评述

宏观超分子组装——超分子材料制备新理念

成梦娇, 张倩, 石峰*

化工资源有效利用国家重点实验室; 北京化工大学材料科学与工程学院, 北京 100029

*通讯作者, E-mail: shi@mail.buct.edu.cn

收稿日期: 2016-11-08; 接受日期: 2017-01-04; 网络版发表日期: 2017-03-07

国家自然科学基金(编号: 21374006, 21604002)资助项目

摘要 近年来, 宏观超分子组装已经逐渐发展成为超分子化学中的一个新兴研究方向. 宏观超分子组装是指特征尺寸在微米及微米以上尺度的构筑基元, 通过分子间相互作用发生组装, 形成有序结构的过程, 是实现“全尺度自组装”不可或缺的环节, 为超分子体相材料的制备提供了新的理念和方案. 本文从宏观超分子组装的发展概况、设计原则与策略和应用方向3个方面展开综述, 介绍了从基于长程作用力的“宏观组装”到基于分子间相互作用的“宏观超分子组装”的区别与联系, 阐释了实现宏观超分子组装的设计原则和相关机理. 最后, 针对实现超分子材料广泛应用的目标, 从“精准组装”的角度综述了提高组装结构有序程度的方法, 以及宏观超分子组装在组织工程支架等方面的应用前景.

关键词 宏观超分子组装, 超分子材料, 多重相互作用, 组织工程支架

1 引言

经典化学以原子间的化学键为基础, 以化学合成手段研究分子的变化与性质. 而在分子以上层次, 超分子化学为系统化研究分子与分子间相互作用、分子聚集体的性质与功能提供了新的概念与思维, 并发展成为了一门新兴交叉科学, 促进了化学、物理、材料、生物和生命科学等领域的交叉共融^[1-3]. 超分子组装如同“合成”, 是形成超分子组装体和超分子材料的重要手段与研究内容^[4]. 其中, 形成组装体的构筑基元种类、分子间相互作用种类是超分子组装影响最终材料结构与性能的重要因素^[5-8]. 近30年来, 超分子组装所研究的构筑基元涵盖了小分子、分子聚集体、纳米粒子、生物大分子、聚合物等, 所采用的分子间相互作用包括分子识别、配位作用、范德华力、静

电作用、氢键等, 形成了分子器件、液晶、胶束、囊泡、纳米结构等多级、多层次组装体系, 并丰富与发展了相应的功能与理论^[9-16]. 到目前为止, 超分子组装所研究的构筑基元大多集中于分子和纳米尺度, 而对微米及微米以上尺度物体之间的组装行为研究较少. 弱的分子间相互作用是否可以使微米及微米以上尺寸的物体(即宏观构筑基元)自发形成稳定的组装体? 超分子体相材料是否可以通过宏观构筑基元的自组装一步到位地进行制备, 从而突破传统的纳米-微米-宏观多级多层次组制备超分子材料的模式? 这些正是宏观超分子组装这一前沿研究领域所要回答的问题, 即如何利用分子间相互作用实现宏观物体之间的超分子组装, 从而直接形成超分子材料, 实现其广泛应用.

宏观构筑基元能否发生组装主要取决于两个宏

引用格式: 成梦娇, 张倩, 石峰. 宏观超分子组装——超分子材料制备新理念. 中国科学: 化学, 2017, 47: 816-829

Cheng M, Zhang Q, Shi F. Macroscopic supramolecular assembly: new concept for the fabrication of supramolecular materials. *Sci Sin Chim*, 2017, 47: 816-829, doi: 10.1360/N032016-00195

观表面之间的结合强度. 针对这个问题, 早期的相关研究主要采用“作用力程与构筑基元尺寸匹配”的方案, 利用长程相互作用力如毛细作用力、静电力、磁场力等, 能够使毫米、厘米大小的物体可以在相距较远的情况下, 即可进入这些长程力的作用力程, 开始发生相互作用, 通过“体系能量最小化”的基本原理实现有序结构的组装^[17,18]. 这方面工作由于不涉及分子与分子间的相互作用, 未被广泛认同为“宏观超分子组装”, 但他们体现了“宏观组装”的思想. 如何使宏观构筑基元通过分子-分子相互作用实现组装, 即如何使宏观表面的大量分子达到短程相互作用的作用力程之内(纳米级), 产生足够强的结合力, 实现严格意义上的超分子组装, 成为超分子组装领域的一大挑战和前沿课题. 这是因为宏观物体由于加工局限或表面官能团分布不均等问题, 无法达到大面积纳米级的接触, 宏观表面间的结合强度不足以获得稳定的组装体(图1)^[19,20]. 到目前为止, 针对不同质地的基底, 人们通过两种策略实现了“宏观超分子组装”: (1) 采用聚合物凝胶作为构筑基元, 同时聚合物侧链接枝有超分子作用官能团, 如主(客)体识别分子、氢键给(受)体等^[21]. (2) 在非凝胶体系的刚性构筑基元表面预修饰“柔性间隔层”, 即具有良好流动特性和自修复功能的聚电解质多层膜, 同时膜的最外层是接枝有超分子作用官能团的聚电解质^[20]. 这两种策略都利用了良好的流动体系来达到大面积分子层次作用, 进而实现宏观物体的超分子组装: 具有流动特性的表面一方面降低了宏观构筑基元表面的粗糙度, 促使宏观表面之间达到大面积纳米级接触距离及分子作用力程之内, 另一方面使得最外层超分子官能团拥有较高的自由度, 可以通过“多重相互作用”(multivalency)的效应^[22-24]实现大范围的超分子作用, 大大增强宏观构筑基元的表现结合常数, 从而达到宏观组装目的.

在这两种策略的基础上, 宏观超分子组装将为面向生物材料应用的超分子材料制备提供一种全新的思路与方案, 即通过弱的分子间相互作用实现宏观构筑基元的直接组装, 从而一步到位形成体相材料. 围绕“宏观超分子组装”这一前沿研究领域, 本文将从如何实现宏观超分子组装并应用于生物材料制备的角度展开综述, 结合其发展历程, 通过分析国内外近期相关研究进展, 阐释实现宏观超分子组装的设计原则, 并展望其在生物材料制备方面的可行性与应用前景.

图1 宏观刚性构筑基元超分子组装的挑战(网络版彩图)

2 长程力驱动的宏观组装

在机械化可以实现有序装配的现代工业, 为什么还要研究宏观物体的自组装? 美国哈佛大学的Whitesides等^[25]在2002年发表于*Science*上题为“全尺度自组装”(self-assembly at all scale)的观点文章试图回答这一问题: 自组装的概念应适用于所有尺寸范围, 其深入研究在理论上将有利于加强对生物界结构和过程的认识与理解, 在材料制造上可以在各个尺度上实现三维结构的灵活制备, 这是传统制造所不具有的优势. 此外, 自组装过程不依赖于仪器, 平行、大规模制备的高效特点也能为制造业提供新思路^[26,27]. 在当时, 对微米及以上尺度构筑基元的组装行为研究较少, 一些课题组针对宏观构筑基元尺寸(微米、毫米级)远大于绝大多数分子间相互作用力程(纳米级)的问题, 基于“构筑基元尺寸应与组装驱动力程相匹配”的思想, 提出采用作用力程可达厘米范围的长程作用力, 如毛细力、磁场力、电场力、抗磁斥力等实现宏观物体组装.

在毛细作用力驱使的组装方面, 如图2(a)所示, Whitesides课题组^[18]制备了具有浸润性质各向异性(如亲水、疏水)的毫米级多边形构筑基元, 在两相界面上, 这些构筑基元不同表面呈现不同浸润性质导致的弯液面, 当两个相互匹配的弯液面达到毛细力作用力程之后, 这两个表面会紧密结合, 以降低整个体系的界面自由能, 从而达到两个宏观构筑基元组装的效果. 为了实现这些宏观组装体的功能, 他们进一步应用这一长程力驱动宏观组装的原理, 实现了光电元器件的组装(图2(b))^[28]: 首先用铸模方式制备了截角八面体形(含6个正方形面和8个正六边形面)的毫米级聚合物构筑基元, 并在各个正方形面上构造连接光电二极管(LED)的金属电路, 使构筑基元产生浸润性质的各向异性, 然后通过旋转的方式让这些构筑基元在熔融的焊锡液体里相互碰撞, 由于焊锡液体选择性地只浸润

图2 (a)毛细作用力驱动的宏观组装机理及(b)光电器件的组装^[28] (网络版彩图)

金属表面而非聚合物表面,被浸润表面的焊锡液滴产生的毛细作用力可以驱使构筑基元发生组装,最终基于界面能最小化原理形成有序组装体,并经冷却固化稳定下来,该组装体连接电池后可以使所有LED发光。

近年来,基于上述原理,国内外其他课题组也采用了毛细作用作为组装驱动力实现了宏观物体的组装。例如,宾夕法尼亚大学Stebe课题组^[29]制备了形状各向异性的几十微米大小SU8光刻胶构筑基元,研究了不同长径比对最终组装形态的影响(图3(a))。英国爱丁堡大学Vermant课题组^[30]通过机械拉伸的方式制备了微米级椭球形聚合物构筑基元,在界面获得了通过椭球长端平行排列的有序组装体(图3(b))。美国北卡罗来纳大学DeSimone课题组^[31]则通过软刻蚀的方式制备了由亲疏水性不同的聚合物棒通过嵌段复合而成的百微米级构筑基元,并在油水界面上实现了由毛细力主导的宏观组装(图3(c))。在国内,中国科学院电子学研究所刘梅等^[32]制备了具有浸润性质各向异性的硅基构筑基元,以及与构筑基元尺寸匹配的图案化基底,结合形状识别和毛细作用实现了构筑基元在基底上的大面积组装(图3(d))。在上述典型的界面张力(毛细力)诱导组装中,界面依赖是较大的局限:宏观构筑基元之间的“可视”(即构筑基元进入彼此的毛细力作用距离内),强烈依赖于两相界面;如果没有后续的固化手段,组装形成的有序阵列无法离开界面而存在。例如,一对疏水性的构筑基元可以在空气-水界面通过毛细力而紧密结合在一起,如果通过提拉其中一个构筑基元的方式试图将这对组装体提出水面,这对组装体就会在提拉时由于界面力的消失而解体。

图3 毛细作用力驱动的宏观组装示例。(a) SU8光刻胶颗粒^[29]; (b) 聚合物椭球^[30]; (c) 聚合物棒^[31]; (d) 硅片^[32] (网络版彩图)

在磁场力诱导宏观组装方面,匈牙利布达佩斯科技经济大学的Zrinyi课题组^[33]通过负载磁性纳米粒子的方式制备了具有磁场响应性的水凝胶构筑基元,在非均匀磁场和均匀磁场中分别得到了中心聚集形态的组装体和链状规则组装体(图4(a))。类似地,西安交通大学徐峰课题组^[34]利用不同形状的磁性模版诱导的方式把磁响应性的水凝胶组装成对应的形态,再进一步进行化学交联稳定组装体,最终应用于作为细胞培养的生物支架材料(图4(b))。Whitesides课题组^[35]则将棒状的磁性物质镍与其他非磁性物质金复合成亚微米级构筑基元,在外磁场中得到密堆积的棒束,并用系统能量最小化原理对组装形态进行了阐释(图4(c))。除了利用磁性物质(铁磁性、顺磁性),美国哈佛医学院的Demirci课题组^[36]则利用抗磁性使水凝胶构筑基元可以响应磁场进行可控的运动,继而获得所需三维结构形态的水凝胶组装体(图4(d))。

在电场力驱使的宏观组装上,DeSimone课题组^[37]用软刻蚀的方式制备了微米级不同形状的聚合物构筑基元,并对其分散液施加非均匀的交流电场,使具有介电性的构筑基元发生极化作用,电荷向长轴两端分离,从而使构筑基元通过异性电荷吸引作用而组装成链状结构(图4(e))。Whitesides课题组^[38]则以毫米级的介电质聚合物球为构筑基元,采用在金属基底上旋转振荡反复摩擦的方式产生电荷分离,带有相反电荷的聚合物构筑基元最终可以组装成有序阵列(图4(f))。综上,作为宏观组装的驱动力,磁场力、电场力与毛

图4 磁场力驱动的水凝胶组装(a~c)^[33,34]和金属纳米棒组装(d)^[35], (e, f) 电场力驱动的聚合物颗粒组装^[37,38] (网络版彩图)

细作用力具有如下共同点: (1) 作用力程长并且作用强度足够驱使宏观物体发生稳定组装; (2) 构筑基元表面不需要化学修饰即可形成组装体; (3) 构筑基元和环境体系(如界面、电场、磁场)之间的相互作用对组装形态具有决定性影响, 即实现体系能量最小化。然而, 这种依赖界面或外场以产生形成组装体的宏观组装, 对于环境的依赖较强, 如果不引入后续其他交联固化手段, 组装体难以稳定存在, 这也是制约组装后的材料功能化的一大瓶颈。同时, 这一问题也引导了进一步的思考: 是否可以直接通过化学力(如分子间作用力)同时实现宏观构筑基元的组装以及组装体的稳定?

3 宏观超分子组装

以宏观物体为构筑基元, 通过超分子相互作用联结构筑基元, 形成稳定的组装体, 则是宏观超分子组装的研究范畴。不同于毛细作用力、电场力、磁场力等长程相互作用, 经典超分子体系中的分子间相互作用(如静电吸引、氢键、电荷转移、配位等)则有效作用力程较短, 一般在纳米尺度甚至低于纳米级别^[39,40]。对于分子尺度或纳米级别的构筑基元而言, 作用力程的尺寸范围可以与构筑基元尺寸相比拟, 因而通过表面

修饰这些超分子作用的官能团即可实现构筑基元的组装, 甚至可以通过各向异性修饰使构筑基元产生一定的组装取向, 实现程序化组装(programmable assembly), 获得规则有序结构^[41,42]。然而, 对于宏观尺度的构筑基元而言, 超分子作用力程远小于构筑基元尺寸, 宏观物体要想实现自组装并获得稳定的组装体, 至少需要满足两个条件: (1) 宏观构筑基元表面发生相互作用的官能团, 如主(客)体分子, 必须达到有效的短程作用力程之内, 即宏观构筑基元表面之间可以达到纳米尺度以内的接触距离; (2) 构筑基元表面需要有足够多发生超分子相互作用(如主客体分子识别)的位点, 才能提供稳定宏观组装体的结合强度。要满足上述条件, 传统的纳米或分子尺度构筑基元的修饰方法很难达到目的, 如表面接枝带有超分子作用的官能团或直接通过交替层状组装修饰带有超分子官能团的聚电解质多层膜^[20]。这是因为宏观构筑基元表面可能存在一定的粗糙度, 两个宏观表面难以达到大面积的纳米级接触, 超分子作用的识别位点数目不足以达到稳定组装体的作用强度。

在这方面, 2011年德国明斯特大学的De Cola课题组^[19]通过表面反应在特征尺寸为1 μm的L型分子筛上修饰带硝基氧自由基的分子或者含烷氧基胺官能团的分子, 在这些分子和分子筛表面之间引入一段四甘醇链作为间隔, 然后通过硝基氧交换这一动态反应实现了微米级分子筛的组装, 获得了有序长链结构(图5)。对于无间隔的情况, 发生组装的概率较低, 无法获得长链结构。这表明, 在构筑基元达到微米尺寸时, 单纯修饰单分子官能团已经较难实现有效组装。如果继续增大构筑基元尺寸, 超分子作用主导的组装行为会怎样? 为此, 本课题组^[20]尝试了宏观物体的自组装: 以边长为3 mm的立方体聚二甲基硅氧烷(PDMS)为构筑基元, 在其表面通过交替层状组装修饰带有主(客)体官能团的聚电解质多层膜, 再将这些PDMS构筑基元置于水中进行足够长时间的振荡以实现构筑基元之间的碰撞, 然而始终没有观察到任何组装行为。针对这一现象, 我们对组装失败的具体原因进行如图1所示的推测, 对于具有刚性表面的宏观构筑基元, 表面所修饰的超分子官能团受到严重的空间局限, 自由度较低, 当两个宏观表面在振荡中接触时, 两个活动受限的互补官能团达到作用距离内并发生相互作用的可能性也较低, 因而两个宏观表面之间的结合位点较

图5 硝基氧动态交换反应实现了微米级分子筛的组装^[19] (网络版彩图)

少, 整体结合强度较低, 难以形成稳定的组装体. 针对结合强度不够的问题, 目前该领域已经发展了一系列体系或方法来实现宏观超分子组装, 主要解决方案包括: (1) 直接从构筑基元材料的选择出发, 选用具有流动性的构筑基元, 如凝胶体系, 通过构筑基元表面的流动特性来降低宏观表面的粗糙度, 同时提高表面官能团的自由度; (2) 对于非水凝胶体系的刚性构筑基元, 借用间隔基的概念, 在构筑基元表面与超分子官能团之间引入具有流动性的间隔性涂层, 提高官能团自由度, 建立普适性的宏观超分子组装设计原则; (3) 借助机械外力施压, 延长宏观表面之间的接触时间, 提高表面发生超分子识别的数目, 从而提高结合强度.

3.1 凝胶体系的宏观超分子组装

从降低表面粗糙度和提高表面流动性的角度, 日本大阪大学的Harada课题组^[21,43-45]则使用水凝胶体系作为构筑基元材料, 成功实现了多种超分子相互作用主导下的宏观超分子组装. 以主客体识别为例, 他们将带有主(客)体官能团的单体与水凝胶单体按照一定比例混合, 通过自由基共聚的方式获得表面带有一定比例主(客)体的毫米尺度水凝胶, 再将这些水凝胶置于水中振荡, 表面带有主体分子的水凝胶可以选择性地与表面带有客体分子的水凝胶发生组装, 形成主(客)

体交替的团状或者链状组装体(图6). 水凝胶体系可以实现宏观超分子组装的原因在于, 水凝胶具有较强的流动特性, 一方面水凝胶的表面可以通过“自流平”的方式降低表面的粗糙程度, 从而促进两个宏观表面之间的接触程度; 另一方面, 与刚性表面相比, 水凝胶表面的官能团所受到的表面空间局限较小, 因而具有更高的自由度, 有利于提高两个表面发生超分子识别的位点数目, 从而提高构筑基元间的组装强度, 获得稳定的组装体. 通过合理的材料选择, 很多经典的超分子相互作用都可以用于水凝胶构筑基元的宏观超分子组装. Harada课题组在此后若干年间报道了其他分子间相互作用如金属配位作用^[46]、静电吸引^[47]、碱基配对^[48]等所驱动的宏观凝胶超分子组装(图7). 进一步, 他们利用具有刺激-响应性的超分子相互作用, 如光^[49]、pH^[50]、温度^[51]、溶剂^[52]、pH/糖^[53]、氧化还原响应型的^[47], 可以对宏观动态超分子组装行为进行调控. 这些现象表明, 分子层次或纳米尺度构筑基元的超分子组装行为, 通过宏观尺度的水凝胶体系也同样得到了体现.

类似地, 哈佛医学院Yin课题组^[54]通过滚环扩增的方式, 分别设计并制备了表面具有DNA互补单链的毫米级水凝胶, 该水凝胶在振荡条件下可以实现选择性的自组装, 这种特异性组装的比达到了约66%, 表明DNA互补链的杂交作用主导了宏观组装行为(图8(a)). 浙江大学谢涛课题组^[55]利用表面带有主客体官能团的水凝胶之间快速组装的特点, 制备了一系列具有特定形状的毫米级水凝胶构筑基元, 以宏观表面的主客体识别为锁, 然后这些构筑基元可以像乐高积木一样, 按照人为意愿被搭建成不同的组装形态. 此外, 通过在水凝胶构筑基元中引入具有pH响应的或氧化还原响应的官能团, 这些组装形态可以实现动态的组装/解组装过程, 也可以使已经发生组装的结构产生三维结

图6 宏观水凝胶的超分子组装^[21] (网络版彩图)

图7 金属配位作用(a, b)^[46]、静电吸引(c)^[47]、碱基配对(d)^[48]驱动的宏观凝胶超分子组装(网络版彩图)

图8 DNA杂交驱动(a)^[54]、刺激响应(b)^[55]、四重氢键驱动(c)的宏观凝胶组装^[56](网络版彩图)

构变化(图8(b)). 除了水凝胶体系, 清华大学唐黎明课题组^[56]则采用有机凝胶作为构筑基元, 在有机凝胶的制备过程中, 引入UPy四重氢键单元, 在极性条件(DMSO溶剂)下, 构筑基元可以通过氢键作用发生宏观超分子组装, 当变为非极性条件(甲苯)时, 由于质子化效应, 已经发生的氢键作用会发生解离, 导致宏观组装体的解组装(图8(c)).

通过上述溶剂调控方式, 宏观有机凝胶构筑基元可以发生可控的动态组装/解组装行为. 截至目前, 凝胶体系的构筑基元利用材料自身流动性较强的特点,

可以在自由振荡的情况下使表面尽可能多的分子间相互作用有效发生, 从而实现宏观超分子组装. 尽管如此, 如何突破材料体系的限制实现其他非水凝胶体系的宏观超分子组装, 如何建立具有普适性的实现宏观超分子组装的设计原则, 是该研究方向的重要问题.

3.2 非凝胶体系构筑基元的宏观超分子组装

对于水凝胶体系的构筑基元而言, 决定其发生宏观超分子组装的本质特征在于流动性, 因而从提高表面官能团自由度的角度, 本课题组^[20]考虑在普通构筑基元基底表面引入具有流动特性的涂层, 在此基础上引入超分子相互作用, 使表面官能团尽可能多地达到作用距离之内, 从而提高超分子识别的效率, 获得较高的结合强度以实现宏观构筑基元的组装. 如图9所示, 所引入的涂层被称为柔性间隔层, 一方面, 通过其流动特性导致的自流平效应弥补宏观构筑基元表面的粗糙度, 使表面相对光滑平整; 另一方面, 由柔性间隔层所支撑的超分子识别官能团可以有相对较高的自由度, 两个宏观表面相互接触时, 当有一对超分子识别官能团发生作用时, 局部的近距离接触会促进邻近的其他未作用的自由官能团达到分子间作用距离, 进而实现尽可能多的识别位点. 相反地, 无柔性间隔层的刚性基底表面的超分子官能团, 可能受到物理粗糙度的局限, 难以移动到可作用距离之内, 因而作用位点相对较少, 不足以获得稳定组装的强度.

为了建立和实践“柔性间隔层促进宏观超分子组装”的设计原则, 以毫米级立方体形PDMS构筑基元为模型, 在其表面通过交替层状自组装方式修饰聚乙烯胺/聚丙烯酸(PEI/PAA)聚电解质多层膜作为“柔型间隔层”, 继而修饰聚二烯丙基二甲基铵氯化物/聚苯乙烯磺酸盐(PDDA/PSS)聚电解质多层膜作为黏性阻隔层, 最后在最外层修饰PDDA/PAA-CD (PAA接枝 β -环糊精基团)或者PDDA/PAA-Azo (PAA接枝偶氮苯基团)多层膜作为超分子作用层, 通过在水中简单振荡的方式实现了非水凝胶体系构筑基元(橡胶: PDMS; 塑料: PMMA)的宏观超分子组装. 其中, 在一定pH条件下构造的PEI/PAA多层膜呈现厚度随指数增长^[57,58]的特点, 还具有良好的流动特性^[59]和自修复特性^[60], 因而在较高层数情况下, 可以有效降低表面粗糙度, 同时也为保证最外层超分子层的自由度提供了基础. 由于PEI/PAA在较高层数情况下会表现一定的黏性, 会导致无选择性的黏连, 因此引入了中间的PDDA/PSS多

图9 柔性间隔层促进实现宏观刚性构筑基元的超分子组装^[20] (网络版彩图)

层膜作为黏性阻隔层^[61],在保证流动性的情况下避免黏性问题的干扰.最外层的超分子识别层保证了宏观构筑基元的特异选择性组装,即最外层带有主体分子的构筑基元选择性地与最外层带有客体分子的构筑基元发生组装,而相同构筑基元间则难以稳定组装.类似地,在微米尺度,从提高表面官能团自由度的角度,De Cola课题组^[19]所提出的解决方案是提高超分子作用官能团与构筑基元表面之间连接链的长度,如增加聚乙二醇重复单元数目,使得超分子官能团能够尽可能多地远离表面的束缚,从而获得了微米级分子筛自组装形成的有序长链结构.目前,针对何种特征尺寸的构筑基元,是否需要柔性间隔,需要多长的间隔链或者多厚的间隔层等问题尚无系统化研究成果.

3.3 外力辅助的宏观超分子组装

在目前宏观超分子自组装的工作中,构筑基元之间主要通过在水中振荡的方式发生相互碰撞,产生接触,从而发生超分子相互作用.然而无规碰撞方式中的宏观表面接触时间相对短暂,在有限时间内让尽可能多的超分子位点发生作用的概率也相对较低.除了上述通过水凝胶特定材料体系的选择或柔性间隔层的设计原则之外,另一种可能促进宏观超分子组装的方式则是施加外力,以辅助构筑基元宏观表面上的超分子官能团达到作用距离之内,并提高结合位点数目

以增强组装稳定性.此时表面的超分子官能团并不需要特定的柔性间隔层,他们具有较低的自由度就可以.例如,早期以直径为 $17\text{ }\mu\text{m}$,长度约为 $500\text{ }\mu\text{m}$ 的玻璃纤维为构筑基元,在其表面通过交替层状自组装的方式构筑了聚丙烯酸和四氧化三铁纳米粒子的聚电解质-纳米粒子复合多层膜,在普通玻璃基底表面修饰PDPA/PAA的多层膜,由于PAA与磁性纳米粒子之间的多齿配位作用,该玻璃纤维可以在机械按压辅助的情况下固定于玻璃基底上^[62].此外,借助玻璃纤维表面所修饰磁性纳米粒子的顺磁性质,可以用外磁场诱导玻璃纤维构筑基元的磁响应性运动和可控定位,从而结合运动与组装过程逐步构筑二维复杂图案(图10(a)).

除了微米级的玻璃纤维构筑基元外,浙江大学谢涛课题组^[64]利用高分子在玻璃化转变温度(T_g)之上自由度较高的特点,以环氧树脂为例,在加热到 T_g 以上的同时加入少量甲醇以破坏树脂内部本身的氢键作用,辅以外加压力压紧结合界面,从而加强界面的氢键相互作用以增强界面结合力;或在表面接枝同时具有氢

图10 外力辅助下,微米级玻璃纤维(a)^[62]和硅片的组装(b)^[63] (网络版彩图)

键给(受)体的枝化PEI (BPEI), 增强界面结合. 类似地, 他们同期的工作也表明, 通过环氧树脂这一刚性体系作为研究平台, 较强的阳离子- π 相互作用也可用作宏观界面间的直接结合^[65]. 这一工作为外力辅助下的宏观界面组装提供了研究基础. 随后, 韩国浦项科技大学的Kim课题组^[63]则通过夹子夹持的方式施加外力迫使长时间接触, 实现了 1 cm^2 大小的硅片构筑基元之间的宏观超分子组装. 他们在硅片表面修饰PEI聚电解质的基础上, 进一步分别接枝了葫芦脲^[6]的主体分子和二茂铁客体分子, 把带有主体分子的硅片与客体分子的硅片在水下用夹子夹持一段时间, 最后两个宏观硅片可以通过主客体识别组装实现紧密联结, 其稳定性体现在, 1 cm^2 接触面积的组装体下方在水中可以悬挂 2 kg 重物, 在干燥以后可以悬挂 4 kg 重物(图10(b)). 这一工作不仅为实现宏观超分子组装提供了一种外力辅助的解决方案, 而且为解决实际应用中水下黏合困难的难题提供了新思路. 由上述工作可见, 通过外力辅助的方式可以增加宏观构筑基元表面之间的接触时间, 从而促进表面大量超分子相互作用的有效发生, 以增强发生宏观超分子组装所需要的结合强度.

4 精准宏观超分子组装

在通过不同策略实现宏观超分子组装的基础上, 该领域面临着制备功能化超分子材料, 获得广泛应用的严峻挑战. 在绝大多数依赖振荡或旋转方式迫使构筑基元碰撞并发生组装的工作中, 可以看到一个相对普遍的问题, 所得到的组装体结构有序程度较低(图11)^[20,21]. 特别是当构筑基元数目增加的情况下, 尽管超分子相互作用可以让构筑基元发生选择性的、特异性的组装. 例如, 组装体的连接方式是带主体分子的构筑基元与带客体分子的构筑基元相结合, 而不是与相同的主体构筑基元结合, 然而, 二者结合或匹配的方式(如接触面积、角度、方向等)通常是不可预测的, 而且杂乱无章. 这是因为, 振荡或旋转的机械场通常会导致无规的、随机的碰撞, 构筑基元之间有效碰撞面积、碰撞几率等具体参数难以准确控制, 而一旦两个构筑基元发生有效组装结合为组装体之后, 就算存在匹配度较差的情况, 也无法在这种简单的振荡环境里进行自我调整. 特别地, 超分子作用力的力程较小(纳米级别)^[39,40], 无论从作用时间还是空间而言, 在其作用力程之内无法直接调整尺度在微米乃至毫

图11 水凝胶体系^[21]和刚性构筑基元^[20]组装中的错位现象(网络版彩图)

米大小的构筑基元之间的匹配程度, 以达到最低能量状态的精准组装结构. 从材料制备与应用的角度而言, 结构决定功能, 这种杂乱无章匹配、有序程度较低的组装形态不利于超分子材料的实际应用. 因而, 迫切需要发展相应的解决方案来突破这一瓶颈.

在这方面, 本课题组则借鉴宏观组装中“作用力程与构筑基元尺寸匹配”的思想, 期望结合长程相互作用预先调整构筑基元的匹配程度, 继而通过短程超分子相互作用实现稳定的超分子组装. 同时, 为了提高构筑基元运动的无规性, 在制备宏观构筑基元的同时也为其负载了自发运动所需的化学动力. 具体而言, 我们制备了尺寸为 $8\times 8\times 2.7\text{ mm}^3$ 的宏观PDMS构筑基元, 并在其不同侧面黏接了沉积有粗糙铂颗粒结构的基底. 由于PDMS基底本身具有疏水性, 而所沉积的铂表面亲水, 因而所制备的构筑基元具有了浸润性质上的各向异性. 将该构筑基元置于过氧化氢溶液的液面上时, 疏水性表面与液面形成半月面, 由于表面张力的作用液体可以对该构筑基元表面产生相应的曲面力; 同时, 沉积有铂的表面接触过氧化氢溶液时会催化过氧化氢分解产生氧气气泡, 由于气泡产生剧烈且不均匀, 构筑基元在受力不均的情况下会在液面发生无规运动. 在这种情况下, 这一宏观构筑基元在液面通过化学能自发驱动的方式进行无规运动, 当两个构筑基元靠得足够近的时候, 疏水表面受到的表面张力所导致的曲面力进入作用力程(约为 1.9 cm), 如果半月面形状相似(同是液面以上, 即曲面力表现为相互吸引; 反之, 相斥), 则构筑基元通过这一长程相互作用而发生组装. 由于组装驱动力的作用力程与构筑基元的特征尺寸相当, 在这一作用力程之内, 构筑基元之间具有充足的时间与空间进行匹配程度的调整, 利用

消除过剩界面能实现体系界面自由能最小化的原理, 实现两个疏水表面的良好匹配, 获得规则的链状有序结构(图12)^[66]。在此研究中, 尚未引入短程相互作用, 因而所获得的组装结构难以脱离界面而存在, 而且铂催化过氧化氢分解产生的气泡也会黏附到构筑基元的疏水表面上, 在组装后的结构表面依然能够观察到少量气泡, 这些气泡的存在阻隔了疏水表面的紧密接触。此外, 疏水表面相对惰性, 较难在其表面引入超分子作用官能团。

为此, 本课题组有针对性地提出了如下解决方案:

(1) 在驱动力方面, 将铂-过氧化氢体系改为无气泡的 Marangoni 效应体系; (2) 将主导匹配度的长程作用力从疏水-疏水相互作用改为亲水-亲水相互作用, 从而使构筑基元的亲水表面重叠, 为后续的超分子作用稳定组装体提供可能; (3) 引入柔性间隔层促进作用下的宏观超分子组装, 即在亲水表面修饰主客体识别的官能团, 使构筑基元的亲水-亲水表面通过长程作用发生精准组装后能够通过超分子作用稳定结构。具体而言, 按照如图13所示制备了具有表面浸润性质、各向异性的宏观PDMS构筑基元(超亲水与超疏水表面相邻), 并在其内部预留空腔用来装载低表面能物质(如乙醇), 通过底部的小孔进行低表面能物质的释放。当把该构筑基元置于空气/水界面上时, 由于乙醇接触水之后会在局部形成不对称Marangoni环流, 从而产生驱动力驱使构筑基元在液面产生无规、快速运动; 与此同时, 构筑基元疏水表面的液面界面形变比亲水表面的大, 因而相应产生的曲面力也以疏水-疏水相互作用为主导, 当两个快速运动的构筑基元进入长程作用力范围之内后, 会通过疏水表面组装起来。如果想让亲水-亲水作用成为主导力, 则要求其相应的界面形变增大, 这对于空气/水界面而言很难做到。因为空气与水的密度差异太大, 而减小PDMS构筑基元密度的可行性较低。为此, 将空气/水界面转换到水/油界面, 通过增加PDMS密度的方式, 使亲水表面的弯曲变形显著增加, 从而提高对应的界面力, 当PDMS的密度达到1.6及以上时, 构筑基元之间的组装主要以长程亲水-亲水作用为主导, 即构筑基元之间通过亲水表面相互连接成有序结构。在此基础上, 通过在亲水表面修饰柔性间隔层和超分子主客体识别层, 使得构筑基元在发生长程精准匹配之后, 通过主客体作用形成稳定的组装体, 该组装体可以脱离界面而存在。这样, 通过结

图12 浸润性质各向异性构筑基元的制备及其精准组装^[66] (网络版彩图)

图13 基于 Marangoni 效应自驱动的精准确超分子自组装^[67] (网络版彩图)

合长程作用实现精准组装、超分子短程作用稳定组装体的方式, 可以实现精准的宏观超分子组装^[67], 获得有序结构, 为超分子材料的功能化应用提供可能。

除了分别对长程和短程作用进行“取长补短”以提高组装体有序度以外, 还有一种在无规机械振荡过程

中提高组装有序度的相对简单的调控策略: 通过控制有效作用面积对不同结合强度的组装体形态进行筛选^[68]. 对于宏观超分子组装而言, 构筑基元表面的有效作用面积越大, 则表明该表面可能发生的作用位点数越高, 相应地二者之间的结合强度也较大, 组装体稳定性较高. 因而, 本课题组设计了一系列具有同一底面直径(d , m)、不同高度(h , m)的圆柱体构筑基元. 在保持直径不变, 圆柱体高度逐渐减小的情况下, 二者的径高比(d/h)也会随之增大. 以柔性间隔层作用下的宏观超分子组装为模型体系, 考察了 $d/h=1$ 、2、4、6时的圆柱体构筑基元自身特点和组装行为. 从有效作用面积与组装体结合强度正相关的角度来看, 圆柱体底面之间的高度匹配状态下的组装体应该具有最大的结合强度(底面-底面组装, f-f), 体系的自由能最小. 在机械振荡导致的无规碰撞动力条件下, 构筑基元之间可能出现的组装形态还包括底面-侧面(f-s)和侧面-侧面(s-s)组装. 从热力学稳定性考虑, 最终得到的组装体形态的概率应该按照f-f、f-s、s-s依次下降. 然而, 从动力学可能性考虑, 暴露在体系中的可组装面积决定了可能发生碰撞继而发生组装的几率. 所有圆柱体构筑基元的底面面积一定, 暴露在体系中的面积值也是相同的, 不同之处在于, 对于高度值较大, d/h 值较小的圆柱体, 它的侧面面积大于 d/h 较大的圆柱体, 因而振荡过程中, 侧面-侧面碰撞的几率相对较高. 动力学有利的组装形态按照s-s、f-s、f-f依次下降. 综合热力学稳定性和动力学有利性两方面的原因, 可以预测, 对于侧面面积较大的构筑基元其动力学有利性较强, 但是热力学稳定性较低, 即振荡过程中发生s-s组装形态的几率较大, 但能否在振荡的能量介入中稳定存在取决于其热力学稳定性. 因而, 如图14所示, 在不同 d/h 值圆柱体的组装结果中, 可以看到, 当 d/h 值较小($d/h=1$)时, 即动力学因素效果明显, 综合热力学稳定性对最终组装形态的影响, 组装体主要以f-s为主, 占据比例达到53%, 而f-f和s-s仅占30%和17%. 随着 d/h 值增大时, f-f组装体所占比例呈逐渐上升趋势, 在 $d/h=6$ 时达到了91%, 而相应地f-s和s-s则下降到了3.1%和6.3%, 这表明此时的热力学稳定性成为了决定最后组装形态的主导因素. 通过增加 d/h 比值可以选择性地得到f-f这种相对有序的链状组装体(图14). 然而, 对于这种策略而言, 尽管通过改变 d/h 比值的方式提高了组装结构的有序度, 其精准匹配程度仍然较低, 如果要达到

图14 宏观超分子组装中尺寸对组装形态的选择性^[68] (网络版彩图)

宏观表面之间的高度匹配, 需要结合表面各向异性或形状互补等策略来进一步提高组装精准度.

5 面向生物材料制备的应用

在实现宏观超分子组装的基础上, 如何利用这一新的材料制备方案实现所得到超分子材料的广泛应用, 这是该研究领域现有的契机和挑战. 在组织工程(即再生医学)领域^[69,70], 制备内部具有特定生长因子的组织工程三维支架材料成为了热点前沿课题^[71]. 特别地, 温和、高效、精准地制备三维支架材料并定向引入多种生长因子, 以增加支架内部结构和化学环境的复杂程度, 是组织工程在生物材料方面的发展瓶颈和迫切需求. 目前亟需发展一种可以高效、精准地实现具有复杂构型的三维支架的制备方法, 使其可以在温和条件下实现制备, 并能引入多种生长因子以增加支架内部结构和化学环境的复杂程度. 宏观超分子组装方法可以很好地满足上述要求、解决相应问题, 将在复杂、个性化生物材料定制上具有独特优势: (1) 温和的实验条件. 超分子作用如分子识别^[72]、正负电荷作用^[73]、配位^[5,74]、氢键^[75]等大多相对温和, 可以避免使用溶剂、加热、光照等极端条件. (2) 丰富的特异性识别体系. 生物体系中的超分子识别如亲和素-生物素作用^[76]、DNA杂化作用等的特异性有助于定向引入所需要的生物因子^[77]. (3) 自下而上的构筑特点可以对生物材料的多级结构进行灵活控制, 如制备在指定位置具有所需生物因子的复杂三维组织工程支架.

在面向支架材料的三维结构构建方面, 西安交通大学徐峰教授课题组^[78]以百微米级带电聚乙二醇(PEG)水凝胶为构筑基元, 通过静电吸引作用逐层组装带有相反电荷的水凝胶, 获得多层水凝胶构成的三

维结构,以期用于组织工程支架材料方面(图15)。为了检测该方法的生物相容性,他们将成纤维细胞包覆于带有不同电荷量的凝胶构筑基元中,在交联后观测细胞的成活程度,细胞的成活率大于90%,致死的主要原因在于少量引发剂所产生的自由基导致的细胞毒性,这一问题可能通过交联参数优化的方式来克服。此外,在长程力(如磁场)或其他外加能量(如超声)介入的情况下,他们将百微米级的PEG水凝胶构筑基元组装成为复杂三维结构,并用后续交联的方式将组装结构固化稳定下来,通过细胞实验证实了该材料良好的生物相容性,有望用于组织工程领域^[79,80]。在外加磁场中,负载有四氧化三铁磁性纳米粒子的水凝胶构筑基元,由于磁性纳米粒子的顺磁性质,他们通过磁场诱导构筑基元可以实现有序组装。通过调节超声场相关参数,他们可以将包覆有细胞的PEG凝胶组装成相对有序的结构,或利用形状匹配的方式使互补的构筑基元在外加超声能量介入的情况下发生组装,形成带有细胞的复杂支架结构并且使细胞保持良好的活性。

除了采用水凝胶体系的组装用于制备生物支架材料,本课题组基于刚性构筑基元的宏观超分子组装,提出了构造在特定位点具有特定生长因子的复杂三维支架结构的方法。为了解决如何精确定位构筑基元的问题,我们提出了结合磁场诱导构筑基元的定位和运动以及超分子主客体识别作用导致的构筑基元的有效固定,实现了逐步操控微米级玻璃纤维(直径17 μm , 平均长度1 mm),并在基底上形成了复杂有序的模式^[81]。玻璃纤维的磁响应性是通过在玻璃纤维表面进行交替层状组装聚电解质-磁性纳米粒子的多层膜而得到,随后用同样的方法在其上修饰带有偶氮苯客体分子的聚电解质多层膜,基底表面则修饰带有环糊精主体分子的聚电解质多层膜。进而,通过引入竞争性金刚烷客体分子,可以实现该有序图案结构的解组装并证实了玻璃纤维与基底之间的相互作用为超分子作用而非无选择性黏附(图16(a))。上述现象和结果的作用机理可以用多重相互作用的理论进行阐释。在微米以上尺度构建三维有序结构并在其内部实现定向修饰,有望实现其在组织工程支架方面的应用。特别地,在内部指定位置带有所需生长因子的支架材料对于诱导细胞分化和组织形成具有重要研究意义。然而,现有的一些方法面临着将具有生物活性的物质原位引

图15 (a) 水凝胶三维组装结构用于细胞培养^[78]; (b) 超声实现互补结构的有序组装^[79,80] (网络版彩图)

图16 磁场诱导定位和宏观超分子组装构筑二维^[81]和三维结构^[82] (网络版彩图)

入支架内部的挑战. 考虑到宏观超分子组装具有自下而上构筑、可调控性好、普适性强、实验条件温和、生物相容性好的优点, 在此利用磁场诱导对构筑基元在三维空间进行精确定位, 利用构筑基元与基底、构筑基元之间的超分子组装实现构筑基元的固定, 发展了一种自下而上构筑三维有序结构的新方法, 实现了利用尺寸为 $2\text{ mm} \times 150\text{ }\mu\text{m} \times 100\text{ }\mu\text{m}$ 构筑基元的三维有序结构的构筑(图 16(b))^[82]. 进而, 通过对特定的构筑基元进行表面蛋白识别位点(biotin官能团)的修饰, 利用 biotin/avidin 特异性生物识别作用, 能够在三维结构制备过程中实现模型蛋白 avidin 的定向引入, 形成具有复杂化学、生物环境的三维有序结构, 为未来同时在指定位点引入指定生长因子(蛋白)提供研究基础, 为进一步干细胞诱导分化的复杂支架制备提供新的思路. 此外, 利用超分子组装动态、可逆的特点, 伊利诺斯大学香槟分校 Kilian 课题组^[83]制备了二硫键弱交联的超分子水凝胶, 采用外力施压使弱键断裂的方式释放巯基自由基, 进而利用迈克尔加成这种点击反应引入细胞黏附因子, 增加水凝胶表面的细胞黏附能力. 这也提供了一种可行的丰富支架化学、生物特性的方法.

6 结论与展望

“宏观超分子组装”这一新兴研究领域为超分子材料的制备提供了一种新的思路. 与传统超分子组装利用分子或纳米尺度构筑基元, 进行多级多层次组装形成体相超分子材料不同, 宏观超分子组装直接以微米及微米以上尺度的物体为构筑基元, 通过分子间超分子作用使其发生组装, 一步到位组装得到体相超分子材料. 本文结合近年来该领域的发展, 从其早期发展的雏形为切入点, 即长程作用力主导下的“宏观组装”, 阐释宏观超分子组装的研究范畴、目的与意义, 针对其中存在的问题与挑战, 就其设计原则和策略展开综述, 总结了 3 种提高宏观表面之间的超分子作用位点数目、增强结合强度以实现组装的策略: (1) 直接采用具有流动特性的构筑基元材料, (2) 在构筑基元表面与超分子官能团之间引入具有流动性的间隔性涂层, (3) 借助机械外力增加宏观表面之间的接触时间. 在实现宏观超分子组装的基础上, 如何实现“精准的宏观超分子组装”以提高组装结构的有序程度, 从而获得较好的材料性能, 实现其广泛的应用, 是当前宏观超分子组装领域所面临的新机遇和新挑战.

参考文献

- 1 Steed JW, Atwood JL. *Supramolecular Chemistry*, 2nd Ed. New York: John Wiley & Sons, 2009
- 2 Voegtli F. 超分子化学. 张希, 林志宏, 高倩, 译. 长春: 吉林大学出版社, 1995
- 3 张希. 高分子学报, 2007, 1: 905–912
- 4 Service RF. *Science*, 2005, 309: 95
- 5 Yang L, Tan X, Wang Z, Zhang X. *Chem Rev*, 2015, 115: 7196–7239
- 6 Yan D, Zhou Y, Hou J. *Science*, 2004, 303: 65–67
- 7 Tee BCK, Wang C, Allen R, Bao Z. *Nat Nanotechnol*, 2012, 7: 825–832
- 8 Liu Y, Wang T, Huan Y, Li Z, He G, Liu M. *Adv Mater*, 2013, 25: 5875–5879
- 9 Stoddart JF. *Nat Chem*, 2009, 1: 14–15
- 10 Cai YS, Guo ZQ, Chen JM, Li WL, Zhong LB, Gao Y, Jiang L, Chi LF, He T, Zhu WH. *J Am Chem Soc*, 2016, 138: 2219–2224
- 11 Paleos CM, Pantos A. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1475–1482
- 12 Langton MJ, Beer PD. *Acc Chem Res*, 2014, 47: 1935–1949
- 13 Mattia E, Otto S. *Nat Nanotechnol*, 2015, 10: 111–119
- 14 Zhao Y, Sakai F, Su L, Liu Y, Wei K, Chen G, Jiang M. *Adv Mater*, 2013, 25: 5215–5256
- 15 He Z, Jiang W, Schalley CA. *Chem Soc Rev*, 2015, 44: 779–789
- 16 Wang C, Wang Z, Zhang X. *Acc Chem Res*, 2012, 45: 608–618
- 17 Bowden N. *Science*, 1997, 276: 233–235
- 18 Bowden NB, Weck M, Choi IS, Whitesides GM. *Acc Chem Res*, 2001, 34: 231–238
- 19 Schulte B, Tsotsalas M, Becker M, Studer A, De Cola L. *Angew Chem Int Ed*, 2010, 49: 6881–6884
- 20 Cheng M, Shi F, Li J, Lin Z, Jiang C, Xiao M, Zhang L, Yang W, Nishi T. *Adv Mater*, 2014, 26: 3009–3013

- 21 Harada A, Kobayashi R, Takashima Y, Hashidzume A, Yamaguchi H. *Nat Chem*, 2011, 3: 34–37
- 22 Mulder A, Auletta T, Sartori A, Del Ciotto S, Casnati A, Ungaro R, Huskens J, Reinhoudt DN. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 6627–6636
- 23 Huskens J, Mulder A, Auletta T, Nijhuis CA, Ludden MJW, Reinhoudt DN. *J Am Chem Soc*, 2004, 126: 6784–6797
- 24 Fasting C, Schalley CA, Weber M, Seitz O, Hecht S, Koksche B, Dornedde J, Graf C, Knapp EW, Haag R. *Angew Chem Int Ed*, 2012, 51: 10472–10498
- 25 Whitesides GM, Grzybowski B. *Science*, 2002, 295: 2418–2421
- 26 Whitesides GM, Boncheva M. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 4769–4774
- 27 Goodsell DS. *Bionanotechnology: Lessons from Nature*. New York: Wiley, 2004
- 28 Gracias DH, Tien J, Breen TL, Hsu C, Whitesides GM. *Science*, 2000, 289: 1170–1172
- 29 Lewandowski EP, Bernate JA, Tseng A, Searson PC, Stebe KJ. *Soft Matt*, 2009, 5: 886–890
- 30 Zhang Z, Pfeleiderer P, Schofield AB, Clasen C, Vermant J. *J Am Chem Soc*, 2011, 133: 392–395
- 31 Wang JY, Wang Y, Sheiko SS, Betts DE, DeSimone JM. *J Am Chem Soc*, 2012, 134: 5801–5806
- 32 Liu M, Zhang JG, Lv Y, Xia PH. *Chin Phys Lett*, 2006, 23: 42–44
- 33 Zrinyi M. *Colloid Polym Sci*, 2000, 278: 98–103
- 34 Xu F, Wu CAM, Rengarajan V, Finley TD, Keles HO, Sung Y, Li B, Gurkan UA, Demirci U. *Adv Mater*, 2011, 23: 4254–4260
- 35 Love JC, Urbach AR, Prentiss MG, Whitesides GM. *J Am Chem Soc*, 2003, 125: 12696–12697
- 36 Tasoglu S, Kavaz D, Gurkan UA, Guven S, Chen P, Zheng R, Demirci U. *Adv Mater*, 2013, 25: 1137–1143
- 37 Herlihy KP, Nunes J, DeSimone JM. *Langmuir*, 2008, 24: 8421–8426
- 38 Grzybowski BA, Winkleman A, Wiles JA, Brumer Y, Whitesides GM. *Nat Mater*, 2003, 2: 241–245
- 39 Helm CA, Israelachvili JN, McGuiggan PM. *Science*, 1989, 246: 919–922
- 40 Marra J, Israelachvili J. *Biochemistry*, 1985, 24: 4608–4618
- 41 Cademartiri L, Bishop KJM. *Nat Mater*, 2014, 14: 2–9
- 42 Wang Y, Wang Y, Breed DR, Manoharan VN, Feng L, Hollingsworth AD, Weck M, Pine DJ. *Nature*, 2012, 491: 51–55
- 43 Hashidzume A, Zheng Y, Takashima Y, Yamaguchi H, Harada A. *Macromolecules*, 2013, 46: 1939–1947
- 44 Yamaguchi H, Kobayashi R, Takashima Y, Hashidzume A, Harada A. *Macromolecules*, 2011, 44: 2395–2399
- 45 Zheng Y, Hashidzume A, Takashima Y, Yamaguchi H, Harada A. *Langmuir*, 2011, 27: 13790–13795
- 46 Kobayashi Y, Takashima Y, Hashidzume A, Yamaguchi H, Harada A. *Sci Rep*, 2013, 3: 1243
- 47 Nakahata M, Takashima Y, Harada A. *Angew Chem Int Ed*, 2014, 53: 3617–3621
- 48 Nakahata M, Takashima Y, Hashidzume A, Harada A. *Chem Eur J*, 2015, 21: 2770–2774
- 49 Yamaguchi H, Kobayashi Y, Kobayashi R, Takashima Y, Hashidzume A, Harada A. *Nat Commun*, 2012, 3: 603
- 50 Zheng Y, Hashidzume A, Harada A. *Macromol Rapid Commun*, 2013, 34: 1062–1066
- 51 Zheng Y, Hashidzume A, Takashima Y, Yamaguchi H, Harada A. *ACS Macro Lett*, 2012, 1: 1083–1085
- 52 Zheng Y, Hashidzume A, Takashima Y, Yamaguchi H, Harada A. *Nat Commun*, 2012, 3: 831
- 53 Nakahata M, Mori S, Takashima Y, Hashidzume A, Yamaguchi H, Harada A. *ACS Macro Lett*, 2014, 3: 337–340
- 54 Qi H, Ghodousi M, Du Y, Grun C, Bae H, Yin P, Khademhosseini A. *Nat Commun*, 2013, 4: 2275
- 55 Ma C, Li T, Zhao Q, Yang X, Wu J, Luo Y, Xie T. *Adv Mater*, 2014, 26: 5665–5669
- 56 陆海旭, 唐黎明. 高分子学报, 2013, 10: 1241–1246
- 57 Yuan W, Lu Z, Li CM. *J Mater Chem*, 2012, 22: 9351–9357
- 58 Shen L, Fu J, Fu K, Picart C, Ji J. *Langmuir*, 2010, 26: 16634–16637
- 59 Yoo PJ, Zacharia NS, Doh J, Nam KT, Belcher AM, Hammond PT. *ACS Nano*, 2008, 2: 561–571
- 60 Wang X, Liu F, Zheng X, Sun J. *Angew Chem Int Ed*, 2011, 50: 11378–11381
- 61 Garza JM, Schaaf P, Muller S, Ball V, Stoltz JF, Voegel JC, Lavalle P. *Langmuir*, 2004, 20: 7298–7302
- 62 Cheng M, Gao H, Zhang Y, Tremel W, Chen JF, Shi F, Knoll W. *Langmuir*, 2011, 27: 6559–6564
- 63 Ahn Y, Jang Y, Selvapalam N, Yun G, Kim K. *Angew Chem Int Ed*, 2013, 52: 3140–3144
- 64 Wang R, Xie T. *Langmuir*, 2010, 26: 2999–3002
- 65 Wang R, Xie T. *Chem Commun*, 2010, 46: 1341–1343
- 66 Cheng M, Ju G, Zhang Y, Song M, Zhang Y, Shi F. *Small*, 2014, 10: 3907–3911
- 67 Xiao M, Xian Y, Shi F. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 8952–8956
- 68 Akram R, Cheng M, Guo F, Iqbal S, Shi F. *Langmuir*, 2016, 32: 3617–3622
- 69 Murphy SV, Atala A. *Nat Biotechnol*, 2014, 32: 773–785

- 70 Souza GR, Molina JR, Raphael RM, Ozawa MG, Stark DJ, Levin CS, Bronk LF, Ananta JS, Mandelin J, Georgescu MM, Bankson JA, Gelovani JG, Killian TC, Arap W, Pasqualini R. *Nat Nanotechnol*, 2010, 5: 291–296
- 71 Wylie RG, Ahsan S, Aizawa Y, Maxwell KL, Morshead CM, Shoichet MS. *Nat Mater*, 2011, 10: 799–806
- 72 Persch E, Dumele O, Diederich F. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3290–3327
- 73 Jurin FE, Buron CC, Martin N, Filiâtre C. *J Colloid Interface Sci*, 2014, 431: 64–70
- 74 Shin S, Lim S, Kim Y, Kim T, Choi TL, Lee M. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 2156–2159
- 75 Anderson CA, Jones AR, Briggs EM, Novitsky EJ, Kuykendall DW, Sottos NR, Zimmerman SC. *J Am Chem Soc*, 2013, 135: 7288–7295
- 76 Livnah O, Bayer EA, Wilchek M, Sussman JL. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90: 5076–5080
- 77 Li C, Faulkner-Jones A, Dun AR, Jin J, Chen P, Xing Y, Yang Z, Li Z, Shu W, Liu D, Duncan RR. *Angew Chem Int Ed*, 2015, 54: 3957–3961
- 78 Han YL, Yang Y, Liu S, Wu J, Chen Y, Lu TJ, Xu F. *Biofabrication*, 2013, 5: 035004
- 79 Li Y, Huang G, Zhang X, Li B, Chen Y, Lu T, Lu TJ, Xu F. *Adv Funct Mater*, 2013, 23: 660–672
- 80 Xu F, Finley TD, Turkaydin M, Sung Y, Gurkan UA, Yavuz AS, Guldiken RO, Demirci U. *Biomaterials*, 2011, 32: 7847–7855
- 81 Cheng M, Liu Q, Xian Y, Shi F. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2014, 6: 7572–7578
- 82 Cheng M, Wang Y, Yu L, Su H, Han W, Lin Z, Li J, Hao H, Tong C, Li X, Shi F. *Adv Funct Mater*, 2015, 25: 6851–6857
- 83 Lee J, Silberstein MN, Abdeen AA, Kim SY, Kilian KA. *Mater Horiz*, 2016, 3: 447–451

Macroscopic supramolecular assembly: new concept for the fabrication of supramolecular materials

Mengjiao Cheng, Qian Zhang, Feng Shi*

State Key Laboratory of Chemical Resource Engineering, Beijing University of Chemical Technology, Beijing 100029, China

*Corresponding author (email: shi@mail.buct.edu.cn)

Abstract: Recently macroscopic supramolecular assembly has been developed as a new research branch of supramolecular chemistry. It is defined as the process to assemble the building blocks with a feature size of micrometer or beyond micrometer through intermolecular interactions, leading to ordered structures. This research has been an important part for the realization of the “Self-assembly at All Scales” concept and provided new ideas and solutions to the fabrication of supramolecular bulk materials. This review will cover the general development, designing principle and strategies and application possibilities of macroscopic supramolecular assembly. We have clarified both the difference and correlation between macroscopic assembly based on long-range forces and macroscopic supramolecular assembly through intermolecular interactions, and interpreted the principle and mechanism to realize macroscopic supramolecular assembly. Finally, for the goal of promoting wide applications of supramolecular materials, we summarized methods to improve the ordering degree of the assembled structures with the concept of “precise assembly” and the promising possible uses in the fields of tissue engineering scaffold etc.

Keywords: macroscopic supramolecular assembly, supramolecular assembly, multivalency, tissue engineering scaffolds

doi: [10.1360/N032016-00195](https://doi.org/10.1360/N032016-00195)