



Kontrollierte Freisetzung von verkapselten flüchtigen bioaktiven Verbindungen durch Brechen der Kapselwand als Folge einer lichtinduzierten Gasbildung**

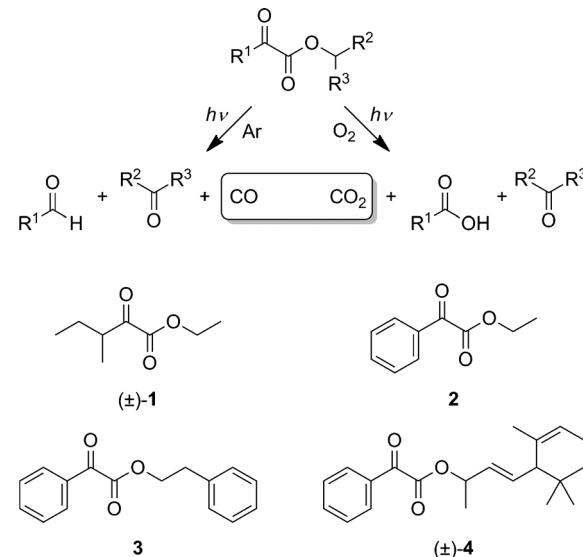
Nicolas Paret, Alain Trachsel, Damien L. Berthier* und Andreas Herrmann*

Abstract: Die Verkapselung lichtempfindlicher 2-Oxoacetate in Mikrokapseln mit Kern-Schale-Struktur ermöglicht eine lichtinduzierte, kontrollierte Freisetzung biologisch aktiver Substanzen. Durch Bestrahlung mit UVA-Licht zersetzen sich die verkapselten Oxoacetate und bilden einen Gasüberdruck im Inneren der Kapseln, der die Kapselwand ausdehnt oder zum Bersten bringt. Headspace-Messungen bestätigen die lichtgesteuerte Bildung von CO und CO₂ sowie die erfolgreiche Freisetzung der biologisch aktiven Substanz. Mittels optischer Mikroskopie konnten die Bildung von Gasblasen, das Aufbrechen der Kapselwand sowie das Austreten der verkapselten Ölphase beobachtet werden. Die Effizienz des Freisetzungssystems beruht auf der Struktur und der Menge des im Verhältnis zur Wandstärke verwendeten 2-Oxoacetats und auf der Intensität des einstrahlenden UVA-Lichtes.

Umgangslicht ist eine der wichtigsten natürlichen Energiequellen, die den Ablauf und die Kontrolle grundlegender biologischer Prozesse ermöglicht.^[1] UV-Licht ist ein relativ mildes „Reagens“, das die Bildung, Spaltung und Isomerisierung kovalenter Bindungen bewirken kann.^[2] Die Unabhängigkeit von anderen Reaktionsbedingungen erlaubt deshalb die Entwicklung lichtgesteuerter Freisetzungssysteme mit möglichen Anwendungen in Biologie und Medizin.^[3–7] Eine der untersuchten Möglichkeiten ist die Freisetzung bioaktiver Verbindungen aus geeigneten Vorstufen durch eine lichtinduzierte Spaltung kovalenter Bindungen.^[3,4] Des Weiteren bieten sich lichtempfindliche Trägersysteme an, wie etwa selbstorganisierte Nanostrukturen^[5] oder Polymerkapseln mit Kern-Schale-Struktur,^[6,7] in die die bioaktiven Verbindungen zuvor physikalisch eingebunden wurden. Herkömmliche Kern-Schale-Kapseln, die Biomoleküle durch Lichteinwirkung freisetzen,^[7] basieren entweder auf einer photochemischen Zersetzung der Kapselwand, die lichtempfindliche Einheiten enthält,^[8] auf einer durch Photoisomerisierung ausgelösten Strukturänderung der Schale,^[9] auf in die Kapselhülle eingelagerte TiO₂-Nanopartikel^[10] oder auf der

Bildung reaktiver Sauerstoffverbindungen durch lichtsensibilisierende Porphyrine in der Kapselwand.^[11] In all diesen Fällen muss die lichtempfindliche Einheit zuvor selektiv in die Kapselwand eingebaut werden, was nicht immer einfach zu verwirklichen ist.

Hu und Neckers^[12] und wir selbst^[13] haben die lichtgesteuerte kontrollierte Freisetzung von Parfümaldehyden und -ketonen von 2-Oxoacetaten (α-Ketoestern) als Riechstoffvorstufen („Profragrances“) untersucht. Unter Lichteinwirkung bei ungefähr 360 nm zerfallen diese Vorstufen in einer Norrish-Typ-II-Reaktion.^[14] Diese Reaktion, die vor 80 Jahren von Bamford und Norrish für die photochemische Zersetzung von Carbonylverbindungen beschrieben wurde,^[15] toleriert eine breite strukturelle Vielfalt und wurde deshalb zur Freisetzung flüchtiger Aldehyde, Ketone, Ester, Lactone und Olefine verwendet.^[4,16] Die 2-Oxoacetate bilden eine spezielle Verbindungsklasse in dieser Reihe, da sie die gewünschten Aldehyde und Ketone zusammen mit einem molaren Äquivalent eines Gases bilden. Je nachdem, ob die Reaktion in Gegenwart oder Abwesenheit von Sauerstoff durchgeführt wird, entsteht CO₂ oder CO^[14] (Schema 1). Wir haben uns nun gefragt, ob es möglich wäre, die tageslichtinduzierte Bildung von CO oder CO₂ aus verkapselten 2-Oxoacetaten zum Aufbau eines Überdrucks im Inneren von Kern-



Schema 1. Norrish-Typ-II-Photofragmentierung von 2-Oxoacetaten mit Bildung von CO in der Abwesenheit von Sauerstoff und von CO₂ in der Gegenwart von Sauerstoff^[14] sowie Strukturen der in dieser Arbeit verwendeten Alkyl- (1) und Aryl-2-oxoacetate (2–4) von primären (1–3) und sekundären Alkoholen (4).

[*] N. Paret, A. Trachsel, Dr. D. L. Berthier, Dr. A. Herrmann
Firmenich SA, Division Recherche et Développement
Route des Jeunes 1, B. P. 239, 1211 Genève 8 (Schweiz)
E-Mail: damien.berthier@firmenich.com
andreas.herrmann@firmenich.com
Homepage: <http://www.firmenich.com>

[**] Wir bedanken uns bei Serge Maio für DSC-Messungen, Anja Bielfeld für die Gestaltung des Titelbildes und Dr. Philipp Erni für hilfreiche Kommentare zu unserem Manuscript.

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201410778> zu finden.

Schale-Mikrokapseln zu verwenden, der dann die Kapselwand ausdehnt oder gar zum Bersten bringt und somit die Freisetzung bioaktiver Verbindungen in praktischen Anwendungen ermöglichen würde.^[17] Vor mehr als 30 Jahren haben Mathiowitz et al. die UV-Licht-gesteuerte Bildung von N₂ aus verkapseltem 2,2'-Azobis(2-methylpropionitril) (AIBN) zum Brechen der Kapselwand beschrieben.^[18] Sie haben hierbei die Freisetzung von N₂ aus den Kapseln gemessen und vorgeschlagen, dass dieses System dazu verwendet werden könnte, mitverkapselte biologisch aktive Verbindungen freizusetzen. Allerdings konnte die erfolgreiche Freisetzung bioaktiver Verbindungen nicht gezeigt werden. Erstaunlicherweise wurde dieses Konzept seitdem nicht im Detail weiterverfolgt.

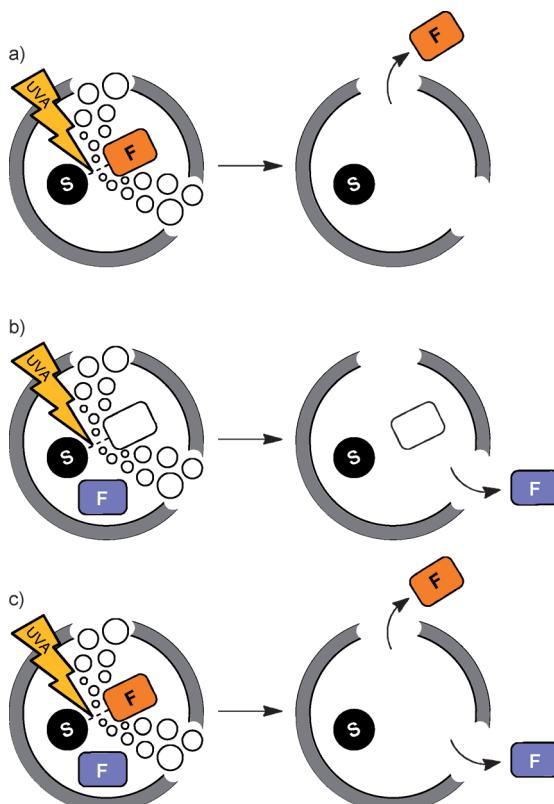
Bei Verwendung von Parfümsubstanzen als leichtflüchtige bioaktive Verbindungen mit niedriger Molekülmasse können verschiedene lichtinduzierte Freisetzungsstrategien aus Mikrokapseln entwickelt werden (Schema 2). Eine Möglichkeit ist die Verkapselung von 2-Oxoacetat-Riechstoffvorstufen,^[13] die das Gas zum Ausdehnen oder Brechen

der Kapselwand und gleichzeitig das freizusetzende Parfüm-aldehyd oder -keton bilden (Schema 2a). Wenn das lichtempfindliche 2-Oxoacetat nur zur Erzeugung eines Überdruckes in der Kapsel verwendet werden soll und neben dem Gas eine geruchlose (oder eine für die Parfümerie uninteressante) Carbonylverbindung bildet, dann sollte die Mitverkapselung anderer, nicht kovalent gebundener Parfümsubstanzen die Freisetzung dieser Moleküle ermöglichen (Schema 2b). Wenn schließlich eine lichtempfindliche 2-Oxoacetat-Riechstoffvorstufe zusammen mit anderen Duftstoffen verkapselt wird, sollten diese gemäß Schema 2c gemeinsam freigesetzt werden können.

Da Polymere für Gase durchlässig sind, ist es notwendig, einen genügend hohen Überdruck im Inneren der Mikrokapseln aufzubauen, um die Kapselwand auszudehnen oder zum Bersten zu bringen und somit die verkapselten Substanzen freizusetzen. Deshalb muss die Zersetzung der 2-Oxoacetate wesentlich schneller erfolgen als die Diffusion des gebildeten Gases durch die Kapselwand.

Um Auswahlkriterien für die als Gasvorstufe geeigneten 2-Oxoacetate festzulegen, haben wir zunächst deren Zersetzungsgeschwindigkeit unter UVA-Bestrahlung in Lösung untersucht. Die für diese Studie ausgewählten Oxoacetatstrukturen decken Alkyl- (**1**) und Arylderivate (**2–4**) primärer (**1–3**) und sekundärer Alkohole (**4**, Schema 1) ab. Während die Strukturen **1** und **2** das für Parfümanwendungen uninteressante Acetaldehyd freisetzen, bilden die Verbindungen **3** und **4** jeweils die Duftstoffe 2-Phenylacetaldehyd und (*E*)-4-(2,6,6-Trimethylcyclohex-2-en-1-yl)but-3-en-2-on (α -Ionon). Um den Einfluss der Vorstufenstruktur auf deren Zersetzungsgeschwindigkeit unabhängig von anderen Parametern vergleichend zu evaluieren, haben wir zunächst Kinetikmessungen in nicht entgaster Lösung unter realistischen Alltagsbedingungen durchgeführt. 2-Oxoacetate **1–4** (8 mM) in Acetonitril wurden mit einer UVA-Lampe bei 3.1 mW cm⁻² für eine Gesamtdauer von 2 h bestrahlt.^[19] Die Zersetzung der Verbindungen folgte einer Kinetik erster Ordnung, wie wir mittels Gaschromatographie(GC)- und/oder Hochleistungs-Flüssigchromatographie(HPLC)-Messungen zeigen konnten. Die für die Photolyse der Oxoacetate **1–4** gemessenen Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung (k_{obs}) und ihre entsprechenden Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die Oxoacetate **1–4** in einer wohldefinierten Art mit Reaktionsgeschwindigkeiten derselben Größenordnung zersetzt werden. Aryl-2-oxoacetate (**2–4**) reagierten schneller als die entsprechenden Al-



Schema 2. Strategien zur Freisetzung von Duftstoffen (oder anderer bioaktiver Verbindungen) durch UVA-induzierte Bildung eines Gases aus verkapselten lichtempfindlichen Vorstufen (z. B. 2-Oxoacetaten). a) Lichtinduzierte Erzeugung eines Gases und gleichzeitige Bildung eines Duftstoffes (F, orange) durch kovalente Bindungsspaltung eines lichtempfindlichen Substrates (S). b) Lichtinduzierte Bildung eines Gases und Freisetzung eines nicht-kovalent gebundenen Duftstoffes (F, violett). c) Lichtinduzierte Bildung eines Gases und Freisetzung eines kovalent an ein Substrat (S) gebundenen Duftstoffes (F, orange) zusammen mit einem weiteren nicht-kovalent gebundenen Duftstoff (F, violett).

Tabelle 1: Gemessene Geschwindigkeitskonstanten erster Ordnung (k_{obs}) und Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) für die lichtinduzierte Zersetzung von 2-Oxoacetaten **1–4** (8 mM) in nicht entgaster Acetonitril unter Bestrahlung mit UVA-Licht von 3.1 mW cm⁻² während 2 h.

2-Oxoacetat	Methode	$k_{\text{obs}} [\text{s}^{-1}]$	$t_{1/2} [\text{min}]$
(\pm) - 1	GC	3.10×10^{-4}	37.3
	GC	7.09×10^{-4}	16.3
2	HPLC	7.87×10^{-4}	14.7
	HPLC	6.84×10^{-4}	16.9
3	HPLC	4.17×10^{-4}	27.7
(\pm) - 4	HPLC	4.17×10^{-4}	27.7

kylderivate (**1**), und Aldehyde (**2** und **3**) wurden etwas effizienter freigesetzt als Ketone (**4**, Tabelle 1). Mit gemessenen Halbwertszeiten von ungefähr 15–40 min bei UVA-Bestrahlung unter alltäglichen Bedingungen vermuteten wir, dass die lichtinduzierte Zersetzung der 2-Oxoacetate **1–4** schnell genug sein sollte, um einen Gasüberdruck im Inneren einer entsprechend gestalteten Kern-Schale-Mikrokapsel aufzubauen.

Für unsere Studien haben wir Kern-Schale-Mikrokapseln aus Polyharnstoff verwendet,^[20] die aus einer Öl-in-Wasser-Emulsion mittels Zwischenphasen-Polyaddition aus Diaminen und Polyisocyanaten erhalten werden.^[21] Die Freisetzung der eingeschlossenen Duftstoffe aus Kapseln dieser Art erfolgt üblicherweise durch ein mechanisches Aufbrechen der Kapselwand, wie sie durch das Zerreissen der Kapseln in der Anwendung erreicht wird.^[20] Wir haben unsere Polyharnstoff-Mikrokapseln nach Literaturvorschriften hergestellt,^[20] indem wir Takenat D-110N als Polyisocyanat und 1H-1,2,4-Tiazol-3,5-diamin (Guanazol) als Diamin in einem festen molaren Verhältnis der Isocyanat- und Amingruppen von 0.7 in einer Polyaddition umgesetzt haben. Somit konnten glasartige, in der Ölphase unlösliche Polyharnstoffkapseln mit einem mittleren Durchmesser von 10 bis 25 µm und einer Glastübergangstemperatur (T_g) von 81 °C erhalten werden, die weit oberhalb der Raumtemperatur liegt.

Als ersten Machbarkeitsnachweis haben wir zunächst reines 2-Oxoacetat **3** gemäß der in Schema 2a gezeigten Strategie verkapselt. Aus einer mit Polyvinylalkohol stabilisierten Emulsion von **3** (25 Gew.-%) in Wasser, haben wir eine Dispersion von Mikrokapseln **A** mit einem Verhältnis aus Schale zu Kern von 0.19 erhalten.

Die Kapseldispersion wurde verdünnt, um jeweils eine konstante Menge des Duftstoffes freizusetzen. Eine kleine Probe der Dispersion wurde dann auf eine Glasplatte aufgebracht und für einen Tag im Dunkeln trocknen gelassen. Die freigesetzte Menge des Duftstoffes wurde dann mittels dynamischer Headspace-Analyse bestimmt.^[22] Die erste Headspace-Konzentration wurde nach einer Äquilibrierung der Probe für 15 min im Dunkeln gemessen. Danach wurde die Probe mit UVA-Licht bei 3.1 mW cm⁻² für eine Gesamtdauer von 2 Stunden bestrahlt,^[19] wobei weitere Headspace-Konzentrationen in konstanten Zeitabständen gemessen wurden.

Abbildung 1a zeigt die von der in Mikrokapseln **A** eingeschlossenen Vorstufe **3** freigesetzte Menge von 2-Phenylacetraldehyd, im Vergleich zu einer äquimolaren Menge eines Films aus unverkapselter Verbindung **3** als Referenz.

Die erhaltenen Headspace-Daten zeigen, dass zu Beginn der Messungen, während die Proben im Dunkeln gehalten wurden so gut wie keine flüchtigen Verbindungen erfasst wurden. Nach dem Einschalten der UVA-Lampe wurde in beiden Fällen eine spontane Freisetzung des Duftstoffaldehyds gemessen. Obwohl leicht niedrigere Mengen des Aldehyds aus der verkapselten Vorstufe **3** freigesetzt wurden als vom entsprechenden unverkapselten Film, ist der Kurvenverlauf der beiden Headspace-Messungen insgesamt sehr ähnlich. Die auf die Lichteinstrahlung hin folgende zeitgleiche Reaktion der verkapselten und unverkapselten Vorstufe **3** hat gezeigt, dass das Vorhandensein der Kapsel so gut wie keinen Einfluss auf die Freisetzung des Aldehyds hat.

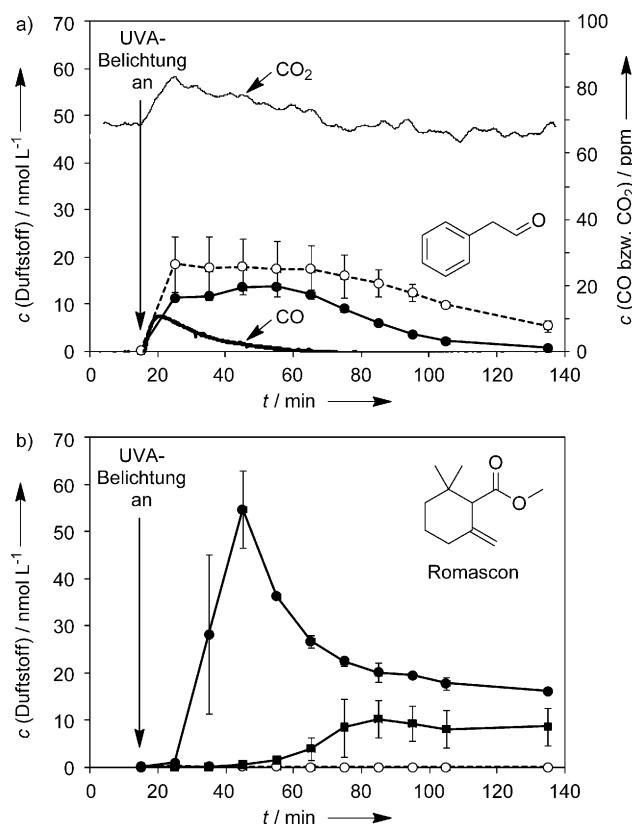


Abbildung 1. Dynamische Headspace-Analyse für die lichtinduzierte Freisetzung von Duftstoffen aus 2-Oxoacetat enthaltenden Kern-Schale-Mikrokapseln aus Polyharnstoff. a) Freisetzung von 2-Phenylacetraldehyd aus verkapseltem 2-Oxoacetat **3** (Mikrokapsel **A**, ●) und von einem Film aus unverkapseltem **3** (○, Referenz) sowie Bildung von CO (—) und CO₂ (—, geglättet) bei Belichtung von Mikrokapseln **A**. b) Freisetzung von Romascon verkapselt mit 2-Oxoacetat **1** (Mikrokapsel **B**, ■) oder **2** (Mikrokapsel **C**, ●) oder mit Hedion (Mikrokapsel **D**, ○, Referenz), jeweils 50 Gew.-%. Alle Daten sind Mittelwerte von mindestens zwei Messungen.

Wiederholt man die Bestrahlung der Mikrokapseln **A**, indem man die für die Headspace-Messungen verwendeten Tenax-Kartuschen durch eine in Reihe geschaltete Anordnung eines CO- und eines CO₂-Gassensors ersetzt, so sieht man, dass die in der Luft vorhandenen Mengen an CO und CO₂ nach Einschalten der UVA-Lampe um etwa 10 ppm zunehmen (Abbildung 1a). Die Bestrahlung der verkapselten Riechstoffvorstufe **3** bewirkt somit die Bildung beider Gase. Die Tatsache, dass die Gasbildung und die Freisetzung des Duftstoffaldehyds gleichzeitig erfolgen, ist ein Hinweis darauf, dass sich die Kapselwand durch die Photoreaktion spontan ausdehnt oder gar zum Bersten gebracht wird.

Im nächsten Schritt haben wir untersucht, ob es möglich ist (wie in Schema 2b dargestellt), andere Duftstoffe freizusetzen, wenn diese zusammen mit einem lichtempfindlichen 2-Oxoacetat verkapselt werden. Ersetzen der Riechstoffvorstufe **3** durch eine 1:1-Mischung aus Alkyl-2-oxoacetat **1** und dem reinen freizusetzenden Duftstoffester (±)-Methyl-2,2-dimethyl-6-methylenecyclohexan-carboxylat (Romascon, Abbildung 1b)^[23] ergab die Mikrokapseln **B**, während die Mikrokapseln **C** mit einer 1:1-Mischung aus Aryl-2-oxoacetat **2**

und Romascon gefüllt wurden. Schließlich haben wir die Mikrokapseln **D** als Referenzprobe hergestellt, die kein Oxoacetat, sondern eine 1:1-Mischung der beiden Duftstoffe Romascon und (\pm)-Methyl 2-(3-oxo-2-pentylcyclopentyl)acetat (Hedion) enthalten. Wie zuvor beschrieben, wurden die Kapseln bestrahlt und die Verdampfung von Romascon durch dynamische Headspace-Messungen verfolgt (Abbildung 1b).

Wie erwartet wurde während der gesamten Messung so gut wie kein Duftstoff aus den Referenzkapseln **D** freigesetzt. Obwohl der Gesamtanteil des Oxoacetats in den Mikrokapseln **C** geringer war als in den Kapseln **A**, wurde das verkapselfte Romascon sehr effizient nach nur relativ geringer Bestrahlungsdauer freigesetzt. Nach 30-minütiger Bestrahlung (45 min nach Beginn der Messung) wurde ein Maximum des Duftstoffes im Headspace gemessen. Im Vergleich zu den Mikrokapseln **C** war die Freisetzung der Parfümsubstanz aus den Mikrokapseln **B** beträchtlich langsamer und weniger intensiv. Diese Differenz konnte mit der unterschiedlichen Zersetzungsgeschwindigkeit der beiden Oxoacetate und damit mit der unterschiedlichen Gasbildungsgeschwindigkeit in Einklang gebracht werden. Wie in Tabelle 1 gezeigt, zerstetze sich das Aryloxoacetat **2** ungefähr doppelt so schnell wie sein Alkylgegenstück **1** und konnte deshalb den zum Ausdehnen oder Bersten der Kapselwand notwendigen Gasüberdruck effizienter aufbauen.

Neben der Struktur spielt auch die Menge des verkapselften Oxoacetats eine wichtige Rolle in Bezug auf die Freisetzungseffizienz der beschriebenen Systeme. Wir haben deshalb weitere Mikrokapseln mit einem variablen Anteil des lichtempfindlichen Oxoacetats **2** hergestellt und jeweils die zu 100% verbleibende Menge mit Romascon aufgefüllt. Zusätzlich zu den Mikrokapseln **C** (mit 50 Gew.-% **2**), haben wir die Mikrokapseln **E** (mit 80 Gew.-% **2**) und **F** (mit 25 Gew.-% **2**) untersucht. Die Menge der bestrahlten Kapseln wurde dann jeweils so gewählt, dass immer die gleiche Menge des Duftstoffes aus allen Proben freigesetzt wurde. Abbildung 2a korreliert die für Romascon nach 10- bis 30-minütiger Bestrahlung mit UVA-Licht im Peak-Maximum gemessenen mittleren Headspace-Konzentrationen mit der jeweils verkapselften Menge von Oxoacetat **2**.

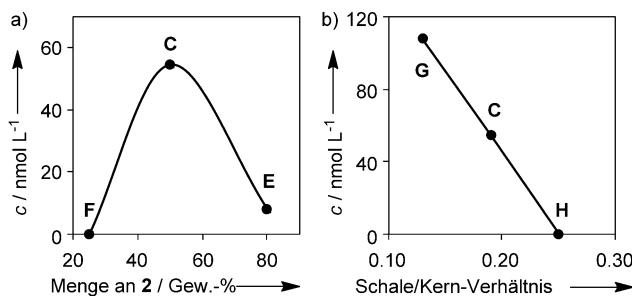


Abbildung 2. Dynamische Headspace-Konzentrationen von Romascon a) freigesetzt aus den Mikrokapseln **C**, **E** und **F** in Abhängigkeit der Menge von verkapselftem 2-Oxoacetat **2** und b) als Funktion des unterschiedlichen Schale/Kern-Verhältnisses für die Mikrokapseln **C**, **G** und **H**. Die angegebenen Headspace-Konzentrationen entsprechen dem gemessenen Maximum nach 10- bis 30-minütiger Belichtung.

Da so gut wie kein Duftstoff aus den Mikrokapseln **F** freigesetzt wurde, scheint ein Anteil von nur 25 Gew.-% Oxoacetat **2** unter den gegebenen Bedingungen zu niedrig zu sein. Die größte Menge an Romascon wurde aus den Mikrokapseln **C** mit 50 Gew.-% **2** gemessen, während die Mikrokapseln **E** mit 80 Gew.-% **2** weit weniger Duftstoff freisetzen. Dieses Ergebnis erscheint auf den ersten Blick überraschend, kann allerdings dadurch erklärt werden, dass die Zusammensetzung der Ölphase die Tröpfchengröße der Emulsion beeinflusst und somit die mittlere Größe der Kapseln bestimmt. Mit einem mittleren Durchmesser von 22.6 μm sind die Kapseln **E** fast doppelt so groß wie die Kapseln **C** (11.6 μm) und haben damit auch eine dickere Kapselschale, die schwieriger zu zerbrechen ist.

Die Stärke der Kapselwand im Verhältnis zur Größe der Kapseln^[24] hat einen entscheidenden Einfluss auf die Effizienz des Freisetzungssystems. Die Mikrokapseln **A**–**F** wurden alle mit einem konstanten Schale/Kern-Verhältnis von 0.19 hergestellt. Im Folgenden wollten wir nun die Stärke der Kapselwand variieren und haben deshalb zwei weitere Mikrokapseln mit derselben Zusammensetzung des Kerns wie bei den Mikrokapseln **C**, aber mit einem unterschiedlichen Schale/Kern-Verhältnis hergestellt. Die Mikrokapseln **G** mit einem Schale/Kern-Verhältnis von 0.13 haben eine dünnerne Wand als die Kapseln **C**, während die Mikrokapseln **H** mit einem Schale/Kern-Verhältnis von 0.25 eine stärkere Wand als **C** aufweisen. Die nach 10- bis 30-minütiger Bestrahlung mit UVA-Licht gemessenen maximalen Headspace-Konzentrationen von Romascon zeigen, dass die Mikrokapseln **G** in der gegebenen Reihe die effizientesten Kapseln sind (Abbildung 2b), und dass die freigesetzte Menge an Romascon mit einem zunehmenden Schale/Kern-Verhältnis abnimmt, solange alle weiteren Parameter unverändert bleiben.

Schließlich beeinflusst natürlich auch die einstrahlende Lichtintensität die Zersetzungsgeschwindigkeit der Oxoacetate.^[4] Sie ist somit ein weiterer Parameter, der bei der Wirksamkeit der Duftstoff-Freisetzung aus den Kapseln zu beachten ist. Abbildung 3 zeigt eine Reihe optischer Mikroskopieaufnahmen, die während der Bestrahlung der Mikrokapseln **E** mit dem UVA-Licht des Mikroskops aufgezeichnet wurden. Abbildung 3a zeigt die Kapseln vor der Bestrahlung, die folgenden Bilder sind dann in Abständen von jeweils 5 s nach dem Einschalten der Lampe aufgenommen worden (siehe auch das Video in den Hintergrundinformationen). Nach 15–20 s unter Lichteinfluss kann die Bildung von Gasblasen in einigen Kapseln beobachtet werden (schwarze Pfeile in Abbildungen 3d und e). Abbildung 3e zeigt sogar das spontane Bersten einer der Kapseln, welches vom Ausstreiten der Ölphase aus der Kapsel begleitet ist (weiße Pfeile). Die nahezu sofortige Freisetzung des Duftstoffes unter dem Mikroskop beruht auf der Tatsache, dass das Licht des Mikroskops weit stärker fokussiert wird und somit intensiver ist als das diffuse Licht der UVA-Lampe, die in den vorherigen Messungen verwendet wurde.

Die Verkapselung lichtempfindlicher 2-Oxoacetate in entsprechend gestaltete Kern-Schale-Mikrokapseln aus Polyharnstoff ist eine einfache, preisgünstige und sehr effiziente Methode zur kontrollierten lichtgesteuerten Freisetzung bioaktiver Verbindungen. Unter Einwirkung von natürlichem

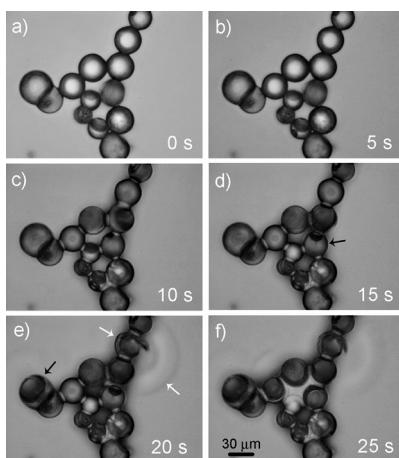


Abbildung 3. Optische Mikroskopieaufnahmen für die Belichtung von Mikrokapseln E mit 80 Gew.-% an lichtempfindlichem 2-Oxoacetat **2** und 20 Gew.-% Romascon als freizusetzender Duftstoff. a) Vor der Belichtung, b–f) Aufnahmen in Abständen von jeweils 5 s nach dem Einschalten der UVA-Lichtquelle. Die schwarzen Pfeile in (d) und (e) zeigen die Bildung von Gasblasen im Inneren von zwei Kapseln. Die weißen Pfeile in (e) veranschaulichen das Brechen einer Kapselschale und das Austreten der Ölphase aus der Kapsel. Das Video, von dem diese Bilder ursprünglich stammen, ist Teil der Hintergrundinformationen.

Tageslicht zersetzen sich verkapselfte 2-Oxoacetate unter Bildung von CO und CO₂ in einer ausreichenden Geschwindigkeit, um einen Gasüberdruck in der Kapsel aufzubauen, der letztendlich die Kapselwand ausdehnt oder zum Brechen bringt und die eingeschlossenen Verbindungen freisetzt. Headspace-Analysen zeigten die zeitgleiche Bildung des Gases, das zum Bersten der Kapsel führt, sowie die Freisetzung der verkapselften bioaktiven Substanz als eine direkte Folge der UVA-Bestrahlung. Die Bildung von Gasblasen im Inneren der Kapseln, das Brechen der Kapselwand sowie das Austreten der eingeschlossenen Ölphase konnten mittels optischer Mikroskopie direkt verfolgt werden.

Die von uns beschriebene Strategie kann voraussichtlich auch auf eine ganze Reihe anderer Verbindungen als 2-Oxoacetate angewendet werden, sofern diese unter Lichteinwirkung ein Gas bilden können. Unsere Methode kann generell für verschiedene Arten von Kapseln angepasst werden und ist besonders zur Verkapselung und kontrollierten Freisetzung hochflüchtiger bioaktiver Verbindungen mit niedriger Molekülmasse, wie etwa Duftstoffe, geeignet, kann aber auch zur Freisetzung von Agrochemikalien oder von Botenstoffen zur Kommunikation zwischen Spezies verwendet werden. Aufgrund der Einfachheit des hier beschriebenen Konzeptes sind wir überzeugt, dass es eine wertvolle Alternative zu den bisher existierenden lichtaktivierten Freisetzungssystemen darstellt, die üblicherweise auf der Verwendung von Polymeren mit durch Licht spaltbaren oder isomerisierbaren Einheiten beruhen. Wir glauben außerdem, dass unsere Arbeit zur lichtinduzierten kontrollierten Freisetzung von bioaktiven Verbindungen in anderen Bereichen der Biowissenschaften eingesetzt werden kann.

Eingegangen am 5. November 2014
Online veröffentlicht am 14. Januar 2015

Stichwörter: Duftstoffe · Kontrollierte Freisetzung · Photochemie · Verkapselungen

- [1] *Dynamic Studies in Biology—Phototriggers, Photoswitches and Caged Biomolecules* (Hrsg.: M. Goeldner, R. Givens), Wiley-VCH, Weinheim, **2005**.
- [2] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [3] a) C. Brieke, F. Rohrbach, A. Gottschalk, G. Mayer, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446–8476; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8572–8604; b) T. M. Dore, H. C. Wilson, *Neuromethods* **2011**, *55*, 57–92; c) D. Warther, S. Gug, A. Specht, F. Bolze, J.-F. Nicoud, A. Mourot, M. Goeldner, *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 7753–7758; d) H. Yu, J. Li, D. Wu, Z. Qiu, Y. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 464–473; e) C. Alvarez-Lorenzo, L. Bromberg, A. Concheiro, *Photochem. Photobiol.* **2009**, *85*, 848–860; f) G. C. R. Ellis-Davies, *Nat. Methods* **2007**, *4*, 619–628; g) D. D. Young, A. Deiters, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 999–1005.
- [4] a) A. Herrmann, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 446–459; b) S. Derrer, F. Flachsmann, C. Plessis, M. Stang, *Chimia* **2007**, *61*, 665–669; c) A. Herrmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5836–5863; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5938–5967.
- [5] Für eine Auswahl neuerer Übersichtsartikel, siehe beispielsweise: a) A. Bansal, Y. Zhang, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3052–3060; b) S. Swaminathan, J. Garcia-Amorós, A. Fraix, N. Kandoth, S. Sortino, F. M. Raymo, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 4167–4178; c) Y. Huang, R. Dong, X. Zhu, D. Yan, *Soft Matter* **2014**, *10*, 6121–6138; d) J.-F. Gohy, Y. Zhao, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7117–7129; e) A. Goulet-Hanssens, C. J. Barrett, *J. Polym. Sci. Part A* **2013**, *51*, 3058–3070; f) N. Fomina, J. Sankaranarayanan, A. Almutairi, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2012**, *64*, 1005–1020; g) Y. Zhao, *Macromolecules* **2012**, *45*, 3647–3657; h) S. Sortino, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 301–318; i) G. Pasparakis, T. Manouras, P. Argitis, M. Vamvakaki, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 183–198; j) I. Tomatsu, K. Peng, A. Kros, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2011**, *63*, 1257–1266; k) J. S. Katz, J. A. Burdick, *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 339–348.
- [6] a) A. P. Esser-Kahn, S. A. Odom, N. R. Sottos, S. R. White, J. S. Moore, *Macromolecules* **2011**, *44*, 5539–5553; b) M. F. Bédard, B. G. De Geest, A. G. Skirtach, H. Möhwald, G. B. Sukhorukov, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2010**, *158*, 2–14.
- [7] Q. Yi, G. B. Sukhorukov, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2014**, *207*, 280–289.
- [8] a) T. Dispinar, C. A. L. Colard, F. E. Du Prez, *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 763–772; b) K. Hayashi, M. Nakamura, K. Ishimura, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1518–1520; c) E.-M. Rosenbauer, M. Wagner, A. Musyanovich, K. Landfester, *Macromolecules* **2010**, *43*, 5083–5093; d) X. Yuan, K. Fischer, W. Schärtl, *Langmuir* **2005**, *21*, 9374–9380.
- [9] a) Q. Yi, G. B. Sukhorukov, *Soft Matter* **2014**, *10*, 1384–1391; b) H. Lin, W. Xiao, S.-Y. Qin, S.-X. Cheng, X.-Z. Zhang, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 4437–4440; c) W. Xiao, W.-H. Chen, J. Zhang, C. Li, R.-X. Zhuo, X.-Z. Zhang, *J. Phys. Chem. B* **2011**, *115*, 13796–13802; d) X. Tao, J. Li, H. Möhwald, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 3397–3403.
- [10] K. Katagiri, K. Koumoto, S. Iseyama, M. Sakai, A. Matsuda, F. Caruso, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 195–197.
- [11] C. Li, Z.-Y. Li, J. Zhang, K. Wang, Y.-H. Gong, G.-F. Luo, R.-X. Zhuo, X.-Z. Zhang, *J. Mater. Chem.* **2012**, *22*, 4623–4626.
- [12] a) S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 564–567; b) S. Hu, D. C. Neckers, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6820–6826.

[13] a) S. Rochat, C. Minardi, J.-Y. de Saint Laumer, A. Herrmann, *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1645–1671; b) B. Levrard, A. Herrmann, *Chimia* **2007**, *61*, 661–664.

[14] S. Hu, D. C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol. A* **1998**, *118*, 75–80.

[15] C. H. Bamford, R. G. W. Norrish, *J. Chem. Soc.* **1935**, 1504–1511.

[16] a) A. G. Griesbeck, O. Hinze, H. Görner, U. Huchel, C. Kropf, U. Sundermeier, T. Gerke, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 587–592; b) B. Levrard, A. Herrmann, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 907–919.

[17] Teile dieser Veröffentlichung sind Gegenstand von Patentanmeldungen: a) D. Berthier, A. Herrmann, N. Paret, L. Ouali (Firmenich SA), WO 2013/079435, **2013** [*Chem. Abstr.* **2013**, *159*, 63165]; b) A. Herrmann, D. Berthier, N. Paret, A. Trachsel (Firmenich SA), WO 2014/187833, **2014** [*Chem. Abstr.* **2015**, *162*, 13146].

[18] E. Mathiowitz, A. Raziel, M. D. Cohen, E. Fischer, *J. Appl. Polym. Sci.* **1981**, *26*, 809–822.

[19] UVA-Licht von 3.1 mW cm^{-2} entspricht einer Lichtintensität von ca. 45 000 lux und ist äquivalent zu natürlichem Außensonnenlicht.^[10] Wir haben Lichtintensitäten von ungefähr 100 000–120 000 lux für volles Außensonnenlicht an einem unbewölkten Sommertag gemessen, ca. 35 000 lux an einem durchschnittlichen Sonntag im Jahr, ca. 12 000 an einem bewölkten Tag, und ca. 1000 lux für Innenraumlicht in der Nähe des Fensters.

[20] a) M. A. Teixeira, O. Rodríguez, S. Rodrigues, I. Martins, A. E. Rodrigues, *AIChE J.* **2012**, *58*, 1939–1950; b) M. Jacquemond, N. Jeckelmann, L. Ouali, O. P. Haefliger, *J. Appl. Polym. Sci.* **2009**, *114*, 3074–3080; c) S. N. Rodrigues, I. M. Martins, I. P. Fernandes, P. B. Gomes, V. G. Mata, M. F. Barreiro, A. E. Rodrigues, *Chem. Eng. J.* **2009**, *149*, 463–472.

[21] J. Li, A. P. Hitchcock, H. D. H. Stöver, I. Shirley, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2428–2432.

[22] *Headspace Analysis of Food and Flavors: Theory and Practice* (Hrsg.: R. Rouseff, K. Cadwallader), Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, **2001**. Für einen ähnlichen Versuchsaufbau wie den in dieser Arbeit beschriebenen, siehe beispielsweise: A. Herrmann, N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 117–124.

[23] Romascon und Hedion sind eingetragene Warenzeichen der Firmenich SA.

[24] T. Takahashi, Y. Taguchi, M. Tanaka, *J. Appl. Polym. Sci.* **2007**, *106*, 3786–3791.