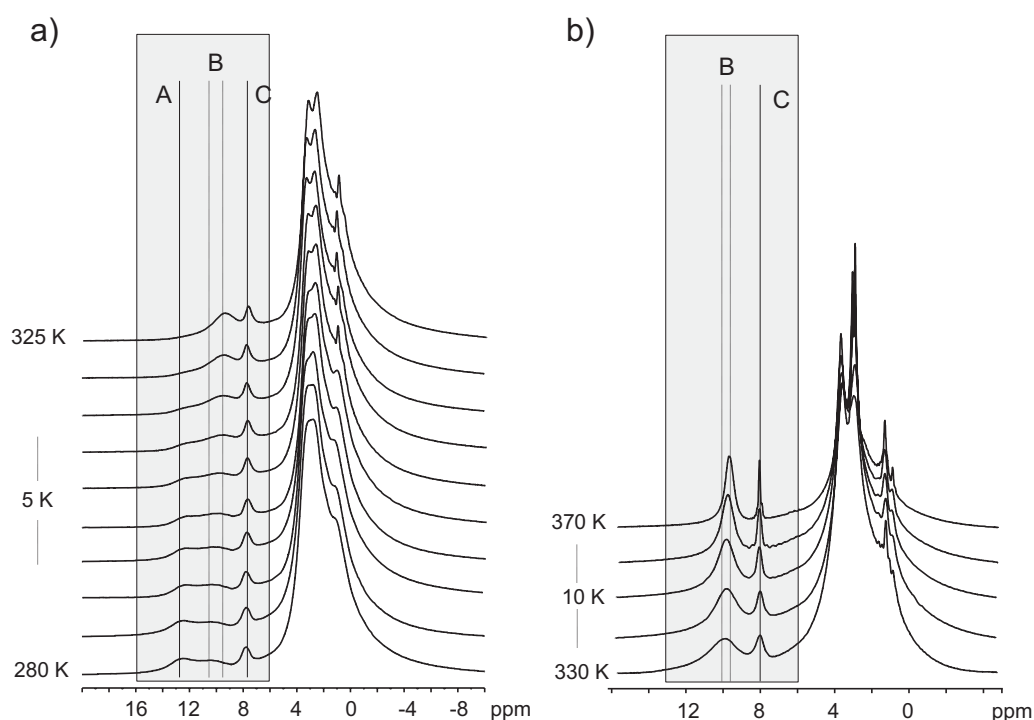
von Cyclohexan interessierende dynamische Effekt ist keine Komplexbildung, sondern ein wechselseitiger Austausch zwischen zwei Konformationen, die das Proton von einer äquatorialen in eine axiale Position überführen. Bei tiefen Temperaturen ist dieser Effekt langsam, so dass die Protonen in äquatorialer und axialer Position verschiedene chemische Verschiebungen besitzen, die für immer höhere Temperaturen zu einer gemittelten Frequenz zusammen laufen [Kegley 86].

Wasserstoffbrückenbindungsenergien sind natürlich nur in Systemen quantifizierbar, in denen die Änderung der chemischen Verschiebung durch dynamische Effekte beobachtbar ist. In amorphen Festkörpern ist die Auflösung der Protonenresonanzen - selbst unter schnellem MAS - durch den Einfluss homonuklearer dipolarer Kopplungen und chemischer Verschiebungverbreiterungen so gering, dass Frequenzänderungen lediglich qualifiziert, nicht aber quantifiziert werden können. In Ausnahmefällen können durch geschickte Verknüpfung der chemischen Verschiebungsänderung mit den Populationen freier und gebundener Protonen aus temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Messungen Bindungsenergien extrahiert werden. Eine solche Analyse ist in Referenz [Brown 00] beschrieben.

### 5.3.2 NMR-spektroskopischer Nachweis in amorphen Systemen

In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse temperaturabhängiger  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente am Copolymer HEMA/AS und der festen Lösung HEMA/AS+Con vorgestellt und hinsichtlich chemischer Gleichgewichte und o.g. Austauschprozesse zwischen gebundenen und ungebundenen Protonen untersucht. Der für eine solche Untersuchung benötigte Frequenzunterschied zwischen wasserstoffgebundenen und -ungebundenen Spezies ist sowohl im Copolymer wie auch in der festen Lösung gegeben. Wie aus den quantenchemischen Rechnungen hervorgeht (Kapitel 5.2), sind die chemischen Verschiebungen der wasserstoffverbrückten Protonen von der Länge der Wasserstoffbrücke abhängig und für stark gebundene Protonen höher als für schwach gebundene oder ungebundene Protonen. Dies konnte für verschiedene Donor-Akzeptor-Komplexe gezeigt werden. Am Beispiel des Essigsäuredimers (Abbildung 5.5) konnte weiterhin gezeigt werden, dass die chemischen Verschiebungen für immer größere Donor-Akzeptor-Abstände gegen einen minimalen Grenzwert laufen. Falls die Wasserstoffbrücke bricht, was für ungefähre Wasserstoffbrückenbindungslängen  $r_{\text{HB}} > 0,25$  nm der Fall ist [Brunner 98], wird der Grenzwert erreicht und die chemische Verschiebung des Protons minimal.

Zur Untersuchung der Polymer-Polymer-Wechselwirkung sollen zuerst die Messergebnisse temperaturabhängiger  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente des Copolymers HEMA/AS *ohne* Wirkstoffzusatz diskutiert werden (Abbildung 5.10). Wie deutlich zu erkennen ist, bleiben alle Resonanzlinien, die von schwachen Wasserstoffbrücken der

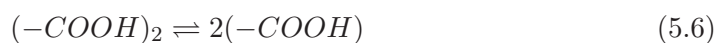


**Abbildung 5.10:** Temperaturabhängige Spektren des Copolymeren HEMA/AS mit den Signalen von gebundenen (A), dynamischen (B) und freien (C) COOH-Protonen für tiefe (a) und höhere Temperaturen (b).

sauren HEMA-CH<sub>2</sub>OH-Protonen stammen könnten, unter dem breiten Signal der Protonen des Polymerrückgrats (0 - 4 ppm) verborgen. Im Bereich zwischen 8 - 13 ppm finden sich hingegen drei gut aufgelöste Resonanzlinien. Für tiefe Temperaturen ( $T = 280$  K) liegen diese bei 12,8 (Signal A), 10,5 (Signal B) bzw. 7,9 ppm (Signal C). Ein Vergleich des Spektrums des Copolymeren mit einem Spektrum von Poly(acrylsäure) (AS, Abbildung 5.11) unterstützt die Zuordnung der Signale in diesem Bereich: Im Spektrum der AS findet sich - mit anderen relativen Intensitäten - im Bereich zwischen 8 - 13 ppm im Vergleich zum Spektrum von HEMA/AS eine vergleichbare spektrale Signatur. Dies ist insbesondere für Signal B interessant, welches aufgrund der Resultate quantenchemischer Rechnungen aus dem vorigen Abschnitt einem wasserstoffverbrückten Proton zwischen COOH-Donor und CH<sub>2</sub>OH-Akzeptor des Polymerrückgrats zugeordnet werden könnte. Da dieses Signal im Spektrum der AS in Abwesenheit jeglicher HEMA-Gruppen auftritt, müssen Teile des Signals B im Spektrum des Copolymeren anderen Ursprung sein. Während Signal A aufgrund der Resultate der Rechnungen (und vergleichbarer Werte chemischer Verschiebungen von COOH-Dimeren im Festkörper aus der Literatur [Brown 00]) eindeutig der Polymer-Polymer-Wechselwirkung zwischen zwei Acrylsäuregruppen zugeordnet werden kann, ist das Auftreten von Signal C nicht anhand der Modellrechnungen zu

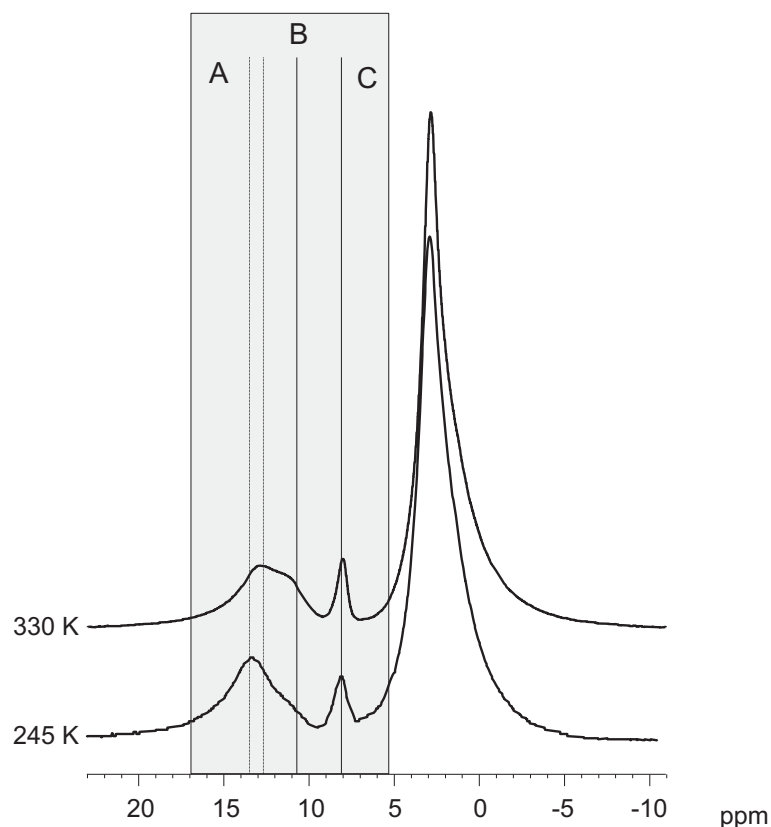
erklären. Mit steigender Temperatur wird Signal A schwächer, während Signal B an Intensität gewinnt und zu niedrigeren Frequenzen wandert. Signal C ändert seine chemische Verschiebung kaum und gewinnt erst bei hohen Temperaturen (Abbildung 5.10 (b)) deutlich an Intensität. Eine ähnliche temperaturabhängige Änderung des Signals im Bereich zwischen 8 - 13 ppm wird in den Spektren von AS beobachtet. Überträgt man die oben angeführten Überlegungen zu den Zusammenhängen zwischen Ratenkonstanten und Resonanzfrequenzen auf die Signale A, B und C der Spektren von AS und HEMA/AS, lässt sich das Auftreten der Signale B und C mithilfe der Existenz chemischer Gleichgewichte erklären.

Mit höheren Temperaturen wird dieses Gleichgewicht zwischen freien und gebundenen COOH-Gruppen



zur rechten Seite verschoben. Das Verschwinden von Signal A mit steigender Temperatur ist somit aus thermodynamischer Sicht erklärbar. Für Signal C ist eine Zuordnung zu den Protonen ungebundener COOH-Gruppen sinnvoll, da auf diese Weise der Signalzuwachs und die Frequenzänderung von Signal B als eine Konsequenz der Gleichgewichtsverschiebung gedeutet werden können. Zu Signal B tragen nämlich alle die Protonen bei, zwischen denen der Austauschprozess von freien und gebundenen Spezies mit einer Ratenkonstante abläuft, die viel größer ist als die Resonanzfrequenz der einzelnen Spezies. Die Resonanzfrequenz von Signal B ergibt sich gemäß  $\nu_3 = \frac{p_1\nu_1 + p_2\nu_2}{2}$  für den schnellen Grenzfall. Da die Population der freien COOH-Gruppen - entsprechend der Änderung der Gleichgewichtslage - mit steigender Temperatur zunimmt, erklärt sich auch die temperaturabhängige Verschiebung von Signal B zu niedrigeren Frequenzen.

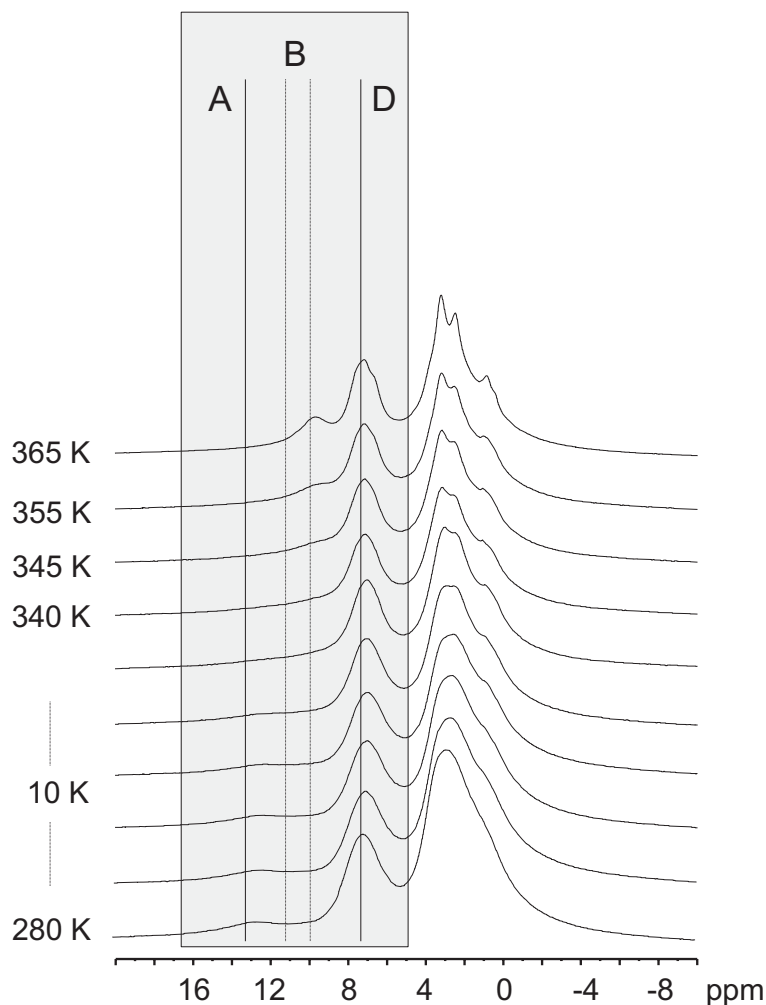
Bei tiefen Temperaturen liegen alle drei Signale nebeneinander vor. Hier existieren bereits chemische Gleichgewichte im schnellen Grenzfall, während sich andere Protonen auf einer Zeitskala weit unterhalb ihrer Resonanzfrequenzen bewegen. Diese befinden sich also im langsamen Grenzfall, was zu zwei getrennten Signalen (A und C) führt. In der AS wird diese *dynamische Heterogenität* ebenfalls beobachtet. Da Signal C (im Gegensatz zu Signal A) nicht verschwindet, muss gefolgert werden, dass bei höheren Temperaturen einige polymergebundene COOH-Gruppen so beweglich sind, dass sie an dem in Gleichung 5.6 dargestellten chemischen Gleichgewicht nicht mehr beteiligt sind. Ein weiteres Indiz für die Existenz ungebundener und beweglicher COOH-Gruppen mit großer Mobilität bei hohen Temperaturen ist die drastische Abnahme der Linienbreiten von Signal C, die im Bereich hoher Temperaturen beobachtet wird (Abbildung 5.10 (b)). Die Erhöhung der Polymermobilität kann anhand der temperaturabhängigen Linienverschmälerung der aliphatischen Re-



**Abbildung 5.11:** Temperaturabhängige Spektren reiner Poly(acrylsäure) mit den Signalen von gebundenen (A), dynamischen (B) und freien (C) COOH-Protonen für Temperaturen von 245 K und 330 K.

sonanzlinien des Polymerrückgrats nachgewiesen werden. Die im Vergleich zu den Ergebnissen der quantenchemischen Rechnungen hohe chemische Verschiebung der freien COOH-Protonen (7,9 ppm im realen System gegenüber 5 ppm in der Rechnung (vgl. Abbildung 5.5) ist durch Einflüsse der polaren - und somit entschirmenden - Umgebung im Polymer zu erklären. Der Einfluss der HEMA-Einheiten auf das Wasserstoffbrückennetzwerk in HEMA/AS kann durch einen Vergleich der Einpuls-Spektren von HEMA/AS und AS nicht eindeutig geklärt werden. Zwar können im Spektrum des Polymers entsprechend den quantenchemischen Rechnungen auch Protonen aus einer COOH-CH<sub>2</sub>OH-Wasserstoffbrücke zu Signal B beitragen. Da das B-Signal aber auch im Spektrum der AS auftritt, ist eine eindeutiger Nachweis dieser wasserstoffverbrückten Spezies anhand der hier präsentierten Daten nicht möglich. Ein Nachweis des Einflusses der HEMA-Einheiten auf das Wasserstoffbrückennetzwerk wird aber in den nächsten Abschnitten nachgewiesen und diskutiert (Kapitel 5.5.2).

Temperaturabhängige <sup>1</sup>H-MAS-NMR-Spektren der festen Lösung HEMA/AS+Con sind in Abbildung 5.12 dargestellt. Im Bereich der wasserstoffverbrückten Protonen



**Abbildung 5.12:** Temperaturabhängige Spektren der festen Lösung HEMA/AS+Conazolwirkstoff mit den Signalen von gebundenen (A), dynamischen (B) COOH-Protonen und aromatischen Wirkstoffprotonen (D).

sind aus den temperaturabhängigen Messungen zwei Signale bei 13,0 ppm (A) und ~10 ppm (B) zu erkennen, die sich in temperaturabhängiger Intensitäts- und Frequenzänderung auf den ersten Blick wie die Signale A und B aus dem Copolymer HEMA/AS verhalten. Signal C der freien COOH-Gruppen wird in der festen Lösung von den Signalen der aromatischen Wirkstoffprotonen (D) überlagert. Bei der festen Lösung handelt es sich demnach ebenfalls um ein dynamisch heterogenes System mit parallel existierenden langsamen und schnellen Austauschprozessen. Bei genauerem Vergleich der Spektren von Copolymer und fester Lösung fällt auf, dass sich die Temperaturen, bei denen Signal A verschwindet, unterscheiden. In der festen Lösung liegt dieser Punkt bei  $T = 340$  K, im Copolymer hingegen um  $\Delta T = 20$  K niedriger, bei  $T = 320$  K. Diese Veränderung der Gleichgewichtslage kann zwei Ursachen haben:

Zum einen kann durch die Einbindung der Wirkstoffmoleküle die Beweglichkeit der Polymerketten eingeschränkt werden, wodurch zum Aufbrechen der COOH-Dimere größere Energiebeträge notwendig werden. Zum anderen können Protonen aus einer zusätzlichen Wasserstoffbrücke zum Signal beitragen, falls das dort gebundene Proton eine den COOH-Dimer-Protonen ähnliche chemische Verschiebung besitzt. Zur Erklärung der Unterschiede beider Spektren muss diese zusätzliche Wasserstoffbrücke eine andere Bindungsenergie besitzen und in ein verändertes chemisches Gleichgewicht eingebunden sein. Den Ergebnissen der quantenchemischen Rechnung zufolge ist ein Beitrag von Protonen aus den intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken (Typ 1) zum Signal am wahrscheinlichsten (Tabelle 5.1). Eine Linienbreitenanalyse der beiden Tieftemperaturspektren von Copolymer und fester Lösung ( $T = 280$  K) ergibt für das Signal A in der festen Lösung 2,13 ppm, für das Signal A im Copolymer 1,47 ppm. Die Linienbreiten wurden mithilfe einer Dekonvolutionsanalyse durch die DM-FIT-Software [Massiot 02] ermittelt. Die Signalverbreiterung von Signal A in der festen Lösung kann ein Hinweis auf eine solche intermolekulare Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke sein. Die tatsächliche Existenz der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung über Wasserstoffbrücken wird in Abschnitt 5.5.1 nachgewiesen.

Wie gezeigt werden konnte, können einfache temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente Informationen über das Wasserstoffbrückennetzwerk im System HE-MA/AS+Con liefern. Hierbei kann die Signalzuordnung durch Ergebnisse der quantenchemischen Rechnungen aus dem vorigen Kapitel unterstützt werden. Durch Änderung von Signalintensitäten und Frequenzen im spektralen Bereich der wasserstoffverbrückten Protonen sind chemische Gleichgewichte identifizierbar. Sowohl im Copolymer als auch in der festen Lösung existiert ein heterogenes dynamisches System, in dem die chemischen Austauschprozesse mit unterschiedlichen Ratenkonstanten ablaufen und dabei den kompletten Frequenzbereich zwischen langsamem und schnellem Grenzfall abdecken. Im Polymer kann ein Gleichgewicht entsprechend Gleichung 5.6 nachgewiesen werden. In der festen Lösung gibt es Hinweise auf eine zusätzliche Wasserstoffbrücke, die sich durch Gleichung 5.7 beschreiben lässt und eine Konkurrenz zur Dimerbildung zwischen zwei Acrylsäuregruppen darstellt.



Das Auftreten chemischer Gleichgewichte mit heterogener Verteilung lokaler Dynamiken deutet auf eine Verteilung der Wasserstoffbrückenbindungslängen in Donor-Akzeptor-Komplexe hin. In einem amorphen acrylsäurehaltigen (Co)Polymer existieren, bedingt durch eine große Anzahl möglicher Polymerkonformationen, eine Vielzahl von Abständen zwischen den COOH-Gruppen. Daraus resultieren stärker-

Probe	Glastemperatur	Temperaturbereich der NMR-Experimente
AS	373K	245K - 330 K
HEMA/AS	330K	280K - 370 K
HEMA/AS+Con	322K	280K - 365K

**Tabelle 5.3:** Glastemperaturen der verwendeten Proben aus DSC-Messungen und Temperaturbereich der NMR-Experimente.

re und schwächere Wasserstoffbrücken mit kurzen bzw. langen Proton-Akzeptorabständen. Besonders kurze Distanzen zwischen den COOH-Gruppen erlauben die Bildung stark gebundener Dimere, für weiter voneinander entfernte Acrylsäuregruppen werden schwächer gebundene Dimere oder einfach verbrückte Komplexe gebildet. Zusätzlich finden in den acrylsäurehaltigen Polymeren nicht alle COOH-Gruppen Bindungspartner zur Dimerbildung, wodurch freie COOH-Gruppen zurück bleiben. Bei tiefen Temperaturen ist die Aktivierungsenergie für den Bruch einer Wasserstoffbrücke in Komplexen mit hoher Bindungsenergie zu niedrig. Die Austauschprozesse zwischen stark gebundenen Komplexen und freien COOH-Gruppen verlaufen daher sehr langsam, wodurch in den NMR-Spektren die Signale freier und gebundener COOH-Protonen separiert auftreten (Signale A und C). Die Wasserstoffbrücken in schwächer gebundenen Komplexen brechen vergleichsweise leichter auf, so dass für diese COOH-Gruppen bereits bei tiefen Temperaturen ein schneller Austausch beobachtet wird, der sich in der Resonanzfrequenz von Signal B niederschlägt. Höhere Temperaturen erlauben schließlich auch den stark gebundenen Dimeren eine schneller Dissoziation und Re-Assoziation, was in den Spektren von AS, HEMA/AS und HEMA/AS+Con das Verschwinden von Signal A und die simultane Intensitätssteigerung von Signal B erklärt.

Die in diesem Abschnitt beschriebenen dynamischen Gleichgewichte sind nicht unabhängig von der Polymerdynamik. Acrylsäuregruppen an einem mobilen Polymerrückgrat sind eher zu schnellen Austauschprozessen befähigt, als Acrylsäuregruppen, die an ein starres Polymerrückgrat gebunden sind und lediglich durch thermisch aktivierte  $\beta$ -Prozesse beweglich bleiben (vgl. hierzu Kapitel 4.5). Ein Maß für die Mobilität der Polymerketten ist die Glastemperatur  $T_g$ , die aus DSC-Messungen erhalten werden kann. Unterhalb von  $T_g$  ist das Polymerrückgrat starr, oberhalb sind Bewegungen der Kettensegmente möglich, deren Einfluss auf die Verschiebung der chemischen Gleichgewichte zu freien, ungebundenen COOH-Gruppen offensichtlich ist. Ein Vergleich der temperaturabhängigen NMR-Experimente zur Qualifizierung der chemischen Gleichgewichte ist daher nur für Messungen unterhalb der Glastemperatur sinnvoll. Um sicherzustellen, dass die vorgestellten NMR-Ergebnisse in Temperaturbereichen unterhalb der Glastemperatur durchgeführt wurden, wurden DSC-Messungen durchgeführt. Die Glastemperaturen der drei untersuchten Proben

sind in Tabelle 5.3 aufgelistet. Die Spektren von AS wurden deutlich unterhalb der Glas temperatur von AS aufgenommen. Die Spektren von HEMA/AS und HEMA/AS+Con wurden für tiefere Temperaturen unterhalb von  $T_g$ , im Bereich höherer Temperaturen in der Nähe der Glas temperatur der Systeme vermessen. Die deutliche Linienverschmälerung der Resonanzlinien der aliphatischen Protonen in den Spektren von HEMA/AS aus Abbildung 5.10 (b) zeigt hingegen, dass oberhalb der Glas temperatur des Polymers gemessen wurde, was die Ergebnisse der DSC-Messungen bestätigen.

## 5.4 $^2\text{H}$ -MAS-NMR zur Analyse lokaler Dynamik

Wie in Kapitel 5.3 gezeigt wurde, sind  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren geeignet, um *qualitative* Informationen über die Existenz chemischer Gleichgewichte zu erhalten. Durch vergleichende temperaturabhängige Messungen an unterschiedlichen Modellsystemen können anhand unterschiedlicher relativer Veränderungen von Signalintensitäten und chemischen Verschiebungen der Resonanzlinien wasserstoffgebundener Protonen, Rückschlüsse über die Lage der chemischen Gleichgewichte und somit auch über die Stabilität der Wasserstoffbrücken gezogen werden. Absolute quantitative Aussagen über die Bindungsenergie der Wasserstoffbrücken können hingegen mithilfe von  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren nicht getroffen werden.

An dieser Stelle soll die in Kapitel 3 vorgestellte Methode der rotorsynchronisierten  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektroskopie verwendet werden, mit deren Hilfe eine absolute Bestimmung von Aktivierungsenergien dynamischer Prozesse möglich ist. Das dynamische chemische Gleichgewicht wird als Austauschprozess verstanden, bei dem das wasserstoffverbrückte Deuteron zwischen gebundenem und ungebundenem Zustand hin- und herwechselt und dabei in Abhängigkeit von seinem Bindungszustand seine Resonanzfrequenz ändert. Wie in Kapitel 3.5 gezeigt wurde, genügt eine bloße Analyse der Linienbreite der rotorsynchronisiert aufgenommenen temperaturabhängigen Spektren, um die Energie für den Übergang vom gebundenen in den ungebundenen Zustand zu ermitteln. Die Analyse ist von der Geometrie des dynamischen Prozesses und von den Ratenkonstanten, die die Kinetik des Austauschprozesses beschreiben, weitgehend unabhängig. Durch die chemische Verschiebungsauflösung in **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren können ortsselektiv mehrere  $^2\text{H}$ -Spezies beobachtet werden, was bei der Analyse eines Wasserstoffbrückennetzwerks mit unterschiedlichen Wasserstoffbrückenbindungstypen (vgl. Kapitel 5.2) von großem Vorteil ist.

In diesem Kapitel werden zunächst **rs**- $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von positionsselektiv deuteriertem Copolymer HEMA/AS (Kapitel 5.4.1) vorgestellt und diskutiert. Nach positionsselektivem Austausch der aciden Protonen gegen Deutero-



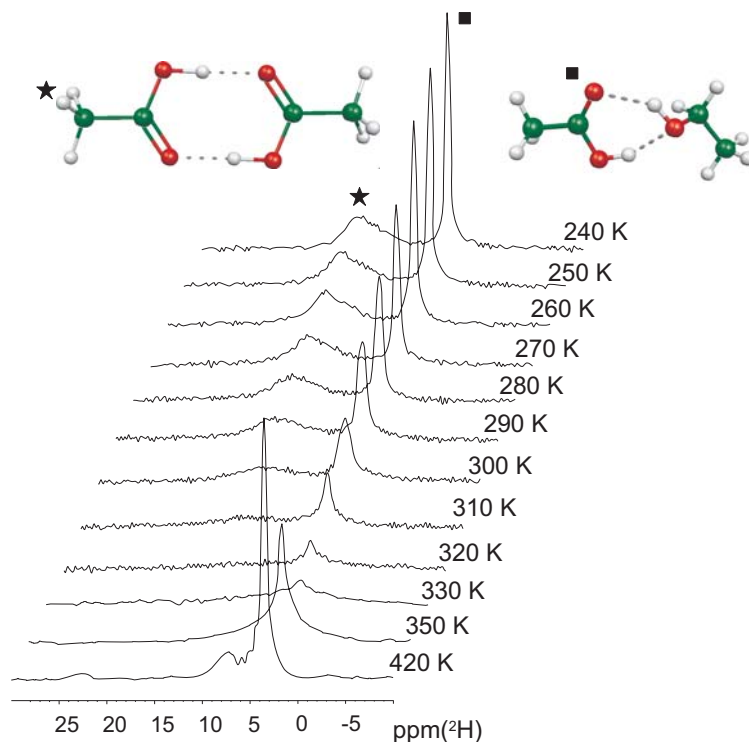
nen, können in dem Copolymer zwei verschiedene wasserstoffverbrückte Deuteronen nachgewiesen werden, für die sich verschiedene Bindungsenergien ergeben. Dies ermöglicht eine präzise Beschreibung der Bindungsverhältnisse im Polymer-Polymer-Bindungsnetzwerk. Die in Kapitel 5.4.1 präsentierten Spektren werden in Kapitel 5.4.2 mit Spektren der positionselektiv deuterierten festen Lösung HEMA/AS+Con verglichen. Dadurch wird die Konkurrenz der COOH-Gruppen um die Bildung von Polymer-Wirkstoff- oder Polymer-Polymer-Wasserstoffbrücken deutlich sichtbar.

#### 5.4.1 HEMA/AS-d<sub>2</sub>

Die Herstellung von deuteriertem HEMA/AS ist im Anhang B.1.3 beschrieben. Wie aus dem rotorsynchronisierten <sup>2</sup>H-MAS-NMR Spektrum für  $T = 240$  K in Abbildung 5.13 zu erkennen ist, werden sowohl die aciden Protonen der COOH-Gruppen als auch die CH<sub>2</sub>OH-Protonen der HEMA-Gruppen gegen Deuteronen ausgetauscht. Zu erkennen ist dies an zwei Resonanzlinien bei  $\delta_{CS} = 12,5$  ppm und  $\delta_{CS} = 3,5$  ppm. Bemerkenswert ist hierbei, dass durch den selektiven Austausch der Protonen gegen Deuteronen mithilfe der <sup>2</sup>H-Spektren eine Untersuchung der CH<sub>2</sub>OD-Resonanz, die in den Protonenspektren unter den breiten Signalen von OCH<sub>2</sub>-Protonen verborgen ist, ermöglicht wird. Die Zuordnung der beiden <sup>2</sup>H-Signale erfolgt unter Zuhilfenahme der Ergebnisse der quantenchemischen Rechnung (Kapitel 5.2) und aufgrund der Ähnlichkeit von <sup>1</sup>H- und <sup>2</sup>H-chemischen Verschiebungen mithilfe der Spektren aus Kapitel 5.3.

Die Aufnahme rotorsynchronisierter Spektren und die Temperierung der Proben unter MAS ist im Anhang B.2.4 bzw. B.3 beschrieben. Die in diesem Kapitel vorgestellten Spektren wurden bei einer Rotationsfrequenz von  $\nu_R = 30$  kHz aufgenommen, um eine große spektrale Weite bei möglichst geringer Restlinienbreite zu erhalten. Da die Deuteronenkonzentration in den Proben (im Vergleich zu den in Kapitel 3.5 vorgestellten perdeuterierten Verbindungen) gering war, musste eine hohe Anzahl von Scans (1024...4096) verwendet werden, die die Experimentierdauern bei Wiederholzeiten von 5 Sekunden auf 1,5...6 Stunden anwachsen lässt. Bei jedem Experiment wird auf eine präzise Einstellung des magischen Winkels geachtet, der vor Experimentbeginn justiert und nach Experimentbeginn überprüft wird. Hierbei stellt man fest, dass im Bereich tieferer Temperaturen die präzise Einstellung besonders wichtig ist, da bereits kleine Fehler großen Einfluss auf die in diesem Temperaturbereich angetroffenen geringen Linienbreiten haben und das Ergebnis verfälschen können. Ein zusätzliches Problem stellen unvorhersehbare Änderungen des magischen Winkels *während* des laufenden Experiments dar, die vor allem im Bereich höherer Temperaturen häufig auftreten und das aufgenommene Spektrum hinsichtlich einer Bestimmung von Aktivierungsenergien wertlos machen (vgl. An-

hang B.2.4).

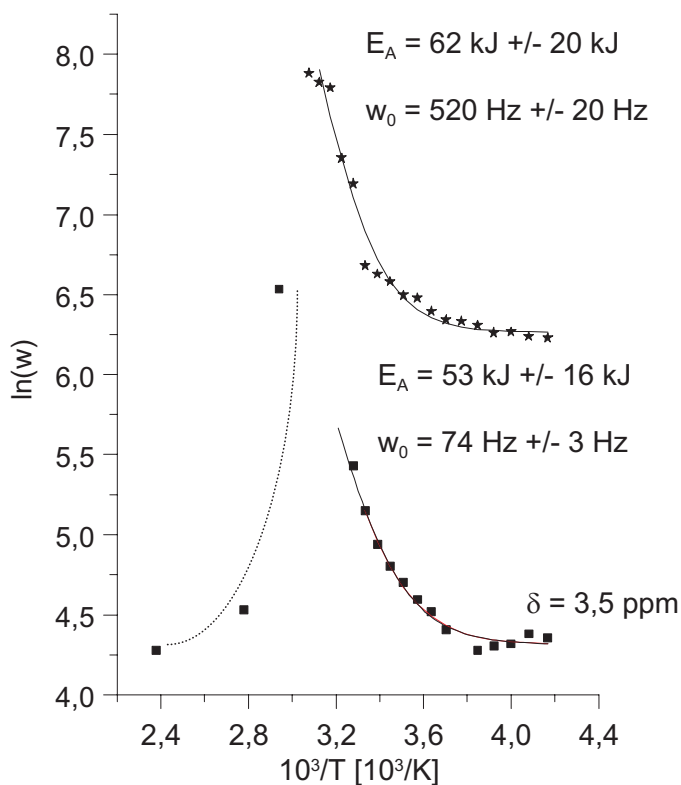


**Abbildung 5.13:** Temperaturabhängige  $rs$ - $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren des ortsselektiv deuterierten Copolymer HEMA/AS- $\text{d}_2$ . Die Resonanzlinie bei 12,5 ppm kann gebundenen COOD-Deuteronen, die Resonanzlinie bei 3,5 ppm  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppen zugeordnet werden.

Bei der Betrachtung der temperaturabhängigen Spektren ist zu erkennen, dass beide Signale ihre Signalintensität mit der Temperatur signifikant ändern. Bei tiefen Temperaturen befinden sich die Ratenkonstanten, die die Bewegungsprozesse beider Spezies charakterisieren, im langsamen Grenzfall. Es liegt folglich keine Bewegungsverbreiterung der Resonanzlinien vor. Daher werden hohe Signalintensitäten bei geringen Linienbreiten beobachtet. Mit steigender Temperatur werden Ratenkonstanten im intermediären dynamischen Bereich erreicht, weswegen die Signalintensität mit steigender Temperatur schwächer wird und bei einer Temperatur von  $T = 320\text{ K}$  ein Minimum durchläuft. Der Koaleszenzpunkt ist erreicht und die Refokussierung des Deuteronsignals durch ein Interferenz zwischen quadrupolarer, orientierungsabhängiger Frequenz, Ratenkonstante des Bewegungsprozesses und MAS-Frequenz ist maximal unterdrückt. Details zur Theorie der Bewegungsverbreiterung von  $^2\text{H}$ -Resonanzlinien unter MAS finden sich in Kapitel 3.3.

In den bei höheren Temperaturen aufgenommenen Spektren kehrt das Signal der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppe als schmale und intensitätsstarke Linien zurück. Die Ratenkonstanten, mit denen sich die Deuteronen der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppe bewegen, verlassen folg-

lich den interediären dynamischen Bereich, woraufhin der schnelle Grenzfall erreicht wird. Die Resonanzlinie der gebundenen COOD-Deuteronen ist bei sehr hohen Temperaturen ( $T = 410$  K) nicht beobachtbar. Dafür tritt eine Resonanzlinie bei  $\delta_{CS} = 8,0$  ppm auf, die ungebundenen COOD-Deuteronen zugeordnet wird. Dieser Befund ist mit der temperaturabhängigen Verschiebung des chemischen Gleichgewichts zwischen gebundenen und ungebundenen COOD-gruppen zu erklären und zugleich mit den Beobachtungen aus den  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren konsistent: Mit steigender Temperatur ändert sich nämlich nicht nur die Ratenkonstanten  $k_{b,d}$  des chemischen Gleichgewichts, die die Korrelationszeiten der Deuteronenbewegung quantifiziert, sondern auch die Gleichgewichtskonstante  $K$  selbst, wodurch die Gesamtkonzentration gebundener COOD-Gruppen mit steigender Temperatur abnimmt (Kapitel 5.3).



**Abbildung 5.14:** ARRHENIUS-Plot der Linienbreiten  $R$  der Spektren aus Abbildung 5.13. Im Bereich niedriger Temperaturen befinden sich die Ratenkonstanten der Bewegungsprozesse im langsamen Grenzfall, weswegen die Linienbreite niedrige Werte im Bereich der Restlinienbreite  $R_0$  besitzt. Bei höheren Temperaturen gehen die Ratenkonstanten in den intermediären dynamischen Bereich über, was mit einer Linienverbreiterung der Resonanzlinien einhergeht.

Bei der Betrachtung der  $^2\text{H}$ -Resonanzlinie bei  $\delta_{CS} = 12,5$  ppm wird eine mit steigender Temperatur sinkende Signalintensität bei wachsender Linienbreite beobachtet.

tet. Das Verschwinden des Signals kann daher nicht ausschließlich auf die mit steigender Temperatur sinkende Konzentration gebundener COOD-Gruppen, sondern tatsächlich auch auf eine Bewegungsverbreiterung des Signals zurückgeführt werden. Aus diesem Grund ist die Verwendung der Linienbreiten im Temperaturbereich zwischen 240 K und 310 K zur Quantifizierung der Bindungsstärke der COOD-Dimere gerechtfertigt. Die Linienbreiten beider  $^2\text{H}$ -Resonanzen wurden mithilfe der DM-FIT-Software [Massiot 02] aus den temperaturabhängigen Spektren extrahiert und sind in Abbildung 5.14 in einem ARRHENIUS-Plot gegen die inverse Temperatur aufgetragen. Für niedrige Temperaturen befinden sich die Bewegungsprozesse der Deuteronen des Systems im langsamen Grenzfall, wodurch man einen langsamen Anstieg der Linienbreiten mit der Temperatur beobachtet. Bewegt man sich in höhere Temperaturbereiche existiert für beide Spezies eine charakteristische Temperatur  $T_A$ , die den Eintritt in den intermediären dynamischen Bereich kennzeichnet. Dies ist anhand eines starken Anstiegs der Linienbreiten zu erkennen. Dieser Punkt befindet sich für die gebundenen COOD-Dimere bei  $T_A = 290$  K und für die  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppen bei  $T_A = 270$  K. Für die Fits beider Kurven wird ein Temperaturbereich von  $T = 240$  K bis zu der Temperatur  $T_E$  gewählt, an der die Linienbreite maximal ist. Diese liegt für die COOD-Dimere bei  $T_E \sim 310$  K und für die  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppen bei  $T_E \sim 340$  K. Nach dem Koaleszenzpunkt wird für die Signale der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppe eine Reduktion der Linienbreite beobachtet, was - gemäß den in Abbildung 3.5 vorgestellten Ergebnissen - den Erwartungen entspricht. Natürlich könnten die Linienbreiten, die im Übergang vom intermediären Bereich in den schnellen Grenzfall gefunden werden, ebenfalls zur Quantifizierung dynamischer Prozesse herangezogen werden. Leider ist die Aufnahmen von Spektren im Bereich hoher Temperaturen aufgrund einer Temperaturunbeständigkeit des magischen Winkels über die langen Experimentierdauern nur schwer realisierbar. Daher ist die Produktion einer dichteren Anzahl von Datenpunkten in diesem Temperaturbereich gegenwärtig nicht möglich.

Die ARRHENIUS-Plots der temperaturabhängigen Linienbreiten  $R$  beider  $^2\text{H}$ -Spezies (Abbildung 5.14) werden mit der Funktion aus Gleichung 3.10 gefittet und ergeben für die COOD-Gruppen Aktivierungsenergien von  $E_A = 62 \pm 20$  kJ/mol und für die  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Gruppen von  $E_A = 53 \pm 16$  kJ/mol. Die bestimmten Aktivierungsenergien sind unter Berücksichtigung der Fehlerbereiche in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen der quantenchemischen Rechnungen für Bindungsenergien wasserstoffverbrückter Modellkomplexe (COOH-Dimer: 84 kJ/mol - COOH- $\text{CH}_2\text{OH}$ -Komplex: 54 kJ/mol; Tabelle 5.1). Der experimentell bestimmte, vergleichsweise niedrige Wert der Aktivierungsenergie der COOD-Dimere, ist auf die Amorphizität des Systems, die dadurch bedingten längeren Wasserstoffbrücken und die resultierenden und im Vergleich zum Essigsäuredimer-Modellsystem im Mittel schwächeren

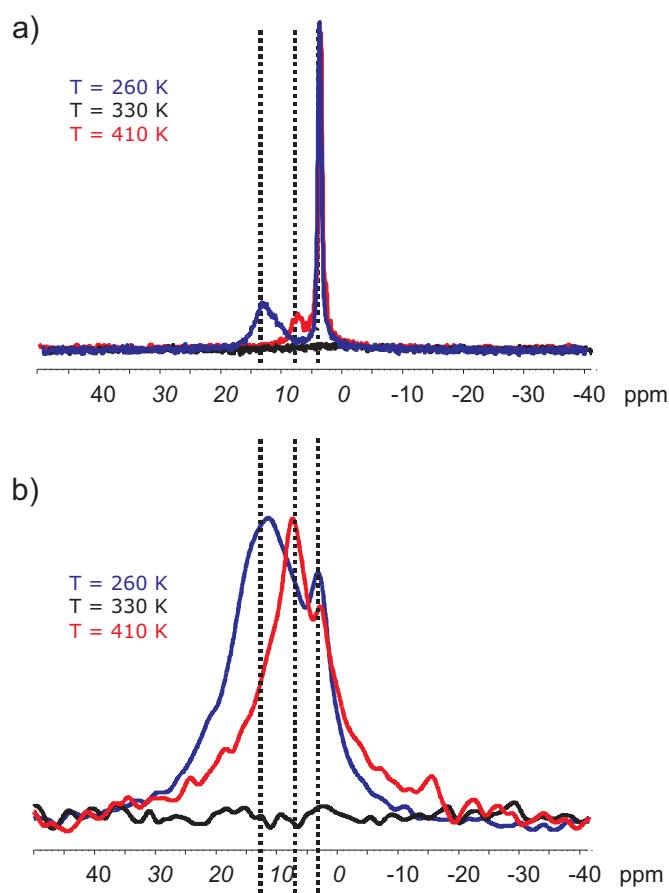
COOD-COOD-Bindungen zurückzuführen. Die großen Fehler können leicht mit der geringen Anzahl von Messpunkten im intermediären dynamischen Bereich begründet werden.

Die ermittelten Restlinienbreiten von  $R_0 = 520 \pm 20$  Hz für COOD-Deuteronen und  $R_0 = 74 \pm 3$  Hz für die Deuteronen der CH<sub>2</sub>OD-Gruppen bestätigen die strukturelle Heterogenität der Bindungsgeometrien in den COOD-Dimeren, die sich in breit verteilten chemischer Verschiebungen niederschlägt. Aus der geringen Restlinienbreite der CH<sub>2</sub>OD-Deuteronen geht hervor, dass aufgrund der höheren Beweglichkeit der HEMA-Seitengruppen die Bildung spezifischer Bindungen mit definierter Geometrie möglich ist.

#### 5.4.2 HEMA/AS-d<sub>2</sub>+Conazolwirkstoff

Die Untersuchung der <sup>2</sup>H-Resonanzlinien rotorsynchronisierter MAS-NMR-Spektren der festen Lösung aus HEMA/AS-d<sub>2</sub> und dem Conazolwirkstoff verläuft analog zur Untersuchung des ortsselektiv deuterierten Copolymers HEMA/AS-d<sub>2</sub> im vorigen Kapitel. Die Spektren sind in Abbildung 5.15 (b) präsentiert und werden dort den Spektren des reinen Copolymers gegenübergestellt (Abbildung 5.15 (a)). Die Temperaturen, bei welchen die Spektren aufgenommen wurden, betragen  $T = 260$  K (langsamer Grenzfall),  $T = 330$  K (intermediärer dynamischer Bereich) und  $T = 410$  K (schneller Grenzfall). Die Intensitäten der Spektren der festen Lösung sind im Vergleich zu den Spektren des Copolymers zur besseren Darstellung mit einem Faktor 10 skaliert. Dies muss beim Vergleich der Daten beachtet werden.

Aufgrund der geringen <sup>2</sup>H-Konzentration der Deuteronen, der damit verbundenen langen Experimentierzeiten (Scans: 8192, Wiederholzeit: 5 s, Experimentierzeit: 12 h) und der Instabilität des magischen Winkels über lange Experimentdauern ist für die feste Lösung HEMA/AS-d<sub>2</sub>+Con eine Aufnahme vieler temperaturabhängiger Spektren für eine quantitative Bestimmung der Aktivierungsenergien anhand von <sup>2</sup>H-Linienbreiten nicht möglich. Daher wurden lediglich *qualitative* Abschätzungen relativer Bindungsenergien anhand eines Vergleichs von temperaturabhängigen Linienbreitenunterschieden zwischen den Spektren der festen Lösungen und den Spektren des Copolymers durchgeführt. Ein Begründung der geringen <sup>2</sup>H-Signalintensität, die für die temperaturabhängigen Spektren der festen Lösung beobachtet werden, wird im folgenden Abschnitt angeführt.



**Abbildung 5.15:** Temperaturabhängige rotorsynchronisierte  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von HEMA/AS- $\text{d}_2$  (a) und von einer festen Lösung aus HEMA/AS- $\text{d}_2$  mit dem Conazolwirkstoff ( $v_m = 2:1$ ) (b). Die Intensitäten des Spektrums der festen Lösungen sind zur besseren graphischen Vergleichbarkeit der Spektren (a) und (b) mit einem Faktor 10 multipliziert.

Während die Linienbreite der COOD-Resonanz des Copolymers HEMA/AS- $\text{d}_2$  bei  $T = 260\text{ K}$  eine Breite von  $R \sim 2\text{ kHz}$  besitzt, beträgt die Linienbreite der COOD-Resonanz in der festen Lösung bei gleicher Temperatur  $R \sim 11\text{ kHz}$ . Der Koaleszenzpunkt, bei dem das Signal verschwindet, befindet sich für beide System bei  $T \sim 330\text{ K}$ . Dieser Befund kann mithilfe folgender Überlegungen verstanden werden: Durch den Einbau der Wirkstoffmoleküle in die Polymermatrix werden die strukturellen Bindungsverhältnisse der COOD-Gruppen (Bindungsgeometrie und/oder Bindungspartner) geändert, was eine Veränderung der Bindungsstärken und konsequenterweise auch eine Veränderung der Ratenkonstanten bewirkt. Dies schlägt sich in den stark unterschiedlichen Linienbreiten der  $\text{rs-}^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren nieder, die durch die Ratenkonstanten der Bewegungsprozesse beeinflusst werden. Die geringe Intensität der  $^2\text{H}$ -Spektren der festen Lösung ist folglich das Resultat einer Bewegungsverbreiterung der Resonanzlinien im untersuchten Temperaturbereich.

Wie im vorigen Kapitel gezeigt werden konnte, ist im Copolymer bei  $T = 260$  K der langsame Grenzfall, bei dem die Linienbreite der  $^2\text{H}$ -Resonanzlinie gegen die Restlinienbreite  $R_0$  konvergiert, beinahe erreicht. Da die Linie der COOD-Resonanz der festen Lösung bei gleicher Temperatur signifikant verbreitert ist, kann gefolgert werden, dass der langsame Grenzfall in der festen Lösung erst bei wesentlich tieferen Temperaturen erreicht wird. Folglich ist die Änderung der Linienbreite mit steigender Temperatur für die COOD-Resonanzlinien in der festen Lösung kleiner, was in einem entsprechenden ARRHENIUS-Plot zu einer geringeren Aktivierungsenergie führen würde. Eine geringere Aktivierungsenergie spricht für schwächer wasserstoffverbrückte Deuteronen in der festen Lösung und kann mit der Existenz einer **COOD-Triazol-Bindung** erklärt werden. In quantenchemischen Rechnungen findet man für die COOH-Triazol-Bindung (Typ 1) eine im Verhältnis zur COOH-Dimerbindungsenergie um  $28$  kJ/mol niedrigere Bindungsenergie von  $56$  kJ/mol (Kapitel 5.2), was das hier gefundene Ergebnis bestätigt. Die Linienbreite muss nicht alleine durch dynamische Effekte bestimmt werden, sondern kann auch durch eine größere Verteilung chemischer Verschiebungen beeinflusst sein. Dies ist leicht erklärbar, wenn man bedenkt, dass im Copolymer lediglich das COOD-Dimer zum Signal bei  $\delta_{CS} = 12,5$  ppm beiträgt, in der festen Lösung hingegen neben COOD-Dimer auch COOD-Triazol-Komplexe im Wasserstoffbrückennetzwerk auftreten. Weitere Beweise für die Existenz einer COOH-Triazol-Bindung und der selektiven Einbindung der Wirkstoffmoleküle über intermolekulare Wasserstoffbrücken finden sich in Kapitel 5.5.

Auch die Breite der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Resonanzlinie in den Spektren der festen Lösung verhält sich im Vergleich zu den Linienbreiten in den Copolymer-Spektren grundlegend anders. Eine Bestimmung der Linienbreite ist aufgrund einer Signalüberlagerung von  $\text{CH}_2\text{OD}$ - und COOD-Resonanz nicht möglich. Wie auch im Falle der COOD-Resonanz beobachtet, ist die Linie bei  $T = 260$  K im Spektrum der festen Lösung breiter und wesentlich intensitätsschwächer. Hier kann - analog zu den Betrachtungen der COOD-Gruppe im vorigen Abschnitt - eine vergleichsweise schwächere Wasserstoffbrücke der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Deuteronen in der festen Lösung und ein damit einhergehender dynamisch veränderter Austauschprozess für die Linienverbreiterung verantwortlich gemacht werden. Als mögliche alternative Bindungspartner der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Deuteronen kommen in der festen Lösung im Vergleich zum Copolymer wiederum die basischen Stickstoffatome des 1,2,4-Triazolsystems in Frage. Zusätzlich können, bedingt durch die erhöhte Anzahl der Bindungsmöglichkeiten der  $\text{CH}_2\text{OD}$ -Deuteronen in der festen Lösung, breiter verteilte chemische Verschiebungen für die Linienverbreiterung eine Rolle spielen.

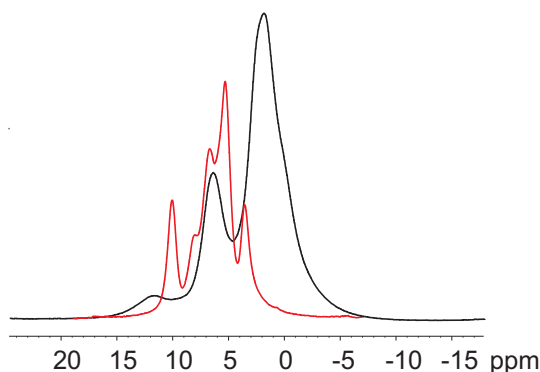
## 5.5 Analyse struktureller Parameter

Die Analyse struktureller Merkmale des Wasserstoffbrückennetzwerks ist Hauptbestandteil dieses Kapitels, wobei die Identifikation und Unterscheidung verschiedener Donor-Akzeptor-Komplexe mit NMR-spektroskopischen Methoden, die Konkurrenz um Bindungspartner zwischen den Protonendonoren sowie die Quantifizierung der relativen Anteile der Bindungstypen am Wasserstoffbrückennetzwerk im Vordergrund stehen. Wie in den vorigen Kapiteln gezeigt werden konnte, spielen für die wasserstoffverbrückten Protonen dynamische chemische Gleichgewichte eine große Rolle. So sind gebundene COOH-Dimere in acrylsäurehaltigen Polymeren nur bei tiefen Temperaturen zu identifizieren, da sie im Bereich höherer Temperaturen an schnellen Austauschprozessen beteiligt sind, welche ihre Frequenzen mit denen ungebundener COOH-Gruppen mischt. Dadurch verschwindet das Signal der gebundenen Spezies. Aus diesem Grund müssen bei der NMR-spektroskopischen Untersuchung struktureller Merkmale dynamische Effekte stets berücksichtigt werden.

In diesem Zusammenhang ist eine Untersuchung der Systeme bei tiefen Temperaturen besonders wertvoll. Zum einen befindet sich ein großer Teil der Donor-Akzeptor-Komplexe in langsamen Austauschprozessen, wodurch gebundene Komplexe in NMR-Experimenten beobachtbar bleiben. Zum anderen können bei tiefen Temperaturen, die weit unterhalb der Glastemperaturen der Polymere liegen, dynamische Effekte durch Bewegungen der Polymerketten ( $\alpha$ -Prozesse), die die Strukturverhältnisse beeinflussen können, weitgehend ausgeschlossen werden. Wie in Kapitel 4.4 beschrieben, wird auch in diesem Kapitel das BaBa-Experiment zur Analyse struktureller Merkmale verwendet, wobei insbesondere dipolare Kontakte der wasserstoffverbrückten Protonen untersucht werden. Untersuchungen des Wasserstoffbrückennetzwerks in acrylsäurehaltigen Systemen mithilfe von BaBa-Experimenten sind am Beispiel von Poly(Methacrylsäure)-Hydrogelen in der Literatur [Diez-Pena 04a, Diez-Pena 04b] beschrieben.

Der Nachweis molekular gelöster Wirkstoffmoleküle in der Polymermatrix kann für das System HEMA/AS+Con direkt anhand eines Vergleichs von Festkörper-NMR Spektren des reinen Wirkstoffs mit der festen Lösung erbracht werden (Abbildung 5.16). Während im kristallinen Conazolwirkstoff scharfe Resonanzlinien bei 3,8 ppm, 5,5 ppm und 10 ppm beobachtet werden, verschmelzen diese in der festen Lösung zu einem breiten, strukturlosen Signal, dessen Schwerpunkt bei  $\sim 7$  ppm liegt. Die durch die Packungseffekte im Kristall bedingten ortsspezifischen chemischen Verschiebungsänderungen einiger Molekülgruppen des Wirkstoffs werden in der amorphen festen Lösung nicht beobachtet, da dort breitverteilte Abstände zwischen den Molekülgruppen der Wirkstoffmoleküle vorliegen.





**Abbildung 5.16:** Vergleich von Spektren des reinen Conazolwirkstoffs (rot) und der festen Lösung (schwarz). Durch die großen Unterschiede der spektralen Signatur der Wirkstoffprotonen in kristalliner Phase und fester Lösung kann die Existenz einer amorphen Dispersion der Wirkstoffmoleküle nachgewiesen werden.

### 5.5.1 Nachweis der Wirkstoffeinbindung über Wasserstoffbrücken

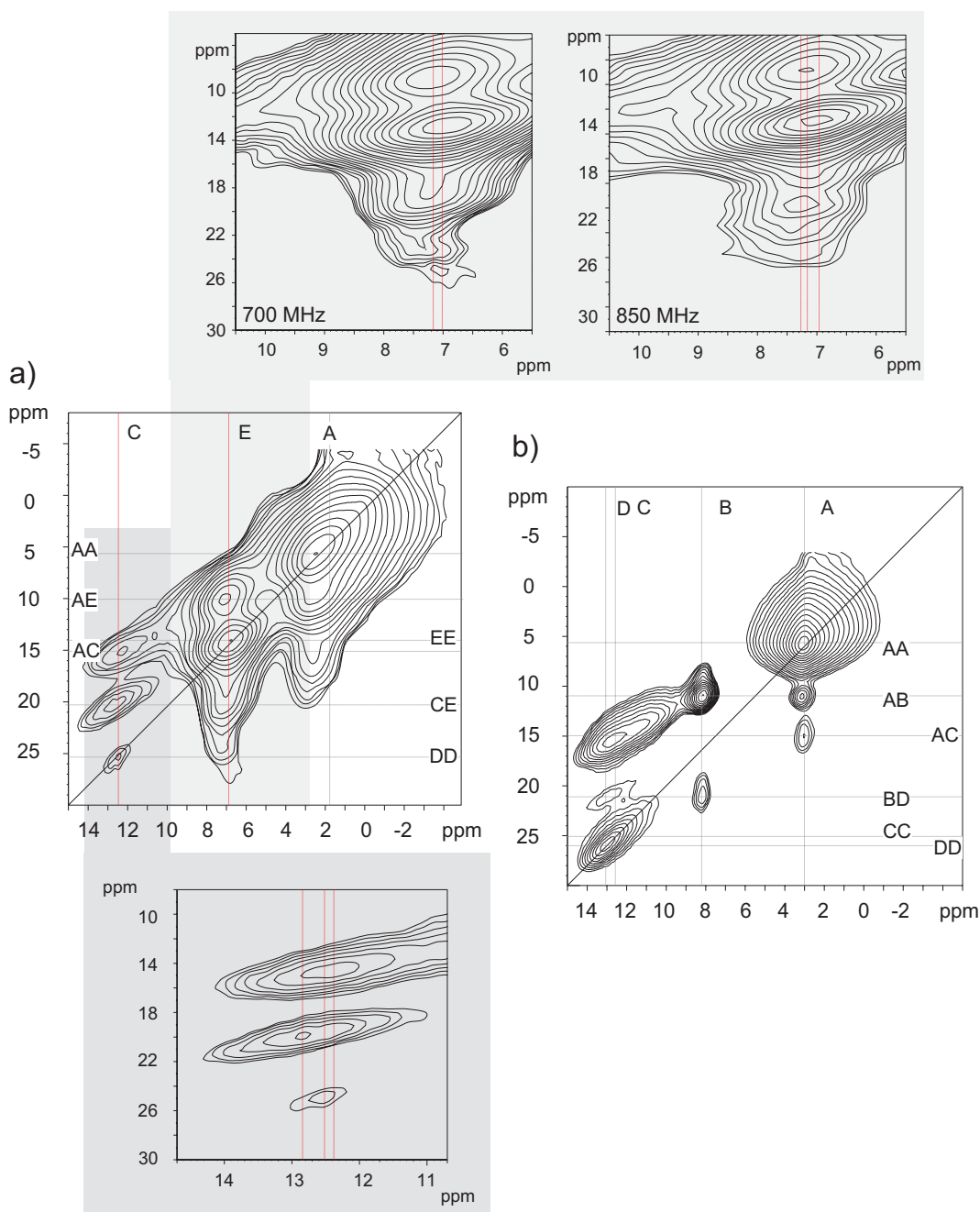
In Kapitel 5.3 wurde gezeigt, dass der Nachweis wasserstoffverbrückter Protonen im Copolymer HEMA/AS mithilfe von NMR-Spektroskopie aufgrund ihrer guten spektralen Separation von den restlichen Polymerprotonen möglich ist. Die wasserstoffverbrückten Protonen liefern im Bereich zwischen 8 - 13 ppm entsprechend ihrer Teilnahme an chemischen Gleichgewichten eine temperaturabhängige Signatur, in der freie, gebundene und solche Protonen unterschiedbar sind, die sich in schnellem Austausch zwischen gebundenem und ungebundenem Zustand befinden. Dadurch konnten detaillierte Aussagen über Polymer-Polymer-Wechselwirkungen durch stark gebundene COOH-Dimere getroffen werden. Mithilfe temperaturabhängiger Einzelspektren der festen Lösung ist die Analyse wegen der breiten Resonanzlinie der aromatischen Wirkstoffprotonen und der ähnlichen chemischen Verschiebung von Protonen in COOH-Dimeren und solchen in COOH-Triazol-Komplexen problematisch. Ein Nachweis der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung konnte bisher nur indirekt - durch vergleichende Linienbreitenanalyse des Signals gebundener COOH-Gruppen in Polymer und fester Lösung - erbracht werden. In diesem Abschnitt wird mit dem BaBa-Experiment (Kapitel 4.3.1) eine Methode vorgestellt, mit der ein *direkter* Nachweis der intermolekularen Wechselwirkung und somit eine Differenzierung inter- und intramolekularer Kontakte über Wasserstoffbrücken möglich ist.

Entsprechend den Überlegungen im vorigen Abschnitt werden die BaBa-Experimente bei tiefen Temperaturen ( $T = 245$  K) weit unterhalb der Glastemperatur von Polymer und fester Lösung durchgeführt, um eine möglichst große Anzahl der COOH-Protonen in stark gebundenen Wasserstoffbrücken zu erfassen (vgl. Anhang B.3) zur experimentellen Realisierung von MAS-NMR-Experimenten bei tiefen Temperaturen). Kurze Wiedereinkopplungszeiten von  $\tau_{exc} = 1 \tau_R$  garantieren DQ-Signale

zwischen dicht benachbarten, starren Protonen und schließen die Wiedereinkopplung dipolarer Kopplungen zwischen weiter voneinander entfernten oder mobileren Spingruppen aus. Das BaBa-Spektrum von HEMA/AS+Con (a) ist gemeinsam mit einem BaBa-Spektrum von AS (b) in Abbildung 5.17 dargestellt. Wie schon anhand der festen Lösung PMMA+SP demonstriert, unterstützt die gleichzeitige Untersuchung eines Polymers mit vergleichsweise reduzierter Anzahl funktioneller Gruppen die Signalzuordnung in der festen Lösung. In dieser Studie wird das BaBa-Spektrum von Poly(Acrylsäure) (AS) als Referenzspektrum verwendet.

Im BaBa-Spektrum von AS findet man einen intensitätsstarken Autopeak DD, der Ergebnis der räumlichen Nähe zweier gebundener COOH-Protonen ist und somit die Existenz von COOH-Dimeren in AS bestätigt. Für die freien, isolierten und mobileren COOH-Protonen findet man konsequenterweise keinen Autopeak, allerdings zwei Kreuzkorrelationssignale (AB und BD), die räumliche Nähe zu dimerisch gebundenen COOH-Gruppen und zu den Protonen des Polymerrückgrates nachweist. Die Asymmetrie des Autopeaks der COOH-Gruppen entlang der SQ-Dimension erlaubt eine Konstruktion zweier DQ-Signale (DD und CC), die für die nachfolgende Überlegung sinnvoll ist: Vergleicht man die DQ-Signale AC ( $\sim 12,5$  ppm (SQ)) und DD ( $\sim 12$  ppm (SQ)), fällt eine Verschiebung des Signalschwerpunkts von Signal AC zu einer niedrigeren Frequenz auf. Folglich bilden nur die Protonenspins aus schwächer gebundenen COOH-Dimeren stabile DQCs mit den Protonen des Polymerrückgrates. Diese schwächer gebundenen COOH-Dimere tragen zum Autopeak CC bei. Während stark gebundene COOH-Dimere eine planare, spezifische Struktur bevorzugen, sind in schwächer gebundenen dimerischen COOH-Komplexen auch nicht-planare Geometrien mit O-H-O-Bindungswinkeln  $\alpha \neq 0$  für die COOH-COOH-Bindung denkbar. Für die hochspezifischen, planaren Komplexe ist eine räumliche Nähe der wasserstoffverbrückten Protonen zum Polymerrückgrat schwerer realisierbar, als für schwächer gebundenen COOH-Dimer-Bindungen. Schwächer gebundene Protonen sind im Vergleich zu stark gebundenen Protonen in COOH-Dimeren in dynamische Austauschprozesse mit geringfügig erhöhten Ratenkonstanten eingebunden. Da die Frequenz des Reorientierungsprozesse unterhalb der Frequenz der dipolaren homonuklearen Kopplung liegt, ist auch für wasserstoffgebundene Protonen mit erhöhter Mobilität eine stabile DQC erzeugbar. Dies erklärt die Existenz von Signal CC.

Im Spektrum der festen Lösung wird im Vergleich zum BaBa-Spektrum von AS ein intensitätsschwaches Signal der COOH-Dimere bei 12,5 ppm beobachtet. Durch die Wirkstoffeinbindung wird folglich die Konzentration der COOH-Dimere reduziert. Auch ungebundene COOH-Gruppen liegen nur in geringer Konzentration vor, da kein DQ-Signal bei  $\nu_{SQ} = 12,5$  ppm;  $\nu_{DQ} = 21,0$ , entsprechend dem Spektrum von AS, auftritt.



**Abbildung 5.17:** Tieftemperatur-BaBa-Spektrum von HEMA/AS+Conazolwirkstoff mit vergrößerten Ausschnitten der aromatischen Wirkstoffprotonen und der gebundenen COOH-Protonen (a). Tieftemperatur BaBa-Spektrum von AS als Referenz (b).

Zudem scheint die durchschnittliche Bindungslänge der O-H-O-Bindungen im Vergleich zu den Bindungslängen der COOH-Dimeren in AS anzuwachsen, was aus der um 0,5 ppm geringeren chemischen Verschiebung geschlossen werden kann. Die genaue Untersuchung und Quantifizierung des Einflusses der Wirkstoffeinbindung auf

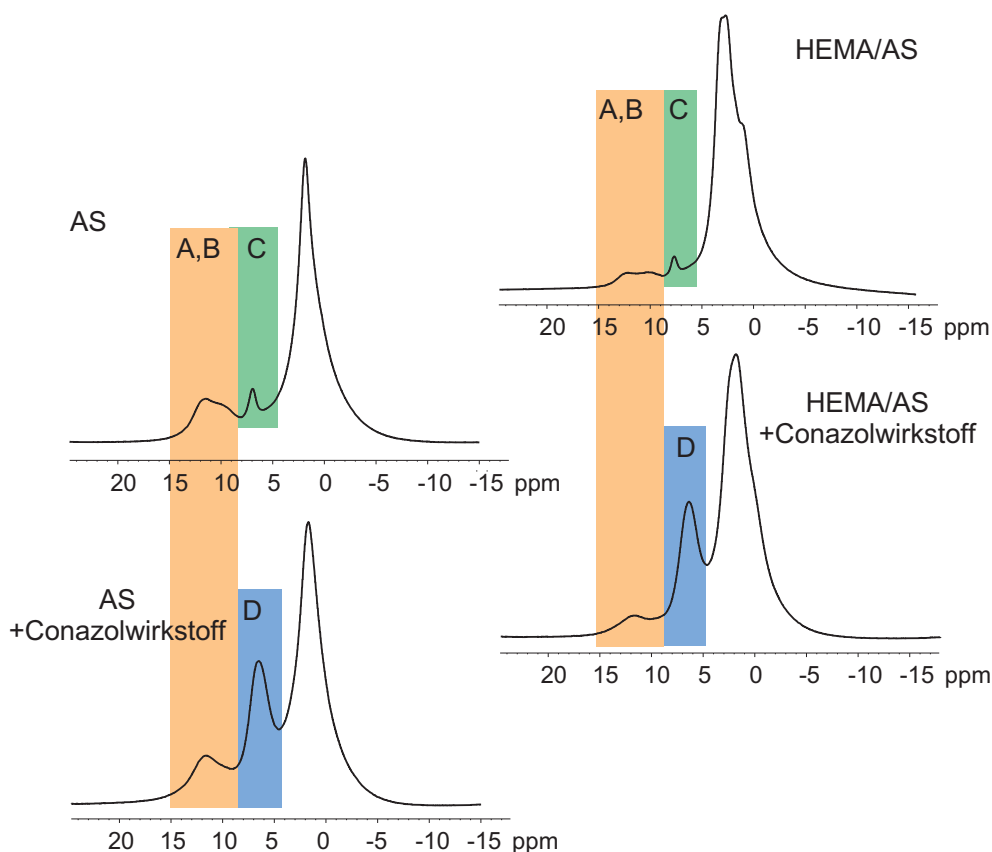
das Wasserstoffbrückennetzwerk ist Gegenstand von Kapitel 5.5.2. Signal EE ist der Autopeak aromatischer Wirkstoffprotonen, die - dank der molekularen Dispersion der Wirkstoffmoleküle in der Polymermatrix in räumlichem Kontakt zu den Protonen des Polymerrückgrates stehen (Kreuzpeak AE). Für den Nachweis der intermolekularen Wechselwirkung zwischen Polymer und Wirkstoff sollen im Folgenden die beiden DQ-Signale CE mit Signalschwerpunkten bei 12,5 ppm (SQ) und 7 ppm (SQ) genau betrachtet werden. Die spektralen Bereiche sind zu diesem Zweck in Abbildung 5.17 vergrößert dargestellt. Für eine präzise Analyse im Bereich der aromatischen Wirkstoffprotonen lohnt sich die Aufnahme eines BaBa-Spektrums bei höherem Feld ( $B_0 = 850$  MHz), um eine weitere Auflösungssteigerung der Resonanzlinien zu erzielen. Für die drei Signale AE, EE und CE erkennt man so drei verschiedene Signalschwerpunkte bei 7,2 ppm, 6,9 ppm bzw. 7,3 ppm. Die Zuordnung der Signale AE und EE ist trivial (s.o.). Anhand des schmalen AE-Signals kann eine Selektivität für räumliche Kontakte bestimmter aromatischer Protonen zu Protonen des Polymerückgrates festgestellt werden. Der Kreuzpeak bei  $\nu_{SQ} = 7,3$  ppm;  $\nu_{DQ} = 20,2$  ppm resultiert aus einem Kontakt zwischen wasserstoffverbrückten COOH-Protonen und den aromatischen Wirkstoffprotonen. Die leichte Tieffeldverschiebung dieses Signals in der SQ-Dimension gegenüber der übrigen aromatischen Wirkstoffprotonen legt eine Zuordnung zu den aromatischen Protonen des 1,2,4-Triazolsystems nahe, die durch den induktiven Einfluss der Stickstoffatome im Vergleich zu den übrigen aromatischen Protonen im Conazolwirkstoff entschirmt werden.

Das Auftreten dieses Signals ist ein *direkter Nachweis* der Polymer-Wirkstoffbindung über eine Wasserstoffbrücke, deren Struktur bereits in Kapitel 5.2 anhand von quantenchemischen Rechnungen vorgestellt wurde. Abbildung 5.4 zeigt die Strukturen der dort berechneten Essigsäure-1N-Methyl-1,2,4-Triazol-Komplexe (Typ 1/Typ 2) und bestätigt die für das Auftreten eines DQ-Signals nötige räumliche Nähe von wasserstoffverbrücktem Proton und aromatischen Protonen des 1,2,4-Triazolsystems. Der Nachweis von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken wird durch die Beobachtungen im spektralen Bereich der COOH-Protonen unterstrichen. Hier findet man einen breiten Kreuzpeak bei  $\nu_{SQ} = 12,8$  ppm;  $\nu_{DQ} = 20,2$  ppm, also ein DQ-Signal zwischen aromatischen Wirkstoffprotonen und stark gebundenen COOH-Gruppen. Da für die Frequenz  $\nu_{SQ} = 12,8$  ppm kein Autopeak beobachtet wird, stammt der Signalbeitrag nicht von Protonen, die in COOH-Dimeren eingebunden sind, sondern von einzelnen wasserstoffverbrückten Protonen. Die große Linienbreite des Kreuzpeaks weist auf eine breite Verteilung von Bindungsgeometrien und Bindungslängen im Donor-Akzeptor-Komplex zwischen COOH-Gruppen und dem 1,2,4-Triazolssystem des Conazolwirkstoffs hin.

### 5.5.2 Konkurrenzprozesse im Wasserstoffbrückennetzwerk

Die unabhängige Analyse einzelner Spektren ist häufig problematisch, da die stark verbreiterten Resonanzlinien die eindeutige Zuordnung spektraler Signaturen zu strukturellen Merkmalen erschweren. Betrachtet man die Tieftemperatur  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von AS, dem Copolymer HEMA/AS und den festen Lösungen aus Poly(acrylsäure) und dem Conazolwirkstoff (AS+Con) bzw. HEMA/AS+Con (Abbildung 5.18) ähneln sich die spektralen Signaturen im Bereich der wasserstoffverbrückten Protonen in Polymeren und festen Lösungen. Die Unterscheidung einzelner wasserstoffverbrückter Donor-Akzeptor-Komplexe ist insbesondere in den festen Lösungen aufgrund der breiten Resonanzlinie der aromatischen Wirkstoffprotonen nicht trivial, für die Analyse des Wasserstoffbrückennetzwerks aber von großer Wichtigkeit. Wie im letzten Abschnitt (Kapitel 5.5.1) gezeigt, können mithilfe von BaBa-Experimenten die informationsarmen, breiten Resonanzlinien der Einpulsspektren in der DQ-Dimension in ihre einzelnen spektralen Komponenten zerlegt werden. Dieser erhebliche Informationsgewinn kann mithilfe eines Beispiels verdeutlicht werden: Auf den ersten Blick findet man in den eindimensionalen NMR-Spektren große Ähnlichkeit der Signale der stark gebundenen Protonen in Copolymer und fester Lösung. Zwischen den breiten Resonanzlinien können lediglich geringfügige Unterschiede in Linienbreite und Peakposition ausgemacht werden. Erst durch die Analyse der DQ-Dimensionen von BaBa-Spektren beider Systeme kann festgestellt werden, dass in der festen Lösung nur noch geringe Anteile dimerisch gebundener Protonen, wohl aber große Anteile wirkstoffgebundener COOH-Gruppen zum Signal beitragen, während im Polymer das Signal von wasserstoffgebundenen Protonen aus COOH-Dimeren dominiert wird (vgl. Kapitel 5.5.1).

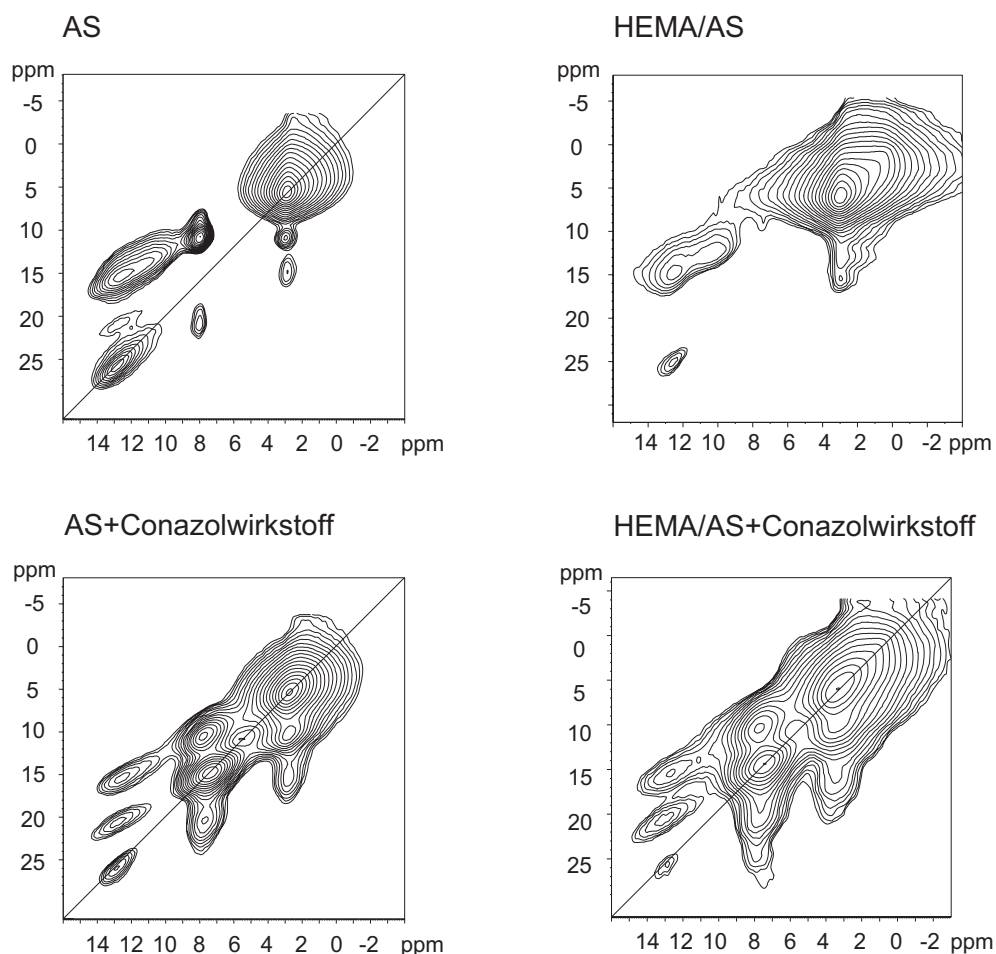
Die Interpretation der BaBa-Spektren wird durch den Vergleich des Spektrums des Systems HEMA/AS+Con mit Spektren von *Modellverbindungen* erleichtert. Für eine Analyse von Konkurrenzprozessen zwischen den wasserstoffverbrückten Donor-Akzeptor-Komplexen im System HEMA/AS+Con hilft ein solcher Vergleich bei der Identifikation einzelner Wasserstoffbrückentypen. Die Idee einer „vergleichenden Analyse“ von NMR-Spektren zur Unterscheidung von Polymer-Polymer- und Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken in HEMA/AS+Con ist im Folgenden erläutert: Die untersuchten Modellsysteme wurden in ihrer chemischen Zusammensetzung so variiert, dass in jedem der drei Modellsysteme - im Vergleich zum System HEMA/AS+Con - eine reduzierte Anzahl verschiedener Donor-Akzeptor-Komplexe gebildet werden kann. So liefert das System AS, wie in Kapitel 5.5.1 diskutiert, anhand seiner spektralen Signatur im Bereich zwischen 8 - 13 ppm (SQ) Informationen zur Wechselwirkung der COOH-Gruppen. Ein Vergleich mit dem System HEMA/AS soll den Einfluss der HEMA-Gruppen auf die Bildung der COOH-Dimere aufzeigen,



**Abbildung 5.18:** Tieftemperatur-Einpulsspektren von AS und HEMA/AS bzw. ihren festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff. In den Polymeren sind gebundene/dynamische (A,B) und freie (C) COOH-Protonen zu erkennen, in den festen Lösungen zusätzlich aromatische Wirkstoffprotonen (D).

der aus dem bloßen Vergleich der  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren nicht erkennbar war (vgl. Kapitel 5.3). Durch einen Vergleich des Spektrums der festen Lösung AS+Con mit dem Spektrum von AS können die Signale der Wechselwirkungen zwischen Acrylsäuregruppen und dem 1,2,4-Triazolssystem des Conazolwirkstoffs von Signalen der Polymer-Polymer-Wechselwirkungen (COOH-Dimere) getrennt werden. Schließlich kann ein Vergleich der spektralen Signatur der wasserstoffverbrückten Protonen in HEMA/AS+Con mit den spektralen Signaturen der Protonen in AS+Con den Einfluss der HEMA-Gruppen auf die Wirkstoffeinbindung liefern. Die BaBa-Spektren ( $T = 255\text{ K}$ ) sind in Abbildung 5.19 dargestellt. Für die vergleichende Darstellung aller in diesem Kapitel abgebildeten BaBa-Spektren wurden die Integrale über die Gesamtintensität der Spektren gebildet und auf die Intensität des Spektrums von AS normiert, wodurch eine Vergleichbarkeit der Reliefstrukturen gewährleistet ist.

Vergleicht man das BaBa-Spektrum von HEMA/AS mit dem von AS, bemerkt man in HEMA/AS für den Autopeak der COOH-Dimere bei 12,6 ppm einen deutli-



**Abbildung 5.19:** Tieftemperatur BaBa-Spektren von AS und HEMA/AS bzw. ihren festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff. Der Intensitätsanteil des COOH-Autopeaks ( $\approx 12$  ppm (SQ),  $\approx 24$  ppm (DQ)) im Verhältnis zur Gesamtintensität der Spektren beschreibt die relative Konzentration an COOH-Dimeren in den einzelnen Systemen und kann zur Beschreibung von Konkurrenzprozessen bei der Bildung des Wasserstoffbrückennetzwerks verwendet werden.

chen Intensitätsverlust. Die Reduktion der Intensität dieses Signals lässt sich mithilfe der Teilnahme der  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Reste der HEMA-Gruppen am Wasserstoffbrückennetzwerk erklären. Die Reduktion des Signals gebundener COOH-Gruppen ist ebenso anhand unterschiedlicher Intensitätsverhältnisse der COOH-Dimer-Signale der Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren zu erkennen. Der Kreuzpeak im BaBa-Spektrum von HEMA/AS bei  $\nu_{SQ} = 10,3$  ppm;  $\nu_{DQ} = 12,6$  ppm kann einem dipolaren Kontakt zwischen aliphatischen Protonen des Polymerrückgrates und  $\text{CH}_2\text{OH}$ -gebundene Acrylsäuregruppen zugeordnet werden. Die chemische Verschiebung in der SQ-Dimension wird durch das Ergebnis der quantenchemischen Rechnung für das Essigsäure-Ethanol-Modellsystem untermauert (Abbildung 5.3). Auch der Intensitätsverlust des Signals ungebundener COOH-Gruppen ( $\sim 8$  ppm (SQ)) im Spektrum

von HEMA/AS weist auf die Bildung einer solchen Wasserstoffbrücke hin. In Bezug auf die Analyse chemischer Gleichgewichte (Kapitel 5.3) muss nachgetragen werden, dass zu Signal B ( $\sim 10,5$  ppm) nicht allein wasserstoffverbrückte Protonen im schnellen Grenzfalle, sondern auch Protonen aus  $\text{CH}_2\text{OH}$ -gebundenen Acrylsäuregruppen beitragen. Dies erklärt die unterschiedlichen temperaturabhängigen Intensitätsverhältnisse dieser Resonanz in den Spektren der Polymere AS und HEMA/AS (Abbildung 5.10 und Abbildung 5.11).

Sowohl im BaBa-Spektrum von AS+Con als auch im BaBa-Spektrum von HEMA/AS+Con ist der Kreuzpeak der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke (Kapitel 5.5.1) bei  $\nu_{DQ} = 20,2$  ppm zu erkennen. In beiden Systemen sind die Signalintensitäten des Autopeaks der COOH-Dimere im Vergleich zum BaBa-Spektrum von AS reduziert, was für eine Verdrängung von COOH-Dimeren zugunsten der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke spricht. Zudem wird eine starke Reduktion des COOH-Dimersignals in der festen Lösung HEMA/AS+Con im Vergleich zur festen Lösung AS+Con beobachtet, die auf einen gekoppelten Einfluss von  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen und Triazolgruppen der Wirkstoffmoleküle auf das COOH-Dimernetzwerk hindeutet. Im System AS+Con erfolgt die Wirkstoffeinbindung aufgrund eines Konkurrenzprozesses der COOH-Gruppen um die Bildung stark gebundener COOH-Dimere oder COOH-Triazol-Komplexe. Wegen der thermodynamischen Stabilität der COOH-Dimere bleibt trotz der Wirkstoffeinbindung ein großer Teil der Polymer-Polymer-Bindungen bestehen. Durch die  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen gewinnt in der festen Lösung HEMA/AS+Con neben dem Konkurrenzprozess zwischen Dimer- und COOH-Triazol-Komplexbildung ein weiterer Konkurrenzprozess zwischen der Bildung von  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -COOH-Bindungen und COOH-Dimeren an Bedeutung. Dadurch wird die Bildung stabiler COOH-Dimere erschwert und deren Konzentration erniedrigt. Es entstehen schwächer gebundene  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -COOH-Bindungen (vgl. Tabelle 5.1), wodurch im Vergleich zum HEMA-freien System AS+Con die Bildung eines Polymer-Wirkstoff-Komplexes erleichtert wird.

### 5.5.3 Quantifizierung der Konkurrenzprozesse

In allen BaBa-Spektren liegt der Autopeak der COOH-Dimere isoliert vor und besitzt je nach Modellsystem unterschiedlich starke Intensität. Durch die gute spektrale Separation dieses Signals von den übrigen Signalen kann dessen Signalintensität durch einfache Integration ermittelt werden. Die integrale Intensität eines DQ-Signals ist der Konzentration der an der Bildung der Doppelquantenkohärenzen beteiligten Protonenspins proportional. Somit lassen sich die beschriebenen Konkurrenzprozesse für die Bildung von Donor-Akzeptor-Komplexen nicht nur qualitativ, sondern auch *quantitativ* beschreiben. Da zu dieser quantitativen Auswertung das



COOH-Dimersignal benutzt werden muss, kann auf direktem Weg nur das COOH-Dimernetzwerk beschrieben werden. Erst die Reduktion des COOH-Dimersignals im Vergleich zu einem Referenzsignal (s.u.) - und somit die Reduktion der COOH-Dimer-Konzentration - lässt auf indirektem Weg Rückschlüsse über die Bindungspartner der nicht am COOH-Dimersignal beteiligten COOH-Gruppen zu. Zur Quantifizierung dient das Intensitätsverhältnis des COOH-Dimersignals zum Gesamtsignal der Spektren. Obwohl das Gesamtsignal von Protonenanzahl, Struktur des dipolar homonuklearen Kopplungsnetzwerks und der Dynamik der Molekülgruppen abhängt und von Modellsystem zu Modellsystem variiert, ist eine Analyse möglich. Dies folgt aus der Beobachtung kleiner COOH-Dimersignalintensitäten in allen Modellsystemen im Vergleich zur hohen DQ-Gesamtintensität der Spektren. In Konsequenz daraus ist der Fehler der relativen Intensität des COOH-Dimersignals selbst bei schwankenden DQ-Gesamtintensitäten gering. So beträgt beispielsweise die relative Intensität des COOH-Dimersignals zum Gesamtsignal in AS lediglich 3,6%.

Für die quantitative Analyse wird im Spektrum von AS die integrale Gesamtintensität  $I_{ges,AS}$  mit dem Signal der COOH-Dimere  $I_{Dimer,AS}$  verglichen (Gleichung 5.8). Die relativen integralen Intensitäten  $I_{Dimer,Sig}^{rel}$  der Dimersignale aus den BaBa-Spektren der Modellsysteme werden auf die Signalintensität des COOH-Dimersignals aus dem Acrylsäurespektrum normiert (Gleichung 5.9). Die Basis für diese Normierung ist die Annahme einer maximalen Konzentration an COOH-Dimere in AS im Vergleich zu den anderen Modellsystemen, was in dieser Studie experimentell bestätigt wird. Anschließend müssen die relativen integralen Intensitäten noch mit dem Acrylsäureanteil  $x_{AS}$  (angegeben als Molenbruch) des entsprechenden Systems gewichtet werden (Gleichung 5.10). Hierbei ist zu beachten, dass das molare Comonomerverhältnis in HEMA/AS  $v_{mol} = 1:1$  und das Massenverhältnis zwischen Polymer und Wirkstoff in den festen Lösungen  $v_m = 2:1$  beträgt.

$$I_{Dimer,AS}^{rel} = \frac{I_{Dimer,AS}}{I_{ges,AS}} \quad (5.8)$$

$$I_{Dimer,Sig}^{rel} = \frac{I_{Dimer,Sig}}{I_{ges,Sig}} \quad (5.9)$$

$$I_{Dimer,Sig}^{norm} = \frac{I_{Dimer,Sig}^{rel}}{I_{Dimer,AS}^{rel} \cdot x_{AS}} \quad (5.10)$$

Eine solche Analyse ist nur sinnvoll, wenn die Spektren gleiche relative Doppelquantenintensitäten besitzen, was anhand eines Vergleichs der integralen Gesamtintensitäten überprüft werden kann (vgl. Anhang B.4 zur Integration zweidimensionaler Spektren). Werden starke Differenzen in den relativen Doppelquantenintensitäten  $I_{DQ}^{rel}$  festgestellt, kann der  $I_{Dimer,Sig}^{norm}$ -Parameter zusätzlich korrigiert werden (Gleichung 5.12). Die relativen Doppelquantenintensitäten ergeben sich durch den Ver-

Probe	$x_{AS}$	$I_{DQ}^{rel}$	$I_{Sig}^{Dimer,korr}$
AS	1	1	1
HEMA/AS	0,5	1,47	0,37
AS+Con	0,5	1,04	0,60
HEMA/AS+Con	0,33	1,14	0,05

**Tabelle 5.4:** Normierte relative Intensitäten der COOH-Dimersignale aus den BaBa-Spektren in Abbildung 5.19.

gleich der integralen Gesamtintensitäten der BaBa-Spektren der Modellsysteme und AS (Gleichung 5.11).

$$I_{DQ}^{rel} = \frac{I_{ges,Sig}}{I_{ges,AS}} \quad (5.11)$$

$$I_{Dimer,Sig}^{korr} = I_{Dimer,Sig}^{norm} \cdot I_{DQ}^{rel} \quad (5.12)$$

Auch die Probenmenge und damit die Protonenmenge im Rotor sollte für die verschiedenen Messungen konstant gehalten werden. Dies wird durch eine Bestimmung der Rotorgewichte vor Beginn des Experiments garantiert und kann anhand annähernd gleicher integraler Gesamtintensitäten der  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren bestätigt werden. Zusätzlich müssen die Mobilitätsunterschiede zwischen den Protonen in den einzelnen Proben gering sein, was durch das Experimentieren bei tiefen Temperaturen gewährleistet ist.

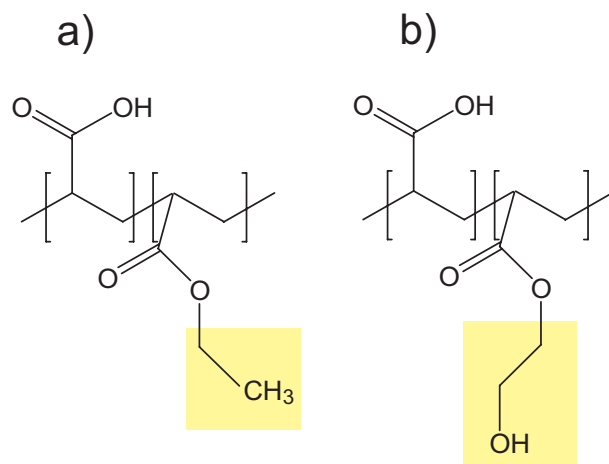
Die Ergebnisse der Analyse sind in Tabelle 5.4 aufgelistet und bestätigen die qualitative Beschreibung des Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerks aus Kapitel 5.5.2. Während die Anzahl der COOH-Dimere in HEMA/AS und AS+Con durch  $\text{CH}_2\text{OH-COOH}$ - bzw. Triazol-COOH-Wasserstoffbrücken im Vergleich zur Anzahl der COOH-Dimere in AS auf 37% bzw. 60% abgesenkt wird, sind in der festen Lösung HEMA/AS+Con lediglich 5% der COOH-Gruppen in Dimeren gebunden. Die extrem niedrige Signalintensität des COOH-Dimersignals in HEMA/AS+Con im Vergleich zu AS+Con (Reduktion der Signalintensität um einen Faktor  $\sim 10$ ) spiegelt sich auch in der Signalintensität des Kreuzpeaks der wirkstoffgebundenen COOH-Protonen wider. Diese Analyse kann, dank der ebenfalls guten spektralen Separation des Kreuzpeaks, analog der Intensitätsbestimmung des COOH-Dimersignals, durchgeführt werden. Allerdings muss auf eine Normierung des Signals verzichtet werden, da kein Referenzsystem zur Bestimmung einer maximalen Kreuzpeakintensität zur Verfügung steht. Die Intensität des Kreuzpeaks ist in HEMA/AS+Con ca. 10-mal stärker als in AS+Con. Diese Signalerhöhung ist mit dem entsprechend hohen Intensitätsverlust des Dimersignals konsistent: Durch die Schwächung der COOH-Dimere mithilfe der Bildung von  $\text{CH}_2\text{OH-COOH}$ -Brücken wird der Einbau der Wirkstoff-

moleküle über Wasserstoffbrücken erleichtert.

Ein Vergleich der Doppelquantenintensitäten von COOH-Dimersignal und Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeak ist aufgrund folgender Abschätzung durchführbar: Im COOH-Dimer beträgt der Proton-Proton-Abstand den Ergebnissen der quantenchemischen Strukturoptimierung zufolge 0,24 nm, das COOH-Proton im Polymer-Wirkstoffkomplex (Typ 1) hat zu den beiden Protonen des Triazolsystems Abstände von 0,28 nm (zu 3H) bzw. 0,33 nm (zu 5H). Wie aus der Abstandsabhängigkeit der dipolaren Kopplung hervorgeht, werden die längeren Proton-Proton-Abstände im Polymer-Wirkstoff-Komplex durch die Verdopplung der Anzahl der Kopplungspartner gemäß  $D_{\text{COOH-COOH}} = D_{\text{COOH-3H}} + D_{\text{COOH-5H}}$  egalisiert, was zu einer ähnlichen Doppelquantenintensität führt.

#### 5.5.4 Einfluss der Hydroxyethylseitenketten

Die im vorigen Abschnitt 5.5.2 präsentierte Methode verwendet die DQ-Signalintensität der Protonen aus COOH-Dimeren zur Analyse des Wasserstoffbrückennetzwerks. Eine Reduktion des COOH-Dimersignals ist - aufgrund der Konzentrationsabhängigkeit der Signalintensität - gleichbedeutend mit einer Absenkung der Konzentration der COOH-Dimere. Das Verschwinden der COOH-Dimere geht, wie gezeigt werden konnte, mit der Bildung eines neuen COOH-Akzeptor-Komplexes einher, wobei als Akzeptoren die  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen der HEMA-Einheiten und die basischen Stickstoffatome des 1,2,4-Triazolsystems der Wirkstoffmoleküle in Frage kommen. In diesem Abschnitt soll der Einfluss der  $-\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen auf die COOH-

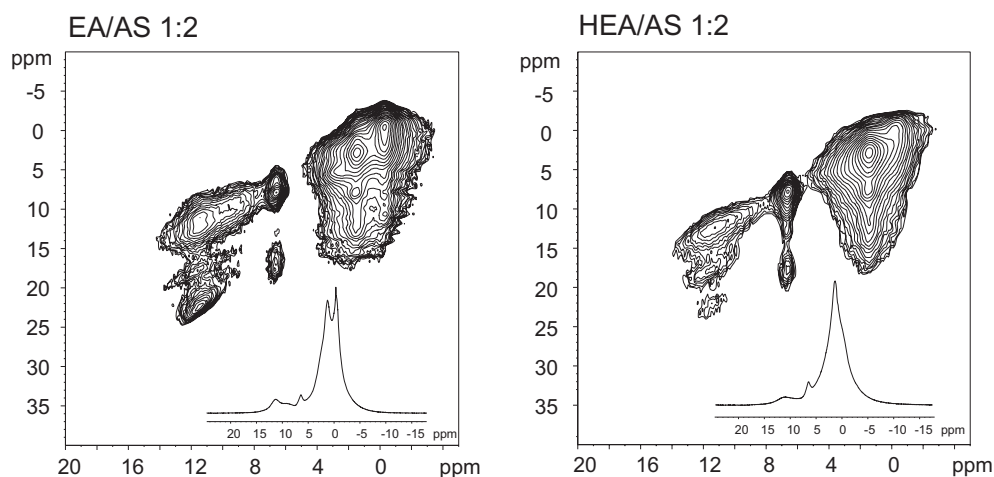


**Abbildung 5.20:** Chemische Strukturen der Modellpolymere EA/AS (a) und HEA/AS (b), die zur Untersuchung des Einflusses der Hydroxyethylseitengruppe auf die Bildung der COOH-Dimere verwendet werden.

Dimerbildung anhand von vergleichenden Messungen an zwei Modellpolymeren untersucht werden. Für eine solche Studie bieten sich zwei Systeme an, von denen

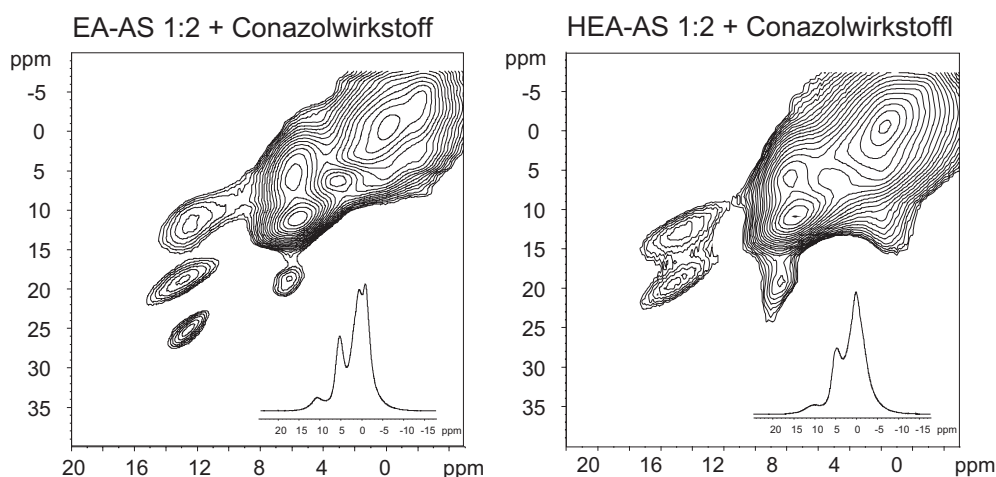
eines neben Acrylsäuregruppen auch  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen besitzt, während das andere - bei ansonsten gleicher chemischer Zusammensetzung - außer Acrylsäuregruppen keine weiteren hydrophilen Seitengruppen trägt. Unter dieser Voraussetzung werden Copolymere aus Hydroxyethylacrylat bzw. Ethylacrylat und Acrylsäure verwendet (Abbildung 5.20), wobei das molare Verhältnis von Acrylsäure zu Acrylat  $v_{mol} = 2:1$  gewählt wurde, um ein intensitätsstarkes COOH-Dimersignal zu garantieren.

Die Ergebnisse der BaBa-Experimente ( $T = 255 \text{ K}$ ) der Copolymere sind in Abbildung 5.21 dargestellt. Die Normierung des COOH-Dimersignals der Modellpolymere auf das COOH-Dimersignal von AS erfolgt gemäß Gleichung 5.10. Im Vergleich zu AS (Abbildung 5.19) ist das COOH-Dimersignal in EA/AS um einen Faktor  $\sim 2$  reduziert ( $I_{Sig}^{norm} = 0,54$ ), was auf die schlechtere Statistik für die Dimerbildung zurückgeführt werden muss, die der Einbau der hydrophoben EA-Comonomereinheiten bedingt. Durch die reduzierte Dimerkonzentration ist auch die Erhöhung der Konzentration ungebundener COOH-Gruppen (Signal bei  $\sim 8 \text{ ppm}$  (SQ)) erklärbar. Im Copolymer HEA/AS wird die erwartete Reduktion des COOH-Dimersignals beobachtet ( $I_{Sig}^{norm} = 0,07$ ), die eine starke Wechselwirkung zwischen COOH-Protonen und  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen nachweist. Im Vergleich zum Copolymer HEMA/AS ( $v_{mol} = 1:1$ ) wird nur ein schwacher Kreuzpeak  $\text{CH}_2\text{OH}$ -gebundener Protonen beobachtet ( $\sim 10 \text{ ppm}$  (SQ)), während das Signal der freien COOH-Gruppen intensitätsstark bleibt. Dies ergibt sich aus der vergleichsweise geringen Gesamtkonzentration der Hydroxyethylgruppen in HEA/AS ( $v_{mol} = 2:1$ ).



**Abbildung 5.21:** Tieftemperatur-BaBa-Spektren von EA/AS und HEA/AS zur Untersuchung des Einflusses der Hydroxyethylseitengruppen auf die COOH-Dimerbildung.

Die BaBa-Spektren der festen Lösungen der Modellpolymere EA/AS+Con und HEA/AS+Con finden sich in Abbildung 5.22. Im Spektrum von EA/AS+Con ist das COOH-Dimersignal im Vergleich zum Copolymer EA/AS (Abbildung 5.21) durch die Einbindung der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrückenbindungen auf  $I_{Sig}^{norm} = 0,42$  reduziert. Im System HEA/AS+Con ist kein COOH-Dimersignal beobachtbar ( $I_{Sig}^{norm} = 0$ ). Hier kommt, wie schon bei der Untersuchung des Systems HEMA/AS+Con festgestellt, der konzentrierte Einfluss von Wirkstoffeinbindung und CH<sub>2</sub>OH-COOH-Wechselwirkung auf das COOH-Dimergerüst des Wasserstoffbrückennetzwerks zum Tragen. Die Kreuzpeaks zwischen COOH-Protonen und aromatischen Wirkstoffprotonen bestätigen auch in diesem System die direkte Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung und die Einbindung der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken. Bemerkenswert ist die gute spektrale Separation des Signalschwerpunktes des Kreuzpeaks vom Signalschwerpunkt des Autopeaks der aromatischen Wirkstoffprotonen, die aus dem dipolaren Kontakt zwischen tieffeldverschobenen Protonen des 1,2,4-Triazolsystems und den COOH-Protonen resultiert.



**Abbildung 5.22:** Tieftemperatur BaBa-Spektren der festen Lösungen der Modellpolymere, analog zu Abbildung 5.21 zur Untersuchung des kombinierten Einflusses der Hydroxyethylseitengruppen auf die COOH-Dimerbildung und die Wirkstoffeinbindung.

### 5.5.5 Stöchiometrische Einflüsse

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, dass die Intensität des COOH-Dimersignals und seine Beeinflussung durch die Wechselwirkung mit -CH<sub>2</sub>OH-Gruppen und Wirkstoffmolekülen zusätzlich unter stöchiometrischen Gesichtspunkten betrachtet werden muss. Das molare Verhältnis zwischen Acrylsäuregruppen und Wirkstoffmolekülen wird hierzu als zusätzlicher Parameter eingeführt, der bei der Interpre-

$v_{mol}$ (AS:HEMA)	$x_{AS}$	$n_{AS}$ in mmol	$n_{AS}/n_{Con}$
5:1	0,83	10	7
3:1	0,75	8,5	5,5
1:1	0,50	5	3,5
1:3	0,25	2	1,5

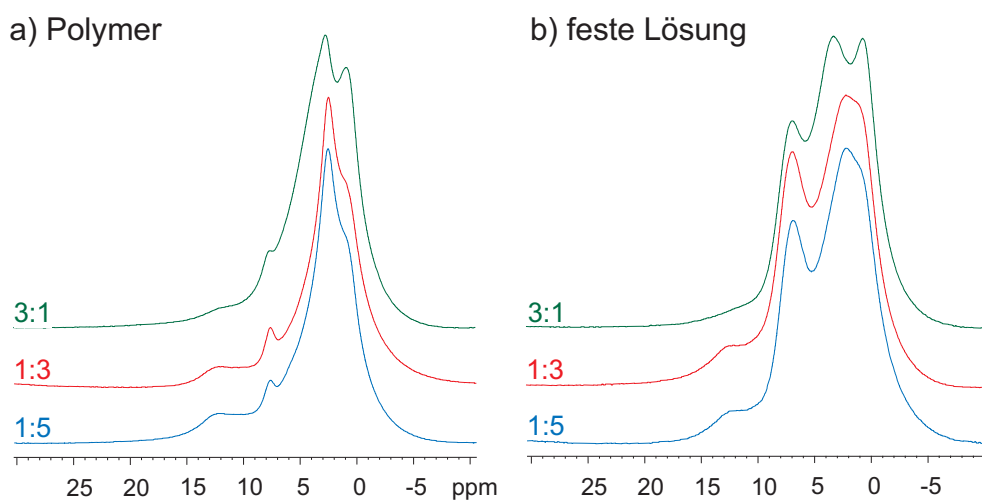
**Tabelle 5.5:** Stoffmengenverhältnisse zwischen Polymeren mit verschiedenen Comonomeranteilen und Wirkstoffmolekülen, berechnet für 1 g Polymer und 0,5 g Wirkstoff ( $M_{Con} \sim 300$  g/mol;  $n_{Con} \sim 1,5$  mmol).

tation der Signalintensitätsverhältnisse berücksichtigt werden sollte, um ein vollständiges Bild des Wasserstoffbrückennetzwerks zu erhalten. Die Abhängigkeit der Bildung von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken vom Acrylsäureanteil und die Konsequenzen für die Gestalt der BaBa-Spektren sollen anhand folgender Beispiele geschildert werden: In einer festen Lösung mit sehr hoher Konzentration von Acrylsäuregruppen im Verhältnis zu niedrig konzentrierten Wirkstoffmolekülen werden COOH-Dimersignale selbst dann beobachtet, wenn ein großer Teil der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken in die Polymermatrix eingebunden ist. In einem solchen System existieren AS-ähnliche Bereiche trotz einer Einbindung aller Wirkstoffmoleküle. Hier manifestiert sich der Acrylsäurecharakter im COOH-Dimersignal, während der Kreuzpeak zwischen Säureprotonen und aromatischen Wirkstoffprotonen ein Maximum erreicht. Die Destabilisierung des COOH-Dimer-Bindungsgerüsts durch die Wirkstoffeinbindung ist folglich durch das auftretende COOH-Dimersignal verschleiert. In festen Lösungen mit niedriger Konzentration von Acrylsäuregruppen ist die Bildung von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken nur für einen kleinen Teil der Wirkstoffmoleküle möglich. Dies zwingt Wirkstoffmoleküle, denen kein Bindungspartner zur Verfügung steht, über schwächere, unspezifische Wechselwirkungen eine Bindung an die Polymermatrix einzugehen. In einem solchen System beobachtet man folglich kein COOH-Dimersignal, da die Bildung von COOH-Dimeren aufgrund der niedrigen AS-Konzentration unwahrscheinlich ist. Der beobachtete Kreuzpeak zwischen Säureprotonen und aromatischen Wirkstoffprotonen ist intensitätsschwach und lässt keine Quantifizierung der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung zu.

Die Variation der Konzentration der Acrylsäuregruppen wurde in dieser Studie durch eine Variation des Comonomerverhältnisses  $v_{mol}$  zwischen HEMA und AS erreicht. Das Massenverhältnis zwischen Polymer und Wirkstoff beträgt in allen untersuchten Systemen  $v_m = 2:1$ . Die molaren Verhältnisse zwischen Acrylsäuregruppen und Wirkstoffmolekülen sind in Tabelle 5.5 dargestellt. Wie am  $n_{AS}/n_{Con}$ -Verhältnis zu erkennen ist, liegt in allen festen Lösungen ein Überschuss an Acrylsäuregruppen vor, der im System HEMA:AS ( $v_m = 3:1$ ) am kleinsten, im System HEMA:AS ( $v_m = 1:5$ ) am größten ist. Abbildung 5.23 zeigt die Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -MAS-NMR-

Spektren ( $T = 255$  K) von Polymeren (a) und festen Lösungen (b). Im spektralen Bereich der aliphatischen Protonen kann der sukzessiven Zuwachs an HEMA-Gruppen am Intensitätsgewinn des Signals der Methylgruppe des Polymerrückgrats ( $\sim 1$  ppm) erkannt werden. Im Frequenzbereich der Säureprotonen beobachtet man für niedrige COOH-Konzentrationen eine leichte Hochfeldverschiebung des Signals, die auf eine Änderung des chemischen Gleichgewichts zwischen freien und gebundenen COOH-Gruppen *sowie* auf eine Erhöhung der Konzentration  $\text{CH}_2\text{OH}$ -gebundener COOH-Gruppen zurückgeführt werden kann.

In den BaBa-Spektren (Abbildung 5.24) werden die erwarteten Phänomene beobachtet. Zur Analyse der COOH-Dimersignale der Polymere (a) wurden keine  $I_{Dimer,Sig}^{korr}$ -Parameter ermittelt, sondern horizontale Schnitte entlang der SQ-Dimen-



**Abbildung 5.23:** Tieftemperatur- $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren des Copolymers HEMA/AS mit variierten Comonomerverhältnissen  $v_{mol}$  (HEMA:AS) (a) und feste Lösungen aus diesen Copolymeren und dem Conazolwirkstoff mit  $v_m = 2:1$  (b).

sion (bei  $\sim 25$  ppm (DQ)) verwendet, wobei der Schnitt jeweils durch das Signalmaximum des COOH-Dimersignals gelegt wurde. Die Wahl dieser Darstellungsform und der Verzicht auf die Berechnung von  $I_{Dimer,Sig}^{korr}$ -Parametern ergibt sich aus der Tatsache, dass der Kreuzpeak zwischen COOH-Protonen und aromatischen Wirkstoffprotonen nur schlecht von den übrigen Signalen des BaBa-Spektrums getrennt werden kann und somit im Vergleich zum Autopeak der COOH-Dimere schwer integrierbar ist. Da in der hier vorgestellten Analyse die Signalintensitäten des Kreuzpeaks und des Autopeaks der COOH-Dimere *verglichen* werden sollen, bietet sich eine *semi-quantitative* Auswertung über die Vergleiche von Signalintensitäten aus horizontalen Schnitten an.

Die COOH-Dimerintensität sinkt mit steigender HEMA- und sinkender AS-Konzentration. Für hohe AS-Konzentrationen ähnelt das BaBa-Spektrum dem Spektrum

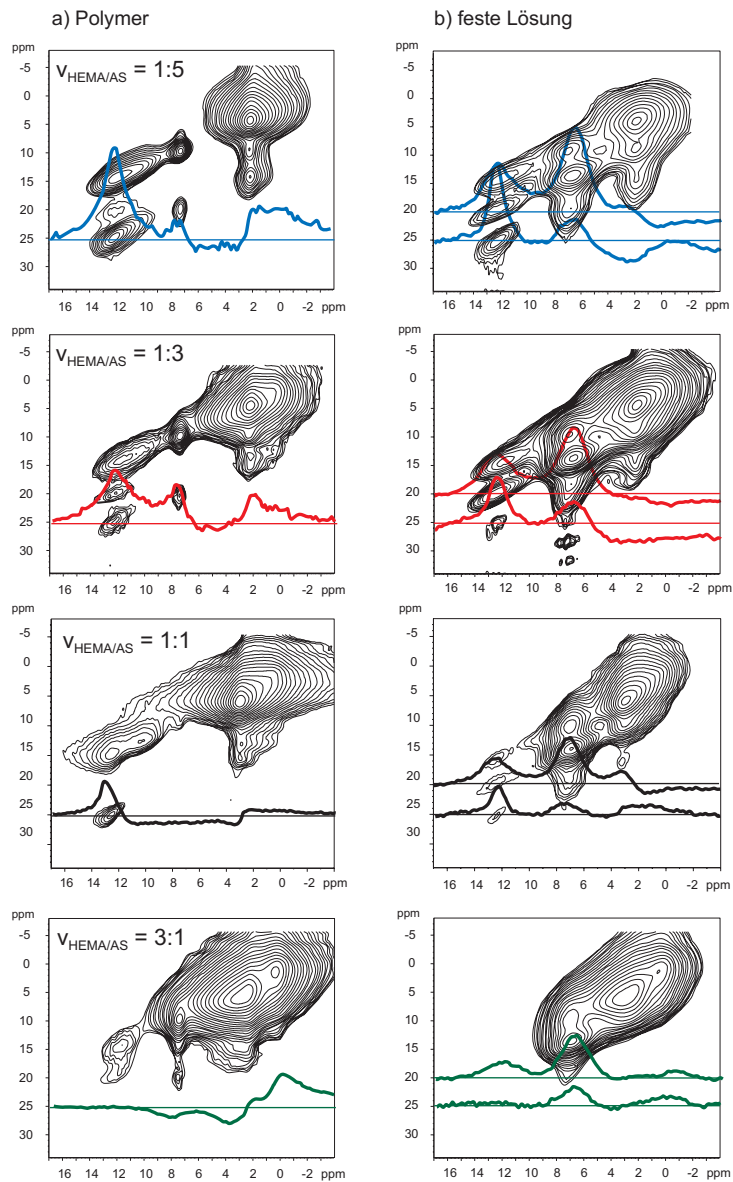
von AS (vgl. hierzu: Abbildung 5.19). Zur Beschreibung der Wasserstoffbrückenbindungsverhältnisse in den festen Lösungen (b) werden nicht nur horizontale Schnitte durch die COOH-Dimersignale sondern auch durch die Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeaks ( $\sim 20$  ppm (DQ)) gezeigt. Ist die AS-Konzentration gering, werden keine Dimere gebildet. Allerdings ist ein schwacher Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeak zu erkennen. Dieser wächst mit steigender AS-Konzentration. Beim Vergleich der festen Lösungen HEMA:AS+Con mit  $v_m = 1:3$  und  $v_m = 1:5$  wird keine signifikante Erhöhung dieses Kreuzpeaks beobachtet. Das COOH-Dimersignal gewinnt jedoch an Intensität.

Für geringe AS-Konzentrationen werden nur einige Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken intramolekular in die Polymermatrix eingebunden. Die restlichen Wirkstoffmoleküle finden aus sterischen und kinetischen Gründen keinen Bindungspartner. Mit steigender Konzentration der AS-Gruppen werden immer mehr Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken eingebunden. Ab einer bestimmten AS-Konzentration kommt es zur Einbindung *aller* Wirkstoffmoleküle. In Konsequenz daraus erhöht sich der Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeak ab einer bestimmten AS-Konzentration nicht mehr. Mit einer weiteren Erhöhung der AS-Konzentration wächst lediglich das COOH-Dimersignal. Aufgrund der molaren Verhältnisse von HEMA:AS in den verwendeten Modellpolymeren kann eine Minimalkonzentration von AS-Gruppen, die nötig ist, um eine komplette Einbindung der Wirkstoffmoleküle zu erreichen, abgeschätzt werden. Sie liegt für das System HEMA/AS+Con zwischen  $c_{COOH}^{min} = 0,25$  mol/g und  $c_{COOH}^{min} = 0,5$  mol/g, entsprechend molaren Verhältnissen von  $v_{mol} = 1:3$  (AS:HEMA) und  $v_{mol} = 1:1$  (AS:HEMA). In diesem Bereich liegt das molare Verhältnis von AS-Gruppen zu Wirkstoffmolekülen bei einem Polymer:Wirkstoff-Massenverhältnis von  $v_m = 2:1$  im Bereich zwischen  $n_{AS}/n_{Con} = 1,5 - 3,5$ . Dies zeigt, dass nicht alle COOH-Gruppen an Polymer-Wirkstoffbindungen teilnehmen. Hierfür sind sterische Effekte sowie der Einfluss der  $-CH_2OH$ -Gruppen verantwortlich.

Die hier präsentierte Studie zeigt, dass für eine quali- und quantitative Analyse des Wasserstoffbrückennetzwerks neben der Identifikation einzelner Wasserstoffbrücken die Konzentrationen der gebildeten Donor-Akzeptor-Komplexe bekannt sein muss, da ansonsten Fehlinterpretationen auftretender Signale möglich sind. Die Konzentration der einzelnen Donor-Akzeptor-Komplexe im System HEMA/AS+Con ist - trivialerweise - vom molaren Verhältnis zwischen AS, HEMA und dem Wirkstoff abhängig. Wie diese Studie zeigen konnte, spiegeln die NMR-Signale der BaBa-Spektren diese molaren Verhältnissen wieder. Für eine definierte Wirkstoffkonzentration gibt es in acrylsäurehaltigen Polymeren eine minimale H-Donorkonzentration, die eine Einbindung aller Wirkstoffmoleküle garantiert. Bis zum Erreichen dieser H-Donorkonzentration sind nur geringe Signalbeiträge der COOH-Dimere beob-



achtbar. Erst nach Überschreiten der minimalen H-Donorkonzentration wird das COOH-Dimer-Netzwerk aufgebaut. Als Resultat beobachtet man ein starkes COOH-Dimersignal, obwohl die Struktur des COOH-Dimergerüsts durch die Wirkstoffmoleküle in weiten Bereichen der Polymermatrix aufgelöst wurde. Die vorgestellten Ergebnisse sind mit den in Kapitel 5.5.2 beobachteten Konkurrenzprozessen zwischen Donor- und Akzeptorgruppen konsistent.



**Abbildung 5.24:** Tieftemperatur-BaBa-Spektren von HEMA/AS+Con mit variierten Comonomerverhältnissen. In den Spektren der Polymere (a) sind horizontale Schnitt entlang der SQ-Dimension durch die COOH-Autopeaks dargestellt, in den Spektren der festen Lösungen (b) sowohl Schnitte durch die COOH-Autopeaks als auch durch die Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeaks.

## 5.6 Zusammenfassung

In Kapitel 5 wurde das Verhältnis zwischen dynamischen Gleichgewichten und molekularen strukturellen Parametern in einer festen Lösung aus Poly((hydroxyethylmethacrylat)-*co*-(acrylsäure)) und dem Conazolwirkstoff untersucht. Der Schwerpunkt der Untersuchungen wurde auf die Identifikation und die Quantifizierung von Bindungspartnern und dynamischen Gleichgewichten in spezifischen Wasserstoffbrücken zwischen Polymer- und Wirkstoffgruppen mithilfe von NMR-spektroskopischen Methoden gelegt. Wie gezeigt werden konnte, lassen die Ergebnisse der verwendeten einfachen NMR-Experimente eine detaillierte Beschreibung der komplizierten Bindungsverhältnisse zwischen den Systemkomponenten und eine Quantifizierung der einzelnen Bindungstypen innerhalb des komplexen Wasserstoffbrückennetzwerks zu. Im Folgenden sind die wesentlichen Ergebnisse der einzelnen Abschnitte zusammengefasst.

- Mithilfe von temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren kann die Existenz von Wasserstoffbrücken und chemischen Gleichgewichten zwischen gebundenen und ungebundenen Donor-Akzeptor-Komplexen im Copolymer HEMA/AS und in der festen Lösung HEMA/AS+Con nachgewiesen werden. Im Bereich zwischen 8 - 12 ppm sind drei Resonanzlinien zu beobachten, die gebundene und ungebundene COOH-Protonen im langsamen sowie Protonen im schnellen Grenzfall erkennen lassen. Das gleichzeitige Auftreten dieser Resonanzlinien zeugt von einer heterogenen Verteilung der Ratenkonstanten der chemischen Gleichgewichte, die auf eine strukturelle Heterogenität und eine breite Verteilung von Donor-Akzeptor-Abständen zurückgeführt werden kann (Abbildungen 5.10 und 5.12, Kapitel 5.3).
- Neben der bloßen Identifikation von Wasserstoffbrücken erlaubt das BaBa-Experiment eine präzise Zuordnung von Donor- und Akzeptorgruppen auf molekularer Ebene. Während der Autopeak bei  $\nu_{SQ} = 12$  ppm und  $\nu_{DQ} = 24$  ppm die Dimerbindung zwischen zwei COOH-Gruppen beschreibt, kennzeichnet der Kreuzpeak bei  $\nu_{SQ} = 7,3$  ppm und  $\nu_{DQ} = 20,2$  ppm einen Kontakt zwischen COOH-Protonen und den aromatischen Protonen des 1,2,4-Triazolsystems. Hierdurch kann die selektive und spezifische Polymer-Wirkstoffbindung über Wasserstoffbrücken nachgewiesen werden (Abbildung 5.17, Kapitel 5.5.1).
- Zwischen den verschiedenen Protonenakzeptoren, zu denen neben den Carbonylgruppen der COOH-Gruppen und der basischen Stickstoffatome des 1,2,4-Triazolsystems auch die  $\text{CH}_2\text{OH}$ -Gruppen der HEMA-Comonomere gehören (Abbildungen 5.3 und 5.4, Kapitel 5.5.4), kommt es zur Konkurrenz um die

sauren Protonen der COOH-Gruppen. Aus diesem Grund existiert in dem Wasserstoffbrückennetzwerk eine Vielzahl inter- und intramolekularer Wasserstoffbrücken mit unterschiedlich gelagerten chemischen Gleichgewichten. Dies kann durch einen Vergleich der spektralen Signaturen wasserstoffverbrückter Protonen in BaBa-Spektren von Modellpolymeren mit chemisch verschiedenen Protonenakzeptoren demonstriert werden (Abbildung 5.19, Kapitel 5.5.2).

- Die Peakzuordnungen, Aussagen über die Bindungsenergien der einzelnen Donor-Akzeptor-Komplexe und die Abstandsabhängigkeit der Wasserstoffbrückenbindungsstärke sind konsistent mit den Ergebnissen, die mithilfe quantenchemischer Rechnungen an Modellsystemen erzielt werden konnten (Kapitel 5.2).
- Da der Autopeak der COOH-Dimere von den übrigen Signalen spektral separiert ist, ist seine Signalintensität durch Integration leicht bestimmbar. Die Signalintensität ist ein Maß für die Konzentration von COOH-Dimeren, wodurch mithilfe einer geschickten Wahl von Modellpolymeren überprüft werden kann, inwieweit die COOH-Dimerkonzentration von molekularen Faktoren abhängt (Kapitel 5.5.3).
- Die Intensität des COOH-Dimersignals wird (im Vergleich zu einem Spektrum reiner Poly(acrylsäure)) sowohl durch den Einbau von Wirkstoffmolekülen (AS+Con) als auch durch den Einbau von HEMA-Comonomereinheiten (HEMA/AS) reduziert, was die Bildung von inter und intramolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den entsprechenden Molekülgruppen bestätigt. Am dramatischsten ist die Signalreduktion in der festen Lösung HEMA/AS+Con. Dort wird die COOH-Dimerbildung zuerst durch die Bildung von schwachen COOH-CH<sub>2</sub>OH-Gruppen abgesenkt, was die anschließende Einbindung von Wirkstoffmolekülen erleichtert (Kapitel 5.5.3).
- Die Intensitäten des COOH-Dimersignals und des COOH-Triazol-Kreuzpeaks sind abhängig von der Comonomerzusammensetzung. Wie die BaBa-Experimente an festen Lösungen mit unterschiedlichen molaren Verhältnissen von HEMA:AS zeigen, kann für eine bestimmte Menge von Wirkstoffmolekülen ein Comonomerverhältnis gefunden werden, bei dem alle Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken in die Polymermatrix eingebunden werden. In Konsequenz daraus kann eine minimale Konzentration von COOH-Dimeren bestimmt werden. Für die (hohe) Wirkstoffkonzentration von  $v_m=2:1$  liegt die Konzentration an AS-Gruppen, mit deren Hilfe alle Wirkstoffmoleküle eingebunden werden können, zwischen 0,25 und 0,5 mol/g (Abbildung 5.24, Kapitel 5.5.5).

# Kapitel 6

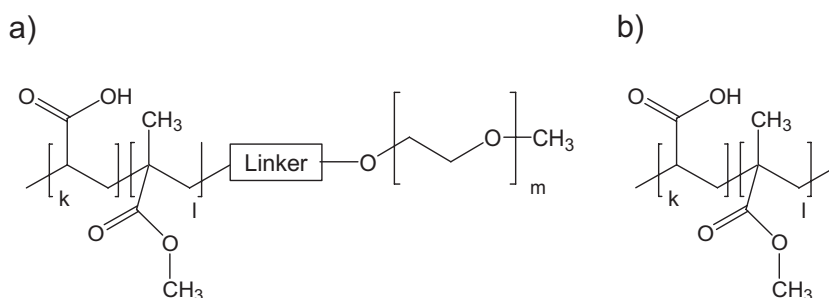
## System III:

## AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff

### 6.1 Stabilität fester Lösungen

In diesem Kapitel geht es vor allem darum, die Destabilisierung des Wasserstoffbrückennetzwerks und dabei insbesondere die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Bindung mithilfe von Festkörper-NMR Experimenten zu beschreiben. Hierzu sollen die in Kapitel 5 gewonnenen Kenntnisse zur Untersuchung von strukturellen und dynamischen Parametern in acrylsäurehaltigen festen Lösungen verwendet werden, um die NMR-Spektren des Systems AS/MMA-PEG+Con hinsichtlich dynamischer und struktureller Merkmale zu interpretieren. Die in diesem System vorgestellte feste Lösung AS/MMA-PEG+Con ähnelt dem in Kapitel 5 diskutierten System HEMA/AS+Con nur in einigen Merkmalen. In beiden festen Lösungen wird der Conazolwirkstoff (Abbildung 5.1) verwendet, dessen basisches 1,2,4-Triazolssystem über Wasserstoffbrücken an COOH-Gruppen der Acrylsäuregruppen des Copolymers gebunden wird. In AS/MMA-PEG+Con sind die hydrophilen HEMA-Comonomere durch hydrophobe Methylmethacrylat-Comonomere ersetzt. Zusätzlich sind auf das Polymerrückgrat Poly(ethylenglykol)-Ketten aufgepfropft. Die Kettenlänge der PEG-Ketten entspricht dabei in etwa der Länge des Polymerrückgrates der Copolymere. Die chemische Struktur von AS/MMA-PEG findet sich in Abbildung 6.1 (a). Die Substitution der hydrophilen HEMA- durch hydrophobe MMA-Comonomere erleichtert die Analyse des Wasserstoffbrückennetzwerks mithilfe von NMR-spektroskopischen Experimenten erheblich, da die Anzahl der möglichen Polymer-Polymer- und Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken reduziert wird. In der festen Lösung AS/MMA-PEG+Con werden ausschließlich COOH-Dimere, einfach verbrückte COOH-Gruppen und COOH-Triazol-Komplexen erwartet.

Für viele Applikationen fester Lösungen im pharmakologischen Bereich ist nicht nur die stabile Einbindung der Wirkstoffmoleküle in die amorphe Polymermatrix von Bedeutung. Vielmehr muss der Wirkstoff nachdem er, eingebunden in die Poly-

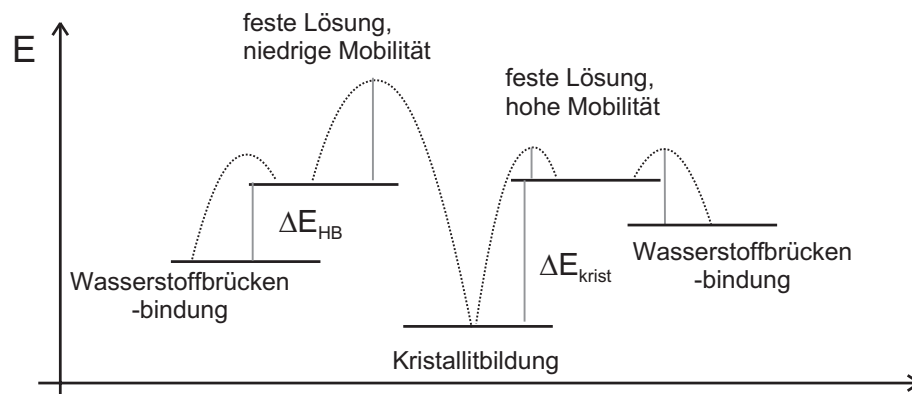


**Abbildung 6.1:** Chemische Strukturen der in diesem Kapitel verwendeten Copolymere AS/MMA-PEG (a) und AS/MMA (b). In den verwendeten Polymeren entsprechen die molaren Verhältnisse von AS:MMA in AS/MMA-PEG  $v_{mol} = 2:1$ , wobei sich die molaren Massen vom Polymerrückgrat und von der PEG-Kette ungefähr gleichen.

mermatrix, an seinen Wirkungsort transportiert wurde, in der Lage sein, sich vom Polymer zu lösen. Ist der Wirkstoff über eine Wasserstoffbrücke in die Polymermatrix eingebunden, setzt ein Lösen des Wirkstoffs vom Polymer den Bruch dieser Wasserstoffbrückenbindung voraus. Als Konsequenz dieses Bindungsbruchs kann es in den festen Lösungen zur Separation von Polymerketten und Wirkstoffmolekülen kommen, was entweder zu biologisch oder pharmakologisch verfügbaren Wirkstoffmolekülen am Wirkungsort führt oder eine Kristallitbildung der Wirkstoffmoleküle zur Folge hat. In den meisten Anwendungen fester Lösungen ist die Kristallisation der Wirkstoffmoleküle - im Gegensatz zur Abscheidung der Wirkstoffmoleküle in amorpher Form - nicht erwünscht, da die Wirkstoffmoleküle, die in Wirkstoffkristalliten gebunden sind, häufig ihre biologische und pharmakologische Aktivität verlieren [Chiou 71, Mullins 60]. Die Frage, in welcher Form die Wirkstoffmoleküle nach dem Bindungsbruch der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken vorliegen, ist zwar für konkrete Anwendungen der festen Lösung von großer Bedeutung, für die Untersuchung des Destabilisierungsprozesses, der in diesem Kapitel im Fokus stehen soll, jedoch sekundär. Wie später gezeigt wird, besitzen amorphe und kristalline Conazolwirkstoffmoleküle in NMR-Spektren spektral gut separierte Resonanzlinien unterschiedlicher chemischer Verschiebung, die eine Quantifizierung des Destabilisierungsprozesses zulassen. Daher wird die Kristallitbildung der Wirkstoffmoleküle als Folge der Destabilisierung der festen Lösungen in der präsentierten Studie in Kauf genommen. Für die Schwächung der Wasserstoffbrückenbindung und für den daraus resultierenden Bindungsbruch sind zwei verschiedene Prozesse denkbar, die im Folgenden vorgestellt und im Laufe des Kapitels experimentell nachgewiesen werden sollen:

- Autodestabilisierung durch erhöhte Wirkstoffmobilität

In festen Lösungen mit geringer Beweglichkeit der Molekülgruppen dominieren die Polymer-Wirkstoff-Bindungen die strukturellen Beziehungen zwischen Polymergruppen und Wirkstoffmolekülen. Durch die Unbeweglichkeit der Moleküle ist die Bildung spezifischer räumlicher Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte, die für die Kristallisation der Wirkstoffmoleküle wichtig sind, kinetisch gehemmt und daher unwahrscheinlich. Sind die dynamischen Freiheitsgrade der Wirkstoffmoleküle in der festen Lösung hoch, besteht also eine große Mobilität von Polymer- und Wirkstoffgruppen. Überdies treten sterische Hinderungen bei der räumlichen Annäherung von Molekülen in den Hintergrund, was eine Kristallisation der Wirkstoffmoleküle ermöglicht. Ist die Energie, die bei der Kristallisation gewonnen wird, größer als die Wasserstoffbrückenbindungsenergie, kommt es zur Kristallisation. Die Zusammenhänge zwischen Molekulardynamik, kinetischer Hemmung der Kristallisation und Wasserstoffbrückenbildung werden in einem Energiediagramm in Abbildung 6.2 illustriert. Prozesse, die durch die Beweglichkeit der Moleküle kontrolliert werden, beeinflussen die Lagerstabilität der festen Lösung und führen zur Zersetzung der Polymer-Wirkstoff-Komplexe *ohne* die Einwirkung äußerer Faktoren. Da für eine



**Abbildung 6.2:** Energiediagramm für die Konkurrenz zwischen Kristallisation von Wirkstoffmolekülen und der Bildung von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken in festen Lösungen mit mobilen und unbeweglichen Systemkomponenten. In Systemen mit mobilen Systemkomponenten ist die Kristallisation kinetisch möglich, während sie in Systemen mit starren Molekülgruppen gehemmt ist. In starren Systemen ist der Energiegewinn aus der Bildung von Wasserstoffbrücken größer als in mobilen Systemen, da die chemischen Gleichgewichte in Richtung gebundener Komplexe verschoben sind.

Kristallisation der Wirkstoffmoleküle die räumliche Nähe bestimmter Molekülgruppen notwendig ist, wird der Zersetzungsprozess der festen Lösung nicht nur durch die Dynamik der Systemkomponenten, sondern auch durch die Konzentration der Wirkstoffmoleküle kontrolliert. Liegen die Wirkstoffmoleküle bei hoher Beweglichkeit gleichzeitig in hoher Konzentration vor, ist die Kristallitbildung aufgrund häufig

aufretender intermolekularer Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakte wahrscheinlicher als in niedrig konzentrierten festen Lösungen.

- **Destabilisierung durch Wasser**

Bietet man der festen Lösung ein hydrophiles Molekül an, welches mit den COOH-Gruppen des Copolymers Wasserstoffbrückenbindungen bilden kann, die in Konkurrenz zu den Polymer-Wirkstoff-Bindungen stehen, ist eine Verdrängung des Wirkstoffes aus der Polymermatrix möglich. Als Konsequenz bilden die schlecht wasserlöslichen Conazolwirkstoffmoleküle Kristallite. Als hydrophiles Molekül wird in diesem Kapitel Wasser verwendet, das in vielen biologischen Applikationen eine wichtige Rolle spielt (z.B. in Referenz [Zhu 06]). Der Konkurrenzprozess zwischen hydrophilen Molekülen und Wirkstoffmolekülen um COOH-Gruppen kann verstärkt werden, wenn die Bindungsenergien der COOH-Triazol-Bindungen herabgesetzt werden.

Die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken durch Wassermoleküle ist an die Autodestabilisierung des Wasserstoffbrückennetzwerks gekoppelt. Der Grund hierfür sind die langen PEG-Ketten des Systems AS/MMA-PEG+Con, die für die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken verantwortlich sind und dadurch für die Erhöhung der Beweglichkeit der Wirkstoffmoleküle sorgen. Die Erhöhung der Gesamtmobilität der Systemkomponenten durch die PEG-Ketten erklärt sich mithilfe der Reduktion starr gebundener Komplexe (COOH-Triazol *und* COOH-Dimere) aufgrund sterischer Hinderungen bei der Donor-Akzeptor-Komplex-Bildung. Die chemischen Gleichgewichte werden infolgedessen in Richtung ungebundener Komplexe verschoben. Da die Ausbildung starker Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken mit kurzen Donor-Akzeptor-Abständen erschwert ist, werden bevorzugt längere und somit thermodynamisch instabilere Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken gebildet. Die Absenkung der Polymer-Wirkstoff-Bindungsenergie erleichtert wiederum den oben beschriebenen Konkurrenzprozess zwischen Wasser- und Wirkstoffmolekülen um die COOH-Gruppen des Copolymers.

## 6.2 Aufbau der Studie

In diesem Abschnitt wird die systematische Vorgehensweise zur Untersuchung der Destabilisierungsmechanismen (Kapitel 6.1) vorgestellt. Zuerst wird in Kapitel 6.3 die Existenz von Wasserstoffbrücken zwischen den Acrylsäuregruppen des Copolymers und den 1,2,4-Triazolgruppen der Conazolwirkstoffmoleküle nachgewiesen. Dies geschieht mithilfe von temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren. Dabei werden die Spektren der festen Lösung auch mit den Spektren des Copolymers verglichen werden, um die Zuordnung der Resonanzlinien zu erleichtern und

die Veränderung chemischer Gleichgewichte durch die Wirkstoffeinbindung zu beobachten. In diesem Kapitel werden nicht nur Ergebnisse von Experimenten am System AS/MMA-PEG+Con vorgestellt, sondern auch Ergebnisse von Experimente an einem PEG-freien System (AS/MMA+Con) diskutiert, wodurch der Einfluss der PEG-Ketten auf die Wirkstoffeinbindung und auf das Wasserstoffbrückennetzwerk aufgezeigt werden soll. Die Einflüsse der PEG-Ketten auf das Wasserstoffbrückennetzwerk werden in Kapitel 6.4.1 mithilfe von BaBa-Experimenten quantifiziert. Die Änderung der Mobilitätsverhältnisse in der PEG-haltigen festen Lösung gegenüber dem PEG-freien System werden anhand von Linienbreitenanalysen der temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren in Kapitel 6.4.2 diskutiert. An diese grundlegenden Untersuchungen zu Bindungsverhältnissen, chemischen Gleichgewichten und Mobilitäten der Systemkomponenten schließen Studien zur Beschreibung der Destabilisierungsprozesse an. In Kapitel 6.5 wird gezeigt, wie Wirkstoffkristallite anhand von  $^1\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren identifiziert werden können. Die Erzeugung der Wirkstoffkristallite erfolgt zum einen durch Exposition der festen Lösung in einer Wasserdampfatosphäre, zum anderen durch Lagern der trockenen festen Lösung über einen längeren Zeitraum. Da in beiden Fällen Wirkstoffkristallite auftreten, kann die Existenz der beiden Destabilisierungsprozesse (s. o.) qualitativ bestätigt werden. In den folgenden Abschnitten werden die einzelnen Destabilisierungsprozesse näher quantifiziert. Der Autodestabilisierungsprozess als Funktion unterschiedlicher Lagerdauern und Wirkstoffkonzentrationen ist Gegenstand der Kapitel 6.6.1 und 6.6.2, während der Einfluss unterschiedlicher Wassergehalte - auch unter Berücksichtigung unterschiedlicher Wirkstoffkonzentrationen - in Kapitel 6.7 untersucht wird. Hierbei wird auch die Form der Einbindung des Wassers in die Polymermatrix mit NMR-spektroskopischen Experimenten beschrieben. Wie zusätzlich gezeigt wird, resultiert die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke nicht notwendigerweise in einer Kristallitbildung der Wirkstoffmoleküle. Im letzten Abschnitt werden die Beobachtungen und deren Interpretationen in einem Modell für die Destabilisierungsprozesse zusammengefasst (Kapitel 6.8).

Da stöchiometrische Faktoren zwischen AS- und Triazolgruppen sowohl für die Formation des Wasserstoffbrückennetzwerks als auch für die Interpretation von NMR-Spektren eine wichtige Rolle spielen (Kapitel 5.5.5), sind in Tabelle 6.1 Massen- ( $v_m$ ) und Molverhältnisse ( $v_{mol}$ ) zwischen Polymergruppen und Wirkstoffmolekülen für verschiedene in diesem Kapitel verwendete Wirkstoffkonzentrationen angegeben. Die Molverhältnisse beziehen sich auf die relativen Stoffmengen von AS- und Triazolgruppen, die Massenverhältnisse auf die relativen Massen von Polymer und Wirkstoff gemäß der zur Herstellung der festen Lösung verwendeten Einwaage. Für den Vergleich der Spektren von PEG-haltigen und PEG-freien Systemen wurde auf



Probe	$v_{mol}$ (AS:Con)	$v_m$ (Polymer:Con)
AS/MMA+Con	1,0:1	0,9:1
AS/MMA+Con	1,1:1	1,0:1
AS/MMA+Con	2,1:1	2,0:1
AS/MMA+Con	5,3:1	5,0:1
AS/MMA-PEG+Con	1,0:1	1,9:1
AS/MMA-PEG+Con	0,5:1	1,0:1
AS/MMA-PEG+Con	1,1:1	2,0:1
AS/MMA-PEG+Con	2,6:1	5,0:1

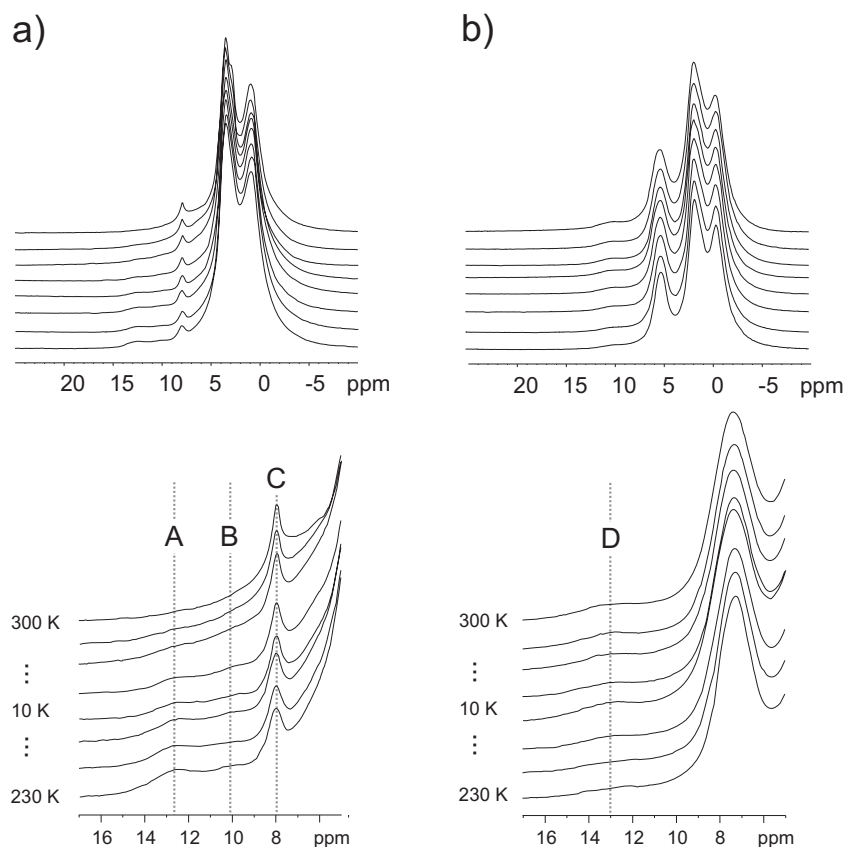
**Tabelle 6.1:** Stoffmengenverhältnisse zwischen Acrylsäuregruppen und Wirkstoffmolekülen, berechnet aus den Einwaagen für die Herstellung der festen Lösungen ( $M_{Con} \sim 300$  g/mol) sowie entsprechende Massenverhältnisse zwischen Polymer und Wirkstoff.

ein gleiches Verhältnis zwischen AS- und MMA-Gruppen geachtet ( $v_{mol} \sim 1:2$ ), um die Einflüsse der PEG-Ketten auf die Polymer-Polymer- und Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen unabhängig von konzentrationsabhängigen Effekten analysieren zu können.

### 6.3 Nachweis von Wasserstoffbrücken

Der Nachweis von Wasserstoffbrückenbindungen erfolgt anhand von temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS-NMR Spektren der Polymere AS/MMA und AS/MMA-PEG und ihren festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff. Die in diesem Abschnitt diskutierten Spektren wurden mit Proben erzeugt, in denen das Massenverhältnis zwischen Polymer und Wirkstoff  $v_m = 2:1$  entspricht. Es wurde also mit einem leichten Überschuss an Acrylsäuregruppen im Vergleich zu Conazolwirkstoffmolekülen gearbeitet (vgl. Tabelle 6.1). Wie in den Kapiteln 5.2 und 5.5 gezeigt wurde, sind die chemischen Verschiebungen wasserstoffgebundener Protonen in COOH-Dimeren und COOH-Triazol-Komplexen sehr ähnlich, was eine Trennung von Polymer-Polymer- und Polymer-Wirkstoff-Bindungen anhand von  $^1\text{H}$ -MAS Einpuls-Spektren erschwert. Dies liegt an der geringen Spezifität der Polymer-Wirkstoff-Bindung, der damit verbundenen breiten Verteilung von Donor-Akzeptor-Abständen und den daraus resultierenden breiten Resonanzlinien der NMR-Spektren, die mithilfe von BaBa-Spektren durch Analyse der Signale in der DQ-Dimension in ihre Einzelkomponenten zerlegt werden können. In Abbildung 6.3 wird für das PEG-freie Polymer AS/MMA und die feste Lösung AS/MMA+Con dieses Problem zum wiederholten Mal offensichtlich. Im Copolymer (a) wird das Signal gebundener COOH-Dimere (A), die sich - zumindest bei tiefen Temperaturen - im langsamen Grenzfall befinden, bei 12,8 ppm beobachtet. In der festen Lösung (b) wird ebenfalls ein Signal wasserstoffverbrückter Protonen detektiert, das weder eindeutig COOH-Dimeren noch COOH-Triazol-

Komplexen zugeordnet werden kann, da seine chemische Verschiebung (13,0 ppm (D)) der Resonanzfrequenz des beobachteten Signals im Spektrum des Copolymers zu stark ähnelt. Die Veränderung der Gleichgewichtslage zwischen gebundenen und



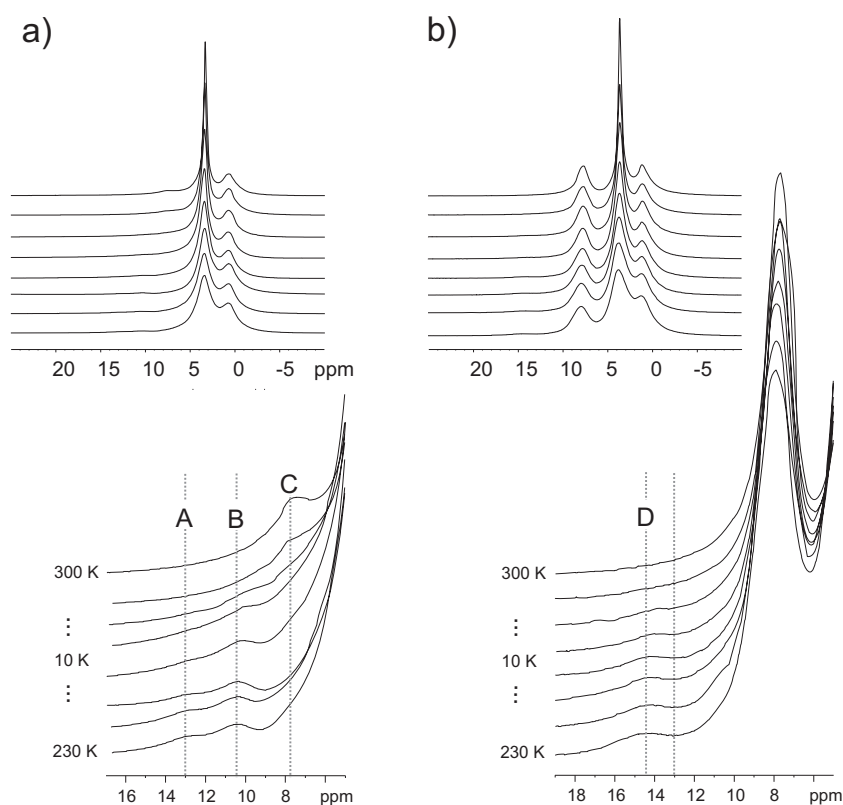
**Abbildung 6.3:** Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -MAS-NMR Spektren des Polymers AS/MMA (a) und der festen Lösung aus AS/MMA und dem Conazolwirkstoff (b). In beiden Systemen ergibt sich für die Protonen in den COOH-Dimeren (Signal A in (a)) und für die Protonen in den Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken (Signal D in (b)) eine ähnliche chemische Verschiebung um  $\delta_{CS}=12.8$  ppm.

ungebundenen COOH-Gruppen in Copolymer und fester Lösung ist an unterschiedlichen temperaturabhängigen Intensitäten von Signal A zu erkennen. Während dieses im Copolymer mit steigender Temperatur zugunsten eines wachsenden Signals B (Protonen im schnellen Grenzfall) verschwindet, bleibt es in der festen Lösung über den kompletten Temperaturbereich beobachtbar. Diese Gleichgewichtsänderung ist zwar ein Hinweis auf veränderte Bindungsverhältnisse in der festen Lösung gegenüber dem Copolymer, beweist aber nicht eindeutig die Polymer-Wirkstoff-Bindung über Wasserstoffbrücken. Durch die breite Resonanzlinie der aromatischen Wirkstoffprotonen ist, wie auch im System HEMA/AS+Con, eine Analyse der Gleichgewichtsprozesse in der festen Lösung nicht möglich, da Signal B und C überlagert

sind. Bemerkenswerterweise koexistieren auch im Copolymer AS/MMA chemische Gleichgewichte mit verschiedenen Ratenkonstanten vom langsamen bis zum schnellen Grenzfall, deren Ursprung in der heterogenen Verteilung von Abständen zwischen den Polymerketten und der daraus resultierenden breiten Verteilung von Bindungslängen begründet ist (vgl. Kapitel 5.3).

Die Spektren der PEG-haltigen festen Lösung, die in Abbildung 6.4 dargestellt sind, zeigen im Vergleich zum PEG-freien System veränderte spektrale Signaturen. Beim Vergleich der Tieftemperaturspektren der Copolymere *mit* und *ohne* PEG-Ketten ( $T = 230$  K) erkennt man in der spektralen Signatur der wasserstoffverbrückten Protonen im Copolymer jeweils drei Signalen (A, B und C), die die Existenz eines chemischen Gleichgewichts mit heterogen verteilten Ratenkonstanten in *beiden* Systemen bestätigen. Durch die breite Schulter des Signals der PEG-Kette ( $\sim 3,5$  ppm) wird Signal C im Vergleich zum Tieftemperaturspektrum des PEG-freien Systems überlagert und ist nicht beobachtbar. Dennoch lässt sich anhand des Vergleichs der Signalintensitäten der Signale A und B feststellen, dass in der PEG-haltigen festen Lösung das Gleichgewicht weiter auf der Seite ungebundener COOH-Gruppen liegt. Eine Untersuchung der temperaturabhängigen Experimente bestätigt diese Interpretation, da mit steigender Temperatur Signal A im PEG-haltigen System bei 270 K, im PEG-freien System hingegen erst bei 300 K, verschwindet, was stabilere COOH-Dimere im Copolymer AS/MMA voraussetzt. Dies entspricht den Erwartungen, nach denen durch die langen PEG-Ketten die Dimerbildung zwischen den COOH-Gruppen erschwert wird. Die PEG-Ketten destabilisieren analog zu den HEMA-Gruppen im System HEMA/AS+Con das COOH-Dimergerüst. Dies wird allerdings nicht durch die Bildung zusätzlicher Wasserstoffbrücken mit den COOH-Gruppen, sondern vor allem durch eine sterische Blockade der COOH-Dimerbildung erreicht. Die Bildung von (schwachen) Wasserstoffbrücken der COOH-Protonen mit den Sauerstoffatomen aus den  $-\text{CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-}$ Gruppen der PEG-Ketten ist grundsätzlich denkbar, konnte aber mithilfe NMR-spektroskopischer Methoden im Rahmen dieser Studie nicht nachgewiesen werden.

Während im Copolymer AS/MMA-PEG die Resonanz dimerisch gebundener COOH-Protonen bei 13,0 ppm beobachtet wird (A), findet sich in der festen Lösung AS/MMA-PEG+Con eine breite Resonanzlinie bei 14,3 ppm (D). Wie im System AS/MMA+Con sind auch hier durch die breite Resonanzlinie der aromatischen Wirkstoffprotonen die Signale B und C überlagert und somit nicht analysierbar. Der große Unterschied in der chemischen Verschiebung ( $\Delta\delta_{CS} = 1,3$  ppm) signalisiert einen großen Unterschied in Bindungsgeometrie und Bindungslänge und weist auf kurze Wasserstoffbrücken sowie stark gebundene COOH-Protonen hin. Da die COOH-Dimere in beiden Copolymeren stark gebunden sind ( $\delta_{CS} \geq 13,0$  ppm), ist



**Abbildung 6.4:** Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -MAS-NMR Spektren des Polymer AS/MMA-PEG (a) und der festen Lösung aus AS/MMA-PEG und dem Conazolwirkstoff (b). Für die Systeme ergibt sich für die Protonen in den COOH-Dimeren ( $\delta_{CS}=13,0$  ppm, Signal A in (a)) und die Protonen in den Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken ( $\delta_{CS}= 14,3$  ppm, Signal D in (b)) eine um  $\Delta\delta_{CS}=1,3$  ppm unterschiedliche chemische Verschiebung. Die hohe chemische Verschiebung in der festen Lösung ist ein direkter Hinweis auf eine starke Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrückenbindung.

eine Änderung der chemischen Verschiebung um 1,3 ppm nicht durch eine weitere Verkürzung des ohnehin kurzen COOH-COOH-Abstands zu erklären. Somit muss eine Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke für die Änderung der chemischen Verschiebung der gebundenen COOH-Protonen verantwortlich gemacht werden. Diese Beobachtung wird im nächsten Kapitel (6.4.1) mithilfe von BaBa-Spektren bestätigt.

Weitere Überlegungen müssen hinsichtlich der Temperaturstabilität von Signal D in AS/MMA-PEG+Con im Vergleich zu Signal D aus AS/MMA+Con angestellt werden. In der PEG-haltigen festen Lösung verschwindet das Signal bei 280 K und wird zu niedrigeren Frequenzen ( $\delta_{CS}\sim 13,0$  ppm) hin verschoben, während es sich in der PEG-freien festen Lösung über den untersuchten Temperaturbereich (230 K - 300 K) in Intensität und Position kaum verändert. Auch dieser Befund kann mithilfe zweier verschiedener Bindungstypen erklärt werden: Die stark wasserstoffverbrückten COOH-Dimere in der PEG-freien festen Lösung sind über den komplet-

ten Temperaturbereich stabil. Die COOH-Triazol-Komplexe sind bei tiefen Temperaturen sehr stabil, brechen jedoch bei höheren Temperaturen auf, woraufhin für höhere Temperaturen COOH-Dimere das Wasserstoffbrückenbindungsnetzwerk in AS/MMA-PEG+Con dominieren. Wie in Kapitel 6.4.2 gezeigt werden soll, ist der Bindungsbruch der sehr stabilen Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke bei höheren Temperaturen das Resultat einer selektiven Erhöhung von Polymer- und Wirkstoffmobilität, die durch die PEG-Ketten induziert wird.

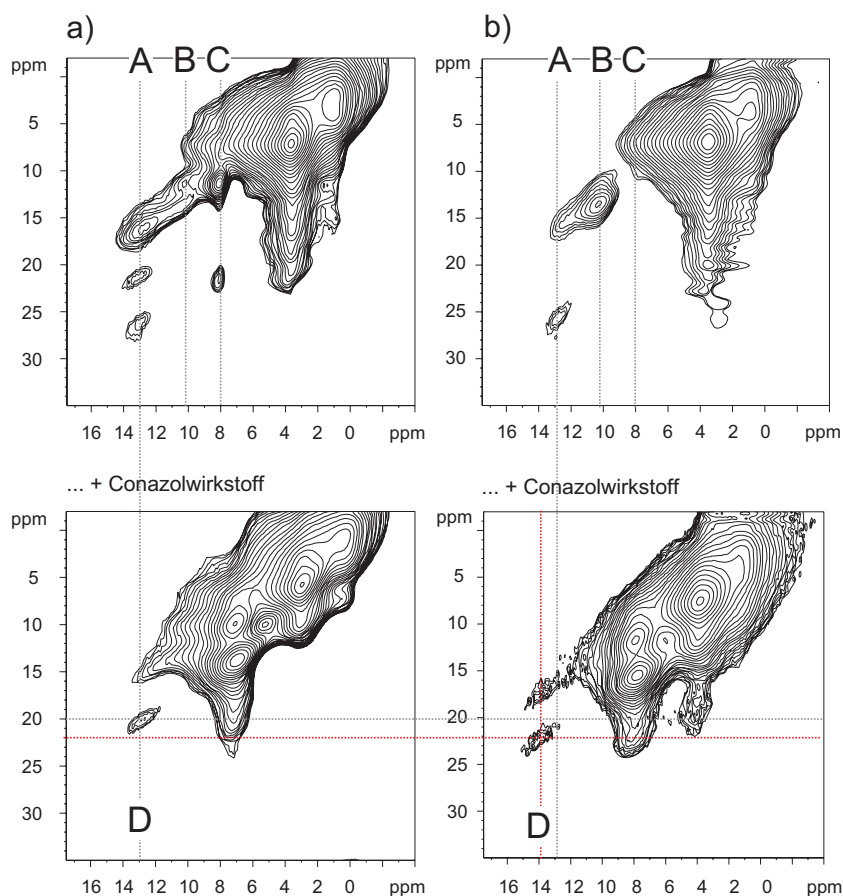
## 6.4 Einfluss der PEG-Kette

Wie im vorausgegangenen Abschnitt angedeutet, beeinflussen die PEG-Ketten der festen Lösung die Eigenschaften der Polymer-Polymer- und der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung stark. Durch sterische Hinderung von Dimerbildungen verschieben sie, ähnlich den HEMA-Gruppen im System HEMA/AS+Con, das Gleichgewicht zwischen gebundenen COOH-Dimeren und freien COOH-Gruppen auf die Seite ungebundener Spezies und ermöglichen somit die Einbindung von Wirkstoffmolekülen in die Polymermatrix. Die gebildeten COOH-Triazol-Komplexe sind bei tiefen Temperaturen durch starke Wasserstoffbrücken gekennzeichnet, was im Widerspruch zur Labilität der Bindung bei höheren Temperaturen steht. Dieser Effekt wird innerhalb dieses Abschnittes anhand von temperaturabhängigen Mobilitätsunterschieden zwischen den einzelnen Systemkomponenten erklärt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse kommt zudem der Zusammenhang zwischen Spezifität von Wasserstoffbrückenbindungen und Breite der Resonanzlinien wasserstoffgebundener Protonen (vgl. Kapitel 5.2) zum Tragen.

### 6.4.1 Einfluss auf das Wasserstoffbrückennetzwerk

Wie in Kapitel 5.5.1 am Beispiel des Wasserstoffbrückennetzwerks in HEMA/AS+Con gezeigt wurde, eignet sich das BaBa-Experiment hervorragend zur Unterscheidung von Wasserstoffbrückentypen. Polymer-Polymer-Wechselwirkungen (COOH-Dimere) ergeben einen Autopeak, während Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkungen über dipolare Kopplungen zwischen den COOH-Protonen und den aromatischen Protonen des 1,2,4-Triazolsystems an einem Kreuzpeak erkannt werden können, dessen Frequenz in der DQ-Dimension der Summe der SQ-Frequenzen der  $^1\text{H}$ -Resonanzen von COOH-Gruppen und 1,2,4-Triazolsystem entspricht ( $\nu_{DQ} = 22$  ppm). Da die Signale von gebundenen COOH-Dimeren und COOH-Triazol-Komplexen auch in den Systemen AS/MMA(+Con) und AS/PEG/MMA(+Con) wegen ihrer Teilnahme an chemischen Gleichgewichten nur bei tiefen Temperaturen einen signifikanten Beitrag zur spektralen Signatur im Bereich der wasserstoffverbrückten Protonen liefern

(Kapitel 6.3), werden auch die in diesem Abschnitt präsentierten BaBa-Spektren bei tiefen Temperaturen aufgenommen ( $T = 225$  K). Um ein äquimolares Verhältnis von COOH-Gruppen und Conazolwirkstoffmolekülen zu garantieren ( $v_{mol} = 1 : 1$ ) wird die Wirkstoffkonzentration in den festen Lösungen im Vergleich zu den temperaturabhängigen Messungen im vorigen Abschnitt angepasst (vgl. Tabelle 6.1). Die Ergebnisse der BaBa-Spektren der Copolymere AS/MMA (a) und AS/MMA-PEG (b) sowie ihren festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff sind in Abbildung 6.5 dargestellt.



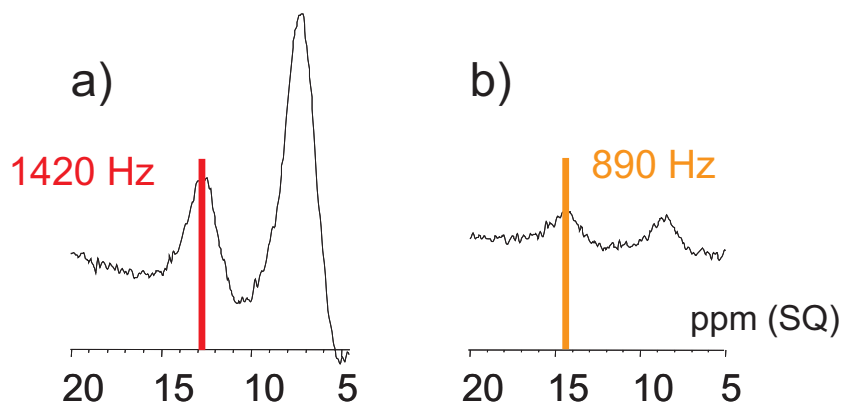
**Abbildung 6.5:**  $^1\text{H}$ -BaBa-Spektren ( $T=225$  K,  $\nu_R = 28571$  Hz) der Polymere a) AS/MMA und b) AS/MMA-PEG und den jeweiligen festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff ( $v_m = 0,7:1$ )

Das Spektrum des Copolymers AS/MMA (a) lässt sich qualitativ analog zum AS-Spektrum aus Abbildung 5.19 interpretieren. Neben dem Autopeak der COOH-Dimere ( $\nu_{SQ} = 13$  ppm;  $\nu_{DQ} = 26$  ppm) sind dipolare Kontakte zwischen gebundenen und freien COOH-Gruppen ( $\nu_{SQ} = 13$  ppm;  $\nu_{DQ} = 21$  ppm) sowie zwischen gebundenen COOH-Gruppen und den Methoxygruppen der MMA-Comonomere ( $\nu_{SQ} = 13$  ppm;  $\nu_{DQ} = 16,5$  ppm) zu erkennen. Da keine hydrophilen HEMA-Gruppen einen de-

stabilisierenden Einfluss auf das COOH-Dimernetzwerk nehmen können, stammt die spektrale Signatur der wasserstoffverbrückten Protonen ausschließlich von COOH-Gruppen. Die Signalintensität des COOH-Dimersignals ist zum einen aufgrund der im Vergleich zu AS niedrigeren COOH-Konzentration ( $v_{mol} = 1:2$  (AS:MMA)), zum anderen aufgrund der durch die MMA-Gruppen erschwerten Dimerbildung deutlich niedriger. In der festen Lösung AS/MMA+Con verschwindet das COOH-Dimersignal (Signal A) zugunsten eines Kreuzpeaks bei  $\nu_{SQ} = 13$  ppm;  $\nu_{DQ} = 20$  ppm. Das totale Verschwinden des Signals der Polymer-Polymer-Wechselwirkung zugunsten des Signals der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung kann hier auf den Einsatz äquimolarer Mengen von AS-Gruppen und Conazolwirkstoffmolekülen zurückgeführt werden. Wie bereits im Kapitel 5.5.1 beschrieben, ist der Informationsgewinn des zweidimensionalen BaBa-Experiments gegenüber den eindimensionalen Spektren (Kapitel 6.3) immens und trägt zur Bestätigung der Existenz von intermolekularen Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken bei.

Die BaBa-Spektren des PEG-haltigen Systems lassen sich qualitativ ähnlich wie die Spektren von AS/MMA+Con beschreiben. Der im Copolymer auftretende Autpeak der COOH-Dimere (Signal A) verschwindet in der festen Lösung zugunsten eines Kreuzpeaks (Signal D). Die aufgrund der ungewöhnlich hohen chemischen Verschiebung in den Einpulspektren bereits vorausgesagte Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke wird somit durch das BaBa-Experiment bestätigt. Die Veränderung der Gleichgewichtslage zwischen gebundenen und ungebundenen COOH-Gruppen erkennt man zum einen an stark unterschiedlichen Signalintensitäten von Signal B (Austauschprozess im schnellen Grenzfall) in PEG-freien und PEG-haltigen System. Zum anderen ist das Verschwinden der freien COOH-Protonen im PEG-haltigen System ( $\sim 8$  ppm (SQ)) ein deutlicher Hinweis auf eine Verlagerung des chemischen Gleichgewichtes. Während im PEG-freien Copolymer langsame und schnelle Austauschprozesse koexistieren (intensive Signale A und C, intensives Signal B), sind im PEG-haltigen Copolymer schnelle Austauschprozesse bevorzugt (schwache Signale A und C, intensives Signal B). Durch die langen PEG-Ketten wird die Bildung stark gebundener COOH-Dimere erschwert, was eine Bildung schwach gebundener COOH-Dimere und einfach gebundener COOH-COOH-Gruppe wahrscheinlich macht. Diese sind thermodynamisch instabiler und daher an schnellen Austauschprozessen beteiligt. Im Vergleich zum Copolymer HEMA/AS und AS/MMA ist die Verteilungsbreite der Raten- und Gleichgewichtskonstanten im Copolymer AS/MMA-PEG reduziert. Während in HEMA/AS und AS/MMA eine große Variationsbreite möglicher Kettenkonformationen und in HEMA/AS zusätzliche Wechselwirkungen der COOH-Gruppen mit den HEMA-Gruppen verschiedenste Bindungsgeometrien ermöglichen und somit eine heterogene Verteilung von Ratenkonstanten bedingen,

ist in AS/MMA-PEG nur die Bildung schwach gebundener COOH-Dimere möglich. Diese Ergebnisse sind auch mit den Ergebnissen der temperaturabhängigen Einpulspektren konsistent.



**Abbildung 6.6:** Horizontale Schnitte durch die SQ-Dimension der Polymer-Wirkstoff-Kreuzpeaks der festen Lösungen AS/MMA+Con (a) und AS/MMA-PEG+Con (b) aus Abbildung 6.5. Aus der Linienbreite der Kreuzpeaks kann die Spezifität der Polymer-Wirkstoff-Bindung abgeleitet werden.

Um die Strukturunterschiede der Wasserstoffbrücken in den festen Lösungen zu verstehen, hilft ein Blick auf die horizontalen Schnitte entlang der SQ-Dimension durch die Kreuzpeaks bei  $\nu_{DQ} = 20$  ppm (AS/MMA+Con) bzw.  $\nu_{DQ} = 22$  ppm (AS/MMA-PEG+Con) (Abbildung 6.6). Hierbei sind neben den Signalschwerpunkten, die für das System AS/MMA+Con bei 13,0 ppm und für die PEG-haltige feste Lösung bei 14,3 ppm liegen, auch die Linienbreiten der Kreuzpeaks von Bedeutung. Diese sind im PEG-haltigen System um  $\sim 500$  Hz niedriger als in der PEG-freien festen Lösung. Da die Linienbreite der wasserstoffverbrückten Protonen, wie in Kapitel 5.2 ausführlich diskutiert, vor allem durch eine breite Verteilung der chemischen Verschiebungen zustande kommt, die wiederum aus einer breiten Verteilung von Wasserstoffbrückenbindungsängen resultiert, kann folgende Argumentation angeführt werden: In der PEG-haltigen festen Lösung geschieht die Einbindung der Wirkstoffmoleküle hochspezifisch über starke Wasserstoffbrücken. In AS/MMA+Con hingegen gibt es eine Vielzahl möglicher Donor-Akzeptor-Abstände zwischen COOH-Gruppen und Wirkstoffmolekülen und demnach starke *und* schwache Wasserstoffbrücken. Auch in der PEG-freien festen Lösung gibt es einen Signalbeitrag stark wasserstoffgebundener Protonen bei  $\sim 14$  ppm. Dieser findet sich unter der linken Schulter des Signals, dessen Schwerpunkt aufgrund einer Vielzahl schwächer gebundener Komplexe zu 13,0 ppm hin verschoben ist. Die Unterschiede in der Signalintensität lassen sich ebenfalls verstehen, wenn man die sterischen Einflüsse der PEG-Ketten auf die Polymer-Wirkstoff-Bindungsbildung berücksichtigt, die eine

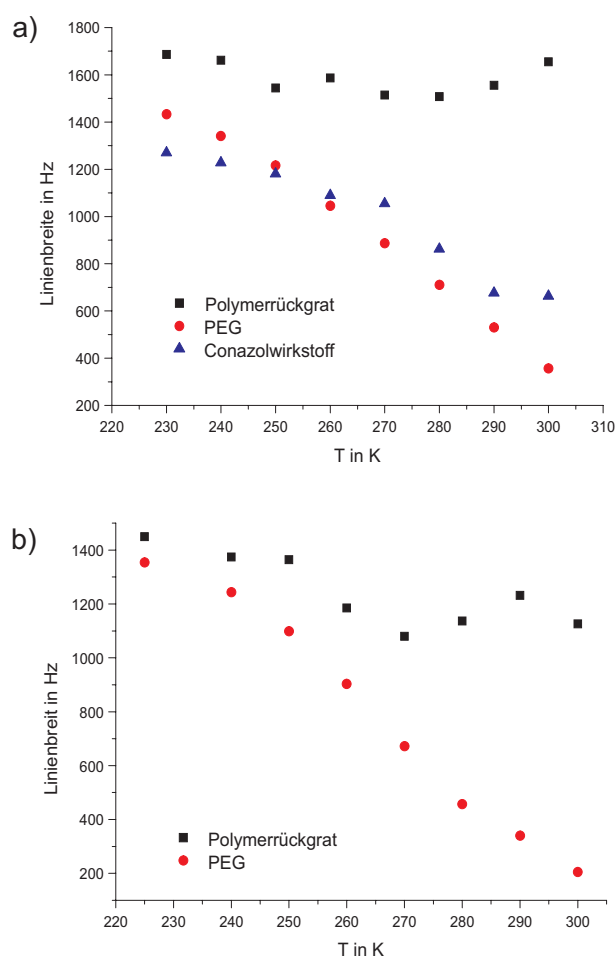


geringere Gesamtzahl an Polymer-Wirkstoff-Komplexen bedingt. Eine Begründung für die Bevorzugung hochspezifischer Polymer-Wirkstoff-Bindungen der Wirkstoffmoleküle mit den AS-Gruppen im Copolymer AS/MMA-PEG wird im nächsten Abschnitt geliefert.

#### 6.4.2 Einfluss auf die Wirkstoffmobilität

Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, ist die Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerks mit einer Reduktion der Linienbreite der  $^1\text{H}$ -Resonanzlinien verbunden. Eine Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerks kann durch eine Erhöhung der Mobilität der Molekülgruppen erfolgen, welche im einfachsten Fall durch Temperaturerhöhung erreicht wird. Schnell bewegliche Molekülgruppen nehmen während eines kurzen Zeitintervalls auf der Zeitskala des NMR-Experiments eine Vielzahl möglicher Orientierungen ein, wodurch die herrschenden dipolaren Kopplungen über das Zeitintervall gemittelt werden und die effektive Kopplungsstärke reduziert wird. Um den Einfluss der PEG-Ketten auf die Mobilität von Polymerrückgrat und Wirkstoffmolekülen zu untersuchen, werden die Daten der temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren aus Abbildung 6.3 und 6.4 verwendet. Eine Zerlegung der Spektren in ihre Einzelkomponenten mithilfe der DM-FIT-Software [Massiot 02] liefert Linienbreiten von aliphatischen Protonen des Polymerrückgrats ( $\sim 1,2$  ppm), der PEG-Ketten ( $\sim 3,6$  ppm) und der aromatischen Wirkstoffprotonen ( $\sim 7,5$  ppm). Bei der Dekonvolutionsanalyse werden in den Spektren von AS/MMA-PEG zwei Linien mit LORENZ-Kurven gefittet (aliphatische Protonen des Polymerrückgrats und PEG-Ketten), in der festen Lösung AS/MMA-PEG+Con geschieht dies durch drei Linien (aliphatische Protonen des Polymerrückgrats, PEG-Ketten, aromatische Wirkstoffprotonen), wobei die intensitätsschwachen Resonanzen der COOH-Protonen keine Berücksichtigung fanden. In der festen Lösung AS/MMA+Con wurden ebenfalls drei LORENZ-Kurven zur Zerlegung des Spektrums verwendet (aliphatische Protonen des Polymerrückgrats, Methoxy-Gruppen des MMA, aromatische Wirkstoffprotonen). Bei allen Fits wurde auf eine temperaturabhängige Konstanz der chemischen Verschiebung aller analysierten Resonanzlinien geachtet.

Die Ergebnisse der Linienbreitenanalyse für das Copolymer AS/MMA-PEG und die feste Lösung AS/MMA-PEG+Con sind in Abbildung 6.7 dargestellt. Die PEG-Kette zeigt mit steigender Temperatur sowohl in der festen Lösung (a) als auch im Copolymer (b) eine deutliche Reduktion der Linienbreite, wohingegen die aliphatischen Resonanzen des Polymerrückgrats kaum schmaler werden. Das Polymerrückgrat bleibt folglich in beiden Systemen über den untersuchten Temperaturbereich weitgehend starr. Zwischen dem Polymerrückgrat und den in etwa gleich langen PEG-Ketten besteht, vor allem bei höheren Temperaturen ( $T > 280$  K),



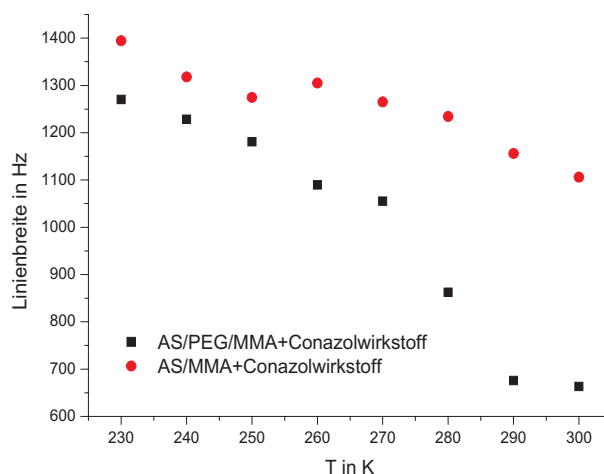
**Abbildung 6.7:** Temperaturabhängige Änderung der Linienbreite der Signale der festen Lösungen aus AS/MMA-PEG+Con mit  $v_m = 0,7:1$  (a) und dem reinen Polymer AS/MMA-PEG (b) aus den  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren aus der Abbildung 6.4 ( $\nu_R = 30$  kHz). Die mit der Erhöhung der PEG-Mobilität einhergehende Mobilitätssteigerung der Wirkstoffmoleküle ist deutlich zu erkennen.

ein deutlicher Mobilitätsunterschied. In der festen Lösung sind die Linienbreiten der Polymerrückgrat- und PEG- $^1\text{H}$ -Resonanzen im Vergleich zu den Linienbreiten des Copolymers leicht erhöht (150 - 300 Hz), was auf sterische Einflüsse der raumfüllenden Wirkstoffmoleküle zurückzuführen ist, die die Bewegungsfreiheit der Polymerketten einschränken. Bemerkenswerterweise verringern sich die Linienbreiten der Resonanzlinie der aromatischen Wirkstoffprotonen (a) ebenfalls mit steigender Temperatur. Bei höheren Temperaturen sind folglich nicht nur die PEG-Ketten, sondern mit ihnen auch die Wirkstoffmoleküle mobilisiert. Dieser Effekt soll im Folgenden erläutert werden (vgl. hierzu auch Kapitel 5.3).

Mithilfe der Linienbreitenanalyse können Zusammenhänge zwischen der Dynamik der PEG-Ketten und den Ratenkonstanten der Austauschprozesse beschrieben

werden: Bei tiefen Temperaturen dominieren langsame Austauschprozesse die chemischen Gleichgewichte. Da die Beweglichkeit der Molekülgruppen bei tiefen Temperaturen gering ist, wird die Reformation von Donor-Akzeptor-Komplexen durch relative Orientierungsänderungen zwischen Donor- und Akzeptorgruppen nur wenig beeinflusst. Die Bewegungsprozesse der Molekülgruppen sind bei tiefen Temperaturen langsamer als die Ratenkonstante der Austauschprozesse. Bei hohen Temperaturen verlaufen die Austauschprozesse zwischen gebundenen und ungebundenen Spezies mit höheren Ratenkonstanten. Im ungebundenen Zustand ist eine thermisch aktivierte Bewegung von Wirkstoffmolekülgruppen (Akzeptoren) und COOH-Gruppen (Donoren) möglich. Zudem sind die PEG-Ketten mobilisiert. Ist die Bewegung der Molekülgruppen schneller als der Austauschprozess zwischen gebundenen und ungebundenen Spezies, wird die Reformation von Donor-Akzeptor-Komplexen wie folgt beeinflusst: Kommt es innerhalb eines Donor-Akzeptor-Komplexes zum Bruch einer Wasserstoffbrücke, ändern die Bindungspartner ihre relative Orientierung schnell. Die Molekülgruppen bleiben so lange in Bewegung, bis sie einen neuen Bindungspartner finden und wiederum in den Austauschprozess integriert werden. Durch mobile PEG-Gruppen wird die Reformation der Bindung zusätzlich gehemmt, da durch sie die Wahrscheinlichkeit einer Begegnung von Donor- und Akzeptorgruppen, die zur Bindungsbildung notwendig ist, reduziert wird.

Der Einfluss der PEG-Kette auf die Wirkstoffmobilität kann insbesondere anhand eines Vergleichs der Linienbreiten von aromatischen Wirkstoffprotonen in PEG-haltiger und PEG-freier fester Lösung verdeutlicht werden (Abbildung 6.8). Während die Wirkstoffmoleküle in der PEG-haltigen festen Lösung - wie bereits demonstriert - mit steigender Temperatur an Mobilität gewinnen, bleiben die Wirkstoffmoleküle in AS/MMA+Con weitgehend unbeweglich. Diese Beobachtung ist in Einklang mit den Verhältnissen zwischen Molekulardynamik und Ratenkonstanten der chemischen Gleichgewichte. In der PEG-freien festen Lösung ist die Reformation der Polymer-Wirkstoff-Bindungen nur von der Dynamik der Wirkstoffmoleküle abhängig. Bei tiefen Temperaturen ist ein Großteil der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken verschiedener Geometrien in die Polymermatrix eingebunden. Diese Wasserstoffbrücken bleiben innerhalb des untersuchten Temperaturbereichs stabil, da sich die Kettenkonformationen nur unwesentlich ändern, wodurch auch die Verhältnisse zwischen Bindungsbildungen und -dissoziation nur wenig verändert werden (vgl. Abbildung 6.3). Im PEG-haltigen System existieren bei tiefen Temperaturen nur wenige stark wasserstoffverbrückte Donor-Akzeptor-Komplexe (vgl. Abbildung 6.6). In diesem Temperaturbereich sind die PEG-Ketten und das Polymerrückgrat gleichermaßen unbeweglich. Durch den sterischen Einfluss der PEG-Ketten kann nur eine begrenzte Anzahl möglicher Bindungsgeometrien zwischen



**Abbildung 6.8:** Temperaturabhängige Änderung der Linienbreite des Signals der aromatischen Wirkstoffprotonen ( $\delta_{CS} \sim 7.3$  ppm) in einer festen Lösung des Conazolwirkstoffs mit (*schwarz*) und ohne (*rot*) PEG-Ketten.

COOH- und 1,2,4-Triazol-Gruppen eingenommen werden, wobei die Bildung starker Wasserstoffbrücken thermodynamisch begünstigt ist. Werden die PEG-Ketten mit höherer Temperatur mobiler, vergrößert sich die Anzahl möglicher Bindungsgeometrien, woraufhin nicht nur stark gebundene Donor-Akzeptor-Komplexe sondern auch schwächer gebundene Spezies entstehen (vgl. Abbildung 6.4). Die schwächer gebundenen Spezies sind in chemische Gleichgewichte eingebunden, die im Vergleich zu den Gleichgewichten stark gebundener Donor-Akzeptor-Komplexe bei tieferer Temperatur zum ungebundenen Zustand hin verschoben sind. Die Zusammenhänge zwischen Bindungsstärke, Beweglichkeit der PEG-Ketten und Beweglichkeit der Wirkstoffmoleküle sind im vorigen Absatz diskutiert.

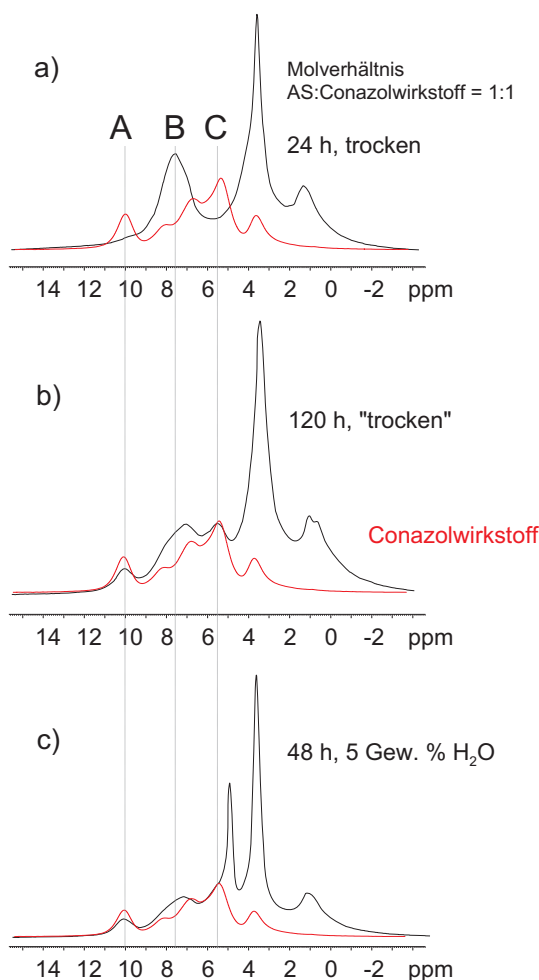
## 6.5 Spektroskopische Beschreibung der Destabilisierungsprozesse

### 6.5.1 $^1\text{H}$ -NMR-Spektroskopie

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, wie eine Destabilisierung der festen Lösungen mithilfe einfacher  $^1\text{H}$ -MAS NMR-Experimente beschrieben werden kann. Anhand zweier unterschiedlicher Präparationsmethoden sollen die in Kapitel 6.1 diskutierten Modelle für den Destabilisierungsprozess („Autodestabilisierung durch erhöhte Molekulardynamik“ und „Destabilisierung durch Wasser“) experimentell realisiert werden. Die Autodestabilisierung von AS/MMA-PEG+Con ( $v_{mol} = 1:1$  (Polymer:Wirkstoff)) erfolgt durch bloßes Lagern der festen Lösungen in trockener Luft bei Raumtemperatur. Der Lagerzeitraum der festen Lösung beträgt fünf Tage.

Wie im letzten Abschnitt (Kapitel 6.4.2) gezeigt werden konnte, ist die Mobilität der PEG-Ketten und die dadurch induzierte Mobilität der Wirkstoffmoleküle im Vergleich zur Mobilität des Polymerrückgrats hoch, wodurch der vorgeschlagene Mechanismus zur Autodestabilisierung ermöglicht wird. Die Destabilisierung des Polymer-Wirkstoff-Bindungsnetzwerks durch Wassermoleküle wird durch eintägiges Lagern einer fein pulverisierten festen Lösung ( $v_{mol} = 1:1$  (Polymer:Wirkstoff)) in einer Wasserdampf-atmosphäre erreicht. Der Wassergehalt wird gravimetrisch durch Wiegen der Probe vor und nach der Wasserdampfexposition bestimmt und beträgt 5% (Gew.). Detailliertere Informationen zur Probenpräparation finden sich im Anhang B.1.2. Die NMR-Spektren einer trockenen festen Lösung (Lagerdauer: ein Tag) (a), einer festen Lösung mit einer Lagerdauer von fünf Tagen (b) und einer feuchten festen Lösung mit einem Wassergehalt von 5% (Gew.) (c) finden sich in Abbildung 6.9. Da sich die Destabilisierung einer amorphen festen Lösung aus Wirkstoffmolekülen und Polymeren in der Kristallisation von Wirkstoffmolekülen äußern kann, liegt nichts näher, als die  $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren der drei Systeme mit einem Spektrum kristalliner Wirkstoffmoleküle zu vergleichen. Unterschiedliche spektrale Signaturen von kristallinen und amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen ermöglichen eine eindeutige Identifikation von Wirkstoffkristalliten in der amorphen Polymermatrix.

Im Spektrum der trockenen festen Lösungen liegt das Signal B der aromatischen Wirkstoffprotonen bei  $\sim 7,5$  ppm. Ein Vergleich mit dem Spektrum des kristallinen Conazolwirkstoffs zeigt keine Übereinstimmung mit Resonanzfrequenzen der festen Lösung. Gründe für die massiven Unterschiede spektraler Signaturen kristalliner und amorpher Materialien gleicher Verbindungen wurden bereits an anderer Stelle erläutert (z.B. in Kapitel 4.4). Besonders charakteristische Resonanzen der kristallinen Conazolwirkstoffmoleküle sind die Signale A ( $\sim 10,0$  ppm) und C ( $\sim 5,3$  ppm), die nicht nur am intensivitätsstärksten sind, sondern auch eine gute spektrale Separation von den übrigen Resonanzlinien der festen Lösung besitzen. Im Gegensatz hierzu sind die übrigen Signale kristalliner Wirkstoffmoleküle bei  $\sim 6,8$  ppm und  $\sim 8,2$  ppm vom breiten Signal der aromatischen Protonen amorph dispergierter Wirkstoffmoleküle überlagert. Im Spektrum der fünf Tage alten festen Lösung (b) ist im Gegensatz zu dem kurz gelagerten trockenen System (a) die spektrale Signatur kristalliner Wirkstoffmoleküle anhand der Signale A und C zu erkennen. Das gleichzeitig auftretende intensivitätsstarke Signal B spricht gegen einen kompletten Zusammenbruch der COOH-Triazol-Wasserstoffbrückenbindungen und beweist die Koexistenz von Wirkstoffkristalliten und amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen. Der gleiche Effekt wird auch im Spektrum der „feuchten“ festen Lösung (c) beobachtet. Das zusätzlich auftretende Signal bei  $\sim 5,0$  ppm stammt von gebundenen Wassermolekülen. Detailliertere Untersuchungen zur Einbindung der Wassermoleküle in die Polymermatrix



**Abbildung 6.9:** Einfluss von Lagerdauer (b) und Wasseraufnahme (c) auf die Gestalt der <sup>1</sup>H-MAS-NMR-Spektren. In beiden Fällen ist im Vergleich zur kurz gelagerten und trockenen festen Lösung (a) die spektrale Signatur des kristallinen Conazolwirkstoffs *rot* zu erkennen.

finden sich in Kapitel 6.7. An dieser Stelle soll angemerkt werden, dass mithilfe von Wassermolekülen innerhalb eines kürzeren Lagerzeitraums (zwei Tage) der gleiche Effekt bezüglich der Kristallisation der Wirkstoffmoleküle beobachtet wurde, der durch längeres Lagern einer trockenen festen Lösung erzielt werden konnte.

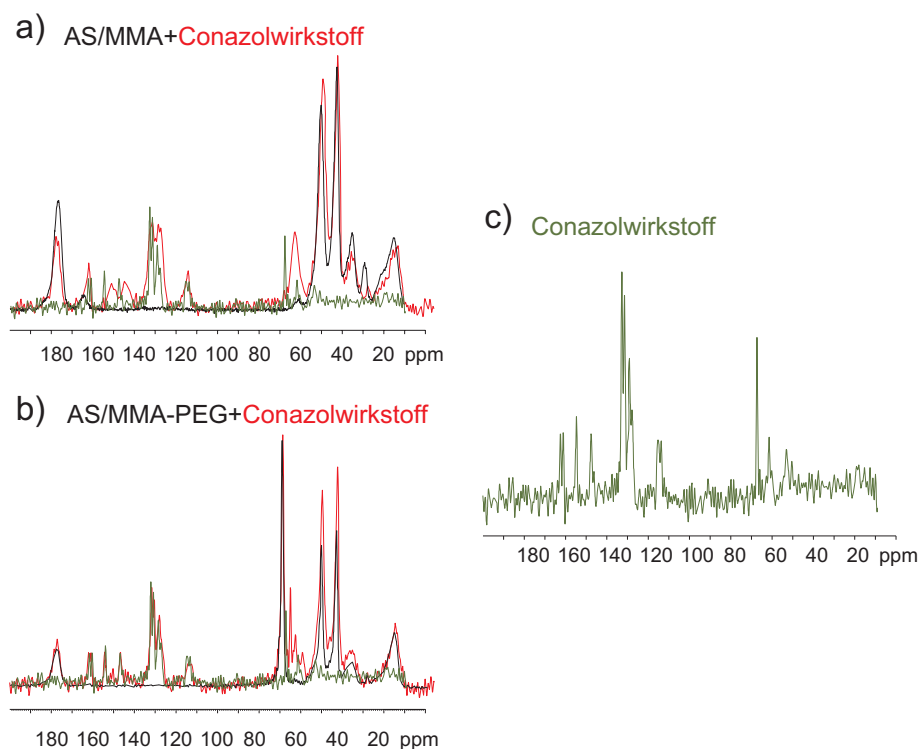
Zusammenfassend ist sowohl durch längeres Lagern als auch durch die Exposition von AS/MMA-PEG+Con in Wasserdampf eine Destabilisierung der festen Lösung möglich, was für die in Kapitel 6.1 vorgeschlagenen Destabilisierungsmechanismen spricht. Durch einfache Detektion der NMR-Signale kristalliner Wirkstoffkomponenten können die Wirkstoffkristallite nachgewiesen werden. Ein Vergleich der Signalintensitäten der Signale A und C gegenüber Signal B kann eine Quantifizierung der Mengenverhältnisse amorpher und kristalliner Wirkstoffkomponenten ermöglichen. Im Vergleich zu Streumethoden, die in der pharmazeutischen Analytik zum qualita-

tiven Nachweis von Destabilisierungsprozessen verwendet werden [Jenquin 94], sind die Experimentierdauern in  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimenten wesentlich kürzer und liefern zusätzlich quantitative Informationen, was das große Potential der NMR im Bereich der Untersuchung von Destabilisierungsprozessen in festen Lösungen andeutet.

### 6.5.2 $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektroskopie

Neben  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimenten eignen sich auch  $^{13}\text{C}$ -MAS-NMR-Experimente zum Nachweis kristalliner Wirkstoffmoleküle. Hierzu wurden  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Spektren (vgl. Kapitel 4.3.2) der Polymere AS/MMA und AS/MMA-PEG und der jeweiligen trockenen festen Lösung mit dem Conazolwirkstoff, nach einer Lagerung von fünf Tagen, aufgenommen. Technische Details zu CP-MAS-Experimenten finden sich im Anhang B.2.3. Da im System AS/MMA+Con die Mobilität der Wirkstoffmoleküle bei Raumtemperatur im Vergleich zum System AS/MMA-PEG+Con niedrig ist, ist der Autodestabilisierungsprozess gehemmt (vgl. Abbildung 6.2). Dies verhindert die Kristallisation der Wirkstoffmoleküle und lässt die Wirkstoffmoleküle amorph dispergiert vorliegen. Wie im vorigen Abschnitt gezeigt werden konnte, bedingt der Autodestabilisierungsprozess in AS/MMA-PEG+Con eine Kristallisation der Wirkstoffmoleküle. Daher bietet sich ein Vergleich der  $^{13}\text{C}$ -Spektren von PEG-freiem und PEG-haltigem System zur Unterscheidung amorph und kristallin vorliegender Wirkstoffmoleküle an. Die verminderte Kristallisationsneigung des Conazolwirkstoffs in AS/MMA+Con wird an anderer Stelle ausführlicher diskutiert (Kapitel 6.7.2).

Wie in  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren findet man auch in  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren für amorphe und kristalline Wirkstoffkomponenten Unterschiede in der chemischen Verschiebung. Entsprechende Studien zum Nachweis von Wirkstoffkristalliten mithilfe von Änderungen chemischer Verschiebungen in festen Lösungen sind auch in der Literatur beschrieben [Broman 01, Belfiore 92]. Da der Einfluss heteronuklearer Kopplungen auf die Linienbreite in  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Spektren - im Gegensatz zur homonuklearen dipolaren Kopplung in  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren - mithilfe von schnellem MAS ( $> 20$  kHz) restlos herausgemittelt werden kann, werden in  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Spektren sehr schmale Resonanzlinien beobachtet, die neben Relaxationseffekten einzig durch Verteilungen chemischer Verschiebungen verbreitert werden können. Amorph dispergierte Wirkstoffmoleküle besitzen aufgrund ihrer größeren Konformations- und Orientierungsvielfalt relativ zu den Polymerketten und den damit verbundenen unterschiedlichen chemischen Verschiebungen breitere Resonanzlinien als kristalline Wirkstoffmoleküle, deren Konformationen durch die Einbindung in die periodisch geordnete Kristallstruktur wohl definiert sind.



**Abbildung 6.10:**  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Spektren (Kontaktzeit  $\tau = 5$  ms,  $\nu_R = 20$  kHz) der Polymere AS/MMA (a) und AS/MMA-PEG (b) und den jeweiligen festen Lösungen mit dem Conazolwirkstoff (*rot*). Die Lagerdauer betrug für alle Systeme fünf Tage. Im PEG-haltigen System sind die Linien der Wirkstoffsignale schärfer, was auch aus dem direkten Vergleich mit dem Spektrum des reinen kristallinen Conazolwirkstoffs (c, (*grün*)) hervorgeht.

Die Spektren (Abbildung 6.10) lassen die erwarteten Zusammenhänge zwischen Linienbreite und Kristallisationsverhalten erkennen. Beim Vergleich der Spektren des Copolymers AS/MMA und der festen Lösung AS/MMA+Con (a) sind geringfügige Unterschiede zwischen den chemischen Verschiebungen der Polymer-Resonanzlinien erkennbar, die auf eine Änderung der Polymerkonformationen in der festen Lösung hindeuten, was auf eine molekulare Einbindung der Wirkstoffmoleküle schließen lässt. Die Verschiebung des Signalschwerpunkts der Carbonylbande (bei  $\sim 176$  ppm) um  $\sim 2$  ppm ist ein zusätzlicher Hinweis auf die Bindung von 1,2,4-Triazolgruppen an die Acrylsäuregruppen des Copolymers. Im Bereich der aromatischen  $^{13}\text{C}$ -Resonanzlinien (165 - 110 ppm) sind zwischen fester Lösung und kristallinem Wirkstoff deutliche Unterschiede in Signalpositionen und Linienbreiten erkennbar. Die Resonanzlinien der Kohlenstoffatome des 1,2,4-Triazolsystems ( $\delta_{\text{krist}} = 154$  ppm/148 ppm;  $\delta_{\text{amorph}} = 151$  ppm/144 ppm) sind besonders betroffen, was auf die beschriebene breite Verteilung der Bindungsgeometrien von COOH-Triazol-Wasserstoffbrücken in AS/MMA+Con hindeutet. Im Gegensatz dazu sind zwischen den  $^{13}\text{C}$ -Polymerresonanzen von AS/MMA-PEG und der festen Lösung AS/MMA-



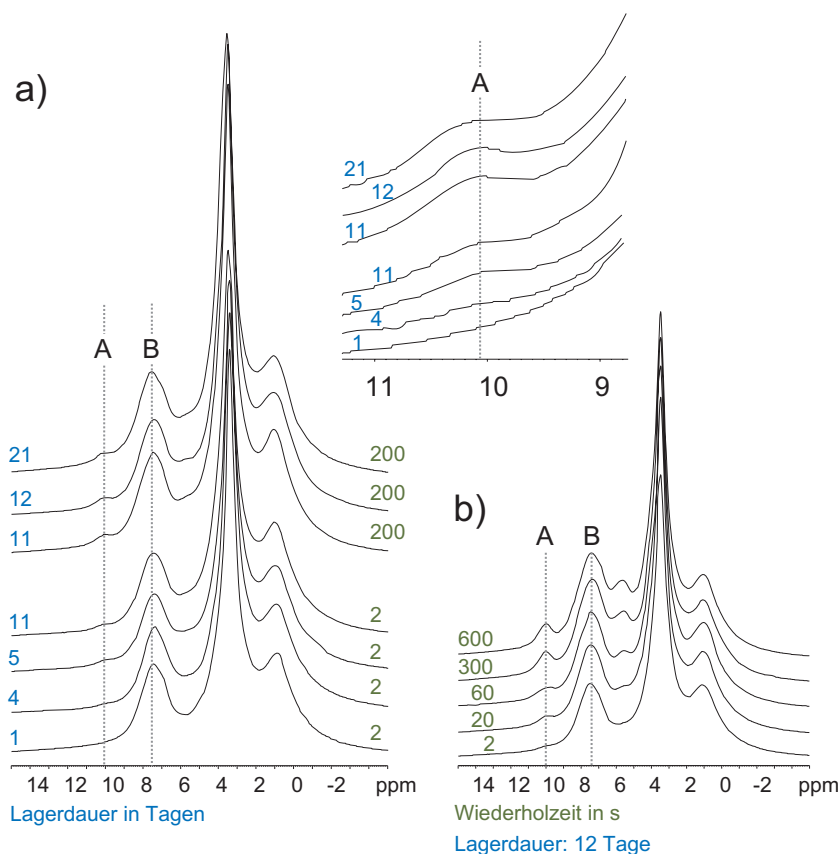
PEG+Con keine Unterschiede festzustellen. Die gleichen chemischen Verschiebungen der Carbonylbande in Copolymer und fester Lösung ( $\sim 177$  ppm) deuten auf eine starke Konzentrationserniedrigung von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken hin. Die Resonanzlinien von aromatischen Wirkstoffresonanzen in der festen Lösung gleichen einander in Linienbreite und in Signalschwerpunktslage, wodurch die Existenz kristalliner Komponenten in der festen Lösung bestätigt werden kann. Die beobachteten Unterschiede in den Destabilisierungsprozessen für PEG-freie und PEG-haltige feste Lösungen sind vermutlich auf die Mobilitätsunterschiede der Wirkstoffmoleküle zurückzuführen, was im nächsten Kapitel 6.6 mithilfe von Protonenspektren bestätigt wird.

Durch die langen  $T_1$ -Relaxationszeiten der Protonen im kristallinen Conazolwirkstoff ( $T_1 > 300$  s, vgl. Kapitel 6.6.1) kann ein Kohlenstoffspektrum der festen Lösungen mit gutem Signal/Rausch-Verhältnis in  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Experimenten nur unter Verwendung langer Experimentierdauern ( $> 12$  Stunden) aufgenommen werden. Zur Identifikation von Wirkstoffkristalliten sind  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren mit vergleichsweise kurzen Experimentdauern ( $\sim 1$  min) ausreichend und erlauben die Untersuchung größerer Probenzahlen. Zudem schlagen sich strukturelle Unterschiede zwischen amorphen und kristallinen Komponenten in  $^1\text{H}$ -Spektren in Form von relativen Änderungen der chemischen Verschiebungen im chemischen Verschiebungsänderungen in  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren wesentlich stärker nieder. Daher werden im folgenden Kapitel, in dem die Quantifizierung der Destabilisierungsprozesse im Vordergrund steht, ausschließlich  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente zur Detektion kristalliner Wirkstoffmoleküle eingesetzt.

## 6.6 Autodestabilisierung

### 6.6.1 Einfluss der Lagerdauer

In diesem Abschnitt wird die Abhängigkeit des Destabilisierungsprozesses von der Lagerdauer für die trockene feste Lösung AS/MMA-PEG+Con mit  $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff) untersucht. Die Probe wird nach der Herstellung fein pulverisiert und in einen MAS-Rotor gepackt. In Abständen von 1, 2, 5, 11, 12 und 21 Tagen werden  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren aufgenommen. In der Zwischenzeit wird der Rotor in einem Exsikkator unter Feuchtigkeitsausschluss gelagert. Die Spektren sind in Abbildung 6.11 (a) dargestellt. Der interessierende Bereich des intensitätstarken Signals A (kristalliner Conazolwirkstoff) ist in der Abbildung vergrößert dargestellt. Mit länger werdender Lagerdauer gewinnt das Signal bei  $\sim 10,0$  ppm an Intensität. Auch die Resonanzlinie bei  $\sim 5,3$  ppm tritt zwischen dem Signal der PEG-Kette und dem Signal der aromatischen Wirkstoffprotonen deutlich hervor. Abbildung 6.11 (b)



**Abbildung 6.11:** Einfluss der Lagerdauer auf die Konzentration kristalliner Wirkstoffmoleküle. Der Effekt ist am wachsenden Signal bei  $\delta_{CS} = 10.0$  ppm zu erkennen (a). Durch die hohe  $T_1$ -Relaxationszeit der kristallinen Wirkstoffmoleküle ist die Signalintensität auch von der Wiederholzeit des Experimentes abhängig (b), was bei der Quantifizierung des Prozesses beachtet werden muss.

zeigt für die 12-tägig gelagerte Probe die Abhängigkeit des Spektrums von der Wiederholzeit und einen deutlichen Intensitätsgewinn des Signals A zwischen 0 - 300 s, während das Signal der amorph dispergierten Wirkstoffmoleküle (B) bereits für kurze Wiederholzeiten intensitätsstark ist. Daraus lassen sich für die amorph dispergierten Wirkstoffmoleküle kurze und für die kristallinen Systemkomponenten lange  $T_1$ -Relaxationszeiten ableiten, was den Erwartungen entspricht (vgl. Kapitel 2.2.5).

Durch die langen  $T_1$ -Relaxationszeiten von Protonen in kristallinen Festkörpern sind die A-Signale im Verhältnis zu den B-Signalen in den Spektren für Lagerdauern von 1 - 11 Tagen zu gering, da sie mit einer Wiederholzeit von nur 2 s aufgenommen wurden. Hierdurch wird natürlich eine Quantifizierung des Kristallisationsprozesses unmöglich. Qualitativ lässt sich der Zuwachs von Wirkstoffkristalliten mit steigender Lagerdauer mithilfe von NMR-Experimenten mit kurzen Wiederholzeiten dennoch verfolgen. Interessanterweise scheint die Bildung von Wirkstoffkristalliten mit der Zeit zu stagnieren, wodurch die Konzentration der Wirkstoffkristallite nicht mehr

steigt und damit verbunden auch Signal A keinen signifikanten Intensitätszuwachs mehr erfährt. Dies erkennt man beim Vergleich der Intensitäten des A-Signals in den Spektren, die nach 11, 12 bzw. 21 Tagen mit einer jeweiligen Wiederholzeit von 200 s aufgenommen wurden. Dieser Befund lässt sich wie folgt erklären: Durch die erhöhte Mobilität der Wirkstoffmoleküle wird in der festen Lösung die Bildung von Wirkstoffkristalliten grundsätzlich ermöglicht. Im Konkurrenzprozess hierzu steht die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen (vgl. Kapitel 6.1). Für eine Kristallitbildung müssen zwischen den Wirkstoffmolekülen kurze intermolekulare Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände existieren, die durch Translations- und Rotationsbewegungen des mobilen Conazolwirkstoffs hergestellt werden können. Mit steigender Kristallitkonzentration sinkt die Konzentration amorph dispergierter Spezies, woraufhin die Wahrscheinlichkeit für eine Wirkstoff-Wirkstoff-Begegnung mit längerer Lagerdauer abnimmt. Außerdem ist eine Absenkung der Mobilität von PEG-Ketten und Wirkstoffmolekülen durch die Bildung größerer, raumfüllender Kristallite denkbar.

Vergleicht man die Intensitäten von Signal A des Spektrums aus Abbildung 6.9 (b) mit dem Spektrum aus Abbildung 6.11 (a) (Lagerdauer beider Proben: fünf Tage, Wiederholzeit: jeweils 2 s,  $T = 300$  K), ist im Spektrum aus Abbildung 6.9 (b) eine deutlich höhere Intensität von Signal A zu beobachten. Der Grund hierfür ist eine höhere Wirkstoffkonzentration von  $v_m = 0,7:1$  (Polymer:Wirkstoff) im Vergleich zum Spektrum in Abbildung 6.11 (a) mit  $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff). Die niedrige Wirkstoffkonzentration erhöht von vornherein die mittleren Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände und reduziert die Wahrscheinlichkeit für einen intermolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Kontakt zusätzlich. Der hier beobachtete Einfluss der Wirkstoffkonzentration auf die Kristallitbildung ist Gegenstand des nächsten Abschnitts, wo auch das Verhältnis von Wirkstoffmobilität zu Wirkstoffkonzentration im Hinblick auf die Kristallisation analysiert wird.

### 6.6.2 Einfluss der Wirkstoffkonzentration

In Abbildung 6.12 sind  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von festen Lösungen der Polymere AS/MMA-PEG (a) und AS/MMA (b) mit dem Conazolwirkstoff mit unterschiedlichen Wirkstoffkonzentrationen  $v_m = 1:1$ ,  $2:1$  bzw.  $5:1$  (Polymer:Wirkstoff) dargestellt. Die steigende Wirkstoffkonzentration ist in beiden Systemen am wachsenden Intensitätsverhältnis von Signal B zum Signal der aliphatischen Protonen des Polymerrückgrats ( $\sim 1$  ppm) zu erkennen. In der festen Lösung mit der höchsten Wirkstoffkonzentration ( $v_m = 1:1$ ) ist Signal A am stärksten, folglich die Konzentration kristalliner Wirkstoffmoleküle am höchsten. In der festen Lösung mit der niedrigen Wirkstoffkonzentration ( $v_m = 5:1$ ) findet keine Kristallisation statt. Dies bestätigt den Einfluss der Konzentration (und des damit verbundenen mittleren Ab-

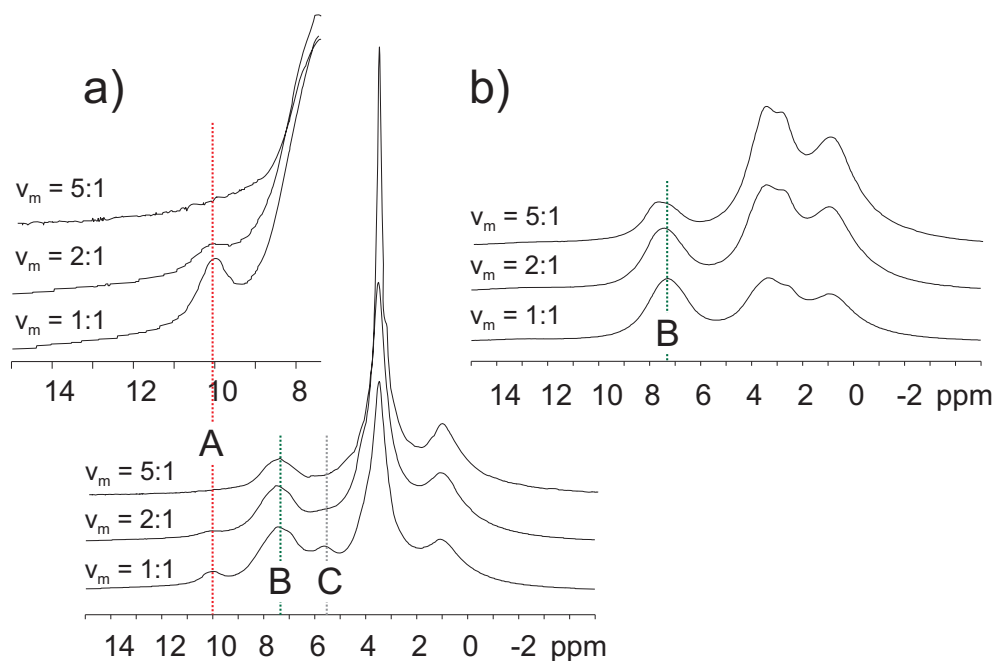
stands zwischen den Wirkstoffmolekülen) auf die Kristallitbildung. Für große mittlere Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände (niedrige Konzentration) ist die Kristallitbildung nicht möglich, für kurze mittlere Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände tritt hingegen Kristallisation ein. Weiterhin fällt bei konzentrationsabhängiger Betrachtung der Linienbreite der PEG-Resonanzlinie auf, dass die PEG-Mobilität mit abnehmender Konzentration kristalliner Wirkstoffmoleküle steigt. Dies ist leicht zu erklären, wenn man bedenkt, dass eine Bewegung der PEG-Ketten in Abwesenheit von raumfüllenden, großen Wirkstoffkristalliten leichter möglich ist. Der Einfluss der PEG-induzierten Wirkstoffmobilität (vgl. Kapitel 6.4.2) auf die Kristallisation lässt sich anhand eines Vergleichs der Spektren fester Lösungen von AS/MMA und AS/MMA-PEG mit gleicher Conazolwirkstoffkonzentration erkennen.

Wie in Kapitel 6.4.2 mithilfe einer Linienbreitenanalyse gezeigt werden konnte, ist die Mobilität der Wirkstoffmoleküle im PEG-freien System im Vergleich zum PEG-haltigen System erniedrigt. Selbst bei hoher Wirkstoffkonzentration ( $v_m = 1:1$ ) ist im Spektrum von AS/MMA+Con kein Signal zu erkennen, welches auf kristalline Wirkstoffmoleküle hinweist (vgl. Kapitel 6.5.1). Thermisch aktivierte Molekülbewegungen sind folglich für die Kristallitbildung des Conazolwirkstoffs in der amorphen Polymermatrix unabdingbar, garantieren aber erst in Kombination mit kurzen intermolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Abständen die Kristallisation. An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Signalintensität eine konzentrationsabhängige Größe ist. Dies wird beim Vergleich von Signalintensitäten stets berücksichtigt, indem die Signalintensität mit der jeweiligen relativen Konzentration gewichtet wird.

## 6.7 Destabilisierung durch Wasser

### 6.7.1 Einfluss der Wirkstoffmobilität

Wie im vorigen Abschnitt (Kapitel 6.6) gezeigt werden konnte, spielt die durch die PEG-Ketten induzierte Mobilität der Wirkstoffmoleküle eine wichtige Rolle bei der Autodestabilisierung und der Kristallisation. In diesem Abschnitt soll die Abhängigkeit des Kristallisationsprozesses fester Lösungen von unterschiedlichen Wirkstoffmobilitäten untersucht werden. Zu diesem Zweck werden feste Lösungen des PEG-freien Copolymers AS/MMA und feste Lösungen des PEG-haltigen Copolymers AS/MMA-PEG mit dem Conazolwirkstoff und einer Wirkstoffkonzentration von  $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff) untersucht. Zum einen werden diese nach der Präparation bis zum Zeitpunkt der NMR-Experimente zwei Tage trocken gelagert: Innerhalb dieses Zeitraums wird für das angegebene Massenverhältnis entsprechend der Ergebnisse aus Kapitel 6.6.1 nur eine kleine Menge kristalliner Wirkstoffmoleküle aus Autodestabilisierungsprozessen erwartet. Zum anderen werden die festen Lösun-



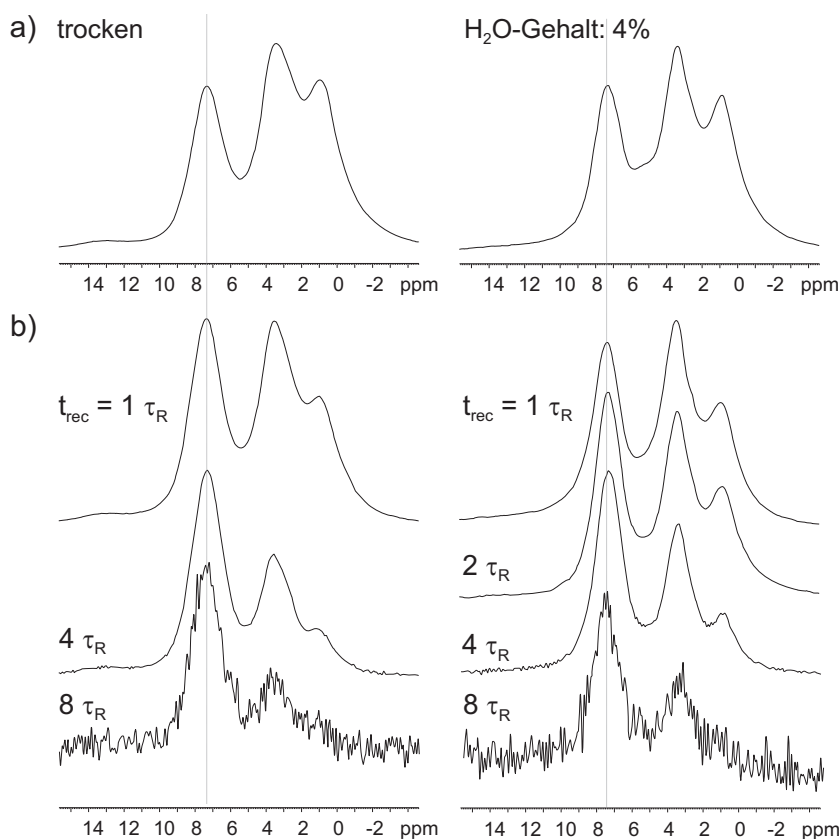
**Abbildung 6.12:** Konzentrationsabhängige  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren ( $T = 300\text{ K}$ ) des Systems AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff (a). Die Lagerdauer betrug für alle verwendeten Proben zwölf Tage. Zum Vergleich hierzu die Spektren des Systems AS/MMA+Conazolwirkstoff (b), in denen keine Signale kristalliner Wirkstoffmoleküle beobachtet werden.

gen nach Präparation fein pulverisiert und über einen Tag - bis zum Zeitpunkt der NMR-Experimente - in einer Wasserdampfatosphäre gelagert. Daraus resultieren Wassergehalte von 4% (Gew.) für AS/MMA+Con und 5% (Gew.) für AS/MMA-PEG+Con. Die hier präsentierte Studie stützt sich auf eine vergleichende Analyse dieser vier Systemen (AS/MMA+Con (trocken/feucht); AS/MMA-PEG+Con (trocken/feucht)). Anhand dieser Systeme soll neben dem Einfluss der Wirkstoffmobilität auf die Kristallitbildung auch die spektroskopische Beschreibung der Destabilisierung des Wasserstoffbrückennetzwerks durch Wassermoleküle untersucht werden, deren Wichtigkeit für eine präzise Beschreibung des Kristallisationsprozesses offenkundig ist. Der Destabilisierungsprozess wird wiederum - wie in Kapitel 6.5.1 gezeigt - mithilfe der Detektion von Resonanzen kristalliner Wirkstoffmoleküle beschrieben.

Wie in Kapitel 4.5 dargelegt, können doppelquantengefilterte  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren Aufschluss über Mobilitätsunterschiede einzelner Systemkomponenten geben. Wird hierbei die Wiedereinkopplungszeit  $\tau_{exc}$  variiert, tragen für kurze  $\tau_{exc}$  starre und unmobile, für lange  $\tau_{exc}$  mobile Systemkomponenten zum Signal bei. Die starken dipolaren Kopplungen zwischen unmobilen Protonenspins bedingen eine kurze Lebensdauer und somit eine schnelle Relaxation der gebildeten DQCs, wodurch für lange  $\tau_{exc}$  kein Signal von unmobilen Protonenspins zu beobachten ist. In den Ab-

bildungen 6.13 bzw. 6.15 sind Einpulsspektren (a) und DQF-Spektren (b) mit  $\tau_{exc} = 1, 2, 4$  und  $8 \tau_R$  für trockene und „feuchte“ feste Lösungen des PEG-freien bzw. des PEG-haltigen Systems dargestellt. Die Signalintensitäten der DQF-Spektren sind in den Abbildungen auf das jeweils stärkste Wirkstoffsignal normiert (aromatische Wirkstoffprotonen in AS/MMA+Con (trocken + „feucht“); Signal B in AS/MMA-PEG+Con (trocken); Signal A in AS/MMA-PEG+Con („feucht“)). Mit steigender  $\tau_{exc}$  sinkt das Signal/Rausch-Verhältnis woran man die durch DQ-Relaxation bedingte Reduktion des Gesamtsignals erkennen kann. In beiden Einpulsspektren der „feuchten“ festen Lösungen ist zwischen  $\sim 4,8$  ppm und  $\sim 5,3$  ppm die Resonanzlinie der Wassermoleküle zu erkennen, die aufgrund ihrer hohen Linienbreite ( $> 350$  Hz) das Vorhandensein gebundener Wassermoleküle in der Polymermatrix beweist. Die Zusammenhänge zwischen chemischer Verschiebung, Linienform und Intensität der Resonanzlinie der Wassermoleküle mit Bindungsstelle und Bindungsstärke der Wassermoleküle wird an anderer Stelle (Kapitel 6.7.2) diskutiert. An dieser Stelle muss bemerkt werden, dass Wassermoleküle in DQF-Spektren keine Signalbeiträge liefern, da ihre Mobilität zu hoch und somit ihre homonuklearen dipolaren Kopplungen zu anderen Protonen des Systems zu niedrig sind, um innerhalb der verwendeten  $\tau_{exc}$  stabile DQCs auszubilden.

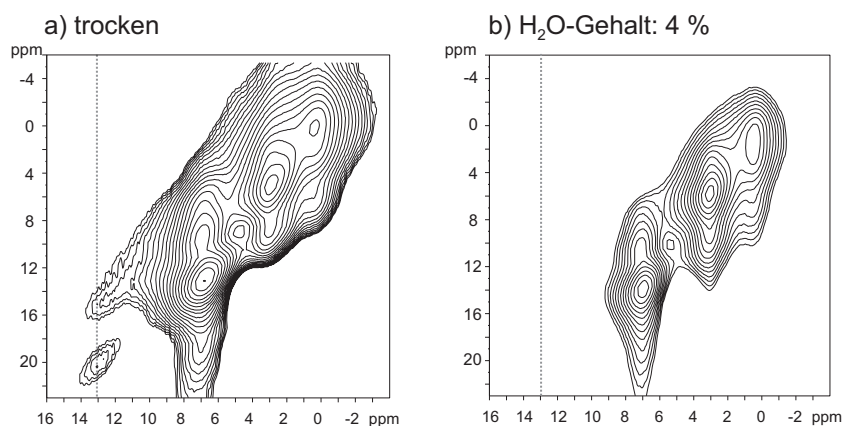
In AS/MMA+Con sind zwischen den DQF-Spektren von trockener und „feuchter“ fester Lösung lediglich geringfügige Unterschiede zu erkennen. Weder in der trockenen, noch in der „feuchten“ festen Lösung werden - trotz des Nachweises der Wasseraufnahme anhand des Einpulsspektrums - die Resonanzlinien kristalliner Wirkstoffmoleküle beobachtet, sondern statt dessen das Signal B aromatischer Wirkstoffprotonen amorph dispergierter Wirkstoffmoleküle. Folglich liegen die Wirkstoffmoleküle auch in der „feuchten“ festen Lösung amorph dispergiert vor. In beiden Systemen sind sowohl die Wirkstoffmoleküle als auch das Polymerrückgrat sehr unbeweglich, was aus den geringen Unterschieden zwischen den Intensitätsverhältnissen von Einpulsspektrum und den Spektren mit kurzen Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} = 1$  und  $2 \tau_R$ ) geschlossen werden kann. Ein Teil der Wirkstoffmoleküle besitzt entsprechend der heterogenen Verteilung der Bindungsgeometrien eine höhere Mobilität und trägt für längere Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} = 4$  und  $8 \tau_R$ ) im DQF-Spektrum beider Systeme zum Signal bei  $\sim 7,3$  ppm bei. Bei Betrachtung von Doppelquantenspektren ( $T = 300$  K) der trockenen (a) und der feuchten (b) festen Lösung in Abbildung 6.14 wird deutlich, dass in der feuchten festen Lösung die Polymer-Wirkstoff-Bindung gebrochen wird. Der im BaBa-Spektrum der trockenen festen Lösung beobachtete Kreuzpeak ( $\nu_{SQ} = 13,0$  ppm;  $\nu_{DQ} = 20,3$  ppm) verschwindet in der feuchten festen Lösung. Demnach vergrößert sich im wasserhaltigen System der Abstand zwischen COOH-Protonen und den Protonen der 1,2,4-Triazol-



**Abbildung 6.13:** Doppelquantengefilterte Spektren des Systems AS/MMA+Con (trocken und mit 4% H<sub>2</sub>O) mit variierten Wiedereinkopplungszeiten. Obwohl in der feuchten festen Lösung die Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken gebrochen sind (vgl. Abbildung 6.14), sind keine kristallinen Conazolwirkstoffmoleküle beobachtbar.

Gruppe der Wirkstoffmoleküle, was auf die Anbindung von Wassermolekülen an die COOH-Gruppen zurückgeführt werden kann, und eine Verdrängung der COOH-Triazol-Bindungen zugunsten von COOH-H<sub>2</sub>O-Komplexen wahrscheinlich macht. Zusammenfassend bleibt festzustellen, dass trotz des Bruchs der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke im System AS/MMA+Con *keine* Kristallisation stattfindet.

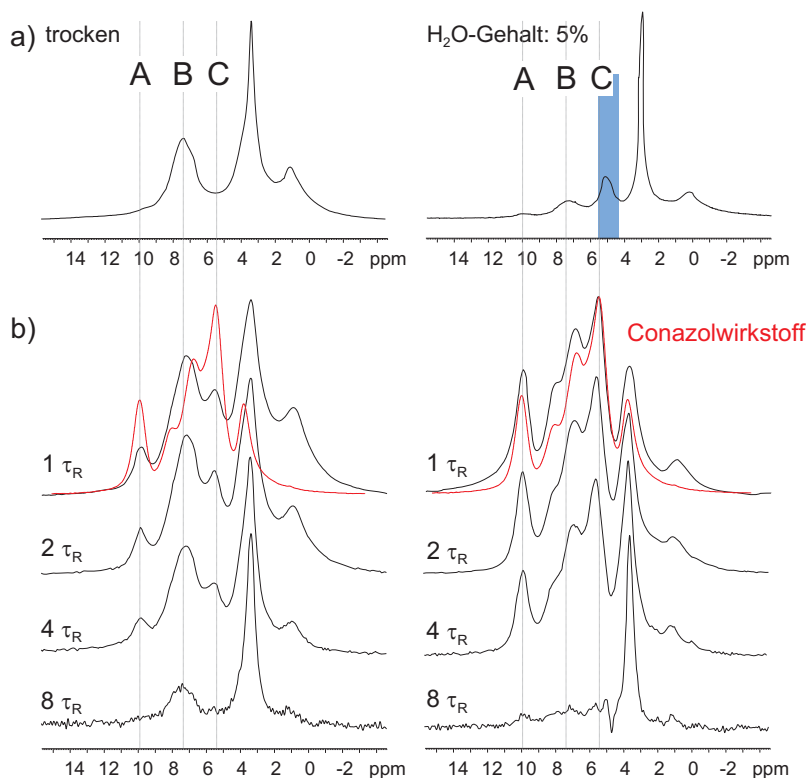
Zwischen den DQF-Spektren der feuchten und trockenen festen Lösung des Systems AS/MMA-PEG+Con bestehen hingegen große Unterschiede. Wie anhand der Intensitätsverhältnisse der Signale A und C zum Signal B in den Einpulspektren festgestellt werden kann, liegt in der „feuchten“ festen Lösung ein wesentlich größerer Anteil der Wirkstoffmoleküle kristallin vor als in der trockenen festen Lösung. Im Spektrum der feuchten festen Lösung findet man sowohl im Einpuls-Spektrum als auch in den DQF-Spektren mit kurzen Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} = 1, 2$  und  $4 \tau_R$ ) deutliche Signalbeiträge kristalliner Wirkstoffkomponenten (Signal A und C). Für eine Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 8 \tau_R$  werden lediglich die hochmobilen Protonen der PEG-Ketten wiedereingekoppelt, während die DQCs starrer Protonen



**Abbildung 6.14:** BaBa-Spektren ( $T = 300$  K) der trockenen (a) und „feuchten“ (b) festen Lösung AS/MMA+Con für  $\tau_{exc} = 1 \tau_R$ . Das Verschwinden des Kreuzpeaks, der durch die direkte Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke zwischen COOH-Gruppen und dem 1,2,4-Triazolsystem entsteht, ist eine Konsequenz des Bindungsbruchs durch Bildung von COOH-H<sub>2</sub>O-Wasserstoffbrücken.

kristalliner Wirkstoffmoleküle bereits relaxiert sind. In den DQF-Spektren des trockenen Systems treten die starren Protonen der kristallinen Wirkstoffmoleküle im Vergleich zu den Signalen im Einpulspektrum deutlicher zu Tage. Dies lässt sich wie folgt erklären: Durch die niedrige Mobilität der im Kristall gebundenen Wirkstoffmoleküle sind diese im Vergleich zu den übrigen Systemkomponenten starr, wodurch die Protonen starke homonuklear dipolare Kopplungen ausbilden. Amorph dispergierte Wirkstoffmoleküle, PEG-Ketten und das Polymerrückgrat des Copolymers besitzen hingegen eine höhere Mobilität. Für kurze Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau_{exc} = 1 \tau_R$ ) sind daher die Signale starrer gebundener Protonen kristalliner Wirkstoffmoleküle im Vergleich zu den Signalen mobilerer Komponenten intensitätsstärker. Für  $\tau_{exc} = 2$  und  $4 \tau_R$  werden die mobileren Systemkomponenten stärker wiedereingekoppelt, während die DQCs zwischen Protonen starrer kristalliner Wirkstoffmoleküle durch DQ-Relaxation bereits an Intensität verlieren. Für  $\tau_{exc} = 8 \tau_R$  werden ausschließlich mobile Komponenten der festen Lösung beobachtet. Hierzu gehören die PEG-Ketten und - im Unterschied zum DQF-Spektrum der „feuchten“ festen Lösung - die amorph dispergierten Wirkstoffmoleküle (Signal B). Wie aus dem Vergleich der DQF-Spektren von trockener und „feuchter“ fester Lösung des PEG-haltigen Systems hervorgeht, eignen sich doppelquantengefilterte Experimente, um kristalline von amorphen Wirkstoffmolekülen zu trennen und dynamische Unterschiede zwischen den einzelnen Systemkomponenten zu identifizieren.





**Abbildung 6.15:** Doppelquantengefilterte Spektren des Systems AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff (trocken und mit 5%  $\text{H}_2\text{O}$ ) mit variierten Wiedereinkopplungszeiten. Während in der trockenen festen Lösung geringe Anteile an Conazolwirkstoff (*rot*) auskristallisiert und große Anteile amorpher Wirkstoffkomponenten sichtbar sind, ist in den Spektren der feuchten festen Lösung die spektrale Signatur des Conazolwirkstoffs die dominierende Komponente.

Durch die in diesem Abschnitt vorgestellten Messergebnisse werden die Zusammenhänge zwischen Kristallisationsprozess, Wirkstoffmobilität und Wirkstoffkonzentration, wie sie in den Kapiteln 6.5.1 und 6.6.2 beschrieben wurden, bestätigt: Zwar wird im System AS/MMA+Con die Polymer-Wirkstoff-Bindung durch den Einbau von Wassermolekülen aufgebrochen. Da nur ein geringer Anteil mobiler Wirkstoffmoleküle vorliegt, ist jedoch keine Kristallisation der Wirkstoffmoleküle möglich, da der mittlere Abstand zwischen den Wirkstoffmolekülen nicht verringert werden kann, woraufhin die Wirkstoffmoleküle in der Polymermatrix amorph dispergiert bleiben. Im Gegensatz hierzu mobilisieren die PEG-Ketten im System AS/MMA-PEG+Con durch eine Reduktion der Polymer-Wirkstoff-Bindungsstärke die Wirkstoffmoleküle, wodurch die Einbindung von Wassermolekülen erleichtert wird. Überdies erlaubt die hohe Wirkstoffmobilität selbst für vergleichsweise niedrige Wirkstoffkonzentrationen durch mögliche Verkürzung des mittleren intermolekularen Abstandes mittels Rotations- und Translationsbewegungen die Kristallisation.

### 6.7.2 Einfluss von Wirkstoff- und Wassergehalt

Wie in Kapitel 6.6.2 gezeigt werden konnte, ist die Menge gebildeter Wirkstoffkristallite von der Konzentration der Wirkstoffmoleküle abhängig, wodurch neben der Wirkstoffmobilität auch der mittlere Abstand zwischen den Wirkstoffmolekülen für die Kristallitbildung eine entscheidende Rolle spielt. Durch die mobilen PEG-Ketten sind die Polymer-Polymer-Wechselwirkungen (COOH-Dimere) und Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrückenbindungen im Vergleich zu PEG-freien Systemen geschwächt, wodurch die Einbindung von Wassermolekülen in die Polymermatrix erleichtert wird. Die Menge eingebundener Wassermoleküle ist in logischer Konsequenz ebenfalls eine Funktion der Wirkstoffkonzentration: In festen Lösungen mit hoher Wirkstoffkonzentration existiert eine große Menge an COOH-Triazol-Komplexen und nur geringe Anteile an COOH-Dimeren und ungebundenen COOH-Gruppen. Werden äquimolare Verhältnisse von Acrylsäuregruppen und Wirkstoffmolekülen eingesetzt, ist die COOH-Dimer-Konzentration minimal (vgl. Abbildung 6.5). Für kleine Wirkstoffkonzentrationen hingegen wird neben COOH-Triazol-Komplexen auch eine größere Menge schwach gebundener COOH-Dimere und ungebundener COOH-Gruppen im System erwartet. Gerade die freien COOH-Gruppen können mit Leichtigkeit Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken anbinden. Für diesen Prozess ist kein Aufbrechen einer existierenden Wasserstoffbrücke erforderlich, wie es in festen Lösungen mit hohen Wirkstoffkonzentrationen der Fall ist. Somit ist die Kapazität für die Aufnahme von Wasser in festen Lösungen mit niedriger Wirkstoffkonzentration im Vergleich zu höher konzentrierten Systemen sehr hoch. Dies kann experimentell bestätigt werden. Hierzu werden feste Lösungen mit Polymer:Wirkstoff-Massenverhältnissen von  $v_m = 2:1$  und  $v_m = 5:1$  präpariert, die in fein pulverisierter Form jeweils zwei Tage in einer Wasserdampf-atmosphäre gelagert werden. Gravimetrische Bestimmung des Wassergehalts ergeben für die niedrig konzentrierte feste Lösung einen Wassergehalt von 16 % (Gew.) und für das hochkonzentrierte System 9% (Gew.). Die molaren Verhältnisse zwischen Wasser-, Polymer- und Wirkstoffkonzentration finden sich in Tabelle 6.2.

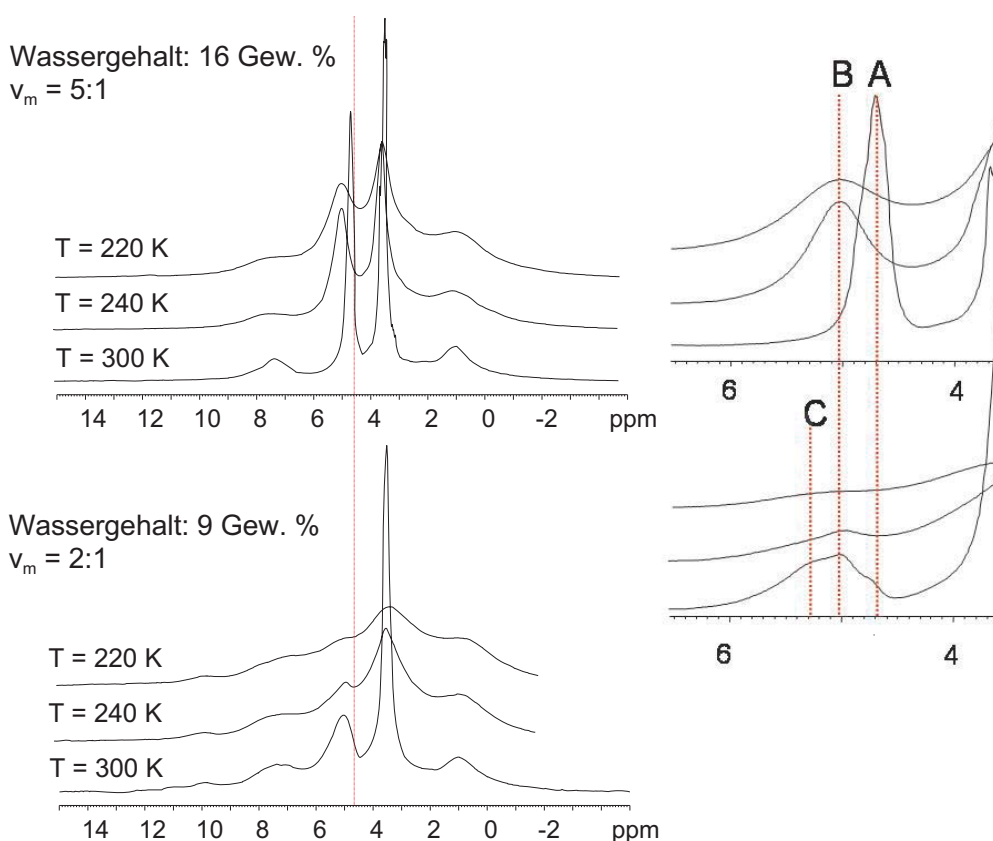
Die Spektren der so präparierten festen Lösungen sind in Abbildung 6.16 dargestellt. Für hohe Temperaturen ( $T = 300$  K) beobachtet man in der festen Lösung mit  $v_m = 5:1$  (Polymer:Wirkstoff) eine scharfe ( $\delta \sim 200$  Hz), intensitätsstarke Resonanzlinie bei  $\sim 4,7$  ppm. Diese chemische Verschiebung von Wassermolekülen entspricht in etwa der Frequenz von Protonen in flüssiger Phase bei 300 K [Gottlieb 97]. Betrachtet man hingegen das Spektrum der höher konzentrierten festen Lösung ( $v_m = 2:1$ ) ist ein solches Signal nicht beobachtbar. Dafür findet man eine breitere ( $\delta \sim 600$  Hz), intensitätsschwächere Resonanzlinie, deren Signalschwerpunkt zu höheren Frequenzen ( $\sim 5,0$  ppm) hin verschoben ist. Die Unterschiede in den Signalintensitäten

$v_m$ (Poly:Con)	% (Gew.) (H <sub>2</sub> O)	$v_{mol}$ (AS:H <sub>2</sub> O)	$v_{mol}$ (AS:Con)
5:1	16	1:3	1:0,15
2:1	9	1:2	1:0,4
2:1	5	1:1	1:0,4

**Tabelle 6.2:** Stoffmengenverhältnisse zwischen Acrylsäuregruppen, Wirkstoffmolekülen und Wassermolekülen in festen Lösungen mit verschiedenen  $v_m$  und verschiedenen Wassergehalten, berechnet aus den Einwaagen beim Herstellungsprozess der feuchten festen Lösungen ( $M_{con} \sim 300$  g/mol;  $M_{H_2O} = 18$  g/mol).

sind mit den unterschiedlichen Wassergehalten der Proben konsistent (s.o.). Die Unterschiede in der chemischen Verschiebung lassen sich verstehen, wenn man die Ergebnisse temperaturabhängiger Messungen ( $T = 240$  K,  $T = 220$  K) berücksichtigt. Zur detaillierteren Betrachtung ist in Abbildung 6.16 ein vergrößerter Ausschnitt aus dem Frequenzbereich der Wasserresonanzen dargestellt. Für das System mit  $v_m = 5:1$  beobachtet man mit sinkender Temperatur eine Tieffeldverschiebung des Signals von  $\sim 4,7$  ppm (Signal A) zu  $\sim 5,0$  ppm (Signal B), die mit einer deutlichen Verbreiterung der Resonanzlinien einhergeht. Dieser Befund legt die Existenz zweier H<sub>2</sub>O-Spezies, nämlich gebundener sowie freier Wassermoleküle nahe. In der Literatur findet man zahlreiche Untersuchungen zur Änderung der chemischen Verschiebung von Wassermolekülen, die durch Wasserstoffbrückenbindungen in geordnetere strukturelle Zustände überführt werden (z.B. in Referenz [Pfrommer 00]). Durch den Wasserüberschuss (vgl. hierzu Tabelle 6.2) können nicht alle Wassermoleküle über Wasserstoffbrücken an die COOH-Gruppen gebunden werden, wodurch es innerhalb der hydrophilen Polymermatrix zur Ansammlung größerer Mengen von Wassermolekülen kommt. An diesen Stellen werden innerhalb der Polymermatrix winzige Tropfen gebildet, was die Resonanzlinie bei  $\sim 4,7$  ppm erklärt. Im Bereich niedriger Temperaturen steht für einen COOH-H<sub>2</sub>O-Bindungsbruch weniger Energie zur Verfügung, woraufhin ein größerer Teil der Wassermoleküle COOH-gebunden vorliegt. Die Anbindung der Wassermoleküle an die COOH-Gruppen erniedrigt die Elektronendichte an den Wasserprotonen und erklärt die höhere Resonanzfrequenz. Da bei Temperaturen weit unter dem Gefrierpunkt von Wasser gearbeitet wird, verschwindet das Signal der Wassermoleküle in „flüssiger“ Phase aufgrund der langen  $T_1$ -Relaxationszeit der Wassermoleküle in kristallinem Eis. Die mit sinkender Temperatur steigende Linienbreite kann mit einer reduzierten Bewegungsfreiheit der Wassermoleküle begründet werden [Pfrommer 00]. Diese ist auf die sinkende Gesamtmobilität der übrigen Molekülgruppen im System zurückzuführen, die sich in der Linienverbreiterung der übrigen Resonanzlinien niederschlägt.

In der festen Lösung mit einem Wassergehalt von 9% (Gew.) bleibt das Signal über den untersuchten Temperaturbereich in seiner Schwerpunktfrequenz stabil und

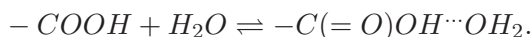


**Abbildung 6.16:** Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren von festen Lösungen aus AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff mit unterschiedlichen Wassergehalten und Wirkstoffkonzentrationen. Die Signale der unterschiedlichen  $\text{H}_2\text{O}$ -Spezies sind zur detaillierten Signalzuordnung vergrößert dargestellt und lassen neben Wassertropfen ( $\delta_{CS} = 4,8\text{ppm}$ , Signal (A)) bei tieferen Temperaturen gebundene  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküle erkennen ( $\delta_{CS} = 5,0\text{ppm}$ , Signale (B)).

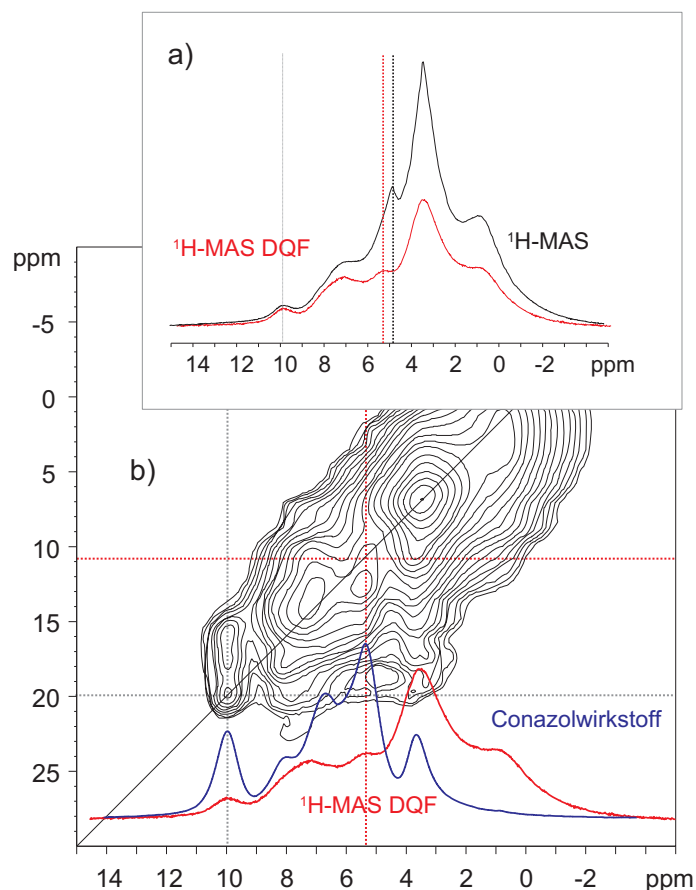
ändert seine Linienbreite auf gleiche Weise. Allerdings zeigt die Vergrößerung des Spektrums für  $T = 300\text{ K}$  eine interessante Feinstruktur mit Frequenzen bei 4,7 ppm (A), 5,0 ppm (B) und 5,3 ppm (C). Während die Signale A und B bereits mithilfe der Spektren der festen Lösung mit niedriger Wirkstoff- und hoher Wasserkonzentration zugeordnet werden konnten, ist die Zuordnung von Signal C nicht trivial und wird an anderer Stelle diskutiert. Bei einer Temperatur von  $T = 300\text{ K}$  existieren in der höher konzentrierten festen Lösung nicht nur freie (A), sondern bereits ein signifikant großer Anteil gebundener COOH-Gruppen (B). Da die COOH-Gruppen im Verhältnis zu den Wassermolekülen in nahezu äquimolarer Menge vorliegen, sind die meisten Wassermoleküle in chemische Gleichgewichte integriert, wodurch die Bildung kleinster Wassertropfen verhindert wird. Dies erklärt die massive Signalreduktion von Signal A im Vergleich zu Spektren der festen Lösung mit 16% (Gew.) Wasser. Das gleichzeitig auftretende Signal bei  $\sim 10,0\text{ ppm}$

(kristalline Wirkstoffmoleküle, vgl. Kapitel 6.5.1) bestätigt einen teilweisen Bruch der COOH-Triazol-Wasserstoffbrücken und somit die Existenz eines Konkurrenzprozesses zwischen Wassermolekülen und Triazolgruppen der Wirkstoffmoleküle um die COOH-Gruppen der Acrylsäure-Einheiten des Copolymers.

Die Zuordnung der Resonanzlinie bei  $\sim 5,3$  ppm (Signal C) im Spektrum der festen Lösung mit hoher Wirkstoffkonzentration und niedrigem Wassergehalt kann mithilfe eines Vergleichs von Einpuls- und DQF-Spektrum (Abbildung 6.17 (a)) erfolgen. Der Signalschwerpunkt des Einpulsspektrums ( $\sim 5,0$  ppm) verschiebt sich im DQF-Experiment zu  $\sim 5,3$  ppm. Das Signal bei 5,0 ppm ist - wie oben beschrieben - Wassermolekülen zuzuordnen, die zwar COOH-gebunden, aber hinreichend mobil sind, so dass sie in einem DQF-Spektrum mit kurzer Wiedereinkopplungszeit keinen Beitrag zum Gesamtsignal liefern. Die Resonanzlinie bei  $\sim 5,3$  ppm muss folglich einer starren, unmobilen Komponente des Systems zugeordnet werden. Ein BaBa-Spektrum der festen Lösung (Abbildung 6.17 (b)) zeigt einen Autopeak bei  $\nu_{SQ} = 5,3$  ppm;  $\nu_{DQ} = 10,6$  ppm, der anhand eines Vergleichs mit dem Spektrum des Conazolwirkstoffs eindeutig kristallinen Wirkstoffmolekülen zugeordnet werden kann. Diese Resonanzlinie (Signal C) überlappt natürlich mit den Signalen von freien und gebundenen Wassermolekülen, was bei der Interpretation berücksichtigt werden muss. Das konzertierte Auftreten von Signalen freier und gebundener Wassermoleküle und die temperaturabhängige Änderung relativer Signalintensitäten in der festen Lösung mit niedriger Wasserkonzentration spricht für die Existenz eines chemischen Gleichgewichtes der Form

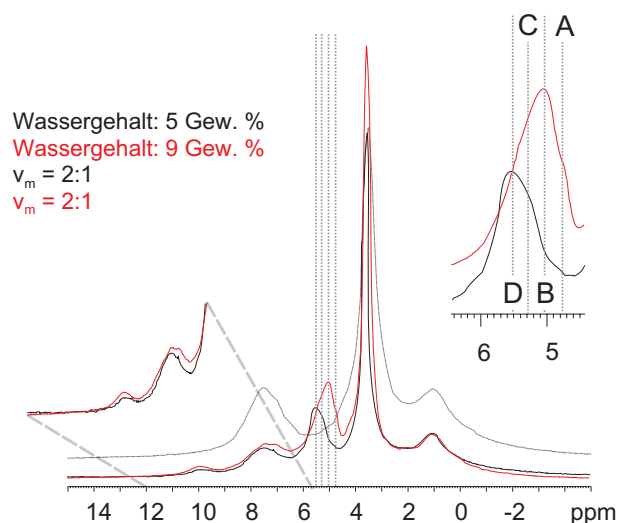


In Abbildung 6.18 finden sich zwei  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren ( $T = 300$  K) fester Lösungen ( $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff)) mit Wassergehalten von 5% und 9% (Gew.). Im Frequenzbereich der Wassermoleküle erkennt man - wie bereits beschrieben - in der festen Lösung mit 9% (Gew.) Wasser die Signale A (ungebundene Wassermoleküle), B (gebundene Wassermoleküle) und C (kristalline Wirkstoffmoleküle). In der festen Lösung mit niedrigerem Wassergehalt, die anstelle von zwei Tagen lediglich einen Tag in der Wasserdampf-atmosphäre gelagert wird, findet sich Signal C in der rechten Schulter eines zusätzlichen Signals D. Die Signale A und B werden hingegen nicht beobachtet. Betrachtet man den in Abbildung 6.18 vergrößert dargestellten Ausschnitt der Signale von kristallinem Conazolwirkstoff und amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen, sind die Signalintensitäten annähernd gleich, wobei die Spektren auf das Signal der aliphatischen Wirkstoffprotonen normiert wurden. Dies spricht für gleiche Mengen kristalliner Wirkstoffmoleküle in beiden Systemen und somit für gleiche Mengen aufgebrochener COOH-Triazol-Komplexe, was die logische Konsequenz glei-



**Abbildung 6.17:** Vergleich von Einpuls- und DQF-Spektrum ( $\tau_{exc} = 1\tau_R$ ,  $T = 240$  K) von AS/MMA-PEG+Con (a). Im DQF-Spektrum verschwindet das Signal mobiler Wasserprotonen. Das Signal bei  $\sim 5.3$  ppm (Signal C aus Abbildung 6.16) kann anhand des BaBa-Spektrums ( $T = 240$  K) eindeutig kristallinen Wirkstoffprotonen zugeordnet werden.

cher Wirkstoffkonzentrationen ist. Die Tieffeldverschiebung von Signal D um  $\sim 0,5$  ppm im Vergleich zu Signal B spricht für stärker wasserstoffbrückegebundene Wassermoleküle, was wie folgt erklärt werden kann (vgl. Kapitel 6.3 und 6.6.2): In der festen Lösung mit hoher Wasserkonzentration sind, nachdem die COOH-Triazol-Bindung zugunsten einer COOH- $\text{H}_2\text{O}$ -Bindung gebrochen wurde, in räumlicher Nähe zu den gebundenen Wassermolekülen genügend weitere gebundene Wassermoleküle und freie Wassermoleküle vorhanden. Bricht die Bindung des COOH- $\text{H}_2\text{O}$ -Komplexes, stehen für die rasche Neuformation eines COOH- $\text{H}_2\text{O}$ -Komplexes ausreichend Moleküle aus benachbarten -COOH- $\text{H}_2\text{O}$ -Komplexen oder freie Wassermoleküle zur Verfügung. Der chemische Austauschprozess zwischen wasserstoffbrückegebundenen und freien Wassermolekülen läuft folglich mit schnellen Ratenkonstanten ab. Wird die Konzentration der Wassermoleküle erniedrigt und der gleichen Menge an COOH-Gruppen nur noch die Hälfte an Wassermolekülen angeboten (vgl.



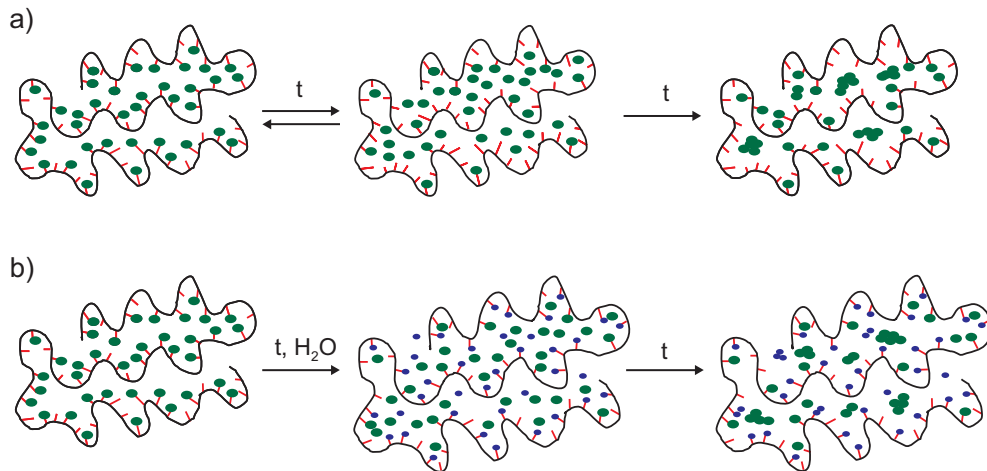
**Abbildung 6.18:**  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren des Systems AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff mit unterschiedlichen Wassergehalten und  $v_m = 2:1$  (Polymer:Wirkstoff). Zum Vergleich ist das Spektrum einer trockenen festen Lösung ( $v_m = 2:1$ ) dargestellt (grau).

Tabelle 6.2), sinkt der mittlere Abstand zwischen den Wassermolekülen, wodurch nach einmaligem Bindungsbruch die Neuformation des Komplexes erschwert ist. Die Ratenkonstante für die Austauschprozesse sind in diesem Fall niedrig. In Konsequenz daraus ergeben sich die chemischen Verschiebungen der Signale entsprechend der in Kapitel 5.3 beschriebenen Abhängigkeit der NMR-Frequenz von der Ratenkonstante.

## 6.8 Schematische Darstellung der Destabilisierung

Zum Abschluss dieses Kapitels werden die Ergebnisse in Strukturmodellen für die Destabilisierungsprozesse zusammengefasst. Anhand der Beobachtungen aus den vorhergehenden Abschnitten empfiehlt sich die Trennung von niedrig- und höherkonzentrierten festen Lösungen, die zur Aufnahme von geringen bzw. größeren Mengen Wasser in der Lage sind (Kapitel 6.7.2). Zusätzlich sollen in den Modellen für den Destabilisierungsprozess beide Mechanismen, nämlich die Autodestabilisierung *und* die Destabilisierung durch Wasser, berücksichtigt werden. In Abbildung 6.19 sind die Modelle für feste Lösungen mit höherer Wirkstoffkonzentration dargestellt. Die Wirkstoffmoleküle sind über Wasserstoffbrücken an das Polymer gebunden, wobei zwischen freien und gebundenen Wirkstoffmolekülen ein temperaturabhängiges chemisches Gleichgewicht existiert (Kapitel 6.3). Die Polymer-Wirkstoff-Bindungen sind (bei hohen Temperaturen) durch die - im Modell *nicht* dargestellten - langen PEG-Ketten geschwächt. Durch die PEG-Ketten wird die Bildung kurzer Donor-Akzeptor-Abstände (und somit starker) Wasserstoffbrücken statistisch erschwert,

wodurch die Gleichgewichte in Richtung ungebundener, mobilerer Wirkstoffmoleküle verschoben werden. Durch die hohe Wirkstoffkonzentration ist der mittlere



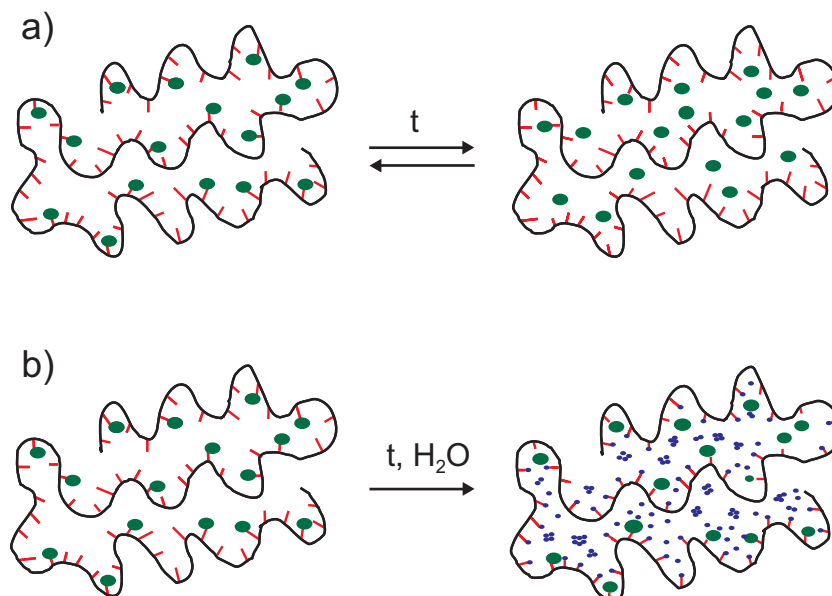
**Abbildung 6.19:** Autodestabilisierung (a) und Destabilisierung durch Wasser (b) einer festen Lösung mit hoher Wirkstoffkonzentration und niedrigem Wassergehalt. Wirkstoffmoleküle sind durch grüne, Wassermoleküle durch blaue Punkte dargestellt. Die schwarze, geschwungene Linie stellt das Polymerrückgrat mit den Acrylsäuregruppen (rote Striche) dar.

Wirkstoff-Wirkstoff-Abstand gering. Die erhöhte Wirkstoffmobilität erlaubt den Molekülen durch Translations- und Rotationsbewegungen zudem Änderungen der relativen Orientierungen, wodurch Kontakte zwischen bestimmten Molekülgruppen hergestellt werden können, die für eine räumlich-periodische Organisation der Moleküle und deren Kristallisation notwendig sind. Weil die Kristallisation gegenüber der Bildung von Wasserstoffbrücken energetisch begünstigt ist, ist der Kristallisationsprozess irreversibel. Da mit steigender Konzentration kristalliner Wirkstoffmoleküle der mittlere Abstand zwischen amorphen Wirkstoffmolekülen vergrößert wird, bleibt ein Teil der Wirkstoffmoleküle, für welche die Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen nun die einzige energetische Stabilisierungsmöglichkeit darstellt, amorph dispergiert. Nimmt die feste Lösung Wasser auf, lagern sich die Wassermoleküle an die COOH-Gruppen des acrylsäurehaltigen Copolymers an. Zusätzlich besteht zwischen Wasser- und Wirkstoffmolekülen eine Konkurrenz um die Bindung an COOH-Gruppen, so dass im Vergleich zur trockenen festen Lösung mehr Wirkstoffmoleküle in ungebundenem Zustand vorliegen. Aufgrund der niedrigen Wasserkonzentration und der größeren mittleren Abstände zwischen den Wassermolekülen, wird die Bildung kleinster Wassertröpfchen behindert. Durch die Kombination der oben beschriebenen Effekte (kleine mittlere Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände, hohe Molekular-dynamik) mit der *Wasserunlöslichkeit* des Conazolwirkstoffs kommt es in der „feuchten“ festen Lösung ebenfalls zur Kristallisation. Auch hier stoppt der (irreversible) Kristallisationspro-



zess, nachdem eine kritische Wirkstoffkonzentration unterschritten wird. Dadurch bleiben amorph dispergierte Wirkstoffmoleküle zurück

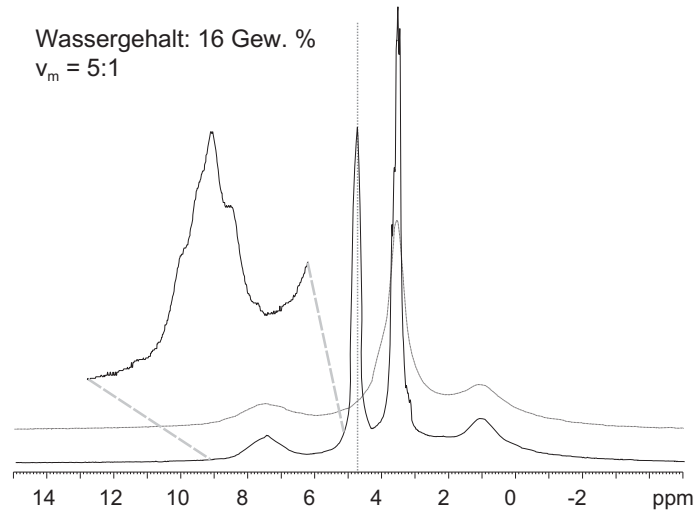
In der festen Lösung mit niedriger Wirkstoffkonzentration führen die Interpretationen der experimentellen Ergebnisse zu einem anderen Schema (Abbildung 6.20) des Autodestabilisierungsprozesses (a) und der Destabilisierung durch Wasser (b). Obwohl die Wirkstoffmoleküle durch die Anwesenheit der PEG-Ketten ebenfalls mobilisiert werden, verhindern in der trockenen festen Lösung die größeren intermolekularen Abstände zwischen den Conazolwirkstoffmolekülen die Kristallisation, wodurch einzig die Polymeranbindung der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken zur energetischen Stabilisierung beiträgt. Somit werden keine Wirkstoffkristallite gebildet, wodurch reversible chemische Gleichgewichte zwischen gebundenen und ungebunden amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen existieren. Wird dem System



**Abbildung 6.20:** Autodestabilisierung (a) und Destabilisierung durch Wasser (b) einer festen Lösung mit niedriger Wirkstoffkonzentration und hohem Wassergehalt.

eine Aufnahme von Wasser ermöglicht, stehen im Vergleich zum System mit hoher Wirkstoffkonzentration mehr freie COOH-Gruppen zur Verfügung, was wiederum eine Aufnahme größerer Wassermengen garantiert. Durch die hohe Wasserkonzentration kommt es zur Bildung von -COOH-H<sub>2</sub>O-Wasserstoffbrücken, zu einem chemischen Austausch zwischen gebundenen und ungebundenen Wassermolekülen und - innerhalb der Polymermatrix - zur Bildung von Wassertröpfchen. Auch hier spielt die Wasserunlöslichkeit der Wirkstoffmoleküle für die weitere Betrachtung eine entscheidende Rolle: Durch die größeren Wirkstoff-Wirkstoff-Abstände und die kleineren Abstände zwischen den Wassermolekülen ist eine Annäherung der Wirkstoffmoleküle

nur bedingt möglich. Die Wassermoleküle umgeben die amorph dispergierten, hydrophoben Wirkstoffmoleküle und wirken hemmend auf den Kristallisationsprozess. Die Wirkstoffmoleküle bleiben daher an die Polymermatrix gebunden.



**Abbildung 6.21:**  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren des Systems AS/MMA-PEG+Conazolwirkstoff mit  $\nu_m = 5:1$  und 16 Gew. % Wasser. Im Bereich der aromatischen Wirkstoffprotonen (vergrößert dargestellt) ist die erhöhte Mobilität der Wirkstoffmoleküle anhand der hohen Auflösung zu erkennen. Zum Vergleich ist das Spektrum einer trockenen festen Lösung mit  $\nu_m = 5:1$  dargestellt (grau).

Dies kann experimentell eindrucksvoll bestätigt werden. Betrachtet man ein Spektrum der festen Lösung AS/MMA-PEG+Con mit  $\nu_m = 5:1$  (Polymer:Wirkstoff) mit einem Wassergehalt von 16% (Gew.) (Abbildung 6.21) fällt im Bereich der aromatischen Wirkstoffprotonen eine deutliche Linienverschmälerung und die damit verbundene Auflösungserhöhung ins Auge. Der Signalschwerpunkt bei  $\sim 7,3$  ppm entspricht der chemischen Verschiebung amorph dispergierter Wirkstoffmoleküle, während keine Resonanzen bei  $\sim 10,0$  ppm oder  $\sim 5,3$  ppm auftreten und somit keine kristallinen Wirkstoffmoleküle vorliegen. Die hohe Mobilität der Wirkstoffmoleküle ist mithilfe schnellerer Austauschprozesse zwischen gebundenen und ungebundenen Wirkstoffmolekülen erklärbar. Zusätzlich bedingt die hohe Wasserkonzentration ein Quellen des Polymers, wodurch die Gesamtmobilität der Molekülgruppen des Systems erhöht wird. Weiterhin steigt die Beweglichkeit der hydrophilen PEG-Ketten. Dadurch wird die Bildungswahrscheinlichkeit für Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken erhöht. Das Quellen des Polymers kann NMR-spektroskopisch durch die Detektion von großen Mengen „flüssigen“ Wassers ( $\sim 4,7$  ppm) nachgewiesen werden. Weiterhin bestätigt die Verwandlung der pulverförmigen Probe nach Aufnahme von 16% (Gew.) Wasser in ein Gel diesen Befund makroskopisch.

## 6.9 Zusammenfassung

In Kapitel 6 wird eine feste Lösung, bestehend aus Poly((acrylsäure)-*co*-(methacrylat))-*block*-Poly(ethylenglykol) und dem Conazolwirkstoff, untersucht, wobei die Schwerpunkte der Untersuchung zum einen auf die molekularen Verhältnisse struktureller und dynamischer Parameter und zum anderen auf die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoffbindung gelegt wurden. Hierbei wurden, analog zu den Untersuchungen in Kapitel 5, (temperaturabhängige)  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren und zweidimensionale Doppelquantenspektren zur Identifikation und Quantifizierung des Wasserstoffbrückennetzwerks, aber auch zur Untersuchung des Destabilisierungsprozesses eingesetzt. Die Ergebnisse der einzelnen Abschnitte sind im Folgenden aufgelistet:

- Wie im System HEMA/AS+Con konnten auch im System AS/MMA-PEG+Con inter- und intramolekulare Wasserstoffbrücken zwischen COOH-Gruppen des Polymers und dem 1,2,4-Triazolsystem der Wirkstoffmoleküle nachgewiesen werden. Im Copolymer AS/MMA-PEG dominierten intermolekulare COOH-Dimere das Wasserstoffbrückennetzwerk. In der festen Lösung sind neben Dimeren auch Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken zu beobachten, die in Konkurrenz zu den COOH-Dimeren stehen. Gleichzeitig auftretende Signale unterschiedlicher Resonanzfrequenzen im Bereich wasserstoffverbrückter Protonen in temperaturabhängigen  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren deuten auf eine heterogene Verteilung von Ratekonstanten hin, die in einer Vielfalt verschiedener Bindungsgeometrien (strukturelle Heterogenität) begründet sind (Abbildungen 6.3 und 6.4, Kapitel 6.3).
- Ein Vergleich von Linienbreiten in temperaturabhängigen Spektren PEG-haltiger und PEG-freier Systeme zeigt für höhere Temperaturen eine deutliche Mobilitätserhöhung der Wirkstoffmoleküle in der PEG-haltigen festen Lösung, die mit der steigenden Mobilität der PEG-Ketten einhergeht. Während bei tiefen Temperaturen und unbeweglichen Systemkomponenten hochspezifische und starke Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken gebildet werden, was bereits an der untypisch hohen chemischen Verschiebung des Signals gebundener COOH-Gruppen ( $\delta_{CS} = 14,5$  ppm) erkannt werden kann (Abbildung 6.5), erschweren die bei hohen Temperaturen hochmobilen PEG-Ketten die Bildung stabiler Komplexe, was die hohe Beweglichkeit der Wirkstoffmoleküle erklärt (Abbildung 6.8, Kapitel 6.4).
- Die PEG-induzierte Beweglichkeit der Wirkstoffmoleküle ist Grundlage für die Destabilisierung der festen Lösung, die in  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren durch das Auftreten zusätzlicher Signale verfolgt und Wirkstoffkristalliten zugeord-

net werden kann. In dieser Arbeit werden zwei Destabilisierungsprozesse unterschieden: Die Autodestabilisierung spielt für die Lagerstabilität der festen Lösung eine wichtige Rolle. Die Destabilisierung durch Wasser ist für die kontrollierte Destabilisierung unter anwendungstechnischen Gesichtspunkten von Bedeutung (Kapitel 6.1).

- Die Autodestabilisierung kann mithilfe einfacher  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimente an Proben mit unterschiedlichen Lagerzeiträumen verfolgt werden. Hierbei ist die Unterscheidung und Quantifizierung amorpher und kristalliner Wirkstoffmoleküle grundsätzlich möglich. Die Bildung von Wirkstoffkristalliten läuft mit der Zeit einem Grenzwert entgegen, so dass selbst nach langen Lagerzeiträumen noch große Anteile amorpher Wirkstoffmoleküle NMR-spektroskopisch nachgewiesen werden können (Abbildung 6.9, Kapitel 6.5).
- Für gleichen Lagerzeiträume konnte eine Abhängigkeit der Kristallitkonzentration von der Wirkstoffkonzentration bestätigt werden. Dieser Studie zufolge begünstigen hohe Wirkstoffkonzentrationen die Kristallisation der Wirkstoffmoleküle, woraus folgt, dass neben der erhöhten Mobilität der Wirkstoffmoleküle auch der mittlere Abstand zwischen den amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen in der Matrix für den Destabilisierungsprozess von Bedeutung ist (Abbildungen 6.11 und 6.12, Kapitel 6.6).
- Der positive Einfluss der PEG-Ketten auf die Destabilisierung kann in wasserhaltigen festen Lösungen (5 - 9% Gew.  $\text{H}_2\text{O}$ ) bestätigt werden. Im PEG-freien System liegen die Wirkstoffmoleküle nach dem Aufbrechen der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken zugunsten von  $\text{COOH-H}_2\text{O}$ -Bindungen weiterhin in amorpher Form vor. Im PEG-haltigen System kommt es zu einer - im Vergleich zur Autodestabilisierung - beschleunigten Kristallitbildung (Abbildungen 6.13 und 6.15, Kapitel 6.7). Hierbei wird ebenfalls eine Abhängigkeit der Kristallisationsneigung von der Wirkstoffkonzentration beobachtet. Zusätzlich spielt der Wassergehalt für die Beschreibung der Bindungsverhältnisse und der Wirkstoffmobilität eine wichtige Rolle, wobei die Menge des aufgenommenen Wassers von der Konzentration freier  $\text{COOH}$ -Gruppen abhängt und mit steigender Konzentration freier  $\text{COOH}$ -Gruppen oder mit sinkender Wirkstoffkonzentration steigt (Abbildung 6.18).
- Anhand der verschiedenen Studien zu den Destabilisierungsprozessen, bei denen Lagerzeitraum, Wirkstoffkonzentration und Wassergehalt variiert wurden, können die Vorgänge rund um die Kristallitbildung mithilfe schematischer Modelle beschrieben werden (Abbildungen 6.19 und 6.20): Die Kristallisation der

Wirkstoffmoleküle wird durch hohe Wirkstoffkonzentrationen begünstigt, wobei mobilisierte Wirkstoffmoleküle eine Grundvoraussetzung für den Destabilisierungsprozess darstellen. Eine Destabilisierung kann durch lange Lagerzeiträume oder durch die Aufnahme von Wasser erreicht werden. In festen Lösungen mit niedrigen Wirkstoffkonzentrationen liegen hochmobile Wirkstoffmoleküle vor, dennoch wird eine Kristallitbildung durch die großen mittleren Abstände zwischen den Wirkstoffmolekülen verhindert (Abbildung 6.21, Kapitel 6.8).

## Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurden drei verschiedene feste Lösungen von Wirkstoffmolekülen in amorphen Polymermatrizen mithilfe von Festkörper-NMR-Experimenten untersucht, wobei sich die Systeme in Art und Stärke der intermolekularen Wechselwirkungen unterschieden. Neben NMR-methodischen Aspekten und der Weiterentwicklung von NMR-Techniken stand dabei die Untersuchung struktureller und dynamischer Parameter vor dem anwendungsorientierten Hintergrund einer Bestimmung von Struktur-Wirkungs-Beziehungen im Vordergrund.

Das System PMMA+SP (Kapitel 4) ist eine feste Lösung aus Poly(methylmethacrylat) und einem synthetischen Pyrethroid, in der *keine* spezifischen intermolekularen Wechselwirkungen existieren (Kapitel 4.1). Für den Bildungsprozess der festen Lösung und für die Stabilität der molekularen Dispersion können schwache VAN DER WAALS-Kräfte verantwortlich gemacht werden. Für eine amorphe feste Lösung sind verschiedene Ordnungsmuster auf molekularer Ebene möglich, die sowohl die relative Orientierung einzelner Molekülgruppen als auch die mittleren Abstände zwischen einzelnen Wirkstoffmolekülen berücksichtigen (Kapitel 4.2). Auf der Grundlage dieser Ordnungsmodelle konnten bevorzugte räumliche Kontakte zwischen Molekülgruppen des Wirkstoffs und der Polymere bestimmt werden (Kapitel 4.5). Zusätzlich wurde eine einfache Möglichkeit gefunden, die Existenz einer molekularen Dispersion mit NMR-spektroskopischen Methoden nachzuweisen. Zur Strukturanalyse wurde das BaBa-Experiment, eine robuste Wiedereinkopplungstechnik für die Bestimmung ortsspezifischer dipolarer homonuklearer  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungen, eingesetzt (Kapitel 4.3.1).

Da Korrelationssignale in BaBa-Spektren nur auftreten, wenn sich die dipolar gekoppelten Kernspins in einem Abstandsbereich von  $r_{ij} \leq 5 \text{ \AA}$  befinden, ist ein Kreuzpeak zwischen Spingruppen von Polymer- und Wirkstoffmolekülen ein eindeutiger Hinweis auf eine molekulare Vermischung der Systemkomponenten (Kapitel 4.5.1). Durch die große Linienbreite von  $^1\text{H}$ -Resonanzlinien und aufgrund identischer chemischer Verschiebungen von Polymer- und Wirkstoffresonanzen konnten jedoch - selbst unter optimierten experimentellen Bedingungen (Kapitel 4.5.2) - nicht für alle Molekülgruppen eindeutige Aussagen bezüglich ihrer Kopplungspartner getroffen werden (Kapitel 4.4.1). Deshalb wurden die Ergebnisse der BaBa-Experimente mithilfe heteronuklearer Korrelationstechniken (Kapitel 4.3.2) überprüft und verfeinert.

Die komponentenselektive Deuterierung einer festen Lösung, die durch Verwendung des leicht zugänglichen  $^2\text{H}$ -markierten Polymers erreicht wurde, ermöglicht durch die Trennung von Polymer- und Wirkstoffresonanzen in zwei spektrale Bereiche vertiefende Einblicke in die intermolekularen Strukturbeziehungen (Kapitel 4.4.2). So konnte durch ein  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -HSQC-Experiment eine exklusive Analyse intermolekularer Polymer-Wirkstoffkontakten durchgeführt werden, was die Existenz kurzer mittlerer Abstände zwischen Methoxygruppen des PMMAs und aromatischen Wirkstoffprotonen, sowie größere mittlere Abstände zwischen Polymerprotonen und aliphatischen Wirkstoffprotonen bestätigte (Kapitel 4.6). Mit BaBa-Experimenten an komponentenselektiv deuterierten festen Lösungen mit variiertem Wirkstoffkonzentration konnten die Bildung von Wirkstoffclustern widerlegt und die molekulare Dispersion der Wirkstoffmoleküle bestätigt werden (Kapitel 4.7).

In der in Kapitel 5 untersuchten festen Lösung aus dem Copolymer Poly((hydroxyethylmethacrylat)-*co*-(Acrylsäure)) (HEMA/AS) und einem Conazolwirkstoff wurden spezifische Wechselwirkungen (Kapitel 5.1) über Wasserstoffbrücken erwartet, deren Existenz mithilfe von  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Experimenten nachgewiesen werden konnte. Mithilfe von BaBa-Experimenten konnten sowohl Polymer-Polymer-Wasserstoffbrücken in Form stark gebundener COOH-Dimere als auch Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken zwischen den aciden Protonen des Polymers und den basischen Stickstoffatomen des Wirkstoff-Triazolsystems beobachtet werden (Kapitel 5.5.1). Zwischen Polymergruppen- und Wirkstoffmolekülen besteht ein dichtes Wasserstoffbrückennetzwerk, in welchem Konkurrenzprozesse um energetisch günstige Bindungen nicht alleine durch thermodynamische Faktoren sondern auch durch kinetische und sterische Parameter gesteuert werden (Kapitel 5.5.2).

Die gute spektrale Separation der Korrelationssignale wasserstoffverbrückter Protonen erlaubt eine quantitative Bestimmung der Signalintensität und ermöglicht eine bindungsspezifische, quantitative Beschreibung des Wasserstoffbrückennetzwerks (Kapitel 5.5.3) sowie eine Analyse der Konkurrenzprozesse. Wie mithilfe zahlreicher Modellsysteme anhand vergleichender Messungen gezeigt werden konnte, wird die Konzentration von COOH-Dimeren durch den Einbau von HEMA-Comonomergruppen und die Bildung von COOH-CH<sub>2</sub>OH-Wasserstoffbrücken in Abhängigkeit von der HEMA-Konzentration reduziert (Kapitel 5.5.5). In einer festen Lösung aus Copolymer und Wirkstoff ermöglicht die HEMA-induzierte Reduktion der COOH-Dimere eine Einbindung der Wirkstoffmoleküle über Wasserstoffbrücken. Da sich die Systeme bei Raumtemperatur oberhalb ihrer Glasübergangstemperatur befinden, müssen die NMR-Experimente zur Bestimmung der strukturellen Parameter bei tiefen Temperaturen durchgeführt werden.

Die NMR-Signale der wasserstoffverbrückten Protonen finden sich im spektralen

Bereich zwischen 8 ppm und 12 ppm und zeigen charakteristische Signaturen, die die Existenz dynamischer Gleichgewichte belegen (Kapitel 5.3). Anhand eines Vergleichs temperaturabhängiger Intensitäts- und Frequenzänderungen dieser Signale in verschiedenen Modellsystemen können Aussagen über die Gleichgewichtslage und die relativen Bindungsstärken getroffen werden. Eine absolute Bestimmung der Bindungsstärke ist mithilfe der in Kapitel 3 eingeführten Methode der temperaturabhängigen  $rs\text{-}^2\text{H-MAS-NMR-Spektroskopie}$  möglich.

Die chemischen Verschiebungen und Bindungsenergien der unterschiedlichen wasserstoffverbrückten Spezies sind in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen quantenchemischer Rechnungen (Kapitel 5.2), wodurch die Zuordnung der Signale und die Überlegungen zur thermodynamischen Kontrolle der Konkurrenzprozesse unterstützt werden konnten. Einfache Modellrechnungen zeigten, dass bereits geringe Änderungen von Bindungslängen und Bindungsgeometrie große Änderungen der chemischen Verschiebungen bewirken. Dies ermöglicht wiederum, Bindungsenergien aus den chemischen Verschiebungen der wasserstoffverbrückten Protonen abzuschätzen. Weiterhin konnten aus der Linienbreite der Signale wasserstoffgebundener Protonen Einblicke in die Spezifität der Bindung gewonnen werden.

In der festen Lösung aus Poly((acrylsäure)-*co*-(methylemethacrylat))-*block*-Poly(ethylenglykol) und dem Conazolwirkstoff konnte, aufbauend auf den Ergebnissen der Untersuchung von Wasserstoffbrückenbindungen aus Kapitel 5, die Destabilisierung der spezifischen Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung auf molekularer Ebene untersucht werden (Kapitel 6). Die Destabilisierung der Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücke kann zu einer Kristallisation der Wirkstoffmoleküle führen. Aufgrund signifikanter Änderungen der chemischen Verschiebungen einzelner Molekülgruppen, die beim Übergang von der amorphen in die kristalline Phase beobachtet werden, ist durch zeitabhängige Aufnahme der Signale eine Quantifizierung des Destabilisierungsprozesses möglich (Kapitel 6.5). Für die Kristallisation der Wirkstoffmoleküle ist neben der Destabilisierung auch eine erhöhte Mobilität der Wirkstoffmoleküle notwendig, die durch die PEG-Ketten des Copolymers induziert wird (Kapitel 6.4). Vergleichende Messungen an PEG-haltigen und PEG-freien Systemen zeigen, dass in beiden Systemen ein Bindungsbruch stattfindet. Dieser bringt im PEG-haltigen System eine Kristallisation mit sich, und erzeugt im PEG-freien System ungebundene, aber dennoch amorph dispergierte Wirkstoffmoleküle.



Die Stabilität der Polymer-Wirkstoff-Wechselwirkung ist für die pharmakologische Anwendung der festen Lösungen von entscheidender Bedeutung. Vor diesem Hintergrund wurden zwei Destabilisierungsmechanismen untersucht. Dabei spielt die Autodestabilisierung bei der Lagerung fester Lösungen eine wichtige Rolle. Die Destabilisierung der Wasserstoffbrückenbindungen durch Wasser stellt hingegen einen konkreten Bezug zur biologischen Anwendung her (Kapitel 6.1). In beiden Prozessen ist die Wirkstoffkonzentration, die den mittleren Abstand zwischen den Wirkstoffmolekülen bestimmt, für die Bildung von Wirkstoffkristalliten ein entscheidender Faktor. Durch Reduktion der Wirkstoffkonzentration wird die Aufnahmekapazität der Polymergruppen für Wassermoleküle gesteigert. So kann ein System erzeugt werden, in welchem hochmobile Wirkstoffmoleküle vorliegen, deren Kristallisation durch Wassermoleküle und einen hohen mittleren intermolekularen Wirkstoff-Wirkstoff-Abstand gehindert ist. Ein solches System verspricht eine hohe biologische Aktivität der Wirkstoffmoleküle.

Mit einer Kombination verschiedener  $^1\text{H}$ - und  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Techniken können strukturelle und dynamische Phänomene in amorphen festen Lösungen auf molekularer Ebene umfassend beschrieben werden. Wie gezeigt werden konnte, eignen sich NMR-Methoden zur Überprüfung und Entwicklung von Strukturmodellen auf molekularer Basis. Zugleich können eine Vielzahl von Fragestellungen, die neben Bildung, Stabilität und Destabilisierung auch NMR-methodische Probleme betreffen, beantwortet werden. Die hier präsentierten Methoden sind nicht auf eine Analyse fester Lösungen beschränkt und können in allen amorphen Systemen Anwendung finden, in denen nicht-kovalente Wechselwirkungen zwischen den Molekülgruppen die Materialeigenschaften beeinflussen.

# Anhang A

## NMR-Theorie

In diesem Kapitel soll auf die theoretische Beschreibung der in dieser Arbeit wichtigen NMR-Wechselwirkungen eingegangen werden. Weiterhin werden die mathematisch-physikalische Beschreibung des Magic-Angle-Spinning (MAS) sowie physikalische Überlegungen zu Wiedereinkopplungsexperimenten vorgestellt. Hierbei geht es hauptsächlich um eine grobe Übersicht über die gebräuchlichen Formalismen, die zur theoretischen Beschreibung der NMR-Phänomene, die Rahmen dieser Arbeit auf-tretenden, verwendet werden. Eine Interpretation der in dieser Arbeit präsentierten Messergebnisse ist, wie in Kapitel 2.2 beschrieben, durchaus auf oberflächlicher und phänomenologischer Ebene möglich. Daher sind die in diesem Kapitel vorgestellten theoretischen Beschreibungen NMR-relevanter Phänomene für ein detailliertes Ver-ständnis der Effekte grundlegend, für das Verständnis der Ergebnisse dieser Arbeit jedoch lediglich als ergänzendes Material zu verwenden.

Die folgenden Abschnitte besitzen bezüglich der theoretischen Beschreibung NMR-relevanter Phänomene keinen Anspruch auf Vollständigkeit. An dieser Stelle muss auf Standardwerke verwiesen werden, deren umfassende Beschreibungen zum kom-pletten Verständnis der zumeist komplexen theoretischen Zusammenhänge heran-gezogen werden müssen. Im Hinblick auf die spektroskopischen Aspekte behandeln ERNST, BODENHAUSEN und WOKAUN [Ernst 97] oder LEVITT [Levitt 01] allgemei-ne, grundlegende Prinzipien, während sich MEHRING [Mehring 83] bzw. GERSTEIN und DYBROWSKI [Gerstein 85] der NMR an Festkörpern widmen. Eine gute Über-sicht über NMR-spektroskopische Methoden und theoretische Grundlagen ist auch in der Monographie von DUER zu finden [Duer 04]. SCHMIDT-ROHR und SPIESS gehen in diesem Zusammenhang detailliert auf die Anwendung der Festkörper-NMR auf Polymere und amorphe Systeme ein [Schmidt-Rohr 94]. ABRAGAM [Abragam 61] und SLICHTER [Slichter 96] stellen die Physik der kernmagnetischen Resonanz in den Vordergrund. Quantenmechanische Probleme, die für die Beschreibung spek-troskopischer Probleme von großer Bedeutung sind, werden beispielsweise in den Monographien von SAKURAI [Sakurai 85] oder HAKEN und WOLF [Haken 04] prä-sentiert. Die Drehimpulsalgebra, die in der Beschreibung tensorieller Größen und

Koordinatentransformationen eine wichtige Rolle spielt, wird von ZARE ausführlich behandelt [Zare 88].

## A.1 Quantenmechanische Beschreibung eines Spin-Systems

In NMR-Experimenten wird die zeitabhängige Entwicklung der Gesamtmagnetisierung eines Ensembles von  $N$  Kernspins  $I^i$  vermessen, um Informationen über die verschiedenen Wechselwirkungen zu erhalten, die auf die Kernspins einwirken. Ein solches Spinsystem befindet sich in einem Zustand, der durch zahlreiche „gemischte“ Einzelwellenfunktionen beschrieben wird, wobei die exakte Gesamtwellenfunktion des Systems unbekannt ist. Diese „gemischten Zustände“ können als inkohärente Mischung „reiner“ Zuständen  $|\alpha^{(i)}\rangle$  beschrieben werden, die mit einem statistischen Faktor  $W_i$  gewichtet sind, und durch den Dichteoperator

$$\hat{\rho} = \sum_i W_i |\alpha^{(i)}\rangle \langle \alpha^{(i)}| \quad (\text{A.1})$$

ausgedrückt werden. Der Dichteoperator ist eine statistische Größe im Produkt-HILBERT-Raum  $\mathbb{H}$ , also das äußere Produkt der HILBERT-Räume  $\mathbb{H}^{(i)}$  aller Einzelspins  $I^i$ .

$$\hat{\rho} : \mathbb{H} \rightarrow \mathbb{H}, \quad \hat{\rho} = \hat{\rho}^\dagger, \quad \text{Tr}[\hat{\rho}] = 1 \quad (\text{A.2})$$

Der Erwartungswert eines Operators  $\hat{A}$  wird aus der Spur seines Produkts mit der Dichtematrix

$$\langle \hat{A} \rangle = \text{Tr}[\hat{\rho}\hat{A}]. \quad (\text{A.3})$$

erhalten. Die Zeitabhängigkeit der Dichtematrix folgt dem SCHRÖDINGER-Bild und wird durch die LIOUVILLE VAN NEUMANN-Gleichung

$$\dot{\hat{\rho}}(t) = -i[\hat{H}, \hat{\rho}(t)] \quad (\text{A.4})$$

die im Allgemeinen durch

$$\hat{\rho}(t) = \hat{U}(t)\hat{\rho}(0)\hat{U}^\dagger(t) \quad (\text{A.5})$$

gelöst werden kann. Falls der Hamiltonoperator, der die Wechselwirkungen beschreibt, zeitunabhängig ist, kann der Propagator  $\hat{U}$  durch die einfache Form

$$\hat{U}(t) = e^{-i\hat{H}t} \quad (\text{A.6})$$

beschrieben werden. Für einen zeitabhängigen Hamiltonoperator verkompliziert sich das Problem aufgrund der Tatsache, dass der Hamiltonoperator nicht zu jedem beliebigen Zeitpunkt mit sich selbst kommutiert. Für einen solchen Fall kann der Pro-

pagator durch

$$\hat{U}(t) = \hat{T} e^{-i \int_0^t dt' \hat{H}(t')} \quad (\text{A.7})$$

ausgedrückt werden. In Gleichung A.7 ermöglicht der DYSON-Zeitordnungsoperator  $\hat{T}$  ein Kommutieren des Hamiltonoperators. Die Behandlung von zeitabhängigen Hamiltonoperatoren ist in der Festkörper-NMR von großer Bedeutung. Die „Theorie der gemittelten Hamiltonoperatoren“ (Average Hamiltonian Theory) zur Beschreibung zeitabhängiger Hamiltonoperatoren wird an im Anhang A.3.1 vorgestellt.

Gleichung A.4 beschreibt  $\hat{\rho}(0)$  den Dichteoperator zum Zeitpunkt  $t = 0$ , der als Startpunkt für die Zeitentwicklung angegeben wird. Wenn man ein Ensemble von Spins in thermischem Gleichgewicht betrachtet, ist der Startpunkt eine BOLTZMANN-Verteilung der Spins zwischen den verschiedenen Energieniveaus des Systems. Wie in Kapitel A.2.1 beschrieben wird, ist die ZEEMAN Wechselwirkung im Allgemeinen viel größer als alle übrigen Wechselwirkungen, wonach nur die ZEEMAN-Energieniveaus für die Berechnung des Grundzustands verwendet werden.

Hamiltonoperatoren werden gewöhnlich in Einheiten von  $\hbar$  angegeben, wodurch sie in der Dimension einer Frequenz ( $\frac{1}{s} = \text{Hz}$ ) ausgedrückt werden können.

## A.2 NMR Wechselwirkungen

In NMR-Experimenten werden Wechselwirkungen der Kerne mit magnetischen und elektrischen Feldern beobachtet. Der Ursprung dieser Felder kann sowohl in externen Einflüssen (z.B. durch ein externes, statisches magnetisches Feld  $\hat{H}_Z$  oder ein oszillierendes Radiofrequenzfeld  $\hat{H}_{rf}$ ) oder in der Probe (z.B. induzierte Magnetfelder durch Ringströme aromatischer Systeme) selbst begründet sein. Falls ersteres der Fall ist, spricht man von *externen Wechselwirkungen*. Falls letzteres der Fall ist, wird der Ausdruck *interne Wechselwirkung* verwendet. Im Festkörper sind diese internen Wechselwirkungen

- diamagnetische Abschirmung der Elektronen: *chemische Verschiebung*  $\hat{H}_{CS}$ .
- Wechselwirkung der Kernspins mit den Magnetfeldern anderer Kernspins: *Dipol-Dipol-Kopplung*  $\hat{H}_D$ .
- Wechselwirkung des elektrischen Quadrupolmoments von Kernen mit Spinquantenzahlen  $I > \frac{1}{2}$  mit dem elektrischen Feldgradienten: *Quadrupol-Kopplung*  $\hat{H}_Q$ .

Im Gegensatz zur Lösungs-NMR kann die skalare J-Kopplung, die Wechselwirkung der Kernspins mit den Elektronen des Bindungsgerüsts, in der Regel vernachlässigt werden.

Die allgemeine Form eines Hamiltonoperators für die Beschreibung der Wechselwirkungen im Festkörper ist die Summe aller Hamiltonoperatoren der oben beschriebenen Einzelwechselwirkungen:

$$\hat{H} = \hat{H}_{\text{ext}} + \hat{H}_{\text{int}} \quad (\text{A.8})$$

$$= \hat{H}_Z + \hat{H}_{\text{rf}} + \hat{H}_Q + \hat{H}_{\text{CS}} + \hat{H}_D \quad (\text{A.9})$$

$$= \sum_i \hat{H}_Z^{(i)} + \sum_i \hat{H}_{\text{RF}}^{(i)} + \sum_{i, I^{(i)} \geq 1} \hat{H}_Q^{(i)} + \sum_i \hat{H}_{\text{CS}}^{(i)} + \sum_{i \neq j} \hat{H}_D^{(i,j)}. \quad (\text{A.10})$$

Zur Vereinfachung dieser komplizierten Schreibweise wird für das Spin-System im Folgenden lediglich die Anzahl der Kernspins angegeben, die notwendig ist, um die interessierende Wechselwirkung zu beschreiben. Die internen Spin-Wechselwirkungen sind in der Regel *anisotrop* und folglich von der räumlichen Orientierung der Kristallite und Moleküle zum Laborkoordinatensystem abhängig. Daher kann ihr Ortsteil durch einen kartesischen Tensor zweiten Ranges repräsentiert werden [Mehring 83]:

$$\hat{H} = \hat{\underline{I}} \cdot \underline{\underline{A}} \cdot \underline{L} = \begin{pmatrix} \hat{I}_1 & \hat{I}_2 & \hat{I}_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} L_1 \\ L_2 \\ L_3 \end{pmatrix}. \quad (\text{A.11})$$

In diesem ist  $\hat{\underline{I}}$  der Spindrehimpulsoperator eines Kernspins  $I$ .  $\underline{L}$  kann der Spindrehimpulsoperator desselben Kerns  $I$  (Quadrupol-Kopplung), eines zweiten Kerns  $S$  (Dipol-Dipol-Kopplung) oder auch der Vektor des externen magnetischen Feldes  $\underline{B}_0$  (Chemische Verschiebung) sein. Ein kartesischer Tensor zweiten Ranges kann in drei Komponenten zerlegt werden:

$$\underline{\underline{A}} = a \cdot \underline{\underline{1}} + \begin{pmatrix} 0 & b & c \\ -b & 0 & d \\ -c & -d & 0 \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} e & g & h \\ g & f & i \\ h & i & -e - f \end{pmatrix}. \quad (\text{A.12})$$

Der erste Term beschreibt den *isotropen* Beitrag  $a = \frac{1}{3} \text{Tr}[\underline{\underline{A}}]$  der Wechselwirkung. Der zweite Term ist eine spurlose, antisymmetrische Matrix, wohingegen der dritte Term eine spurlose, symmetrische Matrix ist. Durch diese Terme wird der *anisotrope* Beitrag der Wechselwirkung beschrieben.

Obwohl die Darstellung der Wechselwirkung in kartesischen Tensoren die Verhältnisse zwischen isotroper und anisotroper Wechselwirkung ausreichend gut repräsentiert, ist sie für die Beschreibung von Festkörper-NMR-Experimenten nur schlecht zu gebrauchen, da sie nicht *irreduzibel* ist. Weiterhin werden in folgenden theoretischen Betrachtungen zahlreiche Koordinatentransformationen in Form von *Rotationen* benötigt, die im Falle der Verwendung kartesischer Matrizen zu aufwendigen

Matrix-Multiplikationen führen würden. Es ist folglich von Vorteil, mit *irreduziblen, sphärischen Tensoren* zu arbeiten, deren Rotation durch einfache Linearkombination der Tensoranteile erreicht werden kann. Eine NMR-spezifische Beschreibung und detaillierte mathematische Betrachtung irreduzibler sphärischer Tensoren findet sich beispielsweise in Referenz [Mehring 83].

Zur Vereinfachung wird der *Ortsteil* der Wechselwirkung  $\underline{A}$  bei der Transformation der kartesischen Tensoren in sphärische Tensoren vom Spinteil der Wechselwirkung separiert. Dies ist sinnvoll, da die meisten Transformationen *entweder* auf den Ortsteil (mechanische Rotation der Probe) *oder* auf den Spinteil (Radiofrequenz-Pulse) der Wechselwirkung wirken. Infolgedessen wird der Hamiltonoperator durch

$$\hat{H} = \sum_{l=0}^2 \sum_{m=-l}^{m=l} (-1)^m A_{l,m} \hat{T}_{l,-m} \quad (\text{A.13})$$

ausgedrückt, in der  $\hat{T}$  der sphärische Tensoroperator ist, der den Spinteil der Wechselwirkung beschreibt.

### A.2.1 ZEEMAN-Wechselwirkung und Säkularnäherung

In Gegenwart eines externen magnetischen Feldes spalten sich die in Abwesenheit des Feldes degenerierten Energieniveaus in  $2I + 1$  ZEEMAN-Energieniveaus auf. Der Hamiltonoperator der ZEEMAN-Wechselwirkung ergibt sich zu

$$\hat{H}_Z = -\gamma \hbar \underline{B}_0 \cdot \hat{\underline{I}} \stackrel{\underline{B}_0 \parallel \underline{e}_z}{=} -\gamma \hbar B_0 \hat{I}_z = -\omega_L \hat{I}_z, \quad (\text{A.14})$$

wobei  $\gamma$  das magnetogyrische Verhältnis des beobachteten Kernspins  $I$  ist. Gebräuchlicherweise wird zur Beschreibung der Wechselwirkungen in der NMR ein Achsen-system verwendet, dessen  $z$ -Achse parallel zur Richtung des externen, statischen Magnetfelds ausgerichtet ist. Die als LARMOR-Frequenz bezeichnete Kreisfrequenz  $\omega_L$  beschreibt eine „Präzession“ der Kernspins um  $\underline{B}_0$ . Diese entspricht einer Kreisbewegung, wie sie aus der Physik der Drehimpulsoperatoren bekannt ist. Die Feldstärke eines NMR-Spektrometers wird gewöhnlich mit der LARMOR-Frequenz von Protonen bei herrschendem Magnetfeld angegeben.

Durch die in den standardmäßig verfügbaren NMR-Spektrometern verwendeten starken Magnetfelder ist die ZEEMAN-Wechselwirkung stärker als alle übrigen Wechselwirkungen. Ausnahmen bilden starke Quadrupol-Kopplungen, die in derselben Größenordnung wie die ZEEMAN-Wechselwirkung liegen können. Die in dieser Arbeit verwendeten Deuteronen besitzen jedoch nur ein kleines Quadrupolmoment.

Die Dominanz der ZEEMANN-Wechselwirkung legt für die Beschreibung der Wechselwirkung folgenden Formalismus nahe (mit  $\hat{H}'(t) = \hat{H}_{\text{RF}}(t) + \hat{H}_{\text{int}}(t)$ ):

$$\hat{\rho}^*(t) = e^{i\hat{H}_Z} \hat{\rho}(t) e^{-i\hat{H}_Z} \quad (\text{A.15})$$

$$\hat{H}^*(t) = e^{i\hat{H}_Z} \hat{H}'(t) e^{-i\hat{H}_Z} \quad (\text{A.16})$$

$$\dot{\hat{\rho}}^*(t) = -i[\hat{H}^*(t), \hat{\rho}^*(t)]. \quad (\text{A.17})$$

Dies entspricht einer Transformation vom Laborsystem in ein mit der LARMOR-Frequenz der Spins rotierendes Koordinatensystem. Durch diese Koordinatentransformation wird, wie später gezeigt werden soll, insbesondere die theoretische Behandlung von Radiofrequenz-Pulsen erleichtert.

Da  $\hat{H}_Z \gg \hat{H}_{\text{int}}(t)$  gilt, kann ein störungstheoretischer Ansatz zur Bestimmung der wechselseitigen Beeinflussung der ZEEMAN-Wechselwirkung und der übrigen Wechselwirkungen verwendet werden. In erster Ordnung führt dieser zu der so genannten *Säkularnäherung*, in der außerdiagonale Matrixelemente von  $\hat{H}$  vernachlässigt werden dürfen, falls ihr Betrag klein gegenüber dem Unterschied der Eigenwerte von  $\hat{H}_Z$  ist [Levitt 01]. Dies bedeutet, dass alle Komponenten von  $\hat{H}'$ , die nicht mit  $\hat{H}_Z$  kommutieren, unberücksichtigt bleiben können, weil diese Komponenten im rotierenden Koordinatensystem sehr schnellen Oszillationen unterworfen sind. Daraus ergibt sich der *Säkularanteil* der Wechselwirkung in irreduzibler, sphärischer Tensorarstellung zu

$$\hat{H} = A_{00}\hat{T}_{00} + A_{10}\hat{T}_{10} + A_{20}\hat{T}_{20}. \quad (\text{A.18})$$

Dieser Ausdruck kann sogar weiter vereinfacht werden, wenn man bedenkt, dass durch oben angeführte Überlegung der antisymmetrische Teil des Ortsteils des Hamiltonoperators vernachlässigt werden kann (vgl. Gleichung A.12). Der symmetrische Teil des Ortsteils kann im Hauptachsensystem der Wechselwirkung (engl. *principal axes system*, PAS) diagonalisiert werden. Daher verschwindet  $A_{10}$  und Gleichung A.18 reduziert sich zu

$$\hat{H} = A_{00}\hat{T}_{00} + A_{20}\hat{T}_{20}. \quad (\text{A.19})$$

Wie oben erwähnt wurde, wird der Ausgangszustand eines Spinsystems durch die BOLTZMANN-Verteilung der Einzelspins auf die Energieniveaus des Spinsystems beschrieben. Falls nur die ZEEMAN-Energieniveaus betrachtet werden, ergibt sich die Dichtematrix des Ausgangszustands zu [Abragam 61]

$$\hat{\rho}_0 = \frac{\exp(-\frac{\hbar\hat{H}_Z}{kT})}{\text{Tr}[\exp(-\frac{\hbar\hat{H}_Z}{kT})]}. \quad (\text{A.20})$$

Da die ZEEMAN-Wechselwirkung eine Ein-Teilchen-Wechselwirkung ist, repräsentiert  $\rho_0$  das Produkt der Dichtematrizen aller einzelnen Kernspins:

$$\hat{\rho}_0^{(i)} = \frac{\exp(-\frac{\gamma\hbar B_0 \hat{I}_z}{kT})}{\text{Tr}[\exp(-\frac{\gamma\hbar B_0 \hat{I}_z}{kT})]}. \quad (\text{A.21})$$

Für Temperaturen  $T > 1K$  und unter der Voraussetzung der Energieerhaltung  $E = \text{Tr}[\hat{\rho}\hat{H}]$ , werden die Exponentialfunktionen als Reihen entwickelt und jeweils nach dem Term erster Ordnung abgebrochen. Schließlich erhält man als Dichtematrix für den Gleichgewichtszustand

$$\hat{\rho}_{eq} \sim \hat{\mathbb{1}} + \frac{\gamma\hbar B_0}{kT} \hat{I}_z = \hat{\mathbb{1}} + \frac{\omega_L}{kT} \hat{I}_z. \quad (\text{A.22})$$

Der Einheitsoperator  $\hat{\mathbb{1}}$  ist zeitunabhängig und kann, da er mit jedem anderen Operator kommutiert, vernachlässigt werden. Folglich wird der Gleichgewichtszustand in einem statischen Magnetfeld entlang der  $z$ -Achse durch die Summe aller einzelner  $z$ -Drehimpulsoperatoren, gewichtet mit deren LARMOR-Frequenzen, beschrieben. Da zur Berechnung des Ausgangszustands nur ZEEMAN-Wechselwirkungen betrachtet wurden, ist  $\rho_0$  gegenüber einer Koordinatentransformation in das rotierende Koordinatensystem invariant.

### A.2.2 Chemische Verschiebung

Das am Kernort herrschende Magnetfeld weicht aufgrund der diamagnetischen Abschirmung der Elektronen, die den Kern umgeben, vom externen Magnetfeld ab. Aus diesem Grund muss die ZEEMAN-Energie um einen Betrag korrigiert werden, der Informationen über die elektronische Struktur der Probe liefert. Diese Korrektur wird als *chemische Verschiebung* (engl. *chemical shift*, (CS)) bezeichnet. Klassisch beschrieben, induziert das Magnetfeld Ströme in die Elektronenhülle der Kernspins, die ihrerseits ein magnetisches Feld  $\underline{B}_{\text{ind}}$  generieren. Dieses induzierte Magnetfeld ist in guter Näherung proportional zum externen Magnetfeld  $\underline{B}_{\text{ind}} = \underline{\sigma} \underline{B}_0$ , wobei mit  $\underline{\sigma}$  der chemische Abschirmtensor beschrieben wird, der die Stärke der diamagnetischen Abschirmung der Kernspins durch die Elektronen angibt. Auf die Kernspins wirkt folglich ein effektives Magnetfeld  $\underline{B}_{\text{eff}} = \underline{B}_0 - \underline{B}_{\text{ind}} = \underline{B}_0 - \underline{\sigma} \cdot \underline{B}_0$ , wonach der Hamiltonoperator der chemischen Verschiebung durch

$$\hat{H}_{CS} = \gamma \hat{\underline{I}} \cdot \underline{\sigma} \cdot \underline{B}_0 \stackrel{B_0 \parallel \underline{e}_z}{=} \gamma (\hat{I}_x \sigma_{xz} + \hat{I}_y \sigma_{yz} + \hat{I}_z \sigma_{zz}) B_0 \quad (\text{A.23})$$

gegeben ist. Von diesem Ausdruck bleibt der Säkularnäherung zufolge nur der letzte Term erhalten.



Wird der antisymmetrische Teil des chemischen Abschirmtensors vernachlässigt und die Koordinatentransformation in das PAS-System durchgeführt, erhält man

$$\underline{\underline{\sigma}} = \sigma_{\text{iso}} + \delta_{\text{CS}} \begin{pmatrix} -\frac{1+\eta_{\text{CS}}}{2} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1-\eta_{\text{CS}}}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.24})$$

mit dem Anisotropieparameter  $\delta_{\text{CS}} = \omega_{\text{L}}(\sigma_{zz}^{\text{PAS}} - \sigma_{\text{iso}})$  und dem so genannten Asymmetrieparameter

$$\eta_{\text{CS}} = \frac{\sigma_{yy}^{\text{PAS}} - \sigma_{xx}^{\text{PAS}}}{\sigma_{zz}^{\text{PAS}} - \sigma_{\text{iso}}}. \quad (\text{A.25})$$

Die chemische Verschiebungsanisotropie (engl. *chemical shift anisotropy*, (CSA)) hängt von der relativen Orientierung des PAS-Systems zum Laborsystem ab. Da CSAs in der hier vorgestellten Arbeit keine Rolle spielen, werden sich die folgenden Ausführungen ausschließlich mit den isotropen Anteilen der Wechselwirkung beschäftigen.

Der isotrope Anteil  $\sigma_{\text{iso}}$  ist unabhängig von der Orientierung und verändert sich nicht mit den Bewegungen der Moleküle innerhalb der Probe oder Orientierungsänderungen der Probe selbst. Er führt für jeden Kern der Probe zu einer ortsspezifischen Korrektur  $\delta$  der LARMOR-Frequenzen, die üblicherweise in Millionsteinheiten („parts per million“, ppm) der LARMOR-Frequenz des beobachteten Kernspins ( $\nu$ ) und relativ zur LARMOR-Frequenz einer geeigneten Referenzverbindung ( $\nu_{\text{ref}}$ ) angegeben wird:

$$\delta [\text{ppm}] = \frac{\nu - \nu_{\text{ref}}}{\nu_{\text{ref}}} \cdot 10^6. \quad (\text{A.26})$$

Als Referenzverbindung für Protonen dient standardmäßig die Verbindung Tetramethylsilan (TMS), die sehr hohe diamagnetische Abschirmung der Protonenspins aufweist, wonach sich eine Festlegung der chemischen Verschiebung von  $\nu_{\text{TMS}} = 0$  ppm als sinnvoll erweist. Der große Vorteil der ppm-Skala ist ihre Unabhängigkeit von der Stärke des  $B_0$ -Feldes, was den Vergleich von Spektren, die an verschiedenen Spektrometern gemessen wurden, entscheidend vereinfacht.

### A.2.3 Dipolare Kopplungen

Da das Überlappungsintegral der Kernwellenfunktionen vernachlässigbar klein ist, ist eine Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen zwei Kernspins mit Spinquantenzahlen  $I \geq \frac{1}{2}$  durch den Raum mittels magnetischer Dipol-Dipol-Wechselwirkungen ausreichend. Der Hamiltonoperator dieser Wechselwirkung für zwei Kernspins mit dem internuklearen Verbindungsvektor  $\underline{r}_{ij}$  kann mithilfe des Korrespondenzprinzips

abgeleitet werden und ergibt sich zu

$$\hat{H}_D^{(ij)} = -\frac{\mu_0 \hbar \gamma_i \gamma_j}{4\pi} \frac{3(\hat{\underline{I}}^{(i)} \cdot \underline{e}_{r_{ij}})(\hat{\underline{I}}^{(j)} \cdot \underline{e}_{r_{ij}}) - \hat{\underline{I}}^{(i)} \cdot \hat{\underline{I}}^{(j)}}{r_{ij}^3}. \quad (\text{A.27})$$

Gleichung A.11 folgend kann der Hamiltonoperator als bilineares Produkt gemäß

$$\hat{H}_D^{(ij)} = \hat{\underline{I}}^{(i)} \cdot \underline{\underline{D}}^{(ij)} \cdot \hat{\underline{I}}^{(j)} \quad (\text{A.28})$$

ausgedrückt werden, wobei der Tensor  $\underline{\underline{D}}^{(ij)}$  die dipolare Wechselwirkung beschreibt, welche nach Vernachlässigung des antisymmetrischen Teils und Transformation in das PAS-System die Form

$$\underline{\underline{D}}^{(ij)} = -2D^{(ij)} \begin{pmatrix} -\frac{1}{2} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.29})$$

annimmt. Die dipolare Kopplungskonstante  $D^{(ij)}$  findet sich in Gleichung 4.1. Da  $\underline{\underline{D}}^{(ij)}$  ein spurloser Tensor ist, verschwindet der isotrope Anteil  $A_{00}$  nach Transformation in die irreduzible, sphärische Tensorarstellung. Nach Verwendung der Säkularnäherung bleibt lediglich der Term  $\hat{A}_{20} \hat{T}_{20}$  (see Eq. (A.19)) übrig. Nach Rotationstransformation von  $\hat{A}_{20}$  vom PAS- in das Labor-System ergibt sich der Hamiltonoperator der Dipol-Dipol-Kopplung zu

$$\hat{H}_D^{(ij)} = D^{(ij)} \frac{1}{2} (3 \cos^2(\theta) - 1) (3 \hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} - \hat{\underline{I}}^{(i)} \cdot \hat{\underline{I}}^{(j)}) \quad (\text{A.30})$$

$$= D^{(ij)} \frac{1}{2} (3 \cos^2(\theta) - 1) (2 \hat{I}_z^{(i)} \hat{I}_z^{(j)} - (\hat{I}_+^{(i)} \hat{I}_-^{(j)} + \hat{I}_+^{(j)} \hat{I}_-^{(i)})). \quad (\text{A.31})$$

Hierbei ist  $\theta$  der Winkel zwischen dem Magnetfeld  $\underline{B}_0$  und dem internuklearen Verbindungsvektor. Der Term  $\hat{I}_+^{(i)} \hat{I}_-^{(j)} + \hat{I}_+^{(j)} \hat{I}_-^{(i)}$  wird als *Flip-Flop-Term* bezeichnet und beschreibt den energieerhaltenden Polarisationsaustausch zwischen zwei Kernspins. Er wird nicht-säkular wenn der Energieunterschied der ZEEMAN-Energieniveaus beider wechselwirkender Kernspins größer wird und kann in der Regel bei der Betrachtung heteronuklearer dipolarer Kopplungen vernachlässigt werden. Um im Falle heteronuklearer Dipol-Dipol-Kopplungen zwischen den Kernspins zu unterscheiden, schreibt man der Einfachheit halber  $\hat{\underline{I}}^{(i)} = \hat{\underline{I}}$  und  $\hat{\underline{I}}^{(j)} = \hat{\underline{S}}$  für heteronukleare Spinsysteme, was in Gleichung 4.6 berücksichtigt wurde. Für homonuklear dipolar gekoppelte Spin-Systeme sind die ZEEMANN-Energieniveaus nahezu energiegleich. Daher kann der Flip-Flop-Term nicht vernachlässigt werden. Dies führt zu Gleichung 4.2 und wird in Kapitel 2.3 ausführlich diskutiert.

### A.2.4 Quadrupolare Kopplungen

Kerne mit Spinquantenzahlen  $I > \frac{1}{2}$  besitzen ein elektrisches Quadrupolmoment  $eQ$ , das mit dem elektrischen Feldgradiententensor (engl. *electric field gradient*. (EFG))  $\underline{\underline{V}}$ , der durch die umgebenden Kerne und Elektronen erzeugt wird, wechselwirkt. Der EFG wird durch

$$V_{\alpha\beta} = \frac{\partial^2 \Phi}{\partial \alpha \partial \beta}; \quad \alpha, \beta \in \{x, y, z\}. \quad (\text{A.32})$$

beschrieben. Der Säkularanteil des Hamiltonoperators der quadrupolaren Wechselwirkung kann durch

$$\hat{H}_Q = \frac{eQ}{2I(2I-1)\hbar} \hat{I} \underline{\underline{V}} \hat{I} \quad (\text{A.33})$$

ausgedrückt werden [Slichter 96]. Mit der Definition des quadrupolaren Wechselwirkungstensors

$$\underline{\underline{Q}} = \frac{eQ}{2I(2I-1)\hbar} \underline{\underline{V}} \quad (\text{A.34})$$

erhält man

$$\hat{H}_Q = \hat{I} \cdot \underline{\underline{Q}} \cdot \hat{I}. \quad (\text{A.35})$$

Im PAS-System nimmt der symmetrische Teil von  $\underline{\underline{Q}}$  die Form

$$\underline{\underline{Q}} = \delta_Q \begin{pmatrix} -\frac{1+\eta}{2} & 0 & 0 \\ 0 & -\frac{1-\eta}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (\text{A.36})$$

mit dem Asymmetrieparameter

$$\eta = \frac{V_{xx}^{\text{PAS}} - V_{yy}^{\text{PAS}}}{V_{zz}^{\text{PAS}}} \quad (\text{A.37})$$

und der Anisotropie

$$\delta_Q = \frac{3}{2} \frac{V_{zz}^{\text{PAS}} eQ}{2I(2I-1)\hbar} = \frac{3}{2} \frac{e^2 q Q}{2I(2I-1)\hbar} \quad (\text{A.38})$$

an. Unter Verwendung der LAPLACE-Gleichung kann gezeigt werden, dass die Spur des EFG-Tensors  $\underline{\underline{V}}$  verschwindet und in Analogie zur Dipol-Dipol-Wechselwirkung die Terme  $A_{20} \hat{T}_{20}$  übrig bleiben (Gleichung A.19). Wiederum wird eine Rotations-transformation von  $A_{20}$  vom PAS- ins Labor-System angewendet, um

$$\hat{H}_Q = \frac{\delta}{2} (3 \cos^2(\theta) - 1 + \eta \sin^2(\theta) \cos(2\phi)) (3 \hat{I}_z \hat{I}_z - \hat{I} \hat{I}) \quad (\text{A.39})$$

zu erhalten. Im Gegensatz zum Dipol-Dipol-Wechselwirkungstensor ist die quadrupolare Wechselwirkung normalerweise nicht symmetrisch und hängt somit nicht nur vom Polarwinkel  $\theta$ , sondern ebenso vom Azimutwinkel  $\phi$  ab.

In Symmetriebetrachtungen darf die Tensorsymmetrie niemals mit der Symmetrie der Matrix, die den Tensor darstellt, verwechselt werden. Da der antisymmetrische Teil der Wechselwirkung vernachlässigt werden kann, ist die Matrix des quadrupolaren Wechselwirkungstensor symmetrisch und sogar diagonal. Trotzdem ist der Tensor selbst asymmetrisch, besitzt also keine Rotationssymmetrie entlang einer Achse seines PAS-Systems. Dies führt zu drei verschiedenen Eigenwerten seiner Matrix. Ein Tensor mit zwei übereinstimmenden Eigenwerten (Tensor der dipolaren Wechselwirkung) ist symmetrisch und anisotrop, ein Tensor mit drei übereinstimmenden Eigenwerten ist isotrop und besitzt eine Spur  $Tr[\underline{A}] \neq 0$ . Ein Beispiel für einen rein isotropen Wechselwirkungstensor ist die ZEEMAN-Wechselwirkung.

Bei der Untersuchung von Pulvern führen die unterschiedlichen Orientierungen der Moleküle zu Überlagerungen von Resonanzlinien, die sich in charakteristischen Spektren niederschlagen. Im Fall von Spin-1 Kernen (z.B. Deuteronen) oder idealen Spinpaaren aus Spin- $\frac{1}{2}$ -Kernen, werden diese Spektren PAKE-Pattern genannt [Pake 48]. Der Ursprung dieser Linienform wird an anderer Stelle dieser Arbeit ausführlich diskutiert (Kapitel 3). Die Orientierungsabhängigkeit der  $^2\text{H}$ -Quadrupol-Kopplung wird in statischen Festkörper-NMR-Experimenten, d.h. in Experimenten ohne schnelle Probenrotation, routinemäßig zum Studium orientierter Moleküle und anisotroper Bewegungen verwendet [Macho 01]. Für die meisten Quadrupolkerne liegt die Kopplungskonstante im Bereich vieler MHz und ist damit zu groß, um im Rahmen der Säkularnäherung behandelt werden zu können. In dieser Arbeit beschränkt sich die Untersuchung von Quadrupolkernen, wie bereits erwähnt, ausschließlich auf  $^2\text{H}$ -Kerne mit Kopplungskonstanten im Bereich von Q~120 kHz.

### A.2.5 Radiofrequenzpulse

In einem Standard-NMR-Experiment ist die Probe von einer Spule umgeben, die horizontal zum  $B_0$ -Feld das Einstrahlen eines oszillierenden Magnetfelds  $\underline{B}_1 \sim \cos(\omega_{\text{RF}}t)$  ermöglicht. Oszilliert dieses Feld mit der LARMOR-Frequenz der Kernspins, werden zwischen den ZEEMAN-Energieniveaus Energieübergänge angeregt. Der Effekt solcher Radiofrequenzfelder (rf-Felder) auf das Spinsystem kann veranschaulicht werden, wenn man sich ein in  $x$ -Richtung oszillierendes Feld  $\underline{B}_1 = B_1 \cos(\omega_{\text{RF}}t)\underline{e}_x$  als Summe zweier zueinander entgegengesetzt rotierender magnetischer Felder in der

$x$ - $y$ -Ebene vorstellt:

$$\begin{aligned} \underline{B}_1 = & \left[ \frac{B_1}{2} \cos(\omega_{\text{RF}}t) \underline{e}_x + \frac{A}{2} \sin(\omega_{\text{RF}}t) \underline{e}_y \right] \\ & + \left[ \frac{B_1}{2} \cos(\omega_{\text{RF}}t) \underline{e}_x - \frac{A}{2} \sin(\omega_{\text{RF}}t) \underline{e}_y \right]. \end{aligned} \quad (\text{A.40})$$

Für Kernspins mit  $\gamma > 0$  rotiert die erste Komponente in dieselbe Richtung wie die präzedierenden Spins und ist somit resonant für die Frequenz  $\omega_{\text{RF}} = \omega_{\text{L}}$ . Im mit  $\omega_{\text{L}}$  rotierenden Koordinatensystem ist diese Komponente statisch. Die zweite Komponente rotiert im Vergleich zur LARMOR-Frequenz in entgegengesetzte Richtung. Diese Komponente hat im Allgemeinen keinen Einfluss auf das Spinsystem und kann demnach vernachlässigt werden. Der Hamiltonoperator des rf-Feldes lautet dann

$$\hat{H}_{\text{RF}} = \frac{1}{2} \gamma B_1 \cos(\omega_{\text{RF}}t) \hat{I}_x + \frac{A}{2} \sin(\omega_{\text{RF}}t) \hat{I}_y \quad (\text{A.41})$$

$$= \frac{1}{2} \gamma B_1 e^{-i\omega_{\text{RF}}t \hat{I}_z} \hat{I}_x e^{i\omega_{\text{RF}}t \hat{I}_z}. \quad (\text{A.42})$$

Transformation in das rotierende Koordinatensystem liefert

$$\hat{H} = \frac{1}{2} \gamma B_1 \hat{I}_x, \quad (\text{A.43})$$

was, wie oben besprochen, den Hamiltonoperator eines statischen Magnetfeldes mit der Feldstärke  $\frac{1}{2} B_1$  entspricht. Die Anwendung eines rf-Feldes führt zur Präzession der Gesamtmagnetisierung um die  $\underline{e}_x$ -Richtung mit einer Frequenz von  $\omega_{\text{RF}} = \frac{1}{2} \gamma B_1$ . In NMR-Experimenten wird das über einen sehr kurzen Zeitraum  $t$  eingestrahlte Feld im Allgemeinen als *Puls* bezeichnet. Als Folge dieses Pulses wird die Gesamtmagnetisierung der Probe um einen Winkel  $\alpha = \omega_{\text{RF}}t$  rotiert, der als Flip-Winkel bezeichnet wird. Der Propagator eines solchen Pulses ergibt sich zu

$$\hat{U} = e^{\hat{H}_{\text{RF}}} = e^{-i\omega_{\text{RF}}t \hat{I}_x} = e^{-i\alpha \hat{I}_x}. \quad (\text{A.44})$$

Werden Pulslänge und Feldstärke so gewählt, dass sich ein Flip-Winkel von  $\alpha = 90^\circ$  ergibt, ist die Erzeugung eines Zustands mit rein transversaler Magnetisierung möglich. Der Flip-Winkel  $\alpha$  kann entweder durch Variation der Pulslänge oder der Pulsleistung verändert werden. In den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Multipulssequenzen unter Verwendung von MAS wurden die Pulslängen an die experimentellen Bedürfnisse bezüglich präziser zeitlicher Abstimmung zwischen Puls- und Rotorphase angepasst, wodurch eine Anpassung der Pulsleistung zum Erreichen optimaler Flip-Winkel notwendig war.

Eine beliebte Notation zur Beschreibung des Effekts der rf-Pulse ist der so genann-

te *Produkt-Operator-Formalismus*, der von ERNST et al. eingeführt wurde [Sørensen 83]. Der Effekt eines  $90^\circ$ -Pulses wird beispielsweise durch folgende Gleichung dargestellt:

$$\hat{I}_z \xrightarrow{\alpha \hat{I}_y} \hat{I}_z \cos(\alpha) + \hat{I}_x \sin(\alpha). \quad (\text{A.45})$$

Die Effekte gängiger Rotationen von Spinoperatoren durch rf-Pulse sind in Tabelle A.1 aufgelistet. Der Produkt-Operator-Formalismus ist nicht nur auf den Effekt von rf-Pulsen beschränkt, sondern kann sämtliche zeitliche Entwicklungen des Spinsystems unter dem Einfluss von Wechselwirkungen beschreiben, falls der Hamiltonoperator der Wechselwirkung zeitunabhängig oder zeitlich gemittelt ist. Von dieser Eigenschaft des Formalismus wird bei der Beschreibung der in dieser Arbeit verwendeten Pulssequenzen Gebrauch gemacht werden (Anhang A.4).

	$\hat{I}_x$	$\hat{I}_y$	$\hat{I}_z$
$e^{-i\alpha \hat{I}_x}$	$\hat{I}_x$	$\hat{I}_y \cos(\alpha) + \hat{I}_z \sin(\alpha)$	$\hat{I}_z \cos(\alpha) - \hat{I}_y \sin(\alpha)$
$e^{-i\alpha \hat{I}_y}$	$\hat{I}_x \cos(\alpha) - \hat{I}_z \sin(\alpha)$	$\hat{I}_y$	$\hat{I}_y \cos(\alpha) + \hat{I}_x \sin(\alpha)$
$e^{-i\alpha \hat{I}_z}$	$\hat{I}_x \cos(\alpha) + \hat{I}_y \sin(\alpha)$	$\hat{I}_y \cos(\alpha) - \hat{I}_x \sin(\alpha)$	$\hat{I}_z$

**Tabelle A.1:** Der Effekt von rf-Pulsen  $e^{-i\alpha \hat{I}_k} \hat{I}_l e^{-i\alpha \hat{I}_k}$  für  $k, l \in \{x, y, z\}$

### A.2.6 Phänomenologische Beschreibung von Relaxationsprozessen

Zur phänomenologischen Beschreibung von Relaxationseffekten, die die transversale Magnetisierung zurück in das thermische Gleichgewicht gelangen lassen, kann man das Verhalten der Gesamtmagnetisierung  $M(t)$  betrachten [Bloch 46a]. Die zeitliche Entwicklung der Magnetisierung kann *ohne* die Berücksichtigung der Relaxation durch Gleichung A.46 beschrieben werden.

$$\underline{\dot{M}}(t) = \gamma \underline{M}(t) \times \underline{B}_0 \quad (\text{A.46})$$

Relaxationseffekte werden nun durch Subtraktion eines Relaxationsterms von Gleichung A.46 berücksichtigt.

$$\underline{\dot{M}}(t) = \gamma \underline{M}(t) \times \underline{B}_0 - R(\underline{M}(t) - \underline{M}_0) \quad (\text{A.47})$$

Hierin ist  $R$  die Relaxationsmatrix

$$R = \begin{pmatrix} T_2^{-1} & 0 & 0 \\ 0 & T_2^{-1} & 0 \\ 0 & 0 & T_1^{-1} \end{pmatrix} \quad (\text{A.48})$$

und  $M_0$  die Gleichgewichtsmagnetisierung. Die Lösung der Differentialgleichung ergibt für die Komponenten der Gesamtmagnetisierung folgendes Ergebnis:

$$M_x(t) = M_0 \cos(\omega_0 t) \exp(-t/T_2) \quad (\text{A.49})$$

$$M_y(t) = M_0 \sin(\omega_0 t) \exp(-t/T_2) \quad (\text{A.50})$$

$$M_z(t) = M_0 [1 - \exp(-t/T_1)]. \quad (\text{A.51})$$

Eine komplexe Theorie der Relaxation, die über eine bloße phänomenologische Parametrisierung hinausgeht, geht von einer Störungsrechnung zweiter Ordnung für die Hamiltonoperatoren aus und schließt dann eine Ensemblemittelung an. Dabei werden Korrelationsfunktionen für die Kernbewegungen eingeführt, die spezifische Bewegungsmodelle repräsentieren [Abragam 61, Spiess 78].

## A.3 MAS

### A.3.1 Die Theorie der gemittelten Hamiltonoperatoren

Unter schneller Rotation der Probe am magischen Winkel (MAS) wird der Hamiltonoperator zeitabhängig, wodurch sich die Berechnung des Propagators  $\hat{U}$  verkompliziert. Die Zeitabhängigkeit des Hamiltonoperators belibt auf eine periodische Abhängigkeit in Zyklen von  $\tau_R$  beschränkt. Dadurch lässt sich über eine  $\tau_R$  ein gemittelter und somit zeitunabhängiger Hamiltonoperator  $\hat{H}$  gemäß

$$\hat{U}(\tau_R) = e^{-i\hat{H}\tau_R} \quad (\text{A.52})$$

angeben. Der Hamiltonoperator für  $N$  Rotorperioden kann in Form von

$$\hat{U}(N\tau_R) = e^{-i\hat{H}N\tau_R} \quad (\text{A.53})$$

berechnet werden. Der theoretische Hintergrund zu diesem Mittlungsprozess ist unter dem Namen *Average Hamiltonian Theory* (AHT) bekannt. Das Problem, den Hamiltonoperator über eine  $\tau_R$  zu mitteln, wird folgendermaßen angegangen: Zuerst wird angenommen, dass der Hamiltonoperator jedes  $N$ -te Zeitintervall einer Rotorperiode zeitunabhängig ist, wobei die Zeitintervalle gemäß  $\Delta t = \frac{\tau_R}{N}$  äquidistant sein

müssen.

$$\hat{H}(t) = \hat{H}_n \text{ für } (n-1)\Delta t < t < n\Delta t \quad (\text{A.54})$$

Anschließend wird der Grenzwert  $\Delta t \rightarrow 0$  ( $n \rightarrow \infty$ ) gebildet, um zu einer kontinuierlichen Zeitabhängigkeit zurück zu gelangen. Dies ist nur deshalb möglich, weil der Hamiltonoperator eine kontinuierliche Funktion der Zeit im Intervall  $[0, \tau_R]$  ist und demnach innerhalb eines infinitesimal kleinen Zeitintervalls gemäß  $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} [\hat{H}(t), \hat{H}(t + \Delta t)] = 0$  konstant ist. Formal wird auf diesem Weg das Integral aus Gleichung A.7 als Grenzwert des Produkts

$$\hat{T} e^{-i \int_0^t dt' \hat{H}(t')} = \hat{T} \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \prod_{n=0}^N e^{-i \hat{H}_n \Delta t} \quad (\text{A.55})$$

ausgedrückt. Beginnend mit  $N$  diskreten Zeitschritten wird eine Zeitordnung der Operatoren vorgenommen, in welcher der allererste Operator auf der rechten Seite der Gleichung und der Propagator nach einer  $\tau_R$  durch den Ausdruck

$$\hat{U}(\tau_R) = e^{-i \hat{H}_N \Delta t} \dots e^{-i \hat{H}_2 \Delta t} e^{-i \hat{H}_1 \Delta t} \stackrel{!}{=} e^{-i \hat{H} \tau_R} \quad (\text{A.56})$$

beschrieben werden.  $\hat{H}$  kann dabei nicht als einfache Summe von  $\hat{H}_i$  geschrieben werden, da im Allgemeinen  $[\hat{H}_i, \hat{H}_j] \neq 0$  gilt. Die BAKER-CAMPBELL-HAUSDORFF-Formel

$$e^{\hat{B}} e^{\hat{A}} = \exp \left\{ \hat{B} + \hat{A} + \frac{1}{2} [\hat{A}, \hat{B}] + \frac{1}{12} ([\hat{B}, [\hat{B}, \hat{A}]] + [[\hat{B}, \hat{A}], \hat{A}]) + \dots \right\} \quad (\text{A.57})$$

ermöglicht eine Reihenentwicklung des Produkts, die als Summe von Termen unterschiedlicher Ordnung dargestellt werden kann

$$\hat{H} = \hat{H}^{(0)} + \hat{H}^{(1)} + \hat{H}^{(2)} + \dots \quad (\text{A.58})$$

In dieser drückt die Ordnung  $i$  die Länge des Zeitintervalls  $\Delta t$ , über welches die Wechselwirkung gemittelt wird, aus und bestimmt die Anzahl verschachtelter Kommutatoren. Auf diese Weise ergeben sich die ersten drei Terme zu

$$\hat{H}^{(0)} = \frac{1}{\tau_R} \sum_{i=1}^N \hat{H}_i \Delta t \quad (\text{A.59})$$

$$\hat{H}^{(1)} = -\frac{1}{2\tau_R} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{i-1} [\hat{H}_i \Delta t, \hat{H}_j \Delta t] \quad (\text{A.60})$$

$$\hat{H}^{(2)} = -\frac{1}{2\tau_R} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^{i-1} \sum_{k=1}^{j-1} ([\hat{H}_i \Delta t, [\hat{H}_j \Delta t, \hat{H}_k \Delta t]])$$



$$+ [\hat{H}_k \Delta t, [\hat{H}_j \Delta t, \hat{H}_i \Delta t]]. \quad (\text{A.61})$$

Nun kann man den Grenzwert  $\Delta t \rightarrow 0$  für den Hamiltonoperator jeder Ordnung separat berechnen und von der Verwendung von Summen zu Integralen zurückkehren. Dieses Vorgehen führt zu Ausdrücken, die unter dem Namen MAGNUS-Entwicklung bekannt sind:

$$\hat{H}^{(0)} = \frac{1}{\tau_R} \int_0^{\tau_R} dt \hat{H}(t), \quad (\text{A.62})$$

$$\hat{H}^{(1)} = -\frac{i}{2\tau_R} \int_0^{\tau_R} dt \int_0^t dt' [\hat{H}(t), \hat{H}(t')], \quad (\text{A.63})$$

$$\begin{aligned} \hat{H}^{(2)} = & -\frac{1}{6\tau_R} \int_0^{\tau_R} dt \int_0^t dt' \int_0^{t'} dt'' \left( [\hat{H}(t), [\hat{H}(t'), \hat{H}(t'')]] \right. \\ & \left. + [\hat{H}(t''), [\hat{H}(t'), \hat{H}(t)]] \right). \quad (\text{A.64}) \end{aligned}$$

Nach [Maricq 79] verschwindet der Kommutator  $[\hat{H}(t), \hat{H}(t')]$  für inhomogene Wechselwirkungen. Daher verschwinden für die CSA, die quadrupolaren Wechselwirkungen erster Ordnung und für dipolare Kopplungen isolierter Spinpaare die Terme höherer Ordnung aus der MAGNUS-Entwicklung. Es beliebt daraufhin ein Hamiltonoperator nullter Ordnung entsprechend

$$\hat{H}_\lambda^{(0)} = \frac{1}{t} \int_0^t \hat{H}_\lambda(t) dt = \hat{T}_{00} A_{00}^{LAB} + \hat{T}_{20} \frac{1}{t} \int_0^t A_{20}^{LAB}(\omega_R t) dt \quad (\text{A.65})$$

zurück, der die Entwicklung des Spin-Systems unter der Wechselwirkung  $\lambda$  und schneller Probenrotation für beliebige Zeitintervalle beschreibt.

### A.3.2 Hamiltonoperatoren unter MAS

Zur präzisen Berechnung der Hamiltonoperatoren gemäß Gleichung A.65 benötigt man Kenntnis über die Gestalt des Ortsteils des Hamiltonoperators  $\hat{A}_{20}^{LAB}$  im Laborkoordinatensystem. Da die Wechselwirkungstensoren in ihrem eigenen PAS-System definiert wurden, muss eine Transformation derselben in das Laborkoordinatensystem (LAB) vorgenommen werden. Hierzu müssen drei aufeinander folgende Rotationen über die beiden EULER-Winkel vorgenommen werden, die zuerst das PAS-Koordinatensystem in das Koordinatensystem des Moleküls (MF), anschließend das

MF-Koordinatensystem in das Koordinatensystem des Rotors (R) und schließlich das R-Koordinatensystem in das LAB-Koordinatensystem überführen. Diese Rotationstransformationen sind in folgendem Schema dargestellt:

$$\begin{array}{ccccccc}
 & (\alpha_{PC}, \beta_{PC}, \gamma_{PC}) & & (\alpha_{MF}, \beta_{MF}, \gamma_{MF}) & & (\omega_R t, \beta_M, 0) & \\
 \text{PAS} & \Longrightarrow & \text{MF} & \Longrightarrow & \text{R} & \Longrightarrow & \text{LAB} \\
 & \textit{Tensor-Orientierung} & & \textit{Pulvermittel} & & \textit{MAS} & 
 \end{array}$$

Falls nur eine Wechselwirkung  $\Omega$  betrachtet wird, kann das PAS-Koordinatensystem als MF-Koordinatensystem der Wechselwirkung verstanden werden, woraufhin zwei Rotationen zur Erreichung des LAB-Systems gemäß

$$\begin{array}{ccc}
 \Omega = (\alpha, \beta, \gamma) & \Omega_M = (\omega_R t, \beta_M, 0) \\
 \text{PAS/MF} \Longrightarrow \text{R} & \Longrightarrow \text{LAB}, \\
 \textit{Pulvermittel} & \textit{MAS}
 \end{array}$$

ausreichend sind. In den Schemata beschreiben  $\alpha$ ,  $\beta$  und  $\gamma$  die Orientierung des Moleküls im Verhältnis zum R-Koordinatensystem. Für diese Winkel muss - entsprechend der mannigfaltigen Orientierungen der einzelnen Moleküle in der Probe - zuerst eine Mittelung über alle Orientierungen durchgeführt werden, die als *Pulvermittel* bezeichnet wird. Die Zeitabhängigkeit des MAS spielt im zweiten Schritt eine Rolle, in dem der erste EULER-Winkel des R-Koordinatensystems durch  $\omega_R t$  gegeben ist. Bei der Durchführung dieser Rotationstransformationen wird der Vorteil der Verwendung von irreduziblen sphärischen Tensoren offensichtlich und man erhält den Ortsteil der Wechselwirkung zu

$$A_{20}^{\lambda, LAB}(t) = \sum_{m=-2}^2 A_{2-m}^{\lambda, R} e^{im\omega_R t} D_{-m0}^{(2)}(\Omega_M) \quad (\text{A.66})$$

$$= \sum_{m=-2}^2 A_{2-m}^{\lambda, R} e^{im\omega_R t} d_{-m0}^{(2)}(\beta_M) \quad (\text{A.67})$$

$$= \sum_{m=-2}^2 \left[ \sum_{m'=-2}^2 A_{2-m'}^{\lambda, PAS} \mathcal{D}_{-m'-m}^{(2)}(\Omega) \right] e^{im\omega_R t} d_{-m0}^{(2)}(\beta_M). \quad (\text{A.68})$$

Bei Probenrotation am magischen Winkel ( $\theta_m = 54.7^\circ$ ) verschwindet die reduzierte WIGNERSCHE Rotationsmatrix  $d_{00}^{(2)} = 0$  [Mehring 83], woraufhin einzig rotormodulierte Terme übrig bleiben. Setzt man diesen Ausdruck in Gleichung A.65 ein und

integriert anschließend, erhält man

$$\hat{H}_{\lambda, MAS} = \hat{T}_{00} A_{00}^{\lambda, LAB} + \hat{T}_{20} \frac{1}{t} \int_0^t A_{20}^{LAB}(\omega_R t) dt = \hat{T}_{00} A_{00}^{\lambda, LAB} + \hat{T}_{20} \cdot \frac{1}{t} \cdot \sqrt{\frac{3}{2}} \cdot \Phi_{\lambda}. \quad (\text{A.69})$$

Da  $A_{00}^{quad, LAB} = A_{00}^{dip, LAB} = 0$  verschwindet der erste Term für rein anisotrope Wechselwirkungen wie Dipol-Dipol-Kopplungen und quadrupolare Kopplungen erster Ordnung. Die integrale Phase  $\Phi_{\lambda}$  ist durch

$$\begin{aligned} \Phi_{\lambda}(t) = & \frac{C_1}{\omega_R} \{ \sin(\gamma + \omega_R t) - \sin \gamma \} + \frac{C_2}{2\omega_R} \{ \sin(2\gamma + 2\omega_R t) - \sin 2\gamma \} \quad (\text{A.70}) \\ & - \frac{S_1}{\omega_R} \{ \cos(\gamma + \omega_R t) - \cos \gamma \} - \frac{S_2}{2\omega_R} \{ \cos(2\gamma + 2\omega_R t) - \cos 2\gamma \}, \end{aligned}$$

$$\text{und} \quad C_1 = -\frac{\delta_{\lambda}}{\sqrt{2}} \sin 2\beta \left(1 + \frac{\eta_{\lambda}}{3} \cos 2\alpha\right), \quad (\text{A.71})$$

$$C_2 = \frac{\delta_{\lambda}}{2} \sin^2 \beta - \frac{\delta_{\lambda} \eta_{\lambda}}{6} (1 + \cos^2 \beta) \cos 2\alpha, \quad (\text{A.72})$$

$$S_1 = \frac{\sqrt{2} \delta_{\lambda} \eta_{\lambda}}{3} \sin \beta \sin 2\alpha, \quad (\text{A.73})$$

$$S_2 = \frac{\delta_{\lambda} \eta_{\lambda}}{3} \cos \beta \sin 2\alpha \quad (\text{A.74})$$

gegeben. Für Dipol-Dipol-Kopplungen vereinfachen sich diese Ausdrücke stark, da  $\eta = 0$ , wodurch die integrale Phase unabhängig vom Azimutwinkel  $\alpha$  wird.

Bei der Berechnung von Hamiltonoperatoren für Pulssequenzen ist die Untergrenze für die Integration in Gleichung A.69 die Anfangsphase des Rotors, die oftmals einen von Null verschiedenen Startwert haben kann. Für jede beliebige Anfangsphase des Rotors kann die entsprechende Anfangsphase des MAS für eine beliebige Wechselwirkung  $\lambda$  entsprechend

$$\Phi_{\lambda} \Big|_{t_1}^{t_2} = \Phi_{\lambda}(t_2) - \Phi_{\lambda}(t_1) \quad (\text{A.75})$$

erhalten werden. Mit dem Ausdruck für den gemittelten Hamiltonoperator unter MAS (Gleichung A.69) ergibt sich die zeitliche Entwicklung transversaler Magnetisierung  $\hat{\rho}(0) = \hat{I}_x$  unter einer Wechselwirkung  $\lambda$  und unter MAS zu

$$\hat{I}_x \xrightarrow{\bar{H}_{\lambda, MAS}(t)t} \hat{I}_x \cos \Omega_{\Lambda} + \hat{W} \sin \Omega_{\Lambda}, \text{ wobei} \quad (\text{A.76})$$

$$\Omega_{CS} = \omega_{iso} t + \Phi_{CS}, \quad \hat{W} = \hat{I}_y,$$

$$\Omega_Q = \sqrt{\frac{3}{2}} \Phi_Q, \quad \hat{W} = i(\hat{T}_{21} + \hat{T}_{2-1}),$$

$$\begin{aligned}\Omega_{D_{ij}} &= \sqrt{\frac{3}{2}}\Phi_{D,hom}, \quad \hat{I}_x = \hat{I}_x^{(i)} + \hat{I}_x^{(j)}, \quad \hat{W} = 2\hat{I}_y^{(i)}\hat{I}_z^{(j)} + 2\hat{I}_y^{(j)}\hat{I}_z^{(i)}, \\ \Omega_{D_{is}} &= \frac{1}{2}\Phi_{D,hets}, \quad \hat{W} = 2\hat{I}_y\hat{S}_z.\end{aligned}$$

## A.4 Homonukleare Wiedereinkopplungsexperimente

Wie in den Kapiteln 2.3 und im Anhang A.3 gezeigt werden konnte, können anisotrope Wechselwirkungen durch schnelles MAS „herausgemittelt“ werden. In Festkörpern ist dies insbesondere für die Reduktion des homonuklearen  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ -Kopplungsnetzwerks und der damit verbundenen Auflösungserhöhung durch Linienverschmälerung von großer Bedeutung. Der Auflösungsgewinn geht allerdings auch mit einem Informationsverlust einher, der die dipolaren Kopplungen betrifft und somit Aussagen zur relativen Orientierung einzelner Spingruppen des Spinsystems erschwert.

Ein Weg, die Informationen über die anisotropen Wechselwirkungen zurück zu erhalten, ist der Einsatz von langsamem MAS. Die Spektren, die erhalten werden, sind dann durch eine Vielzahl von Seitenbanden gekennzeichnet, aus deren Intensität und Linienbreite anisotrope Wechselwirkungen (z. B. CSA) bestimmt werden können. Eine andere Möglichkeit bieten *off-Magic-Angle*-Techniken (OMAS) [Stejskal 77, Blümich 90, Schmidt-Rohr 94], bei denen der Winkel der Rotorachse zum externen Magnetfeld so gewählt wird, dass er geringfügig vom magischen Winkel abweicht. Die Wechselwirkungen werden dann in Abhängigkeit vom zweiten LEGENDRE-Polynom skaliert und sind nicht mehr vollständig gemittelt. Beide Techniken verringern den Effekt des MAS auf die Linienbreite und liefern im Vergleich zu Spektren, die unter schnellem MAS aufgenommen wurden, Spektren mit breiteren Linien und verringerter Auflösung.

Um die Auflösung zu erhalten und dennoch Informationen über anisotrope Wechselwirkungen gewinnen zu können, können rf-Pulse eingesetzt werden, mit deren Hilfe die Wechselwirkungen wieder eingekoppelt werden können. Während MAS nur den Ortsteil der Wechselwirkung beeinflusst, beeinflussen rf-Pulse nur den Spinteil, so dass mithilfe von rf-Pulsen eine Manipulation des Hamiltonoperators der Wechselwirkung erreicht werden kann, ohne den MAS-Effekt negativ zu beeinflussen. Das Ziel liegt in der Entwicklung von Pulsfolgen, die selektiv bestimmte Wechselwirkungen über definierte Zeitspannen anregen, während die übrigen, nicht interessierenden Wechselwirkungen unbeeinflusst bleiben und weiterhin vom MAS gemittelt werden. Das ist besonders schwierig, wenn schwache Wechselwirkungen in Gegenwart starker Wechselwirkungen betrachtet werden. Bildlich gesprochen beruht das Grundprinzip der Wiedereinkopplung auf einer dem MAS entgegengerichteten Rotation der Spins im Spinraum. In den letzten beiden Dekaden wurde eine Vielzahl wechselwirkungs-

spezifischer Wiedereinkopplungsmethoden entwickelt, von denen einige in den Referenzen [Gullion 97, Lee 95, deAzevedo 99, Dusold 00, Schnell 01b, Saalwächter 02] beschrieben sind. Sie können in zwei Experimentklassen aufgeteilt werden, von denen im Rahmen dieser Arbeit nur die erste Klasse eine Rolle spielt.

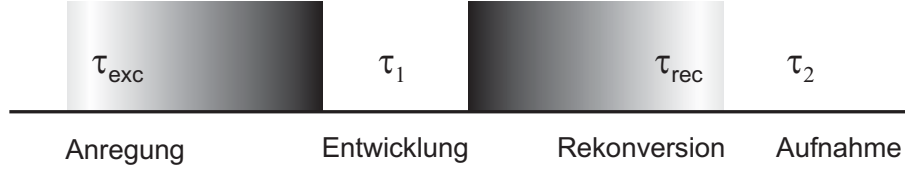
Diese erste Klasse, die sog. *Lab-Frame*-Pulssequenzen (Pulssequenzen im Laborsystem), verwenden kurze, leistungsstarke Pulse, die mit der Rotorfrequenz zeitlich synchronisiert sind (vgl. Kapitel 3.2). Gleichung A.70 folgend werden Hamiltonoperatoren unter MAS mit Termen moduliert, deren Argumente entweder  $\omega_R$  oder  $2\omega_R$  sind. Werden die Pulse in zeitlicher Abfolge so eingestrahlt, dass zwischen ihnen Abstände von  $\frac{\tau_R}{2}$  oder  $\frac{\tau_R}{4}$  liegen, kann der Mittlungseffekt des MAS kompensiert werden. Zur Berechnung von Hamiltonoperatoren dieser Pulssequenzen wird die  $\delta$ -Puls Näherung verwendet, die von einem unendlich kurzen Puls ausgeht. Experimentell spielt die Länge der Pulse gerade für schnelles MAS eine entscheidende Rolle und muss im Aufbau der Pulssequenz berücksichtigt werden (vgl. Anhang B.2.5). Die zweite Klasse von Wiedereinkopplungsexperimenten, so genannten *Rotating-Frame*-Pulssequenzen (Pulssequenzen im rotierenden Koordinatensystem), verwenden rf-Felder, die an die Rotationsfrequenz angepasst sind und für eine kontinuierliche Gegenrotation der Spins im Spinraum sorgen.

#### A.4.1 Aufbau von Mehrquantenexperimenten

Wiedereinkopplungsexperimente werden häufig verwendet, um Mehrquantenkohärenzen (MQCs, vgl. Kapitel 4.3.1) anzuregen. Da in dieser Arbeit die Wiedereinkopplung der Doppelquantenanteile der homonuklearen dipolaren Wechselwirkung mithilfe der BaBa-Pulssequenz im Vordergrund steht, wird im Folgenden insbesondere auf die selektive Anregung von DQCs eingegangen.

Doppelquantenkohärenzen (vgl. Abbildung 4.4) sind im Sinne der Störungsrechnung 2. Ordnung verbotene Übergänge und bewirken in hohen Magnetfeldern, in denen eine störungstheoretische Betrachtung gerechtfertigt und die Säkularnäherung erfüllt ist, keine zeitliche Änderung der Kernmagnetisierung. Daher sind DQCs mithilfe von FT-NMR-Spektrometern nur indirekt detektierbar, wodurch für die Detektion von DQCs ein in vier Abschnitten gegliedertes *zweidimensionales* NMR-Experiment notwendig wird. Im ersten Abschnitt des Experiments (Anregung) werden die DQCs durch Einstrahlen von speziell auf die Kopplungsstärke und die Probenrotation abgestimmte rf-Pulsen angeregt. An die Anregung schließt sich eine variable Entwicklungszeit ( $\tau_1$ ) an, in welcher sich die DQCs unter den lokalen Wechselwirkungen - z. B. unter der chemischen Verschiebung - entwickeln. Danach werden sie in einem dritten Abschnitt, der Rekonversion, durch erneutes Einstrahlen von rf-Pulsen wieder in detektierbare Magnetisierung parallel zum  $B_0$ -Feld überführt (vgl.

Abbildung A.1) und anschließend detektiert.



**Abbildung A.1:** Prinzipieller Aufbau eines Mehrquantenexperiments. Wird das Experiment mit konstantem  $\tau_1$  durchgeführt, erhält man einen eindimensionalen Datensatz. Bei variablem und sukzessiv inkrementiertem  $\tau_1$  wird ein zweidimensionaler Datensatz erzeugt, in dem die FIDs mit der während  $\tau_1$  erzeugten Kohärenz kodiert sind.

Zur Beschreibung der Pulssequenz werden die Hamilton-Operatoren  $\hat{H}_{exc}$  und  $\hat{H}_{rec}$  für Anregung bzw. Rekonversion verwendet, welche unter Berücksichtigung der im Anhang A.3 beschriebenen *Average Hamiltonian-Theorie* für Systeme mit periodischer zeitlicher Entwicklung berechnet werden. Um die benötigte Zeitumkehr in der Rekonversionsphase zu erhalten, muss die Bedingung

$$\hat{H}_{exc} = -\hat{H}_{rec} \quad (\text{A.77})$$

gelten, was durch möglichst einfache Modifikation der Anregungspulssequenz erfüllt wird. Experimentell sind Phasenverschiebungen der eingestrahlten rf-Pulse leicht realisierbar. Wählt man als Rekonversionspulssequenz die um einen Phasenwinkel  $\phi$  verschobene Anregungspulssequenz, so erhält man aus Gleichung A.77 mit dem Propagator für die Phasenverschiebung

$$\hat{H}_{rec} = e^{-i\phi\hat{I}_z} \hat{H}_{exc} e^{i\phi\hat{I}_z} = -\hat{H}_{exc}. \quad (\text{A.78})$$

Betrachtet man nun eine Pulssequenz zum Anregen von  $n$  MQCs, so hat der Hamilton-Operator in der Notation der sphärischen Tensoroperatoren [Mehring 83, Slichter 96] im Spinraum die Form

$$\hat{H}_{exc} = \hat{R}_n \hat{T}_{m,n} + \hat{R}_{-n} \hat{T}_{m,-n}, \quad (\text{A.79})$$

wobei die Ortsteile  $\hat{R}_{\pm n}$  des Hamiltonoperators bezüglich einer Änderung der Pulsphasen invariant sind. Durch Einsetzen von Gleichung A.79 in Gleichung A.78 erhält man die Bedingung für den Phasenwinkel zwischen Anregungs- und Rekonversionspulsphase:

$$\phi = \frac{\pi}{n}. \quad (\text{A.80})$$

Für die Anregung von DQCs ( $n = 2$ ) ergibt sich folglich ein Phasenwinkel von  $\phi = 90^\circ$ . Die passende Rekonversionspulsfolge zu jeder beliebigen Anregungspulsfolge

kann somit durch einfache Phasenverschiebung erreicht werden [Spiess 78].

#### A.4.2 Die Fünf-Puls-Sequenz

Die Fünf-Puls-Sequenz [Friedrich 98, Schnell 01a] ist eine einfache Anregungspulsfolge, die für die Erzeugung von MQCs geeignet ist und im Falle stark dipolar gekoppelter Systeme verwendet werden kann. Grundlegend für die Fünf-Puls-Sequenz ist ein von *Baum* et al. eingeführtes statisches Mehrquantenexperiment, welches zur MQC-Erzeugung drei 90°-Pulsen verwendet [Baum 85]. Die Fünf-Puls-Sequenz spielt im Rahmen dieser Arbeit keine Rolle, kann jedoch anschaulich die Wirkungsweise von Pulse auf das Spinsystem verdeutlichen, was zum Verständnis der im nächsten Abschnitt diskutierten BaBa-Sequenz dienen soll. Im Folgenden wird die Anwendung der Fünf-Puls-Sequenz zur Anregung von DQCs für Spinpaare aus zwei dipolar gekoppelten Spin- $\frac{1}{2}$ -Kernen beschrieben.

Eine einfache Möglichkeit für die DQC-Erzeugung liefern zwei um 180° phasenverschobene 90°-Pulse, die durch ein Zeitintervall  $\tau$  separiert sind. Der Produkt-Operator-Formalismus, der die Entwicklung der Ausgangsmagnetisierung  $\hat{I}_z$  unter dem Einfluss beider Pulse und der während des Intervalls  $\tau$  wirkenden dipolaren Kopplung beschreibt, liefert unter Berücksichtigung der *Average Hamiltonian Theorie* für die dipolare Kopplung

$$\hat{I}_z \xrightarrow{\frac{\pi}{2}\hat{I}_y} \hat{I}_x \quad (\text{A.81})$$

$$\xrightarrow{\int_0^\tau \hat{H}_D dt} \hat{I}_x \cos(\Omega_D|\tau|_0) + 2i(\hat{I}_z\hat{I}_y + \hat{I}_y\hat{I}_z) \sin(\Omega_D|\tau|_0) \quad (\text{A.82})$$

$$\xrightarrow{-\frac{\pi}{2}\hat{I}_y} \hat{I}_z \cos(\Omega_D|\tau|_0) + (\hat{I}_x\hat{I}_y + \hat{I}_y\hat{I}_x) \sin(\Omega_D|\tau|_0). \quad (\text{A.83})$$

Wie im vorigen Abschnitt beschrieben, kann die DQC  $\hat{I}_x\hat{I}_y + \hat{I}_y\hat{I}_x$  nicht direkt detektiert werden und muss daher in beobachtbare Magnetisierung umgewandelt werden (Rekonversion), was durch zwei weitere 90°-Pulse geschieht, deren Phase relativ zu den Phasen der beiden Anregungspulse um 90° versetzt sind (vgl. Kapitel A.4.1). Hierbei entsteht wiederum z-Magnetisierung  $\hat{I}_z$  gemäß

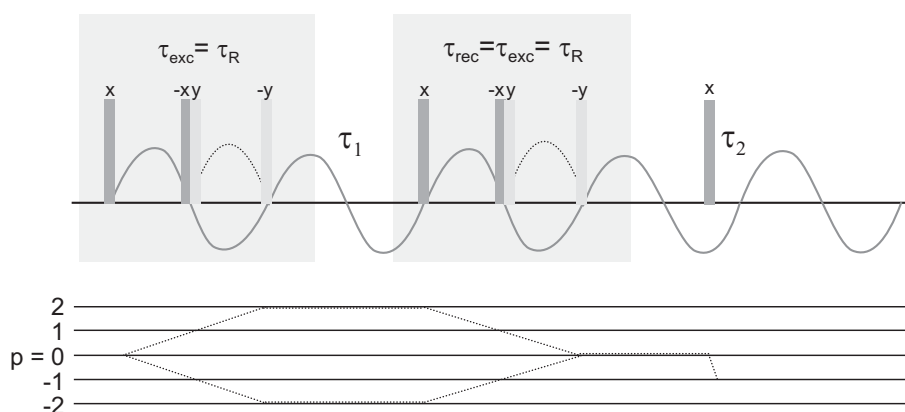
$$\hat{I}_z \xrightarrow{\text{Anregung}} (\hat{I}_x\hat{I}_y + \hat{I}_y\hat{I}_x) \sin(\Omega_Q|\tau|_0) \xrightarrow{\text{Rekonversion}} \hat{I}_z \sin(\Omega_D|\tau|_0) \sin(\Omega_D|\tau|_0^2), \quad (\text{A.84})$$

die durch einen fünften Puls in eine detektierbare SQC überführt wird. Werden die 90°-Pulse auf die Rotationsfrequenz abgestimmt, ergibt sich die maximale mögliche Dauer für die Anregung der DQCs zu  $\tau = \frac{\pi}{2}$ . Für längere Anregungs- und Rekonversionszeiten tritt der Mittlungseffekt des MAS in Kraft, da das Vorzeichen des Hamiltonoperators nach einer halben Rotorperiode wechselt. Dies erklärt die Be-

schränkung dieses Experiments auf stark dipolar gekoppelte Systeme (vgl. hierzu Kapitel 4.3.1).

### A.4.3 Die Back-to-Back-Sequenz

Zur Wiedereinkopplung der dipolaren Wechselwirkung über die Anregung von DQCs in schwächer dipolar gekoppelte Systeme wurde die Back-to-Back-Sequenz entwickelt, die im Gegensatz zur Fünf-Puls-Sequenz längere Wiedereinkopplungszeiten ( $\tau \geq 1\tau_R$ ) zulässt. Abbildung A.2 zeigt die verwendete Pulsfolge eines BaBa-Experiments



**Abbildung A.2:** BaBa-Pulsfolge zur Wiedereinkopplung der homonuklearen dipolaren Wechselwirkung unter MAS mit Darstellung des Kohärenzpfaddiagramms. Die sinusförmige Kurve zeigt den Effekt, mit dem das MAS die Wechselwirkung moduliert. Die gestrichelten Teile symbolisieren die Wirkung der rf-Pulse auf die Wechselwirkung.

mit einer Wiedereinkopplungszeit von  $\tau_{exc} = 1\tau_R$  und das dazugehörige Kohärenzpfaddiagramm. Man verwendet, wie im Fünf-Puls-Experiment, zwei um  $180^\circ$  phasenverschobene  $90^\circ$ -Pulse während der ersten halben Rotorperiode (x,-x) zur Erzeugung der DQC. Die Phasen der Pulse, die während der zweiten Hälfte der Rotorperiode eingestrahlt werden, können abgeleitet werden, wenn der Ortsteil des Hamiltonoperators der dipolaren Kopplung während einer Rotorperiode betrachtet wird: Vom Intervall  $[0, \frac{\tau_R}{2}]$  zum Intervall  $[\frac{\tau_R}{2}, \tau_R]$  wechselt dieser lediglich sein Vorzeichen. Da ein Vorzeichenwechsel des Hamiltonoperators einer Änderung der Pulsphase entspricht (Gleichung A.78), lässt sich eine *Zeitumkehr* des Hamiltonoperators einfach erreichen. Folglich müssen während der zweiten Hälfte der Rotorperiode zwei im Verhältnis zu den Pulsen während der ersten Hälfte der Rotorperiode um jeweils  $90^\circ$  phasenverschobene Pulse (y,-y) wirksam sein, um eine „Gegenrotation“ im Spinteil herbeizuführen und den MAS-Effekt zu kompensieren. Eine schlichte, abwechselnde Folge der Segmente x,-x und y,-y gestattet eine DQC-Langzeitanregung in ganzzahligen Vielfachen von  $\frac{\tau_R}{2}$ .

Zur Kompensation der chemischen Verschiebungsanisotropie in der BaBa-Sequenz



benötigt man eigentlich zwei Rotorperioden. Nach einer Rotorperiode ist allerdings der Einfluss der isotropen chemischen Verschiebung, der unter MAS den größten Einfluss auf die Gestalt des DQ-Spektrums hat, kompensiert. Nach der Anregung der DQC ( $\tau_{exc}$ ) und der Evolution der DQC über dipolare Kopplungen in der ersten spektralen Dimension ( $\tau_1$ ) muss die DQC in der Rekonversionsperiode ( $\tau_{rec} = \tau_{exc}$ ) durch Änderung aller Phasenwinkel im Vergleich zur Anregungsperiode in eine (detektierbare) SQC überführt werden, aus welcher heraus sich in der zweiten spektralen Dimension ( $\tau_2$ ) während der Signalaufnahme die chemische Verschiebung der einzelnen Spinspezies entwickelt, die wiederum eine lokale Zuordnung der einzelnen Kernspins innerhalb der Moleküle ermöglicht. Der mittlere Hamilton-Operator der Pulsfolge berechnet sich zu

$$\hat{H}_{BaBa} = \sum_{i>j} \frac{3}{\pi\sqrt{2}} D_{ij} \sin(2\beta_{ij}) \cos(\gamma_{ij}) (\hat{T}_{2,2}^{ij} + \hat{T}_{2,-2}^{ij}), \quad (\text{A.85})$$

wobei gemäß des Zusammenhangs zwischen den Kernspinoperatoren einzelner Spins und den Komponenten  $\hat{T}_{l,m}$  des Spinanteils der Hamiltonoperatoren in der irreduziblen, sphärischen Tensorarstellung [Zare 88]

$$\hat{T}_{2,\pm 2}^{ij} = \hat{I}_{\pm}^i \hat{I}_{\pm}^j \quad (\text{A.86})$$

gilt.

Die Anpassung der Phaseneffekte der Probenrotation auf den Hamiltonoperator an die Phasen der Hochfrequenzpulse ist in Referenz [Meier 86] beschrieben. Die gewünschte Resistenz gegen chemische Verschiebungseffekte, gegen deren anisotrope Anteile und gegen Inhomogenitäten des rf-Feldes kann ebenso durch gezielte Variation der einzelnen Pulsphasen erreicht werden. Experimentelle Details zur Synchronisation von Puls- und Rotorphase sowie die Kompensation dieser Effekten findet man in Referenz [Feike 96].

Pulsphasenzyklen, die zur Selektion bestimmter Kohärenzordnungen dienen sollen, lassen sich nach Referenz [Bodenhausen 84] ganz allgemein auf der Grundlage folgender Regel ableiten: Ein Phasenzyklus, der  $N$  Schritte mit Phasenverschiebungen von je  $\frac{2\pi}{N}$  durchläuft, selektiert neben der gewünschten Kohärenzänderung  $p \rightarrow p'$  mit  $\Delta p = p' - p$  auch alle Änderungen mit  $\Delta p \pm n \cdot N$ , wobei  $n = 1, 2, 3, \dots$ . Zur Selektion eines Kohärenzpfades, der aus  $Q$  Änderungen der Kohärenzordnung besteht, müssen  $Q-1$  Phasenzyklen, die die jeweilige Änderung  $\Delta p$  selektieren, ineinander verschachtelt werden. Im Falle der BaBa-Sequenz ( $Q = 3$ ) müssen demnach zwei verschachtelte jeweils vierstufige Zyklen verwendet werden, was zum Durchlaufen eines Experiments mindestens 16 Scans verlangt.

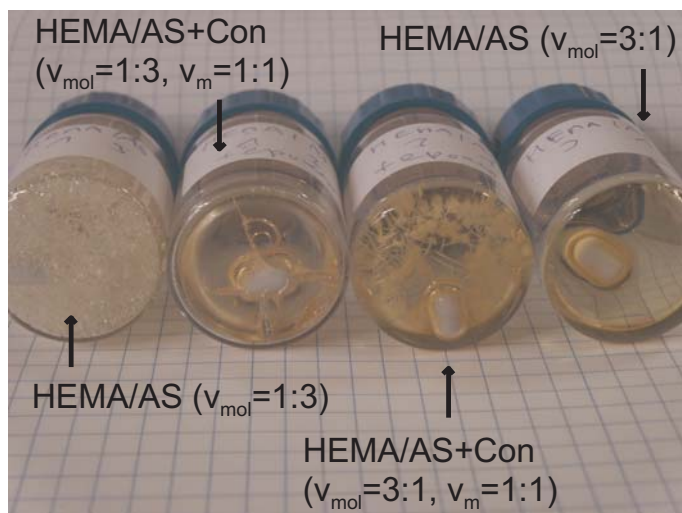
# Anhang B

## Experimentelles

### B.1 Probenpräparation

#### B.1.1 Feste Lösungen

Die in dieser Arbeit verwendeten festen Lösungen wurden alle nach der „Lösungsmethode“ präpariert [Guillory 69]. Die Polymere wurden als 30-40% (Gew.) viskose Lösungen in DMF aus dem Polymerlabor der BASF AG, Ludwigshafen bereit gestellt und direkt eingesetzt. Alle Ansätze wurden so berechnet, dass 1,5 g an fester Lösung erhalten werden konnten. Dadurch enthielten alle Proben in etwa dieselben Lösungsmittelmengen, wodurch die Evaporation des Lösungsmittels gleiche Zeiträume in Anspruch nehmen sollte. Nach Einwaage von Polymerlösung und Wirkstoff wurden diese in einem 10 ml-Schraubdeckelgläschen vermischt, zur Erniedrigung der Viskosität und zur leichteren Durchmischung mit 2 ml DMF versetzt und 30 Minuten gerührt. Anschließend wurden die Probengläschen mit fein durchlöcherter Aluminiumfolie überspannt (Schutz vor Staub), in einen Vakuumofen gebracht und bei 100°C und 1 mbar 48 Stunden getempert. Nachdem das Lösungsmittel abgedampft war, blieben spröde klare Festkörper am Gefäßboden zurück. In allen drei untersuchten Systemen (PMMA+SP, HEMA/AS+Con, AS/MMA-PEG+Con) und den übrigen verwendeten Modellpolymeren konnten mit bloßem Auge keine Kristallite erkannt werden. Die festen Lösungen wurden mithilfe eines Skalpell aus den Probengläschen entfernt, in einer Reibschale mit einem Pistill fein zerrieben, direkt in die Rotoren gepackt und über Silica-Gel mit Feuchtigkeitsindikator in einem Exikkator gelagert. In Abbildung B.1 sind Fotografien fester Lösungen und reiner Copolymer von HEMA/AS(+Con) mit unterschiedlichen Comonomerverhältnissen zu sehen. Die Massenkonzentration wurde mit  $v_m = 1:1$  so hoch gewählt, dass es in der acrylsäurearmen festen Lösung zu einer Kristallisation des Conazolwirkstoffs kommt, die mit bloßem Auge erkennbar ist.



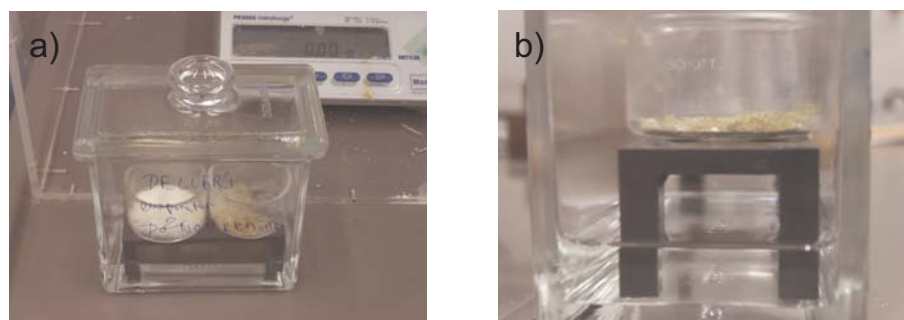
**Abbildung B.1:** Fotografien fester Lösungen mit unterschiedlichen Comonomerverhältnissen ( $v_{mol}$ ) und hoher Wirkstoffkonzentration ( $v_m$ ). Im System HEMA/AS+Con (3:1) sind Wirkstoffkristallite mit bloßem Auge zu erkennen.

### B.1.2 Lagerung und Wasseraufnahme

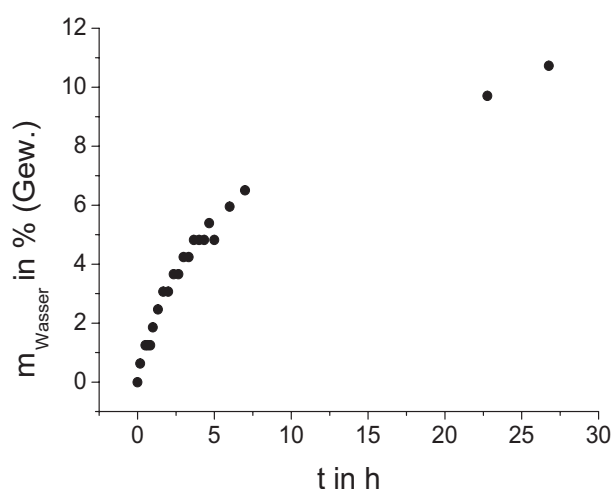
Für Untersuchungen der festen Lösungen hinsichtlich ihrer Lagerbeständigkeit oder ihrer Stabilität gegenüber Wasser, wurde wie folgt vorgegangen. Zur bloßen Untersuchung der Lagerbeständigkeit und des Autodestabilisierungsprozesses wurden die festen Lösungen nach Entnahme aus dem Vakuumofen fein pulverisiert und in Probengläschen gefüllt, die mit Schraubverschluss und Parafilm verschlossen wurden. Die so präparierten Gefäße wurden während des Lagerzeitraums über Silica-Gel mit Feuchtigkeitsindikator in einem Exikkator gelagert.

Die Destabilisierung mithilfe von Wasser wurde experimentell wie folgt realisiert: In einer luftdicht verschließbaren Kammer wurde der Boden mit Wasser bedeckt. Nach 48-stündigem Warten wurden die Proben in Kristallisierschalen auf ein Teflonbänkchen in die Kammer über das Wasser gestellt. Der Aufbau des Experiments ist anhand der Fotografie in Abbildung B.2 zu erkennen. Zum Wägen wurden die Proben kurz aus der Wasserdampfatmosfera entnommen.

In Abbildung B.3 ist die Abhängigkeit des Wassergehalts von der Lagerdauer der Probe in der Wasserdampfkammer am Beispiel des Copolymers AS/MMA-PEG+Con dokumentiert. Da es eine zusätzliche Abhängigkeit des Wassergehaltes von der Feinheit des pulverisierten Materials gibt, können die Ergebnisse solcher Wasseraufnahmestudien nur Orientierungswerte liefern. Der Wassergehalt musste folglich für jede Probe individuell ermittelt werden.



**Abbildung B.2:** Fotografien der Wasserdampfkammer. Frontalansicht (a) und Seitenansicht (b).



**Abbildung B.3:** Abhängigkeit der Wasseraufnahme von der Lagerzeit in der Wasserdampfkammer für das Copolymer AS/MMA-PEG+Con.

### B.1.3 Darstellung deuterierter Proben

- HEMA/AS-d<sub>2</sub>

Zum H-D-Austausch der COOH- und CH<sub>2</sub>OH-Gruppen in HEMA/AS ( $v_{\text{mol}} = 1:1$ ) wurde zuerst 1 g Polymer durch Eindampfen von ~3 g viskoser Polymer-DMF-Lösung hergestellt. Dieses wurde für drei Tage an der Vakuumlinie ( $10^{-1}$  mbar) bei Raumtemperatur getrocknet, um letzte DMF-Spuren zu entfernen. Anschließend wurde das trockene und pulverisierte Polymer in 10 ml einer Mischung aus vier Teilen Methanol-d<sub>1</sub> und einem Teil D<sub>2</sub>O im Ultraschallbad (ca. 10 min.) gelöst. Die klare Lösung wurde über Nacht unter Rückfluss und Feuchtigkeitsausschluss gekocht. Nach Abkühlen und Abdampfen des Lösungsmittelgemisches im Rotationsverdampfer wurde die Probe wiederum drei Tage an der Vakuumlinie getrocknet, anschließend pulverisiert und unter Feuchtigkeitsausschluss gelagert. Die feste Lösung HEMA/AS-d<sub>2</sub>+Con wurde nach oben beschriebenem Verfahren hergestellt.

- HMT-d<sub>12</sub>

Die Darstellung von volldeutertem HMT erfolgte nach der von PSCHORN et al. in Referenz [Pschorn 80] beschriebenen Methode. Durch Vereinigen äquimolarer Mengen von perdeutertem Poly(formaldehyd), suspendiert in 5ml D<sub>2</sub>O und einer 40%-igen Lösung von ND<sub>3</sub> in D<sub>2</sub>O entsteht unter Rühren eine klare Lösung. Nachdem die Lösung über Nacht bei Raumtemperatur gerührt wurde, erhält man nach Abdampfen des Wassers im Rotationsverdampfer weiße Kristalle, die durch zweimaliges Umkristallisieren aus heißem Ethanol gereinigt werden.

- L-Histidin Hydrochlorid-d<sub>4</sub>

Zur Darstellung der positionsselektiv deutertierten Aminosäure werden 0,5 g der Substanz in 5 ml D<sub>2</sub>O gelöst, die mit einigen Tropfen DCL-Lösung (30% in D<sub>2</sub>O) angesäuert wird (pH = 1) (vgl. hierzu Referenz [Hoffmann 04]). Die Lösung wird in eine Kristallisierschale gegeben. Nach viertägigem Warten ist das Lösungsmittel verdampft, am Boden der Kristallisierschale finden sich weiße Kristalle. Der Nachweis des Einbaus von D<sub>2</sub>O und DCl in die Kristallstruktur erfolgt anhand der Signale in den rotorsynchronisierten <sup>2</sup>H-MAS-Festkörper-NMR-Spektren (Kapitel 3.6).

- Materialien

Im Tabelle B.1 sind die Hersteller der in dieser Arbeit verwendeten (deutertierten) Materialien aufgelistet. Alle Materialien wurden ohne weitere Reinigung in den Experimenten eingesetzt.

Verbindung	CAS-Nr.	Deuterierungsgrad in %	Hersteller
PMMA-d <sub>8</sub>	63541-79-7	98	C. I. L.
D <sub>2</sub> O	7789-20-0	98	Deutero GmbH
ND <sub>3</sub>	121683-30-8	25% in D <sub>2</sub> O	Aldrich
DCl	7698-05-7	konz. in D <sub>2</sub> O	C. I. L.
DMS-d <sub>6</sub>	22230-82-6	99	Aldrich
Para-Formaldehyd-d <sub>2</sub>	43094-80-0	97	Merck
Methanol-d <sub>1</sub>	145-13-6	98	Aldrich
LHHH	5934-29-2	-	Acros

**Tabelle B.1:** Vewendete Verbindungen, Deuterierungsgrad und Hersteller

## B.2 NMR-Experimente

### B.2.1 Das Einpuls-Experiment

Das einfachste Experiment, das in der NMR durchgeführt werden kann, ist die Anwendung eines  $90^\circ$ -Pulses auf das Spinsystem. Vom thermischen Gleichgewicht ausgehend, wird durch einen  $90_x^\circ$ -Puls (ein  $90^\circ$ -Puls mit einer parallelen Orientierung von  $\underline{B}_1$  zur  $x$ -Achse) die Gesamtmagnetisierung in Richtung der  $y$ -Achse orientiert, woraufhin sie mit der Resonanzfrequenz in der  $x$ - $y$ -Ebene präzediert. Dadurch wird in die Spule eine oszillierende Spannung induziert, die zuerst verstärkt und anschließend in ein digitales Signal umgewandelt wird. Da die gebräuchlichen Analog-Digital-Wandler für die direkte Umsetzung der hochfrequenten Spannungsozillation zu langsam sind, wird die Frequenz vor der Digitalisierung mit einer Referenzfrequenz, üblicherweise der Einstrahl-Frequenz, gemischt, wodurch Signale im Audiofrequenzbereich erhalten werden. Um zusätzlich das Vorzeichen der Rotation der Spins im rotierenden Koordinatensystem zu erhalten, ist eine phasensensitive Detektion des induzierten Signals notwendig. In den im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Spektrometern geschieht dies durch Mischen der Frequenzen des interessierenden Signals mit zwei identischen Referenzfrequenzen mit einer relativen Phasenlage von  $90^\circ$ . Nach dieser so genannten Quadraturdetektion wird das Signal in komplexer Form erhalten. Um Receiver-Offsets, Pulslängenimperfektionen und lokale Feldinhomogenitäten in der Probe auszugleichen, wird die Phase des  $90^\circ$ -Pulses in vier Schritten um jeweils  $90^\circ$  verschoben, woraufhin sich das Spektrum nach vier Scans aus der Summe der Einzelscans mit den Phasen  $x, y, -x, -y$  ergibt.

### B.2.2 Magnete, Spektrometer und $^1\text{H}$ -MAS NMR-Spektren

Alle  $^1\text{H}$ -Spektren dieser Arbeit wurden an einem 16,4 Tesla-Magneten (*standard bore*, 54 mm Probenkopfdurchmesser), d.h. bei einer  $^1\text{H}$ -LARMOR-Frequenz von 700,13 MHz aufgenommen. Die  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$ -CPMAS-Experimente aus Kapitel 6.5.2 wurden, wie auch die  $^2\text{H}$ -Spektren von DMS- $d_6$  und von L-Histidin Hydrochlorid- $d_4$  ebenfalls bei dieser Feldstärke am selben Magneten erzeugt, was  $^{13}\text{C}$ - bzw.  $^2\text{H}$ -LARMOR-Frequenzen von 176,048 MHz bzw. 107,474 MHz entspricht. Die  $^2\text{H}$ -Spektren von HMT- $d_12$  wurden hingegen an einem Magneten mit einer Feldstärke von 7,05 Tesla (*wide bore*, 125 mm Probenkopfdurchmesser) aufgenommen, was einer  $^2\text{H}$ -LARMOR-Frequenz von 46,072 MHz gleich kommt.

Am 700-MHz-Spektrometer kamen zwei kommerzielle MAS Doppelresonanz-Probenköpfe der Firma BRUKER zum Einsatz, in denen Rotoren mit einem Außendurchmesser von 2,5 mm Verwendung fanden. Während beide Probenköpfe zur Aufnahme von  $^1\text{H}$ -Spektren je nach Verfügbarkeit verwendet wurden, kam der Probenkopf mit

dem X-Kanal des Frequenzbandes ( $\frac{\omega_x}{2\pi} = \omega_{13C} \dots \omega_{31P}$ ) in  $^{13}\text{C}$ -Messungen zum Einsatz, während für  $^2\text{H}$ -Spektren der Probenkopf mit einem Frequenzband von ( $\frac{\omega_x}{2\pi} = \omega_{15N} \dots \omega_{13C}$ ) verwendet wurde. Die HMT-Messungen am 300-MHz-Spektrometer wurden mit einem 4mm MAS-Doppelresonanzprobenkopf, ebenfalls von der Firma BRUKER hergestellt, durchgeführt.

Die 2,5 mm-Rotoren, 25 mm lange Röhren aus Zirkondioxid mit Boden- und Topkappen aus einem Polyimid (Vespel) fassen ein Probenvolumen von 12  $\mu\text{l}$  und können bis zu einer Frequenz von 35 kHz über lange Zeiträume stabil rotiert werden. Hierzu wurde die MAS-Einheit „MAS-1“ der Firma BRUKER verwendet, die je nach Qualität des Rotors die Rotationsfrequenz auf bis zu  $\pm 5$  Hz genau stabilisiert. Für eine Rotationsfrequenz von 30 kHz werden zur Lagerung des Rotors im Stator („Bearing“) Drücke von bis zu 3850 mbar, zum Antrieb des Rotors („Drive“) Drücke von bis zu 3000 mbar verwendet. Um einen möglichst hohen Füllfaktor der Sende- und Detektionsspule zu erreichen, sind die Spulen nicht etwa senkrecht zum äußeren Magnetfeld, sondern parallel zum Rotor im magischen Winkel justiert. Der Signalverlust durch die Orientierungskomponente parallel zum  $B_0$ -Feld wird durch die bessere Güte der Spule und den höheren Füllfaktor kompensiert.

Als Spektrometerkonsole diente das Modell Avance I der Firma BRUKER. Für die Messungen an HMT wurde eine Avance II-Konsole verwendet. Falls nicht anders vermerkt, wurden  $90^\circ$ -Pulslängen von 2,5  $\mu\text{s}$  verwendet, was einer  $B_1$ -Feldstärke von 100 kHz entspricht. Abstimmungen der  $^1\text{H}$ -Pulsleistungen wurden mithilfe von Wasser ( $\nu_R = 5$  kHz) und Adamantan ( $\nu_R = 20$  kHz) als Referenzproben durchgeführt. Bei Verwendung von  $180^\circ$ - und  $360^\circ$ -Pulse mit der entsprechenden Pulsleistung wurde auf ein minimales NMR-Signal geachtet. Wasser diente auch zur Homogenisierung des  $B_0$ -Feldes mithilfe zusätzlicher „Shim“-Spulen, wobei die Linienbreite der Wasserresonanz durch Variation der Ströme in den Spulen minimiert werden konnte und bis zu einer Breite von 12 Hz toleriert wurde. Zur Einstellung des magischen Winkels wurde DMS bei  $\nu_R = 20$  kHz rotiert. Rotorsynchronisierte Einpulsexperimente (vgl. Anhang B.2.4) im Abstand von 2 s erlaubten eine online-Abstimmung der Statorposition relativ zum  $B_0$ -Feld, bei der auf eine möglichst schmale und intensitätsstarke  $^2\text{H}$ -Resonanzlinie geachtet wurde.

Das „Driften“ des Magneten verändert den Wert des  $B_0$ -Feldes um einen Frequenzbetrag, der durch Vergleich mit dem Wert einer Referenzsubstanz korrigiert werden muss. Die Feldänderungen sind von Tag zu Tag verschieden, hängen von Temperatur, Position magnetischer Materialien in der Nähe des Magneten, Stromänderungen in den Shim-Spulen und minimalen Stromänderungen in der supraleitenden Spule ab und können bis zu  $\pm 100$  Hz variieren. Die Resonanzfrequenzen der Referenzsubstanzen sind auf die chemische Verschiebung von TMS bezogen. Die

Kern	Probe	$\delta_{CS}$ in ppm	Literatur
$^1\text{H}$	$\text{H}_2\text{O}$	4,80	[Gottlieb 97]
$^1\text{H}$	Adamantan	1,63	[Morcombe 03]
$^2\text{H}$	$\text{D}_2\text{O}$	4,80	[Gottlieb 97]
$^2\text{H}$	DMS	3,15	rel. zu $\text{D}_2\text{O}$
$^{13}\text{C}$	Adamantan	29.456 ppm, 38.484 ppm	[Morcombe 03]

**Tabelle B.2:** Chemische Verschiebungen der verwendeten Referenzsubstanzen, relativ zu TMS ( $\delta_{TMS} = 0$  ppm).

Frequenz-Referenzierung der Spektren wurde mit den Standardsubstanzen durchgeführt, die in Tabelle B.2 aufgelistet sind. Wurden Messungen an mehreren aufeinander folgenden Tagen durchgeführt, wurde keine tägliche Korrektur der Shiftreferenz durchgeführt und zu vergleichende Spektren durch Verschieben der Frequenzachsen aneinander angepasst. Linienbreiten und Resonanzfrequenzen der NMR-Signale der Referenzsubstanzen hängen von der Güte des ebenfalls veränderlichen „Shims“ ab, was bei der Bestimmung der Shiftreferenz die Genauigkeit der Referenzierung mit  $\Delta\delta_{CS} \pm 0,05$  ppm limitiert.

Die  $^1\text{H}$ -Einpuls-Spektren wurden, falls nicht anders vermerkt, mit einer Wiederholzeit von 2 s aufgenommen, eine in der Regel ausreichend lange Zeit, um ein maximales Signal der Protonen in den amorphen festen Lösungen zu erhalten. Bei der Verwendung kristalliner Proben mussten die Wiederholzeiten entsprechend angepasst werden. Alle in dieser Arbeit gezeigten  $^1\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren wurden rotorsynchronisiert aufgenommen, um störende Rotationsseitenbanden zu vermeiden. Hierzu wurde die spektrale Weite ( $\nu_{SW}$ ) entsprechend der Rotationsfrequenz ( $\nu_R$ ) gewählt, was eine Anpassung der *dwell*-Zeit bedingt. Zwischen *dwell*-Zeit und Rotationsfrequenz gilt die Beziehung  $\tau_{dw} = \frac{1}{2\nu_R} = \frac{\tau_R}{2}$ , wobei der Faktor 2 aus einer BRUKER-spezifische Definition der *dwell*-Zeit resultiert. Für Rotationsfrequenzen von  $\nu_R = 28571$  Hz beträgt die *dwell*-Zeit 17,5  $\mu\text{s}$ . Da der Frequenzbereich ( $\sim 41$  ppm) im Vergleich zur Breite eines Protonenspektrums ( $\sim 20$  ppm) relativ schmal ist, muss die Einstrahlfrequenz so gewählt werden, dass sie in etwa in der Mitte des Frequenzbereichs des aufgenommenen Spektrums liegt. Die Totzeit (vgl. Anhang B.2.4), die Zeit zwischen rf-Puls und Öffnen des Receivers, betrug in allen Experimenten  $t_{de} = 7,8$   $\mu\text{s}$ . Für eine Aufnahme wurde ein x,y,-x,-y-Phasenzzyklus verwendet, so dass die Anzahl  $N$  der Scans ein ganzzahliges Vielfaches von „vier“ sein musste ( $N = 4n$ ). Die experimentellen Rahmenbedingungen zur Aufnahme von  $^2\text{H}$ - und  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.



### B.2.3 Aufnahme von $^{13}\text{C}$ -Spektren

Bei der Aufnahme von  $^{13}\text{C}$ -Spektren wurde, wie bereits in Kapitel 6.5.2 beschrieben, die Methode der Kreuzpolarisation verwendet (vgl. hierzu Kapitel 4.3.2). Nach einem  $90^\circ$ -Puls auf dem  $^1\text{H}$ -Kanal mit einer Pulslänge von  $2,5 \mu\text{s}$  wurden die rf-Felder zeitgleich auf beiden Kanälen über eine Dauer von 1 ms eingestrahlt. Hierbei war die Pulsleistung auf dem  $^{13}\text{C}$ -Kanal nicht konstant, sondern wurde in einer Rampe von 80% auf 100% während der Einstrahldauer gesteigert. Diese Technik erleichtert das Erzeugen der HARTMANN-HAHN-Bedingung in Experimenten, in denen schwache dipolare Kopplungen vorliegen oder eine starke Reduktion des dipolaren Kopplungsnetzwerks durch den Einfluss von schnellem MAS entsteht. Für die MAS-Frequenz wurde für die Aufnahme von  $^{13}\text{C}$ -Spektren ein Wert von  $\nu_R = 20 \text{ kHz}$  gewählt. Unter dieser Frequenz ist die MAS-Entkopplung noch nicht zu stark, so dass ein Polarisationstransfer zwischen den  $^1\text{H}$ - und den  $^{13}\text{C}$ -Kernspins über dipolare Kopplungen unter akzeptabler Auflösung ermöglicht werden kann. Während der Aufnahme des  $^{13}\text{C}$ -Signals wurde zur weiteren Steigerung der Auflösung durch Reduktion der heteronuklearen dipolaren Kopplungen auf dem Protonenkanal entkoppelt, wobei die TPPM-Methode (engl. *two pulse phase modulated*) angewendet wurde [Bennett 95]. Für die Aufnahme von  $^2\text{H}$ -NMR-Spektren mit der Kreuzpolarisationstechnik (vgl. Kapitel 4.3.2) kann auf eine Entkopplung verzichtet werden, da die  $^2\text{H}$ -Linienbreite durch dynamische Effekte und/oder Relaxationseffekte wesentlich größer ist als die  $^{13}\text{C}$ -Linienbreite. Die Kontaktzeit muss an die starke  $T_2$ -Relaxation der Deuteronen angepasst werden.

### B.2.4 Aufnahme von $^2\text{H}$ -MAS NMR-Spektren

Zur Aufnahme rotorsynchronisierter  $^2\text{H}$ -MAS-NMR-Spektren, deren theoretischer Hintergrund in Kapitel 3.2 beschrieben wurde, wird die *dwell*-Zeit  $\tau_{dw}$ , die Zeit zwischen zwei aufgenommenen Punkten des Zeitsignals, so gewählt, dass sie dem Kehrwert einer Rotorperiode entspricht. Die spektrale Weite des Spektrums entspricht folglich der Rotationsfrequenz. Werden nicht-rotorsynchronisierte Spektren erzeugt, wird  $\tau_{dw}$  verkleinert, was die spektrale Weite vergrößert und die Aufnahme der Rotationsseitenbanden gestattet. Um die Auflösung beizubehalten, muss die Anzahl der aufgenommenen Punkte erhöht werden. Der minimal mögliche Wert für  $\tau_{dw}$  liegt bei  $0,5 \mu\text{s}$ , was einer spektrale Weite von 1 MHz entspricht. Die Einstrahlfrequenz des rf-Feldes wurde so gewählt, dass im Falle rotorsynchronisierter Spektren resonant auf dem interessierenden Signal angeregt wurde, während im Falle nicht-rotorsynchroner Spektren die Zentralbande des erhaltenen Seitenbandenmusters gewählt wurde. In Spektren mit mehreren Resonanzlinien wurde wie in der  $^1\text{H}$ -Spektroskopie eine Ein-

strahlfrequenz gewählt, die in etwa der Hälfte der spektralen Weite des Spektrums entsprach. Zusätzlich kompensierte ein x,y,-x,-y-Phasenzyklus Pulsimperfectionen und Frequenz-Offsets.

64 Scans pro Experiment garantierten sowohl für rotorsynchronisierte als auch für nicht-rotorsynchronisierte Spektren ein gutes Signal/Rausch Verhältnis. Die Wiederholzeiten wurden probenspezifisch angepasst und lagen für HMT bei 900 s, für L-Histidin-Hydrochlorid-d<sub>4</sub> bei 10 s und für DMS bei 2 s. Die im Vergleich zum kristallinen HMT niedrigen  $T_1$ -Relaxationszeiten der beiden letztgenannten Verbindungen sind in der in diesen Molekülen möglichen Rotation einzelner Molekülgruppen (-CD<sub>3</sub> in DMS, -ND<sub>3</sub> und D<sub>2</sub>O in L-Histidin-Hydrochlorid-d<sub>4</sub>) begründet.

Nach Einstrahlen des  $\underline{B}_1(t)$ -Feldes kann nicht direkt mit der Aufnahme des FIDs begonnen werden, da die Spule eine gewisse Zeit, Totzeit  $\tau_{de}$  genannt, benötigt, bevor der Puls abgeklungen ist und das im Vergleich zum Puls um Größenordnungen kleinere rf-Signal der Kernspins einen messbaren Strom in die Spule induzieren kann. In diesem Zusammenhang spricht man von einem „Klingeln“ der Spule nach dem rf-Puls. Typische (probenkopfspezifische) Totzeiten liegen im Bereich weniger  $\mu$ s. Die Totzeiten müssen bei Aufnahmen von <sup>2</sup>H-Signalen berücksichtigt werden. Unter MAS kommt es zur Bildung von Rotorechos (Kapitel 3.2), die zeitlich im Abstand von einer  $\tau_R$  wiederkehren. Die zeitliche Entwicklung der Magenentisierung kann aufgrund der Totzeit der Spule erst ab dem ersten Rotorecho aufgenommen werden. Eine frühere Aufnahme des Zeitsignals zwischen  $t = 0$  und  $t = \tau_R$  liefert ein Zeitsignal, das nur durch nachträgliches manuelles Verschieben der Punkte ein im Frequenzraum darstellbares Spektrum liefert. In den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Experimenten zur Aufnahme rotorsynchronisierter und auch nicht-rotorsynchronisierter <sup>2</sup>H-MAS-NMR-Spektren, wurde die Länge der Totzeit zu  $\tau_{de} = \tau_R - \frac{\tau_{Puls}}{2}$  gewählt, so dass eine nachträgliche Veränderung der Zeitsignale nicht mehr nötig war. Durch die Berücksichtigung des rf-Pulses ( $\tau_{Puls} = 2,5 \mu$ s) konnten die Ergebnisse weiter verfeinert werden. Typische Parameter eines rotorsynchronisierten <sup>2</sup>H-MAS NMR-Experiments waren eine Rotationsfrequenz von  $\nu_R = 10$  kHz (20 kHz, 30 kHz), eine daraus resultierende (BRUKER-spezifische) *dwell*-Zeit von  $\tau_{dw} = 50 \mu$ s (25  $\mu$ s, 16,7  $\mu$ s) und eine Totzeit von  $\tau_{de} = 98,75 \mu$ s (48,75  $\mu$ s, 32,05  $\mu$ s).

Wie in Kapitel 3.5.1 erwähnt, ist eine präzise Einstellung des magischen Winkels für die exakte Bestimmung von Linienbreiten  $R$  aus **rs**-aufgenommenen Spektren und Ratenkonstanten  $k$  aus **nrs**-aufgenommenen Spektren von großer Wichtigkeit. Die Einstellung des magischen Winkels muss vor jedem einzelnen Experiment für jede Temperatur überprüft werden, da der magische Winkel - insbesondere beim Übergang von Raumtemperatur zu tiefen Temperaturen - sensibel auf Temperaturänderungen des Probenkopfes reagiert. Als Prüfsubstanzen wurden im Temperatur-

bereich von 220 K - 300 K DMS-d<sub>6</sub> und im Bereich von 300 K - 410 K LHHH-d<sub>4</sub>, Substanzen mit relativ niedrigen  $T_1$ -Relaxationszeiten, verwendet. Die Prüfsubstanzen werden mit 10 kHz rotiert und über 10 Minuten temperiert (Anhang B.3). Anschließend werden in Abständen von 5s **rs**-Einpulsspektren aufgenommen, während durch gleichzeitige mechanische Veränderung des magischen Winkels mittels einer am Probenkopf angebrachten Stellschraube versucht wird, eine möglichst geringe Linienbreite der Resonanzlinie(n) des Spektrums zu erreichen. Ist die Linienbreite minimiert, ist der magische Winkel optimal justiert. Danach wird die Prüfsubstanz gegen die zu vermessende Probe unter Verwendung der Probentransfereinheit ausgetauscht, da zum Erhalt der Einstellung des magischen Winkels auf ein Ausbauen des Probenkopfes verzichtet werden muss.

### B.2.5 Zweidimensionale NMR Experimente

In diesem Abschnitt wird kurz das allgemeine Prinzip zweidimensionaler NMR-Experimente erläutert, deren allgemeiner Aufbau für das Verständnis der in dieser Arbeit verwendeten homo- und heteronuklearen **Wiedereinkopplungstechniken** zur Korrelation chemischer Verschiebungsinformation und dipolarer Kopplungen grundlegend ist. In den folgenden Unterabschnitten werden die wesentlichen experimentellen Parameter, die zur Erzeugung der in dieser Arbeit aufgenommenen zweidimensionalen Spektren benötigt wurden, vorgestellt.

Ein zweidimensionaler NMR-Datensatz wird durch Einführen einer zweiten Zeitvariablen  $\tau_1$  in der Pulssequenz vor der Detektionsperiode ( $\tau_2$ ) erhalten. Durch sukzessives inkrementelles Vergrößern von  $\tau_1$  wird eine Reihe von FIDs erzeugt. Nach einer FOURIER-Transformation in beiden spektralen Dimensionen wird das zweidimensionale NMR-Spektrum erhalten. Ein zweidimensionales Experiment setzt sich aus vier Teilen zusammen. Im zweiten Teil des Experiments („Entwicklung“) entwickelt sich der im ersten Teil („Präparation“) erzeugte Nichtgleichgewichtszustand unter dem Einfluss der vorherrschenden Wechselwirkungen. Im dritten Teil wird das Signal in beobachtbare transversale Magnetisierung umgewandelt („Mixing“). Anschließend wird im vierten Teil des Experiments das Signal detektiert („Detektion“). Das Signal, das in  $\tau_2$  erhalten wird, wird mit der Amplitude und/oder der Phase des Signals aus  $\tau_1$  moduliert. Der Aufbau eines zweidimensionalen Experiments entspricht demnach dem in Abbildung A.1 dargestellten Aufbau eines Mehrquantenexperiments. Falls phasensensitive Zustände in  $\tau_1$  erzeugt werden, muss ein geeigneter Phasenzklus angewendet werden, der alle Pulse, die auf die transversale Magnetisierung Einfluss haben, berücksichtigen muss.

Eine übliche Methode zur phasensensitiven Aufnahme, die auch im Rahmen dieser Arbeit Anwendung fand, ist die TPPI-Technik (engl. *time proportional phase incre-*

ment) [Marion 83], in der die Phase der Anregungspulse für jedes  $\tau_1$ -Inkrement  $\Delta\tau_1$  in Schritten von  $90^\circ$  verschoben wird. Da Real- und Imaginärteil der sich im rotierenden Koordinatensystem entwickelnden transversalen Magnetisierung sequentiell aufgenommen werden, ergibt sich aus der TPPI-Technik ein effektives  $\tau_1$ -Inkrement von  $2\Delta\tau_1$ , wodurch in der ersten spektralen Dimension lediglich die halbe spektrale Weite erhalten werden kann. Um Real- und Imaginärteil gleichzeitig aufzunehmen, kann die Phase der Anregungspulse nur mit jedem zweiten  $\tau_1$ -Inkrement verschoben werden. Diese Methode wird als States-TPPI-Technik bezeichnet [Marion 89]. Das Phaseninkrement hängt vor allem vom Zustand des Systems ab, der sich während  $\tau_1$  entwickelt. Wird dort eine SQC erzeugt, muss die Phase um  $90^\circ$  verschoben werden, für DQCs hingegen um  $45^\circ$ . Unter MAS bietet sich eine Vergrößerung des  $\tau_1$ -Inkrementes in Abständen von  $\tau_R$  an, wodurch auch in der ersten spektralen Dimension ein rotorsynchronisiertes Spektrum erhalten werden kann.

Bei der zeitlichen Synchronisation von Rotationsfrequenz und rf-Pulsen, die die Grundlage der meisten *Lab-Frame*-Wiedereinkopplungsexperimenten darstellt, werden insbesondere unter schnellem MAS hohe Anforderungen an die Abstimmung zwischen Probenrotation und Spektrometer gestellt. Bei der Programmierung der Pulssequenz wird auf eine Kompensation von Effekten geachtet, die durch die im Verhältnis zu den relativ kurzen Rotorperioden langen rf-Pulse zustande kommen. Für eine Rotationsfrequenz von 30 kHz und zwei  $\pi$ -Pulse während einer halben Rotorperiode sind bspw. 30% der Zeit, in der sich das Spinsystem unter MAS entwickeln soll, von der Einstrahlung der rf-Felder beeinflusst. Da die Pulse nicht unendlich kurz gewählt werden können und eine endliche Länge besitzen ( $\tau_{min} \approx 2 \mu s$ ), wirken sie nach Einstrahlung zu Beginn einer Rotorperiode auf das Spinsystem, wodurch keine zeitliche Mittelung der gewünschten Wechselwirkung und keine Refokussierung des Signals unter MAS erreicht werden kann. Dies führt zu unkorrigierbaren Phasenfehlern. Um diese Effekte zu minimieren, werden die Pulse so eingestrahlt, dass der Beginn einer halben (oder ganzen) Rotorperiode mit der Hälfte der Einstrahldauer des Pulses zusammenfällt. Beträgt der Zeitabstand zwischen zwei Pulsen  $\tau = \frac{\tau_R}{2}$ , wird dieser Zeitabstand in der Pulssequenz um die Hälfte der Pulslängen korrigiert, die die Rotorperiode flankieren. Sind diese (wie z. B. im Anregungsblock eines HSQC-Experiments) zwei  $\pi$ -Pulse, verkürzt sich  $\tau$  zu  $\tau = \frac{\tau_R}{2} - 2 \cdot \left(\frac{\tau_p}{2}\right)$ .

Die in dieser Arbeit vorgestellten zweidimensionalen Wiedereinkopplungsexperimente wurden mit folgenden experimentellen Parametern erzeugt:

### BaBa

- Rotationsfrequenz:  $\nu_R = 28751$  Hz
- Länge einer Rotorperiode:  $\tau_R = 35 \mu\text{s}$
- dwell-Zeit:  $t_{dw} = 17,5 \mu\text{s}$ , rotorsynchronisierte Aufnahme in beiden Dimensionen
- DQ-Anregung ( $1\tau_R$ ):  $x-\bar{x}y-\bar{y}$
- DQ-Anregung ( $2\dots 8\tau_R$ ):  $x-xy-\bar{y}x-x\bar{y}-y$
- Kohärenzpfad:  $0 \rightarrow \pm 2 \rightarrow 0 \rightarrow -1$
- Phasenzzyklus: zwei geschachtelte, jeweils vierstufige Zyklen (erste Selektion:  $0 \rightarrow \pm 2$ , zweite Selektion  $0 \rightarrow -1$ , 16...64 Scans)
- $t_1$ -Inkrement:  $1\tau_R$
- Anzahl Experimente in  $\tau_1$ : 36...60
- Phasensensitive Aufnahme in  $\tau_1$ : STATES-TPPI [Keeler 85]
- Wiederholzeit: 2...5 s
- Experimentierdauer: 1...4 Stunden

### $^1\text{H}^2\text{H-CPMAS}$

- Rotationsfrequenz:  $\nu_R = 20000$  Hz
- Länge einer Rotorperiode:  $\tau_R = 50 \mu\text{s}$
- dwell-Zeit:  $t_{dw} = 25 \mu\text{s}$ , rotorsynchronisierte Aufnahme in beiden Dimensionen
- Phasenzzyklus: ein geschachtelter, vierstufiger Zyklus, 8...64 Scans
- $t_1$ -Inkrement:  $1\tau_R$
- Anzahl Experimente in  $\tau_1$ : 64
- Phasensensitive Aufnahme in  $\tau_1$ : STATES-TPPI
- Wiederholzeit: 0,5 s
- Experimentierdauer: 2...8 Stunden

### $^1\text{H}^2\text{H}$ -HSQC

- Rotationsfrequenz:  $\nu_R = 29762$  Hz
- Länge einer Rotorperiode:  $\tau_R = 33,6$   $\mu\text{s}$
- dwell-Zeit:  $t_{dw} = 16,8$   $\mu\text{s}$ , rotorsynchronisierte Aufnahme in beiden Dimensionen
- Phasenzklus: vier geschachtelte, jeweils vierstufige Zyklen, 128...512 Scans
- $t_1$ -Inkrement:  $1\tau_R$
- Anzahl Experimente in  $\tau_1$ : 48...64
- Phasensensitive Aufnahme in  $\tau_1$ : STATES-TPPI
- Wiederholzeit: 0,5...2 s
- Experimentierdauer: 16...36 Stunden

## B.3 Proben Temperaturen in NMR-Experimenten

Wie mithilfe von Proben, deren chemische Verschiebung von der Temperatur abhängt, gezeigt werden kann [Langer 99], steigt die Temperatur der Probe durch Reibung zwischen Luft und Rotorwand, so dass sich für Rotationsfrequenzen von  $\nu_R = 10, 20$  bzw.  $30$  kHz Temperaturerhöhungen von  $\Delta T = \sim 5 \pm 2, \sim 20 \pm 2$  K bzw.  $\sim 30 \pm 2$  K ergeben. Diese Temperaturabhängigkeit wurde in allen Spektren berücksichtigt, was für die qualitative Auswertung temperaturabhängiger Experimente ausreichend ist. Falls beispielsweise eine Temperatur von  $300$  K und eine Rotationsfrequenz von  $\nu_R = 30$  kHz angegeben sind, wurde der Bearing-Gasstrom auf  $270$  K gekühlt. Für eine Proben temperatur von  $380$  K wurde der Bearing-Gasstrom auf  $350$  K aufgeheizt. Falls oberhalb von Raumtemperatur gearbeitet werden sollte, wurde die Temperaturkontrolleinheit BVT-3000 der Firma BRUKER verwendet. Durch einen Temperaturfühler im Probenkopf wird die Temperatur des Bearing-Gasstroms kontrolliert. Zum Kühlen des Bearing-Gasstroms wurde eine Kühleinheit F83-HL der Firma JULABO verwendet, die mithilfe eines Silikonölbades ein Abkühlen des Bearing-Gasstroms auf bis zu  $200$  K ermöglicht. Der Bearing-Gasstrom wurde von der BVT-3000 über die Kühleinheit und einen vakuumisolierten Flex-Schlauch in den Probenkopf geleitet, wodurch selbst bei tiefsten Temperaturen des Silikonöls im Kältebad der Kühleinheit über die Software der BVT-3000 durch Gegenheizen eine präzise Temperaturkontrolle in Verbindung mit stabiler Probenrotation möglich war. Wichtig war hierbei ein gut isolierter Glas-Dewar im Probenkopf und eine dicht

schließende Verbindung zwischen Flex-Schlauch und Glasolive des Dewars. Anstelle von Luft wurde in Kühlexperimenten zumeist trockener Stickstoff verwendet, um die Bildung von Eiskristallen innerhalb der Kühleinheit und des Probenkopfes zu vermeiden.

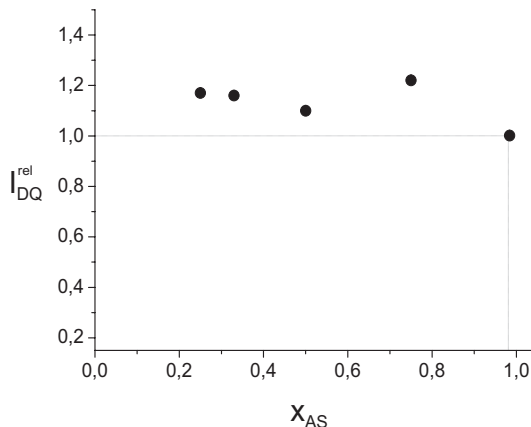
Für genauere Auswertungen temperaturabhängiger Experimente (z.B. ARRHENIUS-Auftragungen in Kapitel 3 zur Bestimmung von Bindungsenergien wasserstoffverbückter Komplexe) genügte die bloße Anpassung der Temperatur des Bearing-Gasstroms durch Addition eines Referenzwertes (s.o.) nicht mehr, da über die untersuchten Temperaturbereiche Abweichungen von diesem Referenzwert beobachtet wurden. Diese ließen sich durch temperaturabhängige Viskositätsänderungen des Gasstroms und die daraus resultierende veränderliche Reibung zwischen Gasstrom und Rotorwand erklären. Daher wurde mithilfe von Vanadocen, einer Verbindung mit Protonen, deren paramagnetische chemische Verschiebung mit der Temperatur über einen linearen Zusammenhang verknüpft ist [Köhler 97], für die in den **rs**- und **nrs**-<sup>2</sup>H-MAS NMR-Spektren häufig verwendete Rotationsfrequenz  $\nu_R = 10$  kHz (Kapitel 3.5 ff.) eine Überprüfung der  $\nu_R$ -Abhängigkeit der Temperatur vorgenommen. Wie gezeigt werden konnte, entsprach die Temperatur des Bearing-Gasstroms für  $\nu_R = 10$  kHz und dem verwendeten Rotor-Stator-Paar dabei der tatsächlichen Proben temperatur im Bereich von  $\Delta T \pm 1$  K.

## B.4 Integration zweidimensionaler Spektren

Die Grundlage für die Vergleichbarkeit der DQ-Signale waren gleiche experimentelle Bedingungen bei der Aufnahme der Spektren wie gleiche Verstärkerleistung, gleiche Anzahl von Scans, gleiche (geeignete) Wiederholzeit, gleiche Probenmenge und vergleichbare Proben temperatur (weit unterhalb der Glastemperatur). Außerdem wurde vor dem Vergleich von BaBa-Spektren auf gleiche Prozessierung der Spektren geachtet (gleiche Phasenkorrekturen nullter und erster Ordnung in beiden Dimensionen, identische Basislinien in beiden Dimensionen). Wie in Kapitel 5.5.3 erwähnt, ist die DQ-Intensität von Protonenanzahl, Mobilität der Molekülgruppen und damit zusammenhängender Stärke des Kopplungsnetzwerks abhängig und kann durch das Arbeiten bei niedrigen Temperaturen und die Kontrolle des Rotorgewichts nur bedingt gesteuert werden. Wie gezeigt werden soll, kann ein Vergleich der integralen Gesamtintensitäten der BaBa-Spektren die hier durchgeführte Analyse rechtfertigen.

Zur Integration von DQ-Signalen in zweidimensionalen Spektren, die die Grundlage für die Quantifizierung unterschiedlicher Wasserstoffbrückenbindungen in amorphen festen Lösungen (Kapitel 5.5.3), wurde die Software TOPSPIN der Firma BRUKER verwendet. Bei der Bestimmung von Integralen der Doppelquantensignale aus

BaBa-Spektren wurde wie folgt vorgegangen: Zuerst wurden aus allen zu vergleichenden Spektren horizontale Schnitte durch das Intensitätsmaximum des COOH-Dimersignals entlang der Einquantendimension des BaBa-Spektrums extrahiert. Für diese Schnitte wurde mithilfe der TOPSPIN-Software für den Bereich von 0 - 20 ppm das Spektrum mit dem schlechtesten Signal/Rausch-Verhältnis bezüglich des COOH-Dimersignals ermittelt. Anschließend wurde an diesem Spektrum ein automatisches *Peak Picking* durchgeführt, in welchem die minimale Intensitätsgrenze so eingestellt wurde, dass das COOH-Dimersignal gerade noch erfasst werden konnte. Mit dieser minimalen Intensitätsgrenze wurden nun automatische *Peak Pickings* in den übrigen Spektren durchgeführt. Da das COOH-Dimersignal im Vergleich zu den übrigen DQ-Signalen in allen Spektren das intensitätsschwächste ist, ist dieses Vorgehen unter Voraussetzung identischer Basislinien sinnvoll. Bei der automatischen *Integration* der mithilfe des *Peak Pickings* identifizierten Signale, wurde analog vorgegangen. Nachdem im Spektrum mit der kleinsten COOH-Dimersignalintensität die integrale Gesamtintensität  $I_{ges,Sig}$  und die Intensität des COOH-Dimersignals  $I_{Dimer,Sig}$  bestimmt wurden, wählte man eine minimale Intensitätsgrenze so, dass das COOH-Dimersignal gerade integriert werden konnte. Mit diesem Grenzwert wurden anschließend die übrigen Spektren automatisch integriert. Für eine solche Analyse ist wichtig, dass das COOH-Dimersignal stets deutlich von den übrigen Signalen separiert ist.



**Abbildung B.4:** Relative Doppelquantengesamtintensitäten  $I_{DQ}^{ges}$  aus BaBa-Spektren des Copolymers HEMA/AS in Abhängigkeit von der Copolymerzusammensetzung  $x_{AS}$ . Die Unterschiede zwischen den einzelnen Werten sind gering, was einen Vergleich von DQ-Signalen der einzelnen Spektren rechtfertigt.

In Abbildung B.4 sind die relativen DQ-Gesamtintensitäten ( $I_{DQ}^{ges}$ , Gleichung 5.10) aus BaBa-Spektren von Modellpolymeren mit unterschiedlichem Comonomerverhältnis (HEMA:AS) aufgetragen. Die Probenmengen wurden für alle Experimente gravimetrisch bestimmt und war näherungsweise konstant, die Proben temperatur



wurde ebenfalls in allen Experimenten gleich eingestellt. Die Spektren finden sich in Abbildung 5.24. Wie zu erkennen ist, sind die DQ-Gesamtintensitäten weitgehend unabhängig von der Copolymerzusammensetzung und weichen nur um 10 - 15% voneinander ab. Auf diese Weise kann gezeigt werden, dass die Stärke des dipolaren Kopplungsnetzwerks aufgrund ähnlicher Protonenkonzentration und ähnlicher Molekuldynamik in den chemisch unterschiedlichen Systemen annähernd gleich ist, was einen Vergleich von DQ-Signalintensitäten rechtfertigt. Durch eine Korrektur entsprechend Gleichung 5.12, können die Fehler, die durch geringfügige Unterschiede in den DQ-Gesamtintensitäten gemacht werden, ausgeglichen werden.

## B.5 Quantenchemische Rechnungen

Für die in Kapitel 5.2 beschriebene Optimierung von Molekülgeometrien und Berechnungen von Wasserstoffbrückenbindungsängen sowie  $^1\text{H}$ -chemischen Verschiebungen wasserstoffverbrückter Protonen wurde das Programm GAUSSIAN03 verwendet [Frisch 04]. In der Gaussian-Software werden die Wellenfunktionen der einzelnen Atome mithilfe von Sätzen aus GAUSS-Kurven dargestellt, wobei der Orbitalcharakter durch die unterschiedlichen Koeffizienten der einzelnen „GAUSSIANS“ ausgedrückt wird. In Referenz [Krishnan 80] sind die Anzahl sowie die Koeffizienten der GAUSS-Kurven beschrieben, die für die in dieser Arbeit verwendeten Basissätze benutzt wurden.

Zur bloßen Berechnung der Startgeometrie wurden die Verbindungen, deren Ausgangsgeometrie in xyz-Koordinatenform durch das Programm CHEMDRAW3D 10.0 erstellt wurde, zuerst mithilfe eines einfachen und wenig rechenintensiven Basissatzes (6-311G\*) ohne Berücksichtigung von p- und d-Orbitalen für die Protonen optimiert. Berechnungen mit diesem Basissatz wurden sowohl bei der Berechnung von Startgeometrien als auch bei der Bestimmung von Wasserstoffbrückenbindungsängen in Komplexen mit erzwungenen intermolekularen Abständen durchgeführt. Anschließend folgte eine verfeinerte Optimierung *aller* berechneter Strukturen, wobei ein besonderer Fokus auf die Wasserstoffbrückenbindung unter Verwendung des Basissatzes 6-311G(2df,2pd) gelegt wurde. Dieser Basissatz berücksichtigt für die Protonen neben s-Orbitalen auch p- und d-Orbitale und trägt der Tatsache Rechnung, dass in einem A-H-D-Komplex nur ca. 1% der Ladungsdichte auf die A-H-Bindung verteilt ist, während 99% der Ladungsdichte im bindenden  $\sigma$ -Orbital der H-D-Bindung konzentriert sind [Benoit 01].

Die Genauigkeit der Rechnungen beträgt für die chemischen Verschiebungen  $\Delta\delta_{CS} \pm 0,1$  ppm und für die bestimmten A-H-Abstände  $\Delta r_{ij} \pm 1$  pm, was anhand eines Vergleichs der Ergebnisse von Rechnungen mit unterschiedlichen Startgeometrien

---

gezeigt werden kann. Beim Vergleich der aus der Rechnung erhaltenen Ergebnisse mit den experimentell ermittelten chemischen Verschiebungen der wasserstoffverbrückten Protonen in den amorphen festen Lösungen muss beachtet werden, dass dynamische Effekte (Kapitel 2.2.3) und strukturelle Effekte (Kapitel 2.2.1) in der Gasphasensimulation der wasserstoffverbrückten Modellkomplexe nicht berücksichtigt werden können.



# Literaturverzeichnis

- [Abragam 61] A. Abragam. The Principles of Nuclear Magnetism. Oxford Univ. Press, Oxford (1961).
- [Alexander 65] S. Alexander, A. Tzalona. Relaxation by slow Motional Processes. Effect of Molecular Rotations in pure Quadrupole Resonance. *Phys. Rev. A*. **138**, 845 (1965).
- [Andrew 58] E. R. Andrew, A. Bradbury, R. G. Bades. Nuclear Magnetic Resonance Spectra from a Crystal Rotated at High Speed. *Nature* **182**, 1659 (1958).
- [Ashbrook 02] S. E. Ashbrook, S. Antonijevic, A. J. Berry, S. Wimperis. Motional broadening: an important Distinction between Multiple-Quantum and Satellite-Transition MAS NMR of Quadrupolar Nuclei. *Chem. Phys. Lett.* **364**, 634 (2002).
- [Ashbrook 05] S. E. Ashbrook, S. Wimperis. Rotor-synchronized Acquisition of Quadrupolar Satellite-Transition NMR Spectra: Practical Aspects and Double-Quantum Filtration. *J. Magn. Reson.* **177**, 44–55 (2005).
- [Batchelder 83] L. S. Batchelder, C. H. Niu, D. A. Torchia. Methyl Reorientation in polycrystalline Amino-Acids and Peptides - A H-2 NMR Spin-Lattice Relaxation Study. *J. Am. Chem. Soc.* **105**, 2228 (1983).
- [Baum 85] J. Baum, M. Munowitz, A. N. Garroway, A. Pines. Multiple-Quantum Dynamics in Solid-State NMR. *J. Chem. Phys.* **83**, 2015 (1985).
- [Becka 63] L. N. Becka, D. W. J. Cruickshank. Crystal Structure of Hexamethylenetetramine. 1. X-Ray Studies at 398, 100 and 34 degrees K. *Proc. Roy. Soc. A* **273**, 435 (1963).
- [Belfiore 92] L. A. Belfiore, H. Graham, E. Veda, Y. H. Wang. Solid State NMR Detection of Molecular Mixing in Bieutuectic Blends, d-Metal Complexes, and Phase-Separated Copolymers. *Polymer International* **28**, 81 (1992).
- [Bennett 95] A. E. Bennett, C. M. Rienstra, M. Auger, V. K. Lakshmi, R. G. Griffin. Heteronuclear Decoupling in Rotating Solids. *J. Chem. Phys.* **103**, 6951 (1995).
- [Benoit 01] D. M. Benoit, D. Sebastiani, M. Parrinello. Accurate Total Energies without Self-Consistency. *Phys. Rev. Lett.* **87**, 226401 (2001).

- [Blümich 90] B. Blümich, A. Hagemeyer, D. Schaefer, K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess. Solid State NMR Spectroscopy in Polymer Science. *Adv. Mat* **2**, 72 (1990).
- [Bloch 46a] F. Bloch. Nuclear Induction. *Phys. Rev.* **70**, 460–474 (1946).
- [Bloch 46b] F. Bloch, W. W. Hansen, M. Packard. The Nuclear Induction Experiment. *Phys. Rev.* **70**, 474–485 (1946).
- [Bodenhausen 80] G. Bodenhausen, D. J. Ruben. Natural Abundance Nitrogen-15 NMR by Enhanced Heteronuclear Spectroscopy. *Chem. Phys. Lett.* **69**, 185 (1980).
- [Bodenhausen 84] G. Bodenhausen, H. Kogler, R. R. Ernst. Selection of Coherence Transfer Pathways in NMR Pulse Experiments. *J. Magn. Reson.* **58**, 370 (1984).
- [Broman 01] E. Broman, C. Khoo, L. S. Taylor. A Comparison of alternative Polymer Excipients and Processing Methods for making Solid Dispersions of a poorly Water soluble Drug. *Int. J. Pharmaceutics* **222**, 139 (2001).
- [Brown 96] M. J. Brown, R. L. Vold, G. L. Hoatson. Selective Inversion Investigations of slow Molecular Motion in Solid State Deuteron NMR Spectroscopy. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **76**, 167–185 (1996).
- [Brown 00] S. P. Brown, I. Schnell, J. D. Brand, K. Müllen, H. W. Spiess. The competing Effects of  $\pi$ - $\pi$  Packing and Hydrogen Bonding in a hexabenzocoronene carboxylic acid derivative: A  $^1\text{H}$  solid-state MAS NMR investigation. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2**, 1735–1745 (2000).
- [Brown 01] S. P. Brown, H. W. Spiess. Advanced Solid-State NMR-Methods for the Elucidation of Structure and Dynamics of Molecular, Macromolecular and Supramolecular Systems. *Chem. Rev.* **101**, 4125–4155 (2001).
- [Brunner 98] E. Brunner, U. Sternberg. Solid-State NMR Investigations on the Nature of Hydrogen Bonds. *J. Prog. Nuc. Mag. Reson.* **32**, 21–57 (1998).
- [Chiou 69] W. Chiou, S. Riegelmann. Preparation and Dissolution Characteristics of several Fast-Release Solid Dispersions of Grisofulvin. *J. Pharm. Sci.* **58**, 1505 (1969).
- [Chiou 71] W. Chiou, S. Riegelmann. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *J. Pharm. Sci.* **60**, 1281–1302 (1971).
- [Chiou 77] W. L. Chiou. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems - X-Ray-Diffraction and Aqueous Solubility Studies on Grisofulvin-Polyethylene Glycol 6000 Systems. *J. Pharm. Sci.* **66**, 989 (1977).
- [Craig 90] D. Q. M. Craig. Polyethylene Glycols and Drug Release. *Drug Dev. Ind. Pharm.* **16**, 2501–2527 (1990).

- [Craig 02] D. Q. M. Craig. The Mechanisms of Drug Release from Solid Dispersions in water-soluble Polymers. *Int. J. Pharm.* **231**, 131–144 (2002).
- [Cutajar 06] M. Cutajar, S. E. Ashbrook, S. Wimperis.  $^2\text{H}$  Double-Quantum MAS NMR Spectroscopy as a Probe of Dynamics on the Microsecond Timescale in Solids. *Chem. Phys. Lett.* **423**, 276 (2006).
- [Davis 76] J. H. Davis, K. R. Jeffrey, M. Bloom, M. I. Valic, T. P. Higgs. Quadrupolar Echo  $^2\text{H}$  NMR in Ordered Hydrocarbons. *Chem. Phys. Lett.* **42**, 390 (1976).
- [deAzevedo 99] E. R. deAzevedo, W.-G. Hu, T. J. Bonagamba, K. Schmidt-Rohr. Centerband-Only Detection of Exchange: Efficient Analysis of Dynamics in Solids by NMR. *J. Am. Chem. Soc.* **121**, 8411 (1999).
- [Diez-Pena 04a] E. Diez-Pena, I. Quijada-Garrido, J. M. Barrales-Rienda, I. Schnell, H. W. Spiess. Advanced  $^1\text{H}$  Solid-State NMR Spectroscopy on Hydrogels, 2: The Formation of Hydrogen Bonds in Hydrogels Based on N-Isopropylacrylamide (NiPAAm) and Methacrylic Acid (MMA). *Macromol. Chem. Phys.* **205**, 438–447 (2004).
- [Diez-Pena 04b] E. Diez-Pena, I. Quijada-Garrido, J. M. Barrales-Rienda, I. Schnell, H. W. Spiess. Advanced  $^1\text{H}$  Solid-State NMR Spectroscopy on Hydrogels, 1: The Effect of Hydrogen Bonding in the Collapse of Poly(methacrylic acid) (PMMA) Hydrogels. *Macromol. Chem. Phys.* **205**, 430–437 (2004).
- [Duer 04] M. J. Duer. Introduction to Solid-State NMR Spectroscopy. Blackwell Publishing, Oxford (2004).
- [Dusold 00] S. Dusold, A. Seebald. Dipolar Recoupling under Magic Angle Spinning Conditions. *Ann. Rep. NMR Spectrosc.* **41**, 185 (2000).
- [Ernst 97] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun. Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions. Clarendon Press, Oxford (1997).
- [Feike 96] M. Feike, D. E. Demco, R. Graf, J. Gottwald, S. Hafner, H. W. Spiess. Broadband Multiple-Quantum NMR Spectroscopy. *J. Magn. Reson.* **122**, 214–221 (1996).
- [Fincher 68] J. H. Fincher. Particle Size of Drugs and its Relationship to Absorption and Activity. *J. Pharm. Sci.* **57**, 1825 (1968).
- [Ford 86] J. L. Ford. The current Status of Solid Dispersions. *Pharm. Acta Helv.* **61**, 69–88 (1986).
- [Forster 01] A. Forster, J. Hempenstall, T. Rade. Characterisation of Glass Solutions of Poorly Water-Soluble Drugs produced by Melt Extrusion with Hydrophilic Amorphous Polymers. *J. Pharm. Pharmacol.* **53**, 57–66 (2001).

- [Fox 63] D. Fox, M. M. Labes, A. Weissberger. *Physics and Chemistry of the Organic Solid State*. Interscience, New York (1963).
- [Friedrich 98] U. Friedrich, I. Schnell, S. P. Brown, A. Lupulescu, D. E. Demco, H. W. Spiess. Spinning-Sideband Patterns in Multiple-Quantum Magic-Angle Spinning NMR Spectroscopy. *Mol. Phys.* **95**, 1209 (1998).
- [Frisch 04] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, I. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople. Gaussian 03, Revision C.02 (2004). Gaussian, Inc., Wallingford, CT.
- [Fuess 77] H. Fuess, D. Hohlwein, S. A. Mason. Neutron-Diffraction Study of L-Histidine Hydrochloride Monohydrate. *Acta Cryst. B.* **33**, 654 (1977).
- [Geen 99] H. Geen, R. Graf, A. S. D. Heindrichs, B. S. Hickmann, I. Schnell, H. W. Spiess. Spin Counting with Fast MAS. *J. Magn. Reson.* **138**, 167–172 (1999).
- [Gerstein 85] B. C. Gerstein, C. R. Dybowski. *Transient Techniques in NMR of Solids*. Academic Press, London (1985).
- [Günther 83] H. Günther. *NMR-Spektroskopie - Eine Einführung in die Protonenresonanzspektroskopie und ihre Anwendungen in der Chemie*. Thieme, Stuttgart (1983).
- [Goldberg 65] A. H. Goldberg, M. Gibaldi, J. L. Kanig. Increasing Dissolution Rates and Gastrointestinal Absorption of Drugs via Solid Solutions and Eutectic Mixtures I - Theoretical Considerations and Discussion of Literature. *J. Pharm. Sci.* **54**, 1145 (1965).
- [Gottlieb 97] H. E. Gottlieb, V. Kotlyar, A. Nudelman. NMR Chemical Shifts of Common Laboratory Solvents as Trace Impurities. *J. Org. Chem.* **62**, 7512–7515 (1997).

- [Guillory 69] J. K. Guillory, S. C. Hwang, J. L. Lach. Interactions between Pharmaceutical Compounds by Thermal Methods. *J. Pharm. Sci.* **58**, 301 (1969).
- [Gullion 97] T. Gullion. Measurement of Heteronuclear Dipolar Interactions by Rotational-Echo, Double-Resonance Nuclear Magnetic Resonance. *Magn. Reson. Rev.* **17**, 83 (1997).
- [Hahn 50] E. L. Hahn. Spin Echoes. *Physical Review* **80**, 580–594 (1950).
- [Haken 04] H. Haken, H. C. Wolf. Atom- und Quantenphysik. Springer, Berlin (2004).
- [Harris 51] A. Harris. The Phase Rule and its Applications. Dover Publications Ltd., New York (1951).
- [Harris 83] R. K. Harris. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. Pitman, London (1983).
- [Hodgkinson 97] P. Hodgkinson, L. Emsley. The Reliability of the Determination of Tensor Parameters by Solid-State Nuclear Magnetic Resonance. *J. Chem. Phys.* **107**, 4808 (1997).
- [Hoffmann 04] A. Hoffmann, I. Schnell. Two-Dimensional Double-Quantum  $^2\text{H}$  NMR Spectroscopy in the Solid State under OMAS Conditions: Correlating  $^2\text{H}$  Chemical Shifts with Quasistatic Line Shapes. *Phys. Chem. Phys* **5**, 966–974 (2004).
- [Hologne 04] M. Hologne, J. Hirschinger. Molecular Dynamics as studies by static-powder and magic-angle spinning  $^2\text{H}$  NMR. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **26**, 1–10 (2004).
- [Hore 95] P. J. Hore. Nuclear Magnetic Resonance - Oxford Chemistry Primers (32). Oxford University Press, Oxford (1995).
- [Hume-Rotherly 54] W. Hume-Rotherly. The Structure of Metals and Alloys. Institute of Metals, London (1954).
- [Jenquin 90] M. R. Jenquin, S. M. Liebowitz, R. E. Sarabia, J. W. McGinity. Physical and Chemical Factors Influencing the Release of Drugs from Acrylic Resin Films. *J. Pharm. Sci.* **79**, 811–816 (1990).
- [Jenquin 94] M. R. Jenquin, J. W. McGinity. Characterization of Acrylic Resin Matrix Films and Mechanisms of Drug-Polymer Interaction. *Int. J. Pharmaceutics* **101**, 23–34 (1994).
- [Karavas 06] E. Karavas, G. Ktistis, A. Xenakis, E. Georgarakis. Effect of Hydrogen Bonding Interactions on the Release Mechanism of Felodipine from Nanodispersion with Poly(vinylpyrrolidone). *J. Pharm. Biopharm.* **63**, 103–114 (2006).



- [Keeler 85] J. Keeler, D. Neuhaus. Comparison and Evaluation of Methods for 2-D NMR Spectra with Absorption-Mode Lineshape. *J. Magn. Reson.* **63**, 454–472 (1985).
- [Kegley 86] S. E. Kegley, A. R. Pinhas. Problems and Solutions in Organometallic Chemistry. University Science Books, Mill Valley (1986).
- [Keller 88] A. Keller. Spin-1 behaviour of Systems of Dipolar Coupled Pairs of Spin- $\frac{1}{2}$  Nuclei. *Adv. Magn. Reson.* **12**, 184 (1988).
- [Köhler 97] F. H. Köhler, X. Xie. Vanadocene as a Temperature Standard for  $^{13}\text{C}$  and and for Solution-State  $^1\text{H}$  MAS NMR NMR Spectroscopy. *Magnetic Resonance in Chemistry* **35**, 487–492 (1997).
- [Krishnan 80] R. Krishnan, J. S. Binkley, R. Seeger, J. A. Pople. Self-Consistent Molecular-Orbital Methods .20. Basis Set for Correlated Wave-Functions. *J. Chem. Phys.* **72**, 650 (1980).
- [Kristensen 98] J. H. Kristensen, G. L. Hoatson, R. L. Vold. Investigation of Multiaxial Molecular Dynamics by H-2 MAS NMR Spectroscopy. *Solid State Nuclear Magnetic Resonance* **13**, 1 (1998).
- [Langer 99] B. Langer, L. Schnell, H. W. Spiess, A. R. Grimmer. Temperature Calibration under ultrafast MAS Conditions. *J. Magn. Reson.* **138**, 182–186 (1999).
- [Lee 95] Y. K. Lee, N. D. Kurur, M. Helmle, O. G. Johannessen, N. C. Nielsen, M. H. Levitt. Efficient Dipolar Recoupling in the NMR of Rotating Solids. A Sevenfold Symmetric Radiofrequency Pulse Sequence. *Chem. Phys. Lett.* **242**, 304–315 (1995).
- [Leuner 00] C. Leuner, J. Dressman. Improving Drug Solubility for oral Delivery using Solid Dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **50**, 47–60 (2000).
- [Levitt 84] M. H. Levitt, D. Suter, R. R. Ernst. Composite Pulse Excitation in Three-Level Systems. *J. Chem. Phys.* **80**, 3064–3068 (1984).
- [Levitt 01] M. Levitt. Spin Dynamics. Wiley, Chichester (2001).
- [Lowe 59] I. J. Lowe. Free Induction Decays of Rotating Solids. *Phys. Rev. Lett.* **2**, 285–287 (1959).
- [Macho 01] V. Macho, L. Brombacher, H. W. Spiess. The NMR-WEBLAB: an Internet Approach to NMR Lineshape Analysis. *Appl. Magn. Res.* **20**, 405–432 (2001).
- [Maricq 79] M. M. Maricq, J. S. Waugh. NMR in Rotating Solids. *J. Chem. Phys.* **70**, 3300–3316 (1979).
- [Marion 83] D. Marion, K. Wüthrich. Application of Phase Sensitive Two-dimensional Correlated Spectroscopy (COSY) for Measurements of H-1 H-1 Spin-spin Coupling-constants in Proteins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **113**, 967–974 (1983).

- [Marion 89] D. Marion, M. Ikura, R. Tschudin, A. Bax. Rapid Recording of 2D NMR-Spectra without Phase Cycling - Application to the Study of Hydrogen-Exchange in Proteins. *J. Magn. Res.* **85**, 393–399 (1989).
- [Massiot 02] D. Massiot, F. Fayon, M. Capron, I. King, S. Le Calvé, B. Alonso, J. O. Durand, B. Bujoli, Z. Gan, G. Hoatson. Modelling one- and two-dimensional Solid State NMR spectra. *Magnetic Resonance in Chemistry* **40**, 70–76 (2002).
- [Matsumoto 99] T. Matsumoto, G. Zografi. Physical Properties of Solid Molecular Dispersions of Indomethacin with Poly(vinylpyrrolidone) and Poly(vinylpyrrolidone-co-vinylacetat) in Relation to Indomethacine Crystalization. *Pharm. Res.* **16**, 1722–1728 (1999).
- [Mehring 83] M. Mehring. Principles of High Resolution NMR of Solids. Springer-Verlag, Berlin (1983).
- [Meier 86] B. H. Meier, W. L. Earl. Excitation of Multiple Quantum Transitions under Magic Angle Spinning Conditions - Adamantane. *J. Chem. Phys.* **85**, 4905 (1986).
- [Morcombe 03] C. R. Morcombe, K. Zilm. Chemical Shift Referencing in MAS Solid State NMR. *J. Magn. Reson.* **162**, 479–486 (2003).
- [Mullins 60] J. D. Mullins, T. J. Macek. Some Pharmaceutical Properties of Novobiocin. *J. Am. Pharm. Ass.* **49**, 245 (1960).
- [Pake 48] G. E. Pake. Nuclear Resonance Absorption in Hydrated Crystals: Fine Structure of the Proton Line. *J. Chem. Phys.* **16**, 327–336 (1948).
- [Pfrommer 00] B. G. Pfrommer, F. Mauri, S. G. Louie. NMR Chemical Shift of Ice and Liquid Water: The Effects of Condensation. *J. Am. RChem. Soc.* **122**, 123–129 (2000).
- [Pines 73] A. Pines, M. G. Gibby, J. S. Waugh. Proton-enhanced NMR of Dilute Spins in Solids. *J. Chem. Phys.* **59**, 569 (1973).
- [Powles 63] J. G. Powles, J. H. Strange. Zero Time Resolution Nuclear Magnetic Transients in Solids. *Proc. Phys. Soc.* **82**, 60 (1963).
- [Pschorn 80] O. Pschorn, H. W. Spiess. Deuterium Lineshape Study of Tetrahedral Jumps in Solid Hexamethylene tetramine. *J. Magn. Reson.* **39**, 217–228 (1980).
- [Purcell 46] E. M. Purcell, H. C. Torrey, R. V. Pound. Resonance Absorption by Nuclear Magnetic Moments in Solids. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 37–38 (1946).
- [Reed-Hill 54] R. E. Reed-Hill. Physical Metallurgy Principles. D. Van-Nostrand, Princetown (1954).

- [Rowe 89] R. C. Rowe. Polar/non-Polar Interactions in the Granulation of Organic Substrates with Polymer Binding Agents. *Int. J. Pharm.* **56**, 117–124 (1989).
- [Saalwächter 01a] K. Saalwächter, R. Graf, H. W. Spiess. Recoupled Polarization-Transfer Methods for Solid-State  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  Heteronuclear Correlation in the Limit of Fast MAS. *J. Magn. Reson.* **148**, 398–418 (2001).
- [Saalwächter 01b] K. Saalwächter, H. W. Spiess. Heteronuclear  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  multiple-spin correlation in solid-state NMR: Combining REDOR Recoupling and Multiple-Quantum Spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **114**, 5707–5728 (2001).
- [Saalwächter 02] K. Saalwächter, I. Schnell. REDOR-Based Heteronuclear Dipolar Correlation Experiments in Multi-Spin Systems: Rotor-Encoding, Directing, and Multiple Distance and Angle Determination. *Solid State Nucl. Magn. Reson.* **22**, 154–187 (2002).
- [Sack 99] I. Sack, A. Goldbourn, S. Vega, G. J. Buntkovsky. Deuterium REDOR: Principles and Applications for Distance Measurements. *J. Magn. Reson.* **138**, 54 (1999).
- [Sakurai 85] J. J. Sakurai. Modern Quantum Mechanics. Addison-Wesley, New York (1985).
- [Samoson 04] A. Samoson, T. Tuherm, J. Past, A. Reinhold, T. Anupold, I. Heinmaa. New Horizons for Magic-Angle Spinning NMR. *Topics in Current Chemistry* **246**, 15–31 (2004).
- [Schachter 04] D. M. Schachter, J. Xiong, G. C. Tirol. Solid State NMR perspective of Drug-Polymer Solid Solutions: A Model System based on Poly(ethylene oxide). *Int. J. Pharmaceutics* **281**, 89–101 (2004).
- [Schaefer 76] J. Schaefer, E. O. Stejskal. Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance of Polymers Spinning at the Magic Angle. *J. Am. Chem. Soc.* **98**, 1031–1032 (1976).
- [Schmidt-Rohr 94] K. Schmidt-Rohr, H. W. Spiess. Multidimensional Solid-State NMR and Polymers. Academic Press, London (1994).
- [Schmidt 86] C. Schmidt, S. Wefing, B. Blümich, H. W. Spiess. Dynamics of Molecular Reorientations: Direct Determination of Rotational Angles From Two-Dimensional NMR of Powders. *Chem. Phys. Lett.* **130**, 84 (1986).
- [Schmidt 06] J. Schmidt, A. Hoffmann, H. W. Spiess, D. Sebastiani. Bulk Chemical Shifts in Hydrogen-Bonded Systems from First-Principles Calculations and Solid-State-NMR. *J. Phys. Chem. B.* **110**, 23204 (2006).
- [Schnell 98] I. Schnell, S. P. Brown, H. Y. Low, H. Ishida, H. W. Spiess. An Investigation of Hydrogen Bonding in Benzoxazine Dimers by fast Magic-Angle Spinning and Double-Quantum H-1 NMR Spectroscopy. *J. Am. Chem. Soc.* **120**, 11784 (1998).

- [Schnell 01a] I. Schnell, H. W. Spiess. High resolution  $^1\text{H}$  NMR Spectroscopy in the Solid State: Very-Fast Sample Rotation and Multiple-Quantum Coherences. *J. Magn. Reson.* **151**, 153–227 (2001).
- [Schnell 01b] I. Schnell, A. Watts, H. W. Spiess. Double-Quantum MAS Exchange NMR Spectroscopy: Dipolar-Coupled Spin Pairs as Probes for Slow Molecular Dynamics. *J. Magn. Reson.* **149**, 90–102 (2001).
- [Schulz-Dobric 05] M. Schulz-Dobrick, I. Schnell.  $^2\text{H}$  Chemical-Shift Resolution and dipolar  $^2\text{H}$ - $^{15}\text{N}$  Correlations in Solid-State MAS NMR Spectroscopy for Structure Determination and Distance Measurements in Hydrogen-Bonded Systems. *Central European Journal of Chemistry* **3**, 245 (2005).
- [Sebastiani 03] D. Sebastiani. Ab-initio Calculation of Nuclear Magnetic Resonance Parameters in Condensed Phases. *Mod. Phys. Lett. B.* **17**, 1301–1319 (2003).
- [Sekiguchi 61] K. Sekiguchi, N. Obi. Studies on Absorption of Eutectic Mixture. 1. Comparison of Behaviour of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of ordinary Sulfathiazoles in Man. *Chem. Pharm. Bull.* **9**, 866 (1961).
- [Serajuddin 99] A. T. M. Serajuddin. Solid Dispersions of poorly Water soluble Drugs: Early Promises, subsequent Problems and recent Breakthroughs. *J. Pharm. Sci.* **88**, 1058–1066 (1999).
- [Simonelli 76] A. P. Simonelli, S. C. Mehta, W. I. Higuchi. Dissolution Rates of High-Energy Sulfathiazole-Povidone Coprecipitates. 2. Characterization of Form of Drug Controlling its Dissolution Rate via Solubility Studies. *J. Pharm. Sci.* **65**, 355 (1976).
- [Slichter 96] C. P. Slichter. Principles of Magnetic Resonance. Springer-Verlag, Berlin (1996).
- [Solum 83] M. S. Solum, K. W. Zilm, D. M. Grant. Carbon-13 Line Shape Study of Two-Site Exchange in Solid Dimethyl Sulfone. *J. Chem. Phys.* **87**, 2940–2944 (1983).
- [Sørensen 83] O. W. Sørensen, G. W. Eich, M. H. Levitt, G. Bodenhausen, R. R. Ernst. Product Operator Formalism for the Description of NMR Pulse Experiments. *Progr. NMR Spectrosc.* **16**, 163–192 (1983).
- [Spiess 78] H. W. Spiess. NMR 15: Basic Principles and Progress, Rotation of Molecules and Nuclear Spin Relaxation. Springer-Verlag, Heidelberg (1978).
- [Spiess 81] H.W. Spiess, H. Sillescu. Solid Echoes in the Slow-Motion Region. *J. Magn. Reson.* **42**, 381–389 (1981).
- [Spiess 85] H. W. Spiess. Deuteron NMR - A new Tool for studying Chain Mobility and Orientation in Polymers. *Adv. Polym. Sci.* **66**, 23 (1985).

- [Stejskal 77] E. O. Stejskal, J. Schaefer, R. A. McKay. High-Resolution, Slow-Spinning Magic-Angle Carbon-13 NMR. *J. Magn. Res.* **25**, 569 (1977).
- [Tachibana 65] T. Tachibana, A. Nakamura. A Method for Preparing an aqueous Colloidal Dispersion of Organic Materials by using Water-Soluble Polymers - Dispersion of Beta-Carotene by Polyvinylpyrrolidone. *Kolloid-Z. Polym.* **203**, 130 (1965).
- [Taylor 97] L. S. Taylor, G. Zografi. Spectroscopic Characterization of Interactions between PVP and Indomethacin in Amorphous Molecular Dispersions. *Pharm. Res.* **14**, 1691 (1997).
- [Vasanthavada 05] M. Vasanthavada, W. (Tony) Tong, Y. Joshi, M. S. Kislalioglu. Phase Behaviour of Amorphous Molecular Dispersions II: Role of Hydrogen Bonding in Solubility and Phase Separation Kinetics. *Pharmaceutical Research* **22**, 440–448 (2005).
- [Virlet 96] M. Virlet. Encyclopedia of Nuclear Magnetic Resonance, Volume 4. Wiley, Chichester (1996).
- [Zare 88] R. N. Zare. Angular Momentum. Wiley, New York (1988).
- [Zhu 06] Y. Zhu, N. H. Shan, A. W. Malick, M. H. Infeld, J. W. McGinity. Controlled Release of a Poorly Water-Soluble Drug from Hot-Melt Extrudates Containing Acrylic Polymers. *Drug Development and industrial Pharmacy* **32**, 569–583 (2006).

# Anhang C

## Zusammenfassung

Feste Lösungen homogener dispergierter Wirkstoffmoleküle in amorphen Polymermatrizen sind wichtige Materialien in vielen pharmazeutischen Anwendungen, bei denen eine kontrollierte Abgabe wasserunlöslicher Wirkstoffe in wässrige Systeme eine Rolle spielt. Die intermolekulare Bindungsstärke zwischen Polymer- und Wirkstoffmolekülgruppen bestimmt die Stabilität der festen Lösung und steuert somit die biologische Aktivität der Wirkstoffmoleküle. In festen Lösungen, die aus acrylsäurehaltigen Copolymeren (Protonendonoren) und basischen Wirkstoffmolekülen (Protonenakzeptoren) hergestellt werden, sind intermolekulare Wasserstoffbrücken zwischen den Systemkomponenten Triebkraft für die Bildung einer stabilen homogenen Dispersion und für die Entstehung struktureller Merkmale zwischen den Molekülgruppen der Systemkomponenten. Zudem ist die Bindungsstärke der Wasserstoffbrücken im Hinblick auf die kontrollierte Abgabe der Wirkstoffe von Bedeutung. Da dynamische chemische Gleichgewichte bei der Bildung der Wasserstoffbrücken eine wichtige Rolle spielen müssen neben strukturellen Parametern auch dynamische Faktoren beleuchtet werden. Ziel dieser Arbeit ist neben der Ermittlung von intermolekularen Bindungsstärken vor allem die Identifikation struktureller Verhältnisse zwischen den Systemkomponenten auf molekularer Ebene. Die Bestimmung der Abhängigkeit dieser Parameter von der Struktur der verwendeten Polymere und einer Vielzahl weiterer Einflüsse wie z.B. Feuchtigkeit, Lagerdauer oder Wirkstoffkonzentration soll ein kontrolliertes Design fester Lösungen mit definierten anwendungsspezifischen Eigenschaften ermöglichen.

Temperaturabhängige  $^1\text{H}$ -Festkörper-MAS-NMR (Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance) Experimente an festen Lösungen mit unterschiedlichen Copolymer-Zusammensetzungen weisen die Existenz dynamischer chemischer Gleichgewichte in den komplexen Wasserstoffbrücken-netzwerken nach. Veränderungen in der chemischen Verschiebung und in der Linienform der Resonanzlinien acider Protonen erlauben einen tiefen Einblick in die Architektur dieser Netzwerke und legen die Bindungsverhältnisse unter Berücksichtigung der Polymerchemie und der Mobilität der Systemkomponenten dar, wobei die Befunde mithilfe quantenchemischer

Rechnungen untermauert werden können. Die Gegenwart acider Protonen ermöglicht einen einfachen  $1\text{H}$ - $2\text{H}$ -Austausch, woraufhin mithilfe rotorsynchronisierter temperaturabhängiger  $2\text{H}$ -MAS-NMR Experimente die Wasserstoffbrückenbindungsstärke bestimmt werden kann. Mit  $1\text{H}$ - $1\text{H}$ -Korrelationsexperimenten (Doppelquantenspektroskopie) stehen Methoden für die Bestimmung homonuklearer dipolarer  $1\text{H}$ - $1\text{H}$ -Kopplungen zur Verfügung, die strukturelle Aussagen aufgrund von bevorzugten räumlichen Kontakten bestimmter Molekülgruppen ermöglichen. Weiterhin können diese Experimente verwendet werden, um Wasserstoffbrücken zwischen Polymergruppen von Polymer-Wirkstoff-Wasserstoffbrücken zu unterscheiden, wodurch eine quantitative Beschreibung des Bindungsnetzwerks und der Konkurrenzprozesse zwischen den einzelnen wasserstoffverbrückten Spezies ermöglicht wird.

Eine Kristallisation der Wirkstoffmoleküle ist in vielen Anwendungen unerwünscht, da sie die biologische Verfügbarkeit des Wirkstoffs reduzieren. Mit  $1\text{H}$ -Festkörper-MAS-NMR Experimenten können kristalline von amorph dispergierten Wirkstoffmolekülen unterschieden werden, wodurch eine Quantifizierung der Destabilisierungsprozesse ermöglicht wird, die durch Exposition der festen Lösungen mit Wasserdampf ausgelöst werden können. Die Zeit- und Konzentrationsabhängigkeit der Wasseraufnahme kann mit NMR-Experimenten verfolgt werden, wobei unterschiedlich mobile Wasserspezies an unterschiedlichen Bindungsstellen identifiziert werden können, was zum molekularen Verständnis der Destabilisierungsprozesse beiträgt. Zusätzlich wird die Mobilität der Wirkstoffmoleküle bestimmt, die sich - wie auch die Wirkstoffkonzentration - als wichtige Größe in der Beschreibung der Destabilisierung erweist. Aufbauend auf den Beobachtungen wird ein Zusammenhang zwischen der Copolymerzusammensetzung und einer kritischen Wirkstoffkonzentration hergestellt, der für die Anwendungen amorpher fester Lösungen in biologischen Systemen von großer Bedeutung ist.

# Anhang D

## Abstract

Solid solutions of active molecules dispersed homogeneously in amorphous polymer matrices are important materials in a lot of pharmaceutical applications where the controlled delivery of the water-insoluble active within an aqueous system is in the focus of interest. The intermolecular binding strength between molecular moieties of polymer and active determines the stability of the solid solution and directs the biological activity of the active molecule. In solid solutions comprised of acrylic acid containing copolymers (proton donors) and basic active compounds (proton acceptors), intermolecular hydrogen bonds between the system's components are the major interactions that guarantee the formation of a stable homogeneous dispersion and create typical structural features. Additionally, the binding strength of the hydrogen bonds is important as far as the delivery of the active molecules is concerned. Since dynamic chemical equilibria play an important role in hydrogen bond formation, dynamical features need to be considered in addition to the structural analysis. This study aims not only for the determination of the interaction strengths but particularly for the identification of structural relationship between the systems' components on a molecular level. The determination of this parameters' dependence on the structure of the polymers investigated and a multitude of further influences such as humidity, duration of storage or active concentration is meant to enable a controlled design of solid solutions with defined properties in their field of application.

Temperature dependent  $^1\text{H}$ -solid-state-MAS-NMR (Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance) experiments on solid solutions with different copolymer composition prove the existence of dynamic chemical equilibria within the complex hydrogen bond networks. Alternation of chemical shifts and line shape variation of the acidic proton resonance grant deep insight to the binding network's architecture and allow for detailed description of binding relationship including considerations on polymer composition and the mobility of certain compounds. The experimental results can be supported successfully by means of quantum chemical calculations. The presence of acidic protons enables simple  $^1\text{H}$ - $^2\text{H}$ -exchange, which



makes the application of  $2\text{H}$ -MAS-NMR experiments possible - simple tools for explicitly measuring the hydrogen bond strength in the selectively deuterated systems.  $1\text{H}$ - $1\text{H}$ -correlation experiments (double quantum spectroscopy) are well established techniques for measuring dipolar couplings and thus for determining preferred spatial contacts between compound specific molecular moieties. Furthermore, these experiments can be used to discriminate polymer-polymer hydrogen bonds against specific polymer-active interactions. By this differentiation, a detailed description of the binding network with its thermodynamically and kinetically competing binding species becomes possible.

Crystallization of the active molecules is undesired in many applications, since the active's biological activity is reduced once the molecules undergo the amorphous-crystalline transition. With  $1\text{H}$ -solid state MAS NMR experiments crystalline and amorphous active molecules can be separated spectroscopically. This allows for quantification of the destabilization process which can be brought about by sample exposure to water vapour. Following up time and concentration dependence of the destabilization process with NMR experiments, differently mobile water species, located at various binding sites can be identified and depict the whole destabilization process on a molecular level. In addition, the active's mobility proves to be an important property for a complete description of the process. Based on the observations a connection between the copolymer composition and a critical active concentration can be established which is crucial for the application of solid solutions in biological systems.