

Hydrogele

DOI: 10.1002/ange.200504539

Schaltbare Hydrogele durch supramolekulare Vernetzung adamantylhaltiger LCST-Copolymere mit Cyclodextrin-Dimeren^{**}

Oliver Kretschmann, Soo Whan Choi,
Masahiko Miyauchi, Itsuro Tomatsu, Akira Harada und
Helmut Ritter*

Hydrogele, deren Eigenschaften durch Faktoren wie Temperatur, Licht, pH-Wert oder Salzkonzentrationen beeinflusst werden können, gewinnen wegen ihrer möglichen Verwendung in der Medizin und den Materialwissenschaften an Bedeutung.^[1] Außer kovalent vernetzten Gelen sind auch assoziativ vernetzte Strukturen von Interesse. Es wurde bereits ausführlich über Polymer-Einschluss-Verbindungen (PEVs) und deren Eignung als Bausteine zur Konstruktion supramolekularer Systeme berichtet.^[2-4] Zur Synthese dieser nichtkovalent vernetzten Wirt-Gast-Systeme wurden sehr häufig Cyclodextine (CDs) verwendet, da sie wasserlöslich sind und eine Vielzahl hydrophober Gäste komplexieren können.^[5,6] Nicht nur niedermolekulare Verbindungen, sondern auch Polymere sind in der Lage, mit einem oder mehreren CD-Molekülen in Wechselwirkung zu treten.^[7] Seit dem ersten Bericht 1992 über eine „molekulare Halskette“ wurden auf CD basierende PEVs ausführlich untersucht. Ihre Bedeutung liegt insbesondere im Bereich der Grundlagenforschung, z. B. der Untersuchung von nichtkovalentem Bindungsverhalten auf der Basis von molekularer Erkennung.^[7-9] Tonelli et al. haben hierzu verschiedene PEVs hergestellt und einige interessante Anwendungsmöglichkeiten aufgezeigt.^[8]

Wir berichteten kürzlich über den Einfluss polymergebundener Adamantyl- und Cyclohexyl-Gruppen in einem *N*-Isopropylacrylamid-Copolymer auf die untere kritische Entmischungstemperatur (LCST, lower critical solution temperature)^[9a] sowie über die Synthese physikalischer Gele auf der Basis von CDs und *tert*-Butylmethacrylat.^[9b] Weiterhin haben wir eine Vielzahl von PEVs und Pseudo-Polyrotaxanen vor gestellt, die durch Kombination geeigneter linearer Polymere mit α -, β - und γ -CD (6, 7 bzw. 8 Glucose-Einheiten) erhalten wurden.^[10] Zuletzt berichteten wir über eine thermosensitive PEV aus einem Polymethacrylamid und statistisch methy-

[*] O. Kretschmann, Dr. S. W. Choi, Prof. Dr. H. Ritter
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Institut für Organische Chemie und Makromolekulare Chemie
Universitätsstraße 1, 40225 Düsseldorf (Deutschland)
Fax: (+49) 211-811-5840
E-mail: h.ritter@uni-duesseldorf.de

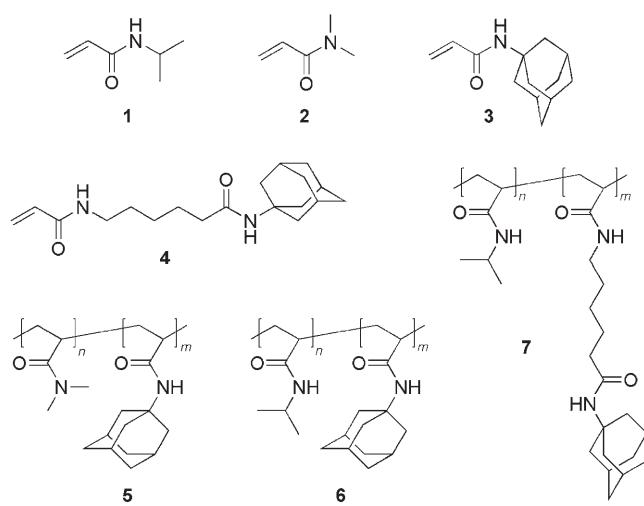
Dr. M. Miyauchi, I. Tomatsu, Prof. Dr. A. Harada
Department of Macromolecular Science
Graduate School of Science
Osaka University
Toyonaka, Osaka, 560-0043 (Japan)

[**] LCST = untere kritische Entmischungstemperatur (lower critical solution temperature).

liertem β -CD, das ein ähnliches Verhalten wie bekannte LCST-Polymeren zeigt.^[10] Huh et al. präsentierte ein auf Dextran basierendes, supramolekular strukturiertes Hydrogel mit einem reversiblen Phasenübergang, der auf der Komplexbildung aufgepfpfter Polyethylenglycol-Seitenketten durch α -CD beruht.^[11] Li et al. berichteten über ein PEV-basiertes Hydrogel, das als injizierbares Transportsystem für z.B. Medikamente Anwendung finden könnte.^[12] Pluronics (kommerzielle Triblockcopolymere aus Poly(ethylenoxid) und Poly(propylenoxid)) wurden ebenfalls zur Komplexbildung mit α -CD verwendet. Wenz et al. zeigten, dass die Bildung eines physikalischen Gels durch spezifische Wirt-Gast-Wechselwirkung zwischen einem CD-haltigen Copolymeren und geeigneten Gast-Polymeren erreicht werden kann.^[13]

In diesem Zusammenhang haben wir die Wechselwirkung zwischen einem β -CD-haltigen Polymer und einem Gastpolymer mit Azobenzol-Gruppen untersucht. Hierbei zeigte sich, dass das β -CD-Polymer in der Lage war, das Gastpolymer zu komplexieren und hierdurch gelartige Strukturen zu bilden, solange die Azobenzol-Gruppen in ihrer *trans*-Konformation vorlagen. Ein *cis*-Azobenzol-Polymer ergab unter den gleichen Bedingungen keine Gelbildung.^[14] Wir haben zudem wässrige Systeme hergestellt, die Gel-Lösung- und Lösung-Gel-Übergänge vollziehen können, und schließlich haben wir photosensitive Hydrogels entwickelt, die auf der Wechselwirkung von α -CD mit Dodecyl-Seitenketten einer modifizierten Polyacrylsäure beruhen.^[15]

Wir berichten hier über einen neuen Typ von supramolekularen vernetztem Hydrogel, das aus Polymeren mit LCST-Verhalten besteht, die durch ein CD-Dimer komplexiert wurden. Bekanntlich werden Adamantyl-Gruppen fest in den Hohlraum von β -CD eingeschlossen. Um nichtkovalent vernetzte Gel-Strukturen zu erhalten, verwendeten wir ein β -CD-Dimer und adamantylhaltige Polymere. Durch freie radikalische Copolymerisation in DMF wurden die Gastpolymere **5–7** hergestellt. Das Molverhältnis von 1-Adamantyl-



acrylamid (**3**) oder 6-N-Acryloylaminohexansäure-1-adamantylamid (**4**) zu *N*-Isopropylacrylamid (NIPAAm, **1**) bzw. *N,N*-Dimethylacrylamid (DMAA, **2**) betrug hierbei 1:20. Die Charakterisierung erfolgte durch ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-

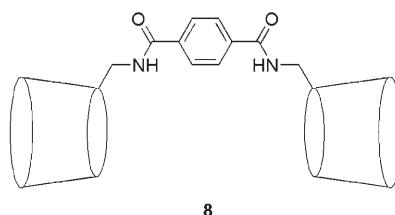
Spektroskopie, dynamische Differenzkalorimetrie (differential scanning calorimetry, DSC) und Gelpermeationschromatographie (GPC). Molekulargewichte und Zusammensetzungen der Polymere sind Tabelle 1 zu entnehmen. Das β -CD

Tabelle 1: Copolymerisation von **1** und **2** mit den adamantylhaltigen Monomeren **3** und **4** unter Verwendung von 2,2'-Azobisisobutyronitril (AIBN) in DMF.

Copolymer	Monomere	n/m	M_n [g mol $^{-1}$]	PD ^[a]	T_g [b] [°C]
5	2 + 3	20:1	50 000	2.0	101
6	1 + 3	20:1	66 000	3.1	139
7	1 + 4	20:1	76 000	3.2	135

[a] M_n und PD wurden mittels GPC bestimmt. [b] Die Glastemperaturen (T_g) wurden mittels DSC bestimmt.

Dimer (**8**) wurde durch Kondensation von Terephthalsäure mit zwei Äquivalenten 6-Amino- β -CD unter Verwendung von *N,N'*-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) und 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol (HOBT) in *N,N*-Dimethylformamid synthetisiert.^[16]



8

Die erwartete starke, supramolekulare Vernetzung zwischen dem CD-Dimer und den Copolymeren **5–7** wurde durch Messung der Nullscherviskositäten bei 10°C nachgewiesen. Hierzu wurden wässrige Lösungen von **5–7** jeweils mit einer bestimmten Menge an CD-Dimer (**8**) versetzt. Zum Vergleich wurden wässrige Lösungen der reinen Copolymeren sowie Mischungen der Copolymeren mit monomerem β -CD untersucht (Abbildung 1).

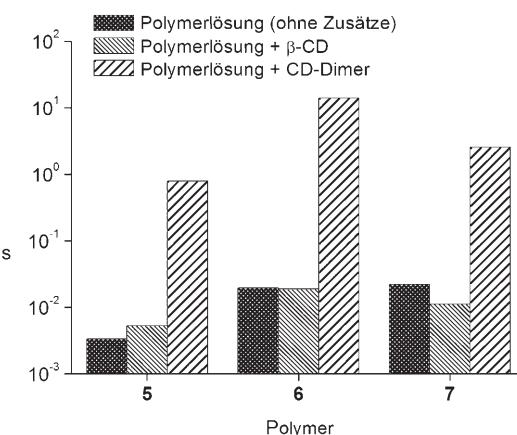


Abbildung 1: Vergleich der Nullscherviskositäten von Polymerlösungen ohne CD, mit β -CD und CD-Dimer. $C_p = 50 \text{ g L}^{-1}$, $C_{\text{CD}} = 25 \text{ g L}^{-1}$ und $C_{\text{CD-Dimer}} = 25 \text{ g L}^{-1}$, 10°C.

Die Viskositäten der reinen Polymerlösungen nehmen wie gewöhnlich mit steigendem Molekulargewicht zu. Dennoch kann hier ein Vergleich nur qualitativ erfolgen, da unterschiedliche Monomere zur Synthese des jeweiligen Copolymers verwendet wurden. Die Zugabe von unmodifiziertem oder methyliertem β -CD (me- β -CD) zu diesen Polymerlösungen hatte keinen bedeutenden Einfluss auf die Viskosität. Die leichte Viskositätsabnahme nach Zugabe von β -CD im Fall von **7** resultiert möglicherweise aus dem Aufbrechen einiger intermolekularer Aggregate durch Einschluss der hydrophoben Seitenketten in den Hohlraum von β -CD. Bei Lösungen von **5** und **6** wurde keine Abnahme der Viskosität nach Zugabe von β -CD beobachtet. Da diese Copolymeren keine flexiblen Seitenketten aufweisen, kommt es hier offensichtlich nicht zur Bildung von Aggregaten, die durch Komplexierung aufgelöst werden könnten.

Interessanterweise erhöht die Zugabe von **8** zu wässrigen Lösungen von **5–7** drastisch die Viskosität, und innerhalb von Sekunden bilden sich stabile Gele. Dies zeigt eine erfolgreiche Komplexierung der Adamantylgruppen der Copolymeren durch **8** an. Wie erwartet fungiert das CD-Dimer als nicht-kovalenter Vernetzer der adamantylhaltigen Copolymeren, was zur Bildung supramolekular strukturierter Hydrogele führt (Abbildung 2).

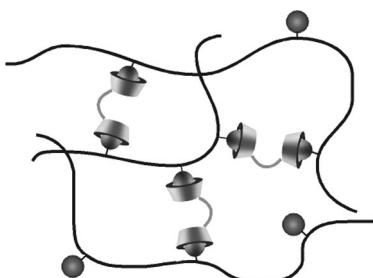


Abbildung 2. Postulierte Struktur der erhaltenen Hydrogele.

Die thermosensitiven Eigenschaften der wässrigen Lösungen von **5–7** sowie ihrer nichtkovalent verbundenen Netzwerke wurden untersucht, indem die Trübung in Abhängigkeit von der Temperatur verfolgt wurde. Wie erwartet zeigt das auf *N,N*-Dimethylacrylamid basierende **5** in einem Temperaturintervall von 10–90°C in Wasser keinen Trübungspunkt. Für **6** wurde der Trübungspunkt bei 23°C ermittelt, für **7** bei 21°C (Abbildung 3a,b). Bei beiden Copolymeren erfolgte der Phasenübergang innerhalb eines schmalen Temperaturintervalls. Die Tatsache, dass die Trübungspunkte von **6** und **7** deutlich niedriger als der von Poly-(NIPAAm) (35°C) liegen, ist in den hydrophoben Adamantyleinheiten in den Polymeren begründet, die die Wasserlöslichkeit von **6** und **7** gegenüber der eines Homopolymers von NIPAAm verringern.

Um die Auswirkungen einer Zugabe von monomerem und dimerem CD auf den Trübungspunkt von **6** und **7** zu untersuchen, wurden die Trübungsmessungen bei der gleichen Polymerkonzentration wie zuvor durchgeführt, nun aber in Gegenwart einer bestimmten Menge an me- β -CD bzw. CD-Dimer. Wie bereits an anderer Stelle berichtet^[9a] fanden

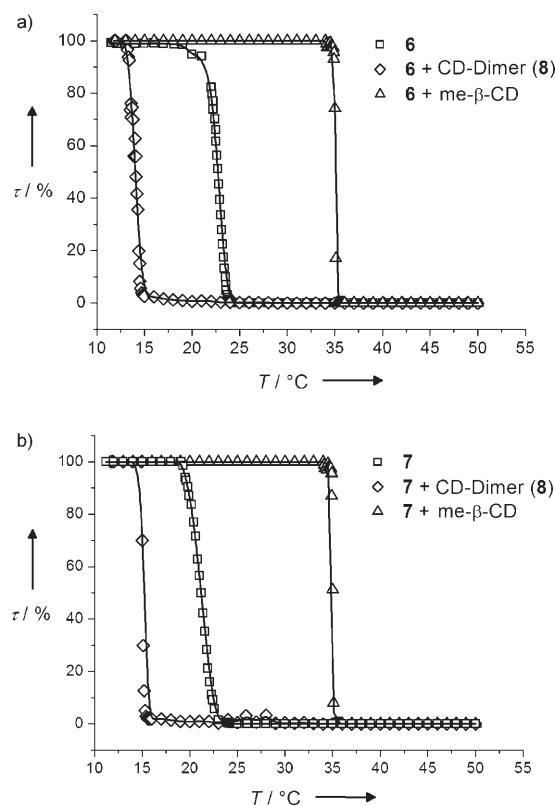


Abbildung 3. Trübungsmessungen der wässrigen Lösungen von a) **6** und b) **7** ohne Zugabe von Wirt-Molekülen sowie Messungen ihrer supramolekularen Komplexe mit CD-Dimer (**8**) oder me- β -CD. $C_p = 10 \text{ g L}^{-1}$, $C_{\text{me-}\beta\text{-CD}} = 10 \text{ g L}^{-1}$ und $C_{\text{CD-Dimer}} = 5 \text{ g L}^{-1}$, 10°C.

wir, dass sich die Trübungspunkte von **6** und **7** durch Zugabe von me- β -CD auf 35°C erhöhen, was der LCST von reinem Poly(NIPAAm) entspricht. Diese Zunahme der Trübungstemperaturen im Vergleich zu den Trübungstemperaturen der reinen Copolymeren **6** und **7** beruht auf dem Einschluss der hydrophoben Adamantyleinheiten durch me- β -CD.

Wurde dagegen das CD-Dimer im halben Molverhältnis zur me- β -CD-Menge zu wässrigen Lösungen von **6** und **7** gegeben, verringerten sich die Trübungstemperaturen deutlich. Die Ursache dafür liegt wiederum in der Vernetzung zuvor einzeln vorliegender Polymerketten durch Bildung von Wirt-Gast-Komplexen der Polymere mit den CD-Dimeren. Die resultierenden supramolekularen Strukturen sind in ihrer Bewegung und Löslichkeit eingeschränkt, woraus sich Trübungstemperaturen von 14.0°C für **6** und 15.7°C für **7** ergeben. Wegen des LCST-Verhaltens der Polymer/CD-Dimer-Mischungen haben die erhaltenen Hydrogele unterschiedliche optische Durchlässigkeiten. So ist das auf Basis von **5** hergestellte Gel bei Raumtemperatur völlig transparent, wogegen die auf **6** und **7** basierenden Gele erst unterhalb ihrer Trübungspunkte von 14.0 bzw. 15.7°C durchsichtig werden.

Durch Bildung von Wirt-Gast-Einschlussverbindungen zwischen adamantylhaltigen Copolymeren und CD-Dimeren wurden supramolekulare Hydrogele hergestellt. Die Wechselwirkungen zwischen den Copolymeren und dem CD-Dimer wurden unterhalb der Trübungspunkte viskosimetrisch

untersucht. Die erhaltenen Komplexe unterscheiden sich in ihrem makroskopischen Verhalten deutlich von den entsprechenden Komplexen mit β -CD. Zudem haben die auf Basis von NIPAAM-Copolymeren und CD-Dimeren erhaltenen supramolekularen Netzwerke deutlich niedrigere LCSTs als die entsprechenden unkomplexierten NIPAAM-Copolymere. Die Transparenz der Hydrogele kann durch Variation der Temperatur innerhalb eines schmalen Bereiches geschaltet werden. Ihrer leichte Herstellung durch Mischung zweier Lösungen mit niedriger Viskosität sowie ihre hydrophile, ungeladene Struktur machen sie interessant für Anwendungen in der Biomedizin.

Experimentelles

Materialien: β -CD wurde von Tokyo Kasei Inc. und Wacker bezogen und nach Umkristallisation und Trocknung bei 80°C eingesetzt. Methyliertes β -CD (me- β -CD) (CAVASOL, W7M, technische Reinheit) wurde von Wacker erworben. Natriumhydroxid, *para*-Toluolsulfonsäurechlorid, Natriumazid, 28-proz. wässr. Ammoniumhydroxidlösung, Triphenylphosphin, DCC und HOBT wurden von Nacalai Tesque Inc. bezogen. Mono-6-*para*-toluolsulfonyl- β -CD^[17-19] und Mono-6-amino- β -CD^[20] wurden nach literaturbekannten Verfahren hergestellt.

Messungen: Die GPC-Analytik wurde mit einem GPCmax VE2001 der Firma Viscotek durchgeführt, das mit einer Vorsäule „Viscotek H_{HR}-H 6.0 mm(ID) × 4 cm(L)“ und zwei Trennsäulen „Viscotek TSK GMH_{HR}-M 7.8 mm(ID) × 30 cm(L)“ ausgestattet war. Bei den verwendeten Detektoren handelte es sich um ein Viscotek VE 3500 RI und ein Viscotek Viscometer Model 250. Zur Eluierung wurde DMF bei 60°C und einem Fluss von 1 mL min⁻¹ verwendet. Die Auswertung der Daten erfolgte mit der Software OmniSEC 4.0. Zur universellen Kalibrierung wurden Polystyrolstandards verwendet. MALDI-TOF-MS wurde mit einem Ultraflex-TOF-Massenpektrometer von Bruker durchgeführt, das mit einem 337-nm-N₂-Laser ausgestattet war. NMR-Spektren wurden mit einem Bruker AC500 bei 20°C aufgenommen. Die chemischen Verschiebungen wurden auf die Lösungsmittelsignale referenziert (δ = 2.50 ppm für [D₆]DMSO und δ = 4.70 ppm für D₂O). Die Trübungspunkte der Polymerlösungen wurden unter ständigem Röhren der Lösungen bei einer Heiz- oder Kühlgeschwindigkeit von 1 K min⁻¹ anhand der Durchlässigkeitsänderungen bei 500 nm gemessen. Alle Trübungspunkte wurden durch Ermittlung der Temperatur bestimmt, bei der die Durchlässigkeit der Lösung noch 50% ihres Ausgangswertes betrug. DSC wurde mit einem Mettler-DSC-30-Instrument in einem Temperaturbereich von -40 bis 150°C bei einer Heizgeschwindigkeit von 10 K min⁻¹ durchgeführt. Die Glastemperaturen wurden als Durchschnittswert aus drei Durchgängen unter Anwendung der Mittelpunktsmethode ermittelt. Zur Kalibrierung wurden Zinn-, Indium- und Zink-Standards verwendet. Viskositätsmessungen erfolgten bei 10°C mit einem spannungskontrollierten REOLOGICA-DynAlyser-100-Rheometer. Es wurde eine Kegel-Platte-Messanordnung verwendet, wobei der Durchmesser des Kegels 25 mm und der Winkel zwischen Kegel und Platte 4° betrug. Die Nullscherviskositäten wurden über die Abhängigkeit der Viskositäten von der Scherrate unter einer angelegten Spannung von 0.1–2 Pa bestimmt.

Synthese von Monomer 3: Eine Lösung von 7.56 g (0.050 mol) 1-Adamantylamin und 7.66 mL (0.055 mol) Triethylamin in 200 mL THF wurde bei 0°C innerhalb von 30 min tropfenweise mit 4.47 mL (0.055 mol) Acrylsäurechlorid versetzt. Im Anschluss wurde die Lösung weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde säulenchromatographisch gereinigt (Hexan/Ethylacetat 3:1). Ausb. 95%. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.22 (dd, J = 1.6 Hz, 1H), 6.02 (dd, J = 10.3 Hz, 1H), 5.56 (dd, J =

1.4 Hz, 1H), 5.24 (br. s, 1H), 2.06 (m, 9H), 1.69 ppm (m, 6H); ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 164.5, 132.2, 125.6, 52.1, 41.6, 36.4, 29.4 ppm; MS (70 eV, EI): m/z = 205 [M⁺].

Synthese von Monomer 4: 6-N-Acrylamidohexansäure wurde nach einem literaturbekannten Verfahren hergestellt^[9a,21] 1.85 g (0.01 mol) 6-N-Acrylamidohexansäure und 1.39 mL Triethylamin wurden in 50 mL THF gelöst und auf 0°C gekühlt. Danach wurden 0.96 mL (0.01 mol) Chlorameisensäureethylester zugegeben. Nach 40 min wurden 1.51 g (0.01 mol) 1-Adamantylamin hinzugegeben, und die Lösung wurde zunächst 2 h bei 0°C gerührt. Nach weiteren 16 h Röhren bei Raumtemperatur wurde die Lösung filtriert und das Filtrat mit 100 mL Diethylether versetzt. Die Lösung wurde zur Kristallisation über Nacht im Kühlschrank aufbewahrt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und säulenchromatographisch gereinigt (CH₂Cl₂/CH₃OH 19:1). Ausb. 52%. ¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 6.30 (br. s (überlappend), 1H), 6.26 (dd, 1H), 6.10 (dd, J = 9.8, 2.4 Hz, 1H), 5.56 (dd, J = 17.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 3.30 (pseudo-q, 2H), 2.06 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (m, 3H), 1.98 (m, 6H), 1.64 (m, 6H), 1.16–1.60 ppm (br. m, 2H); ¹³C-NMR (500 MHz, CDCl₃): δ = 172.2, 165.7, 131.1, 126.1, 51.9, 41.7, 36.4, 37.3, 29.4, 28.9, 26.1, 24.5 ppm; MS (70 eV, EI): m/z = 316.2 [M⁺]; C,H-Analyse [%]: ber. für C₁₉H₂₆N₂O₂; C 72.12, H 8.92; gef.: C 71.96, H 9.12.

Synthese der Copolymeren 5–7 am Beispiel der Synthese von 5: Eine Lösung von 4.16 mL (4.00 g, 40 mmol) *N,N*-Dimethylacrylamid und 410.6 mg (2 mmol) 1-Adamantylacrylamid in 16 mL DMF wurde 30 min mit Argon gespült und anschließend im Argon-Gegenstrom mit 34.5 mg (0.21 mmol) AIBN versetzt. Die Lösung wurde auf 65°C erhitzt und über Nacht gerührt. Danach wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das isolierte Polymer in Wasser gelöst, dialysiert und anschließend gefriergetrocknet. Zusammensetzungen, Glastemperaturen und GPC-Daten aller synthetisierten Copolymeren sind Tabelle 1 zu entnehmen.

Synthese des Cyclodextrin-Dimers 8: Das durch Terephthalsäure verbrückte CD-Dimer wurde nach einem literaturbekannten Verfahren hergestellt.^[16] Eine Lösung von 2.96 g (2.61 mmol) Mono-6-amino- β -CD in 50 mL DMF wurde mit 114 mg (0.686 mmol) Terephthalsäure versetzt. Nach Abkühlen der Lösung auf 0°C wurden 223 mg (1.65 mmol) 1-Hydroxybenzotriazol und 367 mg (1.78 mmol) *N,N*'-Dicyclohexylcarbodiimid zugegeben. Dann wurde die Lösung 7 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach Abfiltrieren aller unlöslichen Komponenten wurde das Filtrat in Aceton gegeben (1.5 L). Der Niederschlag wurde abgetrennt, mit Aceton gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das so erhaltene Rohprodukt (3.36 g) wurde chromatographisch über eine DIAION-HP-20-Säule gereinigt (Wasser/Methanol 100:0–50:50). Die Fraktion der Laufmittelzusammensetzung 60:40 (Wasser/Methanol) wurde konzentriert und aus Wasser/Ethanol umkristallisiert. Ausb. 65%. ¹H-NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 8.24 (br. s, 2H), 7.88 (s, 4H), 5.82–5.65 (m, 28H), 4.96–4.84 (m, 14H), 4.44–4.30 (m, 18H), 3.85–3.16 ppm (m, überlappend mit HOD); ¹³C-NMR (500 MHz, [D₆]DMSO): δ = 165.90, 136.40, 127.01, 101.87, 83.70, 81.50, 72.98, 72.37, 72.03, 59.93, 56.00 ppm; MALDI-TOF: m/z = [M⁺–Na] 2419.3; C,H,N-Analyse [%]: ber. für C₉₂H₁₄₄N₂O₇₀·9.4H₂O: C 43.04, H 6.39, N 1.09; gef.: C 43.05, H 6.43, N 1.30.

Nullscherviskositäten wurden für wässrige Lösungen der Polymere bei 10°C bestimmt. Dabei wurden folgende Konzentrationen an Polymeren und Cyclodextrinen verwendet: C_P = 50 g L⁻¹, C_{CD} = 25 g L⁻¹, C_{CD-Dimer} = 25 g L⁻¹.

Trübungsmessungen wurden in wässrigen Lösungen unter Verwendung folgender Polymerkonzentrationen durchgeführt: C_P = 10 g L⁻¹, C_{me- β -CD} = 10 g L⁻¹, C_{CD-Dimer} = 5 g L⁻¹.

Eingegangen am 21. Dezember 2005,
veränderte Fassung am 9. März 2006
Online veröffentlicht am 31. Mai 2006

Stichwörter: Cyclodextrine · Hydrogele · LCST · Supramolekulare Chemie · Wirt-Gast-Systeme

- [1] a) M. Annaka, T. Tanaka, *Nature* **1992**, *355*, 430–432; b) Y. Osada, J. P. Gong, *Adv. Mater.* **1998**, *10*, 827–837; c) C. Alvarez-Lorenzo, O. Guney, T. Oya, Y. Sakai, M. Kobayashi, T. Enoki, Y. Takeoka, T. Ishibashi, K. Kuroda, K. Tanaka, G. Q. Wang, A. Y. Grossberg, S. Masamune, T. Tanaka, *Macromolecules* **2000**, *33*, 8693–8697; d) S. Varghese, A. K. Lele, D. Srinivas, M. Sastry, R. A. Mashelkar, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 1544–1548; e) A. P. Nowak, V. Breedveld, L. Pakstis, B. Ozbas, D. J. Pine, D. Pochan, T. J. Deming, *Nature* **2002**, *417*, 424–428; f) N. M. Sangeetha, U. Maitra, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 821–836; g) R. Yoshida, *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 1617–1641.
- [2] A. Harada, *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *148*, 115–133.
- [3] M. Ceccato, P. L. Nostro, P. Baglioni, *Langmuir* **1997**, *13*, 2436–2439.
- [4] W. Herrmann, B. Keller, G. Wenz, *Macromolecules* **1997**, *30*, 4966–4972.
- [5] G. Wenz, *Angew. Chem.* **1994**, *33*, 851–870; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 803–822.
- [6] J. Szejtli, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1743–1754.
- [7] a) A. Harada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1990**, *23*, 2821–2823; b) A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Nature* **1992**, *356*, 325–327; c) G. Wenz, B. Keller, *Angew. Chem.* **1992**, *104*, 201–204; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 197–199; d) A. Harada, M. Okada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8406–8411; e) A. Harada, Y. Kawaguchi, T. Nishiyama, M. Kamachi, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 535–539.
- [8] a) L. Huang, E. Allen, A. E. Tonelli, *Polymer* **1999**, *40*, 3211–3221; b) C. Rusa, A. E. Tonelli, *Macromolecules* **2000**, *33*, 1813–1818; c) C. C. Rusa, C. Luca, A. E. Tonelli, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1318–1322; d) J. Lu, P. A. Mirau, A. E. Tonelli, *Macromolecules* **2001**, *34*, 3276–3284.
- [9] a) H. Ritter, O. Sadowski, E. Tepper, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3279–3281; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3171–3173; Berichtigung: H. Ritter, O. Sadowski, E. Tepper, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 6253; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6099; b) S. W. Choi, H. Ritter, *J. Macromol. Sci. Part A* **2004**, *42*, 321–325.
- [10] a) A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Macromolecules* **1993**, *26*, 5698–5703; b) A. Harada, M. Okada, M.; Kamachi, *Macromolecules* **1995**, *28*, 8406–8409; c) A. Harada, J. Li, M. Kamachi, *Chem. Lett.* **1993**, 237–240; d) J. Li, A. Harada, M. Kamachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1994**, *67*, 2808–2818; e) A. Harada, S. Suzuki, M. Okada, M. Kamachi, *Macromolecules* **1996**, *29*, 5611–5614; f) S. Schmitz, H. Ritter, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 5803–5806; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5658–5661.
- [11] K. M. Huh, T. Ooya, W. K. Lee, S. Sasaki, I. C. Kwon, S. Y. Jeong, N. Yui, *Macromolecules* **2001**, *34*, 8657–8662.
- [12] a) J. Li, X. Li, Z. Zhou, Z. Ni, K. W. Leong, *Macromolecules* **2001**, *34*, 7236–7237; b) J. Li, A. Harada, M. Kamachi, *Polym. J.* **1994**, *26*, 1019–1026.
- [13] a) M. Weickenmeier, G. Wenz, J. Huff, *Macromol. Rapid Commun.* **1996**, *17*, 731–736; b) M. Weickenmeier, G. Wenz, J. Huff, *Macromol. Rapid Commun.* **1997**, *18*, 1117–1123; c) G. Wenz, M. Weickenmeier, J. Huff, in *Associative Polymers in Aqueous Solutions*, ACS Symposium Series Vol. 765 (Hrsg.: E. Glass), Oxford University Press, Oxford, **2000**, S. 271–283.
- [14] Y. Takashima, T. Nakayama, M. Miyachi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *Chem. Lett.* **2004**, *33*, 890–891.
- [15] I. Tomatsu, A. Hashidzume, A. Harada, *Macromol. Rapid Commun.* **2005**, *26*, 825–829.
- [16] K. Ohga, Y. Takashima, H. Takahashi, Y. Kawaguchi, H. Yamaguchi, A. Harada, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5897–5904.
- [17] K. Takahashi, K. Hattori, F. Toda, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3331–3334.
- [18] R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F.-T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3860–3868.
- [19] N. Zhong, H.-S. Byun, R. Bittman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2919–2920.
- [20] L. D. Melton, K. N. Slessor, *Carbohydr. Res.* **1971**, *18*, 29–37.
- [21] H. Yamada, E. Fujita, S.-I. Nishimura, *Carbohydr. Res.* **1998**, *305*, 443–461.