

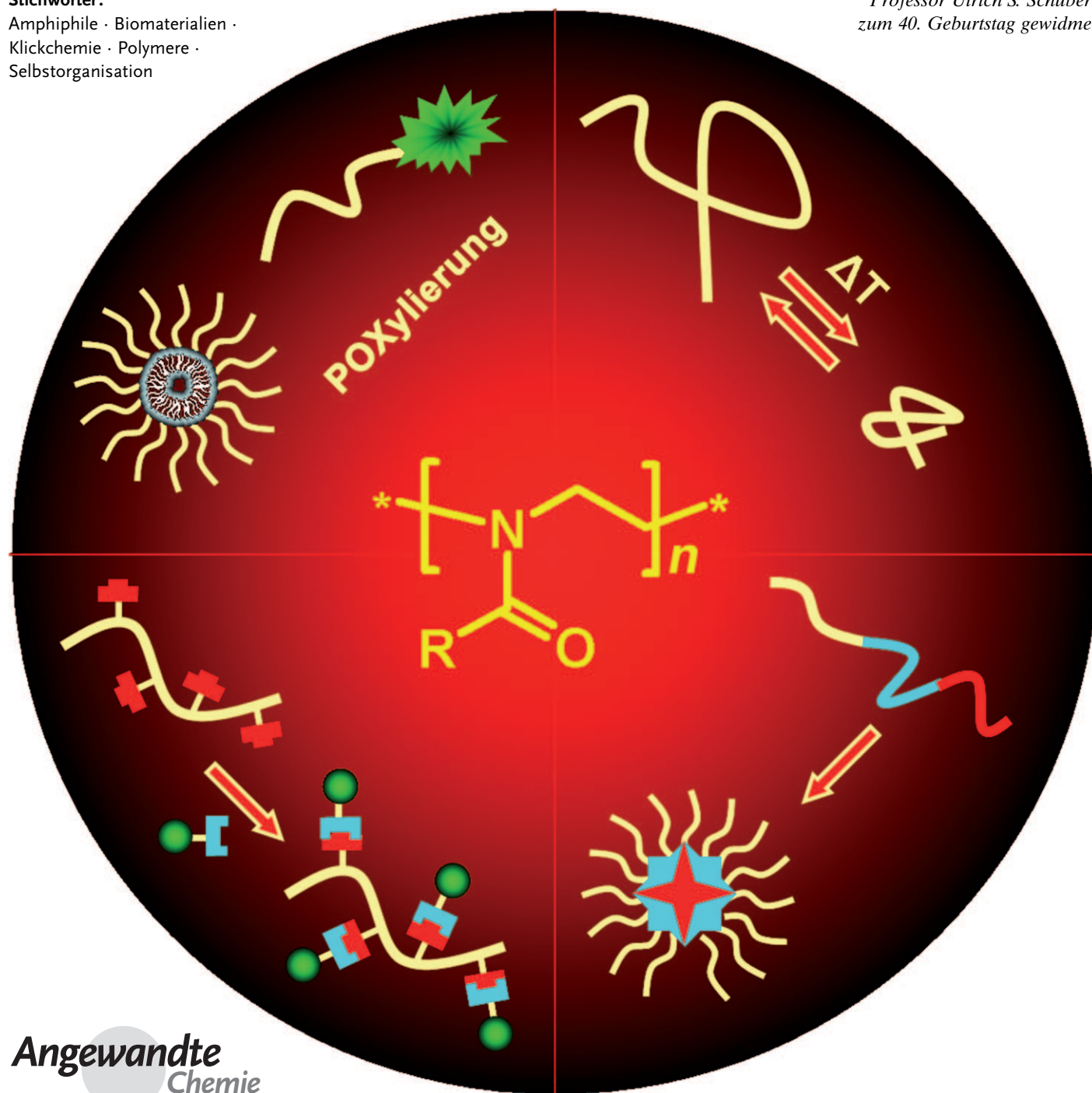
Poly(2-oxazoline): eine Polymerklasse mit vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten

Richard Hoogenboom*

Stichwörter:

Amphiphile · Biomaterialien ·
Klickchemie · Polymere ·
Selbstorganisation

Professor Ulrich S. Schubert
zum 40. Geburtstag gewidmet



Die lebende kationische Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolinen ist seit ihrer Entdeckung 1966 eingehend untersucht worden. Die Vielseitigkeit der lebenden Polymerisation ermöglicht die Copolymerisation verschiedener 2-Oxazolin-Monomere zu Polymeren mit einstellbaren Eigenschaften; so lassen sich z. B. hydrophile, hydrophobe, fluorophile sowie harte und weiche Materialien erhalten. Allerdings geriet diese Polymerklasse wegen der langen Reaktionszeiten und ihrer beschränkten Anwendungsmöglichkeiten in den 1980er und 1990er Jahren fast in Vergessenheit. Im neuen Jahrtausend erlebten die Poly(2-oxazoline) jedoch einen neuen Aufschwung wegen ihrer möglichen Verwendung als Biomaterialien oder thermoresponsive Stoffe sowie dank der Tatsache, dass sie einen leichten Zugang zu definierten amphiphilen Strukturen für die (hierarchische) Selbstorganisation eröffnen. In diesem Aufsatz werden neue Entwicklungen beschrieben, die das Potenzial der Poly(2-oxazoline) demonstrieren. Außerdem wird die vielversprechende Kombination von Poly(2-oxazolinen) mit der Klickchemie diskutiert.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	8123
2. Anwendungen in der Biomedizin	8124
3. Thermoresponsive Poly(2-oxazoline)	8126
4. Selbstorganisation von Poly(2-oxazolinen)	8128
5. Klickchemie und Poly(2-oxazoline)	8134
6. Schlussbemerkungen	8135

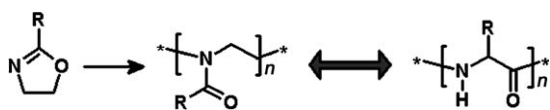
1. Einleitung

Die Synthese genau definierter Polymerstrukturen ist entscheidend für das Studium der Wechselwirkung von Makromolekülen mit biologischen Systemen, schaltbarer stimuliabler Stoffe sowie hierarchischer Selbstorganisationsvorgänge. Im Idealfall ermöglicht ein Eintopfverfahren die genaue Kontrolle über vielfältige Polymerarchitekturen, über die Monomerzusammensetzung und -verteilung sowie über Polymereigenschaften wie das Verhältnis zwischen hydrophilen und hydrophoben Anteilen. Am weitesten verbreitet sind kontrollierte radikalische Polymerisationen, die den Anforderungen des Idealfalls jedoch nicht genügen, da für die Herstellung wohldefinierter Blockcopolymere eine Reinigung der Zwischenprodukte erforderlich ist. Dagegen laufen lebende ionische Polymerisationen bis zu einem nahezu quantitativen Umsatz weiter, da sich geladene lebende Kettenenden gegenseitig abstoßen, was die schrittweise Zugabe unterschiedlicher Monomere für die Synthese von Blockcopolymeren ermöglicht.

Die kationische Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolinen wurde Mitte der 1960er unabhängig von vier Forschungsgruppen^[1–4] entdeckt. Die resultierenden Polyamide können als Analoga von Poly(aminosäuren) betrachtet werden, also als Pseudopeptide, wie in Schema 1 gezeigt ist. Die lebende kationische Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolinen eröffnet einen leichten und direkten Zugang zu zahlreichen wohldefinierten Polymeren, wobei sich die End-

gruppenfunktionalität während des Kettenstarts und -abbruchs kontrollieren lässt. Außerdem können die Eigenschaften der Poly(2-oxazoline) durch Variation der Seitenkette des 2-Oxazolin-Monomers einfach eingestellt werden. Die Synthese- und Polymerisationsmechanismen zahlreicher 2-Oxazolin-Monomere wurden in hervorragenden Übersichtsartikeln von Kobayashi,^[5] Aoi und Okada^[6] sowie Kobayashi und Uyama^[7] diskutiert. Zudem beschrieben Kobayashi und Uyama frühe Anwendungsmöglichkeiten von Poly(2-oxazolinen), hauptsächlich als Stabilisatoren/Tenside, Kompatibilisatoren und Duroplaste.^[8] Weiterhin sei der Leser auf neuere Übersichten verwiesen, in denen die Funktionalisierung der Seitenketten und Endgruppen^[9] sowie die Synthese und die Eigenschaften von Block-, Gradienten- und statistischen Copolymeren im Mittelpunkt stehen.^[10]

In den letzten Jahren fanden Poly(2-oxazoline) wegen ihrer Bioverträglichkeit und ihren Stealth-Eigenschaften (siehe Abschnitt 2.1), ähnlich denen von Poly(ethylenoxid) (PEO), zunehmend Anwendung in der Biomedizin.^[11] Darüber hinaus ebnete die Beobachtung, dass Poly(2-ethyl-2-oxazolin) (PEtOx) eine untere kritische Entmischungstemperatur in Wasser aufweist,^[12] den Weg zum völlig neuen Forschungsgebiet der thermoresponsiven Materialien. Außerdem lieferte der leichte Zugang zu hydrophilen, hydrophoben und fluorophilen Polymeren durch einfache Veränderung der Seitenkette des Monomers eine Motivation für die



Schema 1. Polymerisation von 2-Oxazolinen und Struktur analogie zu Poly(aminosäuren).

[*] Dr. R. Hoogenboom
DWI an der RWTH Aachen
Pauwelsstraße 8, 52056 Aachen
und
Institute for Molecules and Materials, Radboud University Nijmegen
Heyendaalseweg 135, 6525 AJ Nijmegen (Niederlande)
Fax: (+49) 241-80-23301
E-Mail: r.hoogenboom@tue.nl

Untersuchung der Synthese und Selbstorganisation verschiedener amphiphiler Copolymerstrukturen.

Außer diesen neuen Anwendungen von Poly(2-oxazolin)en werden im vorliegenden Aufsatz auch neuere Arbeiten über die Anwendung der Klickchemie zur Synthese funktionseller Poly(2-oxazolin) und über die Kombination von Poly(2-oxazolin)en mit anderen Polymerstrukturen vorgestellt.

2. Anwendungen in der Biomedizin

2.1. Blut-Clearance, Bioverteilung und Proteinadsorption

Die Bioverträglichkeit von Poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMeOx) wurde bereits 1989 von Goddard et al. durch intravenöse Verabreichung an Mäuse nachgewiesen.^[13] ¹²⁵I-markierte Polymere wurden von den Mäusen ohne eine wesentliche Anreicherung in Organen ausgeschieden, wenngleich eine kleine Menge vermutlich hochmolekulares Polymer in Haut- und Muskelgewebe gefunden wurde. Neuere Untersuchungen von Jordan et al. zur Bioverteilung und Ausscheidung von definiertem, radioaktiv markiertem PMeOx und PEtOx in Mäusen ergaben keine Anreicherung in Geweben und eine schnelle Entfernung aus dem Blutkreislauf.^[14]

Dejardin et al. berichteten 1989, dass die Adsorption des Triblockcopolymer Poly(2-methyl-2-oxazolin)-*block*-poly(ethylenoxid)-*block*-poly(2-methyl-2-oxazolin) (PMeOx-*b*-PEO-*b*-PMeOx) an Siliciumoxidpartikel die Adhäsion von Blutplättchen und die Adsorption von Fibrinogen unterdrückt.^[15] Damals konnte nicht unterschieden werden, ob die proteinabweisende Wirkung durch PEO, PMeOx oder eine Kombination von beidem verursacht wurde, allerdings war dies ein erstes Anzeichen für ein mögliches Stealth-Verhalten von PMeOx, d. h. für eine Unterdrückung aller Wechselwirkungen mit dem Körper, beispielsweise den Proteinen und dem Immunsystem. Der eindeutige Nachweis der Bioverträglichkeit und des Stealth-Verhaltens von PMeOx- und PEtOx-bedeckten Liposomen wurde von Zalipsky et al. erbracht.^[16,17] In-vivo-Studien dieser Liposomen in Ratten und Mäusen zeigten erhöhte Zirkulationszeiten, wobei die Geschwindigkeiten der Entfernung von PMeOx und PEO aus dem Blutkreislauf ähnlich waren, während PEtOx etwas schneller eliminiert wurde (Abbildung 1). Die Liposomen

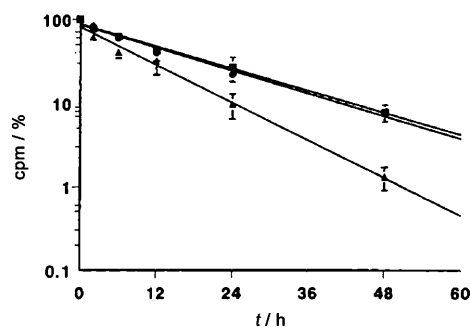


Abbildung 1. In-vivo-Eliminierung von Polymer-bedeckten Liposomen aus dem Blut von Mäusen. Die pharmakokinetischen Kurven ähneln einander und zeigen erhöhte Zirkulationszeiten für PMeOx (●) und PEO (■) sowie eine etwas schnellere PEtOx-Clearance (▲). Wiedergabe aus Lit. [17].

werden hauptsächlich in der Leber, Niere und Milz angereichert, ähnlich wie PEO-Liposomen.

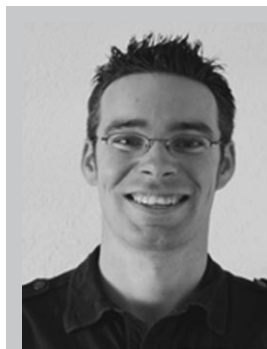
Die In-vitro-Blutverträglichkeit von PEtOx wurde von Chung et al. nachgewiesen.^[18] Eine dünne Schicht von PEtOx auf einem Polyurethanfilm unterdrückte die Blutplättchenadhäsion in gleichem Maße wie eine PEO-Schicht, was auf ein ähnliches Stealth-Verhalten von PEtOx und PEO schließen lässt. Des Weiteren beobachteten Konradi et al., dass PMeOx-beschichtete Oberflächen eine ähnliche Adsorption von Proteinen und Bakterien in vitro zeigten wie PEO-beschichtete.^[19,20]

Außerdem verbesserte PEtOx die Bioverträglichkeit von Hydrogelen, was in einer besseren In-vitro-Stabilität von Zellen resultierte.^[21] Die Bedeutung des Molekulargewichts des Polymers wird in einem Bericht von Rühe et al. deutlich, demzufolge eine auf einer Glasoberfläche angebrachte Schicht von hochmolekularem PEtOx ($M_w = 380$ kDa; alle vorherigen Studien hatten auf Polymeren mit $M_n < 20$ kDa beruht) die Bildung einer dichten Schicht gesunder Endothelzellen auf der Oberfläche begünstigt.^[22]

Die Bioverträglichkeit, das Stealth-Verhalten und die Bioverteilung von PMeOx gleichen den vorteilhaften Eigenschaften von PEO, die den Grundstein für dessen breite Anwendung in der Biomedizin legten. PMeOx ist allerdings hydrophiler als PEtOx und PEO,^[23,24] was Konjugationsreaktionen in unpolaren organischen Lösungsmitteln erschweren könnte. Dennoch hat PMeOx vielversprechende Einsatzmöglichkeiten in der Biomedizin, wenngleich für In-vivo-Anwendungen noch gründliche Untersuchungen erforderlich sind, um seinen Verbleib sowie mögliche Abbauewege zu ermitteln. Insbesondere muss die mögliche Bildung von Poly(ethylenimin)-Resten durch enzymatischen Abbau der Amidbindungen von Poly(2-oxazolin)en^[25] detailliert untersucht werden, da Copolymere von 2-Ethyl-2-oxazolin und Ethylenimin bekanntermaßen zytotoxischer als PEtOx sind.^[26]

2.2. Wirkstoff- und Protein-Konjugate von Poly(2-oxazolin)

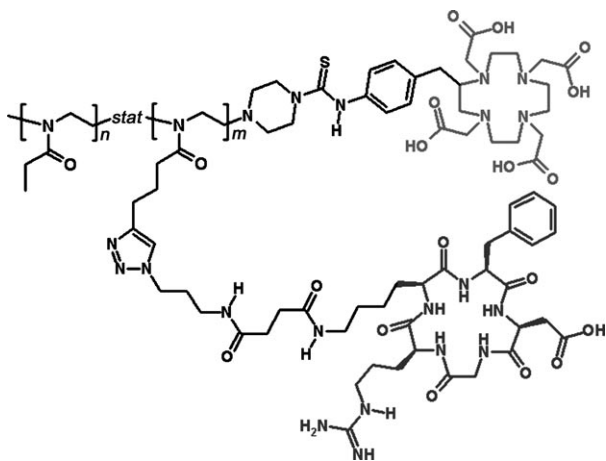
Die Konjugation von Polymeren mit Wirkstoffen ist eine bekannte Strategie für den Wirkstofftransport, um die Lös-



Richard Hoogenboom wurde 1978 in Rotterdam (Niederlande) geboren. Er studierte chemische Verfahrenstechnik an der Eindhoven University of Technology (TU/e) und promovierte dort 2005 bei Ulrich S. Schubert, wonach er seine Arbeit als Projektleiter für das Dutch Polymer Institute fortsetzte. Seit Ende 2008 ist er Humboldt-Forschungsstipendiat am DWI an der RWTH Aachen. Seine Forschungsinteressen umfassen stimuli-responsive Polymere, supramolekulare Polymere und Poly(2-oxazoline).

lichkeit des Wirkstoffs zu erhöhen, die Zirkulationszeit im Körper zu verlängern und zugleich die Immunogenität zu verringern.^[27] Außerdem können Gruppen im Polymer enthalten sein, mit deren Hilfe der Wirkstoff zu einem bestimmten Gewebe oder einer speziellen Zelle transportiert wird.

Der erste Bericht über eine PMeOx-Peptid-Konjugation wurde 1990 von Saegusa et al. veröffentlicht.^[28] PMeOx wurde an Rinderleber-Katalase gekuppelt, und es wurde gezeigt, dass die verbleibende Enzymaktivität sowohl vom Molekulargewicht des Polymers als auch vom Ausmaß der Modifizierung abhängt. Die Enzymaktivität blieb auch in organischen Lösungsmitteln wie Chloroform und Benzol (je nach Löslichkeit des Polymers) erhalten. Kurz darauf wurde über die ersten PMeOx- und PEtOx-Peptid-Konjugate berichtet; man fand, dass die Antikörperaffinität des Peptids in den Konjugaten beibehalten wurde.^[29] Wie in Abschnitt 2.1 erwähnt, untersuchten Jordan et al. die Bioverteilung und Ausscheidung von PMeOx- und PEtOx-Konjugaten durch ¹¹¹In-Markierung.^[14] Ein ähnliches PEtOx-Polymer mit einer chelatisierenden Endgruppe wurde über seine Seitenketten durch Klickreaktionen mit einem cyclischen RGD-Peptid konjugiert, was zu einem Polymerkonjugat führte, das je nach verwendetem Radionuklid ein großes Potenzial für die Tumordiagnostik und -therapie aufweist (Schema 2).^[30] Die Eignung von PEtOx als Alternative zu PEO wurde auch von Hoogenboom et al. für Konjugate mit Proteinen und niedermolekularen Wirkstoffen demonstriert; dabei wurden vergleichbare Ergebnisse für PEtOx und PEO z. B. in Bezug auf proteinabweisende Eigenschaften, Wirkstofffreisetzung und In-vitro-Zytotoxizität erhalten.^[31]



Schema 2. Konjugat aus Poly(2-ethyl-2-oxazolin) und einem cyclischen RGD-Peptid; *stat* = statistisches Polymer.^[30]

2.3. Poly(2-oxazolin)-funktionalisierte Wirkstoffträger

Heutzutage werden Wirkstoffträger häufig mit PEO funktionalisiert (PEGylierung), um sie für den menschlichen Körper durch Unterdrückung von Proteinadsorption und -erkennung durch das Immunsystem „unsichtbar“ zu machen.^[32,33] Folglich weisen solche Stealth-Partikel erhöhte Zirkulationszeiten auf, was es ermöglicht, den Wirkstoff über

einen längeren Zeitraum freizusetzen. Weiterhin werden polymerfunktionalisierte Liposomen, Polymer-Lipid-Konjugat-Micellen sowie Blockcopolymere micellen häufig zur Erhöhung der Löslichkeit hydrophober Wirkstoffe verwendet.^[34,35]

Obgleich gezeigt wurde, dass Poly(2-oxazolin)-funktionalisierte Liposomen ähnlich vorteilhafte Eigenschaften wie PEGylierte Liposomen aufweisen,^[16,17] wurde bisher überraschenderweise noch nicht über einen Wirkstofftransport unter Verwendung solcher Poly(2-oxazolin)-Liposomen berichtet. Bekannt ist hingegen die Wirkstoffbeladung und -freisetzung aus micellaren Wirkstoffträgern, die aus einem Poly(2-oxazolin)-Blockcopolymer bestehen. Jeong et al. untersuchten die Verwendbarkeit von PEtOx-*block*-poly(ϵ -caprolacton)-Micellen zur Beladung mit Paclitaxel, einem schlecht wasserlöslichen Tumorthapeutikum.^[36] Die Blockcopolymere micellen waren kaum zytotoxisch. Außerdem zeigten beladene Micellen eine vergleichbare In-vitro-Inhibierung der Proliferation menschlicher KB-Plattenepithelkarzinomzellen wie die derzeit verwendete klinische Formulierung, wobei Nebenwirkungen wie Überempfindlichkeit und Neurotoxizität vermieden werden. Hsue und Wang untersuchten die Micellbildung des Triblockcopolymers Poly(L-lactid)-*block*-PEtOx-*block*-poly(L-lactid) (PLA-*b*-PEtOx-*b*-PLA) und zeigten, dass der mittlere PEtOx-Teil temperatur- und pH-empfindlich ist.^[37] Insbesondere wurde die Protonierung von PEtOx unterhalb des pK_s -Werts von 7.1 als möglicher zielorientierter Freisetzungsmechanismus in Krebszellen ausgemacht, die eine höhere Acidität als gesunde Zellen aufweisen.^[38] Daraufhin wurden Triblockcopolymere micellen mit dem Tumorthapeutikum Doxorubicin beladen, und es wurde eine schnellere Freisetzung bei pH 5 als bei pH 7.4 (physiologischer pH-Wert) festgestellt, was auf das Quellen der Micellen zurückgeführt wurde. Zudem gelang die Abtötung von HeLa-Zellen durch Doxorubicin-beladene Micellen, wobei das Doxorubicin im sauren Bereich der Zelle lokalisiert wurde, was auf eine säureinduzierte In-vitro-Wirkstofffreisetzung schließen lässt. Eine ähnliche säurevermittelte Freisetzung von Doxorubicin mit geringer Zytotoxizität wurde bei PEtOx-*b*-PLA-Micellen beobachtet.^[39] Diese hatten allerdings besser definierte und kleinere Strukturen und zeigten eine schnellere säureinduzierte Freisetzung von Doxorubicin.

Hsue et al. synthetisierten auch PEtOx-*b*-PEI-Blockcopolymere (PEI = Poly(ethylenimin)) zur Verwendung als nichtvirale Genträger.^[40] Dieses Blockcopolymer bildete Polypexe mit DNA, die bei niedrigem pH-Wert dissoziieren, was zum intrazellulären DNA-Transport genutzt werden könnte. Zudem ergaben In-vitro-Zellstudien eine niedrige Zytotoxizität sowie eine hohe Transfektionseffizienz bei der Genexpression; dieses Diblockcopolymer könnte somit ein möglicher Kandidat für die nichtvirale Genthherapie sein.

2.4. Antimikrobielle Poly(2-oxazoline)

Antimikrobielle Polymere sind zu vielversprechenden Alternativen für antimikrobielle niedermolekulare Wirkstoffe geworden.^[41–43] Die Hauptvorteile antimikrobieller

Polymere gegenüber niedermolekularen Wirkstoffen sind ihre geringere Toxizität sowie die niedrigere Tendenz zu einer Resistenzbildung der Mikroben. Darüber hinaus zeichnen sich die polymeren Analoga durch längere Lebenszeiten und sowie mitunter durch eine erhöhte Effizienz und Selektivität aus.

Aufgrund ihrer geringen Toxizität wurden Poly(2-oxazoline) als biozide endfunktionalisierte Polymere vorgesehen. Tiller und Waschinski berichteten, dass mit einem quartären Ammoniumsalz endfunktionalisiertes PEtOx eine höhere antimikrobielle Aktivität gegen *S. Aureus* zeigt als analoges endfunktionalisiertes PMeOx und PEO.^[44] Überraschenderweise beeinflusst die Polymerkettenlänge nicht die Aktivität, während die Funktionalität am anderen Kettenende (Satellitengruppe) für die antimikrobielle Wirkung entscheidend ist. Der Einfluss der Satellitengruppen wurde durch Variieren der Struktur untersucht, wobei eine bessere antimikrobielle Aktivität beobachtet wurde, wenn das quartäre Ammoniumsalz und die Satellitengruppe in einer unimolekularen Micelle aggregieren. Ein gemeinsamer Angriff beider Gruppen auf die Phospholipidmembran (Abbildung 2) führt dann zu deren Perforation.^[45,46]

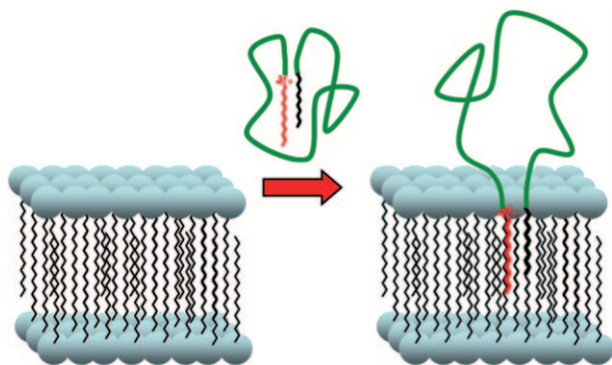


Abbildung 2. Bakterielle Wirksamkeit eines Poly(2-oxazolins) mit quartären Ammonium- und Alkylendgruppen. Modifiziert gemäß Lit. [45].

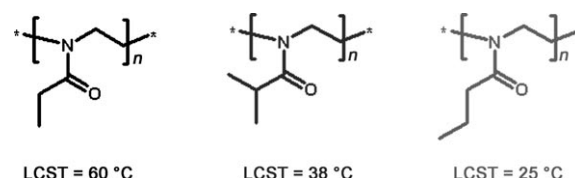
Zusätzlich zu diesen löslichen antimikrobiellen Poly(2-oxazolin) entwickelten Tiller et al. auch zwei Ansätze zur Herstellung antimikrobieller Oberflächen. Der erste Ansatz besteht in der Synthese eines amphiphilen Blockcopolymers mit Poly(2-phenyl-2-oxazolin) (PPhOx) als hydrophobem und PMeOx als hydrophilem Block, das am PMeOx-Ende eine quartäre Ammoniumgruppe trägt.^[47] Dieses Polymer wurde als Stabilisator bei der Emulsionspolymerisation von Styrol/Butylacrylat-Mischungen eingesetzt, die zu Poly(2-oxazolin)-modifizierten Latices führte. Aus diesen Latices hergestellte Polymerfilme zeigen gute antimikrobielle Eigenschaften gegen *S. Aureus*, unabhängig vom Styrol/Butylacrylat-Verhältnis. Beim zweiten Ansatz wird ein Poly(2-oxazolin), das eine polymerisierbare Endgruppe und eine antimikrobielle quartäre Ammoniumendgruppe enthält, mit Hydroxyethylmethacrylat und Glyceroldimethacrylat copolymerisiert, wodurch ein vernetztes Polymernetzwerk gebildet wird.^[48,49] Die entstehenden Polymerfilme haben antimikrobielle Eigenschaften, die eine geringere Menge an biozi-

den Gruppen erfordern als niedermolekulare copolymerisierbare Additive und dabei eine längere Aktivitätsdauer aufweisen.

3. Thermoresponsive Poly(2-oxazoline)

3.1. Thermoresponsive Polymere in Lösung

Der erste Bericht über die Thermoresponsivität wässriger Lösungen von PEtOx wurde 1988 von Kwei et al. veröffentlicht,^[12] die fanden, dass die Trübungspunkte von der Polymerkonzentration abhängen, und eine untere kritische Entmischungstemperatur (LCST) von 61–64°C erhielten, entsprechend dem Molekulargewicht des Polymers von 500–20 kDa. Später beobachteten Du Prez et al., dass PEtOx mit einem Molekulargewicht von <10 kDa keinen Trübungspunkt bei 0.5 Gew.-% zeigt.^[50] Außerdem berichteten Kwei et al. über das Aussalzen (Absenkung der LCST) durch Zugabe von Natriumchlorid und das Einsalzen (Erhöhung der LCST) durch Zugabe von Tetrabutylammoniumbromid zu einer wässrigen Lösung von PEtOx.^[12] Laut Kobayashi und Uyama hat Poly(2-*iso*-propyl-2-oxazolin) (PiPrOx) einen Trübungspunkt bei 36–39°C und ist daher ein vielversprechender Kandidat für biomedizinische Anwendungen.^[51] 2007 fanden Katoaka und Park, dass Poly(2-*n*-propyl-2-oxazolin) (PnPrOx) mit einem Trübungspunkt von 24°C in einer wässrigen Lösung mit 1 Gew.-% PnPrOx ebenfalls thermoresponsiv ist.^[52] PiPrOx und PnPrOx sind Strukturisomere des meistuntersuchten LCST-Polymers, Poly(*N*-isopropylacrylamid) (PNIPAM; LCST = 32°C),^[53–55] wobei PiPrOx sogar eine ähnliche LCST aufweist. Schema 3 veranschaulicht die Strukturen und LCSTs für PEtOx, PiPrOx und PnPrOx.



Schema 3. PEtOx (links), PiPrOx (Mitte) und PnPrOx (rechts) mit den zugehörigen LCST-Werten.

Was biomedizinische Anwendungen von thermoresponsiven Polymeren betrifft,^[56–58] scheint PiPrOx wegen seines Temperaturübergangs nahe der Körpertemperatur ideal zu sein.^[51] Winnik et al. berichteten über eine Untersuchung des wässrigen Phasenübergangs von PiPrOx mithilfe der dynamischen Differenzkalorimetrie.^[59] Die Abhängigkeit des PiPrOx-Phasenübergangs vom Molekulargewicht war ausgeprägter als bei PNIPAM, weshalb letzteres für biomedizinische Anwendungen besser geeignet ist. Außerdem wurde für PiPrOx gezeigt, dass die Zahl der für die H-Brückenbildung verfügbaren Carbonylgruppen sowie die Änderung des Solvatationsvolumens im Bereich des Phasenübergangs mit zunehmender Kettenlänge ansteigen. Katoaka et al. berichteten, dass Acetal-endfunktionalisiertes PiPrOx, das zur Herstellung von Biokonjugaten verwendet werden kann,

ähnliche Trübungspunkte wie sein nichtfunktionalisiertes Analogon aufweist.^[60] Allerdings ergibt die Einführung größerer hydrophiler oder hydrophober Endgruppen in oligomeren PiPrOx höhere bzw. niedrigere Trübungspunkte.^[23]

Obgleich berichtet worden war, dass der Phasenübergang von PiPrOx vollständig reversibel ist, beobachteten Schlaad et al. die irreversible Bildung von koagulierten Partikeln bei mehrstündiger Erwärmung einer PiPrOx-Lösung auf 60 °C, was die Trübungstemperatur weit übersteigt.^[61] Diese Koagulation verläuft über einen hierarchischen Selbstorganisationsprozess, der auf einer gerichteten Kristallisation von PiPrOx zu Nanobändern beruht, die sich weiter zu Nanofasern anordnen (Abbildung 3).^[62] Dieser isotherme Kristallisationsprozess wurde kürzlich von Winnik et al. untersucht, um Nanokomposite durch Erhitzen einer Lösung von PiPrOx-gepfropftem Pullulan (einem natürlichen, wasserlöslichen Polysaccharid) über den Trübungspunkt herzustellen.^[63]

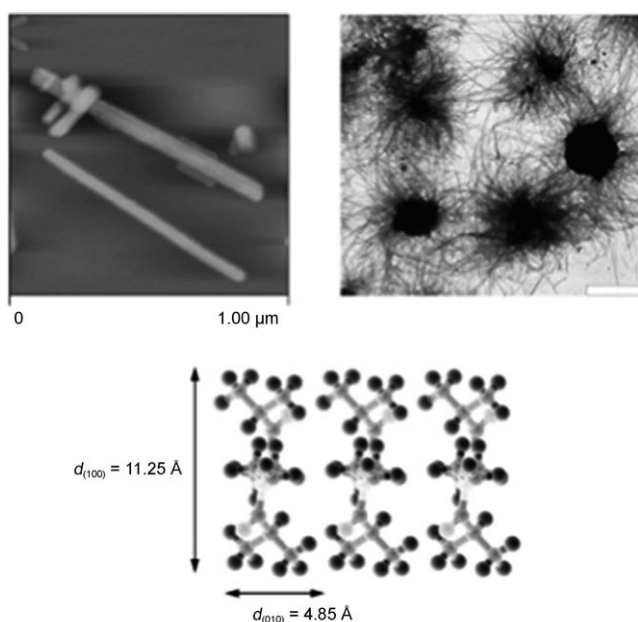


Abbildung 3. Oben links: Nanobänder, die durch gerichtete Kristallisation von PiPrOx nach Erwärmung über den Trübungspunkt erhalten wurden; oben rechts: koagulierte Partikel durch hierarchische Selbstorganisation von PiPrOx-Nanobändern (Maßstabsbalken: 2 µm); unten: Kristallstruktur von PiPrOx. Wiedergabe aus Lit. [62].

Außer an PiPrOx-Homopolymeren besteht auch großes Interesse an der Copolymerisation von verschiedenen 2-Oxazolin-Monomeren, die eine genaue Kontrolle über die Trübungspunkte ermöglicht. Katoaka und Park berichteten über die Copolymerisation von *i*PrOx mit dem hydrophileren EtOx, die zu einem linearen Anstieg des Trübungspunktes in Abhängigkeit vom EtOx-Gehalt auf bis zu 67 °C mit 75 Mol-% EtOx führte.^[64] Dieser lineare Anstieg und das Ausbleiben einer temperaturinduzierten Micellbildung waren etwas überraschend, bedenkt man den Gradienten der Monomer-Verteilung innerhalb der Polymerketten, der dadurch zustande kommt, dass *i*PrOx unreaktiver als EtOx ist. Die Co-

polymerisation von *i*PrOx mit dem hydrophoberen *n*PrOx führte zu einer linearen Abhängigkeit der Trübungspunkte entsprechend der Zusammensetzung.^[52] Jordan und Huber verringerten den Trübungspunkt von PiPrOx durch Gradienten-Copolymerisation von *i*PrOx mit dem hydrophoben 2-*n*-Butyl-2-oxazolin und 2-*n*-Nonyl-2-oxazolin (NonOx) auf 9 °C.^[65] Schlaad und Diehl berichteten über einen vielseitigen Ansatz zur Einstellung des Trübungspunktes von PiPrOx durch die Synthese statistischer Copolymere aus *i*PrOx und 2-(3-Butenyl)-2-oxazolin.^[66] So konnte der Trübungspunkt durch Einbau hydrophober oder hydrophiler Seitengruppen mithilfe einer Thiol-En-Klickmodifizierung (siehe Abschnitt 5) zwischen 0 und 100 °C eingestellt werden.

Um Probleme zu umgehen, die allgemein durch den *i*PrOx-Verteilungsgradienten verursacht werden, untersuchten Kataoka und Park die Steuerbarkeit der Trübungspunkte des Produktes der Copolymerisation von EtOx und *n*PrOx, die eine ähnliche Reaktivität aufweisen. Die Trübungspunkte konnten dabei auf 24–75 °C abgestimmt werden, wobei eine nichtlineare Beziehung zwischen den Trübungspunkten und der Zusammensetzung des Copolymers besteht.^[52] Hoogenboom et al. zeigten darüber hinaus, dass die Trübungspunkte von EtOx-*n*PrOx-Copolymeren nicht nur durch die Zusammensetzung, sondern auch durch den Polymerisationsgrad bestimmt werden (Abbildung 4).^[67] Somit könnte der Trübungspunkt konstant gehalten werden, während andere Polymereigenschaften, wie das hydrodynamische Volumen und die Glasübergangstemperatur, verändert werden.

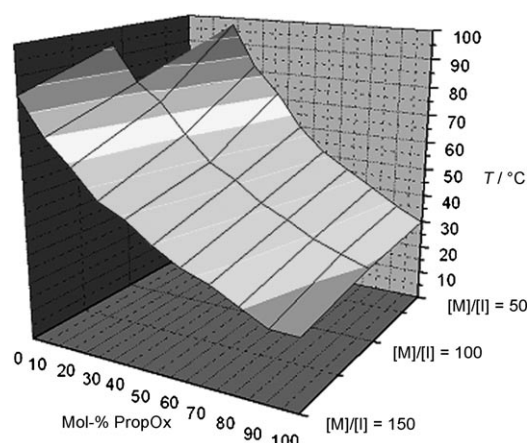


Abbildung 4. Trübungspunkt von EtOx-*n*PrOx-Copolymeren in Abhängigkeit von der Zusammensetzung und dem Polymerisationsgrad (wird durch das Verhältnis von Monomer zu Initiator $[M]/[I]$ dargestellt). Wiedergabe aus Lit. [67].

Kürzlich erschienen zwei Berichte über die Synthese und das LCST-Verhalten von Poly(2-oxazolin)-Kammpolymeren.^[68,69] Jordan et al. beschrieben die freie radikalische Polymerisation und die lebende anionische Polymerisation von 2-Isopropenyl-2-oxazolin.^[68] Das entstandene Polymer wurde mit einem Überschuss (in Bezug auf die Oxazolineinheiten) an Methyltriflat zur Reaktion gebracht und das erhaltene Oxazoliniumsalz des Polymers als Makroinitiator für die kationische Ringöffnungspolymerisation von MeOx, EtOx

und *i*PrOx verwendet. Die letzten beiden Kammcopolymere zeigten LCST-Verhalten, wobei ihr Trübungspunkt wesentlich niedriger lag als bei linearen Analoga. Die umgekehrte Syntheseroute wurde von Hoogenboom et al. vorgestellt.^[69] Zunächst wurde durch Umsetzen der lebenden PEtOx-Ketten mit dem Ammoniumsalz der Methacrylsäure ein Methacrylat-endfunktionalisiertes PEtOx-Makromonomer synthetisiert.^[70] Im nächsten Schritt wurde dieses Makromonomer durch RAFT-Polymerisation (RAFT=reversible addition fragmentation chain-transfer) polymerisiert und bildete dabei definierte, thermoresponsive Kamm-Copoly(2-oxazoline).

Es gibt zahlreiche Studien über LCST-Verhalten von Poly(2-oxazolin) in Lösung, es gibt aber nur wenige neuere Berichte über eine obere kritische Entmischungstemperatur (UCST). Laut Schubert et al. zeigt PPhOx in Ethanol eine UCST.^[71] Interessanterweise erhöht sich die Löslichkeit von PPhOx bei Zugabe von Wasser zur Ethanol-Lösung, und man findet ein Maximum der Löslichkeit bei 6–25 Gew.-% Wasser in Ethanol. Dieses Löslichkeitsmaximum wurde der Gegenwart von monomeren Wassermolekülen in diesen Lösungsmittelgemischen zugeschrieben.^[72] Diese Wassermoleküle bilden Wasserstoffbrücken zu den Amidgruppen des Polymers und erzeugen dadurch eine „kompatibilisierende“ Hydrathülle um das Polymer. Außerdem wurde berichtet, dass PEtOx₈₀-stat-PPhOx₂₀ sowohl einen LCST- als auch einen UCST-Übergang aufweist, wenn das Copolymer in einer Wasser/Ethanol-Mischung mit 40 Gew.-% Ethanol erhitzt wird. Weiterhin wurde von Hoogenboom et al. gezeigt, dass auch Copolymere von EtOx und NonOx UCST-Verhalten in Wasser/Ethanol-Mischungen zeigen.^[73]

3.2. Thermoresponsive Hydrogele

Anwendungen von thermoresponsiven Polymeren beruhen häufig auf Hydrogelen.^[74,75] Thermoresponsive Hydrogele können in zwei Gruppen eingeteilt werden: Polymere, die einen thermischen Sol-Gel-Übergang durchlaufen und zur thermisch induzierten Gelierung verwendet werden können,^[74] und stabile (vernetzte) Hydrogele, die bei Temperaturveränderung quellen oder schrumpfen, was beispielsweise für die gepulste Wirkstofffreisetzung genutzt werden kann.^[75]

Kim et al. berichteten 2000, dass thermoresponsive PEtOx-*block*-poly(ϵ -caprolacton)(PCL)-Diblockcopolymere und PCL-*b*-PEtOx-*b*-PCL-Triblockcopolymere bei niedriger Temperatur und hoher Konzentration micellare Gele bilden.^[76] Temperaturerhöhung bewirkte einen Gel-Sol-Übergang und anschließend eine Ausfällung wegen des Zerfalls von PEtOx. Dagegen bilden PLA-*b*-PEtOx-*b*-PLA-Triblockcopolymere beim Passieren der Phasenübergangstemperatur schwache Gele, d.h., es wird thermisch eine Gelierung induziert, wie von Hsiue und Wang gezeigt wurde.^[37] Interessanterweise ermöglichte die Kontrolle der Triblockcopolymer-Zusammensetzung die Absenkung des Trübungspunkts von PEtOx auf 33 und 38 °C für Polymere mit einem mittleren PEtOx-Block von 50–100 Wiederholungseinheiten und äußeren PLA-Blöcken mit DP \approx 5, was für In-vivo-Anwendungen ideal ist. Du Prez et al. berichteten über

vernetzte Hydrogele aus PEtOx-Makromonomeren und Hydroxyethylmethacrylat (HEMA) oder Hydroxypropylacrylat.^[50] Diese Hydrogele zeigen ein reversibles Quellungs-/Entquellungsverhalten bei schrittweiser Temperaturänderung von 20 auf 70 °C. Ähnlich berichteten Kim et al. über reversible temperaturinduzierte Quellungs-/Entquellungszyklen von sich gegenseitig durchdringenden Netzwerken aus vernetztem PEtOx-Makromonomer und Poly(vinylalkohol)^[77] oder Chitosan.^[78] In einer neueren Untersuchung berichteten David et al. über die Synthese und das Quellungsverhalten ternärer Mikrogelpartikel, die aus NIPAM, HEMA und PMeOx- oder PEtOx-Makromonomeren bestehen.^[79] Beim Trocknen ordnen sich die Mikrogelpartikel in Form eines kollektiven Kristalls an und bilden poröse Hydrogele mit langen, gleichmäßigen Kanälen (Abbildung 5), vermutlich über Wasserstoffbrücken zwischen den tertiären Poly(2-oxazolin)amiden und den sekundären PNIPAM-Amiden. Wegen der kanalähnlichen Mikrostruktur trat eine schnellere Entquellung der Hydrogele als bei den PNIPAM-Hydrogelen auf.

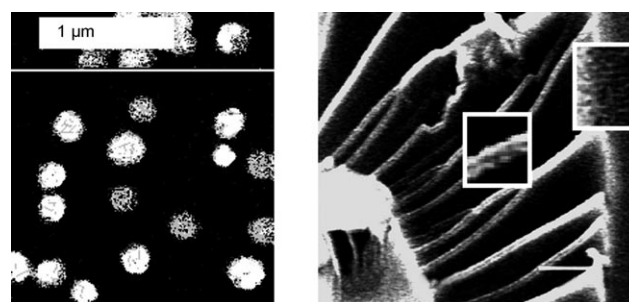


Abbildung 5. Links: Transmissionselektronenmikroskopie (TEM)-Bild von ternären Mikrogelpartikeln; rechts: Rasterelektronenmikroskopie (SEM)-Bild eines gerissenen ternären Hydrogels (Maßstabsbalken: 5 µm); die Einschübe zeigen vergrößerte Details, die deutlich machen, dass das Hydrogel aus aggregierten Mikropartikeln besteht. Wiedergabe aus Lit. [79].

4. Selbstorganisation von Poly(2-oxazolin)

Die kontrollierte, gerichtete Selbstorganisation bildet die Grundlage der lebenden Materie.^[80] Bekannte Beispiele sind die Selbstorganisation von Phospholipiden zu Zellmembranen sowie die Faltung von Proteinen. In biologischen Systemen führen diese Selbstorganisationsprozesse zu funktionellen Stoffen mit spezifischen Eigenschaften, von mechanischer Festigkeit und Flexibilität bis zur Informationsspeicherung in Genen und dem Gehirn.^[81] Die natürliche Selbstorganisation regte Chemiker zur Erforschung der Selbstorganisation synthetischer Moleküle an.^[82,83] Derzeit ist die Selbstorganisation definierter synthetischer Polymere ein bedeutendes Forschungsgebiet,^[84] in dessen Mittelpunkt die Strukturbildung durch Phasentrennung in Substanz^[85] sowie die Strukturbildung in Lösung durch selektive Löslichkeit^[86] stehen. Besonders die Strukturbildung in Lösung ist ein wichtiges Forschungsgebiet für Poly(2-oxazoline), das in diesem Abschnitt diskutiert wird.

4.1. Selbstorganisation von Homopoly(2-oxazolinen)

Die Selbstorganisation von Homopolymeren in Lösung kann durch Kristallisation induziert werden, wie bereits im Abschnitt 3.1 für die Bildung von Nanobändern und -fasern von PiPrOx erläutert wurde (Abbildung 3).^[62] Eine ähnliche, durch Kristallisation ausgelöste, hierarchische Selbstorganisation wurde von Jin für sechsamiges PMeOx mit Benzolzentrum beschrieben.^[87] Während der durch Hexakis(brommethyl)benzol ausgelösten Polymerisation von MeOx wurde die Bildung einer trüben Suspension beobachtet, die nicht bei linearem PMeOx auftritt. Die Analyse mithilfe der Lichtmikroskopie, Röntgenweitwinkelstreuung und dynamischen Differenzkalorimetrie ergab, dass sich mikrometergroße Kugeln mit einer kristallinen PMeOx-Wand bilden. Es wurde angenommen, dass das kugelförmige Polymer aus einem starren, kristallinen Kern besteht, der von flexiblen Teilen umgeben ist, die zu großen Kugeln aggregieren. Des Weiteren berichteten Schlaad et al. über die Selbstorganisation in Lösung eines Poly(2-oxazolins) mit Glucoseeinheiten in der Seitenkette zu Nanofasern.^[88] In diesem Fall war die Triebkraft der Selbstorganisation die Wasserstoffbrücke zwischen der Zuckereinheit und den Amidgruppen der Polymerhauptkette, die vermutlich zu Faltblattstrukturen führt, die die Wand der Nanofasern bilden.

Alternativ kann eine Selbstorganisation von Homopoly(2-oxazolinen) durch die Einführung voluminöser dendritischer Seitenketten induziert werden: Lattermann und Stebani berichteten, dass Poly[2-{3,4-bis(*n*-decyloxy)phenyl}-2-oxazolin], das durch lebende kationische Ringöffnungspolymerisation des entsprechenden Monomers synthetisiert wurde, flüssigkristallines Verhalten in der Schmelze zeigt.^[89] Zur selben Zeit beschrieben Ringsdorf et al. die Synthese des gleichen Polymers durch Funktionalisierung von linearem Poly(ethylenimin) und die Bildung einer hexagonalen kolumnaren Mesophase.^[90] Wegen der Ähnlichkeit der hexagonalen Phasen des Polymers und der cyclischen sowie linearen oligomeren Analoga wurde angenommen, dass sich das Polymer helical anordnet; allerdings ergaben weitere Untersuchungen zu Polymeren mit chiralen Zentren in der dendritischen Seitenkette oder der Polymerhauptkette eine Destabilisierung der hexagonalen kolumnaren Mesophasen, was gegen die vorgeschlagene helicale Anordnung der Polymerhauptkette spricht.^[91] Parallel berichteten Percec et al., dass [2-{3,4,5-tris(*n*-alkoxy)phenyl}-2-oxazoline], die durch lebende kationische Polymerisation synthetisiert werden, hexagonale kolumnare Phasen bilden.^[92] Bei Verringerung des Polymerisationsgrads auf 20 für Polymere mit Dodecyloxy- oder Undecyloxyketten an den dendritischen Gruppen wurde die Bildung der seltenen lyotropen invers-micellaren Phase beobachtet.^[93,94] Außerdem berichteten Percec et al. über systematische Veränderungen der Molekülstruktur von Poly[2-{3,4-bis(*n*-alkoxy)phenyl}-2-oxazolin] in Bezug auf den Polymerisationsgrad sowie die Länge der Alkoxyketten.^[95,96] Die Polymere mit einer Alkoxykettenlänge von Octan bis Tridecan bildeten kolumnare hexagonale Gitter, deren Abmessungen von der Alkoxykettenlänge wie auch vom Polymerisationsgrad abhängen.^[95] Im Unterschied dazu zeigten die Polymere mit Tetradecan- und Pentadecan-Alk-

oxyketten einen Übergang von einer dreidimensionalen kubischen Phase bei einem niedrigen Polymerisationsgrad zu einer zweidimensionalen hexagonalen kolumnaren Phase bei einem höheren Polymerisationsgrad (Abbildung 6).^[96] Interessanterweise wurde für Polymere mit mittleren Kettenlängen ein thermischer Übergang zwischen den beiden Phasen beobachtet.

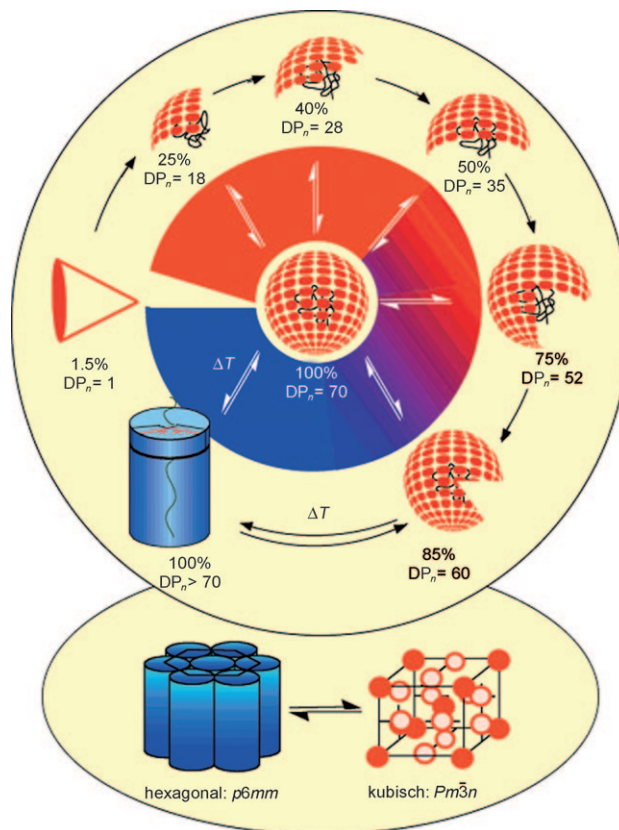


Abbildung 6. Auswirkung des Polymerisationsgrads von Poly[2-{3,4-bis-(*n*-alkoxy)phenyl}-2-oxazolin] (Alkoxy = Tetradecyloxy, Pentadecyloxy) auf die Selbstorganisation in verschiedene lyotrope Phasen; DP_n = zahlengemittelter Polymerisationsgrad. Wiedergabe aus Lit. [96].

4.2. Selbstorganisation von endfunktionalisierten Poly(2-oxazolin), einschließlich Lipopoly(2-oxazolin)

Die Selbstorganisation von Monoalkyl-endfunktionalisiertem PMeOx, dessen Polymerisation mit Alkyljodiden ausgelöst wird, wurde von Volet et al. untersucht.^[97] Die hydrophobe Alkylendgruppe induziert die Micellbildung. Die entstehenden Micellen können durch Zugabe von β-Cyclodextrin, das die Alkylkette einkapselt und diese hydrophil werden lässt, dissoziiert werden. In einer neueren Studie berichteten Winnik et al. über den Einfluss der Temperatur auf die Selbstorganisation von telechelem und semitelechelem Octadecyl-funktionalisiertem PEtOx und PiPrOx.^[98] Unterhalb der Trübungspunkte ordnen sich die Polymere zu micellaren Aggregaten an. Erhitzen bis zum Trübungspunkt führt zur Aggregation der Micellen, wobei die Flexibilität der Poly(2-oxazolin)-Ketten erhalten bleibt. Bei nur 2°C über

dem Trübungspunkt bilden sich starre Objekte, die ihre Form bei weiterem Erhitzen beibehalten. Diese Poly(2-oxazoline) verhalten sich wegen der Amidstickstoffatome der Hauptkette ganz anders als analoge Poly(*N*-isopropylacrylamide).

Außer diesen Monoalkyl-endfunktionalisierten Polymeren wurde auch eine Reihe von Dialkyl-funktionalisierten Poly(2-oxazolin), d.h. Lipopolymeren, untersucht. Die Bildung von Liposomen aus solchen Lipopolymeren wurde bereits in Abschnitt 2.1 diskutiert.^[16,17] Zudem wurden Monoschichten von Lipopolymeren an der Luft-Wasser-Grenzfläche als Modellsystem zum Studium der Wechselwirkungen in biologischen Membranen verwendet.^[99] In ersten Arbeiten über Monoschichten von Lipopoly(2-oxazolin) beschrieben Bækmark et al. ein Plateau in der Langmuir-Blodgett-Monoschicht-Isotherme.^[100,101] Infrarot-Reflexions-Absorptions-Spektroskopie als Funktion der Molekülfläche belegte eine starke lokale Ordnung des Lipopolymers im beobachteten Plateau aufgrund von Van-der-Waals-Wechselwirkungen zwischen den Alkylketten, d.h. eine Kristallisation. Helm et al. bewiesen durch Röntgenbeugung unter streifendem Einfall eindeutig, dass Lipopoly(2-methyl-2-oxazolin) (LipoPMeOx) streifenförmige Nanostrukturen bildet, die Domänen schwach geordneter Alkylketten enthalten, die in die Polymermatrix eingebettet sind, wenn das Polymer an der Luft-Wasser-Grenzfläche schwimmt.^[102] Lösche et al. berichteten über weitere Untersuchungen der Konformation von LipoPMeOx-Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche durch Neutronen- und Röntgenreflexion unter Verwendung eines teilweise deuterierten Polymers,^[103–105] die eine erhöhte Dichte des Polymers nahe der Grenzfläche ergaben. Außerdem zeigte das Polymer bei Erhöhung des Lateraldrucks der Monoschicht keine wesentlichen Veränderungen, obwohl die Ordnung der Alkylketten zunahm und die Lipideinheiten teilweise in die wässrige Phase eintauchten (Abbildung 7).

Zudem zeigten grenzflächenrheologische Untersuchungen von Naumann et al., dass physikalische Netzwerke von Dioctadecylglycerol/Poly(2-methyl-2-oxazolin) gebildet werden, was auf eine Mikrocondensation der Alkylketten und auf Wechselwirkungen zwischen den benachbarten Polymerketten durch Wasserstoffbrücken zurückgeführt werden könnte.^[106] Die Bedeutung der Alkylkettencondensation wurde durch die ausbleibende physikalische Gelbildung bei Ersatz der Alkylkette gegen ein kurzes hydrophobes Polymer erkannt.^[107] Die ausbleibende physikalische Gelbildung für andere hydrophile Lipopoly(2-oxazoline) mit voluminöseren Seitenketten zeigte, dass Wasserstoffbrücken zwischen den Polymerketten keine bedeutende Rolle spielen.^[108] Kürzlich wurde die zweidimensionale Diffusion des Massenschwerpunkts eines einzelnen LipoPMeOx-Moleküls in Monoschichten an der Luft-Wasser-Grenzfläche durch Einzelmolekül-Fluoreszenzmikroskopie untersucht, wobei festgestellt wurde, dass unterschiedliche Oberflächenkonzentrationen des Polymers auch zu unterschiedlichen Diffusionsmechanismen führen.^[109]

Außer über die Selbstorganisation reiner Lipopoly(2-oxazoline) wurde von Jordan et al. auch über die gemeinsame Aggregation von Phospholipiden und Silan-funktionalisierten Lipopoly(2-oxazolin) an der Luft-Wasser-Grenzfläche sowie die anschließende Übertragung der (kondensierten)

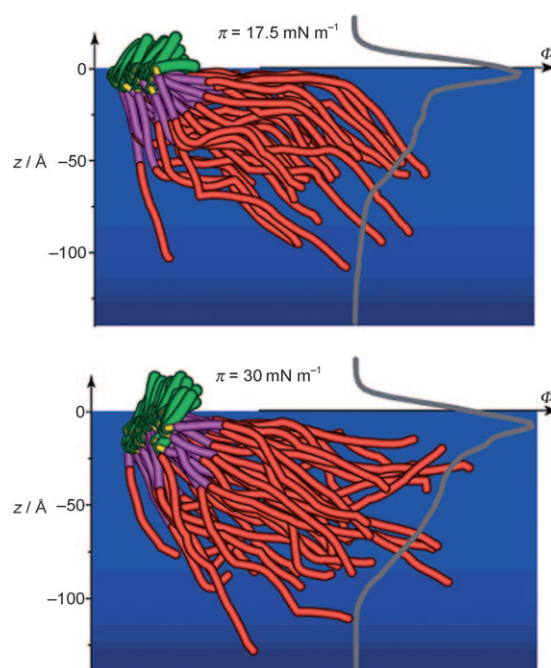


Abbildung 7. Anordnung einer Lipopoly(2- $\{D_3\}$ methyl]-2-oxazolin)-block-poly(2-methyl-2-oxazolin)-Monoschicht bei unterschiedlichen Lateraldrücken π . Grün: Alkylketten, violett: deuteriertes Polymer, rot: hydriertes Polymer. Die Hüllkurve der Volumendichte Φ' ist rechts in Grau dargestellt. Wiedergabe aus Lit. [105].

Monoschicht auf einen Glasobjektträger berichtet.^[110] Die nachfolgende Kupplung der Silanendgruppe des Lipopolymers an den Objektträger und eine Vesikelfusion ermöglichen die Herstellung von Membranen, die an einem trägerfixierten Polymer angebracht sind (Abbildung 8). Während der Übertragung der gemischten Phospholipid/Lipopolymer-Monoschicht wurde die spontane Bildung eines Streifenmusters parallel zur Übertragungsrichtung beobachtet.^[111] Die Verwendung fluoreszenzmarkierter Polymere offenbarte eine durch Alkylkettencondensation angetriebene Trennung

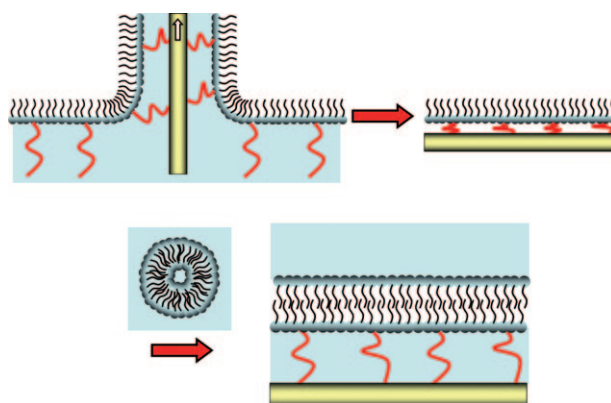


Abbildung 8. Bildung einer Lipidmembran, die mit einem trägerfixierten Polymer verknüpft ist, durch Übertragung einer gemischten Lipopolymer/Phospholipid-Monoschicht, gefolgt von Erwärmen und Vesikelfusion unter Verwendung einer Lösung von Phospholipidvesikeln.^[110]

der Phospholipide und des Lipopolymers während des Übertragungsprozesses. Nach kovalenter Anknüpfung der Polymerstreifen an den Glasträger wurde die Phospholipid-Monoschicht mit Integrin-haltigen Phospholipidvesikeln fusioniert, was zur Bildung einer proteinfunktionalisierten, polymergebundenen Membran führte, in der die Proteine bevorzugt in der Lipopolymer-reichen Phase lokalisiert waren. Die Lipopolymerverknüpfungen ergaben eine wesentlich stärkere Adhäsion RGD-funktionalisierter Vesikel an der Integrin-funktionalisierten Membran als bei festphasengebundenen Membranen, die durch direkte Aufbringung von Integrin-haltigen Vesikeln hergestellt wurden.^[112] Jordan et al. zeigten auch, dass diese polymergebundenen Membranen als Modell zum Studium der Diffusion des Transmembranproteins Integrin genutzt werden können.^[113] Außerdem berichteten Naumann et al. über den Einfluss der Polymerlinker auf die Phospholipiddiffusion in der Membran.^[114] Die Phospholipiddiffusion wurde behindert, was wahrscheinlich auf eine Lipopolymer-induzierte Protrusion der Membran und/oder Clusterbildung des Lipopolymers zurückzuführen ist, die zu einer Membrankrümmung führen.

4.3. Selbstorganisation von amphiphilen Copoly(2-oxazolinen)

Die lebende kationische Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolin eignet sich ideal für die Herstellung amphiphiler Blockcopolymere, die sich in wässriger Lösung selbstorganisieren, da hydrophile wie auch hydrophobe Poly(2-oxazoline) leicht durch Variieren des Seitenkettensubstituenten am Monomer zugänglich sind. Der Mechanismus der lebenden kationischen Polymerisation ermöglicht einen Monomerumsatz von > 99 %, da sich die kationischen reaktiven Spezies gegenseitig abstoßen und damit das zweite Monomer nach vollständigem Umsatz des ersten zugegeben werden kann, was in einer relativ einfachen Eintopfreaktion zu genau definierten Blockcopolymeren führt. Dieser Abschnitt wird die Selbstorganisation von nichtfluorierten Poly(2-oxazolin)-Blockcopolymeren behandeln, bei denen alle Blöcke aus Poly(2-oxazolin) bestehen. Neuere Befunde zur Selbstorganisation von Blockcopolymeren, die PMeOx und/oder PEtOx als hydrophilen Block zusammen mit anderen hydrophoben Polymerstrukturen enthalten, liegen nicht im Rahmen dieses Aufsatzes. Dennoch sollen hier die Arbeiten der Gruppen von Meier^[115–117] und Montemagno^[118–120] über Polymersome aus Poly(2-oxazolin)-*block*-poly(dimethylsiloxan)-*block*-poly(2-oxazolin)-Triblockcopolymeren als biomimetische Membranen erwähnt werden.

4.3.1. Selbstorganisation von linearen Blockcopolymeren in Lösung

Seit dem ersten Bericht von Kobayashi et al. aus dem Jahr 1986 sind amphiphile Poly(2-oxazolin)-Blockcopolymere als nichtionische Tenside bekannt.^[121] Die Eigenschaften dieser oberflächenaktiven Stoffe, z.B. ihre kritische Micellkonzentration (CMC) und Oberflächenspannung, sowie ihre Verwendbarkeit als Stabilisatoren für die Emulsionspolymerisation wurden in früheren Artikeln diskutiert.^[6–8] In diesem

Aufsatz werden neuere Untersuchungen über selbstorganisierte Strukturen aus Poly(2-oxazolin) besprochen.

Naka et al. berichteten über die Synthese und das Micellbildungsverhalten von Blockcopolymeren mit einem hydrophilen PMeOx-Block und 2-Butyl-, 2-Octyl- oder 2-Phenyl-2-oxazolin als hydrophobem Block.^[122] Durch eine Kombination aus dynamischer Lichtstreuung und Transmissionselektronenmikroskopie wurde gezeigt, dass das Blockcopolymer mit 2-Phenyl-2-oxazolin kugelförmige Micellen mit einem Durchmesser von 25 nm bildet, während die anderen Diblockcopolymere zu einer Mischung aus kugelförmigen und stäbchenförmigen Micellen führen. In ähnlicher Weise berichteten Binder und Gruber über die Synthese einer Reihe von Blockcopolymeren mit PMeOx als hydrophilem Block und 2-Undecyl-, 2-Phenyl-, 2-(4-Azidophenyl)-, 2-Cinnamoyl- und 2-Diis-2-oxazolin als hydrophobem Block.^[123] Die meisten der Blockcopolymere bildeten große Aggregate, was der allgemeinen Tendenz von Blockcopolymer-Micellen entspricht, d.h. der Bildung größerer Aggregate, wenn der hydrophobe Anteil und das Molekulargewicht zunehmen.

Papadakis et al. untersuchten durch Fluoreszenzkorrelations-spektroskopie (FCS) die Selbstorganisation von fluoreszenzmarkierten Blockcopolymeren aus Poly(2-methyl-2-oxazolin)-*block*-poly(2-nonyl-2-oxazolin) (PMeOx-*b*-PNonOx) und fanden dabei, dass bei geringer Konzentration ($< 2 \times 10^{-5}$) einzelne Ketten, bei mittleren Konzentrationen einzelne Ketten und Micellen und bei hohen Konzentrationen ($> 10^{-2}$ M) nur Micellen vorliegen.^[124] Selbst die Position des Fluoreszenzmarkers (am hydrophoben oder hydrophilen Block) hatte keinen Einfluss auf die Resultate, allerdings führte die Zugabe eines freien Markers zu einer ähnlichen CMC, aber einem kleineren hydrodynamischen Radius.^[125] Diese Abweichung wurde mit der Aufteilung des freien Farbstoffs zwischen der Wasserphase und den Micellen erklärt. Kleinwinkel-Neutronenstreuung zufolge bilden die PMeOx-*b*-PNonOx-Copolymere kugelförmige Kern-Schale-Micellen, in denen der PNonOx-Kernblock gestreckt und der PMeOx-Korona block spiralförmig vorliegen.^[126] Nuyken et al. verwendeten amphiphile Poly(2-oxazolin)-Blockcopolymere für die micellare Katalyse, wobei der hydrophobe Teil des Blockcopolymer mit einem Katalysator funktionalisiert ist, sodass die entstehenden Micellen als katalytische Partikel in wässriger Lösung verwendet werden können (Abbildung 9).^[127–129]

Derartige katalytisch funktionalisierte Poly(2-oxazolin)-Blockcopolymere wurden von Nuyken und später Weberskirch zur Katalyse verschiedener Reaktionen eingesetzt. Ein Bipyridin-funktionalisiertes Polymer wurde mit Kupfer(I)-bromid zur Katalyse der radikalischen Atomtransferpolymerisation von Methylmethacrylat verwendet.^[130] Ruthenium-funktionalisierte Polymere wurden zur micellaren Katalyse von Alkinpolymerisationen zu Poly(acetylen)-Latex^[131] sowie zur Ringschlussmetathese angewendet.^[132] Außerdem gelangen Hydrierungen,^[133] Hydroformylierungen^[134,135] und Hydroaminomethylierungen^[136] durch micellare Katalyse mit Rhodium-funktionalisierten Poly(2-oxazolin). Die letzten Beispiele der micellaren Katalyse mit Poly(2-oxazolin) umfassen palladiumkatalysierte Heck- und Suzuki-Miyaura-

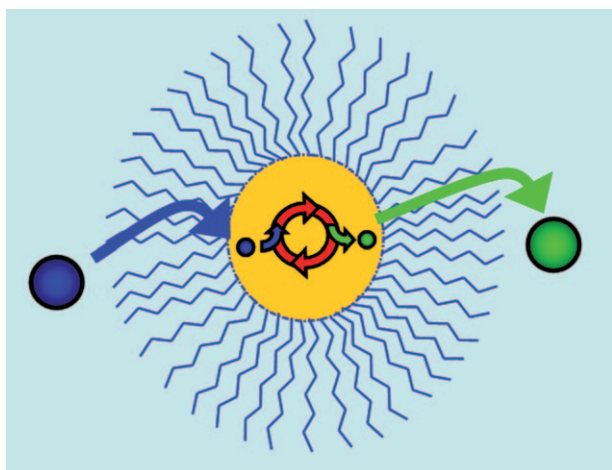


Abbildung 9. Prinzip der micellaren Katalyse: Der Katalysator ist an den hydrophoben Teil (gelber Kreis) eines amphiphilen Blockcopolymer gebunden, und die Micellen wirken als katalytische Nanopartikel; blaue Kugel: Ausgangsverbindung, grüne Kugel: Produkt.

C-C-Kupplungen, bei denen die micellaren Katalysatoren eine hohe Aktivität zeigen.^[137–139]

Bei der Selbstorganisation von PEtOx-*b*-PNonOx in Wasser/Ethanol-Mischungen fanden Hoogenboom et al.,^[73] dass die Blockcopolymer meist einzelne Micellen bilden, wenngleich auch eine kleinere Gruppe von größeren Aggregaten auftrat. Bei Zugabe von Ethanol vergrößerten sich die Micellen aufgrund der Entfaltung der PEtOx-Ketten in der Korona. Außerdem wurde die Bildung von micellaren Aggregaten in Wasser und einer hydrophoben ionischen Flüssigkeit untersucht.^[140] Die Micellen konnten dabei in einem Zweiphasensystem reversibel zwischen Wasser und der ionischen Flüssigkeit hin- und herbewegt werden (Abbildung 10). Dieser Effekt beruht auf einer besseren Löslichkeit von PEtOx in Wasser bei niedrigen Temperaturen, während das LCST-Verhalten von PEtOx bei steigenden Temperaturen seine Wasserlöslichkeit verringert, bis es sich schließlich besser in der ionischen Flüssigkeit löst, was den Transfer der micellaren Aggregate verursacht.

Schubert et al. berichteten über die Synthese und Selbstorganisation von Blockcopoly(2-oxazolin) aus einem hydrophilen EtOx-Block und einem hydrophoben 2-,Soja-Alkyl“-2-oxazolin-Block, der eine Sojafettsäure als Seitenkette enthält.^[141,142] Die ungesättigten Bindungen in der Fettsäureseitenkette ermöglichen eine oxidative UV-Vernet-



Abbildung 10. Aufnahmen des temperaturinduzierten Transfers von micellaren PEtOx-*b*-PNonOx-Aggregaten zwischen Wasser (obere Phase) und einer hydrophoben ionischen Flüssigkeit (untere Phase). Wiedergabe aus Lit.^[140].

zung,^[143] was zur Herstellung kernvernetzter Micellen genutzt wurde.^[141] Diese kernvernetzten Micellen durchlaufen einen reversiblen Übergang von kugelförmigen Micellen in Wasser zu kurzen, stäbchenförmigen Micellen im nichtselektiven Lösungsmittel Aceton aufgrund der Quellung des Kerns (Abbildung 11).

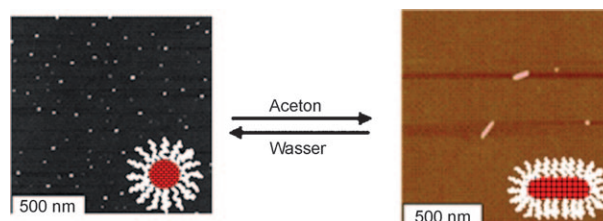


Abbildung 11. TEM-Bilder kernvernetzter Poly(2-ethyl-2-oxazolin)-block-poly(2-,Soja-Alkyl“-2-oxazolin)-Diblockcopolymer-Micellen in Wasser (links) und Aceton (rechts). Wiedergabe aus Lit.^[141].

Außer über die Selbstorganisation von linearen Diblockcopolymeren berichteten Schubert et al. auch über die Synthese und Micellbildung von Triblock- und Tetra-blockcopoly(2-oxazolin) aus 2-Methyl-, 2-Ethyl-, 2-Nonyl- und 2-Phenyl-2-oxazolin^[144,145] und demonstrierten, dass Triblockcopolymer, die aus zwei hydrophilen Blöcken und PhOx oder NonOx als äußerem Block bestehen, größere Micellen bilden als ähnliche Polymere, in denen das hydrophobe Polymer den mittleren Block bildet. Außerdem ordnen sich Polymere mit PhOx als äußerem Block zu größeren Micellen an als Polymere mit dem flexiblen NonOx als äußerem Block.

4.3.2. Selbstorganisation von Gradientencopolymeren in Lösung

Lineare Gradientencopolymer haben einen Gradienten in ihrer Monomerzusammensetzung entlang der Polymerkette, im Gegensatz zu Blockcopolymeren, die einen genau definierten Übergang aufweisen.^[146] Der Einfluss eines solchen Gradienten auf die Selbstorganisation von Copoly(2-oxazolin) wurde von Jordan et al. unter Verwendung von FCS aufgezeigt.^[147] Die Copolymerisation von NonOx mit dem reaktiveren MeOx ergibt ein Copolymer mit einem breiten, flachen Monomergradienten.^[148] FCS zeigte eine eindeutige CMC für diese Gradientencopolymer, die der CMC des entsprechenden Blockcopolymeres ähnelte. Dennoch war der hydrodynamische Radius der gebildeten Micellen kleiner als jener der Diblock- und Triblockcopolymer ähnlicher Zusammensetzung.^[147] Hoogenboom et al. untersuchten die Selbstorganisation von Block- und Gradientencopolymeren aus MeOx und PhOx in Wasser/Ethanol-Mischungen.^[149] Die statistische Copolymerisation dieser beiden Monomere führt zu einem steileren Monomergradienten als bei den statistischen Copolymeren aus MeOx und NonOx.^[150] PMeOx-*b*-PPhOx bildet in Wasser zylinderförmige Micellen, die sich bei Zugabe von Ethanol in kugelförmige Micellen umwandeln. Bei bis zu 20 Gew.-% Ethanol nimmt die Micellengröße wegen einer besseren Solvatation des PMeOx-Blocks ab; danach bleibt der Micellendurchmesser kon-

stant.^[149] Im Unterschied dazu ist das entsprechende Gradientencopolymer in Wasser unlöslich und bildet nur bei 10 Gew.-% Ethanol in Wasser stabile Micellen. Der Micellendurchmesser nimmt bei der Zugabe von bis zu 40 Gew.-% Ethanol linear ab, was auf eine teilweise Auflösung des Monomergradienten zurückgeführt wurde, die den solvophoben Anteil verkleinert.

4.3.3. Selbstorganisation sternförmiger Blockcopolymer in Lösung

Die Synthese von sternförmigen Blockcopolymeren erweitert die Reihe zugänglicher Strukturen und die Möglichkeiten der Positionierung der Blöcke. Jin entwickelte eine Strategie für die Synthese amphiphiler, sternförmiger Blockcopoly(2-oxazoline) mit Porphyrinzentrum, die von einem Tetra[*meso*-(4-chlormethylphenyl)]porphyrin ausgeht (Schema 4).^[151]

Durch Steuern der Blockreihenfolge konnte die Position des Porphyrins in den entsprechenden wässrigen Micellen entweder im Kern oder in der Korona der Micellen festgelegt werden. Die unterschiedlichen Micellstrukturen unterscheiden sich in ihrer pH-Empfindlichkeit: Es wird keine pH-Empfindlichkeit beobachtet, wenn das Porphyrin mit dem hydrophoben PPhOx verbunden ist, was zu „normalen“ Micellen führt; hingegen reagieren die blumenähnlichen Micellen, in denen das Porphyrin mit dem hydrophilen PMeOx verknüpft ist, auf pH-Veränderungen. Zusätzlich wurde die Selbstorganisation des Porphyrin-zentrierten, sternförmigen Blockcopolymer, in dem PPhOx am Porphyrin gebunden ist, in Wasser/*N,N*-Dimethylformamid (DMF)-Mischungen untersucht.^[152] Das sternförmige Blockcopolymer bildete in DMF-armen Lösungen kugelförmige Micellen, in DMF-reichen hingegen Vesikel und Röhren. HCl-Titrationen veranschaulichten die pH-Empfindlichkeit in DMF-reichen Lösungen, was darauf schließen lässt, dass PPhOx

eine mobile gequollene vesikuläre Membran bildet. Jin berichtete auch, dass sich Porphyrin-zentriertes PMeOx bevorzugt im Wasseranteil einer Wasser/Chloroform-Mischung löst, während sich PEOx bevorzugt in Chloroform löst.^[24] Dieser Unterschied in der Löslichkeit wurde für ein Porphyrin-zentriertes, sternförmiges Blockcopolymer, das aus einem inneren PEOx-Block und einem äußeren PMeOx-Block besteht, untersucht. Das Polymer verhielt sich dabei wie ein amphiphiles Tensid und konnte Wasser/Chloroform-Emulsionen mehrere Wochen stabilisieren. Zudem wurden die Emulsionsströpfchen als Templat für die Bildung kugelförmiger Sili- ciumoxid-Polymer-Hybridverbindungen verwendet.

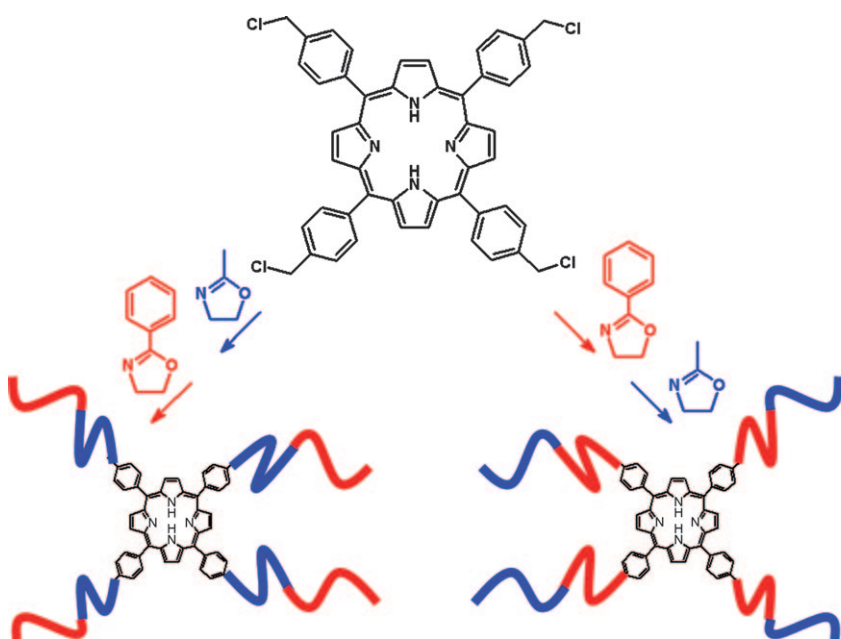
4.3.4. Fluorierte Copolymere und Multikompartiment-Micellen

In den letzten Jahren hat das Interesse an Triblockcopolymeren, die sowohl lyophile als auch fluorophile hydrophobe Blöcke enthalten, deutlich zugenommen, da angenommen wird, dass solche Stoffe Multikompartiment-Micellen bilden.^[153–155] Über die Synthese und lebende kationische Ringöffnungspolymerisation dreier verschiedener Klassen von fluorierten 2-Oxazolin-Monomeren – 2-Perfluoralkyl-2-oxazolin,^[156,157] 2-Perfluoralkylethyl-2-oxazolin^[158,159] und fluorierten 2-Phenyl-2-oxazolin^[160,161] – wurde bereits berichtet (Schema 5). Weiterhin sind einige Blockcopolymere und Poly(2-oxazoline) mit fluorierten Endgruppen bekannt, deren Selbstorganisationsverhalten nicht ausführlich untersucht wurde.^[159,162–164]

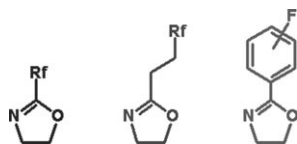
Spiess et al. berichteten über die Synthese und Selbstorganisation von PMeOx mit einer Fluorkohlenstoffkette am einen Ende und einer Kohlenwasserstoffkette am anderen.^[165] Ausführliche Untersuchungen belegten bei hoher Konzentration die Bildung einer Micelle mit reinem Kohlenwasserstoffkern mit isolierten, kollabierten Fluorkohlenstoffdomänen, d.h. die Bildung von Multikompartiment-Micellen. Thünemann et al. berichteten, dass diese Copolymere bei

niedrigerer Konzentration zylinderförmige Micellen bilden (Abbildung 12).^[166] Der Kern der Micellen besteht aus zwei Phasen – der Kohlenwasserstoff- und der Fluorkohlenstoffdomäne – und konnte mit einem Fluorkohlenstoff-Dotierungsmittel beladen werden.

Nuyken und Weberskirch berichteten über die Synthese Naphthalin-markierter Blockcopolymere aus MeOx mit 2-Pentafluorethyl-2-oxazolin und 2-Heptafluorpropyl-2-oxazolin.^[167] Durch stationäre Fluoreszenzspektroskopie der gebildeten Micellen wurde die Excimerbildung aus Naphthalin nachgewiesen, was wegen der relativ kurzen fluorierten hydrophoben Blöcke das Vorliegen eines flexiblen micellaren Kerns vermuten lässt. Die sehr geringe Reaktivität von 2-Perfluoralkyl-2-oxazolin erschwert allerdings die Herstellung



Schema 4. Synthese von Porphyrin-zentrierten, sternförmigen Blockcopolymeren.^[151]



Schema 5. Klassen von fluorierten Monomeren, die für die lebende kationische Ringöffnungspolymerisation verwendet wurden. Links: 2-Perfluoralkyl-2-oxazoline; Mitte: 2-Perfluoralkylethyl-2-oxazoline; rechts: fluorierte 2-Phenyl-2-oxazoline (Rf = perfluorierter Rest).

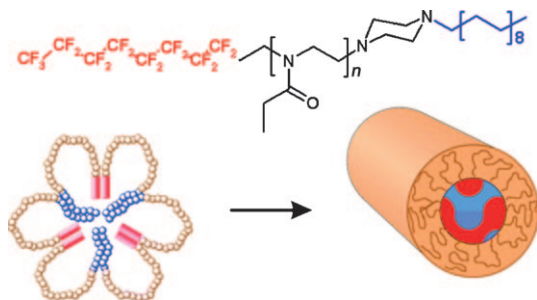


Abbildung 12. Struktur von PMeOx mit einer Fluor-Kohlenstoff-Kette am einen Ende und einer Kohlenwasserstoffkette am anderen (oben) und vorgeschlagene Selbstorganisation zu zylinderförmigen Micellen mit einem kompartimentierten Kern. Wiedergabe aus Lit. [166].

solcher Blockcopolymere. Jordan et al. synthetisierten daher fluorierte Blockcopolymere aus 2-Fluoralkylethyl-2-oxazolin, in denen die stark elektronenziehende Perfluoralkylkette vom 2-Oxazolinring getrennt ist.^[168] Es wurden Blockcopolymere dieses fluorierten Monomers mit MeOx hergestellt, und durch Kleinwinkel-Neutronenstreuung wurde gezeigt, dass wässrige Micellen dieses Blockcopolymers eine gestreckte Kern-Schale-Struktur aufweisen, was vermutlich auf die große Steifigkeit der perfluorierten Kette und die ausgeprägte Trennung von der Wasserphase zurückgeführt werden kann. Mischen des fluorierten Blockcopolymers mit einem nichtfluorierten Blockcopolymer führte zur gleichzeitigen Bildung von lyophilen und fluorophilen Micellen anstelle von gemischten Micellen.

Schubert et al. berichteten über die Synthese und Micellbildung von Gradientencopolymeren aus EtOx und 2-(3,5-Difluorphenyl)-2-oxazolin.^[169] Diese statistische Copolymerisation führte wegen der geringeren Reaktivität des fluorierten aromatischen Monomers zu einem steileren Monomergradienten als die Copolymerisation von EtOx und PhOx. Zudem wurden aus fluorierten Blockcopolymeren größere Micellen erhalten, was auf eine stärkere Entmischung der fluorierten Blöcke und der wässrigen Phase als bei analogen nichtfluorierten Blockcopolymeren zurückgeführt wurde.

4.3.5. Selbstorganisation amphiphiler Copolymere zu dünnen Filmen

Die Zahl der Untersuchungen zur Selbstorganisation von Poly(2-oxazolin) in Lösung ist groß, während nur wenige Berichte über ihre Organisation in Form dünner Filme bekannt sind. Grund dafür ist vermutlich die gleichartige

Hauptkettenstruktur aller Poly(2-oxazoline), die zu nur schwacher Abstoßung zwischen den verschiedenen Poly(2-oxazolin) führt. Dennoch berichteten Schubert et al. über einige Oberflächeneigenschaften PNonOx-haltiger Diblock- und Triblockcopoly(2-oxazoline).^[170,171] Die Hauptursache für die Bildung einer bestimmten Struktur scheint allerdings eher die Kristallisation der PNonOx-Ketten zu sein als die Phasentrennung zwischen den unterschiedlichen Blöcken.

Thomas et al. berichteten über die Phasentrennung von Eisen(II)-zentriertem metallosupramolekularem, sternförmigem Poly(2-ethyl-2-oxazolin)-*block*-poly(2-undecyl-2-oxazolin).^[172] Transmissionselektronenmikroskopie in Kombination mit Einfärbung machte die Bildung zylinderförmiger PEtOx-Domänen und einer flüssigkristallinen Anordnung von Poly(2-undecyl-2-oxazolin) sichtbar. Zudem diffundierten die Eisen(II)-Ionen bei Erwärmung aus dem Kern und bildeten eisenreiche Cluster in den PEtOx-Domänen.

Ein anderer Ansatz zu Herstellung strukturierter Poly(2-oxazolin)-Filme wurde von Gohy et al. entwickelt.^[173–175] Während der Schleuderbeschichtung einer Ethanollösung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)-Copolymeren mit molekular gelösten Polymerketten nimmt die Konzentration des Blockcopolymers zu, was zum Kollabieren des hydrophoben Blocks und damit zur verdunstungsinduzierten Aggregation der Polymerketten führt. Infolgedessen führt dieser einfache Schleuderbeschichtungsprozess zu einer Anordnung von Micellen auf der Oberfläche (Abbildung 13), wobei die Struktur vom Verhältnis von hydrophilen zu hydrophoben Bereichen in den Copolymeren bestimmt wird.

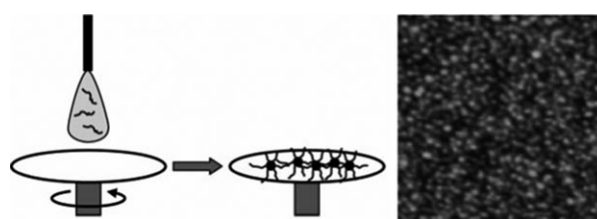


Abbildung 13. Links: verdampfungsinduzierte Micellbildung von amphiphilen Poly(2-oxazolin)-Copolymeren; rechts: repräsentatives Beispiel der entstehenden Anordnung von Micellen auf einer Oberfläche (0.5 × 0.5 μm²). Wiedergabe aus Lit. [174].

5. Klickchemie und Poly(2-oxazoline)

In den letzten Jahren hat sich die Kombination von Klickchemie und Polymeren schnell zu einer gebräuchlichen Strategie für die Synthese definierter funktioneller makromolekularer Architekturen entwickelt.^[176–178] Die Einfachheit und hohe Effizienz der Klickchemie^[179] bietet ideale Voraussetzungen für die Kupplung und anschließende Funktionalisierung von Polymeren. Daher könnte die Kombination von Poly(2-oxazolin) mit der Klickchemie ein wesentlicher Anreiz für eine breitere Anwendung von Poly(2-oxazolin) sein.

Der erste Bericht über Poly(2-oxazoline) und Klickchemie wurde von Jordan und Luxenhofer veröffentlicht.^[180] In dieser Arbeit wurde ein 2-(Pent-4-ynyl)-2-oxazolin-Monomer hergestellt, homopolymerisiert und mit MeOx und EtOx

copolymerisiert, was zu genau definierten Alkin-funktionalisierten Polymeren führte; das Alkin wird in einer kationischen Ringöffnungspolymerisation also offensichtlich nicht angegriffen. Anschließend wurden verschiedene Azide durch Kupfer(I)-katalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition quantitativ an das Polymer gekuppelt. Der gleiche Ansatz wurde für die Seitenkettenkonjugation von PEO eingesetzt, wie bereits in Abschnitt 2.2 beschrieben wurde (Schema 2).^[30] Zudem berichteten Binder und Gruber über die Synthese von Poly(2-oxazolin) mit Azidgruppen in der Seitenkette durch (Co)polymerisation von 2-(4-Azidophenyl)-2-oxazolin ohne weitere Klickreaktionen.^[123] Hoogenboom et al., Grayson und Cortez bzw. Cheradame und Guis beschrieben mit Alkin-^[181] und Azidgruppen^[182–184] endfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) und deren „Klick“-Funktionalisierung. Diese endfunktionalisierten Polymere wurden zur Bildung von sternförmigen Poly(2-oxazolin),^[181] Blockcopolymeren^[183,184] und Terpyridin-funktionalisierten, Metall koordinierenden Polymeren^[185] sowie zur PEO-Oberflächenpfropfung^[186] durch Klickreaktionen verwendet.

Eine Thio-Klickmodifizierung, d.h. eine radikalische Thiol-En-Addition, von Poly[2-(but-3-enyl)-2-oxazolin]-(Co)polymeren wurde von Schlaad et al. beschrieben.^[187] Die Alkenseitenketten-funktionalisierten Polymere wurden mit verschiedenen Thiolen (einschließlich hydroxyfunktionalisierten Verbindungen, fluorierten Ketten und Zuckern) funktionalisiert (Schema 6).^[66,88,187] Nuyken et al. berichteten über Poly(2-oxazoline) mit Thiolgruppen in der Seitenkette, zeigten aber noch keine Thiol-En-Klickreaktion mit diesen Polymeren.^[188] Chujo et al. beschrieben die Herstellung von Alken-endfunktionalisierten Polymeren unter Verwendung von Allylsilylat als Initiator, das vielversprechend als Baustein für die Thiol-En-Klickchemie sein könnte.^[189,190]

Schließlich wurden von Müllen et al. unter Verwendung von 9-Brommethylantracen als Initiator auch Anthracen-endfunktionalisierte Poly(2-oxazoline) synthetisiert.^[191] Die entstehenden Polymere könnten geeignete Kandidaten für Diels-Alder-Klickreaktionen sein.^[192,193]

6. Schlussbemerkungen

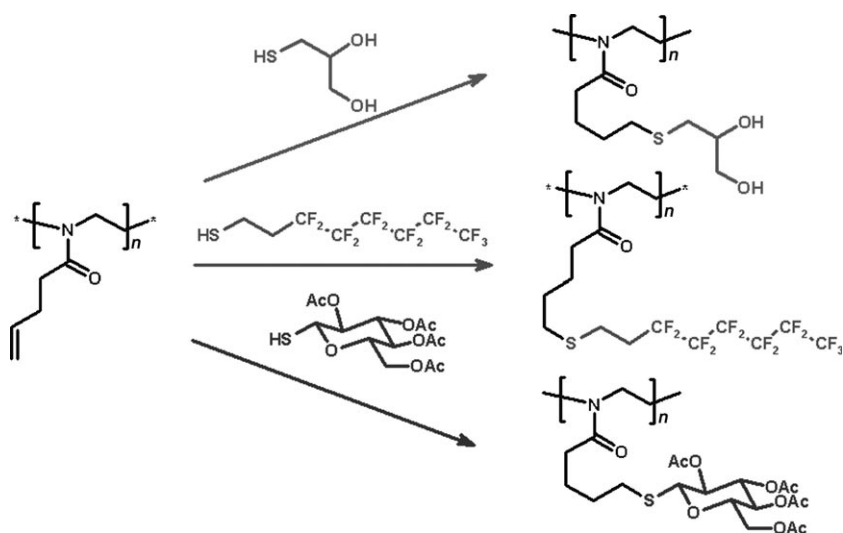
Die Synthese und die lebende kationische Ringöffnungspolymerisation von 2-Oxazolin sind bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt; diese Tatsache führte wegen der relativ hohen Kosten der Poly(2-oxazoline) jedoch zu keiner breiten Anwendung entsprechender Polymere. In den vergangenen Jahren wuchs das Interesse an Poly(2-oxazolin) dank ihrer Bioverträglichkeit, die zusammen mit ihren Stealth-Eigenschaften der Grund für die Entwicklung der POXYlierung als Alternative zur PEGylierung war, jedoch wieder. Der Hauptvorteil von Poly(2-oxazolin) gegenüber Poly(ethylenoxid) besteht in der einfachen Variierbarkeit der Monomerezusammensetzung sowie der leichten Einführung von Seitenkettenfunktionalitäten. Allerdings müssen die Stealth-Eigenschaften sowie das Verhalten und die Abbauprozesse der Poly(2-oxazoline) in vivo noch ausführlich untersucht werden, bevor diese Polymere mit Poly(ethylenoxid) konkurrieren können.

In den vergangenen Jahren wurde über eine Vielfalt an thermoresponsiven Copoly(2-oxazolin) berichtet und darauf hingewiesen, dass die einstellbare LCST und die fehlende Hysterese im Übergang diese Polymere besser erscheinen lässt als das herkömmliche Poly(*N*-isopropylacrylamid). Ein großer Vorteil von Poly(*N*-isopropylacrylamid) ist allerdings dessen leichtere Zugänglichkeit durch radikalische Polymerisation, im Unterschied zu 2-Oxazolin, die durch lebende kationische Ringöffnungspolymerisation hergestellt werden. Man kann aber davon ausgehen, dass die Entwicklung thermoresponsiver Poly(2-oxazoline) für verschiedene Anwendungen, besonders in der Biomedizin, weitergehen wird.

Dank ihrer leichten Zugänglichkeit eignen sich hydrophile, lyophile und fluorophile Poly(2-oxazoline) optimal für die Untersuchung der Selbstorganisation in wässriger Lösung. Tatsächlich wurden Poly(2-oxazoline) bereits zur Aufklärung wesentlicher Aspekte der Selbstorganisation genutzt, z. B. des Einflusses der Monomerverteilung, der Fluorierung des hydrophoben Blocks sowie der Bildung von Multikompartiment-Micellen.

Die Entwicklung von Methoden der Klickchemie für Poly(2-oxazoline) ist wichtig, um die Anwendungsbreite dieser Polymerklasse zu vergrößern und sie so für eine größere Zahl von Polymerchemikern leicht zugänglich zu machen.

Die hier vorgestellten Fortschritte demonstrieren, dass sich das Gebiet der Poly(2-oxazoline) hervorragend weiterentwickelt, was sich auch an der steigenden Zahl von Forschungsgruppen in diesem Bereich zeigt. Mit Sicherheit werden zukünftige Arbeiten die Entwicklung von Poly(2-oxazolin) für diese interessanten neuen Anwendungsgebiete weiter anspornen und so schließlich auch industrielle Anwendungen ermöglichen.



Schema 6. Thiol-En-Klickfunktionalisierung von Alken-funktionalisiertem Poly(2-oxazolin).^[187]

Der Autor dankt der Alexander von Humboldt-Stiftung und der Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek (NWO) für finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 24. März 2009

Online veröffentlicht am 18. September 2009

Übersetzt von Dr. Ines Sprung, Edinburgh

- [1] D. A. Tomalia, D. P. Sheetz, *J. Polym. Sci. Part A* **1966**, 4, 2253–2265.
- [2] W. Seeliger, E. Aufderhaar, W. Diepers, R. Feinauer, R. Nehring, W. Thier, H. Hellmann, *Angew. Chem.* **1966**, 78, 913–927; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, 5, 875–888.
- [3] T. Kagiya, S. Narisawa, T. Maeda, K. Fukui, *J. Polym. Sci. Part B* **1966**, 4, 441–445.
- [4] A. Levy, M. Litt, *J. Polym. Sci. Part B* **1967**, 5, 871–879.
- [5] S. Kobayashi, *Prog. Polym. Sci.* **1990**, 15, 751–823.
- [6] K. Aoi, M. Okada, *Prog. Polym. Sci.* **1996**, 21, 151–208.
- [7] S. Kobayashi, H. Uyama, *J. Polym. Sci. Part A* **2002**, 40, 192–209.
- [8] S. Kobayashi, H. Uyama, *Polym. News* **1991**, 16, 70–76.
- [9] R. Hoogenboom in *Handbook of Ring-Opening Polymerization* (Hrsg.: P. Dubois, P. Degée, O. Coulembier, J.-M. Raquez), Wiley-VCH, Weinheim, **2009**, Kap. 6.
- [10] R. Hoogenboom, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, 208, 18–25.
- [11] N. Adams, U. S. Schubert, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2007**, 59, 1504–1520.
- [12] P. Lin, C. Clash, E. M. Pearce, T. K. Kwei, M. A. Aponte, *J. Polym. Sci. Part B* **1988**, 26, 603–619.
- [13] P. Goddard, L. E. Hutchinson, J. Brown, L. J. Brookman, *J. Controlled Release* **1989**, 10, 5–16.
- [14] F. C. Gaertner, R. Luxenhofer, B. Blechert, R. Jordan, M. Essler, *J. Controlled Release* **2007**, 119, 291–300.
- [15] C. Maechling-Strasser, P. De Jardin, J. C. Galin, A. Schmitt, V. House-Ferrari, B. Seville, J. N. Mulvihill, J. P. Cazenave, *J. Biomed. Mater. Res.* **1989**, 23, 1395–1410.
- [16] M. C. Woodle, C. M. Engbers, S. Zalipsky, *Bioconjugate Chem.* **1994**, 5, 493–496.
- [17] S. Zalipsky, C. B. Hansen, J. M. Oaks, T. M. Allen, *J. Pharm. Sci.* **1996**, 85, 133–137.
- [18] Y. S. Park, Y. S. Kang, D. J. Chung, *e-Polym.* **2002**, Nr. 016.
- [19] R. Konradi, B. Pidhatika, A. Mühlebach, M. Textor, *Langmuir* **2008**, 24, 613–616.
- [20] B. Pidhatika, J. Möller, V. Vogel, R. Konradi, *Chimia* **2008**, 62, 264–269.
- [21] G. V. N. Rathna, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2008**, 19, 2351–2358.
- [22] B.-J. Chang, O. Prucker, E. Groh, A. Wallrath, M. Dahm, J. Rühle, *Colloids Surf. A* **2002**, 198, 519–526.
- [23] S. Huber, N. Hutter, R. Jordan, *Colloid Polym. Sci.* **2008**, 286, 1653–1661.
- [24] R.-H. Jin, *J. Mater. Chem.* **2004**, 14, 320–327.
- [25] C.-H. Wang, K.-R. Fan, G.-H. Hsiue, *Biomaterials* **2005**, 26, 2803–2811.
- [26] J. H. Jeong, S. H. Song, D. W. Lim, H. Lee, T. G. Park, *J. Controlled Release* **2001**, 73, 391–399.
- [27] G. Pasut, F. M. Veronese, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 933–961.
- [28] M. Miyamoto, K. Naka, M. Shiozaki, Y. Chujo, T. Saegusa, *Macromolecules* **1990**, 23, 3201–3205.
- [29] W. H. Velander, R. D. Maduware, A. Subramanian, G. Kumar, G. Sinai-Zingde, J. S. Riffle, C. L. Orthner, *Biotechnol. Bioeng.* **1992**, 39, 1024–1030.
- [30] R. Luxenhofer, M. Lopez-Garcia, A. Frank, H. Kessler, R. Jordan, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2006**, 95, 283–284.
- [31] A. Mero, G. Pasut, L. D. Via, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, R. Hoogenboom, F. M. Veronese, *J. Controlled Release* **2008**, 125, 87–95.
- [32] U. Wattendorf, H. P. Merkle, *J. Pharm. Sci.* **2008**, 97, 4655–4669.
- [33] M. D. Howard, M. Jay, T. D. Dziubla, X. Lu, *J. Biomed. Nanotechnol.* **2008**, 4, 133–148.
- [34] D. Lasic, D. Needham, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2601–2628.
- [35] A. N. Lukyanov, V. P. Torchilin, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2004**, 56, 1273–1289.
- [36] S. C. Lee, C. Kim, I. C. Kwon, H. Chung, S. Y. Jeong, *J. Controlled Release* **2003**, 89, 437–446.
- [37] C.-H. Wang, G.-H. Hsiue, *Biomacromolecules* **2003**, 4, 1487–1490.
- [38] C.-H. Wang, C.-H. Wang, G.-H. Hsiue, *J. Controlled Release* **2005**, 108, 140–149.
- [39] G. H. Hsiue, C.-H. Wang, C.-L. Lo, C.-H. Wang, J.-P. Li, J.-L. Yang, *J. Controlled Release* **2006**, 317, 69–75.
- [40] G. H. Hsiue, H.-Z. Chiang, C.-H. Wang, T.-M. Juang, *Bioconjugate Chem.* **2006**, 17, 781–786.
- [41] S. D. Worley, G. Sun, *Trends Polym. Sci.* **1996**, 4, 364–370.
- [42] T. Tashiro, *Macromol. Mater. Eng.* **2001**, 286, 63–87.
- [43] E.-R. Kenawy, S. D. Worley, R. Broughton, *Biomacromolecules* **2007**, 8, 1359–1384.
- [44] C. J. Waschinski, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2005**, 6, 235–243.
- [45] C. J. Waschinski, V. Herdes, F. Schueler, J. C. Tiller, *Macromol. Biosci.* **2005**, 5, 149–156.
- [46] C. J. Waschinski, S. Barnert, A. Theobald, R. Schubert, F. Kleinschmidt, A. Hoffmann, K. Saalwachter, J. C. Tiller, *Biomacromolecules* **2008**, 9, 1764–1771.
- [47] C. J. Waschinski, U. Salz, J. Zimmermann, J. C. Tiller, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2005**, 46, 1213–1214.
- [48] C. J. Waschinski, U. Salz, J. Zimmermann, J. C. Tiller, *Polym. Prepr. Am. Chem. Soc. Div. Polym. Chem.* **2006**, 47, 13–14.
- [49] C. J. Waschinski, J. Zimmermann, U. Salz, R. Hutzler, G. Sadowski, J. C. Tiller, *Adv. Mater.* **2008**, 20, 104–108.
- [50] D. Christova, R. Velichkova, W. Loos, E. J. Goethals, F. Du Prez, *Polymer* **2003**, 44, 2255–2261.
- [51] H. Uyama, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1992**, 1643–1646.
- [52] J.-S. Park, K. Kataoka, *Macromolecules* **2007**, 40, 3599–3609.
- [53] H. G. Schild, *Prog. Polym. Sci.* **1992**, 17, 163–249.
- [54] S. Aoshima, S. Kanaoka, *Adv. Polym. Sci.* **2008**, 210, 169–208.
- [55] Z. M. O. Rzaev, S. Dinçer, E. Piskin, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, 32, 534.
- [56] E. S. Gil, S. M. Hudson, *Prog. Polym. Sci.* **2004**, 29, 1173–1222.
- [57] C. De Las Heras Alarcon, S. Pennadam, C. Alexander, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, 34, 276–285.
- [58] D. Schmaljohann, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2006**, 58, 1655–1670.
- [59] C. Diab, Y. Akiyama, K. Kataoka, F. M. Winnik, *Macromolecules* **2004**, 37, 2556–2562.
- [60] J.-S. Park, Y. Akiyama, F. M. Winnik, K. Kataoka, *Macromolecules* **2004**, 37, 6786–6792.
- [61] M. Meyer, M. Antonietti, H. Schlaad, *Soft Matter* **2007**, 3, 430–431.
- [62] A. L. Demirel, M. Meyer, H. Schlaad, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 8776–8778; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 8622–8624.
- [63] N. Morimoto, R. Obeid, S. Yamane, F. M. Winnik, K. Akiyoshi, *Soft Matter* **2009**, 5, 1597–1600.
- [64] J.-S. Park, K. Kataoka, *Macromolecules* **2006**, 39, 6622–6630.
- [65] S. Huber, R. Jordan, *Colloid Polym. Sci.* **2008**, 286, 395–402.
- [66] C. Diehl, H. Schlaad, *Macromol. Biosci.* **2009**, 9, 157–161.
- [67] R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, M. J. H. C. Jochems, B. M. van Lankvelt, M. W. M. Fijten, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2008**, 5758–5760.
- [68] N. Zhang, S. Huber, A. Schulz, R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2009**, 42, 2215–2221.
- [69] C. Weber, C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2009**, 42, 2965–2971.

- [70] C. Weber, C. R. Becer, A. Baemgaertel, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Design. Monomers Polym.* **2009**, *12*, 149–165.
- [71] R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, D. Wouters, S. Hoeppener, U. S. Schubert, *Soft Matter* **2008**, *4*, 103–107.
- [72] S. Y. Noskov, G. Lamoureux, B. Roux, *J. Phys. Chem. B* **2005**, *109*, 6705–6713.
- [73] H. M. L. Lambermont-Thijs, R. Hoogenboom, C.-A. Fustin, C. Bomal-D'Haese, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci. Part A* **2009**, *47*, 515–522.
- [74] R. Yoshida, K. Sakai, T. Okano, Y. Sakurai, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1993**, *11*, 85–108.
- [75] L. Klouda, A. G. Mikos, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2008**, *68*, 34–45.
- [76] C. Kim, S. C. Lee, S. W. Kang, I. C. Kwon, S. Y. Jeong, *J. Polym. Sci. Part B* **2000**, *38*, 2400–2408.
- [77] S. J. Kim, K. J. Lee, S. I. Kim, *J. Macromol. Sci. Pure Appl. Chem.* **2004**, *41*, 267–274.
- [78] S. J. Kim, K. J. Lee, I. Y. Kim, D. I. Shin, S. I. Kim, *J. Appl. Polym. Sci.* **2006**, *99*, 1100–1103.
- [79] G. David, B. C. Simionescu, A.-C. Albertsson, *Biomacromolecules* **2008**, *9*, 1678–1683.
- [80] J. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*, 6. Aufl., W. H. Freeman and Co., New York, **2006**.
- [81] M. A. Meyers, P.-Y. Chen, A. Y.-M. Lin, Y. Seki, *Prog. Mater. Sci.* **2008**, *53*, 1–206.
- [82] J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 2661–2670.
- [83] H. M. Keizer, R. P. Sijbesma, *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 226–234.
- [84] S. Förster, T. Plantenberg, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 712–739; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 688–714.
- [85] V. Abetz, P. F. W. Simon, *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *189*, 125–212.
- [86] J.-F. Gohy, *Adv. Polym. Sci.* **2005**, *190*, 65–136.
- [87] R.-H. Jin, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 672–675.
- [88] A. Gress, B. Smarsly, H. Schlaad, *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 304–308.
- [89] U. Stebani, G. Lattermann, *Macromol. Rep.* **1995**, *32*, 385–401.
- [90] H. Fischer, S. S. Ghosh, P. A. Heiney, N. C. Maliszewskyj, T. Plesniviy, H. Ringsdorf, M. Seitz, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 879–881; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 795–798.
- [91] M. Seitz, T. Plesniviy, K. Schimossek, M. Edelmann, H. Ringsdorf, H. Fischer, H. Uyama, S. Kobayashi, *Macromolecules* **1996**, *29*, 6560–6574.
- [92] V. Percec, G. Johansson, D. Schlueter, J. C. Ronda, G. Ungar, *Macromol. Symp.* **1996**, *101*, 43–60.
- [93] D. J. P. Yearley, G. Ungar, V. Percec, M. N. Holerca, G. Johansson, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1684–1689.
- [94] H. Duan, S. D. Hudson, G. Ungar, M. N. Holerca, V. Percec, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 4134–4141.
- [95] V. Percec, M. N. Holerca, S. N. Magonov, D. J. P. Yearley, G. Ungar, H. Duan, S. D. Hudson, *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 706–728.
- [96] V. Percec, M. N. Holerca, S. Uchida, D. J. P. Yearley, G. Ungar, *Biomacromolecules* **2001**, *2*, 729–740.
- [97] G. Volet, V. Chanthavong, V. Wintgens, C. Amiel, *Macromolecules* **2005**, *38*, 5190–5197.
- [98] R. Obeid, E. Matseva, A. F. Thunemann, F. Tanaka, F. M. Winnik, *Macromolecules* **2009**, *42*, 2204–2214.
- [99] H. Möhwald, *Rep. Prog. Phys.* **1993**, *56*, 653–685.
- [100] T. R. Bækmark, T. Wiesenenthal, P. Kuhn, T. M. Bayerl, O. Nuyken, R. Merkel, *Langmuir* **1997**, *13*, 5521–5523.
- [101] T. R. Bækmark, T. Wiesenenthal, P. Kuhn, A. Albersdörfer, O. Nuyken, R. Merkel, *Langmuir* **1999**, *15*, 3616–3626.
- [102] H. Ahrens, T. R. Bækmark, R. Merkel, J. Schmitt, K. Graf, R. Raieri, C. A. Helm, *ChemPhysChem* **2000**, *1*, 101–106.
- [103] A. Wurlitzer, E. Politsch, T. Gutberlet, K. Kjaer, M. Lösche, *Physica B* **2000**, *276–278*, 343–344.
- [104] E. Politsch, G. Cevc, A. Wurlitzer, M. Lösche, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1328–1333.
- [105] A. Wurlitzer, E. Politsch, S. Huebner, P. Krüger, M. Weygand, K. Kjaer, P. Hommes, O. Nuyken, G. Cevc, M. Lösche, *Macromolecules* **2001**, *34*, 1334–1342.
- [106] C. A. Naumann, C. F. Brooks, G. G. Fuller, T. Lehmann, J. Rühe, W. Knoll, P. Kuhn, O. Nuyken, C. W. Frank, *Langmuir* **2001**, *17*, 2801–2806.
- [107] M. B. Foreman, J. P. Coffman, M. J. Murcia, S. Cesana, R. Jordan, G. S. Smith, C. A. Naumann, *Langmuir* **2003**, *19*, 326–332.
- [108] K. Lütke, R. Jordan, P. Hommes, O. Nuyken, C. A. Naumann, *Macromol. Biosci.* **2005**, *5*, 384–393.
- [109] K. Lütke, R. Jordan, N. Furr, S. Garg, K. Forsythe, C. A. Naumann, *Langmuir* **2008**, *24*, 5580–5584.
- [110] A. Förtig, R. Jordan, K. Graf, G. Schiavon, O. Purucker, M. Tanaka, *Macromol. Symp.* **2004**, *210*, 329–338.
- [111] O. Purucker, A. Förtig, K. Lütke, R. Jordan, M. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1258–1264.
- [112] O. Purucker, S. Gönnerwein, A. Förtig, R. Jordan, M. Rusp, M. Bärmann, L. Moroder, E. Sackmann, M. Tanaka, *Soft Matter* **2007**, *3*, 333–336.
- [113] O. Purucker, A. Förtig, R. Jordan, E. Sackmann, M. Tanaka, *Phys. Rev. Lett.* **2007**, *98*, 078102.
- [114] M. A. Deverall, S. Garg, K. Lütke, R. Jordan, J. Rühe, C. A. Naumann, *Soft Matter* **2008**, *4*, 1899–1908.
- [115] W. Meier, C. Nardin, M. Winterhalter, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 4747–4750; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4599–4602.
- [116] M. Sauer, T. Haefele, A. Graff, C. Nardin, W. Meier, *Chem. Commun.* **2001**, 2452–2453.
- [117] A. Graff, M. Sauer, P. van Gelder, W. Meier, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 5064–5068.
- [118] H.-J. Choi, E. Brooks, C. D. Montemagno, *Nanotechnology* **2005**, *16*, S143–S149.
- [119] H.-J. Choi, C. D. Montemagno, *Nano Lett.* **2005**, *5*, 2538–2542.
- [120] H.-J. Choi, C. D. Montemagno, *Nanotechnology* **2006**, *17*, 2198–2202.
- [121] S. Kobayashi, T. Igarashi, Y. Moriuchi, T. Saegusa, *Macromolecules* **1986**, *19*, 535–541.
- [122] K. Naka, T. Nakamura, A. Ohki, S. Maeda, *Macromol. Chem. Phys.* **1997**, *198*, 101–116.
- [123] W. H. Binder, H. Gruber, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, *201*, 949–957.
- [124] T. B. Bonn  , K. Lütke, R. Jordan, P. Stepanek, C. M. Papadakis, *Colloid Polym. Sci.* **2004**, *282*, 833–843; Erratum: T. B. Bonn  , K. L  tke, R. Jordan, P. Stepanek, C. M. Papadakis, *Colloid Polym. Sci.* **2004**, *282*, 1425.
- [125] T. B. Bonn  , C. M. Papadakis, K. L  tke, R. Jordan, *Colloid Polym. Sci.* **2007**, *285*, 491–497.
- [126] C. M. Papadakis, R. Ivanova, K. L  tke, K. Mortensen, P. K. Pranzas, R. Jordan, *J. Appl. Crystallogr.* **2007**, *40*, s361–s362.
- [127] P. Persigehl, R. Jordan, O. Nuyken, *Macromolecules* **2000**, *33*, 6977–6981.
- [128] O. Nuyken, P. Persigehl, R. Weberskirch, *Macromol. Symp.* **2002**, *177*, 163–173.
- [129] T. Kotre, M. T. Zarka, J. O. Krause, M. R. Buchmeiser, R. Weberskirch, O. Nuyken, *Macromol. Symp.* **2004**, *217*, 203–214.
- [130] T. Kotre, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Rapid Commun.* **2002**, *23*, 871–876.
- [131] J. O. Krause, M. T. Zarka, U. Anders, R. Weberskirch, O. Nuyken, M. R. Buchmeiser, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 6147–6151; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5965–5969.
- [132] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Rapid Commun.* **2004**, *25*, 858–862.
- [133] M. T. Zarka, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 3228–3234.

- [134] M. T. Zarka, M. Bortenschlager, K. Wurst, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Organometallics* **2004**, 23, 4817–4820.
- [135] M. Bortenschlager, N. Schöllhorn, A. Wittmann, R. Weberskirch, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 520–528.
- [136] B. Gall, M. Bortenschlager, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 209, 1152–1159.
- [137] D. Schönfelder, K. Fischer, M. Schmidt, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Macromolecules* **2005**, 38, 254–262.
- [138] D. Schönfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, *Designed Monomers Polym.* **2005**, 8, 117–134.
- [139] D. Schönfelder, O. Nuyken, R. Weberskirch, *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 4648–4655.
- [140] C. Guerrero-Sanchez, J.-F. Gohy, C. D'Haese, H. Thijs, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2008**, 2753–2755.
- [141] H. Huang, R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, P. Guillet, A. M. Jonas, U. S. Schubert, J.-F. Gohy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 3784–3788.
- [142] R. Hoogenboom, M. A. M. Leenen, H. Huang, C.-A. Fustin, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *Colloid Polym. Sci.* **2006**, 284, 1313–1318.
- [143] R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Green Chem.* **2006**, 8, 895–899.
- [144] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, H. Huang, M. A. M. Leenen, H. M. L. Thijs, S. F. G. M. M. van der Loop, C.-A. Fustin, A. M. Jonas, F.-F. Gohy, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2006**, 39, 4719–4725.
- [145] R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, M. A. M. Leenen, H. M. L. Thijs, H. Huang, C.-A. Fustin, P. Guillet, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2007**, 40, 2837–2843.
- [146] U. Beginn, *Colloid Polym. Sci.* **2008**, 286, 1465–1474.
- [147] T. B. Bonn , K. Lüdtke, R. Jordan, C. M. Papadakis, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 208, 1402–1408.
- [148] R. Hoogenboom, M. W. M. Fijten, S. Wijnans, A. M. J. van den Berg, H. M. L. Thijs, U. S. Schubert, *J. Comb. Chem.* **2006**, 8, 145–148.
- [149] R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, D. Wouters, S. Hoeppener, U. S. Schubert, *Macromolecules* **2008**, 41, 1581–1583.
- [150] R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, B. M. van Lankvelt, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci. Part A* **2007**, 45, 416–422.
- [151] R.-H. Jin, *Adv. Mater.* **2002**, 14, 889–892.
- [152] R.-H. Jin, *Macromol. Chem. Phys.* **2003**, 204, 403–409.
- [153] D. J. Pochan, Z. Chen, H. Cui, K. Hales, K. Qi, K. L. Wooley, *Science* **2004**, 306, 94–97.
- [154] Z. Li, E. Kesselman, Y. Talmon, M. Hillmyer, T. Lodge, *Science* **2004**, 306, 98–101.
- [155] S. Kubowicz, J.-F. Baussard, J.-F. Lutz, A. F. Th nemann, H. von Berlepsch, A. Laschewsky, *Angew. Chem.* **2005**, 117, 5397–5400; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5262–5265.
- [156] M. Miyamoto, K. Aoi, T. Saegusa, *Macromolecules* **1988**, 21, 1880–1885.
- [157] M. Miyamoto, K. Aoi, T. Saegusa, *Macromolecules* **1991**, 24, 11–16.
- [158] J. M. Rodriguez-Parada, M. Kaku, D. Y. Sogah, *Macromolecules* **1994**, 27, 1571–1577.
- [159] M. Kaku, L. C. Grimminger, D. Y. Sogah, S. L. Haynie, *J. Polym. Sci. Part A* **1994**, 32, 2187–2192.
- [160] M. Lobert, U. K hn, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Commun.* **2008**, 1458–1460.
- [161] M. Lobert, H. M. L. Thijs, T. Erdmenger, R. Eckardt, C. Ulbricht, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Eur. J.* **2008**, 14, 10396–10407.
- [162] M. Miyamoto, H. Yamanaka, K. Aoi, Y. Sano, T. Saegusa, *Polym. J.* **1995**, 27, 461–468.
- [163] M. Miyamoto, K. Aoi, T. Saegusa, *Macromolecules* **1989**, 22, 3540–3543.
- [164] K. Aoi, M. Miyamoto, Y. Chujo, T. Saegusa, *Macromol. Symp.* **2002**, 183, 53–64.
- [165] R. Weberskirch, J. Preuschen, H. W. Spiess, O. Nuyken, *Macromol. Chem. Phys.* **2000**, 201, 995–1007.
- [166] S. Kubowicz, A. F. Th nemann, R. Weberskirch, H. M hwal, *Langmuir* **2005**, 21, 7214–7219.
- [167] R. Weberskirch, O. Nuyken, *J. Macromol. Sci. Part A* **1999**, 36, 843–857.
- [168] R. Ivanova, T. Komenda, T. B. Bonn , K. L dtke, K. Mortenson, P. K. Pranzas, R. Jordan, C. M. Papadakis, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 209, 2248–2258.
- [169] M. Lobert, R. Hoogenboom, C.-A. Fustin, J.-F. Gohy, U. S. Schubert, *J. Polym. Sci. Part A* **2008**, 46, 5859–5868.
- [170] S. Hoeppener, F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, H. M. L. Thijs, U. S. Schubert, *Macromol. Rapid Commun.* **2006**, 27, 405–411.
- [171] J. M. Kranenburg, H. M. L. Thijs, C. A. Tweedie, S. Hoeppener, F. Wiesbrock, R. Hoogenboom, K. J. van Vliet, U. S. Schubert, *J. Mater. Chem.* **2009**, 19, 222–229.
- [172] C. Park, J. E. McAlvin, C. L. Fraser, E. L. Thomas, *Chem. Mater.* **2002**, 14, 1225–1230.
- [173] C.-A. Fustin, H. Huang, R. Hoogenboom, F. Wiesbrock, A. M. Jonas, U. S. Schubert, J.-F. Gohy, *Soft Matter* **2007**, 3, 79–82.
- [174] C.-A. Fustin, N. Lefevre, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, J.-F. Gohy, *Macromol. Chem. Phys.* **2007**, 208, 2026–2031.
- [175] C.-A. Fustin, N. Lefevre, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, J.-F. Gohy, *J. Colloid Interface Sci.* **2009**, 332, 91–95.
- [176] J.-F. Lutz, *Angew. Chem.* **2007**, 119, 1036–1043; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 1018–1025.
- [177] D. Fournier, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 1369–1380.
- [178] C. R. Becer, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 4998–5006; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 4900–4908.
- [179] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, 113, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004–2021.
- [180] R. Luxenhofer, R. Jordan, *Macromolecules* **2006**, 39, 3509–3516.
- [181] M. W. M. Fijten, C. Haensch, B. M. van Lankvelt, R. Hoogenboom, U. S. Schubert, *Macromol. Chem. Phys.* **2008**, 209, 1887–1895.
- [182] C. Guis, H. Cheradame, *Eur. Polym. J.* **2000**, 36, 2581–2590.
- [183] M. A. Cortez, S. M. Grayson, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2008**, 98, 436–437.
- [184] M. A. Cortez, S. M. Grayson, *Polym. Mater. Sci. Eng.* **2008**, 98, 438–439.
- [185] A. Winter, A. Wild, R. Hoogenboom, M. W. M. Fijten, M. D. Hager, R.-A. Fallahpour, U. S. Schubert, *Synthesis* **2009**, 1506–1512.
- [186] C. Haensch, T. Erdmenger, M. W. M. Fijten, S. Hoeppener, U. S. Schubert, *Langmuir* **2009**, 25, 8019–8024.
- [187] A. Gress, A. V lkel, H. Schlaad, *Macromolecules* **2007**, 40, 7928–7933.
- [188] S. Cesana, A. Kurek, M. A. Baur, J. Auernheimer, O. Nuyken, *Macromol. Rapid Commun.* **2007**, 28, 608–615.
- [189] Y. Chujo, E. Ihara, H. Ihara, T. Saegusa, *Polym. Bull.* **1988**, 19, 435–440.
- [190] Y. Chujo, E. Ihara, H. Ihara, T. Saegusa, *Macromolecules* **1989**, 22, 2040–2043.
- [191] T. Bartz, M. Klapper, K. Müllen, *Macromol. Chem. Phys.* **1994**, 195, 1097–1109.
- [192] B. Gacal, H. Durmaz, M. A. Tasdelen, G. Hizal, U. Tunca, Y. Yagci, A. L. Demirel, *Macromolecules* **2006**, 39, 5330–5336.
- [193] M. Merve Kose, G. Yesilbag, A. Sanyal, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2353–2356.