Universität Rostock Traditio et Innovatio

Neue Anwendungen für ionische Flüssigkeiten in der Technik und Medizintechnik

Dissertation

zur

Erlangung des akademischen Grades

doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Rostock

vorgelegt von

Florian Stein, geb am 06.04.1984 in Schwerin

aus Rostock

Rostock, den 19.11.2013

urn:nbn:de:gbv:28-diss2014-0088-7

Gutachter:

1. Gutachter:

   Prof. Dr. Udo Kragl

   Institut für Chemie, Universität Rostock

2. Gutachter:

   Prof. Dr. Katrin Sternberg

   Institut für biomedizinische Technik, Universität Rostock

Datum der Einreichung: 02.12.2013

Datum der Verteidigung: 01.04.2014

Danksagung

An dieser Stelle kommt einer der wichtigsten Teile dieser Arbeit. Es gilt meinen Dank den Leuten auszusprechen, die direkt oder indirekt an der Entstehung dieser Arbeit beteiligt waren.

Zu aller erst möchte ich gerne meinem Doktorvater Professor Kragl danken. Er gab mir innerhalb des Remedis Projektes 'Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate' die Möglichkeit mich intensiv mit medizintechnischen Anwendungen von ionischen Flüssigkeiten zu beschäftigen und hatte immer ein offenes Ohr für meine Anliegen.

Besonders möchte ich mich auch bei meinen Projektpartnern bedanken. Mit Svea Petersen und Katrin Sternberg hatte ich immer einen wichtigen Ansprechpartner für alle Probleme die sich rund um die Medizintechnik auftaten und mit Sebastian Kaule einen Studenten der im Rahmen seiner Bachelorarbeit die gefundenen ionischen Flüssigkeiten beschichtet hat. Auch möchte ich mich bei Herrn Löbler, Babette Hummel und Martina Nerger bedanken, die alle Toxizitätstest im IBMT Warnemünde durchgeführt haben.

Ganz besonders möchte ich dabei Frau Christel Freitag danken, die sich so liebevoll um unsere Probleme kümmert. Ein Dank gilt auch Jana Unger und Petra Duncker, die mich als Laborantinnen mit ihrer Routine bei einigen Experimenten tatkräftig unterstützen konnten.

Weiterhin danke ich meinen Mitstreitern aus meinem Büro Regina, Sebastian und Thomas. Ohne euch wäre die Reise auf dem Weg zur Promotion nur halb so unterhaltsam gewesen. Danke für euren kreativen und anregenden Gespräche.

Danken möchte ich auch meinen Freunden, die mich von den Sorgen und Nöten, die mit dem Promotion einhergingen, ablenkten, indem sie mich zum Strand, zum Sport oder zu einem geselligen Abend entführten.

Zu guter Letzt möchte ich noch meiner Familie danken. Meinen Eltern danke ich für die Unterstützung, die sie mir jederzeit während des Studiums und darüber hinaus zuteilwerden ließen. Dieser Dank gilt auch meiner Schwester, die mich genauso mit Verständnis und guten Ratschlägen eindeckte.

Danke!

Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, Florian Stein (Matrikel-Nr. 4291462), dass die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Neue Anwendungen für ionische Flüssigkeiten in der Technik und Medizintechnik“ von mir selbstständig verfasst wurde. Dafür wurden keine anderen als die angegeben Quellen und Hilfsmittel verwendet.

Rostock, den 19.11.2013

Florian Stein

We keep moving forward, opening new doors,

and doing new things, because we're curious

and curiosity keeps leading us down new paths.

(*Walt Disney*)

Kurzfassung

Diese Dissertation beschäftigt sich mit den neuen Anwendungen für ionische Flüssigkeiten (ILs) in Technik und Medizintechnik. Dazu wurden zunächst die Toxizität und der pH-Wert ionischer Flüssigkeiten untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen wurden ILs für eine neue Anwendung im Bereich der Medizintechnik ausgewählt, um eine neuartige Beschichtung für Ballonkatheter für eine Perkutane Coronar Interventon (PCI) zu entwickeln, Die vielversprechendste IL, Cetylpyridiniumsalicylat, löst den zu beschichtenden Wirkstoff, Paclitaxel, gut auf und ermöglicht eine gleichmäßige Beschichtung, die teilweise vergleichbaren bereits marktfähigen Ballons überlegen ist. Die IL zeigt zu dem außergewöhnliches Verhalten beim Schmelzen und die wässrige Lösung besitzt thixotrope Eigenschaften. Desweiteren wurde mit Hilfe von ILs die Verbesserung eines Verfahrens zur Wärmebehandlung von Metallen untersucht.

Abstract

This thesis deals with new applications for ionic liquids in engineering and medical engineering. First toxicity and pH-value were investigated. Based on this results ionic liquids were chosen for a new application in medical engineering. Cetylpyridiniumsalicylate was selected for a coating of balloons for percutane coronar intervention (PCI). Paclitaxel, the used drug, is dissolved excellently in the IL. The coating is smooth and is competitive towards already commercial available balloons. The ionic liquid also has exceptional behavior regarding melting. A solution of water and ionic liquid shows thixotropic characteristics. Moreover a process for heat treatment was investigated and improved by using ionic liquids.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1

2 Theoretische Grundlagen 3

2.1 Ionische Flüssigkeiten 3

2.1.1 Definition des Begriffs "Ionische Flüssigkeit" 4

2.1.2 Aufbau und Eigenschaften ionischer Flüssigkeiten 4

2.1.3 Kurzer historischer Abriss über ILs 6

2.1.4 Nomenklatur ionischer Flüssigkeiten 7

2.2 Anwendung von ILs in großtechnischen Prozessen 8

2.2.1 BASIL™-Prozess 9

2.2.2 Synthese von 2,5-Dihydrofuran 10

2.2.3 DIFASOL Prozess 11

2.3 Umweltaspekte von ionischen Flüssigkeiten 12

2.3.1 Toxizität von ionischen Flüssigkeiten 12

2.3.2 Ökologische Bilanz von ionischen Flüssigkeiten: Life Cycle Assessment 16

2.4 Implantate für koronare Herzerkrankungen 18

2.4.1 Aufbau des Herz und Kreislaufsystems 19

2.4.2 Krankheiten am Herz-Kreislaufsystem 20

2.4.2.1 allgemeine Erkrankungen 20

2.4.2.2 Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen 20

2.4.2.3 Stenose 21

2.4.3 Behandlung von koronaren Herzerkrankungen 22

2.4.3.1 Prävention 22

2.4.3.2 Medikation 23

2.4.3.3 Operative Methoden 23

2.4.4 Stents und Ballone für die PCTA 24

2.5 thermische Wärmebehandlung metallischer Werkstoffe 26

2.5.1 Metallaufbau 26
2.5.2 Wärmebehandlung von Metallen 27
3 Methoden 31
3.1 Toxizitätstest unterschiedlicher Zelllinien 31
3.2 Synthese ionischer Flüssigkeiten 32
3.2.1 Synthese von Aminosäure basierten ionische Flüssigkeiten 32
3.2.2 Synthese von Cetylpyridiniumsalicylat 33
3.2.3 Synthese von CPS mit Ionenaustauscher 33
3.2.4 Umkristallisation von CPS aus zwei Lösungsmitteln 33
3.3 Analytik von ionischen Flüssigkeiten 34
3.3.1 pH-Wert 34
3.3.2 Wassergehalt 34
3.3.3 Messung des hygroskopischen Verhalten von CPS 35
3.3.4 Bestimmung der Chloridkonzentration 36
3.3.5 Schmelzverhalten ionischer Flüssigkeiten 36
3.3.5.1 Differential Scanning Calorimetry 36
3.3.5.2 Schmelzpunkt mittels Polarisationsmikroskop 36
3.3.6 Viskositätsmessung 37
4 Ergebnisse 39
4.1 Auswirkungen von ionischen Flüssigkeiten auf umweltrelevante Parameter 39
4.1.1 pH-Wert ionischer Flüssigkeiten 41
4.1.2 Toxizität ionischer Flüssigkeiten 46
4.2 Beschichtung von medizinischen Implantaten mit Cetylpyridiniumsalicylat 58
4.2.1 Anforderung einer ionischen Flüssigkeit für eine Beschichtung von biomedizinischen Implantaten 58
4.2.2 Voruntersuchungen zur Auswahl einer ionischen Flüssigkeit 60
4.2.2.1 Vorauswahl geeigneter ionischer Flüssigkeiten anhand des Schmelzpunktes und der Toxizität 60

4.2.2.2 Hygroskopisches Verhalten der ionischen Flüssigkeiten mit der Raumluft ... 63
4.2.2.3 Beschichtung von Glasoberflächen mit ionischen Flüssigkeiten ... 65
4.2.3 Cetylpyridiniumsalicylat ... 66
4.2.3.1 Allgemeine Synthese von Cetylpyridiniumsalicylat ... 66
4.2.3.2 Verbesserung der Synthese des Cetylpyridiniumsalicylats ... 68
4.2.3.3 Verunreinigungen im Cetylpyridiniumsalicylat ... 71
4.2.3.4 Schmelzverhalten von Cetylpyridiniumsalicylat ... 74
4.2.3.5 Viskosität wässriger Cetylpyridiniumsalicylatlösungen ... 78
4.2.4 Beschichtung von Ballons mit ionischen Flüssigkeiten für medizinische Beschichtungen ... 84
4.3 Ionische Flüssigkeiten zur Wärmebehandlung metallischer Werkstoffen ... 90
5 Diskussion und Ausblick ... 95
6 Zusammenfassung ... 99
7 Literatur ... 101
8 Anhang ... 111
8.1 pH-Werte und Toxizitätsdaten ... 111
8.2 Substanzdaten ... 113
8.3 Kalibrierung Chlorid ... 114

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 2-1: Anzahl der Publikation für den Suchbegriff 'Ionic Liquids'. 3

Abbildung 2-2: Formel von Lucirin® 9

Abbildung 2-3: Reaktionsgleichung für die Herstellung von Acylphosphinoxiden. 9

Abbildung 2-4: Foto des Phasenabschieders im BASIL™ Prozess 10

Abbildung 2-5: Isomerisierung von 3,4-epoxy-1-buten zu 2,5-dihydrofuran 11

Abbildung 2-6: Synthese von Dimeren aus Buten im DIFASOL-Prozess. 11

Abbildung 2-7: Synthesebaum von [Bmim][BF_4]. 17

Abbildung 2-8: Aufbau des Herzens. 19

Abbildung 2-9: Ultraschallbild einer Stenose in der A. carotis communis. 22

Abbildung 2-10: Schematische Darstellung zur Durchführung einer PCTA. 24

Abbildung 2-11: Medizinisches Material für den Einsatz in einer PCTA.. 25

Abbildung 2-12: Arten von Gitterfehler. 27

Abbildung 2-13: Phasen der Wärmebehandlung von Metallen. 28

Abbildung 3-1: Verschiedene Formen des rheologischen Verhaltens 37

Abbildung 4-1: Titrationskurven von 100 mM IL-Lösung mit 1 M NaOH. 44

Abbildung 4-2: Ionische Flüssigkeiten gelöst in DMEM. 46

Abbildung 4-3: Ermittlung der EC-50 Werte aus einem Graphen relative Proliferation vs. Konzentration. 47

Abbildung 4-4: Einfluss von unterschiedlichen Komponenten auf eine tierische Zelle. .. 48

Abbildung 4-5: Darstellung eines arteriellen Gefäßes das mittels Ballondilatation aufgeweitet wird. 58

Abbildung 4-6: Hygroskopisches Verhalten von [$GlyC_1$][NO_3] über 24h. 64

Abbildung 4-7: Mikroskopaufnahmen einer Beschichtung von ionischen Flüssigkeiten auf Glas. 65

Abbildung 4-8: Mikroskopaufnahmen einer Beschichtung [$GlyC_2$][NO_3] mit PTX. 66

Abbildung 4-9: Reaktionsgleichung zur Synthese von Cetylpyridniumsalicylat 67

Abbildung 4-10: Bildung einer persistenten Schaumphase bei zu heftiger Durchmischung. 67

Abbildung 4-11: Syntheserouten für die Synthese von Ceytylpyridiniumsalicylat 69

Abbildung 4-12: Synthese von Cetylpyridiniumhydroxid über eine Anionenaustauschersäule. 70

Abbildung 4-13: Mikroskopaufnahmen des thermischen Verhaltens von CPS. 74

Abbildung 4-14: DSC von Cetylpyridiniumsalicylat. 76

Abbildung 4-15: DSC für drei verschiedene Chargen CPS. 77

Abbildung 4-16: DSC dreier aufeinanderfolgender Temperaturzyklen von CPS. 78

Abbildung 4-17: Aufnahme vier unterschiedlich konzentrierter CPS/Wasser Mischungen.. 79

Abbildung 4-18: Ergebnisse des Amplitudentests von CPS Batch 80

Abbildung 4-19: Frequenztest für eine 100 mM wässrige CPS Lösung. 81

Abbildung 4-20: Strukturaufbautest der einzelnen Konzentrationen von IL. 82

Abbildung 4-21: ESEM-Aufnahmen einer IL-Beschichtung über Pipettierverfahren mit 20 % Cetpyrsal in MeOH. 85

Abbildung 4-22: ESEM Aufnahmen der unterschiedlichen Beschichtungsverfahren. 86

Abbildung 4-23: Wirkstoffverlust einer CPS/PTX-Beschichtung 87

Abbildung 4-24: Vergleich von Wirkstoffverlust, Wirkstoffabgabe im Gefäßmodell, sowie Rest- und Gesamtbeladungen 88

Abbildung 4-25: Aufbau der Abschreckeinrichtung. 91

Abbildung 4-26: Abschreckkurve für Wasser.. 91

Abbildung 4-27: Abschreckkurve für [Emim][NTF_2] 92

Abbildung 4-28: Abschreckkurve für [Emim][NTF_2] mit 3% Wasser. 92

Abbildung 4-29: Aufnahme des Probekörpers beim Eintauchen in die ionische Flüssigkeit. 93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 2-1: Typische Strukturen von Kat- und Anionen ionischer Flüssigkeiten. 5

Tabelle 2-2: Vergleich der Abkürzungen für ionische Flüssigkeiten. 8

Tabelle 3-1: Abschätzung der Einwaage der Probe. 34

Tabelle 4-1: Strukturformeln verwendeter Ils. 39

Tabelle 4-2: pH-Werte ionischer Flüssigkeiten. 42

Tabelle 4-3: pH-Wert ionischer Flüssigkeiten in Wasser im Vergleich zu DMEM 45

Tabelle 4-4: Toxizität Imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten. 50

Tabelle 4-5: Toxizität Aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten. 52

Tabelle 4-6: Toxizität ungewöhnlicher ionischer Flüssigkeiten. 54

Tabelle 4-7: Toxizität von Salzen undLösungsmitteln. 55

Tabelle 4-8: Schmelzpunkte ionischer Flüssigkeiten. 61

Tabelle 4-9: Vergleich toxikologischer Daten ausgewählter ILs. 62

Tabelle 4-10: Hygroskopisches Verhalten von CPS, $[GlyC_1][NO_3]$ und $[GlyC_2][NO_3]$. 63

Tabelle 4-11: Ausbeute für unterschiedliche Routen bei der CPS Herstellung 70

Tabelle 4-12: Wassergehalt unterschiedlicher Chargen IL. 72

Tabelle 4-13: Chloridgehalt unterschiedlicher Chargen CPS. 73

Tabelle 4-14: Temperaturen thermischer Phasenübergänge bei unterschiedlichen CPS Chargen. 75

Tabelle 4-15: Ermittelte Viskosität für eine Scherrate von 0,25 s^{-1} bei 20 °C 83

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Unterschieder der einzelnen Abschreckmedien. 93

Abkürzungsverzeichnis

[Ace]	Acetat
[Ala]	Alanin
[Bmim]	Butylmethylimidazolium
BMS	Bare Metal Stent
CPS	Cetylpyridiniumsalicylat
DEB	Drug Elutig Balloon
DES	Drug ELuting Stent
DMEM	Dulbecco's Modified Eagle Medium
DSMZ	Leibnitz-Institut-Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen
DSC	Differential Scanning Calorimetry
EC_{50}	Effektive Konzentration 50 %
[Gly]	Glycin, Glycinat
IL	Ionic Liquid, Ionische Flüssigkeit
IBMT	Institut für Biomedizinische Technik Warnemünde
KHK	Koronare Herzerkrankung
[Lac]	Lactat
[Leu]	Leucinat
LC_{50}	Letale Konzentration 50 %
LDL	Low Density Lipoprotein
RTIL	room temperature ionic liquid
$[P_{4444}]$	Tetrabutylphosphonium
PBS	Phosphatpuffer (Phosphate buffered saline)
PCI	Perkutane Koronar Intervention
PCTA	Perkutane transluminale Koronarangioplastie
PSE	Periodensystem der Elemente
PTX	Paclitaxel

[Sal]	Salicylat
[Val]	Valinat
VOC	Flüchtiger organischer Kohlenstoff (flüchtige Lösungsmittel)
w/w %	Gewichtsprozent

1 Einleitung

Ionische Flüssigkeiten (ionic liquids, ILs) sind in den letzten zwei Jahrzehnten ein wichtiges und bedeutendes Forschungsfeld geworden. Waren die Anfänge noch verhalten und übersichtlich, entwickelte sich ab der Jahrtausendwende ein reges Forschungsinteresse. Anwendungsmöglichkeiten für ionische Flüssigkeiten wurden in vielen Bereichen gefunden. Sie können mitunter Lösungsmittel in der organischen Katalyse ersetzen. Aber auch in biokatalytischen Reaktionen können ILs als Lösungsmittelersatz teilweise bessere Ausbeuten und Selektivitäten erreichen. Das besondere der ionischen Flüssigkeiten sind ihre sehr geringen Dampfdrücke, ihre niedrigen Schmelztemperaturen und ihre hohe thermische Stabilität [1]. Darüber hinaus zeigen sie ein außergewöhnliches Lösungsverhalten und haben ein großes Potential in der Elektrochemie [2-5].

Lange Zeit galten ionische Flüssigkeiten zudem als ökologisch unbedenkliche Lösungsmittel, da sie keine umweltschädlichen Substanzen in die Luft abgeben. Diese Hoffnung auf einen 'grünen' Ersatz konventioneller Lösungsmittel trieb die Forschung in diesem Sektor voran [6]. Leider zeigt sich in den letzten Jahren, dass einige ionische Flüssigkeiten ökologisch bedenklich sind und neue Forschungen zum Thema Umweltverträglichkeit von ILs wurden durchgeführt [7]. Zudem ist die Synthese von ionischen Flüssigkeiten sehr aufwändig und die Ausgangsmaterialien sind teuer. Die Herstellung einer ionischen Flüssigkeit ist nur dann sinnvoll wenn die Produktionskosten geringer sind als der Verkaufspreis. Somit kommen Anwendungen in Frage, bei der die Kosten der IL im Gesamtgefüge gering sind, zum Beispiel weil andere Komponenten teurer sind oder ein höher wertiges Produkt entsteht. Aber auch über eine Rezyklierung und damit eine effektive Rückhaltung der IL können Prozesse ökonomisch sinnvoll gemacht werden.

Erste technische Prozesse wie der BASIL™ Prozess von BASF konnten beweisen, dass es Anwendungen gibt in denen ionische Flüssigkeiten einen erheblichen Vorteil bringen [8]. Pharmazeutische Anwendungen bei denen die Kosten der ionischen Flüssigkeit sekundär sind, rücken in den Fokus der Forschung [9]. Zum einen könnten ionische Flüssigkeiten als Träger eines Wirkstoffes eingesetzt werden oder aber sie sind selbst Teil des Wirkstoffs und bieten so eine verbesserte Wirkung. Andere Möglichkeiten bieten sich in technischen Anwendungen für Beschichtungen oder Verarbeitung von Werkstoffen.

Diese Arbeit beschäftigt sich im ersten Teil mit der Toxizität und dem pH-Wert ionischer Flüssigkeiten in wässrigen Systemen. Die Evaluation ist nötig, um ein breiteres Verständnis

für die Umweltgefährlichkeit ionischer Flüssigkeiten zu erreichen. Die untersuchten Substanzen umfassen ein breites Spektrum unterschiedlichster Strukturen. Dadurch wird ein Vergleich möglich, welche Charakteristik eine IL haben muss, um nicht toxisch zu sein.

Im zweiten Teil dieser Arbeit begeben wir uns auf die Jagd nach einer ionischen Flüssigkeit, für die Beschichtung medizinischer Implantate. Am Anfang stand die Aufgabe eine IL zu finden, die für die Beschichtung eines Ballons für einen kardiovaskulären Eingriff geeignet ist. Die ionische Flüssigkeit zeichnet sich durch eine Reihe außergewöhnlicher Eigenschaften aus und konnte erfolgreich beschichtet werden.

Im dritten Teil werden erste vielversprechende Experimente für die Anwendung einer ionischen Flüssigkeit in der Wärmebehandlung von Metallen beschrieben. Das Abkühlen geglühter Metalle ist ein wichtiger Prozess in der Verarbeitung von Werkstoffe. Ionische Flüssigkeiten können hier einen wichtigen Beitrag zur Verbesserung des Abkühlprozesses leisten

2 Theoretische Grundlagen

2.1 Ionische Flüssigkeiten

Im Jahre 1914 synthetisierte Paul Walden eine Substanz mit dem Namen Ethylammoniumnitrat. Dieses Salz hat die besondere Eigenschaft, dass es bei Raumtemperatur flüssig ist, da der Schmelzpunkt bei nur 12 °C liegt. Unbewusst entdeckte Walden damit eine neue Stoffklasse, die später die Bezeichnung ionische Flüssigkeit bekommen sollte [10].

Obwohl Walden bereits vor knapp einem Jahrhundert die erste Room Temperature Ionic Liquid (RTIL) entdeckt hatte, sollten noch Jahrzehnte vergehen bis sich Wissenschaftler genauer mit dieser Substanzklasse beschäftigen sollten. Wirft man einen Blick auf den Verlauf der Publikationen zum Thema ionische Flüssigkeiten (Abbildung 2-1) so erkennt man das Anfang der 90er Jahre des vergangenen Jahrhunderts nur wenige Publikationen mit dem Thema 'ionic liquids' veröffentlicht wurden. Dieser Trend setzte sich bis ins Jahre 2000 fort.

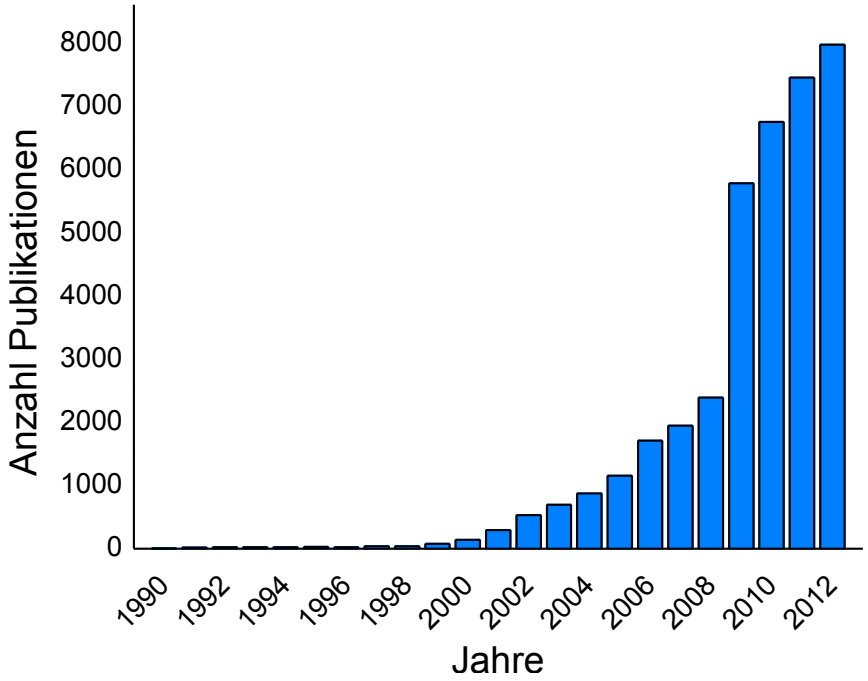


Abbildung 2-1: Anzahl der Publikation für den Suchbegriff 'Ionic Liquids'. Aufgeschlüsselt nach der Zeit, aus Datenbank: Web of Science (Mai 2013)

In diesem Jahr wurden ionischen Flüssigkeiten immer mehr zu einem Forschungsschwerpunkt. In dem ersten Jahrzehnt des neuen Jahrtausends stieg das Interesse nahezu expotentiell an, wenn man sich die Zahl der Veröffentlichungen anschaut. Ein Ende des Anstiegs ist bis jetzt noch nicht in Sicht, denn allein zu dem Suchbegriff „ionic liquids“ wurden 2012 7982 Publikationen veröffentlicht. Die Frage, die sich daraus ergibt, ist, was macht ionische Flüssigkeiten so attraktiv als Forschungsthema? Dafür soll zunächst die Definition einer ionischen Flüssigkeit geklärt werden.

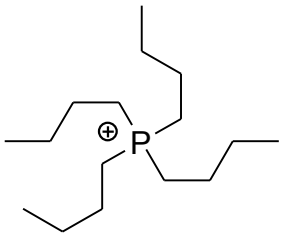
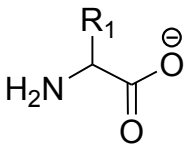
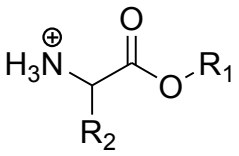
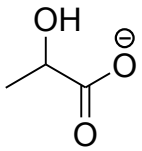
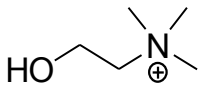
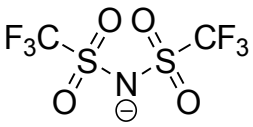
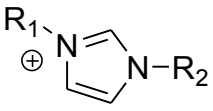
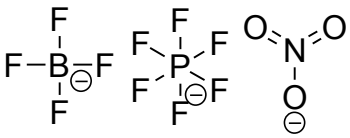
2.1.1 Definition des Begriffs "Ionische Flüssigkeit"

Ionische Flüssigkeiten sind Salze, die einen sehr niedrigen Schmelzpunkt haben. Da es sich um eine neue Stoffklasse handelte, gab es noch keine hinreichende Definition. Eine Definition lieferte Peter Wasserscheid. Salze mit einem Schmelzpunkt unter 100°C werden als ionische Flüssigkeit definiert, während Salze mit einem Schmelzpunkt unterhalb der Raumtemperatur (unter 25°C) als room temperature ionic liquids bezeichnet werden [1]. Diese Definition ist eine sehr offene und auch nicht fest vorgeschriebene Definition, da mitunter auch Substanzen über 100°C als IL bezeichnet wurden. In Japan zum Beispiel werden nur Salze als ionische Flüssigkeiten bezeichnet, die tatsächlich einen Schmelzpunkt unter der Raumtemperatur haben [11].

2.1.2 Aufbau und Eigenschaften ionischer Flüssigkeiten

Eine ionische Flüssigkeit setzt sich zusammen aus einem Kat- und einem Anion. Als Kationen kommen eine Vielzahl an verschiedenen organischen Ionen in Frage. Generell werden häufig Imidazolium, Pyridinium, Tetraalkylammonium und Tetraalkylphosphonium Salze benutzt. Als Anionen kommen dagegen Halogenide, Nitrate aber auch größere organische Anionen in Frage (Tabelle 2-1).

Tabelle 2-1: Typische Strukturen von Kat- und Anionen ionischer Flüssigkeiten.

Kationenstrukturen	**Anionenstrukturen**
Tetrabutylphosphonium 	Aminosäuren 
Aminosäurester 	Lactat 
Cholin 	Bis(trifluoromethylsulfonylamid) 
Imidazolium 	Tetrafluoroborat/Hexafluorophosphat/Nitrat 

Durch diese Variationen gibt es theoretisch eine sehr große Anzahl von 10^{18} möglichen ionischen Flüssigkeiten [12].

Damit eine ionische Flüssigkeit einen Schmelzpunkt unter 100°C hat, sollte sie möglichst nach entsprechenden Kriterien designt werden [13]:

- einfach geladenen Kat- und Anionen für eine möglichst geringe Coulomb Wechselwirkung
- gleichmäßige Delokalisierung der Ladungen über die Ionen zur weiteren Verringerung der Coulomb Wechselwirkung zwischen den Ionen der ionischen Flüssigkeit
- Größe der Ionen, zu kleine Ionen führen zu geringem Abstand und zu große zu Erhöhung des Schmelzpunktes durch van der Waals Wechselwirkungen
- Verwendung von sterisch anspruchsvollen Ionen, Vermeidung eines zu engen Ionenabstands und Verringerung der Coulomb Wechselwirkung

- Geringe Symmetrie der Ionen, Vermeidung einer dichten und regelmäßigen Kristallstruktur
- Verhindern von gerichteten Wechselwirkungen (z.B. Wasserstoffbrückenbindungen) zwischen Kat- und Anion

Neben dem geringen Schmelzpunkt haben die ionische Flüssigkeiten noch eine weitere besondere Eigenschaft. Ionische Flüssigkeiten besitzen nur einen sehr geringen Dampfdruck und viele Wissenschaftler glaubten ein Lösungsmittelersatz gefunden zu haben, der Prozesse und Reaktionen umweltfreundlicher gestalten kann. Anders als konventionelle organische Lösungsmittel erzeugen ILs keine Luftverschmutzung durch Evaporation [14]. Damit ergeben sich aber auch Probleme. Eine einfache Aufreinigung über Destillation ist nicht mehr möglich und die Synthese einer IL ist somit ein aufwendiger Prozess. Generell gilt die Regel, was bei der Synthese in die IL als Verunreinigung hinein gelangt, bleibt auch in der Flüssigkeit [15, 16]. Nichts desto trotz lassen sich leichter flüchtige Verunreinigungen, wie Wasser oder Isopropanol durch Evaporieren aus einer IL entfernen. Andere Eigenschaften, wie Schmelzpunkt, Viskosität, Temperaturstabilität und Lösungseigenschaften lassen sich zudem über die Wahl des Kations und des Anions bewusst steuern und einstellen, was eine weiterer wichtiger Aspekt für die wissenschaftliche Forschung ist.

2.1.3 Kurzer historischer Abriss über ILs

Über die Jahre entwickelten Forscher immer mehr ionische Flüssigkeiten. Die erste Generation ionischer Flüssigkeiten waren ILs mit meist Hydrolyse empfindlichen Anion wie Chloroaluminate. Dieses Verhalten machte sie für viele Forscher uninteressant. Erst mit Entwicklung der sogenannten zweiten Generation ionischer Flüssigkeiten, die aus Hydrolyse stabile Anionen bestanden, wuchs das Interesse an dieser neuartigen Stoffgruppe. Diese ILs wurden speziell für den Einsatz als Lösungsmittel in chemischen Reaktionen ausgelegt. Die in den letzten Jahren entwickelten Ionische Flüssigkeiten der dritten Generation werden so designt bzw. synthetisiert, dass ihre Eigenschaften der Aufgabe in dem System entsprechen. Daher werden diese ILs auch als "task specific ionic liquids" bezeichnet [17].

Zu Beginn der neunziger Jahre war das Interesse groß, die ionischen Flüssigkeiten genauer zu charakterisieren. Viele ionische Flüssigkeiten waren dazu prädestiniert in der Elektrochemie eingesetzt zu werden ([3, 18, 19]). Erste Untersuchungen zu den Verunreinigungen und den Spezies in ionischen Flüssigkeiten wurde mittels Massenspektrometrie durchgeführt [20] und die Entwicklung neuer ionischer Flüssigkeiten wurde forciert um bessere und andere ILs mit

unterschiedlichen Eigenschaften zu erhalten [21]. Strategien wurden entwickelt für eine mögliche Anwendung von ILs in der Katalyse, indem Lösungsversuche verschiedener Katalysatoren wie zum Beispiel dem Tempo Katalysator untersucht wurden [22, 23]. Wie Eingangs bereits erwähnt, sind pro Jahr aber nur wenige Publikationen dazu veröffentlicht worden.

Ende des Jahrzehnts wurde die Forschung immer anwendungsorientierter. 1996 veröffentlichte Seddon eine Artikel indem es um die Verwendung von ionischen Flüssigkeiten als Lösungsmittel in der Katalyse ging [24]. In den folgenden Jahren beschäftigten sich viele Arbeitsgruppen mit der Anwendung von ILs in verschiedenen Reaktionen, wie Heck- und Diels Alder Reaktionen, Friedels Craft Acylierungen und Trost Tsuji C-C Kupplungen [25-28]. Auch in der Biokatalyse fanden Enzyme Einzug. Im Jahre 2000 berichtete Erbeldinger et al., dass es möglich ist Aspartam aus Carboxybenzoxy-L-Aspartat und L-phenylalaninmethylesterchlord mit Hilfe der Enzyms Thermolysin in $[C_2mim][PF_6]$ zu synthetisieren [29]. Kazlauskas und seine Mitarbeiter fanden eine Möglichkeit die Selektivität einer Acetylierung von Glucose mit Vinylacetat zu verbessern und zu kontrollieren. Die Glucose wurde in 1-(2-methoxyethyl)-3-methyl-3H-imidazoliumchlorid gelöst und als Enzym wurde die Candida antarctica Lipase B (CaLB) verwendet. Mit der IL konnte das monoacetylierte Produkt mit einer Ausbeute von 99% und einer Selektivität von 93% hergestellt werden. Zudem war die Löslichkeit der Glucose um den Faktor 100 gegenüber Aceton erhöht [30]. Im Bereich der Enzymkatalyse gibt es mittlerweile sehr viele erfolgreiche Anwendungsbeispiele [31-35].

2.1.4 Nomenklatur ionischer Flüssigkeiten

Eine gewisse Problematik ergibt sich aus der Benennung von ionischen Flüssigkeiten. Der chemische Name der Salze folgt hier einer offiziellen IUPAC Nomenklatur, allerdings sind diese Namen mitunter sehr lang und man bedient sich oft einiger Abkürzungen. Anhand der ionischen Flüssigkeit 1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid sei das verdeutlicht. Die bekannteste Abkürzung dafür lautet BmimCl, wobei es auch [Bmim]Cl geschrieben wird. Das B steht hierbei für den Butylrest und das mim für den Methylimidazoliumgrundkörper. Diese Nomenklatur ist durchaus sinnvoll, allerdings gibt es hier Probleme, wenn sich Kettenlängen ähnliche Anfangsbuchstaben teilen, wie zum Beispiel bei Heptyl und Hexyl. Deswegen versuchen Wissenschaftler eine eingängige und definierte Schreibweise zu entwickeln. Eine Möglichkeit stellt die Benennung über die Symbole aus dem Periodensystem (PSE) dar. An unserer

Beispiel IL würde sie folgend beschreiben werden: [C_4mim]Cl. Diese Bezeichnung hat sehr viele Vorteile und kann variabel eingesetzt werden. Aber auch hier gibt es Benennungsprobleme. 1-Ally-3-methylimidazolium wird im internen Sprachgebrauch [Amim] genannt und 1-propyl-3-methylimidazolium wird als [Pmim] bezeichnet, beide würden aber nach der eben besprochenen Symbolik dieselbe Abkürzung haben: [C_3mim]. Generell gibt es deswegen neben eine systematischen Nomenklatur oft viele Trivialnamen und Abkürzungen (Tabelle 2-2).

Tabelle 2-2: Vergleich der Abkürzungen für ionische Flüssigkeiten.

Systematischer Name	Trivial	wissenschaftl. Schreibweise	UFT-Bremen
1-Etyhl-3-methylimidazolium	Emim	C_2mim	IM12
bis(trifluoromethylsulfonyl)amid	NTF_2	NTF_2	(CF3SO2)2N
1-Ally-3-methylimidazolium	Amim	C_3mim	-
Tetrabutylphosphonium	P_{4444}	P_{4444}	P_{4444}

Die UFT- Bremen, die eine Stoffdatenbank zu ionischen Flüssigkeiten führt [36], hat sich eigene Substanz-ID-Codes überlegt. Dieser besteht aus dem Grundbaustein der IL [Methylimidazolium = IM) und einem Zahlencode für die Kettenlänge an diesem Grundbaustein und dann noch weitere Symbole basierend auf dem PSE für spezielle funktionelle Gruppen wie beispielsweise Methoxygruppen. BmimCl wird demnach als IM14 Cl bezechnet. In dieser Arbeit werden ionische Flüssigkeiten im Allgemeinen nach der von Wissenschaftlern vorgeschlagenen Nomenklatur ([C_4mim]Cl) bezeichnet, allerdings wird es auch davon Ausnahmen geben um genau zu definieren um welche IL es sich handelt. 1-Ethyl-3-methylimidazolium wird durch [C_2mim] beschrieben und 1-Ally-3-methylimidazolium durch [Amim].

2.2 Anwendung von ILs in großtechnischen Prozessen

Eine der vielversprechendsten Ideen bezüglich der Anwendung von ionischen Flüssigkeiten war die Verwendung als Lösungsmittel. Dementsprechend konzentrierte sich die Forschung auch auf dieses Themengebiet. Über die Jahre und dem steigenden Interesse an ionischen

Flüssigkeiten wurde auch die Wirtschaft aufmerksam und versuchten das Potential der ILs für ihre Zwecke zu nutzen. Im folgenden Kapitel werden drei industrielle Prozesse näher beleuchtet, in denen ionische Flüssigkeiten eine wichtige Rolle spielen. Mit Hilfe von ILs konnten die Prozesse deutlich verbessert und rentabler gemacht werden.

2.2.1 BASIL™-Prozess

In dem sogenannten BASIL™ Prozess (**B**iphasic **A**cid **S**cavenging utilizing **I**onic **L**iquids) wird eine ionische Flüssigkeit zur maßgeblichen Optimierung eines großtechnischen Prozesses verwendet.

Fotoinitiatoren wie Lucirin® (Abbildung 2-2) werden für die Härtung von Lacken in Holzmöbeln, Druckfarben und Beschichtung von Glasfasern verwendet.

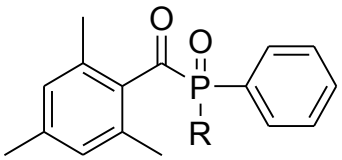


Abbildung 2-2: Formel von Lucirin®

Eine Belichtung der C(O)-P Bindung führt zu deren Spaltung und das entstehende Radikal startet die Polymerisationsreaktion. Fotoinitiatoren werden aus Acylphosphinoxide hergestellt. Dieser werden selbst aus Chlorphenylphosphinen in einer Reaktion mit Alkohol hergestellt (Abbildung 2-3). Dabei entsteht neben dem eigentlichen Produkt auch Salzsäure. Diese zerstört das Produkt allerdings wieder, eine Verringerung der Ausbeute ist die Folge. Um das zu verhindern, werden Säurefänger wie Triethylamin verwendet.

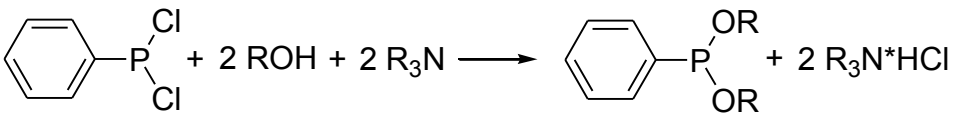


Abbildung 2-3: Reaktionsgleichung für die Herstellung von Acylphosphinoxiden.

Das entstehende Salz ist fest und fällt in vielen Lösungsmitteln als Salz aus. Dadurch verschiebt sich das Gleichgewicht hin zum Produkt. Das Problem an diesem Prozess ist die dabei entstehende Suspension. Diese ist hochviskos und kann nicht ausreichend gerührt werden. Salzsäure kann so in größeren, schädlichen Konzentrationen die Ausbeute und

Selektivität des Prozess verringern. Dazu kommen Probleme wie Verstopfen von Rohrleiten, schlechter Wärmeabtransport und spezielle, teure Pumpen.

Abbildung 2-4: Foto des Phasenabschieders im BASIL™ Prozess [8].

Im BASIL Prozess wird anstelle von Triethylamin 1-Methylimidazolium verwendet. Als Nebenprodukt bildet sich so während der Alkoxylierung 1-Methylimidazoliumchlorid ([Mim][Cl], das flüssig ist. Die Emulsion des Reaktionsgemisch lässt sich in einem Phasenabscheider (Abbildung 2-4) leicht trennen.

Eine weitere Beobachtung, die im Zuge der Umstellung auf das Konzept gemacht wurde, ist, dass sich die Reaktionsgeschwindigkeit deutlich erhöht hat. 1-Methylimidazol besitzt offenbar katalytische Eigenschaften. Die extrem kurzen Reaktionszeiten ermöglichen nun auch die Verwendung eines Strahldüsenreaktors, der die Raum-Zeit-Ausbeute um den Faktor 80000 gesteigert hat [8, 37].

2.2.2 Synthese von 2,5-Dihydrofuran

Von 1996 bis zum 2004 produzierte die Eastman Chemical Company 2,5 -Dihydrofuran mittels Isomerisierung aus 3,4-Epoxy-1-buten (Abbildung 2-5) mit einem Co-Katalysator $[P_{8\,8\,8\,18}]I$.

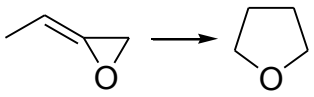


Abbildung 2-5: Isomerisierung von 3,4-epoxy-1-buten zu 2,5-dihydrofuran

2,5-Dihydrofuran ist ein wichtiges Zwischenprodukt zur Herstellung von Bulkchemikalien wie Tetrahydrofuran. Die Umwandlung des Epoxybutens zum Furan ist bereits seit 1976 bekannt. Als Katalysator wird eine Kombination aus eine Lewissäure und einem Iodid verwendet. Im ursprünglichen Prozess kommt es, aufgrund der Verwendung von hochsiedenden Lösungsmitteln, zu einer Polymerisation von 3,4-Epoxy-1-buten. Das ungewünschte Nebenprodukt führte zur Ausbeuteverringerung. Ungünstiger Weise löste sich der Katalysator auch noch in dem Polymer, was eine Rückgewinnung des Katalysators erschwert.

Auch hier konnten ionische Flüssigkeiten den Prozess entscheidend verbessern. Sie fanden eine IL, sie zu einer verbesserten Stabilität, Aktivität und Selektivität führte. Da die Produktentfernung über eine Destillation erfolgte, war es zudem Vorteilhaft, das die ionische Flüssigkeit einen sehr niedrigen Dampfdruck hatte. Im verbesserten Prozess wurde als Lewissäure Trialkyltiniodid und als Lewisbase $[P_{8\,8\,8\,18}]I$ verwendet. Der Katalysator konnte nach der Synthese durch Flüssig-Flüssig Extraktion zurückgewonnen werden. Der kontinuierliche Prozess lief bis ins Jahr 2004 und produzierte jährlich 1400 t 2,5 Dihydrofuran. Aufgrund sinkender Nachfrage wurde die Anlage, die in Texas stand, dann heruntergefahren [38].

2.2.3 DIFASOL Prozess

Dieser Prozess wird zur Herstellung von Isooctanen aus Butenen genutzt. Isooctane werden durch Hydroforymulierung zu Isononanalen, die anschließend über eine Veresterung zu Dialkylphtalaten umgesetzt werden. Diese wiederum werden als Weichmacher für Polyvinylchlord verwendet. Der Prozess wurde vom Französischen Petroleum Institut (IFP) entwickelt.

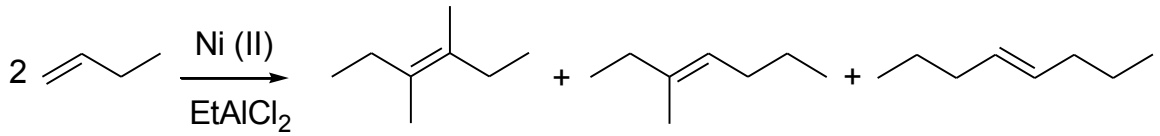


Abbildung 2-6: Synthese von Dimeren aus Buten im DIFASOL-Prozess.

Der Prozess basiert auf dem Dimersol Prozess, bietet aber deutliche Vorteile. Im klassischen Prozess werden die Ausgangsstoffe (Propen oder Buten) mit einem Nickel Katalysator in einen Reaktor gegeben und dimerisiert. Im Difasol-Prozess wird n-Buten in einem kontinuierlichen Prozess bei einer Temperatur zwischen -15 und 0°C umgesetzt. Es wird der gleiche Katalysator eingesetzt, der in der IL- Phase bestehend aus $AlCl_3$ und Dichlorethylaluminium oder Chlordiethylaluminium gelöst wird (Abbildung 2-6). Die Olefine werden kontinuierlich hinzugegeben. Isooctane lösen sich nicht in der ionischen Flüssigkeit und können so einfach aus dem Reaktionsgemisch über einen Setztank abgetrennt werden. Aus dem Prozess resultieren noch weitere Vorteile. Der Umsatz an Buten und die Selektivität werden erhöht. Der Prozess verschiebt das Gleichgewicht hin zu den gewünschten Dimeren und Nebenprodukte wie längerkettige Oligomere werden unterdrückt. Weiterhin wird durch das Zweiphasensystem eine Katalysatorrückgewinnung ermöglicht und es muss auch generell weniger Katalysator eingesetzt werden. Der Prozess kann einfach auf bestehende Anlagen, die nach dem alten Prozess arbeiten, angewendet werden [38].

2.3 Umweltaspekte von ionischen Flüssigkeiten

Als mit der intensiven Forschung von ionischen Flüssigkeiten begonnen wurde, war man der Auffassung, dass ILs vor allem grüne Lösungsmittel sind. In neueren Veröffentlichungen wird dieses Thema differenzierter und eingehender betrachtet. Dort wird vielfach darauf hingewiesen, dass ionische Flüssigkeiten keineswegs nur grüne Lösungsmittel sind [40]. Um den Einfluss einer Substanz oder eines Prozesses auf die Umwelt zu ermitteln, bedarf es genauerer Untersuchungen [41]. Erste Hinweise bietet die Bestimmung einzelner Parameter wie zum Beispiel der akuten Zelltoxizität. In diesem Kapitel wird zunächst die Toxizität von ionischen Flüssigkeiten im Allgemeinen beleuchtet. Im zweiten Teil wird das Instrument Life Cycle Assessment (oder auch Ökobilanz) genauer vorgestellt.

2.3.1 Toxizität von ionischen Flüssigkeiten

Die Bestimmung der Toxizität einzelner ionischer Flüssigkeiten ist wichtig, um das Überleben von Mikroorganismen zu ermitteln. Damit lassen sich erste Risikobeurteilungen für die Gefährlichkeit der ILs für Umwelt und Mensch abschätzen.

Man spricht von einer toxischen Reaktion auf den Körper oder Organismus, wenn nach einer Exposition einer Chemikalie eine ungewünschte Veränderung auftritt. Für die toxikologische

Wirkung ist es wichtig die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die Bioverfügbarkeit, die Konzentration am Zielort, die Dauer und Häufigkeit der Exposition und den Expositionsweg zu kennen. Es wird dabei in akute und chronische Toxizität unterschieden. Akute Effekte treten sofort auf, wohingegen chronische erst nach einer längeren Periode ihre Wirkung entfalten [42]. Die Toxizität kann man einerseits *in vitro* also an Zellen und Zellorganellen bestimmen oder aber *in vivo* und somit an komplexen Organismen wie Tieren oder dem Menschen. Im Bereich der ionischen Flüssigkeiten wird momentan hauptsächlich auf dem Gebiet der *in vitro* Toxizität geforscht. Deswegen wird in den nachfolgenden Kapiteln, dieser Term weggelassen, da es sich zumeist um *in vitro* Tests handelt. Für die Zelltests müssen zunächst Zellen gezüchtet werden, dabei wird unterschieden in:

- Primärzellen: Anzucht von Orginalzellen in einem Medium
- endliche Zelllinien: Transfer von angezüchteten Zellen in ein frisches Medium
- unsterbliche Zelllinien: Zelllinien lassen sich immer wieder neu anzüchten, ohne das die Zelllinie ausstirbt
- Zellstrang: Klonen von bestimmten Zellen einer Zelllinie, ermöglicht Kulturen mit bestimmten Eigenschaften

Auf diese Weise lassen sich spezifische Zellen züchten, mit denen zum Beispiel die Toxizität auf humane Zellen oder aber das Verhalten von Chemikalien in bestimmten Umweltkompartimenten wie dem Boden oder dem Wasser untersucht werden kann [43]. Eine Chemikalie oder ein Lösungsmittel kann die Zellwand modifizieren, Proteine denaturieren, Enzyme inhibieren oder die Zellmembran durch Einschlüsse expandieren. Dieser direkte Einfluss wird auch als molekulare Toxizität bezeichnet. Die Phasentoxizität tritt auf, wenn wichtige lebensnotwendige Nährstoffe durch das Lösungsmittel extrahiert werden. Es kommt zu einer Inhibition des Zellwachstums. Bildet sich um die Zelle eine Schicht aus Lösungsmittel kommt es zum Beispiel zu einem reduzierten Transport an Nährstoffen in die Zelle und stellt somit auch eine Form der Phasentoxizität darstellt [44, 45].

Zur Bestimmung der Toxizität wird der EC_{50} bzw. der LC_{50}- Wert bestimmt. Diese Werte geben an bei welcher Konzentration 50% der Zellpopulation sterben (LC) oder einen bestimmten Effekt (EC) aufweisen [46].

Tabelle 2-3: Toxizität von ionischen Flüssigkeiten in einer Kultur aus *Vibrio fischerii*.[47]

Ionische Flüssigkeit	log P [ ]	EC_{50} [ppm]
1-Octyl-3-methylimidazoliumbromid	0.80	1.77
1-Hexyl-3-methylimidazoliumbromid	0.15	6.44
Toluen	2.73	31.7
1-Butyl-3-methylpyridiniumdicyanamid	-2.40	98.0
Benzen	2.13	108
1-Butylpyridiniumchlorid	-	440
1-Butyl-3-methylimidazoliumchlorid	-2.40	897
Chloroform	1.97	1199
3-Methylimidazol	-	1218
1-Butyl-3-methylimidazoliumbromid	-2.48	2248
Methanol	-0.74	101068

Für die Erstellung eines Sicherheitsdatenblatts benötigt man vor allem die aquatische Toxizität. Organismen aus der Hydrosphäre scheinen besonders empfindlich auf ionische Flüssigkeiten zu reagieren [47-49]. Die toxische Wirkung von Imidazolium und Pyridinium basierten ionische Flüssigkeiten ist dabei stark von der Länge der Seitenkette abhängig. Je länger die Kette ist, desto lipophiler, desto toxischer ist auch die ionische Flüssigkeit (Tabelle 2-3). Der EC_{50}-Wert für 1-Octyl-3-methylimidazoliumbromid ist zum Beispiel gegenüber *Vibrio fischerii* wesentlich niedriger und damit ist die Verbindung toxischer als zum Beispiel Benzen und Toluen. 1-Butyl-3-methylimidazolium zeigt hingegen ein geringeres toxisches Potential [47]. Ein wesentliches Problem bei der Bestimmung von toxischen Daten für ionische Flüssigkeiten ist, dass viele ILs verunreinigt sein können. Gerade in den Anfängen der Arbeit mit ionischen Flüssigkeiten war bei vielen Arbeitsgruppen das Bewusstsein des Einflusses von Verunreinigungen noch nicht vorhanden. Es mussten erst Techniken und Methoden etabliert werden um Verunreinigungen qualitativ und quantitativ zu erfassen und Synthesen zu verbessern [40].

Nachdem immer mehr Studien veröffentlicht wurden, die das potentiell umweltproblematische Verhalten von ionischen Flüssigkeiten bewiesen, wurde versucht neue umweltfreundliche ILs

herzustellen. Ein erster Ansatz ist die Verwendung von An- und Kationen, die in der Natur vorkommen. So konnten mehrere Arbeitsgruppen ionische Flüssigkeiten herstellen, die auf Aminosäuren basieren [50-52]. Es gibt aber auch Beispiele für ionische Flüssigkeiten die aus Fructosen, Saccharinaten oder Acesulfamen synthetisiert wurden [53-55]. Ein viel versprechendes Kation, das nicht toxische ionische Flüssigkeiten bilden kann, ist das Cholin. Mehrere Arbeitsgruppen konnten schon nachweisen, dass ILs, die Cholin als Kation verwenden, unproblematische hinsichtlich ihrer Toxizität sind [54, 56, 57].

Anhand von biokatalytischen Reaktionen kann man die Zelltoxizität ebenfalls abschätzen. Zeigen Zellen enzymatische Aktivität in einem Lösungsmittel, kann man annehmen, dass die Organismen auch die ionische Flüssigkeit tolerieren. *Lactobacillius delbruekii* konnte in $[C_6mim][PF_6]$ eine hohe katalytische Aktivität für die Umsetzung von Milchsäure von 94% aufrechterhalten. Andere *Lactobacillus* Spezies zeigten in der ionischen Flüssigkeit eine geringere Toleranz, da sie nur Aktivitäten von 4-80 % erreichten [58]. Eine Vorhersage ob eine ionische Flüssigkeit zelltoxisch ist, ist dementsprechend schwierig. Ein interessantes Konzept zur Einschätzung der Toxizität eines Lösungsmittels ist der kritische logP -Wert ($logP_{crit}$). Dieser Parameter muss für jeden Organismus individuell bestimmt werden. Ein logP höher als der kritische logP der Zelle spricht für ein Lösungsmittel, das biokompatibel für diesen Zelltyp ist. Je niedriger der kritische logP-Wert also ist, desto mehr Lösungsmittel kommen für die Verwendung in Frage [59]. Auf diese Weise ist es möglich biokompatible ILs für bestimmte Zellen zu ermitteln.

Aber für die Toxizität ist nicht nur die Substanz selber verantwortlich, sondern auch ihre Verfügbarkeit für die Organismen in einem System. In einem Versuch wurde das toxische Verhalten ionischer Flüssigkeiten in zwei unterschiedlichen experimentellen Aufbauten untersucht. $[C_2mim][BF_4]$ und $[C_4mim][PF_6]$ wurden als Lösungsmittel eingesetzt. In einem System wurden Zellen auf einer Agarplatte immobilisiert und in einem anderem System wurden die Zellen in der IL suspendiert. $[C_4mim][PF_6]$ war im ersten System weniger toxisch als $[C_2mim][BF_4]$, wohingegen das Verhalten im suspendierten System genau anders herum war. Das hydrophobe $[C_4mim][PF_6]$ kann nicht in die Agarplatte diffundieren, deswegen kann es das volle toxische Potential nicht entfalten. Im durchmischten System dagegen, ist die Oberfläche der Zellen groß und die IL kann leichter die Zellen penetrieren [60].

Cornmell et al. untersuchten, wie Zellen beeinflusst werden können, wenn sie in Kontakt mit ionischen Flüssigkeiten kommen. Dazu verwendete die Arbeitsgruppe die Fourier Transformation Infrarot Spektroskopie (FT-IR). Zellen wurden verschiedenen ionischen Flüssigkeiten ausgesetzt, lysiert und danach separiert und analysiert. Man konnte

experimentell bestätigen, dass sich toxische ionische Flüssigkeiten in der Lipidmembran der Zelle anlagern und diese rupturieren. Es handelt sich also um eine molekulare Toxizität. Der Prozess der Anlagerung war bei biokompatiblen ILs wesentlich langsamer [61].

2.3.2 Ökologische Bilanz von ionischen Flüssigkeiten: Life Cycle Assessment

Betrachtet man den Einfluss eines Produktes auf die Umwelt, wird die Bewertung oft nur auf das Produkt selbst reduziert. Ein Elektroauto ist auf den ersten Blick ein grünes Fortbewegungsmittel, das keine Emissionen ausstößt. Beim zweiten Blick können ökologische Probleme auftauchen. Der Strom, den das Auto benötigt, ist meist ein Strommix, aus Atomkraft, Kohle und erneuerbaren Energien. Komplett Emissionsfrei ist das Elektroauto somit nicht. Es ist wichtig, das Gesamtbild und nicht nur einen kleinen Ausschnitt zu betrachten. Denn nicht nur das Produkt und ihr direkter Einfluss auf die Umwelt ist von Bedeutung, sondern auch dessen Herstellung. Darüber hinaus ist es wichtig zu klären, was passiert mit dem Produkt nach dem Gebrauch, wie wird es entsorgt, was passiert wenn es in die Umwelt gelangt. All diese Faktoren entscheiden erst, ob ein Produkt, tatsächlich umweltfreundlich ist. Um einen Stoff, ein Produkt oder einen Prozess auf seinen Einfluss auf die Umwelt zu analysieren, erstellt man deswegen eine Ökobilanz, die auch bekannt ist unter dem Namen Life Cycle Assessment [41, 62].

Die Arbeitsgruppe um Zhang bewertete [Bmim][BF_4] bei seiner Herstellung und dem Einsatz in einer Diels-Alder-Reaktion gegenüber der Verwendung eines konventionellen Lösungsmittels [62]. Mit Hilfe von Simulationen und Literaturdaten konnte ein Synthesebaum für die Herstellung der ionischen Flüssigkeit entwickelt werden (Abbildung 2-7). Die Herstellung einer ionischen Flüssigkeit scheint dem Fließbild entsprechend, keine ökologische und umweltfreundliche Synthese zu sein. Es werden erhebliche Mengen an Energie und Lösungsmittel wie zum Beispiel Aceton und Ethylacetat benötigt.

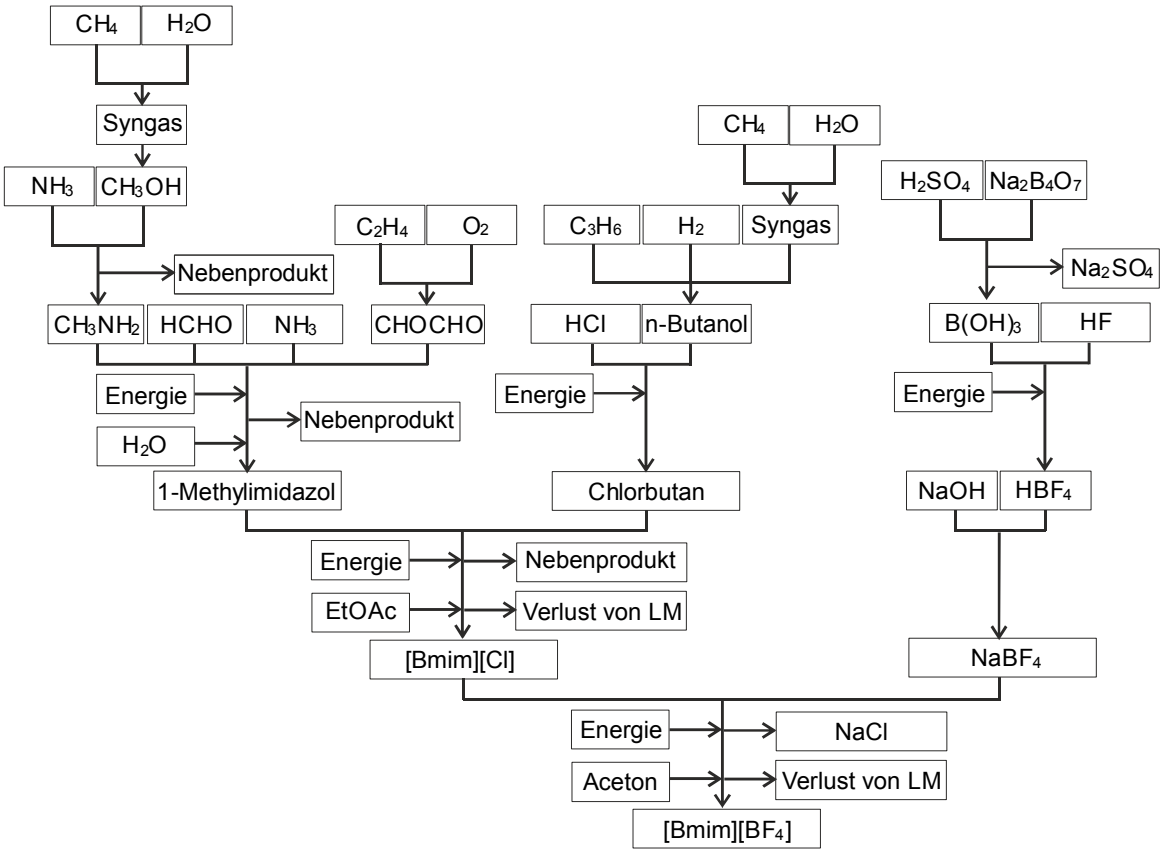


Abbildung 2-7: Synthesebaum von [Bmim][BF_4]. Grafik nach Zhang et al [62].

In den weiteren Untersuchungen der Arbeitsgruppe wurden konventionelle Lösungsmittel wie Wasser, Aceton und Benzen in verschiedenen Kategorien verglichen. Die ionische Flüssigkeit war in allen wichtigen Kategorien schlechter als ihre organischen Gegenstücke. Die Werte für die flüchtigen organischen Komponenten (VOC) waren aufgrund der Herstellungsweise höher als die bei Aceton und Benzen.

Eine Verbesserung der Ökobilanz ist möglich, wenn die IL häufiger wieder verwendet werden kann oder aber die mit der IL hergestellten Produkte besser und effizienter als mit konventionellen Methoden synthetisiert werden können [63, 64]. Generell sollte also bevor eine ionische Flüssigkeit verwendet werden kann, eine Vorbetrachtung der Herstellungsweise erfolgen. So werden in einigen Synthesen auch Silbersalze verwendet, wobei als Nebenprodukt beispielsweise AgCl übrigbleibt. Silberverbindungen sind hochtoxische Stoffe für viele Organismen [65].

Dadurch ergibt sich natürlich auch die Fragestellung nach dem Verbleib der ionischen Flüssigkeiten und ihrer Nebenprodukte in der Umwelt. Idealerweise wird die ionische Flüssigkeit gesammelt und wieder aufbereitet bzw. stofflich und möglichst umweltfreundlich verarbeitet. Nichts desto trotz kann es immer wieder zu einem beabsichtigen oder

unbeabsichtigten Eintrag in die Umwelt kommen. Deswegen wurden verschiedene Bioabbaubarkeitsstudien durchgeführt. Aufgrund des geringen Dampfdrucks emittieren ILs selbst keine gefährlichen Gase in die Umwelt, dennoch können sie beim Eintrag in den Boden oder Gewässer große Schäden anrichten. Viele Ionische Flüssigkeiten lösen sich gut in Wasser und können wie zum Beispiel [Bmim][BF_4] oder [Bmim][PF_6] auch zur Bildung von Fluor- und Phosphorsäure führen [7, 41]. Auch der Wasser-Oktanol Verteilungskoeffizient hat einen erheblichen Einfluss. Lipophile ionische Flüssigkeiten können sich einfacher in Organismen bioakkumulieren. Gerade der Abbau der ILs stellt eine gewisse Schwierigkeit dar. Verschiedene häufig benutzte ILs wurden hinsichtlich des biologischen Sauerstoffbedarfs nach 5 Tagen (BSB_5) untersucht. Keine der ionischen Flüssigkeiten, wie Imidazolium, Phosphonium oder Pyridinium basiert, zeigte ein signifikantes Zeichen eines Abbaus [49]. Auch andere Test wie der biologische Abbau von [Bmim][PF_6] im "Closed Bottle Test" hatten keinen sichtlichen Effekt [66].

Bevor ein Stoff oder eine Substanz in den Verkehr gebracht wird, müssen alle Vorgaben nach dem Chemikaliengesetz (REACH) erfüllt werden [67]. Deswegen müssen Daten wie Toxizität, pH-Wert, Abbaubarkeit, das allgemeine Gefährdungspotential und noch mehr ermittelt werden. Sind alle Werte bekannt ist es nur noch ein kleiner Schritt um eine Ökoeffizienzanalyse durchzuführen. BASF hat solch eine Analyse für ihren BASIL Prozess durchgeführt und veröffentlicht [68]. Leider gibt es noch nicht viele Beispiele für die Effizienz ionischer Flüssigkeiten, da die Datenlage zwar immer besser wird, aber leider an vielen Stellen noch unzureichend ist. Einen ersten Schritt bietet das Zentrum für Umweltforschung und nachhaltige Technologien der Universität Bremen (UFT Bremen). Auf der Internetseite des Zentrums wurde eine Datenbank eingerichtet, die neben anderen Daten auch Informationen über das umweltgefährdende und toxische Verhalten von ionischen Flüssigkeiten anbietet [36].

2.4 Implantate für koronare Herzerkrankungen

Die ionischen Flüssigkeiten eignen sich für eine Vielzahl von Anwendungen. Eine neue innovative Anwendung ist die Beschichtung von Oberflächen für medizinische Zwecke. Besonders interessante Oberflächen sind medizinische Implantate für koronare Herzerkrankungen. Im folgenden Kapitel wird zunächst eine Grundlage zum Verständnis von koronare Herzerkrankungen gelegt.

2.4.1 Aufbau des Herz und Kreislaufsystems

Das Herz und sein Kreislaufsystem stellen eines der wichtigsten Organe im Körper dar. Sie versorgen alle Bereiche des Körpers mit Blut und ermöglichen so den Transport lebenswichtiger Nährstoffe, Hormone und Sauerstoff. Aufgebaut wird das Herz durch zwei muskulären Hohlorganen, die durch eine Scheidewand, dem sogenannten Septum, getrennt werden. Der linke Teil des Herzens versorgt über einen großen Kreislauf den gesamten Körper mit Blut, wohingegen das rechte Herz über einen kleinen Kreislauf die Lungen durchblutet. Verbunden werden die beiden Herzteile über Segelklappen (Mitral-/Tricuspidalklappen).

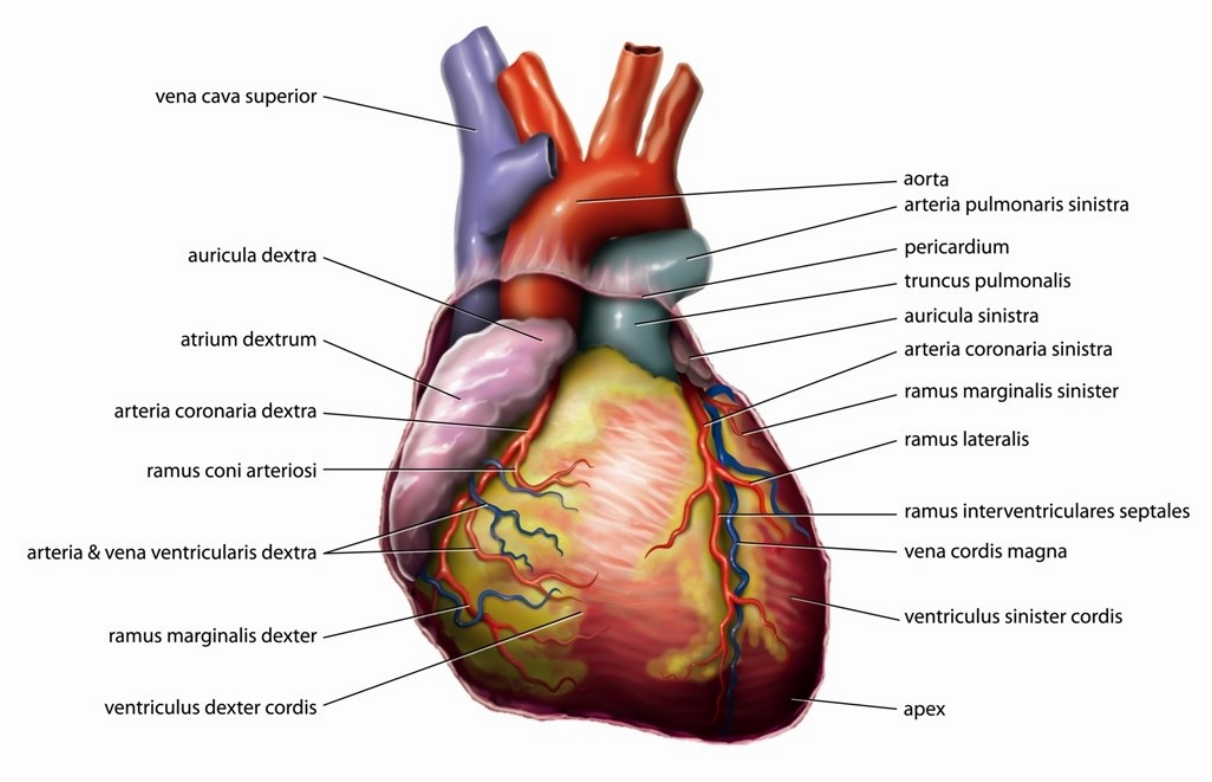


Abbildung 2-8: Aufbau des Herzens. aus: [69]

Das Blut wird durch die Venen herantransportiert und verlässt es über die Aortenklappe wieder. Bei einer Kontraktion des Herzen werden die Vorhöfe gefüllt und gleichzeitig das Blut aus den Hauptkammern in die Arterien gepumpt. Dadurch entsteht nach Entspannung der Muskulatur ein Unterdruck in der Herzkammer und das Blut gelang so von den Vorhöfen in die Kammer, nur um bei der nächsten Kontraktion wieder in die Arterien gepumpt zu werden. Das Volumen das in die Arterie gepumpt wird, verteilt sich dann im Herzkreislauf über die Arterienäste und Arteriolen bis hin zu den sehr feinen Kapillaren. Dort wird das sauerstoffarme Blut durch Venolen wieder aufgenommen und gelangt über die Venenäste und Venen zur

Vena Cavia Superior (große Hohlvene). Das Blut landet dann im rechten Vorhof und wird über die Kammer in die *Arteria Pulmonalis* (Lungenarterie) herausgepumpt. Dort gelangt sie in die Kapillaren der Lunge, wo es zum Austausch von CO_2 und O_2 in den Lungenbläschen kommt. Dort wird es dann über die Venen wieder über den linken Vorhof zurück zur linken Herzkammer geleitet und der Kreislauf beginnt von neuem [70].

2.4.2 Krankheiten am Herz-Kreislaufsystem

2.4.2.1 allgemeine Erkrankungen [71]

Erkrankungen am Herz-Kreislaufsystem des Menschen sind in den westlichen Ländern für die meisten Todesfälle verantwortlich. Im Jahre 2003 waren 48% der Todesfälle auf eine kardiovaskuläre Erkrankung zurückzuführen. Wichtigste Erkrankung ist dabei die Arteriosklerose. Die auch als Gefäßverkalkung bekannte Krankheit wird ausgelöst durch Anlagerung von Blutfetten, Thromben, Bindegeweben und auch Kalk im Blutgefäßsystem. Daraus resultieren Folgeerkrankungen wie Schlaganfälle, arterielle Verschlusskrankheiten und koronare Herzerkrankungen (KHK). Das Auftreten der Krankheit ist abhängig vom Alter und Geschlecht des Patienten. Mit höherem Lebensalter steigt das Risiko daran zu erkranken, wobei die Wahrscheinlichkeit bei Männern größer ist. Die Arteriosklerose ist in Deutschland eine Volkskrankheit und verursacht im Gesundheitssystem enorme Kosten. Klassische Krankheit ist die sogenannte Angina Pectoris (Brustenge). Es kommt zu einem starken Brustschmerz der auf einer vorübergehenden Durchblutungsstörung beruht. Eine bekannte Sonderform ist der Myokardinfarkt (Herzinfarkt), dabei stirbt ein Teil des Herzmuskels ab, da über eine längere Zeit eine Durchblutungsstörung bestanden hat. Als Folgeerscheinung kann dann eine Herzinsuffizienz auftreten. Bei der auch Herzschwäche genannten Krankheit ist das Herz nicht mehr fähig das Blut korrekt und in ausreichender Menge in den Kreislauf zu pumpen.

2.4.2.2 Risikofaktoren für koronare Herzerkrankungen [71]

Die Risikofaktoren werden unterteilt in beeinflussbare und nicht beeinflussbare. Zu den beeinflussbaren gehören z.B. Rauchen, Diabetes mellitus, Bluthochdruck, Adipositas und Bewegungsmangel. Nicht beeinflusst werden kann das Alter, Geschlecht oder die genetische Ausprägung. Allerdings ist der Mechanismus der zur Bildung einer Arteriosklerose führt noch nicht abschließend geklärt. Risikofaktoren lassen sich in vier Gruppen unterteilen (Tabelle 2-4).

Tabelle 2-4: Risikofaktoren und ihre Beeinflussung einer vorhandene Arteriosklerose [71].

Klasse			
1	**2**	**3**	**4**
Beeinflussung vermindert Risiko eindeutig	Beeinflussung vermindert Risiko wahrscheinlich	Beeinflussung ohne sicheren Effizienz-nachweis	keine Beeinflussung möglich oder ratsam
Risikofaktoren			
Rauchen	Diabetes mellitus	Alkoholabstinenz	Alter /Geschlecht
Bluthochdruck	niedriger HDL-Cholesterinspiegel	Infektionen	Hormonsubstitution nach der Menopause
hoher LDL-Cholesterinspiegel	Bewegungsmangel	Homocystein	familiäre Disposition
	Adipositas		

2.4.2.3 Stenose [71].

Verändert sich aufgrund von Arteriosklerose die Arterie, kann es zu einem Zuwachsen des Gefäß kommen. Dieses Zuwachsen wird auch Stenosierung genannt. Der Stenosegrad gibt Auskunft wie weit der Verschluss des Gefäßes fortgeschritten ist. Die prozentuale Angabe zeigt die Reduktion des Gefäßlumens im Vergleich zu den angrenzenden Gefäßabschnitten. Der Wert hilft dabei den Schweregrad einzuteilen und eine Prognose bzw. eine Therapie zu empfehlen. 100 % entsprechen zum Beispiel einem kompletten, 50-75% einem mittelgradigen Verschluss und unter 25% sind nur Wandunregelmäßigkeiten. Neben dem Stenosegrad entscheidet auch noch die Morphologie der Stenose über die mögliche Behandlung. Wie lang ist die Stenose, sind es regelmäßige Konturen, wo liegt die Stenose? Liegt sie an einer Krümmung und wie gut ist sie erreichbar? Nicht zuletzt ist auch der Koronarfluss entscheidend (Abbildung 2-9), gerade bei höhergradigen ausgedehnten Stenose kann es zu einem komplett Verschluss kommen, bei dem kein Durchfluss, keine Perfusion mehr stattfindet. Diese drei Größen beschreiben eine Stenose relativ genau und ermöglichen dem behandelnden Arzt die richtigen Maßnahmen zur Bekämpfung einzusetzen.

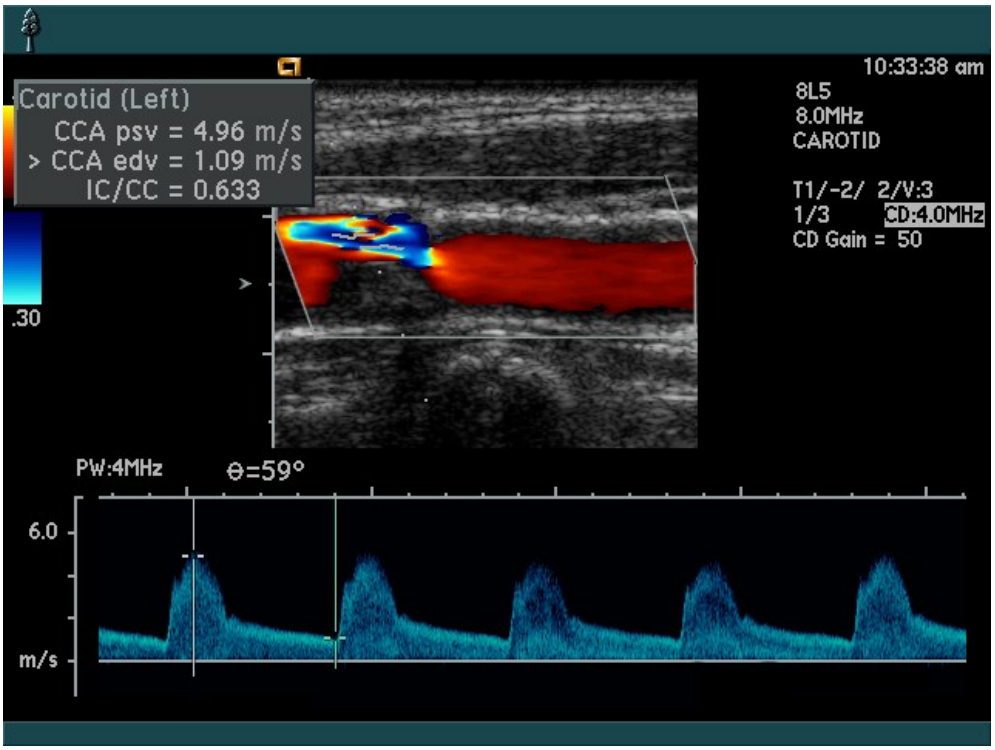


Abbildung 2-9: Ultraschallbild einer Stenose in der A. carotis communis. Graue Bereiche stellen das Gefäß dar, rote Bereiche stehen für hohe und blaue Bereiche für niedrige Flussgeschwindigkeiten [72].

2.4.3 Behandlung von koronaren Herzerkrankungen [71]

Wird eine koronare Herzerkrankung rechtzeitig erkannt und ist sie stabil, gibt es eine Vielzahl an Therapiemöglichkeiten um diese zu behandeln.

2.4.3.1 Prävention

Präventive Maßnahmen beinhalten vor allem eine Änderung des Lebensstils. Patienten mit bestimmten Risikofaktoren können diese aktiv beeinflussen, sodass eine vorhandene KHK nicht schlimmer wird bzw. allgemein erst gar nicht entsteht. Wesentlicher Einflussfaktor für einen gesunden Lebensstil ist körperliche Aktivität, Studien zeigten die sportlich aktiven Personen ein um 50% niedriges Risiko an einer KHK zu erkranken. Besonders Ausdauersportarten eignen sich für das Überwinden der körperlichen Inaktivität. Ein weiterer wichtiger Faktor ist das Rauchen. Die Wahrscheinlichkeit für die Ausbildung einer Arteriosklerose ist um das zwei- bis vierfache erhöht. Ein Abgewöhnen des Rauchens reduziert das Risiko beträchtlich, wird dennoch aber immer höher sein als bei Nichtrauchern. Adipositas (Fettleibigkeit, Übergewicht) stellt einen weiteren wichtigen Risikofaktor dar. Eine Verringerung des Körpergewichts und des Tailenumfangs führt zu einem 50% niedrigeren

Risiko an KHK zu erkranken. Als Maßnahme gilt neben Sport, das Umstellen der Ernährung auf Nahrung mit ungesättigten Fetten, wie Gemüse, Obst, Fisch und Nüsse. Auch eine Reduzierung übermäßigen Salz- und Alkoholkonsums ist ein wichtiger Baustein. Eine vollständige Reduzierung des Alkoholkonsums ist hingegen nicht nötig und sogar eher kontrainduziert. Zwei bis drei Gläser Bier oder Wein zeigen sogar einen positiven Effekt, insbesondere bei Genuss von Rotwein.

Neben der direkten Beeinflussung des Lebensstils können vorhanden Risikofaktoren reduziert werden. Die Behandlung eines vorliegenden Bluthochdrucks ist essentiell um einen koronaren Vorfall zu reduzieren. Aber auch Diabetes Mellitus und Hypercholersterinämie (zu hoher Cholesterinwert) sind Risikofaktoren und bedürfen einer Behandlung.

2.4.3.2 Medikation

Hat sich eine stabile koronare Herzerkrankung ausgebildet, hilft eine medikamentöse Therapie diese unter Kontrolle zu halten. Damit will man vor allem Infarkte und Herzinsuffizienz vermeiden, die Lebensqualität verbessern und gleichzeitig die Sterblichkeit reduzieren.

Medikamente wie β-Blocker helfen vor allem nach einem Herzinfarkt, das Risiko, erneut einen Vorfall zu erleiden, zu reduzieren. Organische Nitrate sorgen dafür, dass im Vorfeld bzw. bei Einsetzen eins Herzschmerzes schnell eine Linderung einsetzt, da eine Verringerung des Gefäßwiderstands zu einer Verringerung der Last am Herzen führt. Kalziumantagonisten verringern den Sauerstoffverbrauch des Herzen und führen so zu einer Verbesserung der Beschwerden. Da sie allerdings, anders als β-Blocker nicht präventiv wirken, werden sie bei chronischen KHK nicht eingesetzt. Wichtige vorbeugende Maßnahme ist die Verwendung von Thrombozytenaggregationshemmern. Da Thrombozyten eine wichtige Rolle bei der Entstehung von Arteriosklerose spielen, gibt man Patienten vorbeugend und therapiebegleitend Acetylsalicylsäure bzw. bei Unverträglichkeit Clopidogrel. Diese reduzieren die Thrombozytenaggregation und verdünnt somit das Blut. Die Gabe von Statinen hilft den LDL-Cholesterinwert zu senken und somit eine Ausweitung einer Stenose zu verhindern.

2.4.3.3 Operative Methoden

Um die komplette Durchblutung eines Gefäßes wieder herzustellen, kommen unterschiedliche Methoden in Betracht.

Perkutane transluminale Koronarangioplastie (PCTA)

Dieses Verfahren was im deutschen auch Perkutane Koronarintervention (PCI) genannt wird, ist ein Verfahren bei dem mit Hilfe eines Führungskatheters über die Leistengegend ein Ballon in die Nähe der Gefäßverengung gebracht wird (Abbildung 2-10).

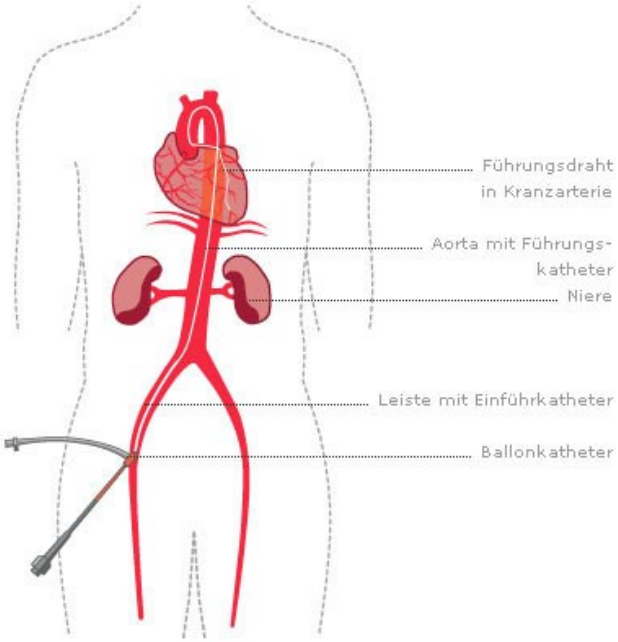


Abbildung 2-10: Schematische Darstellung zur Durchführung einer PCTA. [73]

Dort wird dann der Ballon dilatiert (expandiert) und erweitert das Gefäß auf seinen ursprünglichen Durchmesser. Danach wird der Ballon wieder entleert und der Draht wird entnommen. Heutzutage wird oft an Ort und Stelle ein Stent implantiert, der zuvor auf dem Ballon gecrimpt (zusammengefaltet) wurde. Bei der anschließenden Dilatation des Ballons wird der Stent in die Gefäßwand gedrückt, stabilisiert diese und ermöglicht gleichzeitig einen Blutfluss.

Bypass

Bei einer Bypass OP wird das Gefäß, das eine mangelnde Durchblutung aufweist, überbrückt, sodass die Durchblutung des Herzens wieder gewährleistet wird. Dazu wird ein Stück Vene oder Arterie des Patienten oder eines Verstorbenen verwendet. Alternativ können auch Kunststoffe wie GoreTex eingesetzt werden [74]. Diese Operation wird am nicht schlagenden Herzen durchgeführt. Der Patient muss während des Eingriffs an die Herz Lungen Maschine (HLM). Minimal invasive Verfahren ohne HLM sind ebenfalls möglich, bergen aber ebenfalls Risiken wie einen erneuten Verschluss [71].

2.4.4 Stents und Ballone für die PCTA

Die gängigste und einfachste Methode eine Stenose zu behandeln, ist der Einsatz von Stent- und Ballonkathetern (Abbildung 2-11). In 80% der Fälle werden heute im Rahmen einer PCI

ein Stent implantiert, dabei greift man entweder auf den unbeschichteten Stent, dem Bare Metal Stent (BMS) oder den mit Pharmazeutika beschichteten Drug Eluting Stent (DES) zurück. Wurde früher der BMS häufig verwendet, wird er heute durch den DES verdrängt. Das Gefahr einer In- Stent-Restenose ist beim BMS deutlich größer. Die glatten Muskelzellen sorgen für ein Zuwachsen des Stents und es bildet sich erneut ein Gefäßverschluss. Die Beschichtung des Stents mit Paclitaxel, einem Cytostatika das aus der Rinde der Eibe gewonnen werden kann, wirkt antiproliferativ. Eine Bildung einer Schicht aus glatten Muskelzellen um den Stent ist damit wesentlich niedriger. Allerdings wirkt das Medikament, wie andere Pharmazeutika (z.B. Sirolimus oder Everolimus) inhibierend auf das Wachstum der Endothelzellen, diese sorgen normalerweise für die Bildung einer Hautschicht um den Stent. Ohne diese schützende Schicht ist die Wahrscheinlichkeit eine lebensgefährliche Thrombose zu erleiden im Vergleich zum einfachen Metallstent deutlich erhöht.

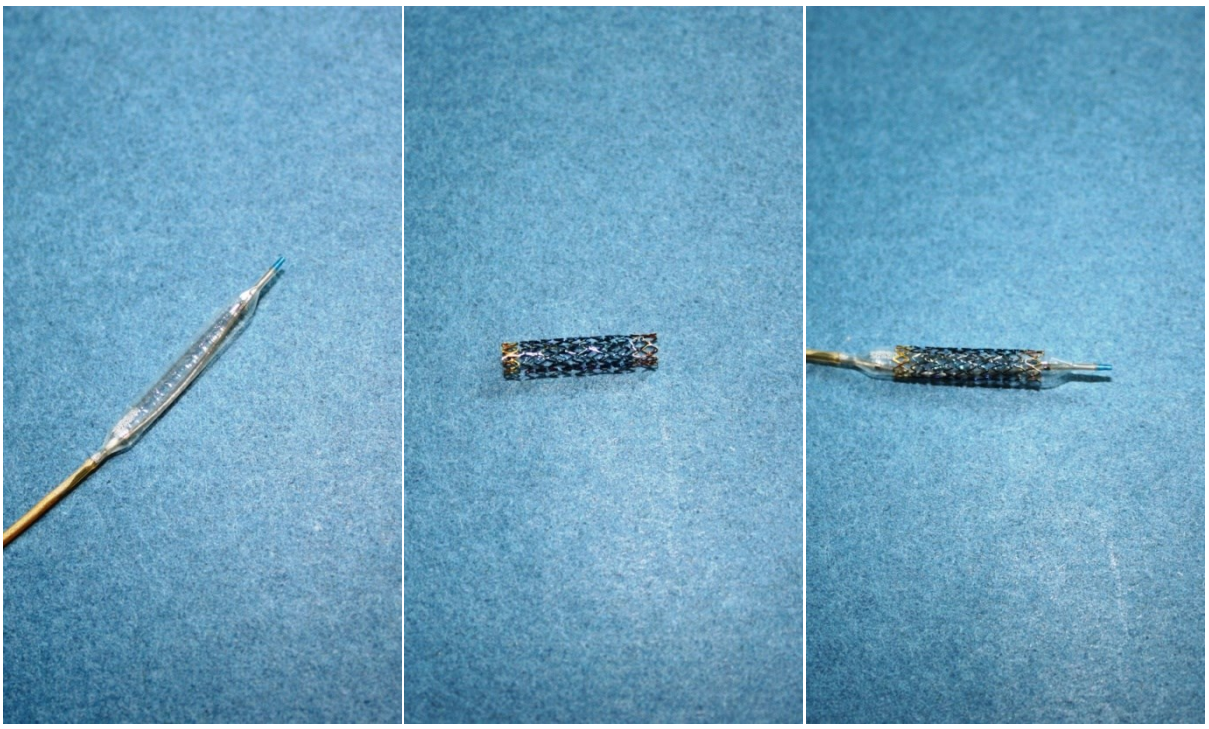


Abbildung 2-11: Medizinisches Material für den Einsatz in einer PCTA. links: Ballonkatheter, Mitte: Bare Metal Stent, rechts: Kombination aus Stent und Ballon; alle nach der Dilatation.

Nicht immer ist das platzieren eines Stents möglich oder angebracht. Stents sind sehr unflexibel, verwinkelte und/oder stark kalzifizierte Gefäße sind so kaum zu behandeln. Seitenäste sind ebenfalls schwierig zu behandeln. Deswegen bietet es sich an in diesem Fall eine einfache Ballondilatation durchzuführen. Auch hier gibt es mittlerweile Ansätze durch

Beschichtung eines Ballons mit Paclitaxel die Wirkung zu verbessern. Gerade bei der In-Stent Restenose scheinen sich diese Drug Eluting Ballone anzubieten [71, 75].

2.5 thermische Wärmebehandlung metallischer Werkstoffe

Werkstoffe sind feste, bearbeitbare Stoffe. Zu ihnen zählen Glas, Holz, Keramik, Diamant oder auch Metalle. Gerade Metalle sind im täglichem Leben wichtige Materialien für Haushaltsgegenstände, Stromleiter oder Baustoffe. Dafür müssen sie hohe Anforderungen hinsichtlich ihrer Eigenschaften erfüllen. Die Wärmebehandlung von Metallen ist dabei ein wichtiges Werkzeug um die Struktur der Metalle und damit ihre Eigenschaften zu beeinflussen.

2.5.1 Metallaufbau

Metallatome binden sich über eine Metallbindung aneinander. Dabei entstehen je nach Größe der Atome, nach Reinheit und Art des Atoms unterschiedliche regelmäßig wiederkehrende Strukturen. Diese Kristallgitter beeinflussen maßgeblich die Eigenschaften eines Metalls. Diese Strukturen sind aber nur in der Theorie ideal. In der naturvorkommende Metalle und Metalle aus erstarrten Schmelzen sind durchzogen mit Gitterfehlern (Abbildung 2-12). Es wird unterschieden in Punktförmige Gitterfehler, Versetzungen und in Grenzflächen an Korn-, Zwillings und Phasengrenzen.

Punktförmige Gitterfehler, oder auch 0-dimensionale Gitterfehler haben keine größere räumliche Ausdehnung. Zu diesen Fehlern gehören die Leerstellen. Aufgrund von Gitterschwingungen, die stark Temperaturabhängig sind, kommt es zum Wechseln des Gitterplatzes. Tritt ein Metallatom an die Oberfläche entsteht im Kristallgitter eine Leerstelle. Fremdatome können sich sehr gut in diese Leerstellen einfügen und können sich dabei direkt mit einem Atom austauschen oder sie besetzten einen Zwischenplatz bei entsprechend kleiner Atomgröße. Dabei lösen sich die Atome bis zu einem gewissen Grad im Metall und bilden Mischkristalle. Wird die Löslichkeitsgrenze für die Fremdatome im Kristallgitter überschritten bilden sich neue Zusammensetzungen und Strukturen. Es entsteht ein Kristallgemisch.

Eindimensionale Gitterfehler oder auch Versetzungen sind für das Verformungsverhalten und damit auch für die mechanischen Eigenschaften essentiell. Die Linienförmig verlaufenden Versetzungen werden in Stufen- und Schraubenversetzungen unterschieden.

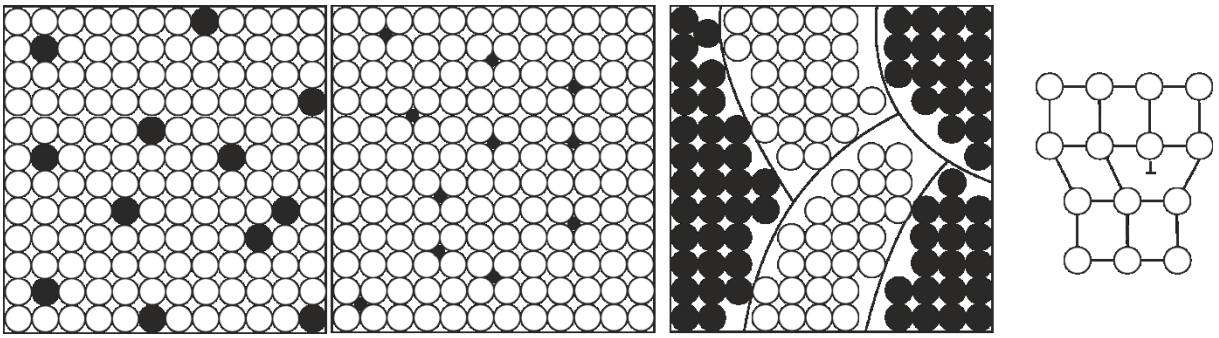


Abbildung 2-12: Arten von Gitterfehler. a) Austauschmischkristall b) Einlagerungsmischkristall c) Kristallgemisch d) Stufenversetzung (nach: Gobrecht [76])

Die Stufenversetzung ist die Endlinie einer mitten im Kristallgitter aufhörenden Gitterebene, während die Schraubenversetzung eine Verschiebung zweier Gitterbereiche ist. Beide Kristallfehler ziehen sich durch die gesamte Ebene des Kristalls. Im Maschinenbau werden hauptsächlich polykristalline Werkstoffe verwendet. Der Übergang zwischen den einzelnen Kristallgrenzen wird dann Korngrenze genannt. Polykristalline Werkstoffe entstehen wenn sich sehr viele Kristallisationskeime gleichzeitig bilden, was sich zum Beispiel bei erstarrten Schmelzen kaum vermeiden lässt. Korngrenzen gehören zu den zweidimensionalen Gitterfehlern. Die Körner haben zueinander unterschiedliche Ausrichtungen. Dadurch wird der Aufbau des Kristallgitters an der Korngrenze gestört. Dieser zweidimensionale Fehler hat ebenfalls starke Auswirkungen auf die Materialeigenschaften von Werkstoffen. Diese sind mitunter aber sogar erwünscht und werden beim Herstellen des Werkstoffs bewusst herbeigeführt [77, 78].

2.5.2 Wärmebehandlung von Metallen

Mit Hilfe von Wärmebehandlungen können gezielt, die Eigenschaften metallischer Werkstoffe beeinflusst werden. Verbesserung bei den Verarbeitungseigenschaften, wie Umformbarkeit, sind meist keine gewollten Gebrauchseigenschaften. Dort will man eher eine gute Härte oder

Zähigkeit haben. Deswegen unterzieht man einem Werkstoff häufig zuerst einer Wärmebehandlung um gute Verarbeitungseigenschaften zu erhalten. Hat der Werkstoff die gewünschte Form, wird es anschließend nochmal wärmebehandelt um die gewünschten Gebrauchseigenschaften zu erhalten.

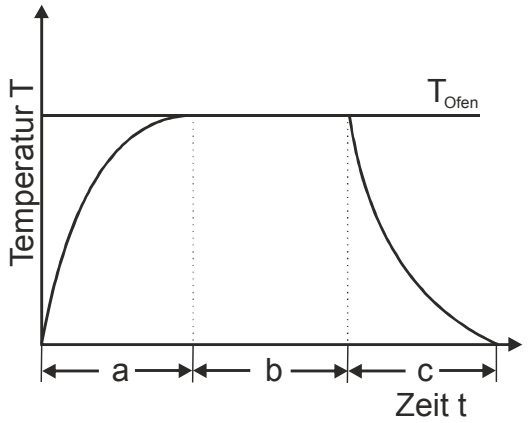


Abbildung 2-13: Phasen der Wärmebehandlung von Metallen. a) Erwärmen b) Halten c) Abkühlen (nach: Bergmann[79])

Eine Wärmebehandlungszyklus besteht aus drei Teilschritten dem Erwärmen, dem Halten und dem Abkühlen (Abbildung 2-13). Das Erwärmen führt zum Aufbau thermischer Spannungen zwischen dem sich schnell aufheizendem äußeren und dem langsam wärmer werdenden Kern. Beim Aufheizen stellt das aber nur in Sonderfällen ein Problem dar. Hohe Aufheizraten die mittels Induktion im gesamten Werkstück erreicht werden können sind dahingehend sogar weit im Vorteil.

Beim Abkühlen, das sogenannte Abschrecken oder auch Quenchen, ist ein zu schnelles Abkühlen allerdings durchaus problematisch. Man möchte möglichst schnell eine übersättigte Lösung der Fremdatome (z.B. für eine Legierung) in den Grundatomen erreichen ohne aber eine zu große Spannung auf dem Werkstück zu erzeugen. Für die richtige Anwendung muss daher das richtige Kühlmedium gewählt werden. Zum Quenchen kommen daher eine sehr unterschiedliche Anzahl an Kühlmedien in Frage:

- Gase
    - Druckluft (z.B. Stickstoff, Argon, Luft)
    - Düsenfeld
- Verdampfbare Flüssigkeiten
    - Wasserbäder

  - Wasserbäder mit Zusatz von Polymeren
  - Ölbad
  - Sprühkühlung mit feinem Wassernebel
- nicht-verdampfbare Flüssigkeiten
  - Salzschmelzen
  - Metallbäder

Aufgrund der leichten Realisierbarkeit wird zumeist auf einfache, verdampfbare Systeme z.B. mit Wasser zurückgegriffen. Allerdings kommt es hier beim Abkühlen zu einer ungleichmäßigen Abkühlung. Das Abkühlen auf der Metalloberfläche läuft in drei Schritten ab: Filmsieden, Blasensieden und Konvektion. Blasensieden ist meist unerwünscht, da es isolierend wirkt, aufgrund der Bildung einer Dampfschicht zwischen Flüssigkeit und Metall bildet, der sogenannte Leidenfrost-Effekt. Diese Luftschicht hat einen schlechten Wärmeübergangskoeffizienten. Der Effekt tritt bei allen Methoden mehr oder minder stark auf. Selbst bei der Sprühkühlung. Als Alternative können Salzschmelzen oder Metallschmelzen genommen werden. Sie ermöglichen rein konvektive Wärmeübergänge. Nachteil ist teilweise hohe Material und Energieaufwand. Beim Gasabschrecken liegen ebenfalls konvektive Wärmeübergänge vor. Allerdings erreicht man ihr nur geringe Abkühlgeschwindigkeiten [79]

3 Methoden

3.1 Toxizitätstest unterschiedlicher Zelllinien

Die Vitalitäts- und Proliferationstests wurden am Institut für Biomedizinische Technik Rostock (IBMT) durchgeführt. Die Mausfibroblasten L929 wurden bei der DSMZ (Braunschweig, Deutschland) erworben. Der CellQuanti-Blue cell viability assay wurde von Biotrend Chemikalien GmbH (Köln, Deutschland) bezogen. Der Cell Proliferationstest ELISA ist ein Produkt der Firma Roche (Mannheim, Deutschland). PBS und Trypsin/EDTA wurden von PAA (Cölbe, Deutschland) erworben. Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM) wurde bei Applichem (Darmstadt, Deutschland) gekauft. Für die Messung der Fluoreszenz und der Lumineszenz wurde der Mikrotiterplattenleser Fluostar Optima der Firma BMG (Offenbach, Deutschland) verwendet.

Für den Vitalitätstest werden Mausfibroblasten L929 benutzt. Zu Beginn wird das Zellkulturmedium (DMEM) abgesaugt und mit 5 ml PBS gewaschen. Nach dem Absaugen der Waschlösung erfolgt die Ablösung der Zellen mit Hilfe von 2 ml Trypsin/EDTA und einer 5 minütigen Inkubation bei 37 °C. Anschließend erfolgt die Zugabe von 4 ml Kulturmedium und die Lösung wird zentrifugiert. Die Zellzahl der Lösung wird mittels einer Neubauer Zählkammer bestimmt. Das zentrifugierte Zellpellet wird in 6 mL Medium resuspendiert. Ausgehend von der bestimmten Zellzahl wird eine Konzentration von 2000 Zellen in 200 µL Zellkulturmedium eingestellt. Es erfolgt die Befüllung einer schwarzen Mikrotiterplatte mit lichtdurchlässigem Boden (96 well) und eine Inkubation über 24 h bei 37 °C (5% CO_2 und 98% Luftfeuchte). Das Kulturmedium wird durch 200 µL Testlösung (100 mM DeminCl bzw. 4 w/w % Ammoeng 110 in Kulturmedium) ersetzt und erneut für 48h inkubiert (Bedingungen s. oben). Die Testlösung wird dann mit 200 µL Zellkulturmedium mit 10% CellquantiBlue Reagenz ausgetauscht und nochmals 2h inkubiert. Die Bestimmung der Fluoreszenz wird dann mit Hilfe eines Mikrotiterplattenleser (Anregung: 544nm, Extinktion 590 nm) durchgeführt.

Bei dem Proliferationstest werden analog dem Vitalitätstest die Zellen ausgesät und mit der Testlösung versetzt. Nach der 32h stündigen Inkubation wird 20 µL Bromdesoxyuridin Makierungslösung (BrdU-Lösung) auf 200 µL zugegeben und erneut 16h bei 37 °C inkubiert. Die Lösung wird dann durch 200 µL FixDenat ersetzt und die Zellen für 30 min bei Raumtemperatur fixiert. Anschließend wird das FixDenat entfernt und 100 µL Anti-BrdU-Pod zugegeben und 90 min bei Raumtemperatur inkubiert. Die Mikrotiterplatten werden dann dreimal mit einer Waschlösung aus dem Zellproliferationskit ELISA gewaschen und

anschließend neu mit 100 µL Substratlösung aus dem Kit gefüllt. Nach 3 min schütteln wird die Lichtemission innerhalb von 10 min gemessen.

3.2 Synthese ionischer Flüssigkeiten

Salicylisäure (99.9%), Cetylpyridiniumchlorid (96%) und Silbernitrat (purissimus) wurden bei VWR (Deutschland) erworben. Natriumsalicylat, Ethylglycinesterchlorid Methylglycinsäurechlorid und der Ionenaustauscher III (alle 99% Reinheit) stammen von Merck (Deutschland). L-Alaninmethylesterchlorid (99%) und Silberactat (99%) wurden bei Sigma Aldrich gekauft (USA). Die Lösungsmittel stammen aus dem Chemikalienlager der Universität Rostock.

3.2.1 Synthese von Aminosäure basierten ionische Flüssigkeiten (AAILs)

$GlyC_1NO_3$, $GlyC_2NO_3$, $AlaC_1NO_3$, $AlaC_1Lac$ [51]:

Ionische Flüssigkeiten mit einer Aminosäure als Kation wurde über eine Metathese Reaktion mit Hilfe von Silbernitrat hergestellt. 3,4 g Silbernitrat (für Silberlactat 3,94 g) werden in 200 ml Methanol unter Rühren aufgelöst. 2,51 g Methylglycinesterchlorid bzw. 2,79 g Ethylglycinesterchlorid oder L-Methylalaninesterchlorid werden in 50 ml Methanol gelöst. Das gelöste Silbernitrat/Silberlactat wird unter Rühren zu der Lösung gegeben. Es fällt sofort ein Niederschlag aus. Die Lösung wird noch 10min gerührt und dann der Niederschlag abfiltriert. Das Lösungsmittel wird dann im Hochvakuum entfernt. Zurück bleiben farblose Kristalle. Ist am Ende nur noch eine viskose Flüssigkeit übrig, sollte ein Kristallisationskeim hinzugefügt werden (vorhanden Kristall, mit Glasstab an Glasboden kratzen).

$AlaC_1Ace$ [51]:

2,47 g Natriumacetat werden in 30 ml Aceton unter Rühren aufgelöst. 2,79 g L-Methylalaninesterchlorid werden hinzugegeben. Die Lösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung verfärbt sich leicht gelb und es bleibt eine Niederschlag übrig. Der Niederschlag wird abfiltriert und das Lösungsmittel im Hochvakuum entfernt.

3.2.2 Synthese von Cetylpyridiniumsalicylat [9]

10,32 g Cetylpyridiniumchlorid und 4,48 g Natriumsalicylat werden in 50 ml eines Gemisches von Aceton/Wasser (1:1) gelöst und über Nacht gerührt. Danach werden 100 ml Wasser zur Lösung hinzugefügt. Und die wässrige Lösung mit Dichlormethan mindestens 5 mal extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden dann mehrmals mit Wasser gewaschen bis ein Nachweis auf Chlorid im Waschwasser (Silbernitrat-Lösung) negativ ausfällt. Das organische Lösungsmittel wird dann im Hochvakuum entfernt. Zurück bleiben farblose bis leicht gelbliche Kristalle.

3.2.3 Synthese von CPS mit Ionenaustauscher (nach [80])

50 ml Ionenaustauscher (stark basischer Ionenaustauscher (III) von Merck) werden in einem Ethanol : Wasser Gemisch (1:1) 2 h quellen gelassen. In der Zwischenzeit werden 8,950 g Cetylpyridiniumchlorid in ein 500 ml Becherglas 400 ml Ethanol : Wasser Gemisch (1:1) im Ultraschallbad für 30 min gelöst. Der gequollene Ionenaustauscher wird in eine Säule gefüllt. Das gelöste Cetylpyridiniumchlorid wird vorsichtig in die Säule gefüllt. Die Tropfgeschwindigkeit beträgt 1 Tropfen pro Sekunde und wird über Nacht und den Folgetag laufen gelassen. Die Farbe der Lösung sollte hellgelb sein. Nachdem das Produkt durch die Säule gelaufen ist, wird noch einmal 400 ml Lösungsmittelgemisch hinzugegeben und läuft durch bis ein pH-Test (Unitestpapier) eine neutrale Lösung anzeigt. Dann werden zu der Lösung 3,45 g Salicylsäure hinzugegeben und 10 min gerührt. Die jetzt hellgelbe Lösung wird bei 60 °C auf der Heizplatte eingedampft. Das Volumen der Lösung sollte ca. 24-36h unter rühren reduziert werden. Die Lösung wird in einen Kolben überführt und am Rotationsverdampfer eingeengt, danach wird es am Hochvakuum weiter getrocknet.

3.2.4 Umkristallisation von CPS aus zwei Lösungsmitteln[1]

1 g von CPS werden in 30 ml Hexan gelöst und auf 50 °C erhitzt. Dann werden ca.5 ml Dichlormethan hinzugefügt. Wichtig dabei ist, dass die Zugabe Tropfenweise erfolgt. Die Zugabe wird gestoppt wenn eine klare homogene Lösung beobachtet wird. Beim Abkühlen kristallisiert CPS wieder aus. Anschließend wird die Lösung noch über Nacht im Tiefkühlschrank bei -20 °C aufbewahrt.

[1] entwickelt durch Shohei Saita im Rahmen seines Aufenthalts in der Arbeitsgruppe Kragl

3.3 Analytik von ionischen Flüssigkeiten

3.3.1 pH-Wert

Zur Bestimmung des pH-Werts wird eine 100 mM wässrige Lösung (dest. Wasser) der ionischen Flüssigkeit hergestellt. Auf genaue Einwaagen wird an dieser Stelle verzichtet, da sich dies schnell selbst anhand der Molekularen Masse aus den Daten im Anhang berechnet werden kann. 2 ml der Lösung wird in ein 8 ml Vial gefüllt und mit einem pH-Meter von WTW und einer Mikrosonde bestimmt. Um einen neutralen pH-Wert für die Toxizitätstests zu erhalten, werden die Lösungen mit Hilfe von 1 M NaOH oder 10 M HCl (je nach pH-Wert) auf einen neutralen pH-Wert von 7 titriert.

3.3.2 Wassergehalt

Zur Ermittlung des Wassergehalts einer Lösung oder eines Feststoffs kann die Karl Fischer Titration genutzt werden. Wichtig dafür ist, dass der Wassergehalt niedrig (bis v/v 10 %) sein sollte. Grundlage einer Bestimmung des Restwassers in einem Lösungsmittel ist, dass die Reaktion von elementaren Iod und Schwefeldioxid zu Iodid und Sulfat nur in Gegenwart von Wasser abläuft. Für diese Arbeit kann ein Karl Fischer Coulometer (831 KF Coulometer) der Firma Metrohm genutzt werden. Dabei läuft generell folgende Reaktion in der Lösung ab:

$$H_2O + I_2 + [RNH]SO_3CH_3 + 2\ RN \rightleftharpoons [RNH]SO_4CH_3 + 2\ [RNH]I$$

Das Iod reagiert somit quantitativ mit dem Wasser. Bei der elektrochemischen Methode zur Bestimmung wird das benötigte Iod erst an der Generatorelektrode erzeugt. Zwischen benötigter Ladungsmenge und Menge an Iod besteht eine Beziehung. Der Endpunkt wird voltametrisch ermittelt, da bei komplettem Verbrauch des Wassers überschüssiges Iod entsteht, das die Spannungsdifferenz zwischen den beiden Pt-Elektroden stark absinken lässt.

Zur Bestimmung wird eine Probe abgewogen. Die Einwaage richtet sich nach der vermuteten Menge an enthaltenem Wasser (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Abschätzung der Einwaage der Probe. Auszug aus der Gebrauchsanweisung, 831 KF Coluometer.

Wassergehalt der Probe [ppm]	Wassergehalt der Probe [%]	Einwaage [mg]	Bestimmtes Wasser [µg]
100000	10	50	5000
10000	1	10-100	100-1000
100	0,01	1000	100
10	0,001	5000	50

Die Probe wird in das gerührte Gefäß mit der Titrationslösung (CombiCoulomat fritless) gegeben, die Starttaste betätigt und die Einwaage über das Keyboard eingegeben. Das Coulometer beginnt eigenständig zu messen. Ist der Endpunkt erreicht, wird der Wassergehalt in ppm angeben, dazu noch die absolute Menge bestimmten Wassers. Die Messungen werden insgesamt dreimal durchgeführt.

3.3.3 Messung des hygroskopischen Verhalten von CPS

Das hygroskopische Verhalten von ionischen Flüssigkeiten wurde durch ein selbstentwickeltes Experiment ermittelt. Dabei war es wichtig reale Bedingungen zu schaffen. In einer möglichen Anwendung für eine medizinische Beschichtung muss dieses Lagerungsstabil sein und möglichst kein Wasser aus der Umgebung aufnehmen.

500 mg der ionischen Flüssigkeit werden eingewogen und auf eine Petrischale, die zuvor bei 100°C über Nacht im Trockenschrank gestanden hat, gebracht. Der Wassergehalt der IL ist bekannt. Es wird der Luftdruck, die Raumtemperatur und die relative Luftfeuchte mit Hilfe eines im Labor befindlichen Hygrometers ermittelt. Nach einer vorher bestimmten Zeit (z.B. 24 h) kann eine Probe genommen und der Wassergehalt bestimmt werden. Aus dem Wassergehalt lässt sich das Stoffmengenverhältnis und der Stoffmengenanteil (x_{H2O} in Mol-%) bestimmen.

Stoffmengenverhältnis:

$$r_{H_2O} = \frac{n_{H_2O}}{n_{IL}}$$

Stoffmengenanteil:

$$x_{H_2O} = \frac{n_{H_2O}}{n_{H_2O} + n_{IL}}$$

3.3.4 Bestimmung der Chloridkonzentration

Die Choridkonzentration der ionischen Flüssigkeiten wurde mit Hilfe einer Ionenchromatografie (HPLC Pumpe Knauer k1001, Alltech 550 Conductivity Detector) und der Auswertesoftware EUROCHROM 2000 durchgeführt. Als Säule wurde eine Metrosep A Supp 3 (Metrohm) verwendet und als mobile Phase ein Puffer aus 1,7 mM $NaHCO_3$ und 1,8 mM Na_2CO_3.

Methode: 1 ml/min Eluent,

1 µL Probe

30 min Laufzeit

Die Retentionszeit der Chloridionen war bei 4,75 min. Für die Analyse des Restchloridgehalts wurden 1 mM Lösungen des CPS hergestellt (0,0423 g in 1000 ml). Diese wurden dann erneut 1:10 verdünnt. Und mit der Anlage vermessen (Kalibrierung siehe Anhang)

3.3.5 Schmelzverhalten ionischer Flüssigkeiten

3.3.5.1 Differential Scanning Calorimetry

Die Differential Scanning Calorimetry (DSC) oder auch dynamische Differenzkalorimetrie ist ein Analyseverfahren um Wärmemengenübertragungen einer Substanz unter verschiedenen thermischen Bedingungen zu untersuchen. Mit Hilfe der DSC können Phasenübergange, Schmelz- und Glasübergangstemperaturen bestimmt werden. Aber auch Zersetzungspunkte, Wärmekapazitäten und Reaktionskinetiken können ermittelt werden. Das Prinzip beruht auf dem Messen einer Probe, die sich in einem verschlossenen Tiegel befindet, und einem zweiten leeren Tiegel. Der zweite Tiegel dient hierbei als Referenz. Beide Tiegel werden dem gleichen Temperaturprogramm unterzogen und anhand ablaufender Prozesse in der Probe entstehen beim Erhitzen/Abkühlen Temperaturdifferenzen zwischen Probe und Referenz. Anhand dieser Daten können so Rückschlüsse auf die Prozesse gezogen werden.

Für die Bestimmung des Schmelzpunkte und Phasenübergänge wurde eine Perkin Elmer Pyris 1 DSC verwendet die in der Physik der Universität im Arbeitskreis von Prof. Schick steht.

3.3.5.2 Schmelzpunkt mittels Polarisationsmikroskop

Mit Hilfe eines Polarisationsmikroskop (Laborlux 12 Pol S, Leitz) das an einen Heiztisch (Mettler FP90/FP82HT) gekoppelt wurde, wurden Schmelzpunkte und das flüssigkristalline

Verhalten der ionischen Flüssigkeiten untersucht. Ein Polarisationsmikroskop ist ein normales Lichtmikroskop das mit Polarisationsfiltern ausgestattet ist. Der Primärfilter oder auch Polarisator polarisiert das Licht linear. Das durchströmt die Probe und trifft danach auf den zweiten Filter den Analysator oder Sekundärfilter. Dieser ist um 90°C gedreht und lässt das Licht vom Primärfilter nicht durch. Wirkt die Probe auf das Licht ein und dreht es ebenfalls um einen bestimmten Winkel, kann im Mikroskop etwas gesehen werden. Anhand der entstehenden Muster können dann Aussagen über die Struktur der Kristalle gemacht werden.

3.3.6 Viskositätsmessung

Zur Bestimmung des rheologischen Verhaltens der ionischen Flüssigkeit wurde ein Rheometer (Modular Compact Rheometer 302) der Firma Anton Paar verwendet. Eine Probe wird zwischen einer rotierenden bzw. oszillierenden und einem feststehenden Teil der Messapparatur gebracht. Aus dem Drehmoment, das Probenabhängig ist, und der Schergeschwindigkeit $\dot{\gamma}$ lassen sich anschließend die Schubspannung τ_{yx} und damit die Viskosität η bestimmen:

$$\tau_{yx} = \frac{F}{A_0} = \eta \frac{dv_x}{dy}$$

Die Gleichung gilt dabei vor allem für Newton'sche Flüssigkeiten. Das heißt die Viskosität ist unabhängig von der Schergeschwindigkeit. In vielen Substanzen gilt solch ein Verhalten allerdings nicht. Die Fließfähigkeit ändert sich also mit variierender Schubspannung. Diese Nicht-Newton'schen Flüssigkeiten zeigen dabei ein sehr unterschiedliches Verhalten (Abbildung 3-1).

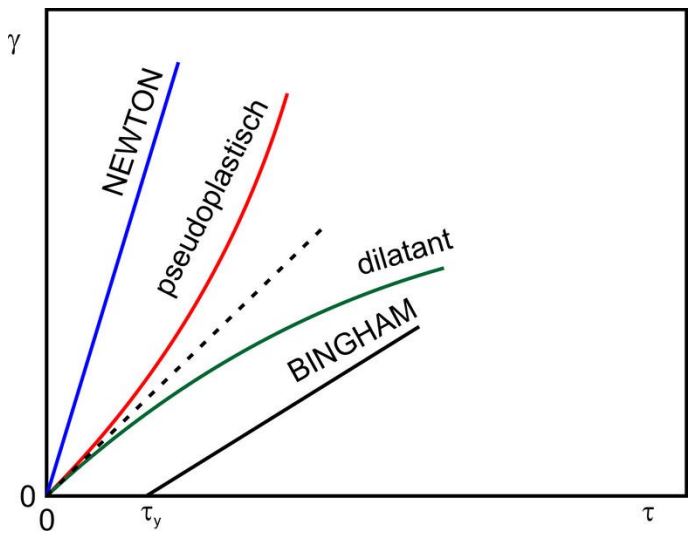


Abbildung 3-1: Verschiedene Formen des rheologischen Verhaltens [72].

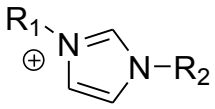
4 Ergebnisse

In dieser Arbeit werden verschiedene neue Anwendungen von ionischen Flüssigkeiten erläutert und diskutiert. Der Ergebnisteil besteht aus drei Unterabschnitten. Im ersten Abschnitt wird die Umweltrelevanz neuartiger ionischer Flüssigkeiten anhand der Toxizität und des pH-Wertes beschrieben und ein möglicher Einfluss auf Mensch und Umwelt diskutiert. Im zweiten Teil werden die Ergebnisse für die Beschichtung von Oberflächen für medizinische Implantate mit einer ionischen Flüssigkeit dargestellt. Die Herausforderung bestand hier vor allem eine ionische Flüssigkeit zu finden, die spezielle Anforderungen erfüllt. Im dritten und letzten Abschnitt des Kapitels werden ionische Flüssigkeiten einer gänzlichen neuen Anwendung zugeführt. Das Abkühlen von heißen Metallen in der Werkstofftechnik konnte mit Hilfe des 1-Ethyl-3-methylimidazolium bis(trifluoromethylsulfonyl)imid gegenüber dem herkömmlichen Abkühlen von Wasser deutlich verbessert werden.

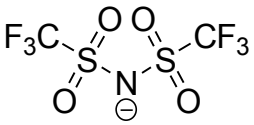
4.1 Auswirkungen von ionischen Flüssigkeiten auf umweltrelevante Parameter

Der niedrige Dampfdruck der alle ionischen Flüssigkeiten auszeichnet, war lange Zeit ein Grund ILs als Lösungsmittelersatz zu erforschen. Die Hoffnung war das dadurch ein umweltverträglicheres Lösungsmittel gefunden werden kann. Vielen Forschungsarbeiten beschäftigten sich daraufhin konventionelle organisches Lösungsmittel durch eine ionische Flüssigkeit auszutauschen um die darin ablaufenden Reaktionen zu verbessern. Leider ergaben sich daraus zwei Probleme. Zum einem liefen viele Reaktionen zwar in der ionischen Flüssigkeit ab, manche sogar leicht besser, aber angesichts des hohen Preises und einer schlechten Rezyklierung der ionischen Flüssigkeit waren diese "verbesserten" Reaktionen selten wirtschaftlich sinnvoll [62]. Zum anderen entsprechen ionische Flüssigkeiten nur selten den Prinzipien, die grüne Lösungsmittel auszeichnen sollten. Die Synthese produziert zusätzlichen Abfall, die Ausgangsmaterialien kommen selten aus nachwachsenden Rohstoffen, sind selten bioabbaubar und sind auch oft toxisch um nur einige Beispiele zu nennen [41, 81]. Dieses Kapitel wird sich mit dem möglichen Einfluss von ionischen Flüssigkeiten auf die Umwelt beschäftigen. Als Parameter wurde sich für die Toxizität und den pH-Wert von ionischen Flüssigkeiten gelöst in Wasser entschieden.

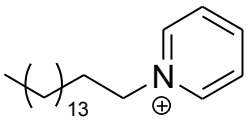
Tabelle 4-1: Strukturformeln verwendeter Ils.



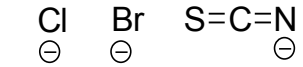
Imidazole



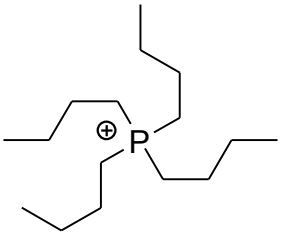
NTF_2



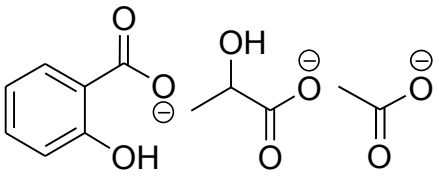
Cetylpyridinium



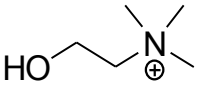
Chlorid Bromid, Thiocyanat



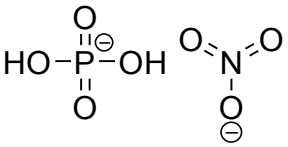
Tetrabutylphosphonium



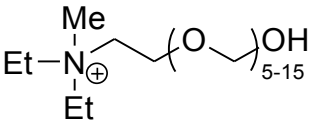
Salicylat, Lactat, Acetat



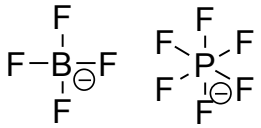
Cholin



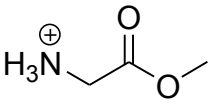
Dihydrogenphosphat, Nitrat

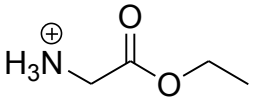


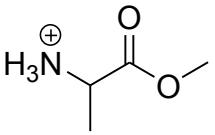
Ammoeng 110®-Kation



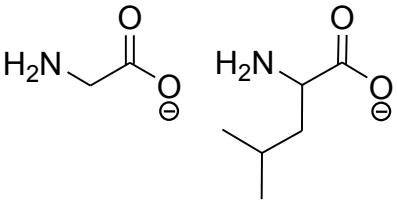
Tetrafluoroborat, Hexafluorophosphat

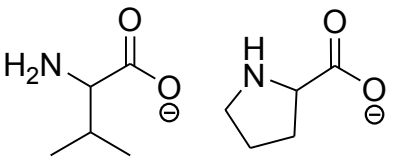






Glycinsäuremethlyester,
Glycinsäureethylester,
Alaninsäuremetyhlester





Glycinat, Leucinat,
Valinat, Prolinat

Beide Parameter sind einfach zu ermitteln, und bieten einen ersten Anhaltspunkt für das ökologische Verhalten. Es wurde eine Vielzahl an bereits gut untersuchten und noch wenig

bekannten ionischen Flüssigkeiten getestet (Tabelle 4-1). Die bekannten ionischen Flüssigkeiten wurden ausgewählt, um einen Vergleich mit bereits existierenden Toxizitätsdaten anzustellen. Dieses Vorgehen ist nötig, da viele Veröffentlichungen sehr unterschiedliche Organismen für die Bestimmung der Vitalität von Zellen benutzen. Die verschiedenen Zellen reagieren aber mitunter sehr unterschiedlich auf die Substanzen. Es wurde sich für eine Zelllinie von Säugetieren entschieden. In diesem Fall sind es Mausfibroblasten der Linie L929 (Siehe Kapitel 3.1).

Einige ionische Flüssigkeiten wurden erst kürzlich in der Literatur beschrieben und wurden für die Tests aufgrund ihrer vermuteten Biokompatibilität bzw. ihrer außergewöhnlichen Eigenschaften ausgewählt. Imidazole sind die Arbeitspferde der ionischen Flüssigkeiten. Sie stellen die größte und am besten erforschte Gruppe der ILs dar. Phosphonium ILs sind ebenfalls gut erforschte Substanzen, allerdings fehlt es hier noch an Toxizitätsdaten. Beide Gruppen zählen zu den eher toxischen ionischen Flüssigkeiten. Cholin, Aminosäureester und das Ammoniumionen gelten als biokompatible Komponenten und wurden daher ausgewählt. Bei den Anionen wurde neben Aminosäuren eine große Bandbreite unterschiedlicher Stoffe ausgewählt. Gerade fluorierte Moleküle, wie NTF_2, zählen zu den toxikologisch bedenklichen Ionen.

4.1.1 pH-Wert ionischer Flüssigkeiten

Der pH-Wert spielt in der Umwelt und im menschlichen Körper eine wichtige Rolle. Ohne den richtigen pH-Wert würden viele biochemische Prozesse gar nicht oder nur schlecht ablaufen. Der gesamte Enzymapparat und auch der aller anderen Organismen sind stark pH-abhängig. Deswegen müssen bei der Betrachtung der Umweltrelevanz eines Stoffes auch dessen pH-Wert betrachtet werden. Ein stark veränderter pH-Wert in einem Gewässer, aufgrund eines beabsichtigten oder unbeabsichtigten Eintrages, kann zu einer Veränderung der Lebensbedingungen im Gewässer führen und somit zu einer Gefährdung dieses Umweltkompartiments [41]. Auch beim direkten Umgang mit ionischen Flüssigkeiten muss Vorsicht geboten sein. Ein zu hoher oder ein zu niedriger pH-Wert kann zu Verätzungen führen, sofern der Stoff mit der Haut oder dem Auge in Kontakt kommt. Hier sind grundsätzlich Handschuhe und Schutzbrille für die Arbeit mit ionischen Flüssigkeiten mit unbekannten pH-Wert zu tragen. Für den Einsatz in medizinischen Produkten muss Wert darauf gelegt werden, dass ionische Flüssigkeiten einen möglichst biokompatiblen pH-Wert besitzen, da es zu lokalen Verätzungen kommen kann.

Ein nicht unwesentlicher Faktor ist allerdings auch der Einsatz von ionischen Flüssigkeiten in der Synthese. Viele katalysierte Reaktionen sind auf einen bestimmten pH-Wert angewiesen, da eine Veränderung meist zu anderen Ladungszuständen an den Katalysatoren führt und somit zu einer veränderten Aktivität des Katalysators. Gerade Biokatalysatoren sind für solche Störungen empfänglich [82].

Für die pH-Wert Messungen werden jeweils 100 mM Lösungen von ionischen Flüssigkeiten hergestellt und mit einem pH-Meter gemessen (siehe Kapitel 3.3.1). Als Lösungsmittel dient desionisiertes Wasser. Für das Ammoeng 110® wird dabei eine Masse von 608 g/mol angenommen. Ammoeng 110® (siehe Tabelle 4-1) ist eine Mischung verschiedener ILs gleicher Grundstruktur aber mit unterschiedlicher Seitenkettenlänge. Leider wird seitens des Herstellers keine Information gegeben, in welcher Zusammensetzung die einzelnen Spezies in der Mischung vorliegen. Es erfolgt daher die Annahme, dass diese gleich verteilt sind. Der Mittelwert ergibt somit die molare Masse.

Die Ergebnisse der Messung wurden in Tabelle 4-2 dargestellt und nach aufsteigendem pH-Wert sortiert. Die ionischen Flüssigkeiten mit dem höchsten pH-Wert basieren auf einem Tetrabutylphosphoniumkation und variieren zwischen 11,46 und 12. Eine Erklärung für das basische Verhalten ist schwierig. Generell gilt bei Salzen, dass sie basisch reagieren wenn das Anion eine starke Base darstellt. Dies wäre hier der Fall da, die Aminosäuren nur schwache Säuren sind und die konjugierten Aminosäureanionen somit starke Basen wären [83]. Außerdem liegen die anionische Form der Aminosäure nur im basischen vor. Der Einfluss der unterschiedlichen Aminosäuren ist dabei vernachlässigbar, sie haben keinen maßgeblichen Anteil an der Veränderung des pH-Werts. Das Spektrum der pH-Werte ist sehr breit und reicht von einem sauren pH-Wert von 2,81 bis zu einem basischen pH-Wert von 12. Als Hilfestellung zur Einordnung des pH-Werts sollen bekannte Basen (bzw. Säuren) dienen. Der pH-Wert von verschiedenen Säuren/Basen lässt sich mit Hilfe der Formel zur Berechnung von schwachen Säuren und Basen sehr gut ermitteln.

$$schwache\ Säure: pH = \frac{1}{2}(pK_S - \log_{10} C_{HA})$$

$$schwache\ Base: pH = \frac{1}{2}(pK_S + \log_{10} C_B + 14)$$

Tabelle 4-2: pH-Werte ionischer Flüssigkeiten. 100 mM Lösung von IL mit dest. Wasser bei 20°C.

Ionische Flüssigkeit	**Molare Masse [g/mol]**	**pH (H_2O) [ ]**
$[P_{4444}][Pro]$	374,57	12
$[P_{4444}][Leu]$	390,62	11,65
$[P_{4444}][Val]$	376,59	11,5
$[P_{4444}][Gly]$	334,51	11,46
$[C_2mim][BF_4]$	197,97	8,11
$[C_4mim]Cl$	174,67	7,06
$[C_5mim][PF_6]$	298,16	6,62
$[Cholin][NTF_2]$	368,32	6,53
[Amim]Br	203,08	6,41
$[C_4mim][PF_6]$	284,18	6,17
[Cetpyr][Sal]	441,32	6,1
$[C_2mim][NO_3]$	173,17	5,64
$[Cholin][H_2PO_4]$	201,16	5,02
$[AlaC_1]Ace$	163,17	4,74
$[C_4$-2,3-dimim$][BF_4]$	240,05	4,14
$[GlyC_1][NO_3]$	152,16	3,96
Ammoeng 110 ® purif.	608,00	3,79
$[C_{10}mim]Cl$	258,83	3,72
$[C_2mim][SCN]$	169,25	3,7
Ammoeng 110 ®	608,00	3,33
$[AlaC_1]$ $[NO_3]$	166,16	3,26
$[GlyC_2]$ $[NO_3]$	166,16	2,91
$[AlaC_1][Lac]$	193,10	2,81

Als bekannte Base mit einem pKs 9,21 wurde zum Vergleich Ammoniak gewählt. Der pH-Wert einer 0,5 M Ammoniaklösung bewegt sich mit 11,47 in einer ähnlichen Größenordnung wie der von Alkylphosphonium ILs. Die ionischen Flüssigkeiten aus Aminosäureester zeigen stark saures Verhalten und der pH-Wert erstreckt sich über einen Bereich zwischen 4,74 für [AlaC$_1$][Ace] über 3,96 für [GlyC$_1$][NO$_3$] zu 2,81 für [AlaC$_1$][Lac]. Die Acidität hat hier auch scheinbar mit der Säurestärke des Restions zu tun. Nitrat ist das Anion der sehr starken Salpetersäure und ist somit eine schwache Base. Der pH-Wert ist mit einer 0,1 M Essigsäurelösung vergleichbar, die einen pH-Wert von 2,87 besitzt (ebenfalls über die Formel zur Berechnung schwacher Säuren ermittelt). Der Einfluss durch das Anion ist hier wesentlich ausgeprägter als bei den Phosphonium ILs.

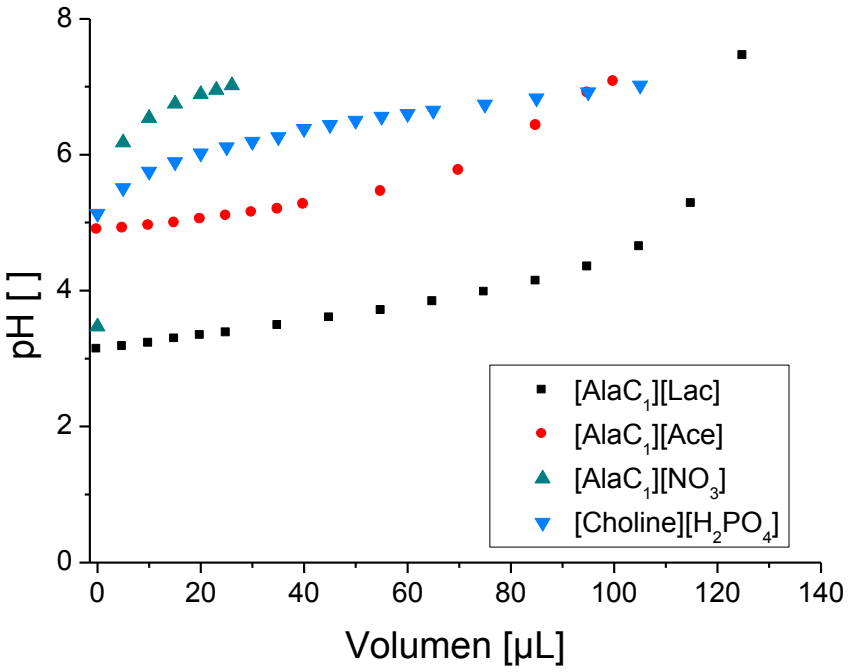


Abbildung 4-1: Titrationskurven von 100 mM IL-Lösung mit 1 M NaOH.

Am Beispiel des [AlaC$_1$]-Kations lässt sich das gut zeigen. Im Vergleich der Titration von [AlaC$_1$][NO$_3$] mit [AlaC$_1$][Ace] ist deutlich zu erkennen, dass der pH-Wert schon bei geringer Zugabe an Natronlauge ansteigt. Der pH-Wert bei der Acetat basierten IL bleibt lange Zeit konstant und steigt erst nach Zugabe von einer größeren Menge NaOH an (Abbildung 4-1). Das Verhalten entspricht der Reaktion eines gepuffertem Systems. Gleiches Verhalten zeigt die [AlaC$_1$][Lac] und ein Salz basierend auf einem Cholinkation ([Cholin][H$_2$PO$_4$]). Durch Lösung in Wasser entstehen Puffersysteme. Es bildet sich ein Gleichgewicht zwischen der

schwachen Base und der dazu korrespondierenden Säure aus, zum Beispiel Essigsäure/Acetat.

Die Methylimidazoliumbasierten ILs zeigen eine Bandbreite der pH-Werten von 8,11 bis 3,7, wobei ein genauer Trend kaum erkennbar ist. [C_2mim][BF_4] ist leicht basisch [C_2mim][SCN] dagegen aber mit 3,7 sauer. [C_2mim][NO_3] reiht sich in dieser Reihe mit 5,64 in die Mitte ein. Ein Einfluss des Anions scheint nicht immer als maßgebender Faktor diskutierbar. [C_4-2,3-dimim][BF_4] reagiert im Gegensatz zu [C_2mim][BF_4] mit 4,14 nicht basisch sondern sauer. Hier ist also das Kation entscheidend für den pH-Wert. Generell könnten hier aber auch Verunreinigungen der ionischen Flüssigkeiten mit Ausgangsprodukten einen Einfluss auf den pH-Wert haben.

Ammoeng 110®, das einen pH-Wert von 3,33 hat, ist vom Hersteller aus mit einer größeren Menge an Isopropanol und Wasser verunreinigt gewesen (bis zu 15 w/w %). Diese wurden in einem Reinigungsschritt durch evaporieren im Hochvakuum größtenteils entfernt. Der pH-Wert änderte sich zu der verunreinigten ionischen Flüssigkeit kaum (Anstieg auf 3,79).

Neben den offensichtlichen und schon beschriebenen Gründen, warum der pH-Wert solch einen großen Einfluss auf den Menschen und seine Umwelt ausübt, ist die pH-Wert Kontrolle sehr wichtig für die Bestimmung der Toxizität von ionischen Flüssigkeiten. Zellen, wie bereits erwähnt, reagieren sehr stark auf pH-Änderungen.

Tabelle 4-3: pH-Wert ionischer Flüssigkeiten in Wasser im Vergleich zu Dulbecco's Modified Eagle Medium. jeweils 100 mM Lösungen gelöst im jeweiligen Medium bei 20°C

Nr.	Ionische Flüssigkeit	Molare Masse [g/mol]	pH (H_2O) [ ]	pH (DMEM) [ ]
1	[P_{4444}][Pro]	374,57	12	11,38
2	Ammoeng 110® v. F.	608,00	3,33	7,77
3	Ammoeng 110® purif.	608,00	3,79	7,89
4	[P_{4444}][Val]	376,59	11,5	10,63
5	[P_{4444}][Gly]	334,51	11,46	10,65
6	[P_{4444}][Leu]	390,62	11,65	10,7
7	[C_{10}mim]Cl	258,83	3,72	7,91

Für die nächsten Untersuchungen müssen alle ionischen Flüssigkeiten zuvor neutralisiert werden. Die Substanzen werden für die Versuche in einem Kulturmedium mit einem pH von 7,4 gelöst. Das Kulturmedium ist Dulbecco's Modified Eagle Medium und wird auch DMEM abgekürzt. Das Medium ist selbst ein Puffersystem und daher reicht es bei drei der ausgewählten ILs aus sie in dem Medium zu lösen, um sie zu neutralisieren. Die anderen sehr sauren oder sehr basischen ILs mussten vorher mit Salzsäure oder Natronlauge auf einen neutralen pH-Wert von 7 gebracht werden. In Tabelle 4-3 wurden die pH-Werte einiger ausgewählter ionischen Flüssigkeiten, nachdem sie in DMEM gelöst wurden, erneut bestimmt.

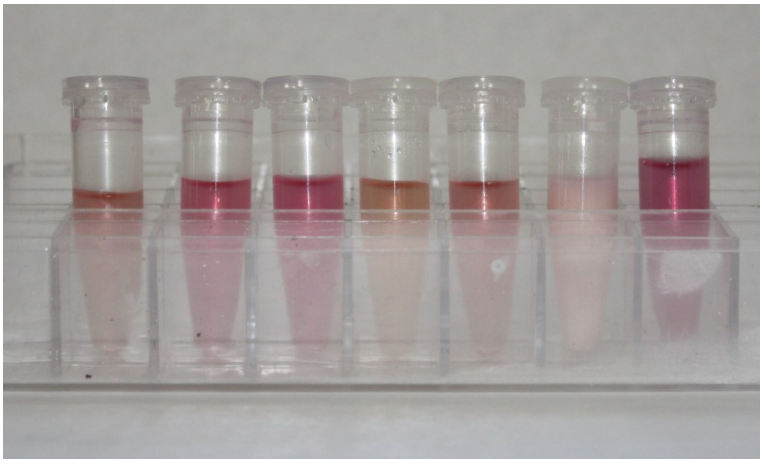


Abbildung 4-2: Ionische Flüssigkeiten gelöst in DMEM. Reihenfolge von links nach rechts entspricht Nummeriung in Tabelle 4-3

Alle Phosphonium basierten ionischen Flüssigkeiten sind trotz des Mediums stark basisch. Ammoeng 110® und [C_{10}mim][Cl] erreichen einen akzeptablen pH-Wert. Anhand der Färbung des Mediums lassen sich im Übrigen Abweichungen des pH-Werts bereits mit bloßem Auge erkennen. Idealerweise sollte sich die Farbe des Mediums (intensives rosa) nicht ändern. In Abbildung 4-2 wird ebenfalls ersichtlich, das Lösung 1, 4, 5 und 6 den pH-Wert des Mediums stark verändern. Im Falle von Lösung 6 kommt es sogar zur Fällung eines weißen Niederschlags, vermutlich der Aminosäure Leucin.

4.1.2 Toxizität ionischer Flüssigkeiten

In den letzten Jahren wurde die Forschung auf dem Gebiet der Umweltverträglichkeit von ionischen Flüssigkeiten intensiviert. Auch gerade nach Einführung der REACH-Verordnung (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) im Jahre 2007 muss

eine Risikobewertung für Chemikalien ab einer Produktionsmenge von mehr als 1 t/a durchgeführt werden [67].

Um einen ökologischen Fingerabdruck einer Substanz zu erhalten, muss man eine Vielzahl an Informationen sammeln. Das beginnt schon mit der Synthese des Stoffes selber. Wie ökologisch und umweltverträglich ist dieser Schritt? Schaut man sich die Synthese von ionischen Flüssigkeiten an, so stellt man hier schon große Defizite in der Umweltverträglichkeit fest [40, 50]. Weiteres wichtiges Augenmerk muss auf das beabsichtigte oder unbeabsichtigte Einbringen der ionischen Flüssigkeit in die Umwelt gelegt und deren Verhalten und letztendlich auch dessen Verbleib geklärt werden [41]. Auch Verunreinigungen in der IL können Umweltrelevant sein. Das Durchführen solch einer Ökoeffizienzanalyse ist ein herausfordernder und Zeit aufwändiger Prozess.

Um dennoch einen ersten Hinweis zu erhalten wie gefährlich eine ionische Flüssigkeit für Mensch und Umwelt ist, bietet sich die Erhebung von Toxizitätsdaten an. Diese Werte geben eine Auskunft über die Grenzkonzentration, ab der ein Stoff für die ausgewählte Zelle unerwünschte Effekte haben kann. Generell werden hierbei sogenannte EC_{50} Werte bestimmt. Das ist die Konzentration, bei der bei 50 % der Zellen, oder auch komplexeren Lebewesen, ein Effekt auftritt.

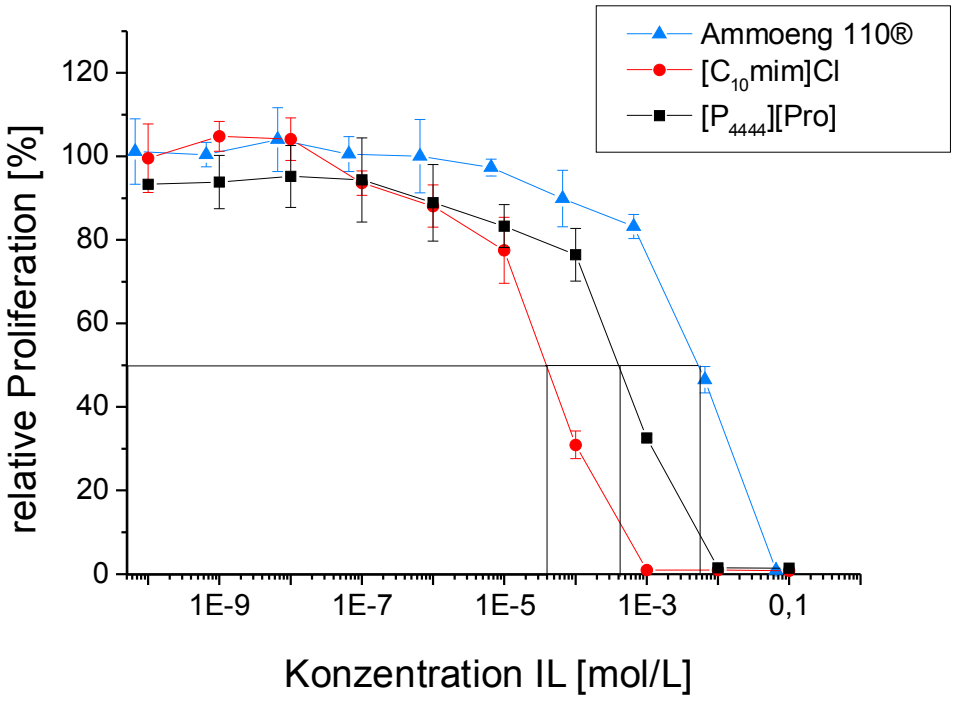


Abbildung 4-3: Ermittlung der EC-50 Werte aus einem Graphen relative Proliferation vs. Konzentration. Bei 50% wird der zugehörige Konzentrationswert abgelesen.

Im Fall von Vitalitätstests für Zellen bedeutet das 50% der Zelle nicht mehr lebensfähig sind. Damit kann der Wert der letalen Dosis bei dieser Konzentration gleichgesetzt werden (LD_{50}) [42]. Im Falle der Proliferation bedeutet, dass 50% der Zellen sich nicht mehr teilen können, das heißt aber nicht, dass sie nicht trotzdem noch lebensfähig sind. Deswegen wird im weiteren nur vom EC_{50} Wert gesprochen. Der EC_{50}-Wert wird ermittelt in dem die prozentuale Anzahl der Zellen, die noch ohne Beeinträchtigung sind, gegen die Konzentration aufgetragen wird (Abbildung 4-3).

In der Literatur wurden bereits viele Daten zur Toxizität mit sehr vielen unterschiedlichen Zelllinien beschrieben. Besonders viele beschäftigen sich mit der Frage des Einfluss von ILs auf aquatische Organismen, wie zum Beispiel *Vibrio fischerii [48]*. Da es in der Arbeit um Anwendungen im Menschen handelt, wurde sich für Zelllinien von Säugetieren (Fibroblasten von Mäusen, L 929) entschieden. Für den genauen Ablauf der Zelltests sei auf den Material/Methoden Abschnitt 3.1 hingewiesen. Der Einfluss der ionischen Flüssigkeit auf die Zellen ist hierbei von unterschiedlichen Faktoren abhängig (Abbildung 4-4). Die Zellwand oder in diesem Fall die Zellmembran ist die schützende Schicht um das innere der Zelle zu schützen. Wird diese durch bestimmte Stoffe penetriert, kann das zum Zelltod führen. Die Zelle kann durch das neue Material vergrößert werden bis die Membran rupturiert oder aber indem die Stoffe wichtige Zellprozesse unterbinden [84].

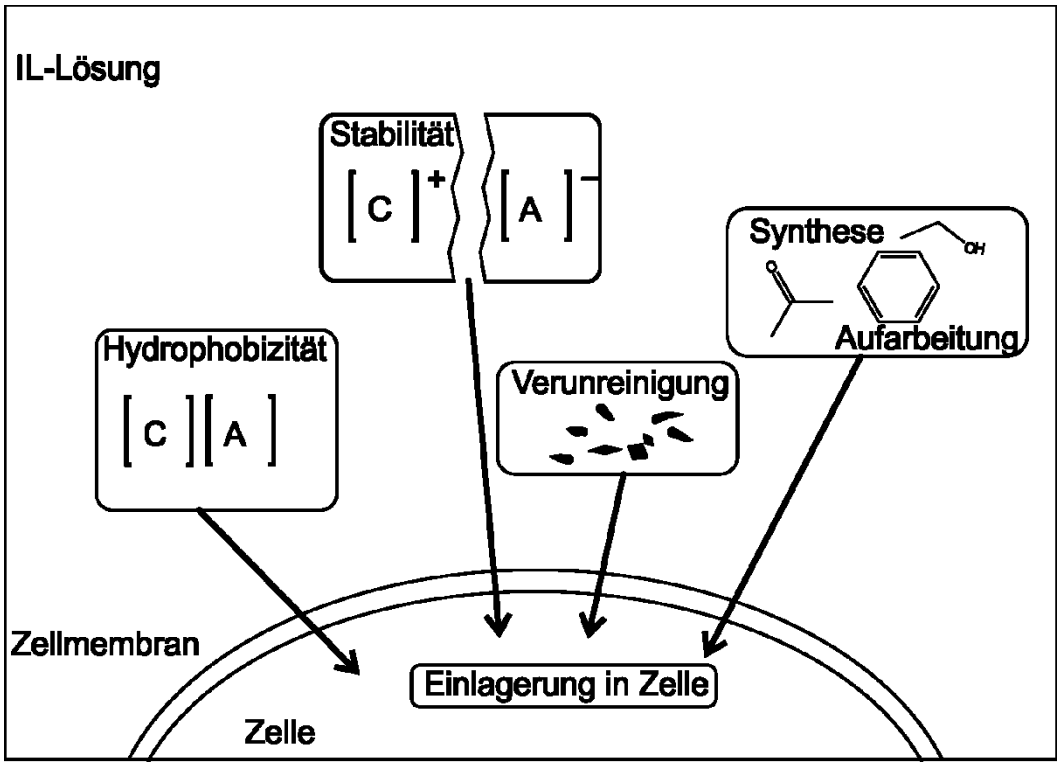


Abbildung 4-4: Einfluss von unterschiedlichen Komponenten auf eine tierische Zelle.

Im Falle einer ionischen Flüssigkeit können Fremdstoffe zum einen die IL selbst, ihre Abbauprodukte zum anderen aber auch Verunreinigungen in der IL sein. Verunreinigungen resultieren aus der Synthese, z.B. Edukte, Nebenprodukte oder restliches Lösungsmittel [15, 85, 86].

Die ionischen Flüssigkeiten, die ausgewählt wurden, sollten vielseitige Charakteristika abdecken. Ionische Flüssigkeiten, die schon lange bekannt sind und zu denen schon eine gute Datenlage verfügbar ist, stellen eine wichtige Gruppe in diesen Untersuchungen dar. Sie helfen die erhaltenen Daten zu vergleichen und einzuordnen. Weiterhin wurden ionische Flüssigkeiten ausgesucht, bei denen eine Biokompatibilität angenommen werden kann. Daneben sind auch ionische Flüssigkeiten getestet worden, die sehr interessante Eigenschaften haben, weil sie zum Beispiel aus medizinischen Wirkstoffen bestehen. Nicht zuletzt wurden auch ionische Flüssigkeiten gewählt, die potentiell toxisch sind, da auch Anwendungsgebiete als Desinfektionsmittel oder als Biozid in der Literatur diskutiert werden [87, 88].

Zu dem Thema der Toxizität von ionischen Flüssigkeiten gibt es eine Vielzahl an Veröffentlichungen und Studien. Die UFT Bremen hat in Zusammenarbeit mit Merck eine öffentlich zugängliche Datenbank für ionische Flüssigkeiten online gestellt, in der neben Strukturinformationen und physikalischen Daten auch Angaben über die umweltrelevante Daten wie Zytotoxizität, Ökotoxizität und Toxizität im allgemeinen veröffentlicht werden. Auch ein Teil der in dieser Arbeit getesteten ionischen Flüssigkeiten sind in dieser Datenbank erfasst. Somit bietet sich ein Vergleich von Zytotoxizitätsdaten mit Literaturdaten an. Die IPC-81 Leukämiezellen bieten sich hier besonders an, weil die Datenlage für verschiedene ILs sehr hoch ist [41, 89]. Es gibt auch viele andere Publikationen, die sich mit den hier beschriebenen ionischen Flüssigkeiten beschäftigen, verwenden aber unterschiedliche Zelllinien, so dass die Vergleichbarkeit nur schwer gegeben ist [47, 58, 90-92].

Die größte, wichtigste und am besten erforschte Gruppe der ionischen Flüssigkeiten sind die Methylimidazolium basierten ionischen Flüssigkeiten. Aus diesem Grunde wurde eine repräsentative Auswahl dieser Klasse von ILs ausgewählt, um Trends, die in der Literatur beschrieben werden, zu bestätigen. 1-Alkyl-3-methyilmidazolium basierte ILs werden laut Literatur mit zunehmender Kettenlänge des Alkylrests toxischer [40]. Dieser Trend lässt sich auch anhand der Untersuchungen mit den Mausfibroblasten L929 wiederfinden (Tabelle 4-4). So sind die ionischen Flüssigkeiten mit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumkation weniger toxisch (EC_{50}-Werte zwischen 4,5-7,0 mmol/l für Zellvitalität) gegenüber den Zellen als zum Beispiel das 1-Pentyl-3-methylimidazoilumhexafluorophosphat (EC_{50}=1,26 mmol/l). Eine der

toxischsten ionischen Flüssigkeiten in den Zelltests wiederrum war die Methylimidazolim basierte IL mit der längsten Kette: 1-Decyl-3-methylimidazoliumchlorid erreichte lediglich einen EC_{50}-Wert von 0,03 mmol/L im Vitalitätstest. Ionische Flüssigkeiten, wie diese könnten sich zum Beispiel dafür zur Desinfektion von Oberflächen eignen. Das Aufbringen kann so zum Beispiel multiresistente Bakterienstämme töten. ILs evaporieren nur sehr schlecht, somit kann eine längere Expositionszeit im Vergleich zu den sonst verwendeten Desinfektionsmitteln auf Alkoholbasis gewährleistet werden. Die am wenigsten toxischste Imidazolium IL ist das 1-Ally-3-methylimidazoliumbromid. Allerdings ist der Unterschied in den EC_{50}-Werten zwischen den Alkylresten einer Länge zwischen 2 und 4 nur sehr gering.

Tabelle 4-4: Toxizität Imidazoliumbasierter ionischer Flüssigkeiten. Werte für Vitalität und Proliferation für Mausfibroblasten L929, Vitalität für IPC-81 Leukämiezellen aus UFT Datenbank (Mai 2013)

		Mausfibroblasten L929		**IPC-81**
Ionische Flüssigkeit	**Molare Masse [g/mol]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**	**EC_{50} (Proliferation) [mmol/l]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**
$[C_2mim][BF_4]$	197,97	4,50	4,00	2,73
$[C_2mim][SCN]$	169,25	7,00	8,00	16,80
$[C_2mim][NO_3]$	173,17	6,31	15,80	
[Amim]Br	203,08	10,00	15,00	
$[C_4mim]Cl$	174,67	4,50	10,00	3,58
$[C_4mim][PF_6]$	284,18	3,10	7,0	1,25
$[C_4$-2,3-dimim$][BF_4]$	240,05	1,58	2,51	
$[C_5mim][PF_6]$	298,16	1,26	2,5	1,00
$[C_{10}mim]Cl$	258,83	0,0300	0,0350	0,0218

Auch scheinen die Anionen der gewählten Verbindung nur unwesentlich an der Toxizität der Gesamtverbindung beteiligt zu sein. So ist der Unterschied zwischen $[C_4mim]Cl$ und $[C_4mim]PF_6$ mit 4,50 bzw. 3,10 nur minimal. Vergleicht man die Werte für die Mausfibroblasten

mit den Werten für die IPC-81 Leukämiezellen, so kann festgestellt werden, dass die Werte für die Toxizität in ähnlichen Größenordnungen liegen und einen identischen Trend aufweisen. Damit kann angenommen werden, dass beide Zelltypen ähnlich empfindlich auf die Substanzen reagieren. Docherty und Kulpa berichteten 2005 einen EC_{50} Wert für $[C_4mim]Cl$ von 5,14 mmol/l für *Vibrio Fischeri* ein Bakterium aus dem Meer. Die Toxizität ist damit ebenfalls in gleicher Größenordnung (4,50 mmol/l für L929 und 3,58 mmol/l für IPC) [47]. Humane Epithelzellen zeigten mit 12,3 mmol/l sogar ein noch geringeres toxisches Potential [93]. Das Süßwasserorganismen anscheinend stark auf ionische Flüssigkeiten reagieren, kann durch *Selenastrum capricornutum*, einer Süßwasseralge und *Daphnia magna*, dem Süßwasserfloh, deutlich gemacht werden. Die Alge hat bei Kontakt mit $[C_4mim]Cl$ einen EC_{50} von 0,22 mmol/l, der Süßwasserfloh zeigte eine toxische Wirkung schon bei 0,037 mmol/l [49].

Auffällig ist zu dem, das die Proliferationswerte der untersuchten Verbindungen (Tabelle 4-4) zwar in gleicher Größenordnung liegen aber die Werte alle leicht höher sind. Generell wäre zu erwarten, dass die Werte niedriger oder gleich sind. Die Zellproliferation also das Wachstum und das Teilen der Zelle setzt eine lebende Zelle voraus. Nach den Werten würde man aber annehmen, dass die Zelle wächst und sich teilen kann, obwohl sie bereits bei geringeren Konzentrationen keine Vitalität mehr gezeigt hat. Es muss allerdings bedacht werden, dass es sich um zwei unterschiedliche Bestimmungsmethoden handelt und dadurch eine gewisse Ungenauigkeit resultieren kann. Der Einfluss von Verunreinigungen auf die Werte kann an dieser Stelle ebenfalls nicht ausgeschlossen werden, da viele der getesteten ionischen Flüssigkeiten käuflich erworben wurden und die Hersteller nur wenig Angaben über etwaige Rückstände in der IL machen.

Im Zuge der Erkenntnis, dass ionische Flüssigkeiten nicht immer unproblematisch für die Umwelt sind, wurden Ideen entwickelt, die ionische Flüssigkeiten ökologischer zu gestalten. Ein Ansatz ist die Verwendung von Ionen die in der Natur vorkommen. Diese sollten möglichst nicht toxisch und gleichzeitig auch besser biologisch abbaubar sein. Die Klasse der Aminosäuren und ihrer Salze sind eine vielversprechende Möglichkeit. Sie können als Kat- und Anion in der Bildung von ionischen Flüssigkeiten beteiligt sein. Die Arbeitsgruppe um Prof. Ohno aus Tokio beschäftigt sich mit der Nutzung von Aminosäureanionen in Tetraalkylphosphoniumsalzen [50, 94, 95]. Gleichzeitig gibt es auch ionische Flüssigkeiten, die auf Basis von Aminosäureesterkationen aufgebaut sind [51]. Diese ionischen Flüssigkeiten wurden im Labor synthetisiert und anschließend den Biokompatibilitätstest unterzogen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-5 dargestellt. Die Tetrabutylammoniumphosphate haben allesamt sehr ähnliche EC_{50}-Werte und reichen von 0,425 bis 0,575 mmol/l und sind relativ toxisch, wenn man sie zum Beispiel mit den Imidazoliumbasierten ILs vergleicht. Die unterschiedlichen

Anionen scheinen hierbei ebenfalls kaum einen Effekt auf die Toxizität der ionischen Flüssigkeiten zu haben. Ein Vergleich mit den IPC-81 Zellen kann an dieser Stelle nicht gemacht werden, da die Datenlage zu Phosphoniumbasierten ionischen Flüssigkeiten nur sehr ungenügend ist. In der Tabelle ist lediglich eine Ausgangskomponente, das Tetrabutylphosphoniumbromid, mit diesen Zellen getestet worden. Die Toxizität ist hier noch einmal um den Faktor 10 erhöht. Die Zellmembran sollte die Zelle generell vor ihrer Umwelt schützen. Gerade die lipophilen und langkettigen IL zerstören aber die Zellmembran bzw. -wand, wodurch Zellmaterial nach außen treten kann und somit zum Zelltod führt. Petokovic et al. konnte diese Ergebnisse mit Alkylphosphonium ILs unterschiedlicher Länge bestätigen [91]. Eine umweltfreundliche Alternative für bestehende Lösungsmittel stellen diese ILs somit nicht dar.

Tabelle 4-5: Toxizität Aminosäurebasierter ionischer Flüssigkeiten. Werte für Vitalität und Proliferation für Mausfibroblasten L929, Vitalität für IPC-81 Leukämiezellen aus UFT Datenbank (Mai 2013)

		Mausfibroblasten L929		**IPC-81**
Ionische Flüssigkeit	**Molare Masse [g/mol]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**	**EC_{50} (Proliferation) [mmol/l]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**
$[P_{4444}][Pro]$	374,57	0,5750	0,5750	
$[P_{4444}][Val]$	376,59	0,6000	0,7750	
$[P_{4444}][Gly]$	334,51	0,5750	0,8750	
$[P_{4444}][Leu]$	390,62	0,4250	0,7250	
$[P_{4444}]Br$	339,33			0,0457
$[GlyC_1][NO_3]$	152,16	33,00	35,00	
$[GlyC_2]$ $[NO_3]$	166,16	30,00	20,00	
$[AlaC_1]$ $[NO_3]$	166,16	35,00	20,00	
$[AlaC_1][Ace]$	163,17	29,00	20,00	
$[AlaC_1][Lac]$	193,10	28,00	25,00	

Sehr vielversprechend für eine umweltfreundliche Anwendung sind dagegen die Aminosäureester ILs. Sie zeigten alle ein sehr zellfreundliches Verhalten. Erst ab Konzentrationen von um die 30 mmol/l zeigten die Zellen nur noch zu 50 % Vitalität. Auch hier beeinflussen die Anionen die Toxizität der IL kaum. Dass ionischen Flüssigkeiten ab einer gewissen Konzentrationen zelltoxisch reagieren, liegt vermutlich an der Konzentration der Salze in der Lösung, bestehend aus der DMEM Lösung, der IL-Konzentration und wenn nötig der Säure oder Base aus der Neutralisation. Der osmotische Druck der sich aufbaut, sorgt dafür das die Zelle das Zellwasser an die Umgebung abgibt. Der Zelltod ist in beiden Fällen eine mögliche Folge [84].

In Tabelle 4-6 sind ionische Flüssigkeiten dargestellt, die ebenfalls ungewöhnliche Eigenschaften besitzen und deswegen ebenfalls auf ihre Toxizität getestet wurden. Ammoeng 110® ist eine ionische Flüssigkeit bestehend aus einem tetraalkylierten Amin. Diese ionische Flüssigkeit wird in der Arbeitsgruppe Kragl als Extraktionsmittel für ein wässriges Zweiphasensystem genutzt. Dabei sollen Proteine und Aminosäure extrahiert werden um so eine Aufreinigung zu vereinfachen [2, 96]. In den Tests zeigte sich, dass die Toxizität relativ gering ist und ein ähnliches Niveau hat wie [C_5mim][PF_6]. Da Ammoeng 110® mit großen Mengen an Isopropanol verunreinigt war, wurde es im Hochvakuum von Isopropanol, Wasser und sonstigen leicht flüchtigen Substanzen befreit. Eine Änderung in der Toxizität war dabei nicht zu beobachten.

Eine weitere interessante Klasse sind ILs, die aus Ionen bestehen, die in der Natur vorkommen. Cholin als Phosphorsäureester ist Bestandteil der Lecithine. Acetylcholin, ein Derivat des Cholins, ist im Körper zum Beispiel ein wichtiger Neurotransmitter [97]. Die Zytotoxizität des Cholindihydrogenphosphats erreichte mit 30 mmol/l einen sehr hohen EC_{50}-Wert und damit eine niedrige Toxizität. Auch der Vergleich mit den Leukämiezellen aus der Datenbank der UFT Bremen zeigten ähnliche Werte. Generell lässt sich ein Einfluss des Anions auf die Toxizität von Cholin kaum bis gar nicht nachweisen, eine Ausnahme bildet hierbei das NTF_2. Das Anion sorgt dafür, dass viele ionische Flüssigkeiten hydrophobe Eigenschaften erhalten, welches zu einer verbesserten Penetrierung der Zellwand führen kann [84, 91]. In den Versuchen mit den Mausfibroblasten fällt der EC_{50}-Wert von 30 mmol/l für das Dihydrogenphosphatsalz auf 15,8 mmol/l für das Bis(trifluoromethylsulfonyl)imidsalz. Noch stärker fällt der Abfall für die IPC-81 Zellen aus. Hier steigt die Toxizität stark an. Die Konzentration bei der noch 50% der Zellen am Leben sind, verringert sich von über 20 mmol/l um das 5-fache auf 3,58 mmol/l und erreicht eine Konzentration, die der des reinen $LiNTF_2$ – Salzes entspricht (2,20 mmol/l). Die mit Abstand interessanteste ionische Flüssigkeit ist das Cetylpyridniumsalicylat. Diese IL, die aus zwei in Arzneimitteln verwendeten Komponenten

besteht, ist für interessante Anwendungen prädestiniert und wird in den folgendem Abschnitt 4.2.3 noch ausführlich diskutiert. In den Toxizitätstest zeigt sich die ionische Flüssigkeit als ausgesprochen toxische Verbindung und hat mit dem [C_{10}mim]Cl die niedrigsten Werte für Proliferation und Vitalität.

Tabelle 4-6: Toxizität ungewöhnlicher ionischer Flüssigkeiten. Werte für Vitalität und Proliferation für Mausfibroblasten L929, Vitalität für IPC-81 Leukämiezellen aus UFT Datenbank

		Mausfibroblasten L929		IPC-81
Ionische Flüssigkeit	**Molare Masse [g/mol]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**	**EC_{50} (Proliferation) [mmol/l]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**
Ammoeng 110® v. F.	608,00	1,19	1,07	
Ammoeng 110® purif.	608,00	1,19	3,08	
[Cetpyr][Sal]	441,32	0,027	0,038	
[Cholin][H_2PO_4]	201,16	30,0	30,0	>20
[Cholin][NTF_2]	368,32	15,8	25,1	3,58
Li [NTF_2]	287,08			2,20

Im letzten Abschnitt dieses Kapitels soll ein Vergleich mit anderen Substanzen, die aus der Literatur bekannt sind, gezogen werden. Das soll eine Einordnung der Ergebnisse ermöglichen (Tabelle 4-7). Die erste Gruppe, die verglichen werden soll, sind normale hochschmelzende Salze, da letztendlich ionische Flüssigkeiten nichts anderes als Salze sind. Auch hier sind sehr große Schwankungen in der Giftigkeit der einzelnen Salze zu beobachten. Silbersalze sind in der Synthese von ionischen Flüssigkeiten von großer Bedeutung. Silberionen bilden mit einigen Anionen schwer lösliche Salze (Chlorid, Bromid etc.) und können daher für einfache Salzmetathese benutzt werden. Im Falle der Synthese der Aminosäuremethylesternitrate wurden die Aminosäurechloride mit Silbernitrat umgesetzt und dadurch die ionischen Flüssigkeiten hergestellt. Silbernitrat wurde deshalb für einen Toxizitätstest ausgewählt. Das Silbernitrat zeigt dabei einen sehr niedrigen EC_{50}-Wert mit 0,0035 mmol/l. Daraus resultierte die Frage, in wie weit eine Verunreinigung der IL mit Silbernitrat eine Auswirkung auf die Biokompatibilität der gesamten IL selbst hat. Dazu wurden mit Hilfe von induktiv gekoppeltem

Plasma (ICP) die Silberionen in den ionischen Flüssigkeiten bestimmt. Die ionischen Flüssigkeiten $[GlyC_1][NO_3]$, $[GlyC_2][NO_3]$ und $[AlaC_1][NO_3]$ wurden getestet. Die verbliebene Konzentration war zwischen 0,0006 und 0,002 mM Silbernitrat für eine 30 mM IL in Wasser Lösung. Der EC_{50}-Wert für Silbernitrat liegt aber für eine 30 mM wässrige Lösung bei 0,0035 mM. Die Konzentration an $AgNO_3$ in der synthetisierten IL ist damit deutlich unterhalb der Grenze in der sie für 50% der Zellen toxisch wirkt.

Tabelle 4-7: Toxizität von Salzen undLösungsmitteln. Werte für Vitalität und Proliferation für Mausfibroblasten L929 teilweise aus [98] , Vitalität für IPC-81 Leukämiezellen aus UFT Datenbank

		Mausfibroblasten L929		**IPC-81**
Verbindung	Molare Masse [g/mol]	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**	**EC_{50} (Proliferation) [mmol/l]**	**EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]**
$AgNO_3$	169,87	0,0035	0,01	
$FeCl_3$	162,21		0,945	
$CaCl_2$	110,98		>10	
NaCl	58,44			83,80
MeOH	32,04			20,00
n-Propanol	60,10			66,50
Phenol	94,11			2,83

Salze wie Calciumchlorid und Eisen(III)chlorid sind wesentlich weniger giftig für die Zellen. Bei Tests mit den Mausfibroblasten L929 zeigt Eisen(III)chlorid ähnliche toxische Werte wie zum Beispiel Ammoeng 110®. Der Wert von Calciumchlorid ist höher als 10 mmol/l, einen exakten Wert gibt es dazu nicht, da die obere Grenze in diesem durchgeführten Test bei 10 mmol/l lag. Beide Werte sind aus der Literatur entnommen und wurden am IBMT ermittelt [98]. Natriumchorid ist für den Menschen lebenswichtig und eine Bestimmung der Zelltoxizität gibt eine interessante Information zum Vergleich der Gefährlichkeit von ionischen Flüssigkeiten. Kochsalz kann mit 83,8 mmol/l als die am gerigsten toxische Salzverbindung innerhalb dieser Untersuchungen gesehen werden. Allerdings ist dieser Wert nicht weit von den der hier beschriebenen und hergestellten Aminosäureester ILs entfernt. Einen Wert für die L929 gibt es an dieser Stelle leider nicht.

In vielen Synthesen für ionische Flüssigkeiten werden organische Lösungsmittel verwendet. Soll eine Ökoeffizienzanalyse durchgeführt werden, muss auch die Biokompatibilität der benutzen Lösungsmittel betrachtet werden. Dazu finden sich in der Literatur einige Angaben für sehr unterschiedliche Lösungsmittel. In dieser Arbeit sollen sie auch als Vergleich dienen, wie unbedenklich eine IL hinsichtlich der Zelltoxizität gegenüber anderen Lösungsmitteln ist. Sowohl Methanol als auch n-Propanol zeigen für die IPC-81 Zellen eine sehr gute Verträglichkeit und sind in gleicher Größenordnung wie die weniger toxischen ILs, die in dieser Arbeit vermessen wurden. Lediglich Phenol zeigt mit 2,83 mmol/l eine höhere Giftigkeit, die ungefähr der von $[C_4mim][PF_6]$ (3,1 mmol/l) entspricht.

Allerdings muss angemerkt werden, dass alle hier behandelten ILs und Lösungsmitteln in verdünnter Form untersucht wurden. Im Labor- oder Syntheseallтag werden aber zumeist Reinsubstanzen gehandhabt. Ein versehentliches Verschlucken oder ein unbeabsichtigter Hautkontakt sollten hier wie mit jeder Chemikalie vermieden werden. Diese toxikologisch bestimmten Werte sind eher für Systeme zu betrachten (Verteilung im Ökosystem oder im Stoffkreislauf).

Mit Hilfe der vorliegenden toxikologischen Experimente konnte innerhalb dieser Arbeit der bereits in der Literatur bekannte Trend der EC_{50}-Werte bei den Imidazoliumbasierten ionischen Flüssigkeiten mit dem in dieser Arbeit verwendeten Zelltyp bestätigt werden. Durch Vitalitäts- und Proliferationstests neuartiger ionischen Flüssigkeiten konnte bewiesen werden, dass es möglich ist anhand der Auswahl von Kat- und Anionen ionische Flüssigkeiten zu designen, die eine bestimmte Toxizität aufweisen. Die Kationen üben dabei den größten Einfluss auf das letztendliche Ergebnis aus. Mit Hilfe der Wahl der Anionen kann man zum einen die Toxizität noch justieren oder aber bei gleich bleibender Toxizität andere Eigenschaften einer ionischen Flüssigkeit, wie zum Beispiel pH-Wert, Hydrophobizität, Lösungsverhalten etc., verändern.

Die Bestimmung der Toxizität von Substanzen dient in erster Linie dazu, einen Hinweis auf den Einfluss auf die untersuchte Umgebung zu erhalten. Sie kann keine Aussagen über das wirkliche Gefährdungspotential einer Substanz für die Umwelt oder den Menschen machen. Hierfür müssen weiterführende Untersuchungen gemacht werden. Ein nächster Schritt wäre, Versuchstieren wie Ratten oder Kaninchen Substanzen oral zu verabreichen oder dermal aufzutragen. Daraus kann man dann tatsächlich die LD_{50} Werte für komplexe Organismen ermitteln, die beispielsweise von REACH gefordert werden. Auch müssen um die Umweltrelevanz ionischer Flüssigkeiten komplett betrachten zu können, Ökoeffizienzanalysen durchgeführt werden. Das bedeutet, dass bei der Betrachtung einer IL nicht nur sie selbst im Mittelpunkt steht, sondern auch die Synthese der IL und ihrer Grundstoffe. Aber auch der

Abbau und der Verbleib in der Umwelt spielt eine wesentliche Rolle bei dieser Analyse. Erst nach Betrachtung aller Parameter kann man tatsächlich eine Aussage darüber machen ob eine Substanz bzw. in diesem Fall eine ionische Flüssigkeit tatsächlich ökologisch verträglich ist. Die Ergebnisse in dieser Arbeit bieten dennoch eine gute Grundlage um ungeeignete Kandidaten für ein Anwendungsgebiet schon im Voraus zu eliminieren. Bei der Suche nach einem Desinfektionsmittel sollten zum Beispiel die ILs mit hoher Toxizität bevorzugt werden. Soll eine ionische Flüssigkeit dagegen in einem biologischen System Verwendung finden, sind nicht toxische ILs besser.

4.2 Beschichtung von medizinischen Implantaten mit Cetylpyridiniumsalicylat

4.2.1 Anforderung einer ionischen Flüssigkeit für eine Beschichtung von biomedizinischen Implantaten

In den letzten Jahren ist die Alterserwartung in den Industriestaaten dieser Erde enorm angewachsen. Durch ungesunde Ernährung und das lange Leben der Menschen entwickelten sich Erkrankungen im kardiovaskulären Bereich zu einer der häufigsten Todesursachen. Besonders im Fokus der Öffentlichkeit stehen Erkrankungen des Herzen bei denen eine Verengung der Gefäße auftritt, die sogenannte Stenose. Zur Behandlung dieser werden intravaskuläre Ballonkatheter oder Stents verwendet. Diese werden in das zu behandelnde Blutgefäß eingebracht, dort expandiert und sollen so für eine Öffnung bzw. im Falle des Stents für ein Aufhalten des Gefäßes sorgen (Abbildung 4-5) [71].

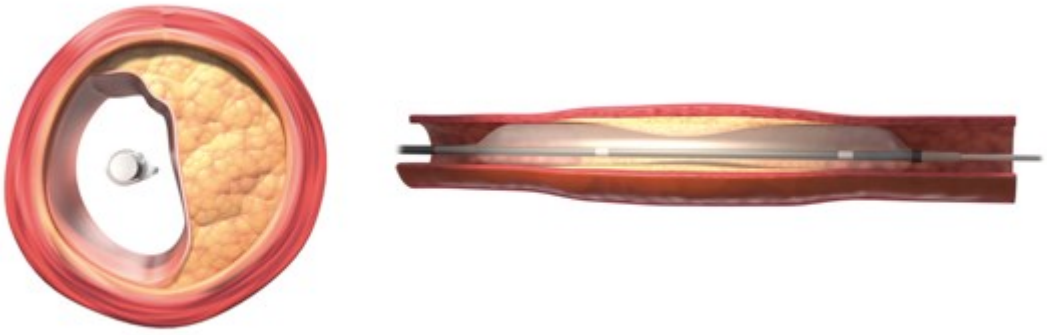


Abbildung 4-5: Darstellung eines arteriellen Gefäßes das mittels Ballondilatation aufgeweitet wird. links: Querschnitt des verengten Gefäß mit nicht expandierten Ballon. rechts: Seitenansicht des Gefäß mit expandierten Ballon [73]

Das Beschichten von Stents und Ballone mit zusätzlichen Medikamenten ist in den letzten Jahren sehr wichtig geworden, da bei der Verwendung von zum Beispiel reinen Metallstents (bare metal stents, BMS) eine erhöhte Restenosegefahr (erneutes Zuwachsen des Gefäßes) zu verzeichnen war. Zur Lösung des Problems wurden Stents mit Sirolimus oder Paclitaxel beschichtet und als Drug Eluting Stents (DES) in der Behandlung von Stenosen verwendet. Studien zeigten, dass sich die Restensoserate bei Pateinten senken ließ. Allerdings trat ein neues Problem auf. Die verwendeten antiproliferativen (wachstumshemmenden) Wirkstoffe

sorgten dafür, dass der Stent nicht in das ihn umgebende Zellgewebe einwachsen konnte. Die Gefahr der Bildung von Thromben wurde stark erhöht, was zu Komplikationen bis hin zum Tod des Patienten führen konnte [99-101]. Eine weitere Möglichkeit ist die Beschichtung des Ballons selbst mit einem Wirkstoff. In der Literatur werden bereits Beispiele für die sogenannten Drug Euting Ballons (DEB) beschrieben. Die Verwendung eines Kontrastmittels als Haftvermittler führt allerdings zu dem Problem, das aufgrund der Beschaffenheit der Beschichtung ein Großteil verloren geht. Die Verwendung von porösen Ballonsystemen ist vielversprechend, benötigt aber den Einsatz von unerwünschten Lösungsmitteln [102-104].

Eine Lösung für eine verbesserte Beschichtung der Ballone ist eine kombinierte Beschichtung von ionischer Flüssigkeit und Wirkstoff. Das Schmelzverhalten der ionischen Flüssigkeit soll dabei aktiv genutzt werden, um eine komplette Abgabe des Wirkstoffs, z.B. Paclitaxel, an das Gefäßsystem zu ermöglichen. Für die Realisierung der Beschichtung muss die verwendete ionische Flüssigkeit bestimmte Anforderung erfüllen.

I. Die Schmelztemperatur sollte zwischen 40-70°C liegen.
II. Die ionische Flüssigkeit sollte nicht hygroskopisch sein
III. Die Toxizität der IL sollte möglichst gering sein
IV. Der Wirkstoff und die IL sollten zusammen eine homogene Beschichtung ergeben

Die Schmelztemperatur (I) ist wichtig, da eine ionische Flüssigkeit, die bei Raumtemperatur flüssig ist, für eine lagerungsbeständige Beschichtung nicht in Frage kommt. Auch Temperaturen unter 40 °C sind schwierig, da man ein Schmelzen auf dem Weg zu Wirkort verhindern möchte. An selbigen Ort kann dann durch das Aufpumpen des Ballons mit vorgewärmten Wasser (zum Expandieren des Ballons und damit des Stents wird ein Handpumpe mit Wasser verwendet) die Abgabe des Stoffgemisches eingeleitet werden. Die maximale Temperatur sollte 70 °C nicht überschreiten, da sonst Gefäßverletzungen resultieren könnten. Die ionische Flüssigkeit (II) sollte nicht hygroskopisch sein. Beim Entfernen der sterilen Umhüllung des beschichteten Medizinproduktes kurz vor dem eigentlichen Einbringen in den Patienten auftreten, kann diese Eigenschaft problematisch sein. Ist das Produkt zu hygroskopisch, kann es vor der Applikation schon flüssig werden, da es zu viel Wasser aus der Umgebung abgezogen hat. Auch wird eine hygroskopische IL auf dem Weg zum Herzen mit dem Zellplasma in Kontakt kommen und dessen Feuchtigkeit adsorbieren. Eine Lösung der IL im Blut, bevor der Wirkort erreicht wurde, ist wahrscheinlich. Auch bei der Herstellung der Beschichtung kann ein stark wasserziehendes Verhalten Probleme bei der Trocknung erzeugen. Die Toxizität (III) spielt auch eine wesentliche Rolle. Biokompatible ionische

Flüssigkeiten sind eine wichtige Vorrausetzung, da Anwendungen für den Menschen angestrebt werden. Die Toxizität sollte die des Wirkstoffes nicht übersteigen. Da es sich bei der Beschichtung von IL und Wirkstoff um eine Mischung handelt, sollte möglichst eine homogene Zusammensetzung erreicht werden. Ideal wäre es, wenn sich der Wirkstoff in der ionischen Flüssigkeit lösen lässt. Für die Zulassung eines Stents als Medizinprodukt ist die Größe der Wirkstoffkristalle essentiell, die Freisetzung von zu großen Kristallen führt zu unerwünschten Nebenwirkungen wie Gefäßverletzungen- oder -verschlüssen. Die Partikelabgabe (Größe und Anzahl) des Paclitaxels (PTX) in den Blutstrom sollte kontrolliert werden und das Additiv (in dem Falle die IL) sollte diese nicht erhöhen für die Lösung des PTX sollten hydrophobe ionische Flüssigkeiten von Vorteil sein.

4.2.2 Voruntersuchungen zur Auswahl einer ionischen Flüssigkeit

4.2.2.1 Vorauswahl geeigneter ionischer Flüssigkeiten anhand des Schmelzpunktes und der Toxizität

Zu Beginn der Untersuchungen wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, die gezielt nach ionischen Flüssigkeiten mit einem Schmelzpunkt von 40-70 °C suchte. Leider sind in diesem Bereich wenige ionische Flüssigkeiten bekannt. Viele Forschungen setzten in den letzten Jahren auf ionische Flüssigkeiten mit einem möglichst tiefen Schmelzpunkt um sie als Lösungsmittelersatz zu verwenden. Eine Auswahl in Frage kommender ionischen Flüssigkeiten mit ihren Schmelzpunkten ist in der Tabelle 4-8 zu sehen. Die Schmelzpunkte wurden mittels DSC bestimmt, sofern sie selbst hergestellt wurden. Im Falle von [C_{10}mim]Cl wurde die Herstellerangabe (IoLiTec) verwendet. Bei dem Cetylpyridiniumsalicylat ([Cetpyr][Sal] oder CPS) wurde ebenfalls zunächst der Literaturwert verwendet. Das Schmelzverhalten wird noch im späterem Verlauf im Kapitel 4.2.3.4 beschrieben. Die Schmelzpunkte für die Aminosäureester weichen doch deutlich von der Literaturangabe ab. [$GlyC_1$][NO_3] hat laut Literatur einen Schmelzpunkt von 44°C. [$GlyC_2$][NO_3] hat einen Schmelzpunkt von 49°C. In unseren Experimenten konnten wir dagegen 39 °C bzw. 61 °C bestimmen [51, 65]. Die Abweichung von den Literaturwerten könnte durch eine Verunreinigung der ILs erklärt werden. Da diese ILs relativ hygroskopisch sind, könnten sie Wasser aus der Umgebung aufgenommen haben. Diese Verunreinigung mit Wasser führt vermutlich zu niedrigen Schmelztemperaturen.

Tabelle 4-8: Schmelzpunkte ionischer Flüssigkeiten. Literaturwerte, für $[GlyC_2][NO_3]$ und $[AlaC_1][NO_3]$ Werte mit der DSC bestimmt [9, 65].

IL	Tm [°C]
$[C_{10}mim][Cl]$	38
$[GlyC_1][NO_3]$	39
$[GlyC_2][NO_3]$	61
$[AlaC_1][NO_3]$	61
[Cetpyr][Sal]	74
$[AlaC_1][Lac]$	38

Der nächste Schritt in der Vorauswahl der ionischen Flüssigkeiten bestand darin, die Toxizität der einzelnen ionischen Flüssigkeiten zu bestimmen. Im vorigen Kapitel 4.1.2 wurden alle ILs bereits getestet. Die beiden toxischsten ILs sind $[C_{10}mim]Cl$ und das [Cetylpyr][Sal] mit EC_{50} Werten für die Vitalität von 0,03 bzw. 0,027 mmol/l. Die Aminosäureester ILs sind dagegen in unseren Tests die am besten verträglichsten ILs gewesen mit Werten über 30 mmol/l. Das $[C_{10}mim]Cl$ wurde in den weiteren Untersuchungen nicht berücksichtigt, da die Toxizität an der Stelle zu groß war, ohne einen zusätzlichen positiven Effekt mitzubringen wie das [Cetylpyr][Sal]. Diese Ionische Flüssigkeit besteht aus dem Cetylpyridinium und dem Salicylat. Beide Ionen werden bereits in der Medizin als Wirkstoff eingesetzt [97]. Cetylpyridinium in Form des Chloridsalzes wird zum Beispiel als Antiseptikum in Lutschtabletten verwendet und Salicylat als Entzündungshemmer, Blutverdünner und Schmerzmittel. Diese Kombination macht die IL trotz der hohen Toxizität interessant. Das $[AlaC_1][Lac]$ wurde ebenfalls aus der weiteren Untersuchung herausgehalten, da der Schmelzpunkt etwas zu niedrig ist, sich in der Toxizität kaum unterscheidet und in der Synthese deutlich aufwändiger ist.

Mit den vier übrig gebliebenen ionischen Flüssigkeiten wurden nun weitere Zelltests durchgeführt. Die ionischen Flüssigkeiten sollen eine Anwendung in der Behandlung von koronaren Herzerkrankungen finden. Daher ist es nötig Zellen auszuwählen, die in diesem Teil des Organismus vorkommen. In den Untersuchungen wurden Epithelzellen und glatte Muskelzellen aus der koronaren Arterie des Menschen verwendet (Human Coronary Artery Smooth Muscle Cells oder HCASMC und Human Coronary Artery Epithelial Cells oder HCAEC). Diese Zellen sind deutlich empfindlicher gegenüber Fremdsubstanzen, wie gut an

Tabelle 4-9 zu sehen ist. Die Zellvitalität nimmt im Vergleich mit den L929 Mausfibroblasten deutlich ab. Für die Aminosäureester ILs, sinkt der EC_{50} Wert um 80% von 33 mmol/l auf 20 mmol/l. Ein Unterschied zwischen den HCA Zelltypen ist dabei aber nicht erkennbar. Für das Cetylpyridniumsalicylat ist die Toxizität gegenüber den menschlichen Zellen sogar um den 10-fachen Wert angestiegen. Diese Toxizität sollte allerdings nicht wesentlich ins Gewicht fallen, da der Wirkstoff Paclitaxel, der später Bestandteil der Beschichtung wird, noch wesentlich toxischer ist mit einem EC_{50}-Wert von 0,0004 mmol/l. Ein weiteres Entscheidungskriterium stellt der pH-Wert einer 100 mM Lösung dar. Die Aminosäureester sind alle sehr sauer in ihrem Verhalten, dies kann problematisch bei der späteren Anhaftung an die Gefäßwand sein, da dort lokal ein niedriger pH-Wert erreicht wird. Dies kann zu Gefäßschäden durch Verätzungen führen.

Tabelle 4-9: Vergleich toxikologischer Daten ausgewählter ILs.

	L929 EC_{50}(Vitalität) [mmol/l]	**HCASMC EC_{50}(Vitalität) [mmol/l]**	**HCAEC EC_{50}(Vitalität) [mmol/l]**	**pH 100mM [ ]**
[$GlyC_1$] NO3	33	18	20	3,96
[$GlyC_2$] NO3	30	20	19	2,91
[$AlaC_1$] NO3	35	20	20	3,26
[Cetpyr][Sal]	0,0270	0,0032	0,002	6,1
Paclitaxel	0,0004			

Für die Beschichtung müssen sich alle Stoffe zudem in einem Lösungsmittel, das leicht verdampfbar ist, lösen können. Alle Substanzen wurden daher in Methanol gelöst und alle verbliebenen ionischen Flüssigkeiten zeigten ein sehr gutes Lösungsverhalten. Besonders bemerkenswert ist das Lösungsverhalten von [$GlyC_2$][NO_3]. Um eine komplette Lösung von dieser IL in Methanol zu erreichen, benötigt man lediglich, auf die Gesamtlösung betrachtet, 10% Methanol.

4.2.2.2 Hygroskopisches Verhalten der ionischen Flüssigkeiten mit der Raumluft

Eine weitere wichtige Eigenschaft ist das hygroskopische Verhalten von ionischen Flüssigkeiten. Viele ILs besonders die hydrophilen sind dafür bekannt sehr schnell Wasser aus der Luft zu adsorbieren. Dieses Verhalten ist umso wichtiger, da die beschichteten Objekte zwar steril und getrocknet verpackt werden können, aber im Umfeld einer Operation trockene Bedingungen nicht garantiert werden können. Gerade in Ländern mit hoher Luftfeuchte könnte ein zu starkes hygroskopisches Verhalten zu einem Problem führen. Die Beschichtung könnte dann im wahrsten Sinne des Wortes zerfließen. Drei der ionischen Flüssigkeiten wurden deshalb unter normalen atmosphärischen Bedingungen für 24 h der Raumluft ausgesetzt und die Veränderung des Gewichts beobachtet sowie die Veränderung des Wassergehalts der Substanzen bestimmt (siehe Kapitel 3.3.3). Dabei wurde die Annahme getroffen, dass eine Massenveränderung der Substanz durch die Aufnahme von Wasser aus der umgebenden Atmosphäre erfolgt.

Tabelle 4-10: Hygroskopisches Verhalten von CPS, $[GlyC_1][NO_3]$ und $[GlyC_2][NO_3]$.

	$m_{(H2O)}$ [w/w %]		$x_{(H2O)}$ [Mol-%]		Zunahme Wasser [w/w %]	[Mol-%]
Zeit(h)	0	24	0	24		
CPS	2,46(±0,14)	2,54(±0,19)	37,57(±3,49)	38,41(±4,59)	0,09	0,84
$[GlyC_1][NO_3]$	0,56(±0,07)	8,27(±0,23)	4,53(±0,61)	41,16(±1,91)	7,71	36,63
$[GlyC_2][NO_3]$	0,83(±0,05)	0,73(±0,04)	7,15(±0,43)	6,33(±0,34)	-0,10	-0,82

In Tabelle 4-10 ist die Veränderung des Anteils an Wasser sowohl in Gewichtsprozent sowie in Molprozent angegeben. Hinzu kommt eine Berechnung der Zunahme des Wasseranteils aus der Differenz des 24 h Wert vom 0 h Wert gut zu erkennen ist, dass sowohl das Cetylpyridiniumsalicylat als auch das Glycinsäureethylesternitrat keine signifikante Änderung des Wassergehalts unterworfen ist. Die Veränderung liegt hier im Fehlerbereich des Messgeräts. Interessant ist die Information, die durch eine Berechnung des Stoffmengenanteils des Wassers an der Substanz gewonnen werden kann. Obwohl der Anteil des Wasser an der Gesamtmasse mit 2,455 w/w % relativ gering ist, ist der Stoffmengenanteil an Wasser mit 37,57 % sehr hoch ist. Auf drei Molekül Wasser kommen ungefähr 5 Moleküle

ionische Flüssigkeit. Beim Glycinmethylesternitrat hat dagegen der Wasseranteil deutlich über die 24 Stunden zugenommen. Am Anfang lag der Wassergehalt bei 0,56 w/w %,nach 24 Stunden ist dieser auf einen Wert von 8,27 w/w% angestiegen. Der Stoffmengenanteil erhöht sich dabei von 4,53 Mol-% auf 41,16 Mol-%, was ca. 3,5 Moleküle Wasser auf 5 Moleküle IL bedeutet (Stoffmengenverhältnis ca. 0,7).

Um festzustellen, wie schnell diese ionische Flüssigkeit Wasser aus der Umgebung aufnimmt, wurde ein zweites Experiment durchgeführt, bei der ebenfalls über 24h die Änderung des Gewichts aufgenommen wurden. In Abbildung 4-6 ist die Veränderung des Stoffmengenanteils x von Wasser für die IL [$GlyC_1$][NO_3] gegen die Zeit aufgetragen. Wie sehr gut am Verlauf zu erkennen ist, steigt die Aufnahme des Wasser stark an. Innerhalb von 2 h ist der Stoffmengenanteil von Wasser an der Substanz von 0 (in der IL vorhandenes Wasser wurde nicht berücksichtigt) auf 36,5 % angestiegen.

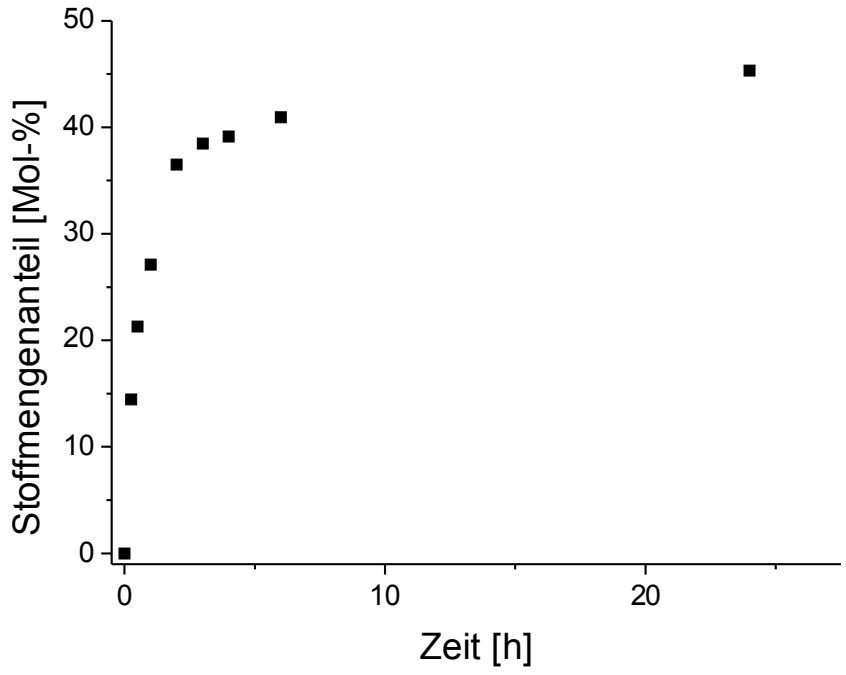


Abbildung 4-6: Hygroskopisches Verhalten von [$GlyC_1$][NO_3] über 24h.

Über die restliche Zeit von 22 h geht der Verlauf langsam in ein Plateau über und der Anteil beträgt nach 24h 45,3%. Die visuelle Beobachtung der IL über die Zeit bestätigt die Messung. Bereits wenige Minuten nachdem die ionische Flüssigkeit der Atmosphäre ausgesetzt wird, beginnen sich Wassertropfen auf den Kristallen zu bilden und die Substanz löst sich langsam in dem angezogenen Wasser. Nach 2 h sind keine Kristalle mehr zu erkennen, eine Lösung aus IL und Wasser liegt vor. Die Schlussfolgerung aus diesen Ergebnissen ist, dass sich das

[$GlyC_1$][NO_3] nicht für eine medizinische Beschichtung eignet, da es so wahrscheinlich nicht lagerungsfähig ist und an der Luft viel zu schnell Wasser adsorbiert. Das Lösungsverhalten könnte problematisch werden, wenn das beschichtete Implantat auf dem Weg durch die Gefäße zum Wirkort die Beschichtung durch Lösung der Substanzen ins Blut verliert.

4.2.2.3 Beschichtung von Glasoberflächen mit ionischen Flüssigkeiten

Die Beschichtung mit ionischen Flüssigkeiten wurde zunächst auf Glas durchgeführt und die Kristallisation der IL [$GlyC_2$][NO_3] und von Cetylpyridiniumsalicylat auf diesen untersucht. Dazu wurden beide ILs in Methanol gelöst, auf ein Deckgläschen aufgetragen und bei 53°C im Trockenschrank für 10 Minuten erhitzt. Danach wurden beide Substanzen unter einem Fluoview Mikroskop untersucht (siehe Abbildung 4-7). Während das CPS sehr gut kristallisierte, zeigte die Aminosäure basierte IL keine Kristallisation.

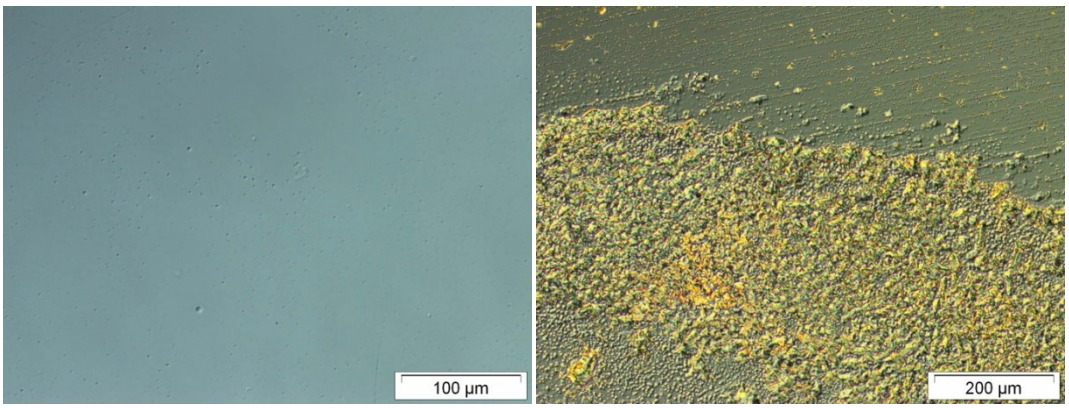


Abbildung 4-7: Mikroskopaufnahmen einer Beschichtung von ionischen Flüssigkeiten auf Glas.
Aufnahmen mit Fluoview Mikroskop; links: [$GlyC_2$][NO_3]; rechts: CPS

In einem weiteren Versuch wurde [$GlyC_2$][NO_3] mit PTX versetzt in einem Verhältnis von einem Teil PTX auf neun Teile IL (Abbildung 4-8). Die Mischung wurde erneut in Methanol gelöst und auf ein Deckgläschen zum Trocknen aufgebracht. Die ionische Flüssigkeit kristallisiert nicht mehr aus. Die PTX Kristalle lösen sich auch nicht in der ionischen Flüssigkeit. Das wird besonders gut im Vergleich mit PTX, das in reinem Methanol gelöst wurde, ersichtlich. Kristalle stellen aber ein Problem dar, da sie innerhalb des Blutstroms zu Verletzungen der Gefäßwände oder aber zu Gefäßverschlüssen führen können.

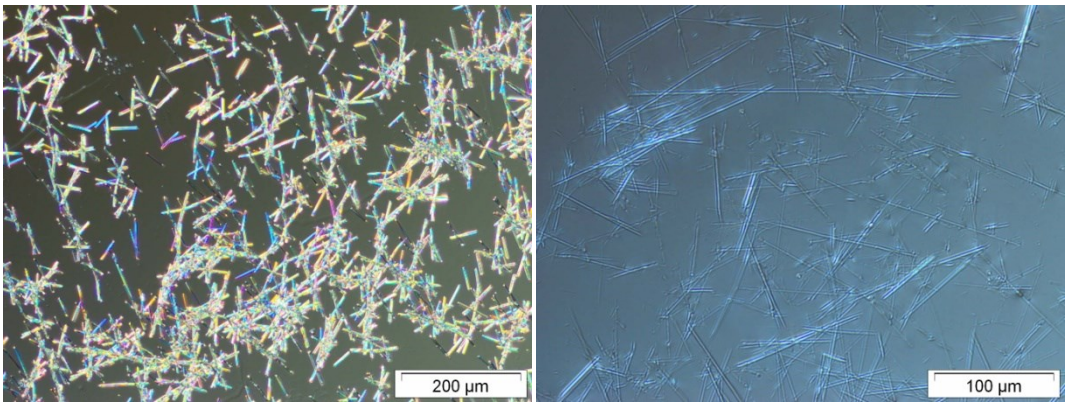


Abbildung 4-8: Mikroskopaufnahmen einer Beschichtung [$GlyC_2$][NO_3] mit PTX. Aufnahmen mit Fluoview Mikroskop; links: reine PTX Kristalle; rechts: [$GlyC_2$][NO_3] mit PTX

Aminosäure basierten ionischen Flüssigkeiten eignen sich nicht für eine Beschichtung. Sie zeigen zwar in den Vitalitätstest die geringste Toxizität, aber sie besitzen zugleich die niedrigsten pH-Werte (um pH 3). Ein zu niedriger pH-Wert ist ein Problem, wenn die ionische Flüssigkeit mit der Gefäßwand in Kontakt kommt. Lokale Verätzungen könnten eine mögliche Folge sein. Die ionischen Flüssigkeiten sind teilweise stark hygroskopisch und lösen sich sehr gut in Wasser auf. Dadurch kann es zu einer Ablösung der Wirkstoff/IL Beschichtung kommen bevor der Wirkort erreicht wurde. Zudem lösen die ILs den Wirkstoff kaum auf, was zu einer inhomogenen und damit unerwünschten Beschichtung führt. Das Cetylpyridiniumsalicylat dagegen ist zwar sehr toxisch, das im Vergleich zum EC_{50}-Wert PTX aber relativiert wird. Es lässt sich sehr gut mit PTX mischen und ist kaum hygroskopisch. Eine Beschichtung der Glasoberfläche war ebenfalls möglich. Aus diesem Grund wurde diese ionische Flüssigkeit für alle weiteren Untersuchungen verwendet. Im nächsten Kapitel wird deswegen CPS hinsichtlich ihrer Eigenschaften und Verbesserung der Synthese beschrieben.

4.2.3 Cetylpyridiniumsalicylat

4.2.3.1 Allgemeine Synthese von Cetylpyridiniumsalicylat

Die Synthese des Cetylpyridiniumsalicylat (CPS) wurde bereits in der Literatur beschrieben [9]. Bica et al stellten neben anderen pharmakologisch interessanten ionischen Flüssigkeiten auch CPS her. Für die Untersuchungen wurde die IL vor allem wegen ihres in der Literatur beschriebenen Schmelzpunktes ausgewählt und nach der vorliegenden Vorschrift synthetisiert. Schon früh zeigten sich dabei Schwierigkeiten in der Umsetzung. Die Optimierung der Synthese ist daher ein zentraler Punkt in diesem Abschnitt.

Die Synthese (für die Standardsyntheseprozedur aus der Veröffentlichung siehe Kapitel 3.2.2) gliedert sich in zwei Teile, die Metathesereaktion und die Aufarbeitung (Abbildung 4-9). Für die eigentliche Reaktion werden äquimolare Mengen der beiden verwendeten Salze benutzt, in diesem Fall Cetylpyridiniumchlorid und Natriumsalicylat.

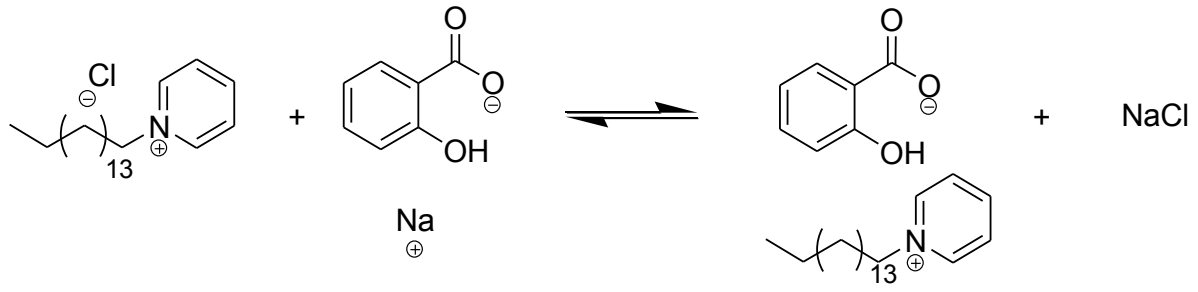


Abbildung 4-9: Reaktionsgleichung zur Synthese von Cetylpyridniumsalicylat

Diese werden gelöst in einem Gemisch aus gleichen Volumina an Aceton und Wasser. Die Reaktionslösung wird über Nacht gerührt.

Der zweite Teil ist aufwändiger. Zunächst wird gleiches Volumen wie die Gesamtlösung an Wasser zugegeben, um einen Verdünnung der Lösung zu erreichen. Dann wird die Lösung mehrmals mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigten Extrakte anschließend mit Wasser mehrmals gewaschen, um überschüssiges Natriumchlorid zu entfernen. Danach wird das organische Lösungsmittel über $MgSO_4$ getrocknet und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

Das Hauptproblem bei der Synthese ist, dass Cetylpyridniumchlorid zur Klasse der kationischen Detergenzien gehört und somit ein starker Schaumbildner ist [97]. Wird also die organische Phase mehrmals mit Wasser gewaschen, kann es zu einer Bildung eines relativ persistenten Schaumes (Abbildung 4-10) kommen.

Abbildung 4-10: Bildung einer persistenten Schaumphase bei zu heftiger Durchmischung.

Eine Phasentrennung ist an diesem Punkt nur schwer möglich. Ist das Problem aufgetreten, kann man warten bis der Schaum sich zurückgebildet hat. Sollte das auch nach Stunden nicht zum sichtbaren Erfolg führen, kann durch Zugabe von einigen ml Aceton mittels einer Spritzflasche und erneutem vorsichtigem Schütteln des Schütteltrichters der Schaum aufgelöst werden. Eventuell muss erneut eine Zeitlang gewartet werden. Um das Problem zu umgehen, sollte beim Waschen nur sehr vorsichtig umgeschüttelt werden.

4.2.3.2 Verbesserung der Synthese des Cetylpyridiniumsalicylats

Um zu der gewünschten IL zu gelangen, kann man unterschiedliche Schritte innerhalb der Synthese verändern. Zum einem in der Synthese selbst und zum anderen in der Aufarbeitung der ionischen Flüssigkeit. Die Synthese kann über eine herkömmliche Metathese erfolgen oder aber über eine zweistufige Synthese, bei der zunächst das Chlorid durch ein Hydroxid ausgetauscht und dann im zweiten Schritt eine Neutralisation mit Hilfe der Salicylsäure durchgeführt wird (Abbildung 4-11) [80]. Vorteil der veränderten Synthese ist die Entstehung von Wasser als Nebenprodukt. Ein Aufarbeiten mit Hilfe einer Extraktion ist somit nun nicht mehr nötig und der Waschschritt entfällt ebenfalls, da kein Natriumchlorid als Nebenprodukt entsteht. Außerdem ermöglicht diese Synthese fast quantitative Ausbeuten. Ein Nachteil ergibt sich bereits im ersten Syntheseschritt. Der Austausch der Ionen erfolgt über eine basische Anionenaustauschersäule. Das Säulenmaterial besteht aus Ammoniumverbindungen an denen Hydroxidionen gebunden sind. Strömt das Cetylpyridiniumchlorid gelöst in Wasser an diesem Austauscherharz entlang, werden die Ionen transferiert.

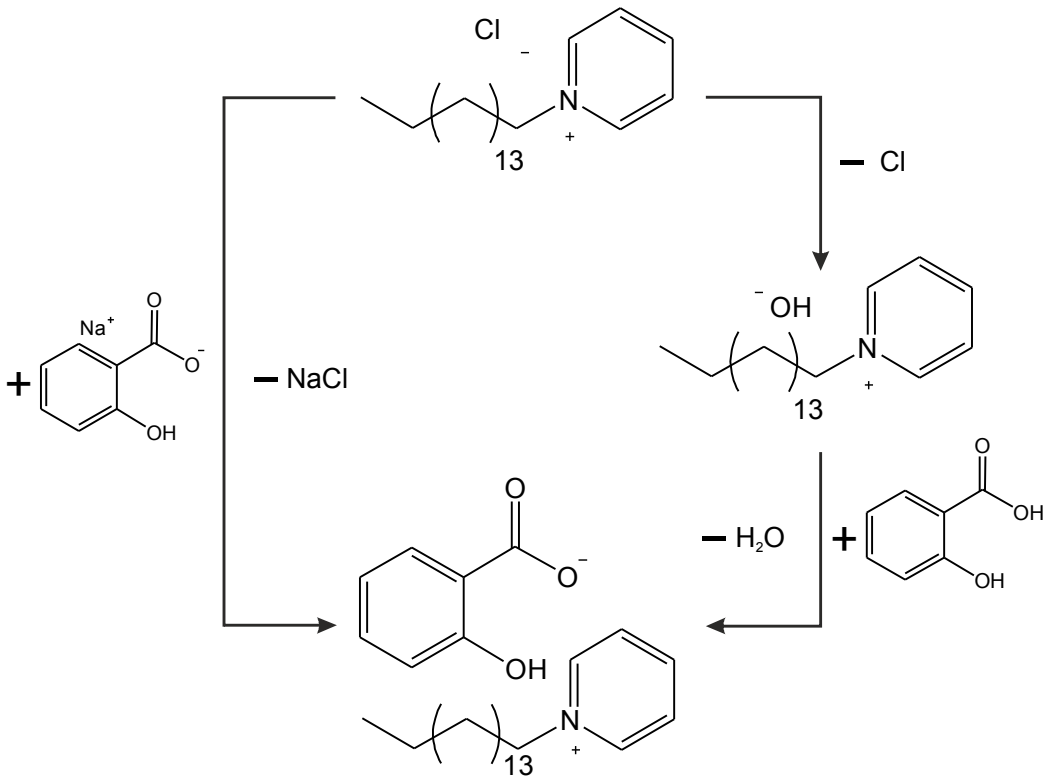


Abbildung 4-11: Syntheserouten für die Synthese von Ceytylpyridiniumsalicylat

Allerdings kommt es dabei auch anscheinend zu einer Auflösung des Trägermaterials, was in einem stark aminhaltigen Geruch in der Reaktionslösung und in einer Dunkelfärbung eben dieser zu erkennen ist. Eine langsame Tropfgeschwindigkeit von 1-5 Tropfen alle 15 s und das Verwenden einer wässrig/ethanolischen Lösung löst das Problem (Abbildung 4-12). Die Synthese dauert dann allerdings mehrere Tage abhängig von der eingesetzten Eduktmasse. Ein weiterer Nachteil der Synthese ist die Aufarbeitung der wässrig/ethanolischen Lösung. Evaporieren im Vakuum ist schwierig, da die IL durch das Wasser stark schäumt. Deswegen wurde ein Becherglas mit dem IL/Lösungsmittelgemisch mehrere Tage bei 60°C gerührt, um die Lösung zu konzentrieren und anschließend den Rest unter Hochvakuum zu evaporieren. Dadurch ergibt sich für die gesamte Synthese eine Dauer von bis zu 5 Tagen. Die Metathesereaktion selbst lässt sich wenig optimieren. Die besten Verbesserungsmöglichkeiten bieten hierbei die Aufarbeitungsschritte. Zunächst sollte anstatt des $MgSO_4$ besser ein Molsieb (3Å) zum Trocknen verwendet werden, da es ungünstig ist, nach dem Entfernen des NaCl beim Waschen ein weiteres Salz als Verunreinigung hinzu zufügen. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Synthese ist das Waschen der Dichlormethanlösung mit Wasser. Das Problem ist eine gute Durchmischung der Phasen zu erreichen ohne allzu viel Luft in das System zu bekommen, um ein Aufschäumen zu verhindern.

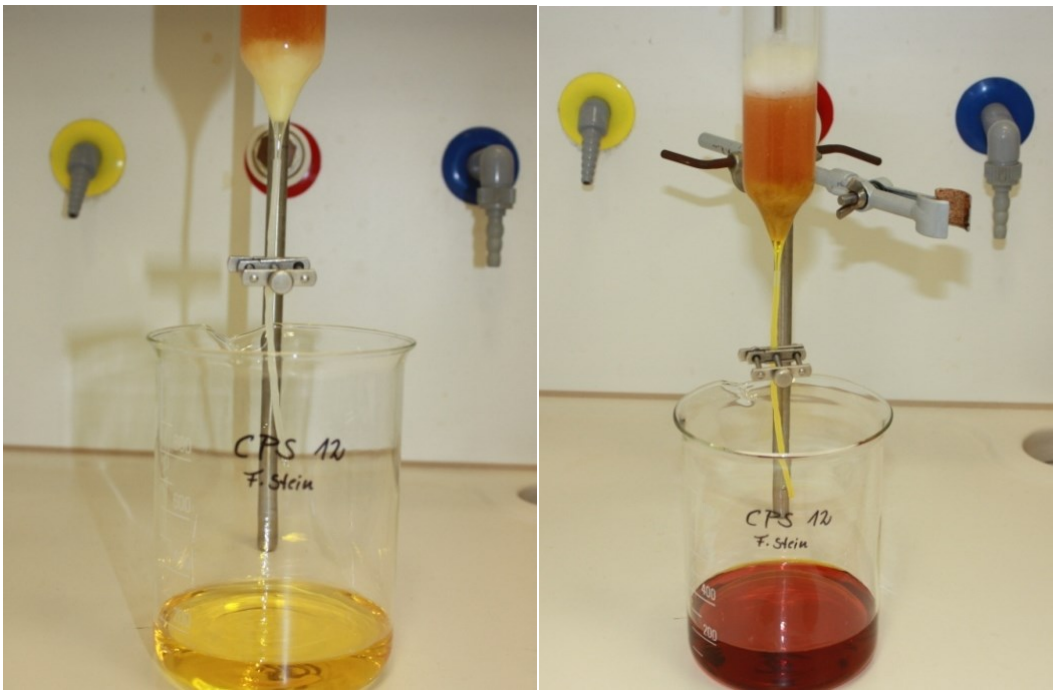


Abbildung 4-12: Synthese von Cetylpyridiniumhydroxid über eine Anionenaustauschersäule. links: ethanolische Reaktionslösung mit langsamer Tropfgeschwindgkeit, rechts: rein wässrige Lösung mit schneller Tropfgeschwindigkeit

Leichtes Umschütteln ist die einfachste und praktikabelste Lösung. Eine Schaumbildung ist aber kaum zu verhindern. Eine andere Möglichkeit stellt das vorsichtige Rühren in einem Becherglas dar. Es wird dabei lediglich an der Phasengrenze ein Austausch stattfinden, da der Rührer keine turbulente Strömung erzeugen soll. Nach 15 min Rühren wird die wässrige obere Phase mittels Pipette entfernt und durch eine neue Wasserphase ersetzt. Durch die fehlende Durchmischung der Phasen entsteht zwar kein Schaum, aber selbst nach 10 maligen Austausch, zeigte ein Test des Waschwassers mit 1M Silbernitratlösung noch Restchlorid an.

Beide Synthesewege haben ihre Vor- und Nachteile. Die Metathesereaktions über die Route 1 ist schnell und kann innerhalb von zwei Labortagen hergestellt werden, während die andere Route 2 mindestens 3 Tage aber bis zu 5 Tage dauern kann. Dafür bietet der Weg 2 eine Ausbeute mit 95,9% die nahezu quantitativ ist (siehe Tabelle 4-11). Auch ist die Menge an ionischer Flüssigkeit, die über die Route 2 hergestellt werden kann, begrenzt, da bei großen Mengen (mehr als 10g Edukt) auch längere Reaktionszeiten in Kauf genommen werden müssen. Der Syntheseweg ist zudem teurer, da 100g des Austauscherharzes ca. 14 € (vgl. VWR, Oktober 2012) kosten. Eine Regeneration über Natronlauge ist aber an dieser Stelle möglich, so dass kosteneffizienter synthetisiert werden kann.

Tabelle 4-11: Ausbeute für unterschiedliche Routen bei der CPS Herstellung

Route	Isolierte Ausbeute [%]
1	60,35 (±22,46)
2	95,9 (±1,73)

Die Route 1 ist allein durch die vielen Zwischen- und Reinigungsschritte aufwändiger und auch weniger verlässlich, da leicht ein Ausbeuteverlust durch das Bilden von Schaum als Interphase resultiert. Die große Standardabweichung ist ein Indiz dafür. Die höchste erreichte Ausbeute ist hierbei 76%. In der Literatur wird von einer Ausbeute von 56 % berichtet, was deutlich schlechter ist als die erhaltenen Ergebnisse [9]. Eine eventuell weitere Möglichkeit zur Verbesserung der Route 1 könnte in der Verwendung einer Mikroextraktionsanlage liegen.

4.2.3.3 Verunreinigungen im Cetylpyridiniumsalicylat

Am Anfang steht die Überlegung welche Verunreinigungen möglich sind. Bei der Syntheseroute 1 entsteht als Nebenprodukt NaCl. Eine Hydrolyse oder Zersetzung der Ausgangsprodukte ist unter den gegebenen Reaktionsbedingungen (Raumtemperatur, Wasser/Aceton Gemisch) nicht wahrscheinlich. Bei der anschließenden Aufarbeitung kommen als weitere Verunreinigungen Dichlormethan und Wasser hinzu. Das Lösungsmittel Dichlormethan sollte dabei im Hochvakuum nahezu komplett entfernt werden. Als übrigbleibende Verunreinigungen bleiben also NaCl und schwer entfernbares Wasser. Beide Verunreinigungen können erfasst werden. Das Restwasser wird mittels einer Karl-Fischer-Titration bestimmt und das NaCl in Form des Chloridanions mit Hilfe einer Ionenchromatografie. Um die Unterschiede des Gehalts bei der Verunreinigungen aufzuzeigen, wurden jeweils verschiedene Chargen in der Aufarbeitung unterschiedlich behandelt bzw. genauer bei der Aufarbeitung beobachtet.

Wasser

Der Wassergehalt schwankt stark nach der Verweilzeit der IL am Hochvakuum. Anhand eines Beispiels kann das gut erklärt werden. Nach dem Trocknen einer Charge am Rotationsverdampfer betrug die Masse an Substanz 11,800 g. Nach 5 h am Hochvakuum betrug das Gewicht nur noch 11,435 g, nach weiteren 2 h 11,375 g. Erneute 6 h später sank

der Massewert nochmal auf dann endgültige 11,297g. Die Differenz entspricht einem Masseverlust von 0,505 g oder 4,25 %.

Tabelle 4-12: Wassergehalt unterschiedlicher Chargen IL. Die Chargen wurden teilweise unterschiedlichen Trocknungsvorgängen ausgesetzt (siehe Text)

Batch Nr.	Wassergehalt [w/w %]	Stoffmengenanteil [ ]	Molmassenanteil [Mol-%]
1	1,39 (±0,11)	0,34 (±0,03)	25 (±2)
2	2,26 (±0,14)	0,55 (±0,03)	36 (±2)
3	2,67 (±0,51)	0,65 (±0,13)	40 (±8)
4	1,62 (±0,03)	0,40 (±0,01)	28 (±1)
5	2,45 (±0,15)	0,60 (±0,04)	38 (±2)
6	0,88 (±0,13)	0,22 (±0,03)	18 (±3)

Wie im Kapitel 4.2.2.2 bereits erwähnt, kann solch ein großer prozentualer Anteil in der IL einen hohen Molmassenanteil an Wasser entsprechen. In Tabelle 4-12 sind die Wassergehalte verschiedener Chargen ermittelt worden. Die Charge 6 entspricht dabei dem obigen Beispiel nach 13h Trocknung am Hochvakuum. Der Stoffmengenanteil von 0,22 zeigt, dass selbst beim kleinsten Wassergehalt von nur 0,88 % jedes Molekül Wasser immerhin von 5 Molekülen CPS umgeben ist. Beim höchsten Wert von 2,67 w/w % ist das Verhältnis fast 2 zu 3 Molekülen. Das entspricht somit einem Anteil an der Molekülanzahl von immerhin 40 Mol-%. Eine gute bzw. definierte Trocknung ist daher Grundvoraussetzung um eine gleichbleibende Qualität zu gewährleisten.

Chlorid

Der Chloridgehalt ist für die erste Syntheseroute ein wichtiger Parameter. Bei der Reaktion entsteht Natriumchlorid als Nebenprodukt. Die Entfernung erfolgt bereits bei der Extraktion des Produktes mit Dichlormethan, weil sich NaCl relativ schlecht in organischen Lösungsmitteln löst. Um das restliche Chlorid zu entfernen wird die Lösung mehrmals mit Wasser gewaschen. Die Anzahl der Waschschritte hat hierbei direkten Einfluss auf die Konzentration der Chlorids in der ionischen Flüssigkeit am Ende der Synthese (siehe Tabelle 4-13). Zweimaliges extrahieren der Lösung resultiert in einer Chloridkonzentration von 1,42 %. Ein erhöhen der Schritte auf 7 Waschschritte verringert die Restkonzentration auf 0,38 % und

weiteres 2 maliges waschen auf nur noch 0,28%. Allerdings ist die Abnahme der Chloridkonzentration nur sehr gering.

Tabelle 4-13: Chloridgehalt unterschiedlicher Chargen CPS.

Batch Nr.	Waschschritte	$[Cl^-]$ [w/w %]
1	9	0,28 (±0,03)
2	7	0,39 (±0,001)
3	2	1,41 (±0,11)

Es sollte daher genügen zwischen 5-7 mal die Dichlormethanlösung mit Wasser zu waschen, um eine effektives Entfernen des Nebenproduktes zu gewährleisten. Eine zu große Anzahl an Wiederholungen ist wenig ratsam, da die Entstehung eines persistenten Schaums wahrscheinlicher wird. In dem Produkt, das mit Hilfe der zweiten Syntheseroute hergestellt wurde, ist kein Chlorid zu erwarten und konnte auch nicht bestimmt werden. Die Standardabweichung bezieht sich hierbei lediglich auf die Anzahl durchgeführter Messungen an der Ionenchromatografie. Mögliche Verunreinigungen könnten Amine sein, dessen Bestimmung aber schwierig ist und lediglich über einen leichten Geruch festgestellt werden konnten.

Umkristallisieren

Normalerweise entstehen bei der Synthese weiße bis leicht gelbliche Kristalle. Bei einer Synthese wurde wahrscheinlich durch ein verunreinigtes Glasgerät oder Lösungsmittel eine Verunreinigung eingetragen. Es bildeten sich Kristalle mit einem leichten Rotstich. Eine Idee war eine Umkristallisation aus zwei Lösungsmitteln zur Entfernung von Verunreinigungen zu etablieren[2]. Die genaue Prozedur wird in Kapitel 3.2.4 beschrieben. Nach der Prozedur hatte die Substanz die Färbung verloren. Besonders interessant ist an dieser Stelle aber die Frage nach der Veränderung des Restgehalts von Chlorid. Hatte die ionische Flüssigkeit vor der Umkristallisation einen Chloridgehalt von 1,42%, betrug es danach 1,30%. Das ist eine nur

[2] Umkristallisation durchgeführt und entwickelt von Shohei Saito (Tokyo University of Agriculture and Technology) im Rahmen seines Aufenthalts an der Universität Rostock

sehr geringe Abnahme. Ein Verzicht auf das Waschen als Reinigungsschritt ist daher nicht zu empfehlen.

4.2.3.4 Schmelzverhalten von Cetylpyridiniumsalicylat

Bica et al. gehen in ihrer Veröffentlichung auch auf den Schmelzpunkt ionischer Flüssigkeiten mit pharmazeutisch relevanten Ionen ein [9]. Für das Cetylpyridniumsalicylat wurde ein Schmelzpunkt von 73,97°C ermittelt. Bereits erste DSC Messungen zur Überprüfung des Schmelzverhaltens zeigten ein ungewöhnliches Verhalten. Der Schmelzpunkt der zunächst bestimmt wurde, lag mit 62°C um einiges niedriger. Der Nachteil von DSC ist, das man das Schmelzen der Substanz nicht direkt beobachten kann. Ein Polarisationsmikroskop ermöglicht eine visuelle Überwachung der Strukturänderung, die beim Erhitzen der Probe vollzogen werden.

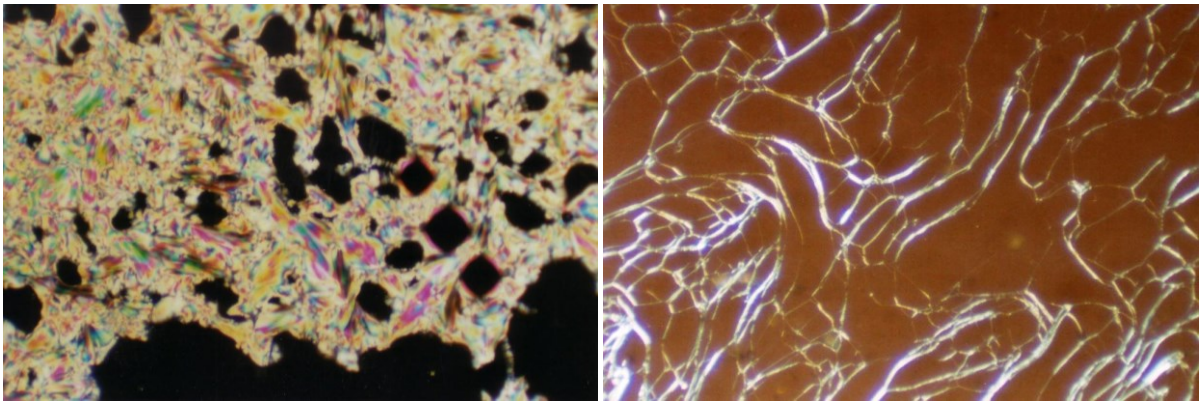


Abbildung 4-13: Mikroskopaufnahmen des thermischen Verhaltens von CPS. links: Übergang in den flüssigkristallinen Zustand; rechts: Bild beim Abkühlen kurz vor dem Übergang von flüssig zum flüssigkristallinen Zustand.

Erhitzt man den Batch 1 des CPS erkennt man bei 50°C einen Übergang der Struktur, es setzt allerdings kein Schmelzen ein, sodass von einem fest-fest Übergang gesprochen werden kann. Bei einer Temperatur von 64-67°C setzt eine erneut Veränderung ein, die Kristalle gehen über in einen flüssigkristallinen Zustand (Abbildung 4-13). Die Eigenschaften von Flüssigkristallen liegen zwischen dem kristallinen und dem flüssigen Zustand. Das bedeutet sie können fließfähig wie Flüssigkeiten sein, aber gleichzeitig eine kristalline Struktur aufweisen. Aus der Struktur unter dem Mikroskop kann man schließen, dass es sich um eine smektische Phase handelt. Smektisch kommt dabei aus dem Griechischen und bedeutet so viel wie seifenartig. Der Name rührt daher, dass die einzelnen Schichten über einander gleiten können [105]. Diese Phase geht bis 107 °C wo sie in die flüssige Phase übergeht.

Tabelle 4-14: Temperaturen thermischer Phasenübergänge bei unterschiedlichen CPS Chargen.

Batch	$T_{s \rightarrow s}$ [°C]	T_{sme} [°C]	T_{fl} [°C]
1	50	64-67	107
2	50	65-66	107
3	50	69-70	109
4	50	69	105

Beim Abkühlen geht die smektische Phase bis 58°C. In Tabelle 4-14 sind die Ergebnisse der Messungen zusammengefasst. Die hergestellten Chargen zeigen unter dem Mikroskop ein ähnliches Verhalten. Es scheint, dass der Schmelzpunkt der durch die Arbeitsgruppe Bica gemessen wurde, sich lediglich auf den Übergang zum Flüssigkristall bezieht. Anhand dieser Beobachtungen lässt sich das DSC von Cetylpyridiniumsalicylat wesentlich besser verstehen (Abbildung 4-14). Die Umwandlung von fest zu fest setzt beim DSC für den Batch 1 bei ca. 42°C ein. Die eigentliche Umwandlung von der festen zur smektischen Phase ist in dem Diagramm schwerer zu erkennen. Bei 52,2 und 67,7 °C sind allerdings Signale zu erkennen. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um Umwandlungen innerhalb des Flüssigkristalls. Der eigentliche Schmelzpunkt, bei dem die IL in die flüssige Phase übergeht setzt hier bei 110 °C ein.

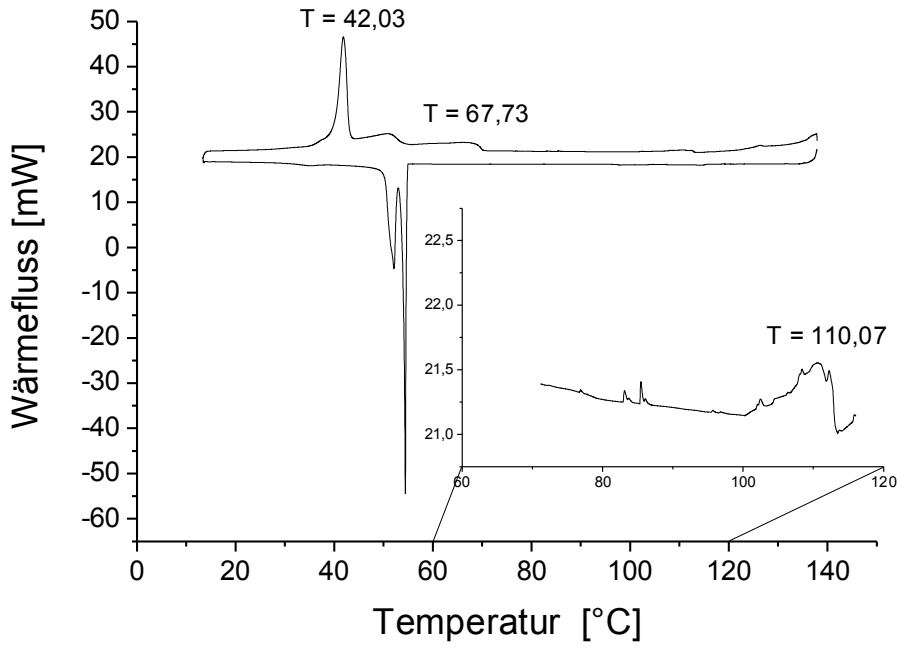


Abbildung 4-14: DSC von Cetylpyridiniumsalicylat.

Das Signal ist meist schwach ausgeprägt, deswegen wurde der Bereich rund um den Schmelzpunkt vergrößert um den Schmelzpunkt zu ermitteln. In der Veröffentlichung wurde, wie eingangs erwähnt, von einem Schmelzpunkt bei 74°C berichtet. Eine weitere Erklärung wäre, dass die ionische Flüssigkeit mit Wasser verunreinigt wäre und das es so zu einer Schmelzpunkterniedrigung kommen würde. Vergleicht man aber die Änderung der Phasenübergänge fest-fest der einzelnen Chargen, die hergestellt wurden, miteinander, lässt sich kein Trend erkennen (Abbildung 4-15). Die Charge 1 hat einen Wassergehalt von 1,39 %, Charge 3 einen Gehalt von 2,67 % und die 4. Charge einen von 1,62 %. Dabei ergeben sich jeweils Phasenübergangstemperaturen von fest zu fest von 41,56°C (1), 42,01 °C (3) und von 41,14 °C (4). Würde es eine Abhängigkeit geben, würden die Phasenübergangstemperaturen bei 3 am kleinsten und bei 1 am größten sein. Eine Verringerung des Wassergehalts hat somit keinen direkten Einfluss. Eine Chloridabhängigkeit lässt sich ebenfalls nicht feststellen, auch hier liegt die IL mit dem kleinsten Chloridgehalt (1) genau zwischen den beiden Chargen. Zumal Charge 4 aufgrund der Herstellung kein Chlorid mehr enthält. Charge 3 aber mit einem Gehalt von 1,42 % hat den höchsten Phasenübergangswert für fest-fest.

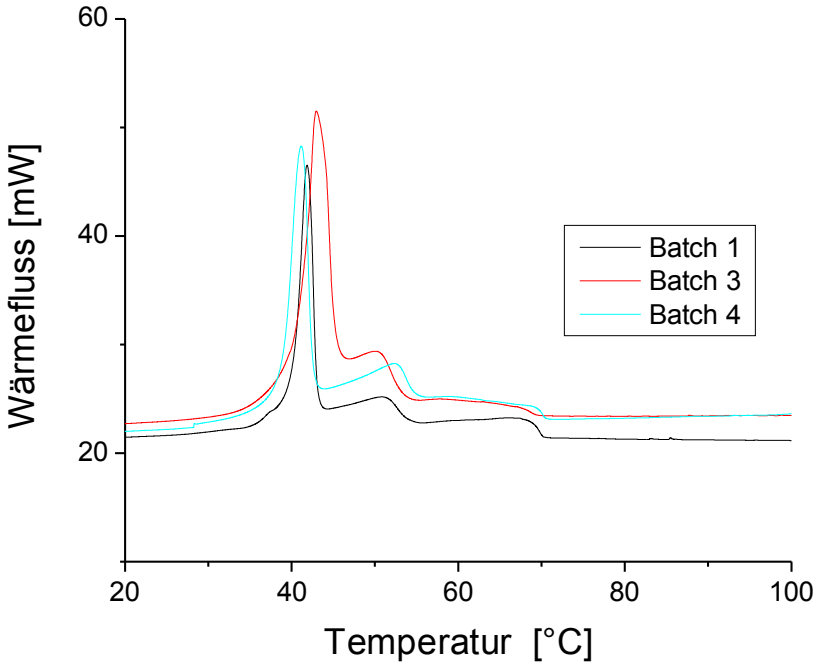


Abbildung 4-15: DSC für drei verschiedene Chargen CPS. Nummerierung entspricht Proben aus vorangegangen Kapiteln

Eine mögliche Erklärung für den hohen Schmelzpunkt in der Literatur bzw. in dem Fall der Übergang von Fest zu Flüssigkristallin kann man durch Wiederholen des Temperaturprogramms finden (Abbildung 4-16). Bereits im zweiten Zyklus verschwindet das erste Signal. Das zeigt, dass der fest-fest Übergang nur beim ersten Erhitzen auftritt, kühlt man dann ab kommt es nicht zu einem erneuten Übergang, wahrscheinlich dauert es sehr lange bis sich das thermodynamische Gleichgewicht wieder eingestellt hat. Dagegen tritt im zweiten und dritten Zyklus der fest zu flüssigkristalline Übergang deutlicher hervor. Beide Signale verschieben sich dabei zu höheren Temperaturen. Das erste Signal von 51 °C auf 65 °C und das zweite von 69 °C auf 81 °C. Beim Abkühlen ist keine Verschiebung zu beobachten. Flüssigkristallines Verhalten ist von vielen ionischen Flüssigkeiten bekannt. Auch von Pyridinium basierten ILs ist solch ein Verhalten bereits bekannt. Flüssigkristalle werden heute beispielsweise in LCD Bildschirmen verwendet. Die Veränderung des Verhaltens bei bestimmten Temperaturen eignet sich beispielsweise für die Kontrolle von Maximaltemperaturen oder Gleiteigenschaften. Auch ein Einsatz in Solarzellmodulen wird diskutiert [106].

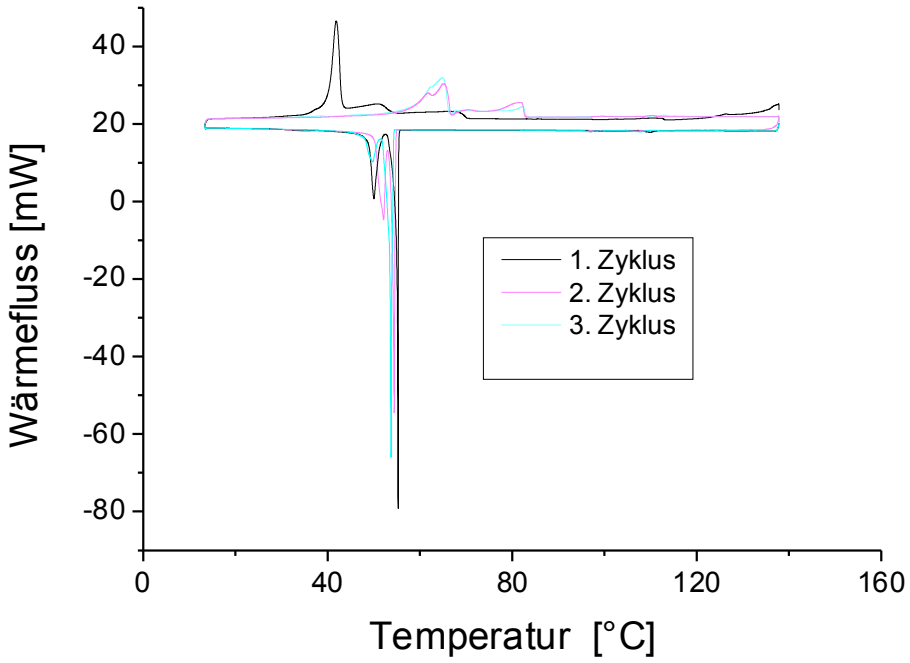


Abbildung 4-16: DSC dreier aufeinanderfolgender Temperaturzyklen von CPS (Batch 1).

4.2.3.5 Viskosität wässriger Cetylpyridiniumsalicylatlösungen

Eine besondere Eigenschaft des Cetylpyriniumsalicylat ist das Verhalten in wässriger Lösung. Bereits bei kleinen Konzentrationen von 1 mM fällt eine stark schäumende Wirkung auf, da das Cetylpyridinum-Kation zu den Detergentien zählt. Erhöht man die Konzentration an CPS stückweise wird die ionische Flüssigkeit immer viskoser bis sie bei einer 100 mM Lösung eine gelartige Struktur aufweist (siehe Abbildung 4-17). Die Lösung zeigt somit die Charakteristik einer Nicht-Newtonschen Flüssigkeit. Zur genauen Beschreibung der Lösungen wurden mit Hilfe eines Rheometers aus dem Betriebsstofflabor der Universität Rostock verschiedene Test durchgeführt. Das Rheometer wird im Oszillationsmodus betrieben. Der Messkörper überträgt auf die Probe harmonische Schwingungen, die dadurch ein bestimmtes Verhalten aufweisen. Als Variationsparameter werden Schwingungsfrequenz und Schwingungsamplitude eingestellt.

Abbildung 4-17: Aufnahme vier unterschiedlich konzentrierter CPS/Wasser Mischungen. Erkennbar ist das unterschiedlich viskose Verhalten der einzelnen Konzentrationen.

Amplitudentest

Beim Amplitudentests wird der Maximalwert in einer Schwingungsbewegung (Amplitude) variiert, die Frequenz bleibt dabei gleich. Die Amplitude steigt mit der Zeit an, die Deformation wird dabei vorgegeben. Es ergibt sich folgende Beziehung:

$$Deformation = \frac{Auslenkung}{Plattenabstand} = \frac{s}{h}$$

Die Auswertesoftware ermittelt aus den Messergebnissen das Speicher- und Verlustmodul. Das Speichermodul (G') ist die gespeicherte Deformationsenergie und zeigt elastisches Verhalten an, während das Verlustmodul (G'') die verlorene Deformationsenergie beschreibt und für viskoses Verhalten steht. Trägt man G' und G'' gegen die Deformation auf, erhält man eine Kurve aus der sich weitere Informationen entnehmen lassen. Ist G'' größer als G' zeigt die Substanz Flüssigkeitscharakter. Ist das Verlustmodul dagegen größer ist Probe von gelartiger Beschaffenheit. Je weiter die beiden Kurven voneinander entfernt sind, desto mehr entspricht es einem flüssigen bzw. Gel/Feststoffcharakter. Am Schnittpunkt beider Kurven ist die Fließgrenze (τ_f), die Grenze bei der Substanz ihren Charakter wechselt. Der Bereich, in dem beide Kurven parallel verlaufen, wird als linear-viskoelastischer Bereich bezeichnet (LVE). In diesem Bereich wird die Struktur der Substanz nicht zerstört, erst bei höheren Deformationen wird die Struktur irreversibel zerstört. Die Nachgebegrenze ist der Grenzwert an dem der LVE-Bereich verlassen wird und eine Substanzstrukturänderung beobachtet werden kann. Für alle Viskositätstests wurden vier unterschiedliche Konzentrationen (10, 20, 50 und 100 mM, siehe Abbildung 4-17) der IL in destillierten Wasser vermessen.

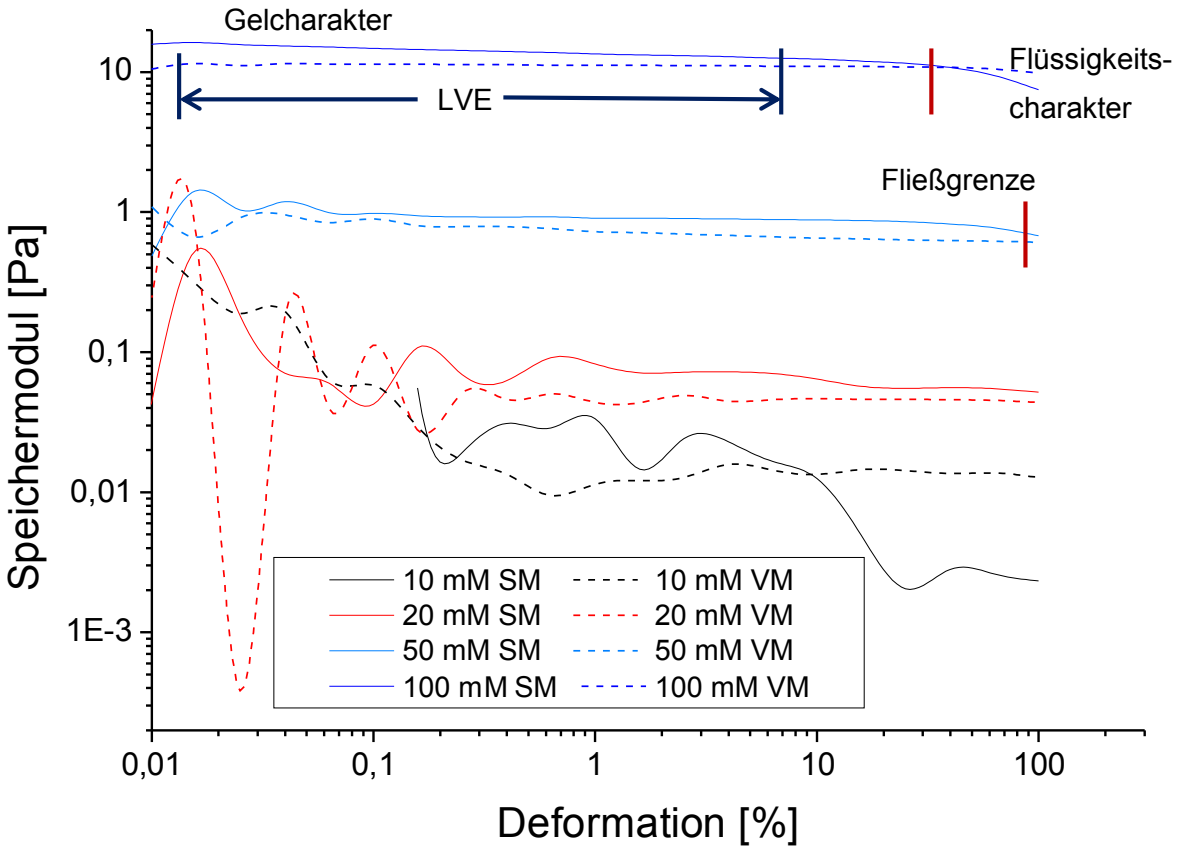


Abbildung 4-18: Ergebnisse des Amplitudentests von CPS Batch 2. SM: Speichermodul, VM: Verlustmodul (Temperatur von 20 °C)

Um eine 100 mM Lösung anzufertigen, benötigt man ein Ultraschallbad und mindestens 30 min Zeit.

Anhand der Kurven in Abbildung 4-18 kann man das unterschiedlichen Verhalten der verschiedenen Mischungen IL/Wasser erkennen. Je höher die Konzentration, umso ausgeprägter ist der Gelcharakter (G'>G''). Bei der 20 mM Probe ist der Gelcharakter erst bei hohen Belastungen erkennbar. Bei 10mM ist keine Aussage zum Zustand der Probe möglich, da G'' bzw. G' ständig die Werte wechseln und zu unterschiedlichen Belastungen unterschiedlich groß sind. Die Probe mit 100mM erreicht bei einer Deformation von 38,9 % die Fließgrenze. Bei höheren Belastungen verhält sich die Probe dann wie eine Flüssigkeit. Das Speicher- und Verlustmodul haben im LVE-Bereich fast gleich große Werte. Wenn G‘ = G‘‘ spricht man von einem Verhalten am Gelpunkt. Das bedeutet die Lösung verhält sich wie ein Gel und nicht wie ein Feststoff. Bei der 50 mM Probe ist die Fließgrenze erst bei einer 95%igen Deformation erreicht.

Frequenztest

Mit dem Frequenztest kann das zeitabhängige Verhalten einer Probe untersucht werden. In diesem Test wird die Frequenz variiert und die Amplitude auf einem konstanten Wert gehalten. Hohe Frequenzen geben Informationen über das Kurzzeitverhalten und mit niedrigen Frequenzen wird das Langzeitverhalten untersucht. Da es sich um eine rotierende Messanordnung handelt wird im Diagramm nicht die Frequenz f, sondern die Kreisfrequenz ω aufgetragen. Dabei besteht folgender Zusammenhang:

$$\omega = 2\pi \cdot f$$

Der Frequenztest muss bei einer Deformation durchgeführt werden, die im LVE-Bereich liegt. Da nur die 100 mM Lösung einen sehr guten LVE-Bereich aufwies, wurde der Frequenztest auch nur für diese Konzentration bei einer Deformation von 1 % durchgeführt (Abbildung 4-19). Bei niedrigen Frequenzen ist G“ > G‘, was auf ein viskoelastisches Verhalten mit dominierenden viskosen Anteilen deutet. Das heißt, die Probe ist sehr viskos aber fließfähig. Dies ändert sich bei höheren Frequenzen, wo die Probe gelartige Eigenschaften zeigt. Der Frequenzversuch ist wichtig für Polymerschmelzen, da sich hier Informationen wie Schmelzpunkt, Glasübergang und Verarbeitbarkeit bestimmen lassen. Für Dispersionen wie Lebensmittel, Coatings oder Kosmetika ist der Frequenztest kaum informativ. Allerdings lassen sich Aussagen über die Lagerstabilität machen.

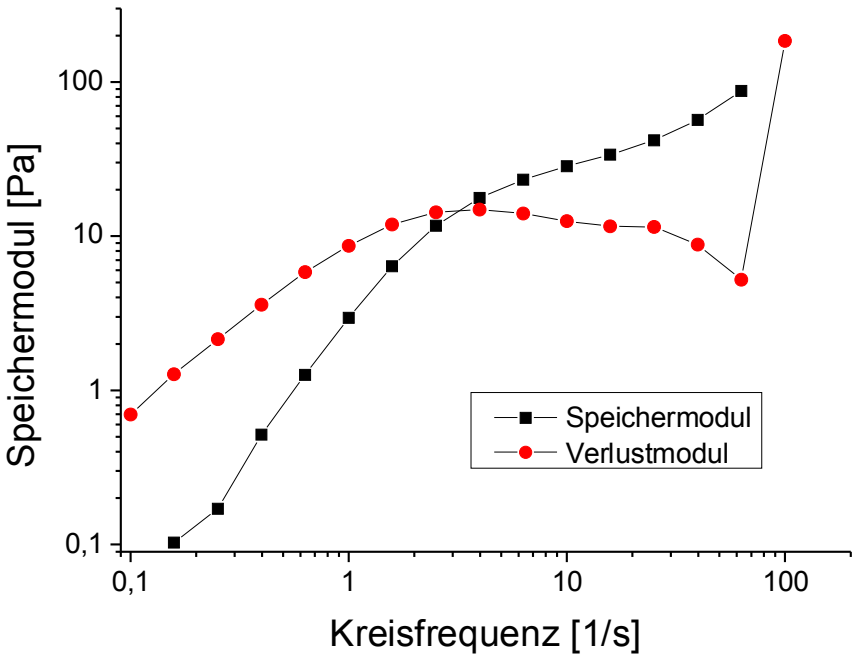


Abbildung 4-19: Frequenztest für eine 100 mM wässrige CPS Lösung. Bei Temperatur von 20°C

Wenn auch bei geringen Frequenzen G' > G" gilt, werden aufgrund einer vorhandenen Gelstruktur dispergierte Partikel in der Schwebe gehalten und werden nur schlecht sedimentieren.

Strukturaufbautest

Bei Strukturaufbautest wird die Probe für kurze Zeit einer hohen Scherbelastung ausgesetzt. Dadurch lassen sich Informationen gewinnen, ob die Strukturen bei Belastung zerstört werden und ob und wie sie sich wieder aufbauen. Eine Messung gliedert sich dann in drei Teile.

- Referenzabschnitt (niedrige Scherbelastung 0,25 s^{-1}, im LVE-Bereich)
- Belastungsabschnitt (hohe Scherbelastung 2000 s^{-1}, außerhalb des LVE)
- Strukturerholungsabschnitt (niedrige Scherbelastung 0,25 s^{-1})

In Abbildung 4-20 wird die Viskosität gegen die Zeit aufgetragen. Bei allen Lösungen verringert sich während der Belastung die Viskosität. Die einzelnen Proben zeigen aber ein unterschiedliches Verhalten in der Entspannungsphase. Die Probe mit 100mM baut sich nach der Belastung sehr schnell wieder auf.

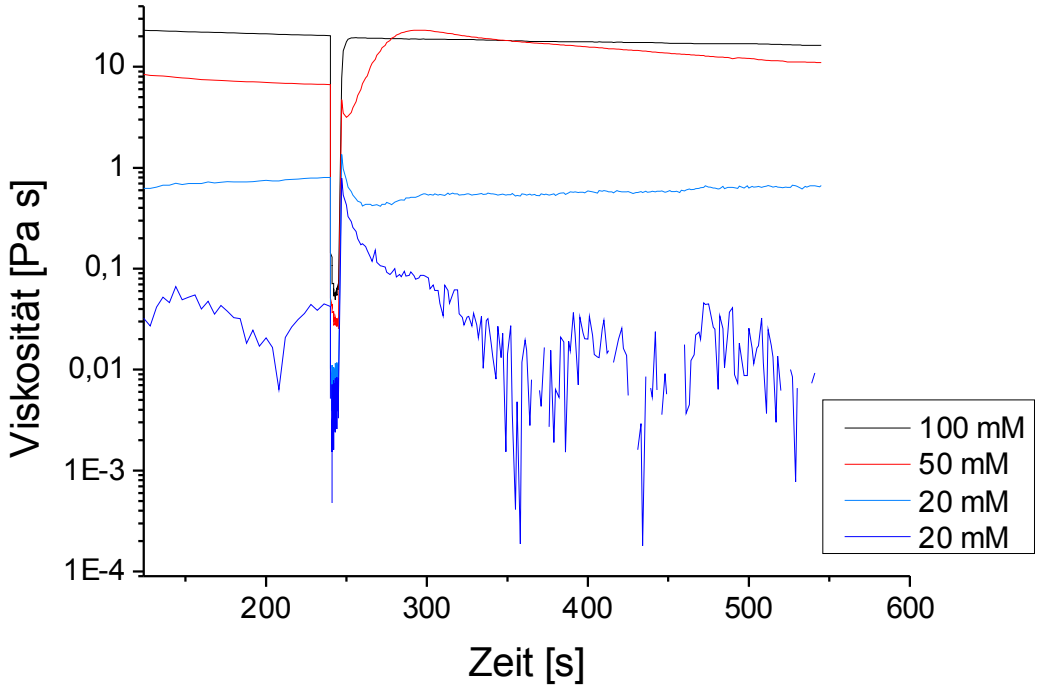


Abbildung 4-20: Strukturaufbautest der einzelnen Konzentrationen von IL. Bei Temperatur von 20°C

Die Viskosität erreicht wieder das Ausgangsniveau. Diese Probe zeigt ein thixotropes Verhalten, d.h. die Strukturstärke verringert sich während der Scherbelastung und baut sich vollständig wieder auf. Dieses Verhalten ist zeitabhängig und es muss ein reversibler Vorgang sein. Dieses Verhalten ist nicht zu verwechseln mit Strukturviskosität. da dort nur eine Verringerung der Viskosität erfolgt, wenn die Scherbelastung zunimmt. Bleibt die Scherbelastung konstant, ändert sich auch die Viskosität nicht. Beispiele für thixotrope Substanzen wären Ketchup oder Wasser-Sand-Gemische [107]. Ganz anders verhält sich die Probe mit 50 mM, diese baut sich ebenfalls sehr schnell wieder auf, dann sinkt die Viskosität kurz ab, bevor sie ein höheres Viskositätsniveau als die Ausgangsviskosität erreicht. Anschließend sinkt die Viskosität langsam wieder. Nach der Scherbelastung könnten sich Molekülketten möglicherweise kurzfristig verbunden haben, welche sich dann über die Zeit langsam wieder lösen, was zu einem langsamen Abfall der Viskosität führen können. Die 20 mM Probe zeigt ein ähnliches Verhalten, allerdings wird hier schneller das Ausgangsniveau erreicht. Für die Ermittlung der Viskosität wurden die Ruheabschnitte des Strukturaufbautests verwendet (außer bei der Probe mit 10mM, dort ist keine genaue Aussage möglich). Zu beachten bei der Viskosität ist immer die Angabe der Scherrate, da die Viskosität von ihr abhängig ist (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Ermittelte Viskosität für eine Scherrate von 0,25 s^{-1} bei 20 °C

Probe	**Viskosität [Pas] Scherrate von 0,25 s^{-1}**
CPS 20mM	0,7246
CPS 50mM	7,313
CPS 100mM	21,633

Die Viskosität steigt mit zunehmender Konzentration deutlich an. Von 20 mM auf 50 mM um den Faktor 10 und noch mal um den Faktor 3 bei 100 mM.

Dieses Verhalten kann für viele Anwendungen interessant sein. Denkbar ist das Beschichten einer Oberfläche mit reinem CPS. Wird dann die Beschichtung mit Wasser in Verbindung gebracht, entsteht die gelartige Struktur, die unter Scherbelastung gleitfähig wird. Möglich ist aber auch die Bildung von Gelen und Suspensionen mit zum Beispiel pharmazeutischen Substanzen, die ihre Wirkung beispielsweise auf der Haut entfalten können ohne zu zerfließen.

4.2.4 Beschichtung von Ballons mit ionischen Flüssigkeiten für medizinische Beschichtungen[3]

Cetylpyridiniumsalicylat ist eine besondere ionische Flüssigkeit. In den Voruntersuchungen sollte eine ionische Flüssigkeit gefunden werden, die sich für eine medizinische Beschichtung eignet. CPS zeigte dabei ein gutes Schmelzverhalten, Lösungsverhalten und ließ sich auf Glas beschichten. Eine wässrige Lösung der IL zeigt thixotropes Verhalten, was gerade bei den Anwendung in Blutgefäßen einige Vorteile haben könnte. Eine Beschichtung mit CPS auf einen Ballon könnte flüssiger werden, wenn er an die Gefäßwand gedrückt wird und in dem Moment wenn der Druck entfernt wird wieder fester. Ein ähnliches Prinzip wird bei modernen Farbanstrichen für Wände verwendet. Dort wird durch Aufdrücken des Pinsels die Farbe flüssiger, wird der Druck entfernt, bleibt die Farbe an Ort und Stelle ohne das es zur Bildung von Farbnasen kommt. Im Rahmen des BMBF-Verbundes Remedis "Höhere Lebensqualität durch neuartige Mikroimplantate" sollte eine IL für die Beschichtung von Implantaten verwendet werden. Das Institut für Biomedizinsche Technik (IBMT) der Universität Rostock, welches Projektpartner der AG Kragl im zugehörigen Teilprojekt A2 ist, hat die nötige Expertise. Sebastian Kaule hat im Rahmen einer Bachelorarbeit die Beschichtung von Ballons untersucht [108]. Die nachfolgenden Ergebnisse in diesem Kapitel sind aus seiner Arbeit entnommen und werden kurz zusammengefasst. Die Grafiken und Diagramme stammen ebenfalls aus der Arbeit und einer gemeinsamen Publikation mit Svea Petersen [109].

Beschichtungsverfahren

In der Arbeit wurden verschiedene Beschichtungstechnologien mit einander verglichen. Außerdem wurden noch unterschiedliche Zusammensetzungen von IL und Wirkstoff untersucht. Als Wirkstoff wurde auch hier Paclitaxel (PTX) eingesetzt. Als Maßgabe für eine gute Beschichtung sollen 3 µg/mm² PTX auf den Ballon aufgebracht werden. Diese Beladung entspricht konventionellen Ballons, deren Wirksamkeit bereits klinisch getestet wurde [110, 111].

Die IL lässt sich sehr gut in MeOH lösen. Das ist wichtig, da für die Beschichtung ein leicht verdampfbares Lösungsmittel benutzt werden muss. Eine 20% Lösung stellt kein Problem dar. In den ESEM-Aufnahmen (Abbildung 4-21) wurde mittels Pipettierverfahren CPS auf einen

[3] Alle Daten, Bilder und Diagramme sind aus der Bachelorarbeit "Entwicklung einer Technologie zur Beschichtung von Implantaten mit ionischen Flüssigkeiten" von Sebastian Kaule entnommen und Bestandteil einer gemeinsamen Publikation [109]

Probekörper aufgebracht. Diese Probe besteht aus dem Ballonmaterial Polyetherblockamid (PEBAX).

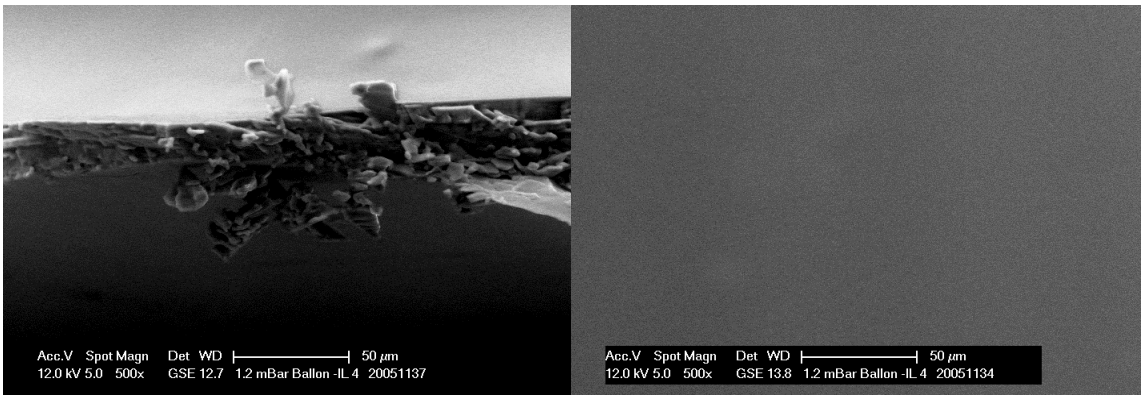


Abbildung 4-21: ESEM-Aufnahmen einer IL-Beschichtung über Pipettierverfahren mit 20 % Cetpyrsal in MeOH. links: Schichtgrenze des Probenkörper im oberen Teil; und rechts: Schichtoberfläche, Vergrößerung 500x**.**

Eine Beschichtung mit einer 20%-igen Lösung erzeugt auf dem Probekörper eine gleichmäßige Schicht ohne Risse, mit einer Dicke von 20 µm. In den weiteren Versuchen wurden dann jeweils die drei möglichen Beschichtungsverfahren untersucht und miteinander verglichen. Das Pipettierverfahren ermöglicht das präzise Aufbringen der Beschichtungssubstanz auf den Probekörper. In den Versuchen hatte sich gezeigt, dass eine Beschichtung aus 50 % (auf Masse bezogen) CPS/PTX die besten Ergebnisse hinsichtlich Beschichtbarkeit und Oberfläche ergeben. Ein Vergleich der unterschiedlichen Beschichtungen und der Verfahren ist in Grafik Abbildung 4-22 dargestellt.

Die 50 w/w% CPS/PTX-Beschichtung zeichnet sich durch eine homogene Verteilung von in IL gelöstem PTX auf. PTX Kristalle sind nicht auf der Oberfläche zu erkennen, so dass man von einer kompletten Lösung der Stoffe ineinander sprechen kann. Durch die Kristallisation sind tropfenähnliche Strukturen entstanden. In Vergleich zu einer reinen CPS Beschichtung zeigt sich allerdings keine homogene Fläche, da nur eine geringe Schicht aufgetragen wurde. Vergleicht man bei beiden die aufgetragene Menge an CPS , ist für die reine IL-Beschichtung ein 34-fach höherer Wert zu verzeichnen. (ohne Wirkstoff: m_{CPS} = 7900 µg; mit Wirkstoff: m_{CPS} = 235,62 µg).

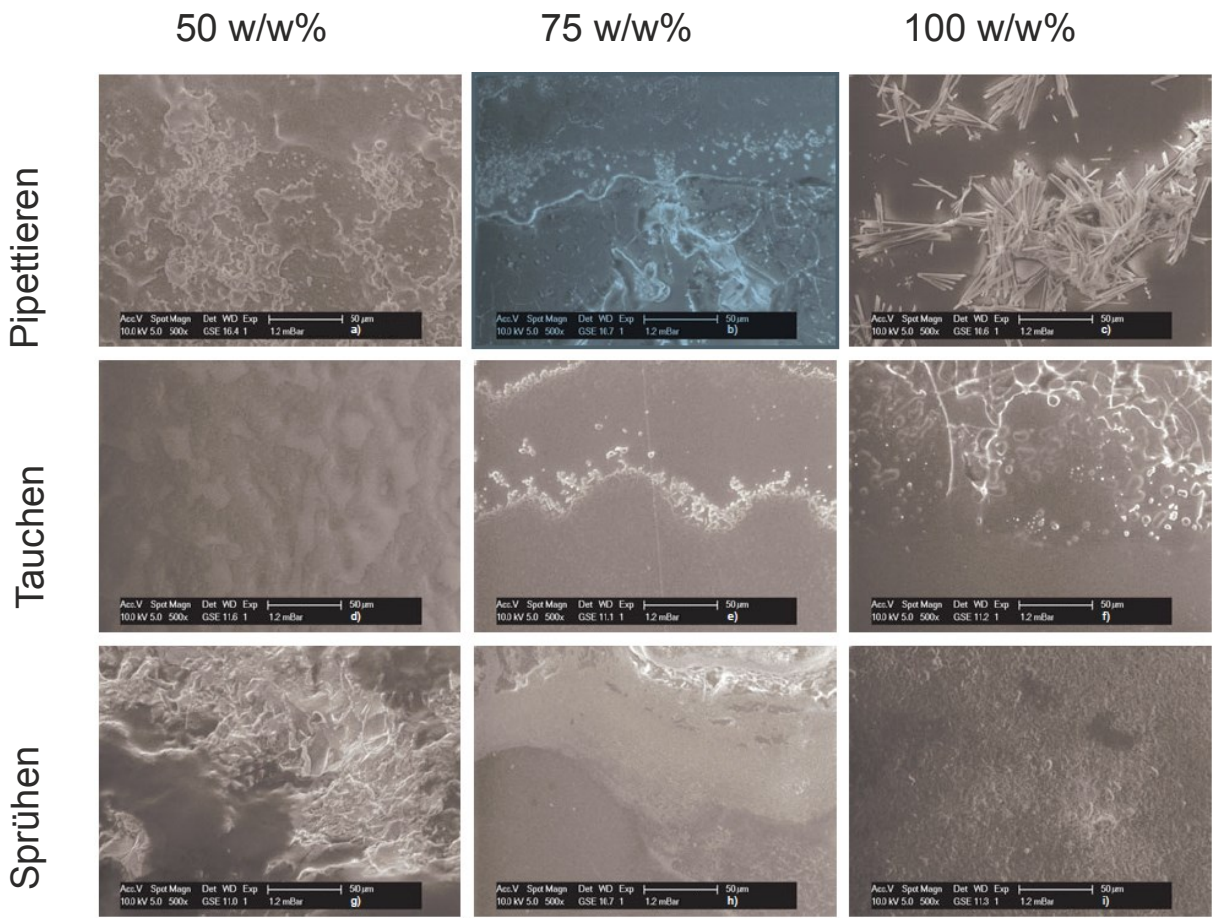


Abbildung 4-22: ESEM Aufnahmen der unterschiedlichen Beschichtungsverfahren. a-c) pipettiert d-f) getaucht und g-i) sprühgetrocknet, CPS auf PEBAX mit 50 (a, d, g), 75 (b, e, h) und 90 w/w % PTX, Beladung mit jeweils 3 µg/mm^2.

Der Tauchprozess schafft ebenfalls homogene Schichten. Allerdings sind diese nur sehr dünn, da bei jedem Tauchen in die Lösung erneut Substanz abgelöst wird. Es bildet sich ein Gleichgewicht aus ablösen/anhaften. Auf den Oberflächen entstehen zudem Trocknungsrisse. Die Oberfläche der CPS/PTX-Beschichtung mit einer Tauchlösungskonzentration von 30 mg/ml PTX ist einheitlich. Auch hier ist das PTX vollständig in der IL gelöst. Die Unregelmäßigkeiten auf der Beschichtung sind auf den Trocknungsprozess zurückzuführen. Mit dem Sprühverfahren kann mit der reinen IL keine homogene Beschichtung (Bild nicht gezeigt) hergestellt werden. Dennoch zeichnet sich eine deutliche Schichtgrenze ab, das spricht für eine gute Schichthaftung. Die Beschichtung mit 50 w/w% CPS/PTX ist im Vergleich zu den anderen Konzentrationen gleichmäßig und zeichnet sich durch gute Haftung aus Es bilden sich auf der Oberfläche allerdings Risse, in denen aber kein PTX auskristallisiert ist.

Im Gesamtvergleich ist das Pipettierverfahren deutlich vorteilhaft gegenüber den anderen Verfahren. Es lässt sich eine gleichmäßige, dicke Schicht auftragen. Außerdem ist der

Materialverbrauch im Vergleich zum Sprühverfahren geringer und es ist eine gleichmäßige Beschichtung von 3 µg/mm² möglich. Das ist besonders wichtig, da Paclitaxel ein sehr teurer Wirkstoff ist. Für die weiteren Versuche wird daher eine Beschichtung über das Pipettierverfahren durchgeführt. Dies ist in der Wirtschaft ebenfalls eine gängige Methode.

Elution der beschichteten Probekörper

Wird ein Ballonkatheter in den Körper eingebracht, muss man ungefähr eine Zeit von der Leiste zum Herzen von ca. 1 min rechnen. Daher ist es sinnvoll vorher zu überprüfen, wie stabil die Beschichtung im Elutionsmedium (Modellsubstanz: Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline, DPBS) ist. Es wurden alle drei Mischungsverhältnisse getestet. Anhand der Darstellung der Ergebnisse in Abbildung 4-23 wird ersichtlich, dass alle eine Schichtdicke von 3 µg/mm² erreichen.

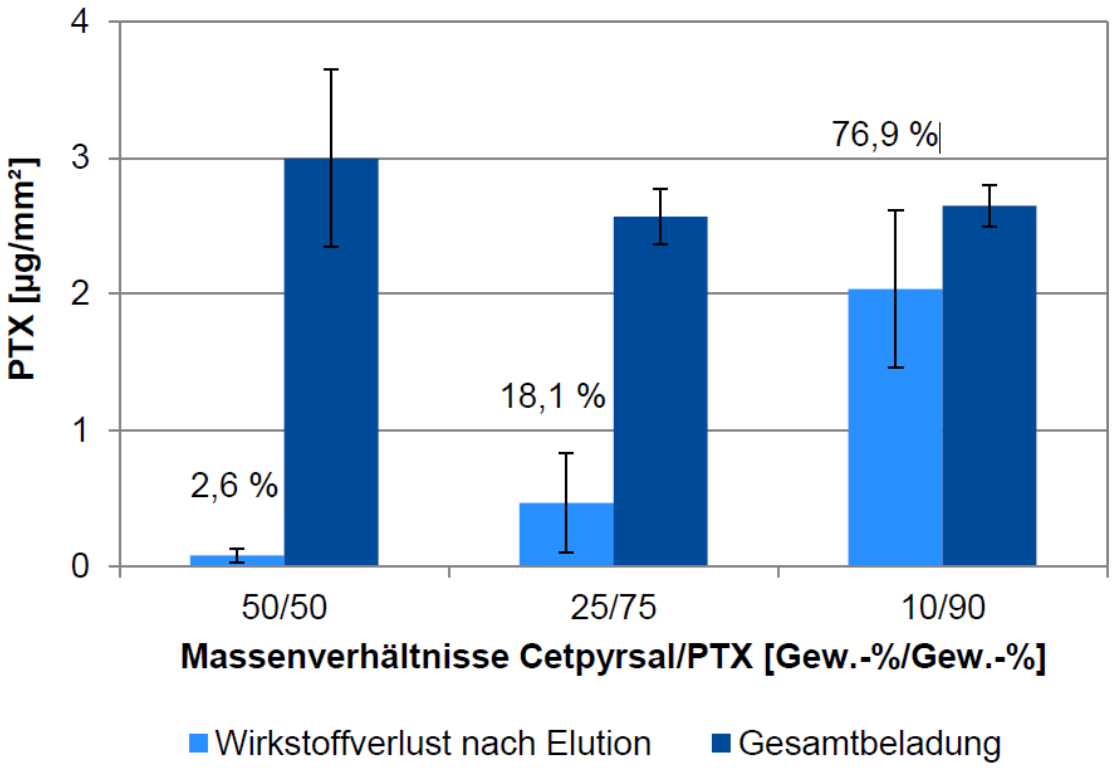


Abbildung 4-23: Wirkstoffverlust einer CPS/PTX-Beschichtung über Pipettierverfahren aus methanolischer Lösung nach Elution bei Raumtemperatur für 60 s in wässrigem Medium (D-PBS) verglichen mit der Gesamtwirkstoffbeladung.

Während der ein minütigen Elution verliert die Beschichtung mit einem Massenverhältnis 1:1 nur 2,6 % ihrer Gesamtbeladung. Die anderen beiden Beschichtungen verlieren nach einer Minute 18,1 % (1:3) bzw. 76,9 % (1:9) ihrer Masse. Als Resultat aus diesen

Voruntersuchungen konnte gezeigt werden, das ein Mischungsverhältnis von 50 w/w% CPS/PTX die beste Beschichtung ergab.

Simulierte Applikation der Ballonkatheter in einem in vitro Gefäßmodell

Auf dem Weg zum Herzen kommt das beschichtete Implantat in Kontakt mit den Gefäßwänden. Gerade frühere Beschichtungen bzw. kommerziell erhältliche Drug Coated Ballons verlieren auf dem Weg zum Wirkort ein Teil ihrer Beladung [102]. Für die Untersuchung der Beschichtung auf dem Weg zum Herzen wurde im IBMT ein in vitro Gefäßmodell entwickelt. Damit ist es möglich die Menge an Wirkstoff, die bei der Implantation verloren geht, zu ermitteln.

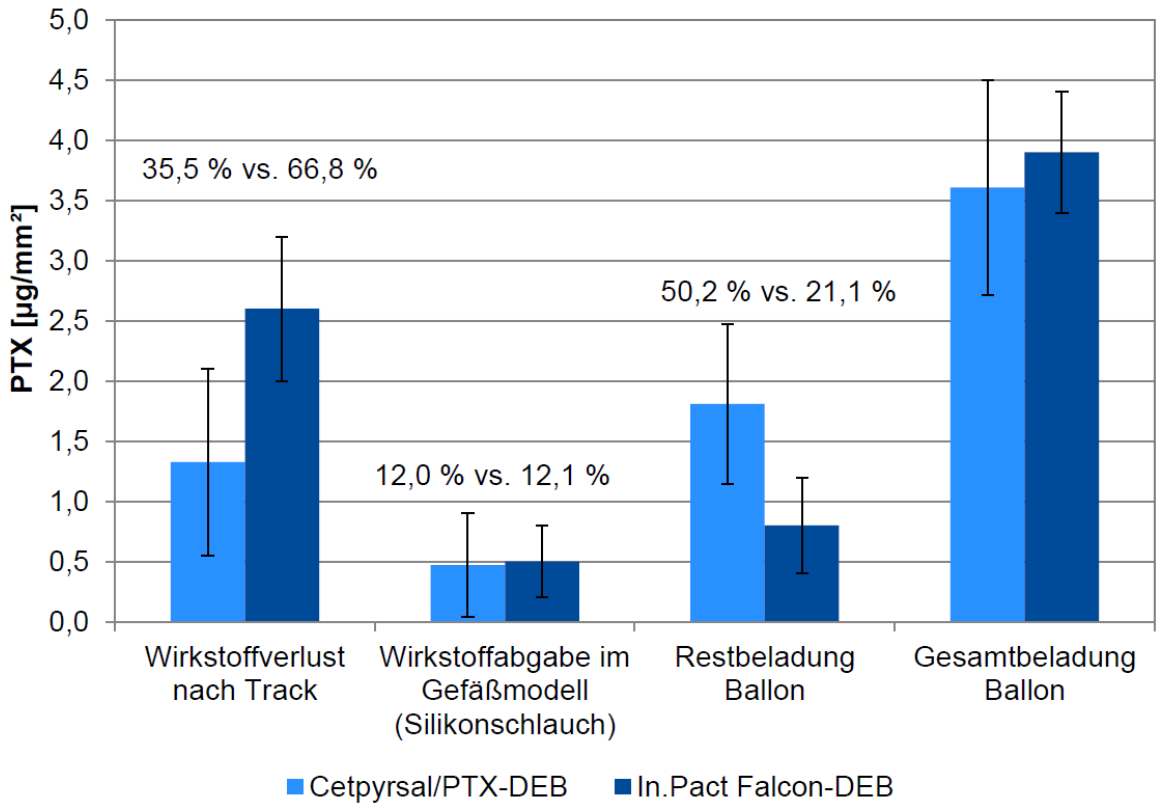


Abbildung 4-24: Vergleich von Wirkstoffverlust, Wirkstoffabgabe im Gefäßmodell, sowie Rest- und Gesamtbeladungen zwischen DEB mit CPS/PTX (50 w/w%) und kommerziellem DEB Invatec Falcon nach Simulation einer PTCA nach ASTM F 2394-07

In Abbildung 4-24 ist der Vergleich eines bereits kommerziell verfügbaren Drug Eluting Ballon (In.Pact Falcon) mit dem IL beschichteten Ballon zu sehen. Beide zeigen eine vergleichbare Wirkstoffabgabe in einem Silikonschlauch, aber es geht wesentlich weniger der Beschichtung

auf dem Weg verloren nur 35,5 % gegenüber 66,8 %. Die Wirkstoffabgabe kann allerdings noch verbessert werden. Mit der Bachelorarbeit und der gemeinsamen Publikation konnte gezeigt werden, dass eine Beschichtung nicht nur möglich ist, sondern sich auch mit einem bereits etablierten System messen lassen kann. Es konnte diese sogar in einigen Belangen übertreffen.

4.3 Ionische Flüssigkeiten zur Wärmebehandlung metallischer Werkstoffen

Im letzten Kapitel dieser Arbeit wird eine neuartige Anwendung für ionische Flüssigkeiten vorgestellt. In Zusammenarbeit mit der AG Kessler (Maschinenbau) und der AG Kragl wurde die Idee entwickelt ionische Flüssigkeiten als Abschreckmedium für die Wärmebehandlung von Werkstoffen zu verwenden. Heutzutage verwendete Medien zum Abkühlen von Werkstoffen nach der Wärmebehandlung erfüllen zumeist nicht alle Bedingungen, die gewünscht sind. Man möchte ein handhabbares Medium, mit gleichmäßiger und schneller Abkühlung. Ideal ist wenn man eine bei der Glühtemperatur nicht verdampfbare Flüssigkeit hat, mit einem Schmelzpunkt unterhalb der Raumtemperatur. Ionische Flüssigkeiten können hier diese Lücke schließen.

Die Ergebnisse die in diesem Kapitel vorgestellt werden, sind nur Voruntersuchungen, die im Vorfeld der Beantragung eines DFG Förderantrags durchgeführt werden sollten. Sie zeigen aber den möglichen Weg den man einschlagen kann, um einen verbesserten Prozess zu etablieren. Für die Abschreckversuche wurde eine Aluminiumlegierung aus Aluminium, Silizium, Magnesium und Mangan verwendet (ALSi1MgMn). Der Metallzylinder hatte eine Abmessung von 29 mm im Durchmesser und 120 mm in der Länge. Die Versuche fanden bei einer Glühtemperatur von 540 °C statt. Als ionische Flüssigkeit wurde 1-Ethyl-3-methylimidazoilum bis(trifluormethylsulfonyl)amid ([C_2mim][NTF_2]) verwendet, aufgrund der hohen thermischen Stabilität [112]. Die Versuchsanordnung bestand aus einem Stahlgefäß, der IL und einer Vorrichtung zum schnellen Einführen des geglühten Metallstücks. Das Glasgefäß diente lediglich zur Aufnahme von Fotos und eines Videos. Der Probekörper war über Thermoelemente (Typ K, Durchmesser 0,5 mm, Randabstand 1 mm, Tiefe 60 mm) mit einem Computer verbunden und konnte so den zeitabhängigen Temperaturverlauf aufzeichnen Die Badtemperatur betrug vor dem Abschrecken jeweils 85°C. Das Bad hatte ein Volumen von ca. 800 mL und wurde während der Messung nicht gerührt. In Abbildung 4-25 ist die Abschreckvorrichtung vor dem Eintauchen in das Glasgefäß zu sehen. Das Volumen ist so klein gewählt, da ionische Flüssigkeiten sehr teuer sind (1kg [C_2mim][NTF_2] ca. 800 €).

Abbildung 4-25: Aufbau der Abschreckeinrichtung. Oben: Zylinderförmiger Aluminiumprobekörper, unten Becherglas mit [Emim][NTF_2]

Zunächst wurden die Abschreckversuche mit Wasser durchgeführt, um einen Vergleich zu einem konventionellen System zu haben (Abbildung 4-26). Die Abkühlverläufe zeigen deutlich, dass zunächst Filmsieden eintritt. Die Abkühlrate bleibt konstant. Es bildet sich an der Grenzfläche Wasser/Probekörper ein Dampffilm durch das schlagartige Sieden des Wasser direkt in der unmittelbaren Umgebung des Metallkörpers aus (Leidenfrost Effekt). Dieser Dampffilm isoliert die Probe von dem kühlenden Effekt des Wassers und führt somit nur zu einem langsamen Absinken der Temperatur. Erst wenn der Dampffilm zusammengebrochen ist, tritt Blasensieden auf und es kommt zu einer besseren Durchmischung des Mediums und die Abkühlraten steigen stark an.

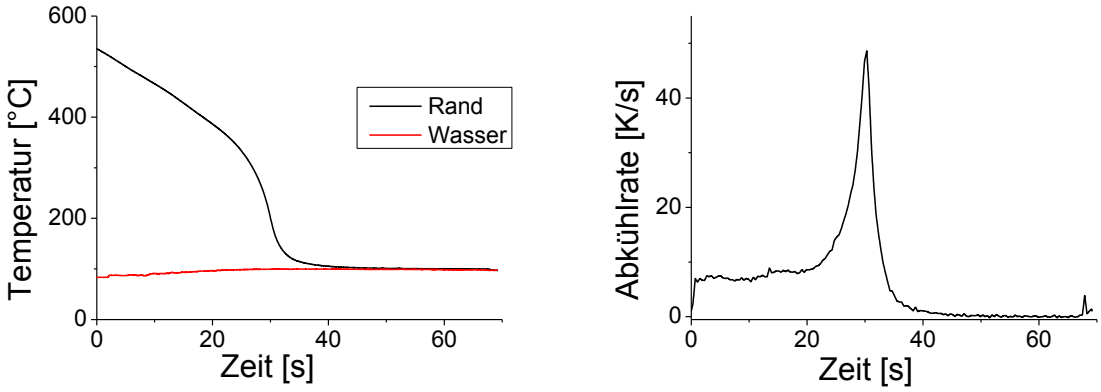


Abbildung 4-26: Abschreckkurve für Wasser. links: Temperaturabnahme vs Zeit, rechts: Abkühlrate, Im Stahlgefäß, Starttemperatur: Wasser 85°C und Probekörper 540 °C.

Danach tritt die Phase der Konvektion ein, bei der die Durchmischung der Probe weiterläuft, bis überall im Gefäß die gleiche Temperatur herrscht. Zu beachten ist, dass die Temperatur des Wasser nie 100 °C überschreitet, aufgrund des Siedepunkts von Wasser.

Die Abschreckung in [C_2mim][NTF_2] weist nur Konvektion auf (Abbildung 4-27). Es tritt weder Blasen- noch Filmsieden auf. Die Temperatur der IL steigt dabei deutlich über 100 °C und die Zeit bis 200 °C durch den Probekörper erreicht wurden, ist mit 90 s sehr lang. Die Abschreckung verläuft zwar sehr langsam dafür aber auch gleichmäßiger als bei der Wasserabschreckung.

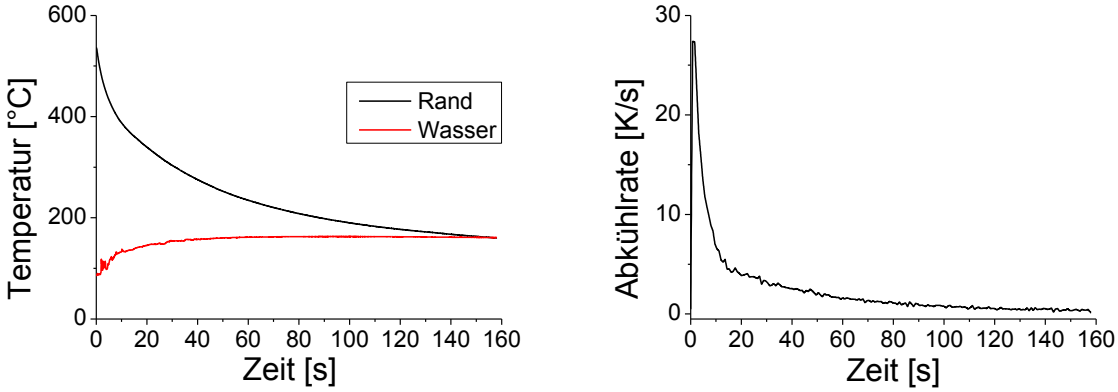


Abbildung 4-27: Abschreckkurve für [Emim][NTF_2]. links: Temperaturabnahme vs Zeit, rechts: Abkühlrate, Im Stahlgefäß, Starttemperatur: Wasser 85°C und Probekörper 540 °C.

Zur weiteren Verbesserung wurde versucht die Eigenschaften der IL zu beeinflussen, indem Wasser als Additiv zugesetzt wurde. [C_2mim][NTF_2] zählt zu den hydrophoben ionischen Flüssigkeiten und es kann nur eine geringe Menge an Wasser hinzugefügt werden, ohne einer zweiten Phase gebildet wird.

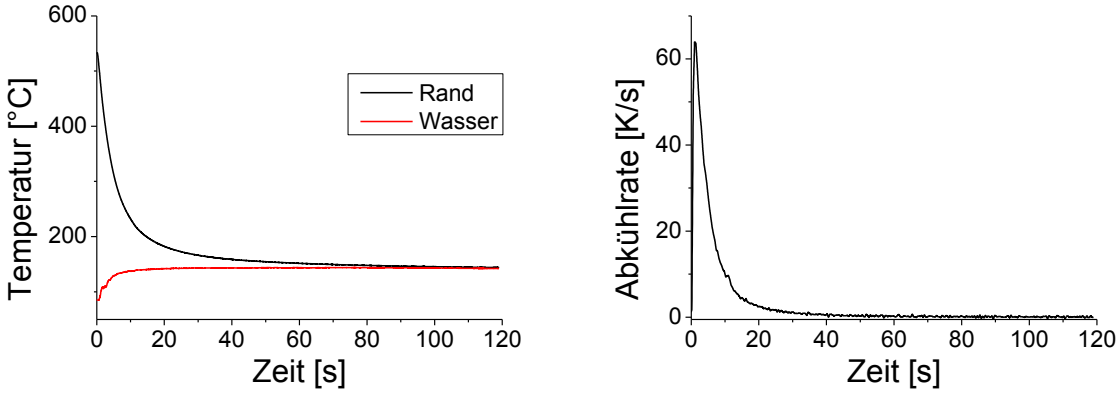


Abbildung 4-28: Abschreckkurve für [Emim][NTF_2] mit 3% Wasser. links: Temperaturabnahme vs Zeit, rechts: Abkühlrate, Im Stahlgefäß, Starttemperatur: Wasser 85°C und Probekörper 540 °C.

Die IL wurde mit Wasser gesättigt und ein Gehalt von ca. 3% stellte sich ein. Die Abkühldiagramme (Abbildung 4-28) zeigen veränderte Kurvenverläufe.

Es tritt so gut wie kein Filmsieden auf, dafür aber Blasensieden und Konvektion. Die Abkühlraten sind sehr hoch. Die Abschreckung verläuft wie gewünscht sehr schnell und sehr gleichmäßig. Eine mögliche Erklärung für dieses gute Abschneiden ist, das Wasser schlagartig verdampft und durch die Verdampfungswärme eine rasche Abkühlung die Folge ist. Da der Wasseranteil aber gering ist, kann sich kein stabiler Dampffilm ausbilden. Die Dampfblasen steigen auf bzw. lösen sich wieder in der ionischen Flüssigkeit. Die Annäherung von IL und Proben Kurve ist sehr schnell und bereits nach 15 s sind die 200°C unterschritten.

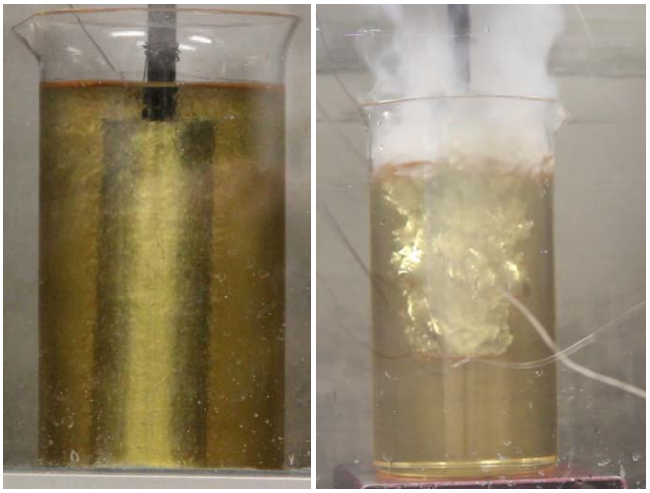


Abbildung 4-29: Aufnahme des Probekörpers beim Eintauchen in die ionische Flüssigkeit. links: reine IL, rechts: Il mit 3% Wasser.

In der Abbildung 4-29 ist links der Vergleich von reiner IL mit rechts dem IL Wassergemisch. Während man bei der reinen IL gut die einfache Konvektion erkennen kann, sieht man auf der rechten Seite deutlich die Blasen und den Dampf aufsteigen. Zum Vergleich der Versuche untereinander sind in der Tabelle 4-16 die Daten zusammengefasst.

Tabelle 4-16: Zusammenfassung der Unterschieder der einzelnen Abschreckmedien.

	Wasser	**IL**	**IL mit 3% Wasser**
Kühldauer bis 400°C	18 s	10 s	3 s
Kühldauer bis 200°C	30 s	90 s	15 s
max. Kühlrate (Rand)	50 K/s	35 K/s	65 K/s

Die IL/Wasser Mischung zeigt in allen drei Kategorien die besten Werte. Da kein Filmsieden auftritt, ist die Temperatur des Probekörper bereits nach 3 s unterhalb von 400 °C und nach 15 s, wie bereits erwähnt unter 200 °C. Die maximale Abkühlrate ist mit 65 K/s die höchste und übertrifft sogar die von Wasser. Die ionische Flüssigkeit könnte somit als mögliches alternatives Abschreckmedium verwendet werden. Die ionische Flüssigkeit emittiert trotz ihrer hohen Zersetzungstemperatur von 410°C unangenehme Gerüche, nachdem der Probekörper in die ionische Flüssigkeit getaucht wurde. Das spricht für eine teilweise Zersetzung bzw. Oxidation der IL. Auch ist der Preis der IL sehr hoch, so dass hier Forschungsbedarf nach einer kostengünstigen Alternative besteht. Außerdem handelt es sich lediglich um Vorversuche bei denen nur eine Doppelbestimmung durchgeführt wurden. Weitere Versuche um die Trends zu bestätigen wurden im Zuge des DFG Projekts mittlerweile durchgeführt. Im Zuge dessen wurde ein Patent angemeldet (Keßler, H., Kragl, U., et al. Verfahren zum Abkühlen eines Materials mit einer ionischen Flüssigkeit, 10 2013 220 060.9 Universität Rostock. 02.10.2013: Deutschland).

5 Diskussion und Ausblick

Die Bestimmung der Toxizität ionischer Flüssigkeiten ist ein wichtiger, aber auch nur ein erster Schritt zur Bewertung der Umweltgefährlichkeit. Diese Arbeit hat gezeigt, dass es durch Wahl der Kat- und Anionen möglich ist, ionische Flüssigkeiten mit geringer Toxizität herzustellen. Der wesentliche Ansatz hierbei ist die Verwendung von Ausgangsstoffen, die in der Natur vorkommen und bereits dort biokompatibel sind. Um ein komplettes Bild zu erhalten, muss eine Ökoeffizienzanalyse durchgeführt werden. Dazu benötigt man weitere Informationen. Zum einen muss die Herstellung der IL beleuchtet werden. Es nützt nicht viel wenn die ionische Flüssigkeit an sich nicht toxisch ist, aber die Synthese eine Menge an umweltgefährlichen Substanzen freisetzt oder eine große Menge an Energie verbraucht. Eine Verringerung der Lösungsmittelmenge zur Herstellung von IL ist ein erster Schritt. In der Literatur werden Synthesen mit Hilfe einer Mikrowelle ohne Lösungsmitteleinsatz beschrieben [63]. Auch die Aufarbeitung muss genau unter die Lupe genommen werden. Ionische Flüssigkeiten haben das Problem, dass Verunreinigungen, die einmal in ihr vorhanden sind, nur schwer entfernt werden können. Flüchtige Substanzen wie Wasser oder andere Lösungsmittel können im Vakuum evaporiert werden. Schwerflüchtige Substanzen können über Umkristallisieren oder Extraktion entfernt werden. Ionische Flüssigkeiten kristallisieren aber mitunter sehr schlecht. In dieser Arbeit konnte zwar eine Methode gezeigt werden, wie eine IL umkristallisiert wurde. Allerdings wurde die Verunreinigung mit Chlorid dadurch nicht entfernt. Eine Extraktion mit superkritischen CO_2 ist ebenfalls eine gute Möglichkeit ohne organische Lösungsmittel ILs zu reinigen [64]. Jeder Reinigungsschritt kostet trotzdem viel Energie und belastet die Ökobilanz. Aber auch nach dem Einsatz einer IL muss geklärt werden, was mit ihr passiert. Ein beabsichtigter oder unbeabsichtigter Eintrag in die Umwelt kann jederzeit erfolgen. Das Verhalten muss dann bekannt sein. Gut ist wenn die IL bioabbaubar ist [113], schlecht ist wenn ihre Toxizität für die Biosphäre gefährlich ist. Viele ionische Flüssigkeiten zeigen gerade gegen aquatische Organismen sehr toxisches Verhalten. Ein Einleiten in das Grundwasser muss unbedingt vermieden werden. Sind alle Werte über den Lebenszyklus einer IL bekannt, kann eine Ökoeffizienzanalyse erstellt werden. Leider sind heute kaum ILs bekannt die wirklich ökologisch unbedenklich sind.

Cetylpyridiniumsalicylat ist eine erstaunliche IL mit ungewöhnlichen Eigenschaften. Die in der Literatur beschriebene Synthese ist eine gute und einfache Möglichkeit die IL herzustellen [9]. Es konnte gezeigt werden, dass man diese Synthese aber noch deutlich verbessern und sogar einen anderen Syntheseweg einschlagen kann. Gerade der Weg über den Anionenaustausch

und die Überführung des Chloridsalzes in ein Hydroxidsalz, ist eine gute Möglichkeit eine Verunreinigung zu verhindern, bei gleichzeitig hohen Ausbeuten. Nichts desto trotz ist ein Up Scale dieser Synthese sehr kostspielig, da das Säulenmaterial sehr teuer ist. Zum anderen ist die Methode sehr zeitaufwändig. Die Standardsyntheseroute bietet dagegen noch weiteren Verbesserungsspielraum. Denkbar ist hier der Einsatz eines Mikroextraktors zur Aufreinigung und Entfernung des Chlorids.

Auch wenn die Beschichtung des CPS auf den Ballonkatheter erfolgreich durchgeführt wurde, besteht noch eine Menge Forschungsbedarf. Zu allererst müssen die ersten Beschichtungsergebnisse in weiteren Versuchen bestätigt werden, da aufgrund des hohen Herstellungspreises eines Probekörpers bisher nur wenige Wiederholungen durchgeführt wurden. Eine Freisetzung des Wirkstoffes am Wirkort von 12 % ist vergleichbar mit einem kommerziell verfügbaren Drug Eluting Ballon, sollte aber noch weiter optimiert werden. Der Schmelzpunkt von CPS könnte an dieser Stelle einfach zu hoch sein. Eine Spülung des Systems mit warmen bis maximal 70°C heißem Wasser könnte hier eine Verbesserung erreichen. Auch die Wahl einer neuen IL ist eine Möglichkeit. Der Fokus sollte da vor allem auf der Methanollöslichkeit und den hydrophoben Charakter der IL liegen. Da hydrophile ILs schnell Wasser aus der Umgebung ziehen und auf dem Weg zum Herzen durch Lösungsvorgänge verloren gehen können. Der momentan verwendete DEB wird derzeit noch weiteren Tests unterzogen. So wird in der Arbeitsgruppe durch Jenny Bandomir ein Freisetzungsmodell erweitert und getestet, dass die Freisetzungskinetik des Paclitaxel/CPS Ballons ermitteln soll [114]. Dazu wird eine Analytik aufgebaut, die eine genaue Bestimmung der Konzentrationen des PTX mittels LC/MS ermöglicht. Sollten alle Vorversuche erfolgreich sein, müssen noch Langzeituntersuchungen für Cetylpyridiniumsalicylat durchgeführt werden. Als einer der nächsten Schritte werden Tierversuche (z.B. Kaninchen) durchgeführt. Trotzdem konnte aufgrund der Forschungsergebnisse erfolgreich ein Patent eingereicht werden [115].

Die Wärmebehandlung metallischer Werkstoffe ist ein breites Feld und mit der Entwicklung eines IL basierten Abschreckmediums wurde ein erster Schritt in diesen Bereich gemacht. Allerdings gibt es auch noch eine Menge ungeklärter Fragen, die es zu erforschen gilt. Zunächst wurde das Experiment nur mit dem [Emim][NTF_2] durchgeführt, andere ILs werden sich auch anders verhalten. Die verwendete IL wurde deswegen ausgewählt, weil sie relativ kostengünstig zu erwerben ist und gleichzeitig auch eine sehr hohe Temperaturstabilität aufweist. Eine etwas hydrophilere IL ermöglicht es zum Beispiel mehr mit dem Wassergehalt zu variieren und dadurch eine kostengünstigere Alternative zu finden. Ein größerer Wasseranteil ermöglicht eventuell auch einen Schutz der IL vor zu starker thermischer Belastung. Aber auch der andere Weg ist vorstellbar. CPS in Verbindung mit Wasser bildet

Hydrogele, die eventuell ebenfalls für die Abschreckung verwendet werden können. Vorteil ist eine günstig produzierbare IL, die schon in geringen Konzentrationen die Struktur des Wassers stark verändert. Weiterhin müssen auch noch andere Metalle, wie z.B. Stähle untersucht werden. Erste Versuche mit einem einfachen Stahldraht der in IL getaucht wurde, zeigte keine Entflammungsvorgänge der IL. Weiterhin bestehen noch Verbesserungen am Abschreckvorgang an sich. So ist die Starttemperatur mit 85°C sehr hoch gewählt, eine Variation der Temperatur könnte höhere Abkühlraten ermöglichen und eine tiefere Gleichgewichtstemperatur. Vorstellbar ist auch ein temperierbares Gefäß, das ein aktives Herunterkühlen der Lösung ermöglicht. Da bei den ersten Messungen ein starker halogenhaltiger Geruch wahrnehmbar war. sollten die Versuche besser unter guter Ablüftung vollzogen werden. Dass ein Teil der IL bei den Versuchen zersetzt wurde, zeigt auch die Verfärbung der IL über die verschiedenen Versuche hinweg. Zur genauen Klärung der Zersetzungsprodukte sollten diese nachgewiesen werden. Hier würde sich eine GC/MS des Gasraums über der Probe eignen. Vorstellbar wäre auch eine direkte Analytik der IL, wobei hier natürlich eine Messmethode, die schonend für das Analysengerät ist, verwendet werden sollte.

6 Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurden neue Anwendungen für ionische Flüssigkeiten in der Medizintechnik und in der Werkstoffverarbeitung gefunden. Im ersten Teil der Arbeit wurden verschieden ionische Flüssigkeiten auf ihre Toxizität untersucht. Es konnte gezeigt werden das ionische Flüssigkeiten eine geringe toxische Wirkung gegenüber Mausfibroblasten L929 haben können. Beispiele für ILs mit einer geringen Toxizität basieren auf Cholin oder auf Aminosäurekationen. Ionische Flüssigkeiten wie Tetrabutylphosphoniumglycinat oder 1-Decyl-3-methylimidazolium hingegen sind stark toxische Substanzen und könnten beispielsweise als Desinfektionsmittel für Oberflächen eingesetzt werden. Der pH-Wert von ionischen Flüssigkeiten variiert zwischen sauer mit 2,81 für [AlaC_1][Lac] und basisch mit 12 für [P_{4444}][Pro]. Je nach beabsichtigter Anwendung sollte dieses Verhalten ebenfalls bekannt sein.

Im zweiten Teil dieser Dissertation wurden ionische Flüssigkeiten gesucht die sich für eine medizintechnische Anwendung eignen. Mit Cetylpyridiniumsalicylat konnte ein Salz gefunden werden, dass als Beschichtung für Ballone für die PCTA geeignet ist. Sie löst den Wirkstoff Paclitaxel auf und konnte erfolgreich auf einen Ballon aufgebracht werden. Im Vergleich mit einem bereits auf dem Markt befindlichen Ballon konnten vergleichbare bis bessere Ergebnisse erzielt werden. Darüber hinaus zeigt die IL Eigenschaften, die sie für weitere Anwendungen im Bereich Pharmazie oder Technik interessant machen. So zeigt eine 100 mM Lösung von CPS und Wasser thixotrope Eigenschaften. Dieses Nicht-Newtonsche Fließverhalten ist interessant für vielerlei technische Anwendungen. Die ionische Flüssigkeit weist zudem flüssigkristallines Verhalten auf. Da beide Ionen pharmakologisch aktiv sind, könnte sich die IL auch für andere medizinische Anwendungen eignen. Des weiteren wurde die Synthese des CPS untersucht und weiterentwickelt, so dass höhere Ausbeuten und bessere Reinheiten erreicht wurden.

Im dritten Teil der Arbeit konnte das Anwendungsspektrum von ionischen Flüssigkeiten um die Wärmebehandlung von Werkstoffen erweitert werden. Eine Verwendung als Abschreckmedium in der Werkstoffbearbeitung zeigt vielversprechende Verbesserung der Abkühlrate bei gleichmäßigem und schnellem Abkühlen. Die verwendete ionische Flüssigkeit 1-Ethyl-3-methylimidazoliumbis(trifluormethylsulfonyl)amid wurde aufgrund ihrer thermostabilen Eigenschaften ausgewählt.

7 Literatur

1. Wasserscheid, P. and T. Welton, *ionic liquids in synthesis*. 2 ed. Green Chemistry. Vol. 1. 2007, Weinheim: Wiley-VCH. 721.

2. Dreyer, S. and U. Kragl, *Ionic liquids for aqueous two-phase extraction and stabilization of enzymes.* Biotechnology and Bioengineering, 2008. **99**(6): p. 1416-1424.

3. Carter, M.T., et al., *electrochemical reduction of dioxygen in room-temperature imidazolium chloride-aluminum chloride molten-salts.* Inorganic Chemistry, 1991. **30**(5): p. 1149-1151.

4. Golding, J., et al., *Methanesulfonate and p-toluenesulfonate salts of the N-methyl-N-alkylpyrrolidinium and quaternary ammonium cations: novel low cost ionic liquids.* Green Chemistry, 2002. **4**(3): p. 223-229.

5. Zhou, Z.B., H. Matsumoto, and K. Tatsumi, *Cyclic quaternary ammonium ionic liquids with perfluoroalkyltrifluoroborates: Synthesis, characterization, and properties.* Chemistry-a European Journal, 2006. **12**(8): p. 2196-2212.

6. Welton, T., *Room-temperature ionic liquids. Solvents for synthesis and catalysis.* Chemical Reviews, 1999. **99**(8): p. 2071-2083.

7. Zhao, D.B., Y.C. Liao, and Z.D. Zhang, *Toxicity of ionic liquids.* Clean-Soil Air Water, 2007. **35**(1): p. 42-48.

8. Maase, M., *Aus der Industrie Erstes technisches Verfahren mit ionischen Flüssigkeiten.* Chemie in unserer Zeit, 2004. **38**(6): p. 434-435.

9. Bica, K., et al., *In search of pure liquid salt forms of aspirin: ionic liquid approaches with acetylsalicylic acid and salicylic acid.* Physical Chemistry Chemical Physics, 2010. **12**(8): p. 2011-2017.

10. Walden, P., *Über die Molekulargröße und elektrische Leitfähigkeit einiger geschmolzener Salze.* Bulletin de l'Academie Imperiale des Sciences de St. Petersburg, 1914(405).

11. Ohno, H., *Functional design of ionic liquids.* Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2006. **79**(11): p. 1665-1680.

12. Katritzky, A.R., et al., *QSPR correlation of the melting point for pyridinium bromides, potential ionic liquids.* Journal of Chemical Information and Computer Sciences, 2002. **42**(1): p. 71-74.

13. Schreiner, C., *Synthese und Charakterisierung neuer Ionischer Flüssigkeiten auf der Basis gemischter Fluoroborat-Anionen*, in *Naturwissenschftliche Fakultät IV-Chemie und Pharmazie*. 2009, Universität Regensburg: Regensburg.

14. Sheldon, R.A., et al., *Biocatalysis in ionic liquids.* Green Chemistry, 2002. **4**(2): p. 147-151.

15. van Rantwijk, F. and R.A. Sheldon, *Biocatalysis in ionic liquids.* Chemical Reviews, 2007. **107**(6): p. 2757-2785.

16. Cantone, S., U. Hanefeld, and A. Basso, *Biocatalysis in non-conventional media-ionic liquids, supercritical fluids and the gas.* Green Chemistry, 2007. **9**(9): p. 954-971.

17. Hough, W.L. and R.D. Rogers, *Ionic liquids then and now: From solvents to materials to active pharmaceutical ingredients.* Bulletin of the Chemical Society of Japan, 2007. **80**(12): p. 2262-2269.

18. Boon, J.A., J.S. Wilkes, and J.A. Lanning, *an electrochemical investigation of the 1-methyl-3-ethylimidazolium bromide aluminum bromide molten-salt system.* journal of the electrochemical society, 1991. **138**(2): p. 465-469.

19. Chauvin, Y., F. Dimarcovantiggelen, and H. Olivier, *determination of aluminum electronegativity in new ambient-temperature acidic molten-salts based on 3-butyl-1-methylimidazolium chloride and alet3-xclx (x = 0-3) by h-1 nuclear-magnetic-resonance spectroscopy.* Journal of the Chemical Society-Dalton Transactions, 1993(7): p. 1009-1011.

20. Abdulsada, A.K., et al., *a fast-atom-bombardment mass-spectrometric study of room-temperature 1-ethyl-3-methylimidazolium chloroaluminate(iii) ionic liquids - evidence for the existence of the decachlorotrialuminate(iii) anion.* organic mass spectrometry, 1993. **28**(7): p. 759-765.

21. Wilkes, J.S. and M.J. Zaworotko, *air and water stable 1-ethyl-3-methylimidazolium based ionic liquids.* Journal of the Chemical Society-Chemical Communications, 1992(13): p. 965-967.

22. Noel, M.A.M., P.C. Trulove, and R.A. Osteryoung, *removal of protons from ambient-temperature chloroaluminate ionic liquids.* analytical chemistry, 1991. **63**(24): p. 2892-2896.

23. Noel, M.A.M., R.D. Allendoerfer, and R.A. Osteryoung, *solvation in ionic liquids - an epr study.* Journal of Physical Chemistry, 1992. **96**(5): p. 2391-2394.

24. Seddon, K.R., *Room-temperature ionic liquids: Neoteric solvents for clean catalysis.* Kinetics and Catalysis, 1996. **37**(5): p. 693-697.

25. Carmichael, A.J., et al., *The Heck reaction in ionic liquids: A multiphasic catalyst system.* Organic Letters, 1999. **1**(7): p. 997-1000.

26. de Bellefon, C., E. Pollet, and P. Grenouillet, *Molten salts (ionic liquids) to improve the activity, selectivity and stability of the palladium catalysed Trost-Tsuji C-C coupling in biphasic media.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 1999. **145**(1-2): p. 121-126.

27. Olivier, H., *Recent developments in the use of non-aqueous ionic liquids for two-phase catalysis.* Journal of Molecular Catalysis a-Chemical, 1999. **146**(1-2): p. 285-289.

28. Surette, J.K.D., L. Green, and R.D. Singer, *1-ethyl-3-methylimidazolium halogenoaluminate melts as reaction media for the Friedel-Crafts acylation of ferrocene.* Chemical Communications, 1996(24): p. 2753-2754.

29. Erbeldinger, M., A.J. Mesiano, and A.J. Russell, *Enzymatic catalysis of formation of Z-aspartame in ionic liquid - An alternative to enzymatic catalysis in organic solvents.* Biotechnology Progress, 2000. **16**(6): p. 1129-1131.

30. Park, S. and R.J. Kazlauskas, *Improved preparation and use of room-temperature ionic liquids in lipase-catalyzed enantio- and regioselective acylations.* Journal of Organic Chemistry, 2001. **66**(25): p. 8395-8401.

31. Schofer, S.H., et al., *Enzyme catalysis in ionic liquids: lipase catalysed kinetic resolution of 1-phenylethanol with improved enantioselectivity.* Chemical Communications, 2001(5): p. 425-426.

32. Eckstein, M., et al., *Use of an ionic liquid in a two-phase system to improve an alcohol dehydrogenase catalysed reduction.* Chemical Communications, 2004(9): p. 1084-1085.

33. Moniruzzaman, M., N. Kamiya, and A. Goto, *Biocatalysis in Water-in-Ionic Liquid Microemulsions: A Case Study with Horseradish Peroxidase.* Langmuir, 2009. **25**(2): p. 977-982.

34. Persson, M. and U.T. Bornscheuer, *Increased stability of an esterase from Bacillus stearothermophilus in ionic liquids as compared to organic solvents.* Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, 2003. **22**(1-2): p. 21-27.

35. Okrasa, K., E. Guibe-Jampel, and M. Therisod, *Ionic liquids as a new reaction medium for oxidase-peroxidase-catalyzed sulfoxidation.* Tetrahedron: Asymmetry, 2003. **14**(17): p. 2487-2490.

36. http://www.il-eco.uft.uni-bremen.de/. 2010 15.03.2010].

37. Freemantle, M., *BASF's smart ionic liquid*, in *Chemical & engineering news: C & EN*. 2003, American Chemical Society: Washington, DC. p. 1.

38. Freemantle, M., *An introduction to ionic liquids*. 2010, Cambridge: Royal Society of Chemistry. 281.

39. Wasserscheid, P. and W. Keim, *Ionic liquids - New "solutions" for transition metal catalysis.* Angewandte Chemie-International Edition, 2000. **39**(21): p. 3772-3789.

40. Zhu, S., et al., *A Mini-Review on Greenness of Ionic Liquids.* Chemical and Biochemical Engineering Quarterly, 2009. **23**(2): p. 207-211.

41. Ranke, J., et al., *Design of sustainable chemical products - The example of ionic liquids.* Chemical Reviews, 2007. **107**(6): p. 2183-2206.

42. Fent, K., *Ökotoxikologie: Umweltchemie, Toxikologie, Ökologie*. 2007, Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 338.

43. Barile, F., *introduction to in vitro cytotoxicology*. 1994, Boca Raton: CRC Press, Inc.

44. Leon, R., et al., *Whole-cell biocatalysis in organic media.* Enzyme and Microbial Technology, 1998. **23**(7-8): p. 483-500.

45. Bar, R., *Effect of interphase mxing on a water organic-solvent 2-liquid phase microbial system - ethanol fermentation.* Journal of Chemical Technology and Biotechnology, 1988. **43**(1): p. 49-62.

46. Hodgson, E., *Modern Toxicology*. 2004, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.

47. Docherty, K.M. and C.F. Kulpa, *Toxicity and antimicrobial activity of imidazolium and pyridinium ionic liquids.* Green Chemistry, 2005. **7**(4): p. 185-189.

48. Ropel, L., et al., *Octanol-water partition coefficients of imidazolium-based ionic liquids.* Green Chemistry, 2005. **7**(2): p. 83-90.

49. Wells, A.S. and V.T. Coombe, *On the freshwater ecotoxicity and biodegradation properties of some common ionic liquids.* Organic Process Research and Development, 2006. **10**(4): p. 794-798.

50. Ohno, H. and K. Fukumoto, *Amino acid ionic liquids.* Accounts of Chemical Research, 2007. **40**(11): p. 1122-1129.

51. Tao, G.H., et al., *New generation ionic liquids: cations derived from amino acids.* Chemical Communications, 2005(28): p. 3562-3564.

52. Altava, B., et al., *Synthesis of new chiral imidazolium salts derived from amino acids: their evaluation in chiral molecular recognition.* Tetrahedron-Asymmetry, 2009. **20**(9): p. 999-1003.

53. Handy, S.T. and M. Okello, *Fructose-derived ionic liquids: recyclable homogeneous supports.* Tetrahedron Letters, 2003. **44**(46): p. 8399-8402.

54. Nockemann, P., et al., *Choline saccharinate and choline acesulfamate: Ionic liquids with low toxicities.* Journal of Physical Chemistry B, 2007. **111**(19): p. 5254-5263.

55. Carter, E.B., et al., *Sweet success: ionic liquids derived from non-nutritive sweeteners.* Chemical Communications, 2004(6): p. 630-631.

56. Abbott, A.P., et al., *Deep eutectic solvents formed between choline chloride and carboxylic acids: Versatile alternatives to ionic liquids.* Journal of the American Chemical Society, 2004. **126**(29): p. 9142-9147.

57. Haerens, K., et al., *The use of ionic liquids based on choline chloride for metal deposition: A green alternative?* Journal of Environmental Management, 2009. **90**(11): p. 3245-3252.

58. Matsumoto, M., K. Mochiduki, and K. Kondo, *Toxicity of ionic liquids and organic solvents to lactic acid-producing bacteria.* Journal of Bioscience and Bioengineering, 2004. **98**(5): p. 344-347.

59. Baumann, M.D., A.J. Daugulis, and P.G. Jessop, *Phosphonium ionic liquids for degradation of phenol in a two-phase partitioning bioreactor.* Applied Microbiology and Biotechnology, 2005. **67**: p. 7.

60. Ganske, F. and U.T. Bornscheuer, *Growth of Escherichia coli, Pichia pastoris and Bacillus cereus in the presence of the ionic liquids [BMIM][BF4] and [BMIM][PF6] and organic solvents.* Biotechnology Letters, 2006. **28**(7): p. 465-469.

61. Cornmell, R.J., et al., *Accumulation of ionic liquids in Escherichia coli cells.* Green Chemistry, 2008. **10**(8): p. 836-841.

62. Zhang, Y., B.R. Bakshi, and E.S. Demessie, *Life cycle assessment of an ionic liquid versus molecular solvents and their applications.* Environmental Science and Technology, 2008. **42**(5): p. 1724-1730.

63. Varma, R.S. and V.V. Namboodiri, *An expeditious solvent-free route to ionic liquids using microwaves.* Chemical Communications, 2001(7): p. 643-644.

64. Keskin, S., et al., *A review of ionic liquids towards supercritical fluid applications.* Journal of Supercritical Fluids, 2007. **43**(1): p. 150-180.

65. Tao, G.H., et al., *Preparation, characterization and application of amino acid-based green ionic liquids.* Green Chemistry, 2006. **8**(7): p. 639-646.

66. Garcia, S., et al., *A comparative study of biocatalysis in non-conventional solvents: Ionic liquids, supercritical fluids and organic media.* Green Chemistry, 2004. **6**(9): p. 466-470.

67. *http://www.bmu.de/chemikalien/reach/kurzinfo/doc/39992.php.* 2010.

68. *http://www.basf.com/group/corporate/en/function/conversions: /publish/content/sustainability/eco-efficiency-analysis/images/BASF_Eco-Efficiency_Label_Basil_2005.pdf.* 2010.

69. *http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Anatomy_Heart_Latin_Tiesworks.jpg*. 17.05.2013.

70. Bolz, A. and W. Urbaszek, *Technik in der Kardiologie: eine interdisziplinäre Darstellung für Ingenieure und Mediziner*. 2002, Berlin: Springer.

71. Erdmann, E., *Klinische Kardiologie*. 8 ed. 2011, Heidelberg: Springer Medizin Verlag.

72. *http://de.wikipedia.org/w/index.phptitle=Datei:Stenose_mit_Doppler. png&filetimestamp=20081213105421*. Mai 2013.

73. Biotronik. *http://www.biotronik.de/wps/wcm/connect/de_de_web/biotronik/sub_top/patients/Diseases_and_diagnoses_en/vascular+disease/page_ballon_dilatation#jump*. [cited 2013 12.06.2013].

74. Molina, J.E., M. Carr, and M.D. Yarnoz, *Coronary bypass with Gore-Tex graft.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1978. **75**(5): p. 769-71.

75. White, C., *Drug-Eluting Stents*. 1 ed. 2005, Abingdon: Taylor & Francis.

76. Summers, C.A. and R.A. Flowers, *Protein renaturation by the liquid organic salt ethylammonium nitrate.* Protein Science, 2000. **9**(10): p. 2001-2008.

77. Gobrecht, J., *Werkstofftechnik-Metalle*. 3 ed. 2009, München: Oldenbourg Wissenschaftsverlag GmbH.

78. Bergmann, W., *Werkstofftechnik 1: Struktureller Aufbau von Werkstoffen - metallische Werkstoffe - Polymerwerkstoffe - Nichtmetallisch - anorganische Werkstoffe*. 6 ed. 2008, München: Carl Hanser Verlag.

79. Bergmann, W., *Werkstofftechnik 2: Anwendung.* 3 ed. 2001, München: Carl Hanser Verlag.

80. Treskow, M., *Synthese und Anwendung von Sulfonimiden*, in *Mathematisch Naturwissenschaftlichen Fakultät*. 2009, Universität Köln: Köln.

81. Winterton, N., *Twelve more green chemistry principles.* Green Chemistry, 2001. **3**(6): p. G73-G75.

82. Park, S. and R.J. Kazlauskas, *Biocatalysis in ionic liquids - advantages beyond green technology.* Current Opinion in Biotechnology, 2003. **14**(4): p. 432-437.

83. Reininger, G. and V. Schubert. *http://www.chemgapedia.de/vsengine/vlu/vsc/de/ch/11/aac/vorlesung/kap_10/vlu/protolyse.vlu.html*.

84. Darnell, J., H. Lodish, and D. Baltimore, *Molekulare Zellbiologie*. 1 ed. 1993, Berlin: Walter de Gruyter & Co.

85. Hallett, J.P. and T. Welton, *Room-Temperature Ionic Liquids: Solvents for Synthesis and Catalysis. 2.* Chemical Reviews, 2011. **111**(5): p. 3508-3576.

86. Clare, B., A. Sirwardana, and D.R. Macfarlane, *Synthesis, purification and characterization of ionic liquids.* Topics in current chemistry, 2010. **290**: p. 1-40.

87. Pernak, J., I. Goc, and I. Mirska, *Anti-microbial activities of protic ionic liquids with lactate anion.* Green Chemistry, 2004. **6**(7): p. 323-329.

88. Pernak, J., et al., *Ionic liquids with herbicidal anions.* Tetrahedron, 2012. **67**(26): p. 4838-4844.

89. Stolte, S., et al., *Effects of different head groups and functionalised side chains on the aquatic toxicity of ionic liquids.* Green Chemistry, 2007. **9**(11): p. 1170-1179.

90. Swatloski, R.P., et al., *Using Caenorhabditis elegans to probe toxicity of 1-alkyl-3-methylimidazolium chloride based ionic liquids.* Chemical Communications, 2004(6): p. 668-669.

91. Petkovic, M., et al., *Unravelling the mechanism of toxicity of alkyltributylphosphonium chlorides in Aspergillus nidulans conidia.* New Journal of Chemistry, 2012. **36**(1): p. 56-63.

92. Cvjetko, M., et al., *cytotoxic effects of imidazolium ionic liquids on fish and human cell lines.* arhiv za higijenu rada i toksikologiju. **63**(1): p. 15-20.

93. Stepnowski, P., et al., *Evaluating the cytotoxicity of ionic liquids using human cell line HeLa.* Human & Experimental Toxicology, 2004. **23**(11): p. 513-517.

94. Kagimoto, J., K. Fukumoto, and H. Ohno, *Effect of tetrabutylphosphonium cation on the physico-chemical properties of amino-acid ionic liquids.* Chemical Communications, 2006(21): p. 2254-2256.

95. Fukumoto, K., M. Yoshizawa, and H. Ohno, *Room temperature ionic liquids from 20 natural amino acids.* Journal of the American Chemical Society, 2005. **127**(8): p. 2398-2399.

96. Oppermann, S., F. Stein, and U. Kragl, *Ionic liquids for two phase systems and their application for purification, extraction and biocatalysis.* Applied Microbiology and Biotechnology, 2011.

97. Mutschler, E., *Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8 ed. 2001, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH.

98. Paasche, G., et al., *Effects of Metal Ions on Fibroblasts and Spiral Ganglion Cells.* Journal of Neuroscience Research, 2011. **89**(4): p. 611-617.

99. Sakhuja, R. and L. Mauri, *Controversies in the Use of Drug-Eluting Stents for Acute Myocardial Infarction: A Critical Appraisal of the Data.* Annual Review of Medicine, 2010. **61**: p. 215-231.

100. El-Menyar, A.A., J. Al Suwaidi, and D.R. Holmes, *Use of Drug-Eluting Stents in Patients With Coronary Artery Disease and Renal Insufficiency.* Mayo Clinic Proceedings, 2010. **85**(2): p. 165-171.

101. Shedden, L., K. Oldroyd, and P. Connolly, *Current issues in coronary stent technology.* Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H-Journal of Engineering in Medicine, 2009. **223**(H5): p. 515-524.

102. Unverdorben, M., et al., *Paclitaxel-Coated Balloon Catheter Versus Paclitaxel-Coated Stent for the Treatment of Coronary In-Stent Restenosis.* Circulation, 2009. **119**(23): p. 2986-2994.

103. Oberhoff, M., et al., *Inhibition of smooth muscle cell proliferation after local drug delivery of the antimitotic drug paclitaxel using a porous balloon catheter.* Basic Research in Cardiology, 2001. **96**(3): p. 275-282.

104. Wang, W., J.-l. Li, and X. Wang, *The effect of locally delivered c-myc antisense oligonucleotides combined with intravascular brachytherapy of Re-188 liquid-filled balloon therapy on vascular smooth muscle cell proliferation in rabbit iliac arteries after injury with a balloon catheter.* Biochemistry and Cell Biology-Biochimie Et Biologie Cellulaire, 2007. **85**(2): p. 164-168.

105. Chandrasekhar, S., *Liquid Crystals*. 2 ed. 1992, Cambridge: Cambridge University Press. 460.

106. Axenov, K.V. and S. Laschat, *Thermotropic Ionic Liquid Crystals.* Materials, 2011. **4**(1): p. 206-259.

107. Yarin, A., *Springer Handbook of Experimental Fluid Mechanics*. Vol. 1. 2007, Darmstadt: Springer. 1557.

108. Kaule, S., *Entwicklung einer Technologie zur Beschichtung von Implantaten mit ionischen Flüssigkeiten*, in *Fakultät für Maschinenbau und Schiffstechnik*. Universität Rostock: Rostock. p. 93.

109. Petersen, S., et al., *Cetylpyridinium salicylate as novel matrix for paclitaxel-coated angioplasty balloon catheter: Impact of coating technology and composition on drug load, loss and transfer*, in *Advanced Healthcare Materials*. in press.

110. Scheller, B., et al., *Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.* Clinical Research in Cardiology, 2008. **97**(10): p. 773-781.

111. Scheller, B., et al., *Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter.* New England Journal of Medicine, 2006. **355**(20): p. 2113-2124.

112. Chen, Y., et al., *Quantitative Research on the Vaporization and Decomposition of EMIM Tf2N by Thermogravimetric Analysis-Mass Spectrometry.* Industrial & Engineering Chemistry Research, 2012. **51**(21): p. 7418-7427.

113. Gathergood, N., P.J. Scammells, and M.T. Garcia, *Biodegradable ionic liquids - Part III. The first readily biodegradable ionic liquids.* Green Chemistry, 2006. **8**(2): p. 156-160.

114. Neubert, A., et al., *Development of a vessel-simulating flow-through cell method for the in vitro evaluation of release and distribution from drug-eluting stents.* Journal of Controlled Release, 2008. **130**(1): p. 2-8.

115. Stein, F., et al., *Ballonkatheter mit einer aktiven Beschichtung*, B.S.a.C. KG, Editor. 2012: Deutschland.

8 Anhang

8.1 pH-Werte und Toxizitätsdaten

Nr.	Ionische Flüssigkeit	Molare Masse [g/mol]	pH (H_2O) [ ]	pH (DMEM) [ ]
1	$[P_{4444}][Pro]$	374,57	12	11,38
2	Ammoeng 110 v. F.	608,00	3,33	7,77
3	Ammoeng 110 purif.	608,00	3,79	7,89
4	$[P_{4444}][Val]$	376,59	11,5	10,63
5	$[P_{4444}][Gly]$	334,51	11,46	10,65
6	$[P_{4444}][Leu]$	390,62	11,65	10,7
7	$[C_{10}mim]Cl$	258,83	3,72	7,91
8	$[GlyC_1][NO_3]$	152,16	3,96	
9	$[GlyC_2]$ $[NO_3]$	166,16	2,91	7,04
10	$[AlaC_1]$ $[NO_3]$	166,16	3,26	
11	$[AlaC_1]Ace$	163,17	4,74	
12	$[C_4mim]Cl$	174,67	7,06	
13	[Amim]Br	203,08	6,41	
14	$[AlaC_1][Lac]$	193,10	2,81	
15	[Cetpyr][Sal]	441,32	6,1	
16	$[C_4mim][PF_6]$	284,18	6,17	
17	$[C_2mim][BF_4]$	197,97	8,11	
18	$[C_2mim][SCN]$	169,25	3,7	
19	$[Cholin][H_2PO_4]$	201,16	5,02	
20	$[Cholie][NTF_2]$	368,32	6,53	
21	$[C_5mim][PF_6]$	298,16	6,62	
22	$[C_4$-2,3-dimim$][BF_4]$	240,05	4,14	
23	$[C_2mim][NO_3]$	173,17	5,64	

Nr	Ionische Flüssigkeit	Molare Masse [g/mol]	Mausfibroblasten L929 EC_{50} (Vitalität) [mmol/l]	EC_{50} (Proliferation) [mmol/l]
1	$[P_{4444}][Pro]$	374,57	0,5750	0,5750
2	Ammoeng 110 v. F.	608,00	1,1924	1,0691
3	Ammoeng 110 purif.	608,00	1,1924	3,0839
4	$[P_{4444}][Val]$	376,59	0,6000	0,7750
5	$[P_{4444}][Gly]$	334,51	0,5750	0,8750
6	$[P_{4444}][Leu]$	390,62	0,4250	0,7250
7	$[C_{10}mim]Cl$	258,83	0,030	0,0350
8	$[GlyC_1][NO_3]$	152,16	33,00	35,00
9	$[GlyC_2]$ $[NO_3]$	166,16	30,00	20,00
10	$[AlaC_1]$ $[NO_3]$	166,16	35,00	20,00
11	$[AlaC_1]Ace$	163,17	29,00	20,00
12	$[C_4mim]Cl$	174,67	4,50	10,00
13	[Amim]Br	203,08	10,00	15,00
14	$[AlaC_1][Lac]$	193,10	28,00	25,00
15	[Cetpyr][Sal]	441,32	0,0270	0,038
16	$[C_4mim][PF_6]$	284,18	3,10	7,00
17	$[C_2mim][BF_4]$	197,97	4,50	4,00
18	$[C_2mim][SCN]$	169,25	7,00	8,00
19	$[Cholin][H_2PO_4]$	201,16	30,00	30,00
20	$[Cholin][NTF_2]$	368,32	15,80	25,1,
21	$[C_5mim][PF_6]$	298,16	1,26	2,5,
22	$[C_4$-2,3-dimim$][BF_4]$	240,05	1,58	2,51
23	$[C_2mim][NO_3]$	173,17	6,31	15,8,

8.2 Substanzdaten

Cetylpyridiniumsalicylat

Mp siehe Kapitel 4.2.3.4. **^{1}HNMR** (250 MHz, $CDCl_3$): δ=8.87-8.64 (d, J=5.38, 2H), 8.34-8.28 (t, J_1=15.45, J_2=7.72, 1H), 7.96-7.91 (t, J_1=13.87, J_2=6.62,2H), 7.81-7.71 (m, 1H), 7.25-7.18 (m, 1H), 6.80-6.76 (m, 1H), 6.73-6.70 (m,1H), 4.62-4.56 (t, J_1=14.98, J_2=7.41, 2H), 1.90-1.76 (m, 2H), 1.35-1.07 (m, 25H), 0.89-0.84 (t, J_1=13.24, J_2=6.48, 3H). **^{13}CNMR** (250 MHz, $CDCl_3$): 173.9, 161.9, 145.0, 144.4, 132.5, 130.5, 128.3, 117.6, 116.3, 62.3, 31.9, 31.6, 29.6-29.3 (6), 26.0, 22.7, 14.1. **Elementaranalyse** berechnet für $C_{28}H_{10}O_5N_2$ (441,32): C-76.15 %, H-9.81 %, N- 3.17 %, gefunden: C-75.53 %, H-9.85 %, N- 3.22 %.

Glycinmethylesterlactat

Mp nicht bestimmbar. **^{1}HNMR** (300 MHz, DMSO): δ=5.48 (m), 3.90-3.83 (q, J_1=6.80, J_2=13.60, J_3=20.40, 1H), 3.76-3.70 (q, J_1=6.80, J_2=14.16, J_3=21.51, 1H), 3.67 (m, 3H), 1.29-1.26 (d, J=6.99, 3H), 1.19-1.16 (d, J=6,80, 3H). **^{13}CNMR** (250 MHz, DMSO): 177.16, 173.64, 66.22, 51.99, 48.52, 20.79, 18.15. **Elementaranalyse:** nicht bestimmt.

Alaninmethylesternitrat

Mp 61 °C. **^{1}HNMR** (250 MHz, DMSO): δ=8.33 (m, 3H [NH_3^+]), 4.16-4.08 (q, J_1=7.09, J_2=14.35, J_3=21.60, 1H), 3.75 (m, 3H), 1.40-1.37 (d, J=7.09, 3H). **^{13}CNMR** (250 MHz, DMSO): 170.32, 52.76, 47.81, 15.60. **Elementaranalyse:** berechnet für $C_4H_{10}O_5N_2$ (166,13): C-28.92 %, H-6.07 %, N- 16.86 %, gefunden: C-28.85 %, H-6.10 %, N- 16,59 %.

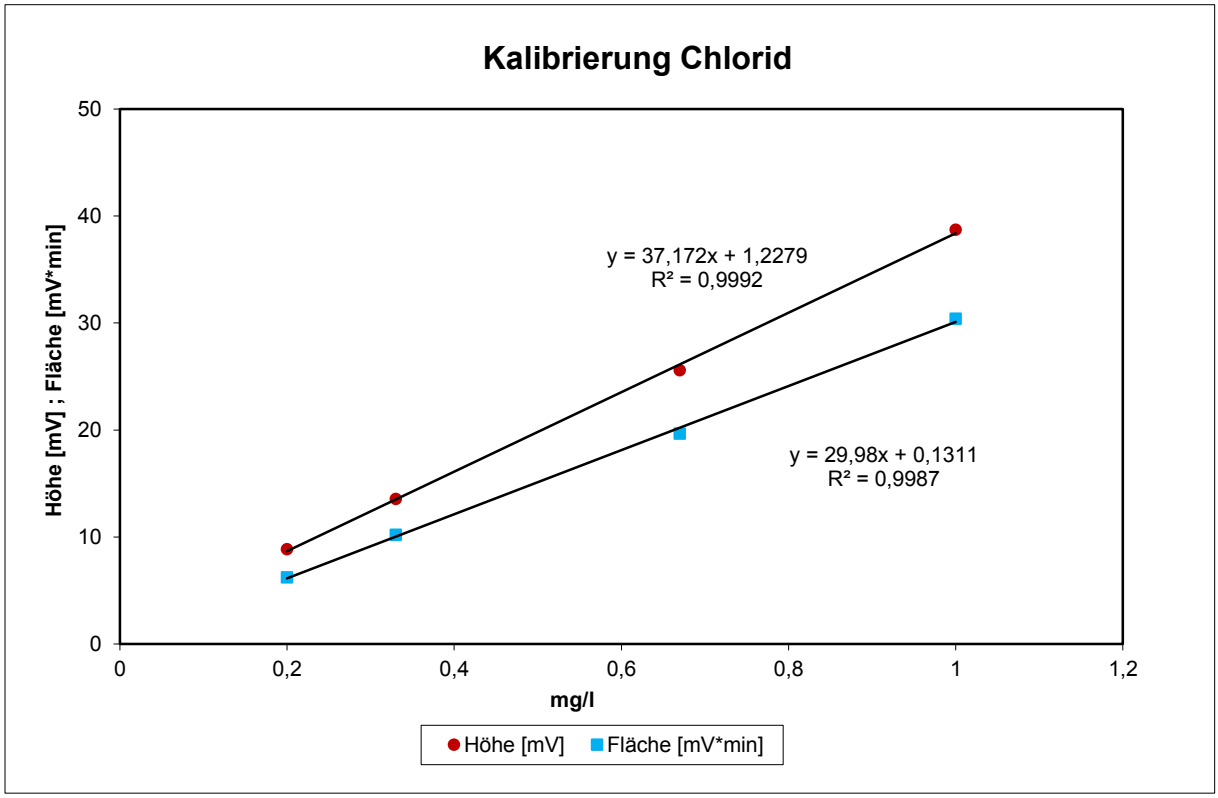
Glycinethylesternitrat

Mp 61 °C. **^{1}HNMR** (250 MHz, DMSO): δ=8.12 (m, 3H [NH_3^+]), 4.24-4.17 (q, J_1=7.18, J_2=14.35, J_3=21.34, 2H), 3.25 (s, 2H), 1.26-1.21 (d, J_1=7.18, J_2=14.16, 3H). **^{13}CNMR** (250 MHz, DMSO): 167.59, 61.50, 13.89. **Elementaranalyse:** berechnet für $C_4H_{10}O_5N_2$ (166,13): C-28.92 %, H-6.07 %, N- 16.86 %, gefunden: C-28.74 %, H-6.09 %, N- 16,74 %.

Glycinmethylesternitrat

Mp 39 °C. **^{1}HNMR** (250 MHz, DMSO): δ=8.49 (s, 2.8H [NH_3]), 3.78 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). **^{13}CNMR** (250 MHz, DMSO): 169.02, 52.4. **Elementaranalyse:** berechnet für $C_3H_8O_5N_2$ (152,11): C-23.69 %, H-5.30 %, N- 18.42 %, gefunden: C-23.51 %, H-5.53 %, N- 17,24 %.

8.3 Kalibrierung Chlorid



Liste der Publikationen/Tagungsbeiträge:

1. Stein, F. and U. Kragl, Biocatalysis in Ionic Liquids, in Ionic Liquids UnCOILed: Critical Expert Overviews: COILed for Action, N. Plechkova and K. Seddon, Editors. in press, Wiley.
2. Stein, F., M. Löbler, and U. Kragl, Toxicological Investigations of ionic liquids. BMT 2010, 2010.
3. Oppermann, S., F. Stein, and U. Kragl, Ionic liquids for two phase systems and their application for purification, extraction and biocatalysis. Applied Microbiology and Biotechnology, 2011.
4. Stein, F., M. Löbler, and U.Kragl, Non-Toxic Ionic Liquids for New Applications: Toxicological Investigations of Ionic Liquids. COIL 2011 Washington, 2011
5. Stein, F., et al., Ballonkatheter mit einer aktiven Beschichtung, 10 2012 200 077.1 Biotronik SE& Co.KG. 04.01.2012: Deutschland.
6. Petersen, S., S. Kaule, F. Stein, I. Minrath, K. Schmitz, U. Kragl and K Sternberg, Novel paclitaxel-coated angioplasty balloon catheter based on cetylpyridinium salicylate: preparation, characterization and simulated use in an in vitro vessel model., Materials science & engineering: C. 2013.
7. Keßler, H., Kragl, U., Stein, F. et al. Verfahren zum Abkühlen eines Materials mit einer ionischen Flüssigkeit, 10 2013 220 060.9 Universität Rostock. 02.10.2013: Deutschland