

pH-Schaltbare amphotere supramolekulare Copolymeren**

Hendrik Frisch, Jan Patrick Unsleber, David Lüdeker, Martin Peterlechner, Gunther Brunklaus, Mark Waller und Pol Besenius*

Ein vielversprechendes Merkmal der nichtkovalenten Bindung sind ihre anpassbaren und ansprechbaren Eigenschaften gegenüber externen Stimuli.^[1] So sind selbstassemblierte Systeme unter anderem in der Lage, auf optische,^[2] mechanische^[3] oder biologische^[4] Veränderungen ihrer Umgebung zu reagieren, wodurch selbstheilende Eigenschaften,^[5b,5] das kontrollierte Freisetzen von Fracht^[2b,6] oder emergente Eigenschaften wie Selbstreplikation ermöglicht werden.^[3a,7] Die Verwendung externer Stimuli zur Steuerung der Selbstassemblierung supramolekularer Polymere ist daher interessant für den Versuch, die Morphologie dieser Materialien und damit einhergehend ihre Funktion einzustellen. Eine solche Abstimmbarkeit ist wegen ihrer zahlreichen Anwendungsmöglichkeiten in der Elektronik,^[1a] Sensorik^[8] oder biomedizinischen Technologie^[9] vielversprechend. Überraschenderweise beruhen die meisten synthetischen supramolekularen Polymere (anders die biologischen) entweder auf selbstassemblierten Einkomponentensystemen oder auf Mehrkomponentensystemen, die miteinander in einer additiven, nichtkooperativen Weise wechselwirken.^[9b,10]

Wir berichten hier nun über die Entwicklung eines supramolekularen Mehrkomponenten-Copolymers, das sich in Wasser kooperativ durch eine Reihe nichtkovalenter Wechselwirkungen, die auf beide Comonomere zurückgehen, bildet. pH-Vermitteltes Schalten einer der beiden Komponenten destabilisiert dabei das amphotere Material und führt zu einer sofortigen Depolymerisation. Damit zeichnen sich die hochgeordneten Aggregate als Multi-Stimulus-ansprechbar und stabil in einem physiologisch relevanten pH-Bereich

sowie instabil gegenüber höheren und niedrigeren pH-Werten aus. Über den Ansatz des supramolekularen Engineerings lassen sich die Stabilität des nichtkovalenten Copolymers sowie der pH-Bereich, in dem die Selbstassemblierung stattfindet, über die Affinität der einzelnen Monomere für einander einstellen.

Bei der Entwicklung ansprechbarer supramolekularer Systeme in Wasser haben Peptidmaterialien wie Nanofasern,^[11] Nanostäbchen^[3a,12] und künstliche β -Fässer^[13] große Aufmerksamkeit erlangt. Inspiriert durch die Arbeiten von Stupp et al.,^[2c,9a,11b,14] Percec et al.^[15] und Matile et al.^[16] haben wir zwei Typen komplementärer supramolekularer Comonomere entwickelt, die auf kleinen β -Faltblatt-kodierten Bausteinen^[14b,17] (Pentapeptiden) basieren. Beide Comonomere weisen komplementäre Bindungsstellen (Säure-/Base- bzw. kationische/anionische Funktionen) auf, die durch eine alternierende Sequenz hydrophiler und hydrophober Aminosäuren in die Pentapeptide eingebettet wurden (Abbildung 1).^[13,18] Durch die Anknüpfung dieser Pentapeptide an ein C_3 -symmetrisches Gerüst soll die kritische Peptidlänge, die für das Eintreten der Aggregation benötigt wird, überwunden werden. C_3 -Symmetrische supramolekulare Amphiphile sind zudem dafür bekannt, eine eindimensionale (1D-)Ausrichtung der nichtkovalenten Polymerisation zu erzwingen und damit die Bildung von zweidimensionalen Blättern oder micellartigen Aggregaten zu verhindern.^[19] Unsere Strategie ist hierbei komplementär zur Selbstassemblierung von Zwitterionen, die von Schmuck et al. entwickelt wurde,^[1b,20] und zu der von Woolfson et al. berichteten Selbstassemblierung von Coiled-Coil-Peptidstrukturmotiven, die durch Coulomb-Wechselwirkungen der polaren Aminosäurereste innerhalb der hydrophoben Grenzflächen stabilisiert werden.^[21]

Wir untersuchten die Aggregation der Comonomere **1a** und **1b** in wässriger Lösung mithilfe von Circular dichroismus(CD)-Spektroskopie, einer hochwirksamen Methode zur Untersuchung der Ordnung und damit der Selbstassemblierung von peptidischen Amphiphilen und chiralen supramolekularen Polymeren.^[14a,22] Die CD-Spektren der separaten Comonomere **1a** und **1b** in einem 20 mM Phosphatpuffer (pH 6.1) weisen jeweils eine stark negative Bande nahe 198 nm und eine schwach positive Bande nahe 210 nm auf. Diese CD-Banden sind charakteristisch für die Abwesenheit einer geordneten Sekundärstruktur, einen Zustand, der als Random Coil bezeichnet wird (Abbildung 2A).^[23] Sie sind damit ein deutliches Zeichen dafür, dass weder das kationische noch das anionische Comonomer unter den Pufferbedingungen spontan mit sich selbst aggregiert (Abbildung 2B). Dabei sollte angemerkt werden, dass keine Homopolymerisation eintreten kann, da die Wasserstoffbrücken die absto-

[*] H. Frisch, J. P. Unsleber, Dr. M. Waller, Dr. P. Besenius
Organisch-Chemisches Institut
Westfälische Wilhelms-Universität Münster
Corrensstraße 40, 48149 Münster (Deutschland)
E-Mail: p.besenius@uni-muenster.de
Homepage: <http://www.besenius-group.com>

H. Frisch, Dr. P. Besenius
CeNTech, Münster (Deutschland)
D. Lüdeker, Priv.-Doz. Dr. G. Brunklaus
Institut für Physikalische Chemie
Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Deutschland)
Dr. M. Peterlechner
Institut für Materialphysik
Westfälische Wilhelms-Universität Münster (Deutschland)

[**] Wir danken Prof. Dr. Bart Jan Ravoo für die Unterstützung sowie dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI) für ein Doktoranden(H.F.) und Liebig-Stipendium (P.B.).

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Synthesever-
schriften, Charakterisierung der Materialien sowie Details zu den
Instrumenten und Rechnungen) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201303810> zu finden.

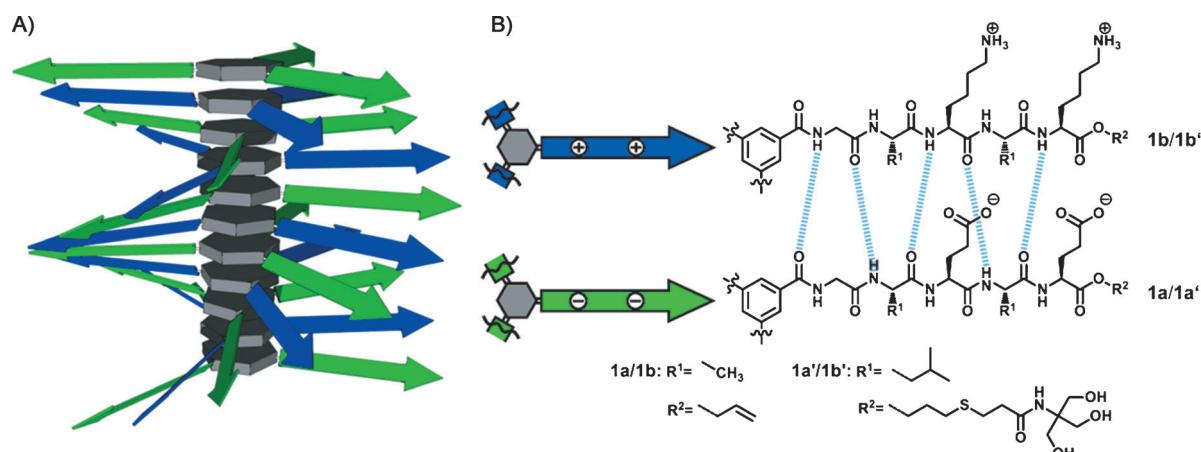


Abbildung 1. A) Schematische Darstellung des supramolekularen Copolymers und B) die anionischen/kationischen β -Faltblatt-kodierten dendritischen Comonomere **1a/1b** und **1a'/1b'**.

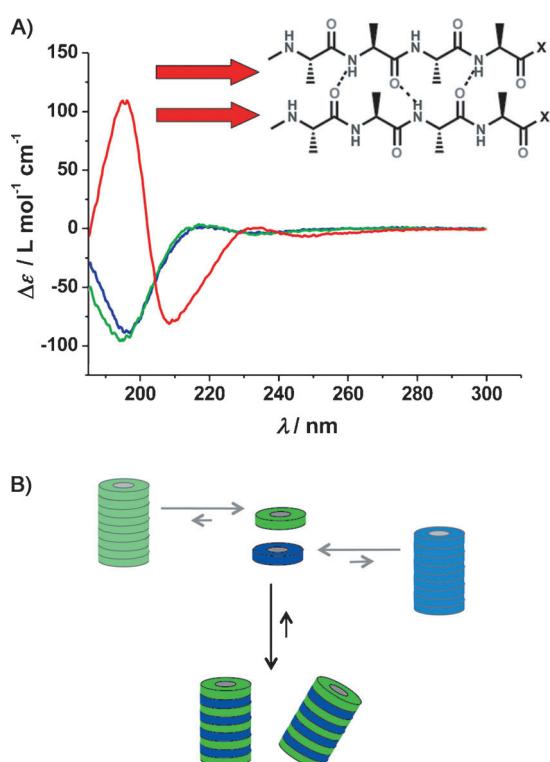


Abbildung 2. A) CD-Spektren der gelösten dendritischen Comonomere **1a** (grüne Kurve), **1b** (blaue Kurve) und einer 1:1-Mischung von **1a/1b** (rote Kurve). Alle Messungen wurden mit einer Konzentration von 0.1 M der dendritischen Peptidamphiphile in 20 mM Phosphatpuffer (pH 6.1) bei 293 K durchgeführt. B) Schematische Darstellung der nicht eintretenden Homopolymerisation der isolierten Lösungen von **1a** oder **1b** sowie der β -Faltblatt-dirigierten Homopolymerisation der 1:1-Mischung von **1a** und **1b** zu supramolekularen Copolymeren.

Benden intermolekularen elektrostatischen Wechselwirkungen der formal sechs Ladungen pro Comonomer nicht überwiegen können. Dies ist auch der Fall, wenn die Gesamtladung der Comonomere durch eine Verringerung des pH-Wertes einer Lösung von **1a** oder eine Erhöhung des pH-Wertes einer Lösung von **1b** herabgesetzt wird (Abbildung S1; S=Hintergrundinformationen). Im Unterschied

dazu führte das Mischen beider entgegengesetzt geladenen Comonomere im Verhältnis von 1:1 zu einer dramatischen Veränderung des CD-Spektrums sowie zum Auftreten einer stark positiven Bande nahe 195 nm und einer stark negativen Bande nahe 210 nm. Die Lösungen wurden eine Minute mit Ultraschall behandelt, um das Auftreten kinetischer Sackgassen bei der Aggregation zu vermeiden. Die beobachteten Banden sind charakteristisch für die Sekundärstruktur eines wasserstoffbrückengebundenen parallelen β -Faltblattes (Abbildung 2 A).^[24] Das Mischen der beiden entgegengesetzt geladenen Comonomere im 1:1-Verhältnis führt zu einer Abschirmung der kationischen und anionischen Ladungen, wodurch die supramolekulare Copolymerisation initiiert wird. Dies ist ein kooperativer Prozess, in dem anziehende Coulomb-Wechselwirkungen die β -Faltblatt-kodierten Wasserstoffbrücken verstärken und so die Architektur eines Copolymers bilden.

Um die supramolekulare Copolymerisation der Monomere **1a** und **1b** in eine 1D-Morphologie zu bestätigen, wurden hochaufgelöste (HR-)TEM-Untersuchungen durchgeführt (Abbildung 3). Nach dem Auftragen von Lösungen eines 1:1-Gemisches der Comonomere auf den Trägerfilm konnten lange anisotrope Nanostäbchen beobachtet werden. Der beobachtete Durchmesser von 4 nm stimmt hierbei mit dem erwarteten Durchmesser eines Monomers überein. Die beobachtete laterale Aggregation der Einzelstränge ist höchstwahrscheinlich auf Templat- und Trocknungseffekte auf dem Trägerfilm zurückzuführen. Bemerkenswert ist dabei, dass die Abbildung ohne Negativkontrastierung, wie es üblicherweise zur Abbildung von organischer weicher Materie notwendig ist, erfolgen konnte. Dies ist ein weiteres Indiz dafür, dass der β -Faltblatt-kodierte Kern der Nanostäbchen infolge der Bildung eben jener Sekundärstruktur sehr dicht gepackt ist.

„Cross Polarisation Magic Angle Spinning“ (CPMAS)-¹³C-NMR-Spektroskopie wurde eingesetzt, um den β -Faltblattgehalt in den supramolekularen Copolymeren zu bestimmen. Für Polypeptide ist es bekannt, dass die mithilfe von CPMAS-¹³C-NMR-Spektroskopie erhaltene chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffatoms stark von der je-

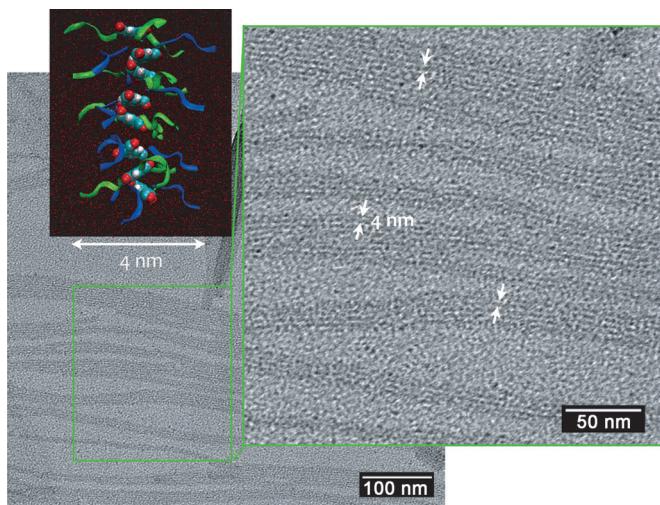


Abbildung 3. HR-TEM-Aufnahmen der dendritischen Peptidamphiphile **1a** und **1b** [die Comonomere wurden bei einer Gesamtkonzentration von 0.1 mM in 20 mM Phosphatpuffer (pH 6.1) im Verhältnis von 1:1 gemischt und auf den Trägerfilm aufgebracht].

weiligen Sekundärstruktur abhängt und daher äußerst aussagekräftig ist.^[25] Eine gefriergetrocknete Lösung einer 1:1-Mischung der Comonomere **1a** und **1b** zeigt eine chemische Verschiebung des Carbonylkohlenstoffatoms von $\delta = (172 \pm 1)$ ppm (Abbildung S3), die mit literaturbekannten Werten für β -Faltblatt-geordnete Oligoalanine, -lysine und -glutaminsäuren übereinstimmt.^[26] Im Tieffeld, in dem Random-Coil-¹³C-Carbonylverschiebungen erwartet werden würden,^[26] lassen sich hingegen (mit Ausnahme des aromatischen Amidsignals) keine weiteren Carbonylsignale beobachten. Insgesamt konnten die CD-Experimente in Lösung sowie die CPMAS-¹³C-spektroskopische Untersuchung im Festkörper bestätigen, dass die peptidischen Seitenarme des supramolekularen Copolymers vollständig in der β -Faltblattkonformation vorliegen.

Zusätzlich zu den Experimenten haben wir Rechnungen durchgeführt, um diese mit der hierarchischen Copolymerisation von **1a/1b** in Verbindung zu bringen. Dazu wurde ein gelöstes octameres Modell bestehend aus den Comonomerpaaren von **1a/1b** mithilfe von Moleküldynamik(MD)-Simulationen untersucht (Abbildung S4). Das supramolekulare Copolymer behielt während der MD-Simulation eine stabile 1D-Konformation bei, und die geometrischen Informationen über die spezifischen intermolekularen Wechselwirkungen wurden über die gesamte Trajektorie gemittelt. Der aromatische Kern bildete keinen gleichmäßigen Stapel, was sich anhand der erratischen Werte für die Stapelhöhe sowie Neigungs- und Verschiebungsparameter beobachten lässt (Abbildungen S5 und S6).

Hinsichtlich der MD-Simulationen sind π - π -Wechselwirkungen und der hydrophobe Effekt der kleinen aromatischen Kerne daher nicht die dominierenden Wechselwirkungen bei der Stabilisierung der supramolekularen Copolymerisation von **1a/1b**. Die durchschnittlichen Stapelhöhen (Kern-Kern-Abstand), die durch MD-Simulationen ermittelt wurden (ca. 4.5 Å), sind signifikant höher als die mithilfe von semiempiri-

rischen Optimierungen in der Gasphase (ca. 3.5 Å) oder Hybrid-DFT/MM-Optimierungen in der Gasphase (ca. 3.8 Å) bestimmten Stapelhöhen. Schnapschüsse der MD-Simulationen zeigen, dass sich Wassermoleküle zwischen die aromatischen Kerne einschieben, wodurch sich der Kern-Kern-Abstand vergrößert. Im Unterschied zu Wechselwirkungen der aromatischen Kerne konnten sowohl Wasserstoff- als auch Salzbrücken der peptidischen Seitenarme im Aggregat beobachtet werden (siehe Hintergrundinformationen).

Diese Ergebnisse bestätigen den zuvor postulierten Mechanismus: Die Selbstassemblierung wird kooperativ durch den gemeinsamen Beitrag von anziehenden Coulomb-Kräften und β -Faltblatt-dirigierenden Wasserstoffbrücken induziert, die in den supramolekularen Bausteinen kodiert sind. Dabei ist zu beachten, dass wir den Begriff kooperative Selbstassemblierung in einem erweiterten Sinne verwenden, um einen Aggregationsprozess zu beschreiben, der aus dem Beitrag mehrerer nichtkovalenter Wechselwirkungen resultiert, die auf die jeweiligen Comonomere zurückzuführen sind. Aufgrund mangelnder statistisch-thermodynamischer Theorien für supramolekulare 1D-Copolymerisationen sind wir bislang nicht in der Lage gewesen, den Grad der Kooperativität dieses hierarchischen Mehrkomponenten-Selbstassemblierungsprozesses zu bestimmen.^[10b,c]

Besonders interessant bei schwach sauren oder schwach basischen selbstassemblierten Peptidmaterialien ist die Möglichkeit, ihren ionischen Charakter durch die Einstellung des pH-Wertes reversibel zu verändern und damit Materialeigenschaften ein- und auszuschalten.^[9b,10a,d,19c,20,27] Die hier vorgestellten supramolekularen Polymere sind einzigartig, da sowohl Säure- als auch Basenfunktionen zur Selbstassemblierung des Makromoleküls beitragen, wodurch dieses einen amphoteren Charakter erhält. Um die duale Ansprechbarkeit der Coaggregate aus **1a/1b** zu untersuchen, haben wir CD-Experimente bei unterschiedlichen pH-Werten durchgeführt (Abbildung 4). In einem mittleren pH-Bereich von pH 6.1 bis 7.0 können die charakteristischen CD-Banden eines β -Faltblattes beobachtet werden. Das Absenken des pH-Werts auf 3.7 oder die Erhöhung auf pH 8.6 führt zu einer Abschwächung eben jener Banden nahe 195 bzw. 210 nm, jedoch ohne dass diese verschwinden. Erst ab pH 3.6 bzw. pH 8.9 ist die Bande nahe 198 nm wieder hergestellt, die sich für die isolierten Lösungen von **1a** und **1b** beobachten lässt und charakteristisch für Polypeptide ohne Sekundärstruktur ist. Anders als konventionelle selbstassemblierte Einkomponenten-Peptidamphiphile, die schwach sauer oder schwach basisch sind und daher entweder durch das Absenken oder das Anheben des pH-Werts aggregieren, ist das hier beschriebene amphotere supramolekulare Copolymer nahe dem physiologischen pH-Bereich stabil und zerfällt sowohl unter basischen als auch unter sauren Bedingungen.^[28] Während der saure pH-Schalter durch den pK_a -Wert der Glutaminsäurereste von ungefähr 4 bestimmt zu sein scheint, ist der basische pH-Schalter ca. 1.5 pH Einheiten geringer, als es für isolierte Lysinseitenketten zu erwarten wäre. Boden et al. haben von ähnlichen Beobachtungen bezüglich der Selbstassemblierung von Glutaminsäure- und Ornithin-basierten Peptiden berichtet, wobei sich die Absenkung des scheinbaren pK_a -Wertes der basischen Aminosäure höchstwahrscheinlich auf

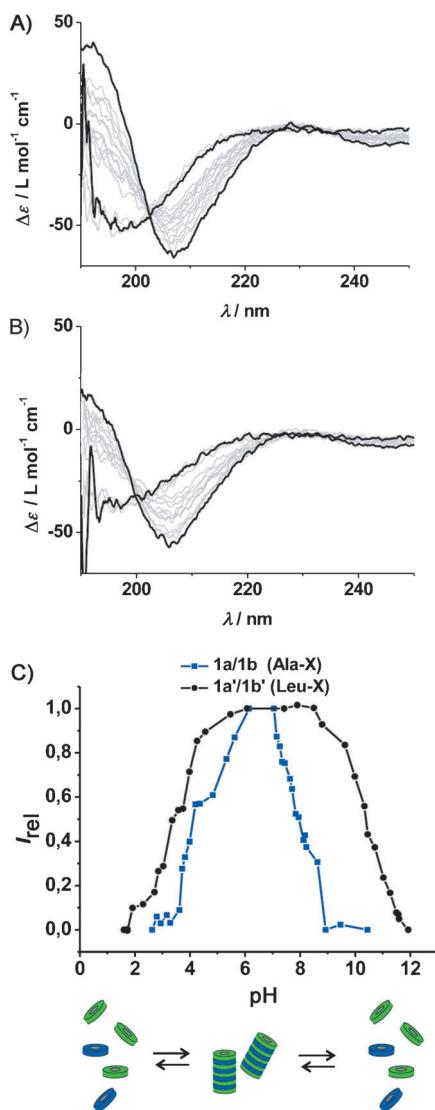


Abbildung 4. CD-Spektren einer 1:1-Mischung von **1a**/**1b** bei unterschiedlichen pH-Werten. A) Basische Titration und B) saure Titration (die fettgedruckten schwarzen Linien markieren den Start- und Endpunkt der Titrationen); C) die dazugehörigen normierten Daten und die schematische Darstellung des Fensters der pH-Stabilität des supramolekularen Copolymers [blaue Punkte = **1a**/**1b** ($\lambda = 207 \text{ nm}$), schwarze Punkte = **1a'**/**1b'** ($\lambda = 215 \text{ nm}$)].

abstoßende Coulomb-Wechselwirkungen zwischen benachbarten positiv geladenen Seitengruppen zurückzuführen lässt.^[29] Unser System ist ein einzigartiger Fall eines Coassemblierungsprozesses, der in einem physiologisch relevanten pH-Bereich eingeschaltet ist und durch das Verlassen dieses Bereiches präzise ausgeschaltet werden kann.

Die schaltbare Zersetzung von oberflächenfunktionalisierten polykationischen Gerüsten hin zu Bausteinen von geringem Molekulargewicht ist eine vielversprechende Strategie zur Entwicklung von Oligonucleotid-Transportern,^[2b,30] wobei die pH-vermittelte Zersetzung der polykationischen Architektur und der Verlust multivalenter Bindungsstellen zu einer Dekomplexierung und der Freisetzung des Oligonukleotids führen würden. Die schaltbare Zersetzung des

selbstassemblierten Polykations könnte zudem deren Toxizität verringern.

Um zu zeigen, dass der pH-Bereich, in dem die Selbstassemblierung zu supramolekularen Copolymeren stattfindet, durch eine Erhöhung der Hydrophobie der Comonomere eingestellt werden kann, wurden die hydrophoberen Peptidsequenzen Gly-Leu-Glu-Leu-Glu und Gly-Leu-Lys-Leu-Lys in die Comonomere **1a'** und **1b'** eingebracht. Analog zu **1a** und **1b** zeigten CD-spektroskopische Untersuchungen der isolierten Comonomerlösungen die für Random Coils charakteristischen Banden. Das Mischen von **1a'** und **1b'** im Verhältnis von 1:1 in Phosphatpuffer (pH 6.1) führte zu einer drastischen Änderung des CD-Spektrums, wobei die negative Bande nahe 198 nm sich hin zu 215 nm verschob und die positive Bande nahe 210 nm verschwand (Abbildung S8 A). Im Fall dieser deutlich hydrophoberen supramolekularen Aggregate führte die Zugabe von 37.5 Vol.-% Acetonitril zu einem vollständigen Verschwinden der Bande nahe 215 nm, die ein Hinweis auf eine Aggregation ist (Abbildung S8 B,C).^[19a] Zusammengefasst bestätigen diese Befunde die Copolymerisation von **1a'** und **1b'** in neutralem Puffer; die beobachtete CD-Signatur ist gegenüber jener des **1a**/**1b**-Copolymers verschoben, was höchstwahrscheinlich auf den größeren sterischen Anspruch des Leucins zurückzuführen ist, wodurch die Sekundärstruktur des parallelen β -Faltblatts verdreht wird.^[14a] pH-abhängige Messungen zeigen, dass die ausgeprägte Verschiebung der Banden des Coaggregats hin zu denen der Monomere ebenfalls durch das Erhöhen oder Absenken des pH-Werts erfolgen kann. Gegenüber dem pH-Bereich des Coaggregats aus **1a** und **1b** ist der pH-Bereich, in dem die Selbstassemblierung stattfindet, ausgeweitet, und der vollständige Zerfall tritt erst ab pH 2 und pH 12 ein (Abbildungen 4 und S6D,E). Die supramolekularen Copolymeren wurden durch den verstärkten hydrophoben Effekt der β -Faltblatt-kodierten Peptidsequenz thermodynamisch stabiler, wobei sechs Alanine in **1a**/**1b** durch sechs Leucine in **1a'**/**1b'** ersetzt wurden. Die erhöhte Aggregatstabilität ist für die Verschiebung der scheinbaren pK_s -Werte der Oligoglutaminsäure in **1a'** und der protonierten Oligolysine in **1b'** verantwortlich. Diese Befunde stimmen mit der kürzlich von Goldberger et al. veröffentlichten Arbeit über lineare Peptidamphiphile überein, deren pH-abhängige Selbstassemblierung sich durch die Affinitäten ihrer β -Faltblatt-kodierten Aminosäuresequenz verschieben lässt.^[27a]

Zusammengefasst haben wir β -Faltblatt-kodierte anionische und kationische supramolekulare Comonomere synthetisiert. Diese dendritischen Peptidamphiphile selbstassemblieren in einem Monomerverhältnis von 1:1 mithilfe anziehender Coulomb-Wechselwirkungen und Wasserstoffbrücken zu supramolekularen Copolymeren. Das erhaltene ampholare supramolekulare Material ist so konzipiert, dass sich seine Polymerisation über den pH-Wert ein- und ausschalten lässt. Anders als bei den meisten selbstassemblierten Ein-komponenten-Peptidmaterialen findet der außergewöhnliche, hierarchische Copolymerisationprozess unserer Aggregate in einem physiologisch relevanten pH-Bereich statt. Wird dieser Bereich durch das Anheben oder Absenken des pH-Werts verlassen, führt der Verlust von Salzbrücken der peptidischen Seitenarme dazu, dass die Copolymerisation

ausgeschaltet wird. Durch den Ansatz des supramolekularen Engineerings konnte dieser pH-Bereich vergrößert werden, indem die Affinität der Comonomere füreinander erhöht wurde. Wir untersuchen zurzeit Anwendungen, in denen Multivalenz, Bioaktivität und das Freisetzen von Fracht in einer extrinsisch gesteuerten Weise ein- und ausgeschaltet werden können; eine Ansprechbarkeit durch physikochemische oder biologische Stimuli ist von besonderem Interesse für Anwendungen im Bereich der molekularen Bildgebung oder als Wirkstoff- und Oligonukleotidtransporter.

Experimentelles

Das ^{13}C -CP-MAS-NMR-Spektrum wurde mit einer Nutationsfrequenz von 125.8 MHz (Bruker-Avance-500-Spektrometer) unter Verwendung eines kommerziellen Bruker-2.5-mm-MAS-Doppelresonanzprobenkopfes mit einer Drehrate von 25 kHz, einer 90°-Puls-länge von 3.5 μs , einem Recycle Delay von 10 s, einer CP-Kontaktzeit von 3.5 ms und einer Scanzahl von 16384 aufgenommen.^[31] Die CD-Spektren wurden auf einem J-815(JASCO)-Spektrometer aufgenommen. Die HR-TEM-Messungen wurden auf einem Libra-200-FE-TEM (Zeiss), ausgestattet mit einer 200-kV-Feldemissionsquelle, durchgeführt.

Ein eingegangen am 3. Mai 2013

Online veröffentlicht am 8. August 2013

Stichwörter: Copolymerisationen · Kooperative Effekte · pH-Schaltbarkeit · Selbstassemblierung · Stimuliresponsives Verhalten

- [1] a) T. Aida, E. W. Meijer, S. I. Stupp, *Science* **2012**, *335*, 813–817; b) T. Fenske, H.-G. Korth, A. Mohr, C. Schmuck, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 738–755; c) F. B. L. Cougnon, J. K. M. Sanders, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 2211–2221; d) E. Krieg, B. Rybtchinski, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9016–9026; e) R. J. Wojtecki, M. A. Meador, S. J. Rowan, *Nat. Mater.* **2011**, *10*, 14–27; f) J.-M. Lehn, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 151–160.
- [2] a) T. Hirose, F. Helmich, E. W. Meijer, *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 322–327; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 304–309; b) S. K. M. Nalluri, J. Voskuhl, J. B. Bultema, E. J. Boekema, B. J. Ravoo, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 9921–9925; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9747–9751; c) T. Muraoka, C.-Y. Koh, H. Cui, S. I. Stupp, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6060–6063; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5946–5949.
- [3] a) J. M. A. Carnall, C. A. Waudby, A. M. Belenguer, M. C. A. Stuart, J. J.-P. Peyralans, S. Otto, *Science* **2010**, *327*, 1502–1506; b) P. Cordier, F. Tournilhac, C. Soulié-Ziakovic, L. Leibler, *Nature* **2008**, *451*, 977–980.
- [4] R. J. Williams, A. M. Smith, R. Collins, N. Hodson, A. K. Das, R. V. Ulijn, *Nat. Nanotechnol.* **2009**, *4*, 19–24.
- [5] S. Burattini, B. W. Greenland, D. H. Merino, W. Weng, J. Seppala, H. M. Colquhoun, W. Hayes, M. E. Mackay, I. W. Hamley, S. J. Rowan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12051–12058.
- [6] a) A. Samanta, M. C. A. Stuart, B. J. Ravoo, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19909–19914; b) C. Kim, S. S. Agasti, Z. Zhu, L. Isaacs, V. M. Rotello, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 962–966; c) R. Klajn, M. A. Olson, P. J. Wesson, L. Fang, A. Coskun, A. Trabolsi, S. Soh, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 733–738.
- [7] a) D. H. Lee, J. R. Granja, J. A. Martinez, K. Severin, M. R. Ghadiri, *Nature* **1996**, *382*, 525–528; b) T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 1249–1250.
- [8] M. Yin, J. Shen, W. Pisula, M. Liang, L. Zhi, K. Müllen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14618–14619.
- [9] a) J. B. Matson, R. H. Zha, S. I. Stupp, *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* **2011**, *15*, 225–235; b) A. R. Hirst, B. Escuder, J. F. Miravet, D. K. Smith, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 8122–8139; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8002–8018.
- [10] a) M. D. Segarra-Maset, V. J. Nebot, J. F. Miravet, B. Escuder, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, DOI: 10.1039/C1032CS35436E; b) T. F. A. de Greef, M. M. J. Smulders, M. Wolffs, A. P. H. J. Schenning, R. P. Sijbesma, E. W. Meijer, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5687–5754; c) Z. Chen, A. Lohr, C. R. Saha-Möller, F. Würthner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 564–584; d) R. J. Mart, R. D. Osborne, M. M. Stevens, R. V. Ulijn, *Soft Matter* **2006**, *2*, 822–835.
- [11] a) R. V. Ulijn, A. M. Smith, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 664–675; b) G. A. Silva, C. Czeisler, K. L. Niece, E. Beniash, D. A. Harrington, J. A. Kessler, S. I. Stupp, *Science* **2004**, *303*, 1352–1355; c) S. Zhang, *Biotechnol. Adv.* **2002**, *20*, 321–339; d) J. D. Hartgerink, E. Beniash, S. I. Stupp, *Science* **2001**, *294*, 1684–1688.
- [12] M. R. Ghadiri, J. R. Granja, L. K. Buehler, *Nature* **1994**, *369*, 301–304.
- [13] N. Sakai, J. Mareda, S. Matile, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1354–1365.
- [14] a) E. T. Pashuck, H. Cui, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6041–6046; b) L. C. Palmer, Y. S. Velichko, M. Oliveira de La Cruz, S. I. Stupp, *Philos. Trans. R. Soc. A* **2007**, *365*, 1417–1433; c) H. A. Behanna, J. J. J. M. Donners, A. C. Gordon, S. I. Stupp, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1193–1200.
- [15] a) M. Peterca, M. R. Imam, C.-H. Ahn, V. S. K. Balagurusamy, D. A. Wilson, B. M. Rosen, V. Percec, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2311–2328; b) V. Percec, A. E. Dulcey, V. S. K. Balagurusamy, Y. Miura, J. Smidrkal, M. Peterca, S. Nummelin, U. Edlund, S. D. Hudson, P. A. Heiney, H. Duan, S. N. Magonov, S. A. Vinogradov, *Nature* **2004**, *430*, 764–768.
- [16] a) S. Litvinchuk, H. Tanaka, T. Miyatake, D. Pasini, T. Tanaka, G. Bollot, J. Mareda, S. Matile, *Nat. Mater.* **2007**, *6*, 576–580; b) S. Litvinchuk, G. Bollot, J. Mareda, A. Som, D. Ronan, M. R. Shah, P. Perrottet, N. Sakai, S. Matile, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10067–10075.
- [17] J. J. L. M. Cornelissen, J. J. J. M. Donners, R. de Gelder, W. S. Graswinckel, G. A. Metselaar, A. E. Rowan, N. A. J. M. Somerdijk, R. J. M. Nolte, *Science* **2001**, *293*, 676–680.
- [18] H. Frauenrath, E. Jahnke, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2942–2955.
- [19] a) P. Besenius, G. Portale, P. H. H. Bomans, H. M. Janssen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2010**, *107*, 17888–17893; b) M. K. Müller, L. Brunsved, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 2965–2968; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2921–2924; c) K. J. C. van Bommel, C. van der Pol, I. Muizelaar, A. Friggeri, A. Heeres, A. Meetsma, B. L. Feringa, J. van Esch, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 1695–1699; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1663–1667.
- [20] G. Gröger, W. Meyer-Zaika, C. Böttcher, F. Gröhn, C. Ruthard, C. Schmuck, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8961–8971.
- [21] a) F. Thomas, A. L. Boyle, A. J. Burton, D. N. Woolfson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5161–5166; b) J. M. Fletcher, R. L. Harniman, F. R. H. Barnes, A. L. Boyle, A. Collins, J. Mantell, T. H. Sharp, M. Antognazzi, P. J. Booth, N. Linden, M. J. Miles, R. B. Sessions, P. Verkade, D. N. Woolfson, *Science* **2013**, *340*, 595–599.
- [22] a) P. A. Korevaar, S. J. George, A. J. Markvoort, M. M. J. Smulders, P. A. J. Hilbers, A. P. H. J. Schenning, T. F. A. De Greef, E. W. Meijer, *Nature* **2012**, *481*, 492–496; b) L. Whitmore, B. A. Wallace, *Biopolymers* **2008**, *89*, 392–400; c) P. Jonkheijm, P. van der Schoot, A. P. H. J. Schenning, E. W. Meijer, *Science* **2006**, *313*, 80–83.
- [23] W. C. Johnson, I. Tinoco, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4389–4390.

- [24] S. Brahms, J. Brahms, G. Spach, A. Brack, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1977**, *74*, 3208–3212.
- [25] G. Floudas, H. W. Spiess, *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*, 278–298.
- [26] H. R. Kricheldorf, D. Mueller, *Macromolecules* **1983**, *16*, 615–623.
- [27] a) A. Ghosh, M. Haverick, K. Stump, X. Yang, M. F. Tweedle, J. E. Goldberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3647–3650; b) F. Versluis, I. Tomatsu, S. Kehr, C. Fregonese, A. W. J. W. Tepper, M. C. A. Stuart, B. J. Ravoo, R. I. Koning, A. Kros, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13186–13187; c) H. G. Börner, H. Schlaad, *Soft Matter* **2007**, *3*, 394–408; d) H. Dong, S. E. Paramonov, L. Aulisa, E. L. Bakota, J. D. Hartgerink, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12468–12472.
- [28] D. W. P. M. Löwik, E. H. P. Leunissen, M. van den Heuvel, M. B. Hansen, J. C. M. van Hest, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 3394–3412.
- [29] A. Aggeli, M. Bell, L. M. Carrick, C. W. G. Fishwick, R. Harding, P. J. Mawer, S. E. Radford, A. E. Strong, N. Boden, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9619–9628.
- [30] a) A. Barnard, D. K. Smith, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6676–6685; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6572–6581; b) S. P. Jones, N. P. Gabrielson, D. W. Pack, D. K. Smith, *Chem. Commun.* **2008**, 4700–4702; c) D. Joester, M. Losson, R. Pugin, H. Heinzelmann, E. Walter, H. P. Merkle, F. Diederich, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 1524–1528; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1486–1490.
- [31] M. Khan, V. Enkelmann, G. Brunklaus, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5254–5263.