

Chemisch gesteuerte schrittweise Entfaltung von Einzelketten-Nanopartikeln

Tobias S. Fischer, David Schulze-Sünninghausen, Burkhard Luy, Ozcan Altintas* und Christopher Barner-Kowollik*

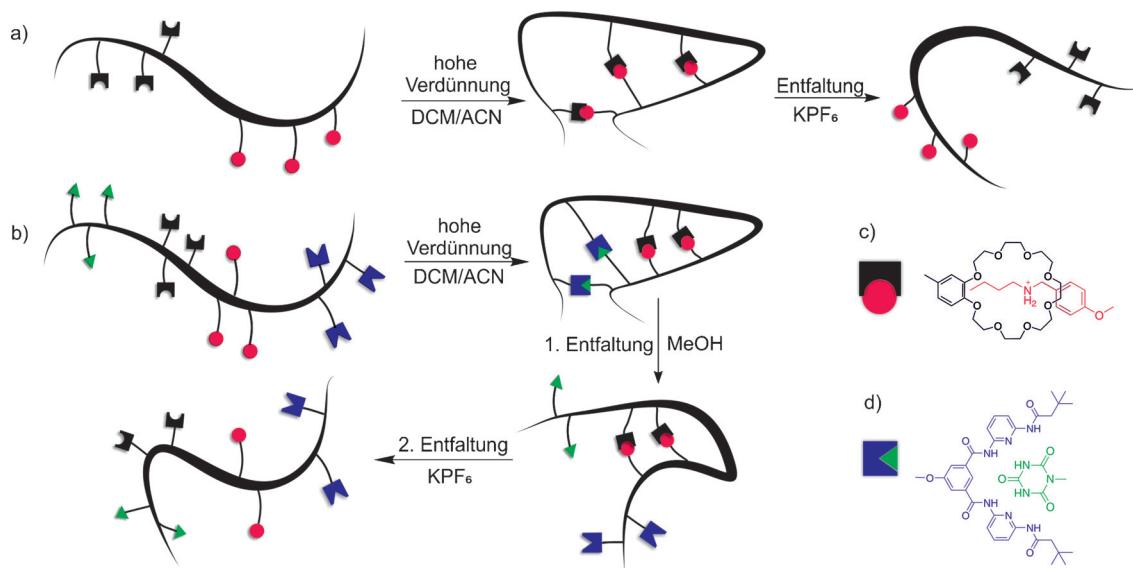
Abstract: Die vorliegende Studie beschreibt die stufenweise, orthogonale und gleichzeitig pfadunabhängige Entfaltung von Einzelketten-Nanopartikeln (ENPs), um aktive Kontrolle über die Faltungs dynamik von ENPs zu erlangen. Die Kompaktierung der NPs erfolgt zum einen über Wasserstoffbrücken und zum anderen durch Wirt-Gast-Wechselwirkungen. Um den Entfaltungsprozess zu untersuchen, wurden engverteilte Diblock- (AB) und Tetrablockcopolymeren (ABCD) synthetisiert, welche orthogonale Faltungsmotive entlang der lateralen Kette beinhalten. In einem ersten Schritt wurde die Einzelkettenfaltung des AB-Diblockcopolymerensystems durch eine Wirt-Gast-Wechselwirkung von Benzo-21-Krone-7 (B21K7, Wirt) mit einem sekundären Ammoniumsalz (AS, Gast) ausgelöst. Anschließend wurden die zwei orthogonalen Motive, bestehend aus Hamilton-Wedge/Cyanursäure und B21K7/AS, in das Tetrablockcopolymerensystem eingebaut. Zuletzt wurde, durch Zugabe spezieller Substrate, die orthogonale, stufenweise und pfadunabhängige Entfaltung der ENPs ausgelöst und untersucht. Die Faltung und Entfaltung wurde durch $1D$ - 1H -NMR-Spektroskopie, dynamische Lichtstreuung (DLS) und diffusionsgeordnete NMR-Spektroskopie (DOSY) charakterisiert und nachgewiesen.

Komplexe aufgebaute und funktionalisierte Biomoleküle wie Proteine oder Enzyme repräsentieren wohldefinierte Makromoleküle. Die außerordentliche natürliche Kontrolle während der Synthese dieser Verbindungen liegt außerhalb der gegenwärtigen synthetischen Möglichkeiten der makromolekularen Chemie. Die Konformation der Biopolymere wird typischerweise durch reversible, kovalente Prozesse ge-

steuert, welche häufig aber auch durch nicht-kovalente Wechselwirkungen zustande kommen können.^[1-3] Ein Beispiel dafür sind Proteine, welche sich dynamisch in komplexere Strukturen falten, wie z.B. α -Helices oder β -Faltblätter. Die Stabilisierung dieser geordneten Strukturen erfolgt beispielweise durch intramolekulare Wasserstoffbrücken, über Wechselwirkungen von Aromaten oder durch hydrophobe Wechselwirkungen.^[4,5] Die intramolekulare Faltung von synthetischen Polymeren mit den passenden Faltungssegmenten, zur Bildung von kompakten Einzelketten Nanopartikeln (ENP), ist ein Forschungsgebiet, welches momentan aktiv untersucht wird.^[6,7] Inspiriert durch den fehlerlosen Aufbau von Makromolekülen in der Natur, ist vor allem die Polymerchemie daran interessiert, die Faltungsprozesse von Proteinen synthetisch im Labor nachzustellen.^[8-12] Als Voraussetzung dazu werden engverteilte funktionelle Polymere benötigt, welche durch radikalische Polymerisation mit reversibler Deaktivierung (RDRP; reversible deactivation radical polymerization) hergestellt werden können. Durch die Kombination von RDRP-Techniken mit orthogonalen Polymerligationsmethoden ist es möglich, die Faltung von synthetischen Makromolekülen herbeizuführen, sodass eine Wechselwirkung zwischen spezifischen Funktionalitäten entlang der lateralen Polymerkette stattfindet.^[13-16] Die so gebildeten Strukturen werden meist durch nicht-kovalente Wechselwirkungen stabilisiert.^[5] Diese können durch Wasserstoffbrücken,^[17-19] π - π -Wechselwirkungen,^[20] Wirt-Gast-Komplexe^[21,22] oder Metallkomplexierung^[23,24] stabilisiert werden. Bislang gibt es jedoch nur wenige Studien, die die Entfaltung dynamischer ENPs durch verschiedene Trigger untersuchen.

Bislang konzentrierten sich unsere Studien auf das Design von engverteilten synthetischen Polymeren, welche orthogonale komplementäre Faltungsmotive beherbergen, die eine Faltung in eine bestimmte Konfiguration hervorrufen. Hier beschreiben wir den Einsatz eines neuen komplementären Faltungsmotivs, das aus dem Bereich der supramakromolekularen Chemie in den Bereich der Einzelkettenfaltung übernommen wurde und kombinieren dieses mit einem bekannten Wasserstoffbrückenfaltungsmotiv, um eine neue Klasse von ENPs einzuführen, bei welcher die Entfaltung durch die Zugabe von unabhängigen chemischen Trigger-Signalen dual ansteuerbar ist (Schema 1). Die Entfaltung von ENPs wurde bisher nur von der Arbeitsgruppe Meijer untersucht. In deren Studie wurde – im Gegensatz zur vorliegenden Arbeit – die Entfaltung mechanisch mittels Einzelmolekül-Kraftmikroskopie (SMFS) erzwungen.^[25] Unsere Studie liefert ein erstes System im Bereich der kontrollierten Entfaltung von ENPs, welches durch Zugabe von zwei un-

[*] T. S. Fischer, Dr. O. Altintas, Prof. C. Barner-Kowollik
Präparative Makromolekulare Chemie, Institut für Technische Chemie und Polymerchemie
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Engesserstraße 18, 76128 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: oezcan.altintas@kit.edu
christopher.barner-kowollik@kit.edu
T. S. Fischer, D. Schulze-Sünninghausen, Prof. B. Luy, Dr. O. Altintas,
Prof. C. Barner-Kowollik
Institut für Biologische Grenzflächen
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1, 76344 Eggenstein, Leopoldshafen (Deutschland)
D. Schulze-Sünninghausen, Prof. B. Luy
Institut für Organische Chemie
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Fritz-Haber-Weg 6, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201602894> zu finden.

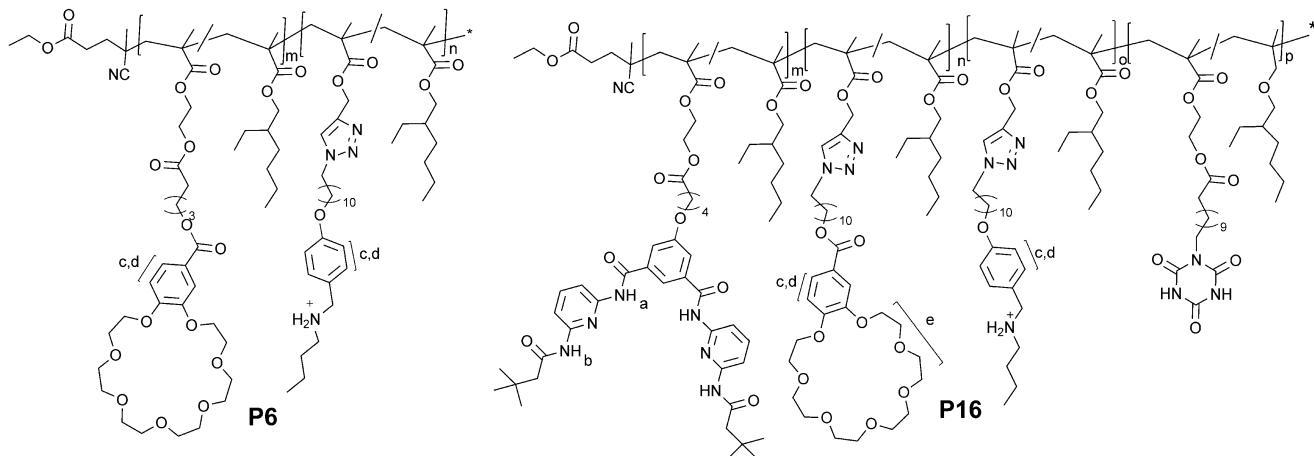


Schema 1. a) Design of the Diblock copolymer system, which contains the Host/Guest-Folding motif (B21K7/AS), as well as folding/unfolding of the formed ENP. b) Design of the Tetrablock copolymer system, which carries the orthogonal complementary units (HW, CA and B21K7, AS), as well as folding and orthogonal stepwise unfolding. The shown unfolding is independent of the sequence of addition of the stimuli (see text). c) Arrangement of the HW/CA pair through multiple H-bridges. d) Arrangement of the B21K7/AS unit through Host/Guest-Complexation.

terschiedlichen chemischen Triggersignalen schrittweise entfaltet werden kann.

Synthetisch wurde ein engverteiltes Tetrablockcopolymerensystem mit orthogonalen Faltungsfunktionalitäten (Wasserstoffbrücken- und Wirt-Gast-System) hergestellt, die an bestimmte Blöcke des Copolymers geknüpft wurden. Des Weiteren veranschaulichen wir zunächst die intramolekulare Faltung des Wirt-Gast-Systems, in welchem die Faltung durch Wechselwirkungen zwischen Benzo-21-Krone-7 (B21K7, Wirt) mit einem sekundären Ammoniumsalz (AS, Gast) stattfindet (Schema 2a). Die Orthogonalität des Hamilton-Wedge/Cyanursäure-Motivs wie auch die des B21K7/AS-Paars wurde von Wang und Mitarbeitern mittels NMR-Spektroskopie an kleinen funktionellen Molekülen im Bereich der supramolekularen Chemie demonstriert.^[26] Die Vorläuferblockcopolymere (AB- und ABCD-artig) wurden

per RAFT-Polymerisation synthetisiert und durch 1D-¹H-NMR-Spektroskopie sowie Größenausschlusschromatographie (SEC) charakterisiert.^[24] Sämtliche synthetischen Details zu den Vorläuferblockcopolymeren können in den Abbildungen S16–S28 in den Hintergrundinformationen gefunden werden. Nach der Entfernung der RAFT-Endgruppe wurden die Blockcopolymeren mit den entsprechenden komplementären Faltungseinheiten functionalisiert.^[27] Der säurefunktionale B21K7 **6** wurde mit der Brom-Funktionalität des Diblockcopolymer **P2** umgesetzt, anschließend wurde das boc-geschützte AS **9** durch Kupfer-katalysierte [3+2]-Azid-Alkin-Cycloaddition (CuAAC) angebracht (siehe Schema S3), um das Polymer **P5** zu erzeugen.^[28] Das endgültige Diblockcopolymer **P6** wurde nach der Entschüttung der AS-Funktionalität erhalten.^[29] Die Daten der 1D-¹H-NMR-Spektren und SEC-Daten für **P1–P5** sind in den Ab-



Schema 2. a) Chemische Struktur und NMR-Zuordnungen des funktionalisierten Diblockcopolymer **P6**. b) Chemische Struktur und NMR-Zuordnungen des funktionalisierten Tetrablockcopolymer **P16**.

bildungungen S16 und S17 angegeben. Anschließend wurde das Tetrablockcopolymer hergestellt und mit den orthogonalen Einheiten versehen. Das HW-CA-Paar wurde an die äußeren Blöcke A und D angebracht, die B21K7/AS-Reste an die inneren Blöcke B und C geknüpft (Schema 2b). In einer nucleophilen Substitutionsreaktion wurde das Hydroxy-funktionelle HW **2** mit der Bromfunktionalität des Polymers **P10** umgesetzt. Der Azid-funktionale B21K7 **7** und das geschützte AS **9** wurden orthogonal durch [3+2]-CuAAC angebracht (siehe Schema S5).

Der CA-Rest **3** wurde mittels Steglich-Veresterung an das Polymer **P14** geknüpft,^[30] bevor die boc-Schutzgruppe des AS entfernt wurde, um das finale Polymer **P16** zu erhalten. Die molekularen Charakteristika der Polymere **P6** und **P16** sind in Tabelle 1 aufgelistet (für 1D-¹H-NMR- und SEC-Daten der Polymere **P7**–**P15** siehe Abbildungen S27 und S28).

Tabelle 1: Charakterisierung des mittels RAFT-Polymerisation hergestellten Di- und Tetrablockcopolymers.^[a]

Polymer	$M_{n,\text{theo}}^{[b]}$ [kDa]	$M_{n,\text{SEC}}^{[c]}$ [kDa]	$D^{[c]}$	Mol-% HW ^[d]	Mol-% B21C7 ^[d]	Mol-% AS ^[d]	Mol-% CA ^[d]
P6	37.5	30.6	1.1	—	5.2	6.5	—
P16	65.9	64.8	1.2	5.2	5.5	6.0	2.4

[a] Die vollständigen Molekulargewichtsverteilungen (MWD) befinden sich in den Hintergrundinformationen (Abbildungen S17 und S28). [b] Einzelheiten der Berechnung von $M_{n,\text{theo}}$ befinden sich in den Hintergrundinformationen. [c] Bestimmt durch SEC mit THF als Elutionsmittel, berechnet mithilfe von pMMA-Standards. SEC-Analysen von **P6** und **P16** konnten aufgrund der ionischen Struktur des Polymers nicht durchgeführt werden, deshalb werden die SEC-Daten des Polymers aus der vorherigen Stufe angegeben. [d] Molprozent der eingebauten funktionellen Monomere in den einzelnen Blöcken relativ zu dem eingebauten EHMA-Monomer jedes Blocks, bestimmt durch ¹H-NMR durch Integration der Endgruppensignale und/oder relativer Intensitäten der ausgewählten Signale. Details zur Berechnung befinden sich in den Hintergrundinformationen.

Die Charakterisierung der dynamischen ENPs kann mit den meisten üblichen Charakterisierungsmethoden nicht durchgeführt werden, da die nicht-kovalenten Wechselwirkungen durch Lösungsmittel, Konzentration, Temperatur und Druck beeinflusst werden.^[8,28] Die Bildung der H-Brücken des HW-CA-Paares^[18] und des Wirt-Gast-Komplexes wurden durch 1D-¹H-NMR-Spektren belegt (Abbildung 1).^[23,29,30]

Die Protonresonanzen **a** und **b** bei 9.65 und 9.31 ppm stammen von den Amid-Protonen des HW (Abbildung 1) und lassen auf die Bildung von Wasserstoffbrücken zwischen HW und CA schließen.^[18] Die Resonanzen der Imid-Protonen im Bereich 11–13 ppm der CA liegen in einem Koaleszenzregime, in welchem die Resonanzen der gebundenen NH-Protonen sehr breit sind. Dies ist wahrscheinlich auf eine starke Austauschverbreiterung zurückzuführen (siehe auch Abbildung S35).^[3,34] Veränderungen der Resonanzen im Aromatenbereich bei 6.9–7.7 ppm, welche von den Protonen **c** und **d** stammen, als auch die Änderung der CH₂-Resonanz **e** bei 4.21 ppm, die von den Ethylenoxybrücken des Kronenethers neben dem Phenolring stammt, weisen auf eine Wechselwirkung der B21K7-AS-Motive aufgrund der verän-

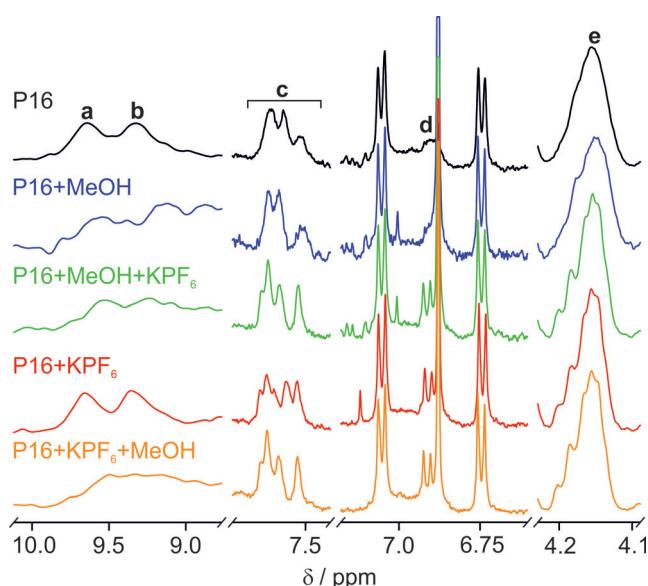


Abbildung 1: Relevante Ausschnitte der 1D-¹H-NMR-Spektren für die Entfaltung des Tetrablockcopolymers **P16**. Resonanzen **a** und **b** zeigen die Wechselwirkung des Komplementärmotivs HW-CA, die Resonanzen **c** bis **e** zeigen die Wechselwirkung des Wirt-Gast-Systems B21K7-AS. Für die Zuordnungen der Resonanzen siehe Schema 2. Die orthogonalen Faltungseinheiten sind in Schema 1c,d dargestellt.

derten chemischen Umgebung durch die Wirt-Gast-Wechselwirkung hin (Abbildung 1). Die darauffolgenden Entfaltungsschritte konnten durch die Zugabe von Methanol (MeOH), um die H-Brücken des HW/CA-Systems aufzubrechen (Resonanzen **a** und **b**), und KPF₆, zur Dekomplexierung des B21K7/AS-Komplexes, beobachtet werden. Im nächsten Schritt wurde das dual gesteuerte unabhängige Faltungs-/Entfaltungsverhalten des synthetisierten Systems mittels dynamischer Lichtstreuung und diffusionsgeordneter NMR-Spektroskopie (DOSY) untersucht. Die auf DLS (siehe Abbildung 2a,b) basierten hydrodynamischen Durchmesser (D_h) der gefalteten und entfalteten Polymere **P6** und **P16** sind in Tabelle 2 gegenübergestellt. Wie bereits erwähnt, kann die Dissoziation des H-Brücken-Systems durch Zugabe eines konkurrierenden Lösungsmittels wie MeOH hervorgerufen werden,^[34] wohingegen der Wirt-Gast-Komplex durch Zugabe eines einfachen Kaliumsalzes aufgebrochen werden kann, da das Kaliumkation stärker von B21K7 komplexiert wird als der AS-Rest.^[33] Für die Entfaltung des dualen Systems in **P16** wurden zunächst die H-Brücken des HW/CA-Paares aufgebrochen und anschließend das B21K7/AS-Paar dekomplexiert. Die Entfaltungsschritte können jedoch auch umgekehrt werden (Richtungsunabhängigkeit). Bevor die Entfaltung von **P16** untersucht wurde (siehe Abbildung 2b), wurde das B21K7/AS-Paar in **P6** getestet, um die Entfaltung im ENP-Kontext zu zeigen (siehe Abbildung 2a). Wir legen in dieser Studie den Fokus auf den Bereich geringer Konzentrationen,^[3] da bei geringen Konzentrationen eine intramolekulare Faltung auftritt, im Gegensatz zu intermolekularen Aggregaten bei höheren Konzentrationen.^[3,22] Die DLS-Werte zeigen einen fließenden Übergang von intramolekularen gefalteten Polymeren zu intermolekularen Aggregaten bei höheren Konzentrationen. Ab einer Konzentration von etwa

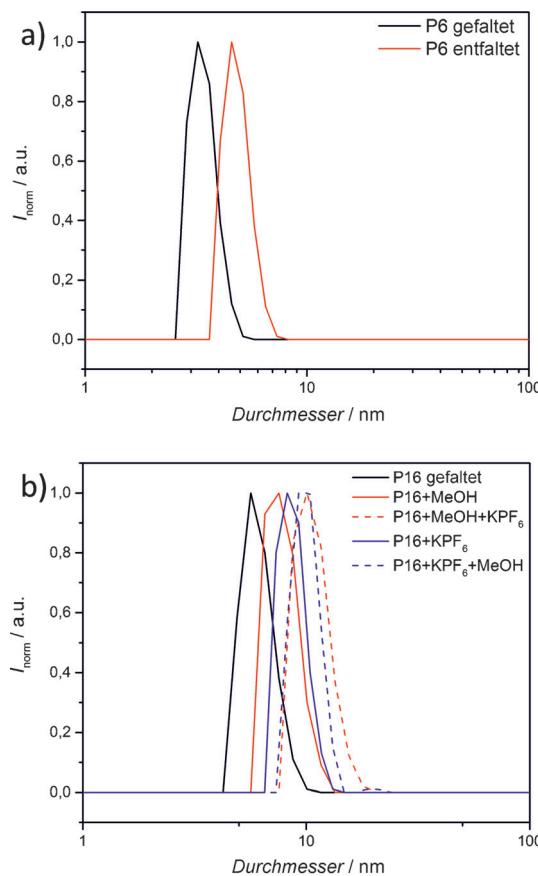


Abbildung 2: a) Dynamische Lichtstreuung (DLS) (Zahlenverteilungen) am gefalteten und entfalteten Polymer **P6**. b) DLS-Daten (Zahlenverteilungen) für das gefaltete und entfaltete Polymer **P16**. Die hydrodynamischen Durchmesser (D_h) der gefalteten und entfalteten Polymere **P6** und **P16** sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2: DLS- und DOSY-Werte für die gefalteten und entfalteten Stufen der Di- und Tetrablockcopolymere **P6** und **P16**.

Polymer	$D_{h,DLS}^{[a]}$ [nm]	$D_{h,DOSY}^{[b,c]}$ [nm]
P6 gefaltet	3.4	2.5
P6 entfaltet	4.8	3.3
P16 gefaltet	6.0	7.1
P16 + MeOH	7.9	8.7
P16 + MeOH + KPF ₆	10.5	10.6
P16 + KPF ₆	8.6	9.6
P16 + KPF ₆ + MeOH	10.0	10.1

[a] Die hydrodynamischen Durchmesser (D_h) wurden mittels DLS in einer Mischung aus DCM/Acetonitril (9:1, v:v) bei 25 °C bestimmt; $c_{\text{polymer}} = 2.5 \text{ mg mL}^{-1}$. [b] D_h wurde durch DOSY-Experimente in einer Mischung aus DCM/Acetonitril (9:1, v:v) bei 25 °C erhalten; $c_{\text{polymer}} = 2.5 \text{ mg mL}^{-1}$; für die Berechnung wurde die Stokes-Einstein-Gleichung herangezogen. [c] Für potentielle systematische Fehler der einfachen exponentiellen Anpassungen siehe die Hintergrundinformationen.

8 mg mL⁻¹ dominieren intermolekulare Wechselwirkungen (siehe Abbildungen S33 und S34). Bei Zugabe eines Überschusses an KPF₆ (4 mg) zum Polymersystem **P6** (2.5 mg in 1 mL Lösungsmittel, DCM/Acetonitril 9:1, v:v), ist ein Anstieg von 1.4 nm des D_h in DLS-Messungen zu beobachten (Tabelle 2, Einträge 1 und 2). Anschließend wurden die or-

thogonal und stufenweise entfaltenden Motive des Polymers **P16** untersucht. Nach der Zugabe von 20 μL MeOH zu der Lösung von **P16** ist ein Anstieg des D_h von etwa 2 nm zu erkennen (Tabelle 2, Einträge 3 und 4). Wird KPF₆ zugegeben, steigt D_h erneut um etwa 2 nm an. Die umgekehrte Reihenfolge der Zugabe der Trigger führt zu ähnlichen Anstiegen bei den Entfaltungsschritten, welche durch DLS dokumentiert wurden (Tabelle 2, Einträge 6 und 7). Zuletzt wurden die Entfaltung von **P6** und die orthogonale Dissoziation von **P16** durch DOSY-Messungen untersucht. Grundsätzlich wurden dieselben Ergebnisse bezüglich Änderungen des hydrodynamischen Durchmessers erhalten wie in den DLS-Messungen (ersichtlich in Tabelle 2). Dies stützt die Annahme der orthogonalen, stufenweisen Entfaltung von **P16**, unabhängig von der Reihenfolge der Zugabe der Triggersignale.

In dieser Arbeit haben wir ein dual ansteuerbares und orthogonales ENP-Entfaltungssystem hergestellt, welches auf einer modularen synthetischen Strategie zur Herstellung von wohldefinierten Blockcopolymeren basiert. Die Blockcopolymere tragen orthogonale komplementäre Faltungseinheiten, welche durch die Kombination der RAFT-Polymerisation und modularen Ligationen hergestellt wurden. Dafür wurde zunächst ein AB-Diblockcopolymer synthetisiert, welches das Wirt-Gast-System aus Benzo-21-Krone-7 (B21K7) und einem sekundären Ammoniumsalz (AS) trägt, und anschließend das getriggerte Entfaltungsverhalten untersucht. Im nächsten Schritt wurde ein ABCD-artiges Tetrablockcopolymer mit den dualen, orthogonalen Faltungseinheiten bestehend aus Wasserstoffbrücken (Hamilton-Wedge/Cyanursäure) und dem Wirt/Gast-System (B21K7-AS) konstruiert. Die Entfaltung des Diblockcopolymers wurde durch die Zugabe des konkurrierenden Gastes KPF₆ für den B21K7-Rest induziert. Die duale Entfaltung des einzelkettengefalteten Nanopartikels im Tetrablockcopolymerensystem wurde erreicht durch 1) die Zugabe von Methanol zum Aufbrechen der H-Brücken und anschließende Dekomplexierung des Wirt/Gast-Systems durch die Zugabe von KPF₆ und 2) die Dekomplexierung des Wirt/Gast-Systems B21K7/AS und nachfolgende Dissoziation der H-Brücken durch Methanolzugabe. Die Entfaltung des Wirt/Gast-Systems des Diblockcopolymers, wie auch die schrittweise Entfaltung des Tetrablockcopolymers, wurde durch dynamische Lichtstreuung und diffusionseigene NMR-Spektroskopie charakterisiert. Die Einführung des dual ansteuerbaren ENP ist ein wichtiger Schritt hin zu einem gezielten Entwurf dynamischer ENPs, die orthogonal mit äußeren Reizen ansteuert werden können. Wir hoffen, dass die vorliegende Studie die Entwicklung von Systemen mit noch mehr Entfaltungsmotiven, die beispielsweise durch photonische oder magnetische Triggersignale entfaltet werden, vorantreibt.

Danksagung

C.B.-K. und B.L. danken dem Sonderforschungsbereich 1176, Projekt A1, der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) sowie der Helmholtz-Gemeinschaft im Rahmen des Programms Biointerfaces in Technologie und Medizin (BIFTM)

für finanzielle Unterstützung. Die NMR-Messungen wurden in der DFG-geförderten Einrichtung Pro²NMR durchgeführt.

Stichwörter: Einzelkettenfaltung · Orthogonale Entfaltung · Polymersynthese · Supramolekulare Chemie · Wirt-Gast-Wechselwirkungen

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11276–11280
Angew. Chem. **2016**, *128*, 11446–11450

- [1] C. B. Anfinsen, *Science* **1973**, *181*, 223–230.
- [2] C. M. Dobson, *Nature* **2003**, *426*, 884–890.
- [3] O. Altintas, P. Krolla-Sidenstein, H. Gliemann, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2014**, *47*, 5877–5888.
- [4] N. Hosono, M. A. J. Gillissen, Y. Li, S. S. Sheiko, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 501–510.
- [5] D. J. Hill, M. J. Mio, R. B. Prince, T. S. Hughes, J. S. Moore, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3893–4011.
- [6] V. W. Kuhn, H. Majer, *Makromol. Chem.* **1956**, *18*, 239–253.
- [7] B. D. Mecerreyes, V. Lee, C. J. Hawker, J. L. Hedrick, A. Wursch, W. Volksen, T. Magbitang, E. Huang, R. D. Miller, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 204–208.
- [8] M. Gonzalez-Burgos, A. Latorre-Sanchez, J. A. Pomposo, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6122–6142.
- [9] a) O. Altintas, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2012**, *33*, 958–971; b) O. Altintas, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2016**, *37*, 29–46.
- [10] A. M. Hanlon, C. K. Lyon, E. B. Berda, *Macromolecules* **2016**, *49*, 2–14.
- [11] C. K. Lyon, A. Prasher, A. M. Hanlon, B. T. Tuten, C. A. Tooley, P. G. Frank, E. B. Berda, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 181–197.
- [12] S. Mavila, O. Eivgi, I. Berkovich, N. G. Lemcoff, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 878–961.
- [13] W. A. Braunecker, K. Matyjaszewski, *Prog. Polym. Sci.* **2007**, *32*, 93–146.
- [14] M. Ouchi, N. Badi, J.-F. Lutz, M. Sawamoto, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 917–924.
- [15] R. K. Roy, J.-F. Lutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12888–12891.
- [16] C. F. Hansell, A. Lu, J. P. Patterson, R. K. O'Reilly, *Nanoscale* **2014**, *6*, 4102–4107.
- [17] T. Mes, R. Van Der Weegen, A. R. A. Palmans, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5085–5089; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 5191–5195.
- [18] O. Altintas, P. Gerstel, N. Dingens, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6291–6293.
- [19] E. B. Berda, E. J. Foster, E. W. Meijer, *Macromolecules* **2010**, *43*, 1430–1437.
- [20] J. Lu, N. Ten Brummelhuis, M. Weck, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6225–6227.
- [21] E. A. Appel, J. Dyson, J. Delbarrio, Z. Walsh, O. A. Scherman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4185–4189; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 4261–4265.
- [22] J. Willenbacher, B. V. K. J. Schmidt, D. Schulze-Suennenhausen, O. Altintas, B. Luy, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7056–7059.
- [23] A. Sanchez-Sanchez, A. Arbe, J. Colmenero, J. A. Pomposo, *ACS Macro Lett.* **2014**, *3*, 439–443.
- [24] J. Willenbacher, O. Altintas, V. Trouillet, N. Knöfel, M. J. Monteiro, P. W. Roesky, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4358–4365.
- [25] N. Hosono, A. M. Kushner, J. Chung, A. R. A. Palmans, Z. Guan, E. W. Meijer, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6880–6888.
- [26] Z. Yang, Y. Shi, W. Chen, F. Wang, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 5540–5544.
- [27] O. Altintas, M. Artar, G. Ter Huurne, I. K. Voets, A. R. A. Palmans, C. Barner-Kowollik, E. W. Meijer, *Macromolecules* **2015**, *48*, 8921–8932.
- [28] V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599; *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711.
- [29] S. Dong, Y. Luo, X. Yan, B. Zheng, X. Ding, Y. Yu, Z. Ma, Q. Zhao, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1905–1909; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1945–1949.
- [30] B. Neises, W. Steglich, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 522–524; *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 556–557.
- [31] Y. Liu, Z. Wang, X. Zhang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5922–5932.
- [32] M. Zhang, D. Xu, X. Yan, J. Chen, S. Dong, B. Zheng, F. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7011–7015; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 7117–7121.
- [33] L. Chen, Y. K. Tian, Y. Ding, Y. J. Tian, F. Wang, *Macromolecules* **2012**, *45*, 8412–8419.
- [34] O. Altintas, E. Lejeune, P. Gerstel, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 640–651.

Eingegangen am 23. März 2016,
veränderte Fassung am 10. Mai 2016
Online veröffentlicht am 30. Juni 2016