

# $\lambda$ -Orthogonale Photochemie: Lichtinduzierte pericyclische Reaktionen an Makromolekülen\*\*

Kai Hildebrandt, Thomas Pauloehrl, James P. Blinco, Katharina Linkert, Hans G. Börner und Christopher Barner-Kowollik\*

**Abstract:** Eine photochemische Strategie nutzt  $\lambda$ -orthogonale Reaktionen zum Aufbau makromolekularer Architekturen und zum wellenlängenabhängigen Einbau chemischer Funktionalitäten in ein einzelnes Molekül.  $\lambda$ -Orthogonale pericyclische Reaktionen können unabhängig voneinander durch die spezifische photochemische Aktivierung einer chemischen Funktionalität ablaufen. Die Leistungsfähigkeit dieses neuen Konzeptes wird durch eine Eintopfreaktion belegt, bei der Maleinsäureimid mit zwei Polymeren, die unterschiedliche photoaktive Endgruppen (Photoenol und Tetrazol) tragen, selektiv reagieren. Beliebige aktivierte Doppelbindungen können durch eine gezielte Bestrahlung mit  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  mit einem Photoenol-funktionalisierten Polymer reagieren. Nach vollständigem Photoenolumsatz aktiviert eine Bestrahlung mit  $\lambda = 270\text{--}310\text{ nm}$  die Reaktion des Tetrazols mit Maleimid. Die Vielseitigkeit dieses Ansatzes wird durch die  $\lambda$ -orthogonale Klick-Reaktionen von komplexen Maleimiden, funktionalen Enen und Polymeren an ein zentrales Polymergerüst gezeigt.

Die Synthese von Polymeren mit maßgeschneiderten Materialeigenschaften wurde durch das Aufkommen von reversiblen Desaktivierungsmethoden revolutioniert.<sup>[1]</sup> Derartige Polymere finden eine weit verbreitete Anwendung in Bereichen wie gezielter Wirkstoff-Freisetzung,<sup>[2]</sup> selbstheilende Materialien,<sup>[3]</sup> organische Solarzellen (OSCs)<sup>[4]</sup> und Mikroelektronik.<sup>[5]</sup> Chemische Verknüpfungen nach dem Baukastenprinzip (Klick-Chemie) sind hervorragend zur Synthese von Makromolekülen geeignet.<sup>[6]</sup> Das Konzept der Klick-Chemie wurde von Sharpless im Jahr 2001 begründet.<sup>[7]</sup> Einzigartige Merkmale der Klick-Chemie sind sehr schnelle Reaktionen, vollständiger Umsatz, Stereoselektivität, äquimolare Reaktanten, orthogonale Reaktivität und einfache Aufarbeitungsschritte.<sup>[8]</sup> Gleichwohl können thermisch indu-

zierte Klick-Reaktionen räumlich und zeitlich nur schlecht kontrolliert werden. Lichtinduzierte Klick-Reaktionen bieten eine Möglichkeit, diesen Nachteil zu überwinden.<sup>[9]</sup> Im Allgemeinen ist Photochemie umweltfreundlich, orthogonal und bietet die Vorteile der Photosensibilisierung.<sup>[10]</sup>  $\lambda$ -Orthogonalität bei Klick-Reaktionen soll im Folgenden als (kinetische) Bevorzugung eines Reaktionspfades, der durch die spezifische Wahl eines Wellenlängenbereichs aktiviert wird, definiert werden. Die Bestrahlungen sollen durch preiswerte, einfache und leicht zugängliche Strahlungsquellen für jedenmann möglich sein.

Es gibt in der Literatur Beispiele für wellenlängenabhängige Reaktionen. So synthetisierten Del Campo et al. photoaktive Schutzgruppen bestehend aus aromatischen Chromophoren, die auf Oberflächen aufgebracht wurden. Durch Bestrahlung dieser Chromophore mit einer spezifischen Wellenlänge konnten kleine aromatische Moleküle und  $\text{CO}_2$  freigesetzt werden.<sup>[11]</sup> Franking et al. zeigten das wellenlängenabhängige (254 nm oder 350 nm) photochemische Aufpfropfen verschiedener Alkene auf  $\text{TiO}_2$ .<sup>[12]</sup> Inui et al. arbeiteten an der wellenlängenabhängigen Spaltung von Azi-rinringen, die bei  $\lambda > 300\text{ nm}$  Nitril-Ylide und bei  $\lambda = 300\text{ nm}$  in Gegenwart von  $\text{O}_2$  Acetonitriloxide bildeten.<sup>[13]</sup> Diese Studien zeigen eindrucksvoll photoinduzierte Oberflächenbeschichtungen, die Freisetzung kleiner Moleküle von Oberflächen und den Zerfall photoaktiver Moleküle in kleinere Fragmente. Allerdings gibt es bislang noch kein System, das orthogonale wellenlängenabhängige Klick-Reaktionen in Eintopfreaktionen verwendet. Um orthogonale Klick-Reaktionen zu realisieren, müssen passende Reaktionsteilnehmer gefunden werden, deren Umsetzung durch eine spezifische Wellenlänge kinetisch bevorzugt ist (Schema 1).

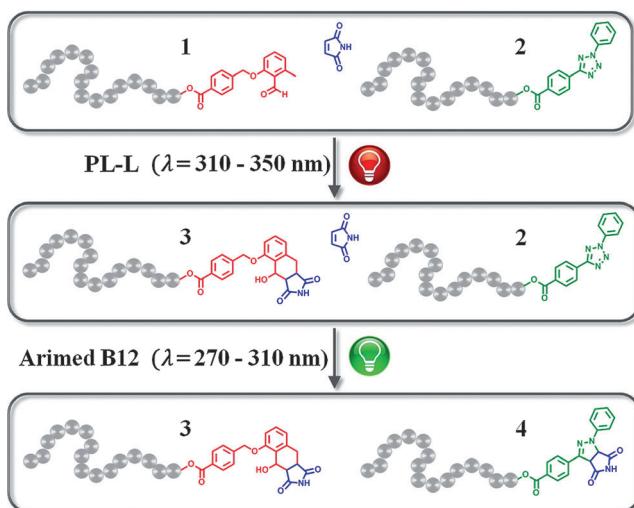
Zu Beginn wurden kinetische Untersuchungen von zwei Polymeren, die jeweils eine photoaktive Endgruppe tragen, in

[\*] K. Hildebrandt, Dr. T. Pauloehrl, Prof. Dr. C. Barner-Kowollik  
Präparative Makromolekulare Chemie  
Institut für Technische Chemie und Polymerchemie  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Engesserstraße 18, 76128 Karlsruhe (Deutschland)  
und  
Institut für Biologische Grenzflächen (IBG)  
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)  
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1  
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)  
E-Mail: christopher.barner-kowollik@kit.edu  
Dr. T. Pauloehrl  
Aktuelle Adresse: Institute for Complex Systems  
Eindhoven University of Technology  
Post Office Box 513, 5600 MD Eindhoven (Niederlande)

Dr. J. P. Blinco, Prof. Dr. C. Barner-Kowollik  
School of Chemistry, Physics and Mechanical Engineering  
Queensland University of Technology (QUT)  
2 George St, Brisbane, Queensland 4001 (Australien)  
K. Linkert, Prof. Dr. H. G. Börner  
Organische Synthese funktionaler Systeme  
Humboldt-Universität zu Berlin  
Brook-Taylor-Straße 2, 12489 Berlin (Deutschland)

[\*\*] C.B.K. dankt dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) im Rahmen des Helmholtz-STN-Programms für eine fortwährende Förderung. K.H.s Promotion wird durch den Fonds der Chemischen Industrie (FCI) gefördert. H.G.B. dankt der Förderung durch den ERC (ERC 305064).

 Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201410789> zu finden.

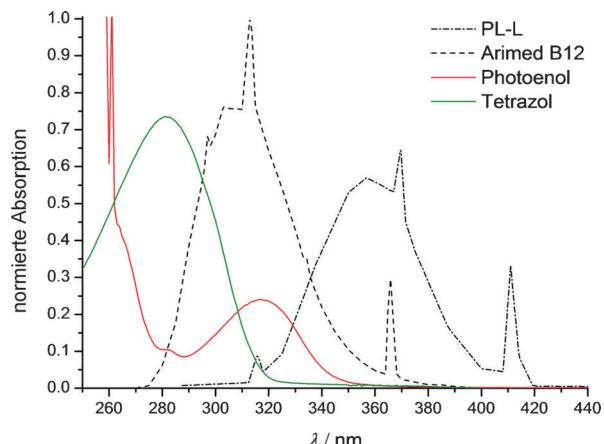


**Schema 1.** Nachweis der  $\lambda$ -orthogonalen pericyclischen Reaktionen. Das System besteht aus dem Photoenol-Derivat **1**, dem Tetrazol-Derivat **2** und einem Dienophil (z. B. Maleinsäureimid). Die Bestrahlung mit der PL-L-Lampe führt zu dem Photoenol-Cycloaddukt **3**. Verbindung **2** wird anschließend durch Bestrahlung mit der Arimed-B12-Lampe in Verbindung **4** umgesetzt.

Gegenwart von Maleinsäureimid mit variierenden Verhältnissen durchgeführt. Eine Polyethylenglycolmethylether-(PEG)-Kette trägt an einem Ende 4-(2-Formyl-3-methylphenoxy)methylbenzoësäure („Photoenol“; ein photoaktivierbares Dien) und bildet **1** (siehe Abbildung S3 in den Hintergrundinformationen). Die andere PEG-Kette trägt 4-(2-Phenyl-2H-tetrazol-5-yl)benzoësäure („Tetrazol“; ein photoaktivierbares Nitrilamin) und bildet **2** (Abbildung S4). Die Wahl der passenden Wellenlänge bei der Bestrahlung führt zu der  $\lambda$ -orthogonalen Reaktivität. Sowohl Photoenol als auch Tetrazol zeigen eine intensive Absorption im Bereich zwischen 250 und 290 nm. Photoenol absorbiert weniger stark zwischen 290 und 350 nm. Innerhalb dieses Absorptionsbereichs kann Photoenol jedoch selektiv angeregt werden, da Tetrazol hier nur eine vernachlässigbare Absorption aufweist (Abbildung 1). Die unterschiedlichen Absorptionen von Photoenol und Tetrazol ermöglichen die photochemische Orthogonalität des Systems und führen zu einer orthogonalen lichtinduzierten Reaktivität mit Dienophilen. Allerdings kann ein orthogonales Verhalten dieses Systems nur gewährleistet werden, wenn das Photoenol vor dem Tetrazol aktiviert wird.

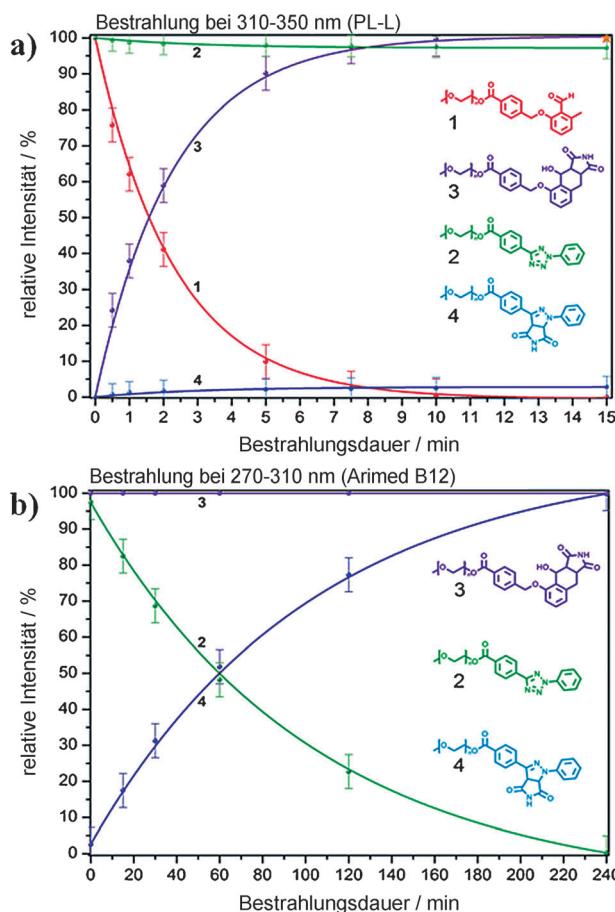
Für die Bestrahlungen wurden die Kompakt-Leuchstofflampe PL-L mit einem Emissionsmaximum von 370 nm (für Photoenol) und die Kompakt-Leuchstofflampe Arimed B12 mit einem Emissionsmaximum von 310 nm (für Tetrazol) verwendet (Abbildung S1). Wird die Photoenol- oder die Tetrazol-Komponente durch die entsprechende Lichtquelle aktiviert, kann ein Maleinsäureimid-Derivat, das als Dienophil wirkt, eine selektive Reaktion mit der aktivierte Spezies eingehen (Schema 1).

Für die erste kinetische Studie wurden acht Proben, die aus einer äquimolaren Mischung von **1**, **2** und einem Überschuss von 10.7 Äquiv. Maleinsäureimid in Dichlormethan



**Abbildung 1.** Die UV/Vis-Absorptionsspektren von Photoenol und Tetrazol sind mit den Emissionsspektren der PL-L-Lampe ( $\lambda_{\text{max}} = 370$  nm) und der Arimed-B12-Lampe ( $\lambda_{\text{max}} = 310$  nm) überlagert. Der Absorptionsbereich von Tetrazol überlappt geringfügig mit dem PL-L-Emissionsbereich, Photoenol kann jedoch bei 310–350 nm selektiv durch die PL-L-Lampe angeregt werden.

mit der PL-L-Lampe bei einer Dauer von 0 bis 15 min bestrahlt (siehe die Hintergrundinformationen). Daraufhin wurden sechs Proben mit derselben Zusammensetzung von **1**, **2** und Maleinsäureimid 15 min lang mit der PL-L und anschließend mit der Arimed-B12-Lampe bei einer Dauer innerhalb von 0 bis 240 min (siehe die Hintergrundinformationen) bestrahlt. Zur Bestimmung der relativen Verhältnisse jeder Spezies in einer Probe wurden alle Proben mittels Elektrosprayionisations-Massenspektrometrie untersucht. Der Verlauf der relativen Signalintensitäten von **1**, **2**, **3** und **4** im Massenspektrum wurden nach der Bestrahlung mit der jeweiligen Lichtquelle verglichen (Abbildung 2; das vollständige Vorgehen zur Ermittlung der kinetischen Daten wird in den Hintergrundinformationen beschrieben). Die kinetischen Daten der Proben, die ausschließlich mit der PL-L-Lampe bestrahlt wurden (Abbildung 2a) zeigen einen exponentiellen Abfall des Photoenol-terminalen PEGs **1** und einen gleichzeitigen Anstieg des entsprechenden Cycloaddukts **3**. Nach einer Bestrahlungsdauer von 15 min mit der PL-L-Lampe ergibt sich ein vollständiger Umsatz für das Photoenol. Die orthogonale Umwandlung von **1** in **3** nach 15 min Bestrahlungsdauer wurde auch mithilfe von  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie verfolgt (Abbildung S26), wobei sich eine Übereinstimmung mit den Massenspektrometriedaten zeigte. Die Abnahme von **1** folgt einer Kinetik pseudo-erster Ordnung mit einem Geschwindigkeitskoeffizienten von  $(8.88 \pm 0.37) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  unter den gewählten Bedingungen (Abbildung S28a). Des Weiteren ist eine schwache Abnahme des Tetrazol-terminalen PEGs **2** bei gleichzeitiger schwacher Zunahme des entsprechenden Cycloaddukts **4** zu erkennen. Nach einer Bestrahlungsdauer von 15 min mit der PL-L-Lampe wurden weniger als 3 % von **2** zu **4** umgesetzt. Falls jedoch Tetrazol unter gleichen Bedingungen 15 min mit der Arimed-B12-Lampe bestrahlt wird, ist ein erheblich größerer Umsatz als mit der PL-L-Lampe messbar (30 % bzw. 4 % gemäß  $^1\text{H-NMR}$ -Analyse; Abbildung S27). Es zeigt sich, dass die Addition einer Maleimidkomponente in einem äquimo-



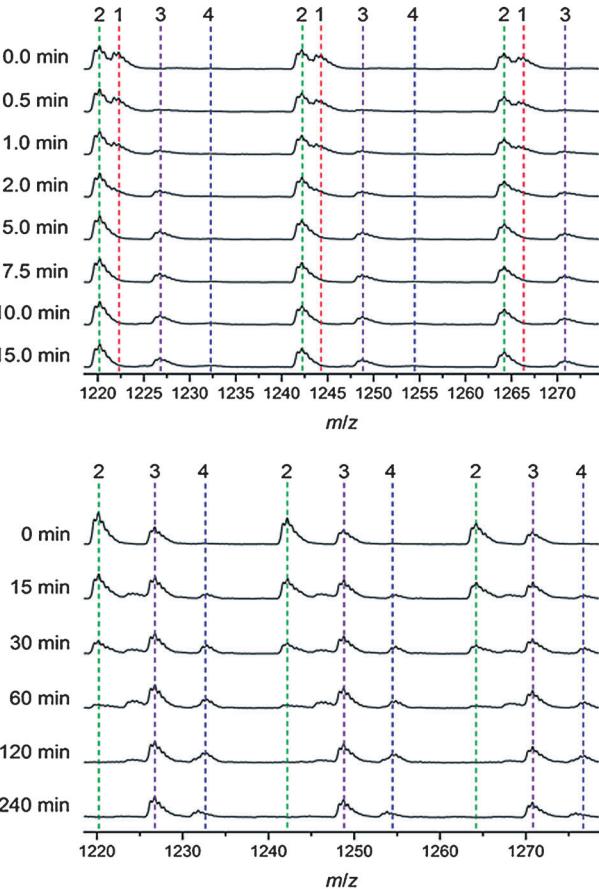
**Abbildung 2.** Der kinetische Datensatz zeigt die Entwicklung der relativen Intensitäten von **1** (1 Äquiv.), **2** (1 Äquiv.) und Maleinsäureimid (10.7 Äquiv.), nachdem die Substanzen analog der Reaktionsfolge aus Schema 1 bestrahlt wurden. Ein vergrößerter Ausschnitt der Massenspektren im Bereich doppelt geladener Ionen ist für jeden Datenpunkt in der kinetischen Auftragung gezeigt: a) Acht Proben wurden bei  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  15 min lang bestrahlt. Die Intensität des Signals für **1** im Massenspektrum nimmt daraufhin bei gleichzeitiger Zunahme der Intensität von **3** ab. Die Signalintensität von **2** nimmt kaum ab. Der vollständige Umsatz von **1** zu **3** wurde auch mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie bestimmt; der Datenpunkt ist in der Graphik durch einen Stern markiert. b) Alle sechs Proben wurden zuvor bei  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  15 min lang bestrahlt. Der kinetische Datensatz wurde bestimmt, indem die Proben bei  $\lambda = 270\text{--}310\text{ nm}$  240 min lang bestrahlt wurden. Die Intensitätsabnahme von **2** unter gleichzeitiger Zunahme des Cycloaddukts **4** wird beobachtet. Substanz **1** wurde bereits zuvor vollständig in Substanz **3** umgewandelt.

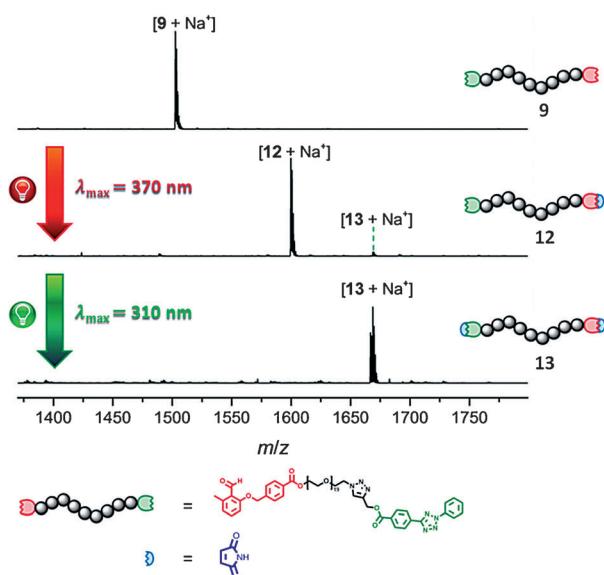
laren Gemisch aus Photoenol-terminalem Polymer **1** und Tetrazol-terminalem Polymer **2** schnell und in hohem Maße orthogonal verläuft. Die Massenspektren belegen die gezielte Maleimid-Addition an **1**, wohingegen die Umwandlung von **2** in dieser Eintopfreaktion vernachlässigbar ist. Die kinetischen Daten der verbliebenen sechs Proben, die zunächst 15 min mit der PL-L- und anschließend mit der Arimed-B12-Lampe bei verschiedenen Dauern bestrahlt wurden (Abbildung 2b), zeigen den exponentiellen Abfall von **2** bei gleichzeitiger Zunahme von **4**. Nach 240 min Bestrahlung mit der Arimed-B12-Lampe wurde **2** vollständig in **4** umgewandelt. Die Abnahme von **2** folgt einer Kinetik erster Ordnung mit einem Geschwindigkeitskoeffizienten von  $(2.03 \pm 0.02) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  unter den gewählten Bedingungen (Abbildung S28b).

Ein Schlüsselkriterium für Klick-Chemie bei Polymeren ist die Äquimolarität.<sup>[14]</sup> Daher wurde eine zweite kinetische Studie bei gleichen Bedingungen durchgeführt (eine aufeinanderfolgende Bestrahlung eines äquimolaren Gemisches aus **1** und **2** mit der PL-L-Lampe und anschließend der Arimed-B12-Lampe bei verschiedenen Bestrahlungsdauern),

wobei die Maleinsäureimid-Menge von 10.7 Äquiv. auf ca. 2 Äquiv. gesenkt wurde (Abbildung S24), wodurch ein Äquivalent Maleinsäureimid pro photoaktiver Endgruppe bereitsteht. Die Abnahme von **1** und **2** folgt einer Kinetik pseudo-erster bzw. erster Ordnung mit Geschwindigkeitskoeffizienten von  $(7.96 \pm 0.21) \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$  für **1** und  $(1.92 \pm 0.14) \times 10^{-4} \text{ s}^{-1}$  für **2** (Abbildung S25). Die Ergebnisse zeigen, dass ein System bestehend aus einem äquimolaren Verhältnis eines Photoenol-terminalen Polymers und eines Tetrazol-terminalen Polymers selektiv mit Maleimidinen reagieren kann, sofern das System zuerst im Bereich von  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  angeregt wird.

Der zweite wesentliche Aspekt der  $\lambda$ -orthogonalen Klick-Chemie wird anhand eines Makromoleküls mit  $\lambda$ -orthogonalen Funktionalitäten an den Kettenenden verdeutlicht. Zunächst wurde die  $\lambda$ -Orthogonalität durch die selektive Addition von Maleinsäureimid an diesen  $\alpha,\omega$ -funktionalen „Dilinker“ **9** belegt. Eine Lösung von **9** und einem Überschuss an Maleinsäureimid (2.5 Äquiv.) in Dichlormethan wurde 15 min mit der PL-L-Lampe bestrahlt. Die Probe



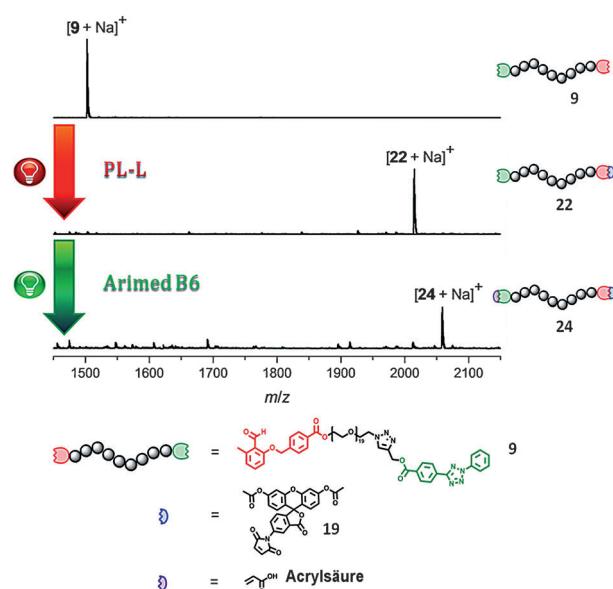


**Abbildung 3.** Ein System bestehend aus dem Dilinker **9** und Maleinsäureimid wurde 15 min lang bei  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  bestrahlt was zu einer regioselektiven Addition von Maleinsäureimid an die Photoenolgruppe des Dilinkers führt und dabei **12** bildet. Das System wurde danach 4 h lang bei  $\lambda = 270\text{--}310\text{ nm}$  bestrahlt was zu **13** führt.

wurde daraufhin 4 h mit der Arimed-B6-Lampe bestrahlt. Für alle Reaktionen des Dilinkers wurde anstelle der Arimed-B12- die ähnliche Arimed-B6-Lampe verwendet (Abbildung S1). Die Moleküle **9**, **12** und **13** wurden mittels ESI-MS analysiert (Abbildung 3). Die ESI-MS-Daten zeigen, dass **9** nach der ersten Bestrahlung vollständig in **12** umgesetzt und lediglich eine kleine Menge an **13** gebildet wurde (3% Umsatz). Die zweite Bestrahlung führt zu einem kompletten Umsatz von **12** zu **13**.

Das  $\lambda$ -orthogonale Prinzip wurde anhand der endgruppenspezifischen Anlagerung von Maleinsäureimid an zwei Systeme belegt: Ein System bestehend aus zwei photoaktiven Polymeren sowie einem Dilinkersystem. Von großer Bedeutung ist die selektive  $\lambda$ -orthogonale Anbindung von Dienophilen mit unterschiedlichen und komplexen chemischen Funktionalitäten an den  $\alpha,\omega$ -funktionalen Dilinker, um die breite Einsetzbarkeit und Stabilität des System zu zeigen. Daher wurden komplexe Maleimid-terminale Moleküle verwendet, die den Fluoreszenzfarbstoff Fluorescein<sup>[15]</sup> oder das antibakterielle Peptid Magainin tragen.<sup>[16]</sup> Ebenso kamen Strukturen mit elektronenarmen Doppelbindungen, wie Acrylate und Acrylsäure, zum Einsatz, um die Leistungsfähigkeit dieses Ansatzes zu illustrieren (siehe die Hintergrundinformationen).

Eine Mischung von **9** und einer äquimolaren Menge von Fluorescein-Maleimid **19** in Dichlormethan wurde 20 min mit der PL-L-Lampe bestrahlt. Die Lösung wurde daraufhin mit einem Überschuss an Acrylsäure versetzt und 4 h mit der Arimed-B6-Lampe bestrahlt. Eine Analyse mit ESI-Massenspektrometrie beweist die vollständige Umwandlung von **9** zu **22** nach der ersten Bestrahlung, und die zweite Bestrahlung liefert einen vollständigen Umsatz zu **24** (Abbildung 4).



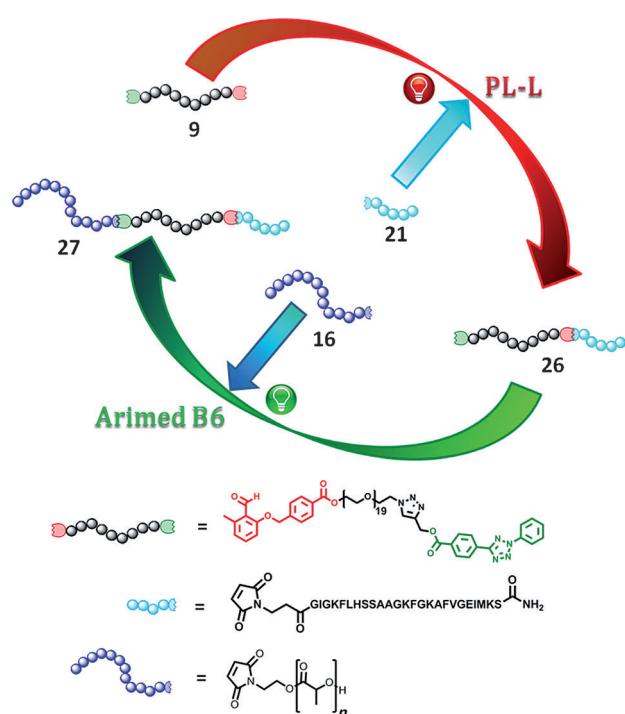
**Abbildung 4.** Ein System bestehend aus dem Dilinker **9** und Fluorescein-5-maleimid **19** wurde 20 min bei  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  bestrahlt was zu einer regioselektiven Addition des Fluoresceins an die Photoenol-Endgruppe des Dilinkers **22** führt. Das System wurde anschließend 4 h bei  $\lambda = 270\text{--}310\text{ nm}$  bestrahlt, wobei Struktur **24** entstand, die eine Säurefunktionalität an dem Tetrazolkettenende trägt.

Es konnte gezeigt werden, dass der Dilinker **9** quantitativ anhand einer  $\lambda$ -orthogonalen Reaktionsfolge mit dem Fluorescein-Derivat **19** an beide Kettenenden (Abbildung S29) sowie Maleinsäureimid und Acrylsäuremethylester jeweils an die Photoenol- und Tetrazol-Termini binden kann (Abbildung S30).

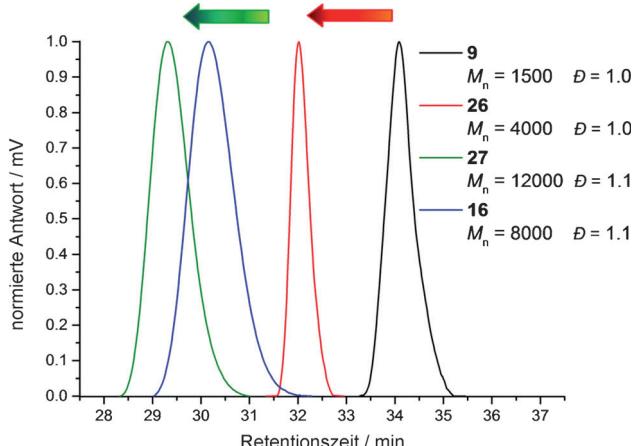
Zudem wurde auf Grundlage der vorherigen Kleinmolekülstudien eine  $\lambda$ -orthogonale Polymer/Peptid-Hybrid-Triblocksynthese ausgearbeitet, die den  $\alpha,\omega$ -funktionalen Dilinker **9**, ein Maleimid-terminales Magainin-Peptid **21** und das Maleimid-terminale Polylactid **16** enthält (siehe die Hintergrundinformationen). Die Abfolge der lichtinduzierten  $\lambda$ -orthogonalen Klick-Reaktion wird in Schema 2 gezeigt.

Eine Lösung aus **9** und einer äquimolaren Menge von Magainin-Maleimid **21** in wasserfreiem DMF wurde 30 min mit  $\lambda = 310\text{--}350\text{ nm}$  bestrahlt (siehe Abbildung S31 für die ESI-MS-Analytik). Danach wurde die Lösung mit einem Maleimid-terminalen Polylactid ( $M_n = 8000\text{ g mol}^{-1}$ ) vermischt und 6 h bei  $\lambda = 270\text{--}310\text{ nm}$  bestrahlt. Die makromolekularen Produkte **9**, **16**, **26**, und **27** wurden mittels Größenausschlusschromatographie (GPC) untersucht, um den zweistufigen  $\lambda$ -orthogonalen Hybrid-Triblockaufbau (Abbildung 5) zu belegen.

Die GPC-Daten zeigen eine erfolgreiche Blockcopolymerbildung, die durch eine deutliche Verschiebung des Maleimid-terminalen Polylactid-Signals nach der Bestrahlung mit der PL-Lampe und eine zweite Verschiebung nach der Bestrahlung mit der Arimed-B6-Lampe belegt wird. Des Weiteren wurde die  $\lambda$ -orthogonale Blockcopolymerbildung in einem reinen Polymersystem ausgeführt, wobei zwei Polylactidblöcke ( $M_n = 4800\text{ g mol}^{-1}$ ) verwendet wurden. Eine genauere Untersuchung der GPC-Kurve von **14** (Abbildung 5) zeigt eine deutliche Verschiebung des Polylactid-Signals nach der Bestrahlung mit der PL-Lampe und eine zweite Verschiebung nach der Bestrahlung mit der Arimed-B6-Lampe.



**Schema 2.** Stufenweiser Aufbau eines Triblock-Polymer-Peptid-Hybrids beginnend mit dem  $\alpha,\omega$ -funktionalen Dilinker **9**. Die Bestrahlung mit der PL-L-Lampe von **9** und einer äquimolaren Menge von Maleimid-terminalem Magainin **21** führt zu der spezifischen Bildung des Magainin-PEG-Diblocks **26**. Die nachfolgende Bestrahlung des Diblocks mit einer äquimolaren Menge an Maleimid-terminalem Polylactid mit der Arimed-B6-Lampe bildet das Hybrid-Triblock-Makromolekül **27**.



**Abbildung 5.** Ein System bestehend aus dem Dilinker **9** und einer äquimolaren Menge von Magainin-Maleimid wurde 30 min mit der PL-L-Lampe bestrahlt, was zur selektiven Bildung des Diblocks **26** führt. Das System wurde danach mit dem Maleimid-terminalem Polylactid **16** gemischt und 6 h lang mit der Arimed-B6-Lampe bestrahlt, wobei der Triblock **27** entsteht. Die GPC-Daten wurden relativ zu einer PMMA-Kalibrierung gemessen.

dung S22) weist darauf hin, dass Unterstrukturen vorliegen: Eine Schulter liegt bei einer Retentionszeit von 31 min vor und kann mit noch vorhandenem Maleimid-terminalen Polylactid **11** in Verbindung gebracht werden. Eine zweite klei-

nerne Schulter bei 34 min stammt von einer geringen Menge nichtumgesetztem Dilinker **9**. Die Bestrahlung von **14** bei  $\lambda_{\text{max}} = 310 \text{ nm}$  führt daraufhin zu dem Triblockpolymer **15**. Die  $\lambda$ -orthogonale Triblocksynthese wurde zusätzlich mittels  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie belegt (Abbildung S21). Es wurde gezeigt, dass der  $\lambda$ -orthogonale Blockcopolymeraufbau gleichermaßen mit zwei Polylactidblöcken mit je 8000 g mol<sup>-1</sup> (Abbildung S23) funktioniert. Somit zeigt sich zusammenfassend, dass jedes Kettenende des Dilinkers **9** selektiv durch einen bestimmten Wellenlängenbereich ein Makromolekül anbinden kann – hierbei kommen sowohl synthetische Polymere als auch Peptide infrage.

Die hohe Leistungsfähigkeit von  $\lambda$ -orthogonalen pericyclischen Reaktionen konnte anhand zweier Polymere, die je eine unterschiedliche photoaktive Endgruppe tragen und in einer Eintopfreaktion mit Maleinsäureimid selektiv reagieren, gezeigt werden. Die Leistungsfähigkeit wurde zudem noch anhand eines  $\alpha,\omega$ -funktionalen orthogonalen Dilinkers gezeigt, der selektiv mit Maleimiden und anderen elektronenarmen Dienophilen reagiert. Entscheidend ist der Beweis, dass komplexe Maleimide endgruppenselektiv auf  $\lambda$ -orthogonale Weise an den Dilinker gebunden werden können. Hierbei wurden unter anderem biologisch aktive Funktionalitäten (z.B. Peptide und Fluoreszenzmarker) genauso wie synthetische Polymere an den Dilinker gebunden. Tetrazol kann – zusätzlich zu Maleimiden – mit Dienophilen reagieren, die, wie Acrylate und Acrylsäure, elektronenarme Doppelbindungen aufweisen. Dadurch wird die endgruppenspezifische  $\lambda$ -Orthogonalität des Dilinkers um eine chemische Orthogonalität erweitert. Somit resultiert ein einfacher handhabendes Verfahren, um selektiv  $\lambda$ -orthogonale Endgruppen zu aktivieren.

Das Konzept der  $\lambda$ -orthogonalen pericyclischen Photochemie – basierend auf lichtinduzierten Reaktionen bei verschiedenen Wellenlängen – bietet eine effiziente und schnelle Syntheseroute für komplexe (Makro)Moleküle. Es ist vorstellbar, dass  $\lambda$ -orthogonale pericyclische Reaktionen nicht nur Anwendungen in komplexen Synthesen finden werden, sondern auch in Bereichen wie der Entwicklung funktionaler Photolacke. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die  $\lambda$ -orthogonale pericyclische Photochemie die Eigenschaften der klassischen Photochemie (katalysatorfrei, keine Nebenprodukte, keine Aufarbeitungsschritte) mit lichtinduzierter Orthogonalität kombiniert, was sie zu einem wichtigen Instrument für endgruppenspezifische Verknüpfungen macht.

Eingegangen am 5. November 2014  
Online veröffentlicht am 23. Januar 2015

**Stichwörter:** Klick-Reaktionen · Orthogonale Reaktivität · Photochemie · Photoenol · Tetrazol

- [1] a) K. Matyjaszewski, J. Xia, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921; b) G. Moad, E. Rizzardo, S. H. Thang, *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 379.  
[2] M. Allmeroth, D. Moderegger, D. Gündel, K. Koynov, H.-G. Buchholz, K. Rausch, F. Roesch, R. Zentel, O. Thews, *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 3091.

- [3] C. N. K. Guimard, K. K. Oehlenschlaeger, J. Zhou, S. Hilf, F. G. Schmidt, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Chem. Phys.* **2012**, *213*, 131–143.
- [4] M. C. Tria, K.-S. Liao, N. Alley, S. Curran, R. Advincula, *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 10261.
- [5] K. Matyjaszewski, N. V. Tsarevsky, *Nature Chem.* **2009**, *1*, 276–288.
- [6] C. Barner-Kowollik, A. J. Inglis, *Macromol. Chem. Phys.* **2009**, *210*, 987.
- [7] a) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056; b) J.-F. Lutz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1036; c) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584.
- [8] E. P. Espeel, F. E. Du Prez, *Macromolecules*, **2015**, *48*, 2–14.
- [9] a) B. Adzima, Y. J. Tao, C. Kloxin, C. A. J. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 256; b) T. Pauloehrl, G. Delaittre, V. Winkler, A. Welle, M. Bruns, H. G. Börner, A. M. Greiner, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1071; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1096; c) T. Pauloehrl, A. Welle, M. Bruns, K. Linkert, H. G. Börner, M. Bastmeyer, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9714; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9896; d) M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5930; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 6044; e) A. Bogdanova, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14153; f) A. A. Poloukhine, N. E. Mbua, M. A. Wolfert, G. J. Boons, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15769.
- [10] N. J. Turro, V. Ramamurthy, J. S. Scaiano, *Modern Molecular Photochemistry of Organic Molecules*, University Science Books, University of California, **2010**.
- [11] V. San Miguel, C. G. Bochet, A. del Campo, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5380.
- [12] R. Franklin, H. Kim, S. A. Chambers, A. Scott, A. N. Mangham, R. J. Hamers, *Langmuir* **2012**, *28*, 12085.
- [13] H. Inui, S. Murata, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2628.
- [14] C. Barner-Kowollik, F. E. Du Prez, P. Espeel, C. J. Hawker, T. Junkers, H. Schlaad, W. Van Camp, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 60; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 61.
- [15] a) N. Saruyama, Y. Sakurara, T. Asano, T. Nishiuchi, H. Sasaki, H. Kodama, *Anal. Biochem.* **2013**, *441*, 58; b) C. P. Chan, Y. Bruemmel, M. Seydack, K. Sin, L. Wong, E. Merisko-Liversidge, D. Trau, R. Renneberg, *Anal. Chem.* **2004**, *76*, 3638.
- [16] a) L. Ryan, B. Lamarre, T. Diu, J. Ravi, P. J. Judge, A. Temple, M. Carr, E. Cerasoli, B. Su, H. F. Jenkinson, G. Martyna, J. Crain, A. Watts, M. G. Ryadnov, *J. Biol. Chem.* **2013**, *288*, 20162; b) O. Cirioni, C. Silvestri, R. Ghiselli, F. Orlando, A. Riva, F. Mocchegiani, L. Chiodi, S. Castelletti, E. Gabrielli, V. Saba, G. Scallise, A. Giacometti, *J. Antimicrob. Chemother.* **2008**, *62*, 1332.