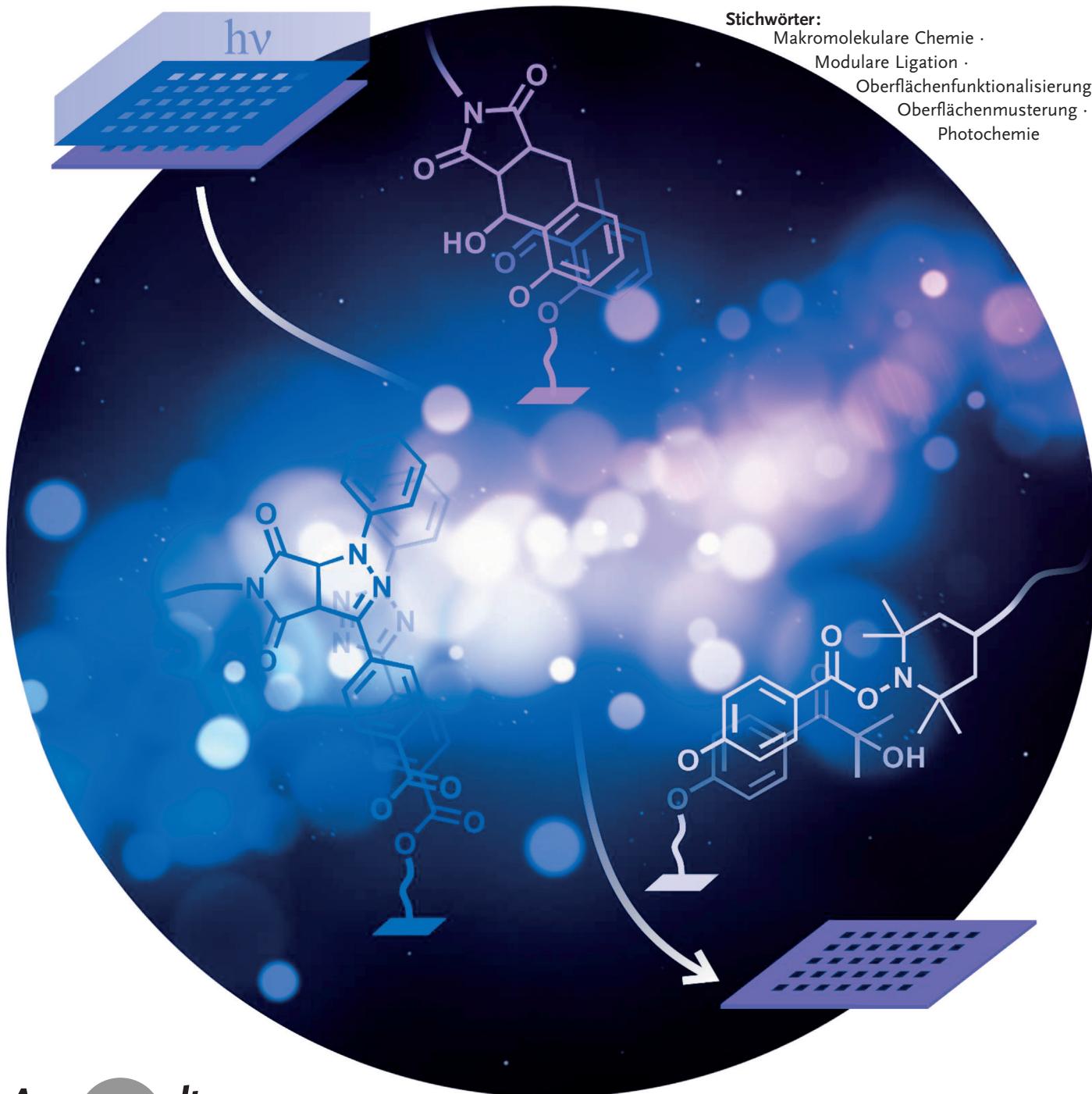


Effiziente photochemische Verfahren für die räumlich aufgelöste Oberflächenfunktionalisierung

Guillaume Delaittre,* Anja S. Goldmann, Jan O. Mueller und Christopher Barner-Kowollik*

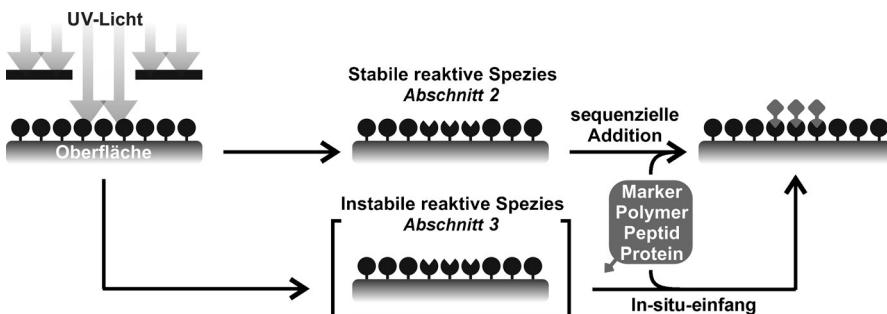


Materialgrenzflächen – mit einem Gas, einer Flüssigkeit oder einem weiteren Feststoff – sind von enormer Bedeutung für moderne Anwendungsbereiche. Wechselwirkungen an diesen Grenzflächen lassen sich außer durch die Topologie typischerweise auch durch gezieltes Einstellen der chemischen Zusammensetzung der Materialoberfläche kontrollieren. Im Hinblick auf Gebiete wie Nanowissenschaften oder Biologie ist es besonders wünschenswert, Oberflächen mit heterogen verteilten Eigenschaften zu erzeugen. Mehr noch als Mikro- und Nanodruckmethoden ist die Photostrukturierung insbesondere aufgrund ihrer Vielseitigkeit oft die Methode der Wahl für hochpräzise Funktionalisierungen. In letzter Zeit fand eine Reihe neuer oder wiederentdeckter photochemischer Verfahren Anwendung für die präzise Oberflächenfunktionalisierung, mit dem Ziel, die Effizienz und Auflösung zu erhöhen und zugleich die benötigte Energie zu reduzieren. In diesem Aufsatz wird eine Zusammenfassung der neuesten Methoden vorgestellt, wobei die von uns erforschten Verfahren im Mittelpunkt stehen.

1. Einleitung

Die Verwendung von Licht als Auslöser für chemische Reaktionen fasziniert Wissenschaftler seit Jahrzehnten. Die Natur – ein Meister der Photochemie – hat im Laufe der Evolution komplexe photochemische Prozesse optimiert, die heutigen Wissenschaftlern wertvolle Lektionen lehrt. Eine mögliche Definition von Schlüsselkriterien, die eine ideale photoinduzierten Reaktion erfüllen sollte, umfasst eine niedrige Aktivierungsenergie (sichtbares Licht), hohe Quantenausbeuten, Katalysatorfreiheit, quantitative Umsätze unter äquimolaren Reaktionsbedingungen, einfache Synthese und (Bio)orthogonalität. Diese anspruchsvollen Anforderungen werden allerdings nicht von vielen Reaktionen erfüllt.

Während bereits existierende Übersichtsartikel die Verbindung zwischen Photochemie und den Materialwissenschaften herstellen,^[1] präsentieren wir hier die photochemischen Strategien, die in unseren Laboratorien erforscht wurden, wobei diese durch ausgewählte Beispiele von anderen Forschergruppen ergänzt werden. Dabei haben wir unsere Bemühungen auf die Oberflächenmodifikation, sowohl von anorganischen Substanzen als auch von Biopolymeren, konzentriert. In einigen Fällen, besonders für anorganische Substanzen, wurde ein Vormodifikationsschritt durchgeführt, der entweder eine Silanisierung des Materials oder dessen Dopamin-basierte Beschichtung beinhaltet. In den letzten fünf Jahren haben wir uns besonders auf Methoden fokussiert, die in zwei Kategorien eingeteilt werden können: 1) effiziente Kupplung nach der Photoentschützung eines Reaktionspartners und 2) photoinduzierte Generierung von



Schema 1. Graphische Darstellung der beiden übergreifenden Kategorien für photochemische Strukturierungsmethoden, die in diesem Aufsatz beschrieben werden.

hochreaktiven Spezies, die unter konventionellen Bedingungen zwar nicht isoliert, aber stattdessen *in situ* abgefangen werden können (Schema 1). Zusätzlich zu diesen Verfahren

[*] Dr. G. Delaittre, Dr. A. S. Goldmann, J. O. Mueller, Prof. Dr. C. Barner-Kowollik
Preparative Macromolecular Chemistry
Institut für Technische Chemie und Polymerchemie
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Engesserstraße 18, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
E-Mail: guillaume.delaittre@kit.edu
christopher.barner-kowollik@kit.edu

Dr. G. Delaittre
Institut für Toxikologie und Genetik
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)
Dr. A. S. Goldmann, J. O. Mueller, Prof. Dr. C. Barner-Kowollik
Institut für Biologische Grenzflächen
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)

soll auch die Neubelebung von Methoden, die auf einer Katalysator-Photoaktivierung beruhen (Photosäuren und Photobasen),^[2] beispielsweise die photoinduzierte kupferkatalysierte Azid-Alkin-Cycloaddition,^[3] Erwähnung finden. Der Kürze halber haben wir diesen Aufsatz den beiden oben genannten Kategorien entsprechend strukturiert. Es ist wichtig zu erwähnen, dass die in der Folge aufgeführten photochemischen Schritte bei Raumtemperatur stattfinden (wenn nicht anders angegeben) und dass die photoaktiven Gruppen auf der zu strukturierenden Oberfläche gebunden sind. Der letztgenannte Aspekt stellt sicher, dass eine maximale laterale Auflösung erreicht wird, da die Diffusion der reaktiven Spezies aus den bestrahlten Bereichen hinaus somit verhindert wird.

Wir intendieren in diesem Aufsatz, zu jeder vorgestellten Strategie Einblicke in Bezug auf die oben genannten Kriterien für die Charakterisierung einer idealen photochemischen Reaktion zu geben.

2. Photoentschützung reaktiver Funktionen für die hocheffiziente Kupplung

Schutzgruppen werden typischerweise genutzt, um eine spezifische Funktionalität eines Moleküls, die unter den gewählten Reaktionsbedingungen angreifbar ist, zu schützen.^[4] Während die meisten Abspaltungsmethoden dieser Schutzgruppen auf chemischer Aktivierung basieren, gibt es ein wachsendes Interesse am so genannten „Photocaging“ (Photo-

toaktivierung), d.h. der Schützung chemischer Funktionen mit einer Gruppe, die unter Bestrahlung abgespalten werden kann.^[5] Diese Methodik wurde im Bereich der Oberflächenmodifizierung von Fodor et al. zuerst demonstriert^[6] und hat sich bereits in biologischem Kontext als nützlich erwiesen.^[7] Durch die Entwicklung verschiedener photospaltbarer Gruppen ist es bereits möglich, zwei Gruppen am selben Molekül mithilfe unterschiedlicher Wellenlängen orthogonal zueinander zu aktivieren.^[8] In den folgenden Abschnitten wird eine Übersicht über Strukturierungsmethoden, die solche Schutzgruppen nutzen, gegeben. Ein Beispiel, in dem eine Photodecabonylierung/Dehydrierung involviert ist – wobei diese nicht direkt auf einer Schutzgruppe basiert –, wird in Abschnitt 2.3 vorgestellt.

2.1. *o*-Nitrobenzyl-photoaktivierte Carbonyl-Nukleophil-Additionen

Die *o*-Nitrobenzyl-Funktion ist – zusammen mit *o*-Nitroveratryl, einem Derivat für längere Wellenlängen – die wohl bekannteste photoaktive Schutzgruppe. Alkohole,^[9] Amine,^[10] Thiole^[11] und Carbonsäuren^[12] können über Photospaltung aus den entsprechenden *o*-Nitrobenzylethern, -carbamaten, -thioethern und -estern erhalten werden. Allerdings sind diese Gruppen nicht sehr reaktiv und benötigen einen zusätzlichen Katalysator, um an schnellen und effizienten Reaktion teilnehmen zu können. 2008 berichteten Yousaf und Park von photoaktiven selbstorganisierenden



Guillaume Delaittre leitet eine unabhängige Forschungsgruppe am KIT. Er promovierte 2008 über polymerisationsinduzierte Selbstorganisation (PISA) bei Prof. B. Charleux (Paris). Nach einem Postdoktorat bei Prof. R. J. M. Nolte und Prof. J. J. L. M. Cornelissen an der Radboud University Nijmegen (Niederlande) erhielt er ein Alexander von Humboldt-Stipendium, um mit Prof. C. Barner-Kowollik und Prof. M. Bastmeyer an fortgeschrittenen 3D-Zellsubstraten zu arbeiten. Außer auf Lichtstrukturierung fokussiert sich seine derzeitige Forschung auf reaktive, nanostrukturierte Materialien und Enzym-Polymer-Hybridsysteme.



Jan Mueller erhielt 2011 sein Diplom in Chemie am KIT unter Anleitung von Prof. C. Barner-Kowollik. Im Rahmen seiner Promotion forscht er an lichtinduzierten Ligations-techniken für Anwendungen in der Polymerchemie und Materialwissenschaften in der Gruppe von Prof. C. Barner-Kowollik. Sein Forschungsinteresse liegt in der Entwicklung von lichtausgelösten, Cycloadditions-basierten Konjugationstechniken.



Anja Goldmann promovierte 2010 unter Anleitung von Prof. A. H. E. Müller an der Universität Bayreuth. Ihre Forschungsprojekte während ihrer Doktorarbeit fokussierten sich auf Klick-Chemie sowie ihre Eignung für komplexe makromolekulare Anwendungen und Oberflächenmodifikationen. Seit 2010 ist sie Research Manager in der Gruppe von Prof. C. Barner-Kowollik am KIT. Ihr Forschungsinteresse umfasst neue effiziente Ligations-techniken, funktionelle Polymere und ihre Anwendbarkeit für (Bio)oberflächenmodifikationen sowie in den Materialwissenschaften.



Christopher Barner-Kowollik promovierte 1999 in physikalischer Chemie bei Prof. M. Buback (Universität Göttingen). Nach einem Aufenthalt als Postdoktorand und Positionen als Lecturer, Senior Lecturer und Associate Professor am Center for Advanced Macromolecular Design an der Universität New South Wales in Sydney nahm er 2006 den Ruf als Professor für Polymerchemie an der gleichen Universität an. Seit 2008 hat er den Lehrstuhl für Makromolekulare Chemie am KIT inne und ist Professor für Materialwissenschaften an der Queensland University of Technology (QUT). Seine Forschungsinteressen umfassen makromolekulare Präzisionsdesign in Lösung und an Oberflächen mithilfe lichtausgelöster Verfahren.

Monoschichten (SAMs), die photoaktivierbare Aminoxygruppen enthielten.^[13] Aminoxyverbindungen reagieren typischerweise mit Carbonylgruppen in einer Oximligation,^[14] einer vielseitigen Methode für Biokonjugationen und für den Einsatz im Bereich der Materialwissenschaften. Folglich wurde eine Disulfidverbindung mit einer terminalen Aminoxygruppe mittels 4,5-Dimethoxy-2-nitrobenzylchlorformiat funktionalisiert, um durch Bestrahlung die nukleophile Gruppe freizusetzen (6 Stufen, 28 % Ausbeute). Die räumlich aufgelöste Entschützung durch 60 min Bestrahlung in Gegenwart einer Photomaske bei $\lambda = 365$ nm wurde in einer gesättigten Semicarbazidlösung durchgeführt. Dieses Additiv ist notwendig, um das Nitroso-benzaldehyd-Nebenprodukt abzufangen, das sich während der Photospaltung bildet und direkt mit der freigesetzten Aminoxygruppe reagieren könnte. Sequenziell strukturierte Entschützungs- und Inkubationsschritte mit diversen Ketofluorophoren ermöglichen die Herstellung von verschiedenfarbigen Mustern. Unter Verwendung einer Lithographiemaske konnten eine Gradient-ähnliche Entschützung und anschließende Oxim-basierte Immobilisierung erreicht werden. Schließlich wurden ketomodifizierte zelladhäsive Peptide strukturiert auf eine gemischte SAM aufgebracht, die, mit einem photoaktivierbaren Aminoxyalkanthiol sowie einem Tetraethylenglycolalkanthiol funktionalisiert, global zellabweisende Eigenschaften aufwies. Es wurden allerdings keine experimentellen Details über die Dauer der Oximligation nach der Entschützung angegeben. Kurz darauf berichteten Maynard und Mitarbeiter von einem ähnlichen Ansatz, wobei während der Photoaktivierung keine zusätzlichen Additive benötigt wurden.^[15] In sieben Stufen synthetisierten sie ein Alkanthiol, in dem das Aminoxyfragment mit der *o*-Nitrobenzylgruppe in β -Position verbunden ist (17 % Ausbeute).^[5a] Daraus resultiert, dass kein Aldehyd gebildet wird. Stattdessen wird ein *o*-Nitro- α -methylstyrol-derivat freigesetzt, das eventuell Auswirkungen für andere Umgebungen haben könnte.

Aus diesem Grund haben wir uns für eine – gegenüber der traditionellen Photofreisetzung – umgekehrte Herangehensweise entschieden. Anstatt das gebildete Nitrobenzaldehyd als Nebenprodukt zu betrachten, nutzten wir es als Kupplungsgruppe.^[16] Ein zusätzlicher Vorteil ist, dass Aldehyde in einer weiteren effizienten und bekannten Ligation, der Hydrazonbildung, eingesetzt werden können.^[17] Folglich untersuchten wir das mögliche Anbringen eines *o*-Nitroveratryl-derivats an Oberflächen über dessen aromatisches Fragment, um Aldehydstrukturen für eine anschließende Oximligation zu erhalten. Zu diesem Zweck konstruierten wir ein sehr la-

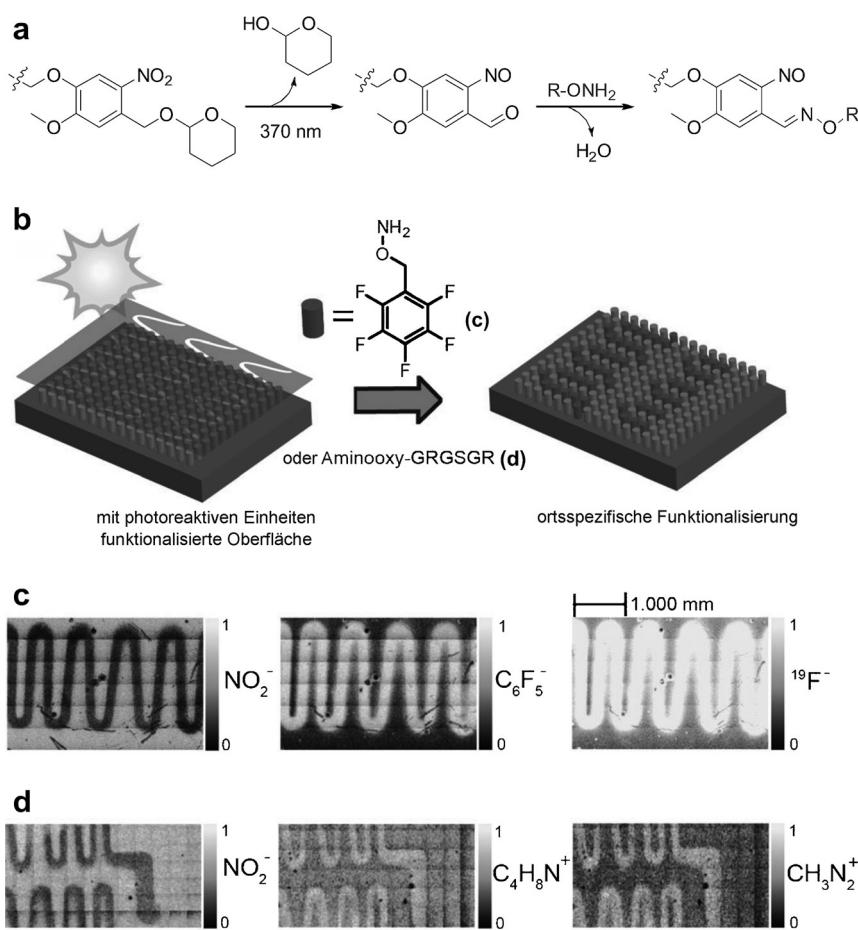


Abbildung 1. a) Präparativer Zugang zur lichtausgelösten Oximligation. b) Schematische Darstellung der Photostrukturierungstechnik basierend auf Oximligation. c), d) ToF-SIMS-Sekundärionenbild nach Strukturierung mit PFPMHA und Aminoxy-GRGSGR. Wiedergabe aus Lit. [16].

biles *o*-Nitroveratryletherderivat, in dem einer der an dem Phenylring geknüpften Methoxysubstituenten ausgetauscht wurde, um eine Carbonsäure-Ankergruppe einzubauen (5 Stufen, 15 % Gesamtumsatz; Abbildung 1a). Diese Carbonsäure-Gruppe wurde genutzt, um die neue photoreaktive Gruppe an einen Polymerstrang zu knüpfen. Somit konnte außer der Kinetik auch die Struktur des Produkts in Lösung untersucht und ebenso dessen Verankerung auf Silicium-Oberflächen mittels Silanisierung erreicht werden. Unter äußerst milden Bedingungen ($\lambda = 370$ nm, 18 W, Raumtemperatur) wurde innerhalb von 3 min die Etherfunktion vollständig gespalten, was durch Elektronenspray-Ionisations-Massenspektrometrie (ESI-MS) belegt wurde. Außer dem erwarteten Hauptprodukt wurden auch einige Spezies identifiziert, die aus Nitroso-basierten Nebenreaktionen resultieren. Obwohl diese Methode anscheinend nicht ausreichend effizient für Kupplungen in Lösung verläuft, ist sie doch sehr gut geeignet, um alle Produkte über ihre Aldehydfunktion auf Oberflächen anzubringen. Einfaches Schütteln der entschützten Produkte in Gegenwart von Hydroxylamin-Hydrochlorid über Nacht bei Raumtemperatur genügte, um einen quantitativen Umsatz der Oximligation zu erzielen. Den Erwartungen entsprechend funktionierte die Reaktion

an der Oberfläche mindestens genauso gut wie das Experiment in Flüssigphase. Nachdem Silicium-Wafer mit *o*-Nitrobenzylethersilan beschichtet wurden, erfolgte die anschließende Bestrahlung durch eine Photomaske (Abbildung 1b). Nach 3 min Bestrahlung konnte über Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) das vollständige Verschwinden der Nitrogruppe aus dem bestrahlten Bereich nachgewiesen werden. Die aus Flugzeitmassenspektrometrie (ToF-SIMS) erhaltenen NO_2^- -Sekundärionenbilder gaben die maskierte Struktur mit hoher Genauigkeit wieder (Abbildung 1c,d). Reaktionen der teilweise entschützten Wafer mit *o*-(Perfluorophenyl)methylhydroxylamin-Hydrochlorid (PFPMHA) – einer Modellverbindung, die dank ihrer Halogenatome besonders für ToF-SIMS-Analysen geeignet ist – und einem Gly-Arg-Gly-Ser-Gly-Arg-Peptid (GRGSGR) mit Aminoxygruppen am N-Terminus wurden durchgeführt. XPS belegte eindeutig die Zunahme an Fluorgehalt auf dem Wafer nach der Reaktion mit PFPMHA. ToF-SIMS zeigte für die PFPMHA-Reaktion nur in den zuvor bestrahlten Bereichen die Gegenwart von Fluoratomen (Abbildung 1c) sowie das Vorhandensein von Peptidfragmenten im Falle von GRGSGR (Abbildung 1d).

Obwohl die mehrstufige Synthese der photoaktiven Spezies anspruchsvoll ist und einige Nebenprodukte auftreten können, ist die Oxim-basierte Strategie insgesamt äußerst interessant, da die verwendete Energie eher gering und die Photoreaktion vom Kupplungsschritt unabhängig ist. Dies kann von Vorteil sein, wenn äußerst labile Komponenten verwendet werden.

Über eine Variation der Methode wurde kürzlich von Cha und Mitarbeitern im Rahmen der Hydrazonchemie berichtet.^[18] Anstatt eines Aldehyds wurde durch Bestrahlung einer *o*-Benzylether-Komponente ein Keton hergestellt, das an seiner aromatischen Seite an mikrometergroße Siliciumsäulen gebunden war. Die Ketogruppen reagierten danach mit Hydrazid-funktionalisierter DNA und einem Hydrazin-markierten Antikörper. Anders als bei der Oximligation, die keinen Katalysator erfordert, musste ein aromatisches Amin (*m*-Phenyldiamin) für eine effiziente Kupplung verwendet werden. Die so gebildete Hydrazonverbindung ist unter sauren Bedingungen labil und benötigt zur Stabilisierung einen zusätzlichen Reduktions-schritt. Trotzdem könnte die Umkehrbarkeit dieser Verknüpfung für manche Anwendungen von Vorteil sein.

2.2. Durch Cyclopropenyl-Photodecarbonylierung vermittelte 1,3-dipolare Azid-Cycloalkin-Cycloaddition

Eine der populärsten Kupplungsmethoden der gegenwärtigen Materialchemie ist die 1,3-dipolare Azid-Alkin-Cycloaddition (AAC).^[19] Die kupferka-

talisierte Variante wurde bereits vielfältig genutzt, um eine ganze Reihe polymerer Materialien zu generieren.^[20] Für diese Variante wird eine Cu¹-Spezies über UV-Bestrahlung generiert, was – wie zuvor bereits in Abschnitt 1 beschrieben^[3] – aufgrund von Diffusionseffekten in einer schlechteren Auflösung resultieren kann. Trotzdem kann die AAC ohne Katalysator durchgeführt werden, wenn gespannte^[21] oder elektronenarme^[22] Alkine eingesetzt werden. Eine Methode, die auf der Photogenerierung dieser Alkin- oder Azidtypen basiert, wäre wünschenswert, allerdings sind Azidfunktionen typischerweise nicht photostabil.^[23] Im Unterschied hierzu berichteten Popik und Poloukhtine, dass Alkine mittels Photolyse aus Cyclopropenonen gebildet werden können.^[24] Des Weiteren berichteten Garcia-Garibay und Mitarbeiter von Quantenausbeuten für die Photodecarbonylierung von Diarylcyclooctinen, die sich in Lösung dem Wert eins nähern und im kristallinen Zustand sogar über drei liegen, was durch ein chemisches Verstärkungsphänomen erklärt wurde.^[25] Interessanterweise ist Dibenzocyclooctin (DBCO), ein Diarylcyclooctin, das am häufigsten verwendete gespannte Cyclooctinmotiv – obwohl es in Sachen Reaktivität^[26] oder Einfachheit der Synthese^[27] mittlerweile übertroffen wurde.^[28] Locklin, Popik et al. entwickelten darauf aufbauend eine Strukturierungsmethode, die auf der Photogenerierung von DBCO für eine anschließende spannungsunterstützte Azid-Alkin-Cycloaddition (SPAAC) beruht (Abbildung 2a).^[29] Hierbei wachsen die Polymerbürsten ausgehend von Silicium-Wafern mittels kupferkatalysierter reversibler radikalischer Desaktivierungspolymerisation (CuRDRP).^[30] Anschließend erfolgte eine Modifizierung, um ein Diarylcyclopropenonederivat einzubauen. Die Kinetik der Entschüttung von DBCO in den Polymerbürsten wurde mittels UV/Vis-Spektroskopie verfolgt, und es stellte sich heraus, dass ein vollständiger Umsatz in maximal 150 s ($\lambda = 350 \text{ nm}, 3.5 \text{ mW cm}^{-2}$) erreicht wurde, wobei 95 % des Cyclopropenons nach 90 s entschüttet waren. Schließlich konnte über zwei aufeinanderfolgende AAC-Bestrahlungssequenzen eine binäre Strukturierung von Fluorophoren erzielt werden. Jeder Cycloadditionsschritt erforderte ein einstündiges Eintauchen in dem entsprechenden Azofarbstoff (Abbildung 2b-d). Insgesamt wird die photo-

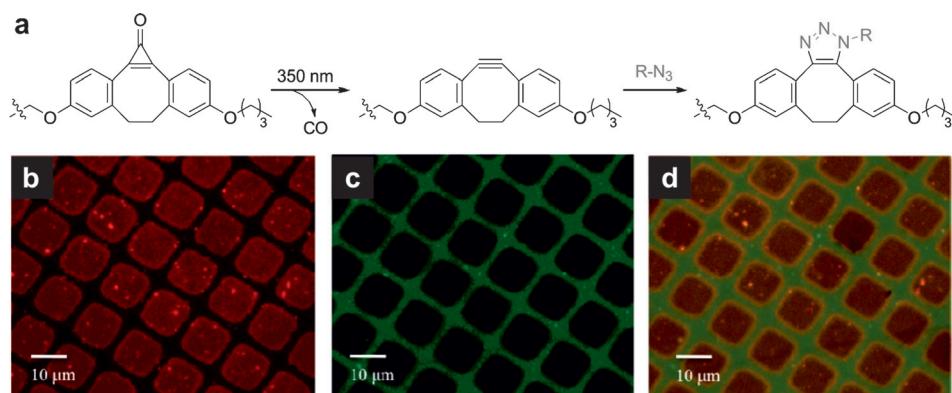


Abbildung 2. a) Präparativer Zugang zur lichtinduzierten SPAAC. Fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen der Glasplatten, die durch SPAAC mit einem Azid-Lissamin-Rhodamin-B-Konjugat und Azidfluorescein strukturiert wurden: $\lambda_{\text{ex}} = 550 \text{ nm}$ (b), 447 nm (c) und 350 nm (d). Wiedergabe aus Lit. [29] mit Genehmigung der American Chemical Society.

aktivierte SPAAC als robust und sehr effizient dargestellt. Die Methode leidet lediglich an der aufwendigen Synthese der Cyclopropen-geschützten DBCO-Komponente und wird manchmal als langsame Reaktion bezeichnet. Cycloadditionen von Nitronen^[28] und elektronenarmen Arylaziden^[31] mit gespannten Alkinen sind (auch wenn sie im Rahmen der Oberflächenchemie nie genauer untersucht wurden) deutlich schneller als solche mit aliphatischen Aziden, die klassischerweise in der SPAAC eingesetzt werden.

2.3. Nukleophile Amin-Phthalimid-Addition durch Photodecarbonylierung/Dehydrierung von Maleimid-Phencyclon-Diels-Alder-Addukten

Während die oben beschriebenen Strategien auf Gruppen aufbauen, die nicht in natürlichen Biomolekülen vorkommen und deshalb zu einem gewissen Grad als bioorthogonal bezeichnet werden können, gilt dies nicht für Oximligationen im Falle von Kohlenhydraten. Kohlenhydrate sind in manchen Fällen nicht geeignet, da reaktive Gegenstücke für die Oximligation speziell konzipiert und synthetisiert werden müssen. Daher ist es erstrebenswert, eine Methode zur Musterung von Peptiden zu entwickeln, die ausschließlich aus bekannten Aminosäuren bestehen. Wir verfolgten eine Route, die auf der Photodecarbonylierung/Dehydrierung eines Phencyclon-Maleimid-Diels-Alder-Cycloaddukts basiert (Abbildung 3a).^[32] Diese einfache Strategie impliziert, dass jegliche Arten von Maleimid-haltigen Substraten photoaktiv gegenüber Aminokomponenten gemacht werden können, indem sie mit einem kleinen Überschuss eines Phencyclonderivats umgesetzt werden. Durch die Selektion verschiedener Phencyclonstrukturen fanden wir, dass 1,3-Bis(4-methoxyphenyl)-2H-cyclopenta[1]phenanthren-2-on (MCPO) am besten geeignet ist. Diese Methode wurde zunächst in Lösung untersucht, wobei ein Maleimidopeptid (Mal-Pep) mit MCPO umgesetzt wurde. Das Cycloaddukt wurde quantitativ aus einer nahezu stöchiometrischen Mischung (1:1.05 mol/mol) gebildet. Dieser Schritt wurde einfach per UV/Vis-Spektroskopie kontrolliert und konnte durch die starke Absorption von MCPO bei $\lambda = 644$ nm leicht anhand der dunkelgrünen Färbung in Lösung erkannt werden. Nach 40-stündiger Inkubationszeit bei Raumtemperatur mit Mal-Pep wurde keine Restabsorption bei $\lambda = 644$ nm gemessen, und die Lösung wurde farblos. Der anschließende photoinduzierte Abbau des Mal-Pep-MCPO-Cycloaddukts fand innerhalb von 2 h bei $\lambda = 320$ nm (36 W) statt. Nach dieser Zeit wurde durch die Eliminierung von Kohlenmonoxid und Wasserstoff eine rearomatisierte, Phthalimid-ähnliche Komponente (Triphenylenimide) erhalten, die für einen nukleophilen Angriff des Amins zugänglich ist. Für eine komplette Dehydrierung war ein Überschuss an 1,4-Benzochinon nötig. Ein klarer Nachteil dieser Route ist, dass ein sehr hoher Überschuss an Aminen (typischerweise x00-fach) notwendig ist, um das Triphenylenimide vollständig umzusetzen. Obwohl dies eine problematische Eigenschaft für lösungsbasierte Anwendungen ist, stellt es die Oberflächenfunktionalisierung vor keine großen Hindernisse, hauptsächlich, weil nicht bestrahlte Phencyclon-Maleimid-

Addukte in Gegenwart eines Überschusses von Aminen stabil sind. Daher wurde ein photoaktives Silan aus einem Maleimidsilan und MCPO synthetisiert und auf einen Silicium-Wafer aufgebracht, wodurch strukturiertes Aufbringen von 2-(4-Fluorphenyl)ethanamin, das einfach durch ToFSIMS detektierbar ist, möglich ist (Abbildung 3b). Der Photoaktivierungsschritt wurde individuell charakterisiert, da es möglich war, die Sekundärionen des Cycloaddukts sowie des dehydrierten Gegenstücks zu unterscheiden (Abbildung 3c). Daraufhin zeigten wir, dass ein zelladhäatives cyclisches Peptid, an dem eine Lysingruppe (c(RGDfk)) angebracht war, sowie eine hoch geladene Statherinpeptidsequenz strukturiert werden konnten. Eine Kontrollreaktion mit einer Thiolverbindung, die keine Aminogruppe enthält, verlief negativ. So konnte nachgewiesen werden, dass eine interessante Selektivität bezüglich des Cysteinmotivs vorhanden ist.

3. Photoinduzierte Generierung instabiler Spezies und deren Einfangen in situ

Es besteht ein feiner, jedoch signifikanter Unterschied zwischen den Photoentschützungsmethoden in Abschnitt 2 und den nachfolgenden Photoaktivierungsmethoden. Zwar ist der photoinduzierte Schritt auf molekularer Ebene nach wie vor eine Spaltung (außer in Abschnitt 3.4), die folgenden Methoden unterscheiden sich jedoch durch eine intrinsische Instabilität der freigesetzten Gruppen.

3.1. Additions- und Abfangreaktionen photogenerierter Radikale

Kohlenstoffradikale sind reaktive Spezies und bringen meist hohe Reaktionsgeschwindigkeiten mit sich. Allerdings sind Radikalreaktionen kaum auf äquimolare Verhältnisse angewiesen. Nichtsdestotrotz sind diese Methoden wegen ihrer einfachen Zugänglichkeit beliebte Ausgangspunkte. Typischerweise werden die Radikale durch Photolyse von Photoinitiatoren generiert.^[33] Der Einsatz von Photoinitiatoren bietet einen entscheidenden Vorteil, da die benötigte Wellenlänge durch einen geeigneten Photoinitiator eingestellt werden kann. Alternativ können auch Photoredoxkatalysatoren eingesetzt werden, um Kohlenstoffradikale zu bilden.^[34]

Wichtige Beispiele für photogenerierte Radikalkupplungen sind Thiol-En- und Thiol-In-Radikalreaktionen, die ebenfalls für Oberflächenfunktionalisierungen geeignet sind.^[35] Beide Methoden bauen auf demselben Mechanismus auf: Ein Kohlenstoffradikal wird durch einen Initiator (typischerweise in katalytischen Mengen) erzeugt. Dieses Radikal abstrahiert das Wasserstoffatom eines Thiols, wodurch ein Thiylradikal entsteht, das an Alkene addieren kann. Die Addition liefert ein weiteres Radikal, das wiederum ein Thiolproton abstrahiert und den Zyklus so von neuem beginnen lässt.^[36] Je nach Olefin können Nebenreaktionen, wie Polymerisationen, auftreten. Von einer interessanten Variante für die Hydrogelstrukturierung wurde kürzlich berichtet: Dabei wurden alle Allylsulfide gegen einfache Alkene ausgetauscht, was eine reversible Strukturierung über einen

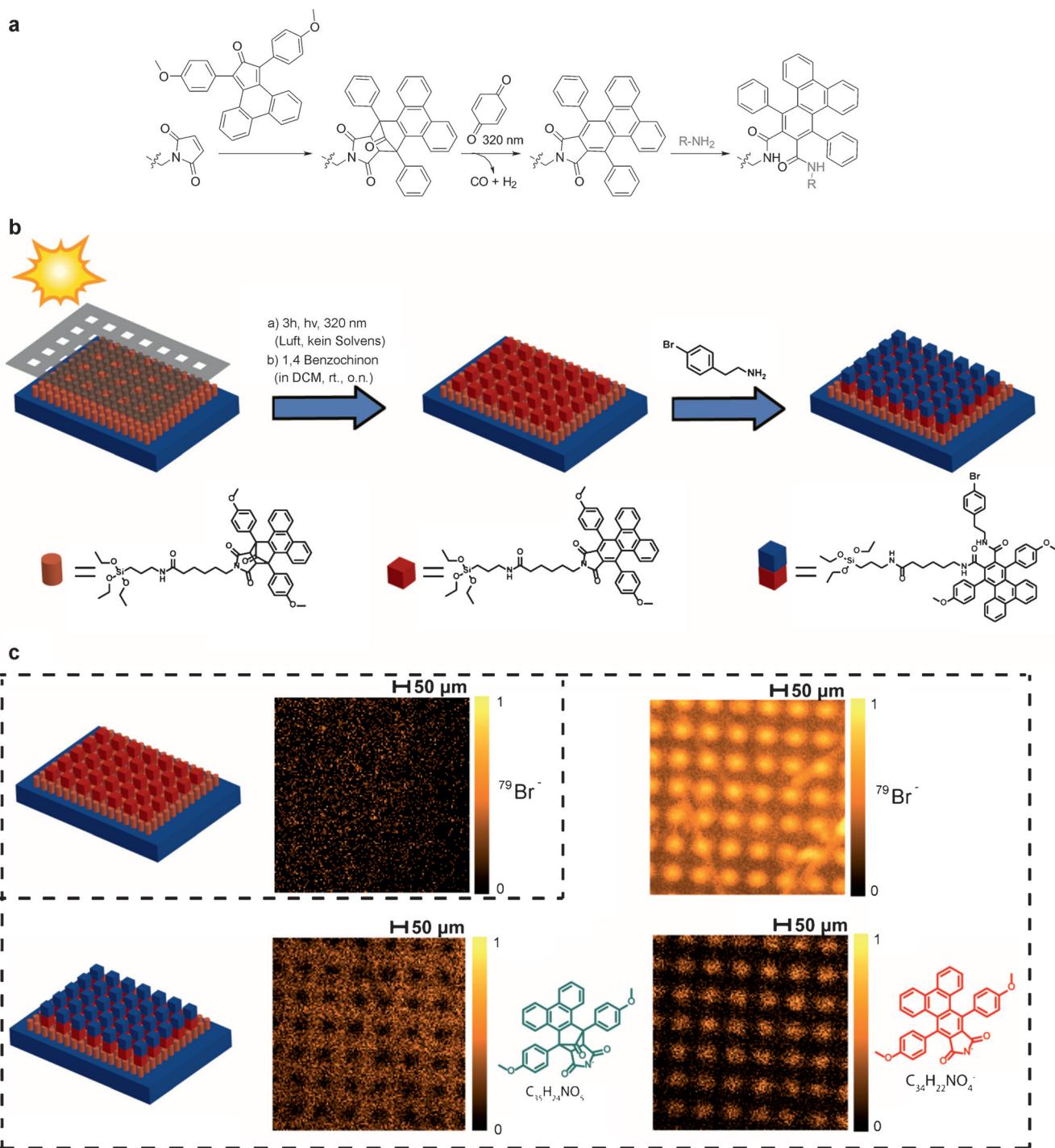


Abbildung 3. a) Synthese eines Maleimid-Phencyclon-Cycloaddukts, Photoaktivierung und nachfolgendes Aminopropfen. DCM = Dichlormethan. o.n. = over night (über Nacht). b) Dazugehörige Strukturierungsstrategie. c) ToF-SIMS-Sekundärionenbilder, die den Photodecarboxylierungs-/Dehydrierungsschritt sowie das Aminopropfen belegen. Wiedergabe aus Lit. [32].

Additions-Fragmentierungs-Transfermechanismus ermöglichte.^[37] Die Reaktion mit Alkinen verläuft identisch zu der von Alkenen, außer dass eine Doppeladdition möglich ist, was zu einer Bindung von zwei Thiolen an ein alkyliertes Gerüst führen kann. Da die Bildung des (Thiyl-)Radikals über einen bimolekularen Prozess verläuft, kann diese Methode zu einem Verlust räumlicher Auflösung führen, da Radikale aus dem bestrahlten Bereich wandern können. Je

nach gewünschter Abmessung der Strukturierung kann dem durch Sauerstoffinhibierung entgegengewirkt werden.^[38]

Um diese möglichen Komplikationen zu vermeiden, haben wir an einem Verfahren gearbeitet, das auf der direkten Kupplung des primären Kohlenstoffradikals ausgehend vom Photoinitiator beruht. Wenn das radikalgenerierende Molekül an eine Oberfläche gebunden ist, kann die Kupplung tatsächlich nur im Bereich der Bestrahlung auftreten, wo-

durch eine maximale laterale Auflösung erreicht wird. Als Radikalquelle verwendeten wir einen einfachen Photoinitiator, Irgacure 2959, der an diverse Substrate gebunden war.^[39] Zur effizienten Funktionalisierung dieser Substrate nutzten wir Radikalfänger auf Basis von 2,2,6,6-Tetramethyl(piperidin-1-yl)oxyl (TEMPO). Wir untersuchten die Kinetik der Reaktion in Lösung mittels Polymer-Polymer-Kupplung und stellten fest, dass ein nahezu quantitativer Umsatz innerhalb von 30 min bei Raumtemperatur erreicht wird ($\lambda_{\text{max}} = 311 \text{ nm}$, 36 W). Diese Nitroxid-basierte Radikalabfangmethode wurde auf Cellulosefilterpapier übertragen, das zuvor über die primären Hydroxygruppen der Cellulose mit einem carboxylierten Irgacure-2959-Derivat verestert worden war. Dem folgten das Aufpropfen eines TEMPO-endfunktionalisierten Polystyrols (PS) auf das Cellulosesubstrat und eine Erhöhung des Kontaktwinkels auf 86° binnen 20 min Bestrahlung (10 min pro Seite). Polystyrol konnte mithilfe von XPS eindeutig auf der Oberfläche nachgewiesen werden (Abbildung 4).

Studer und Mitarbeiter adaptierten diese Strategie zur Funktionalisierung von Polymerbürsten mithilfe oberflächeninitierter Nitroxid-vermittelter Polymerisation^[40] von 2-Hydroxy-2-methyl-1-(4-vinylphenyl)propan-1-on, einem Styrolderivat, das eine Doppelrolle als Monomer und Photoinitiator spielt.^[41] Die Bestrahlung (LED, $\lambda = 365 \text{ nm}$) erfolgte über 4–5 h in Gegenwart eines biotinylierten, perfluorierten oder Triethylenglycol-TEMPO-Derivats. Die erhaltenen modifizierten Bürsten wurden über Kontaktwinkelmessung in Wasser, XPS und einen Strepavidinassay nachgewiesen. Eine ähnliche Strategie wurde für die Funktionalisierung von Zeolithen angewendet.^[42]

Dank der großen Breite an kommerziell erhältlichen oder publizierten TEMPO-Derivaten und der hohen Verträglichkeit vieler reaktiver Gruppen mit Radikalen ist die photoinduzierte Radikalabfangmethode sehr vielseitig in Bezug auf strukturierte Moleküle. Zum Beispiel werden Proteine üblicherweise mit TEMPO markiert.^[43] Darüber hinaus ist das Aufpropfen potenziell reversibel, da die gebildete Alkoxy-amin-C-ON-Bindung thermisch instabil ist. Allerdings ist der Anwendungsbereich, je nach benötigter Bestrahlungswellenlänge, durch die geringe Breite an funktionellen Photoinitiatoren begrenzt. Ein weiterer Nachteil ist die Empfindlichkeit des Systems gegenüber Sauerstoffspezies.

3.2. Cycloadditionen und nucleophile Additionen mit Thioaldehyden aus der Photolyse von Phenacylsulfiden

Thioaldehyde sind höchst reaktive Spezies, die in den meisten Fällen instabil sind und nicht isoliert werden können.^[44] Diese Intermediate wurden von Vedejs umfang-

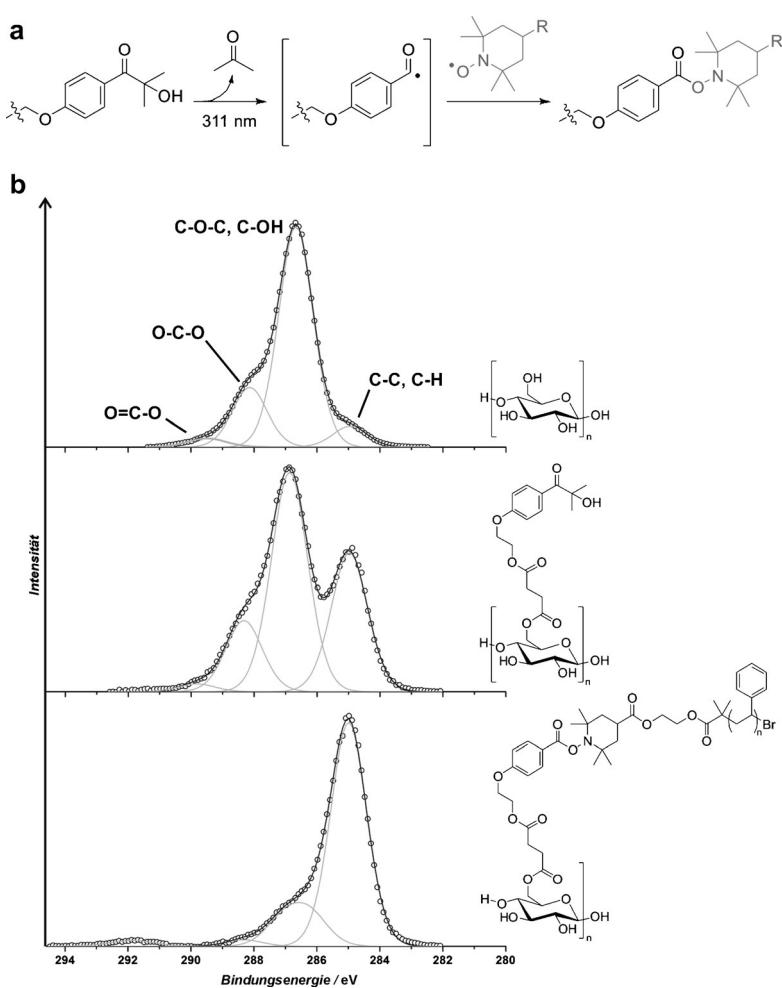


Abbildung 4. a) Schematische Darstellung der lichtausgelösten Nitroxid-basierten Radikalabfangmethode. b) C1s-XPS-Daten, die die Funktionalisierung der Cellulose mit Irgacure 2959 (von oben bis Mitte) und Radikalabfang-basiertes Polystyrolpropfen (Mitte bis unten) belegen. Wiedergabe aus Lit. [39] mit Genehmigung der American Chemical Society.

reich untersucht und publiziert.^[45] Ihr Auftreten wird klassischerweise über die Bildung von Diels-Alder-Addukten infolge von Abfangreaktionen *in situ* mit Dienen nachgewiesen (Abbildung 5 a).^[46] Eine Möglichkeit, Thioaldehyde zu generieren, verläuft über die Photolyse eines Phenacylsulfidderivats (PhS). Vedejs berichtete als erster umfassend über die Bildung von Thioaldehyd-Diels-Alder-Addukten im Anschluss an die Photolyse von Phenacylsulfiden.^[47] Vor einigen Jahren untersuchten wir die Möglichkeit der Funktionalisierung von Oberflächen mithilfe dieser Methode. Eine ESI-MS-Studie in Lösung mit einem Phenacylsulfid-modifizierten Poly(ethylenglycol)(PEG-PhS)-Modell zeigte, dass die Reaktion für ein offenkettiges Dien mit einer elektro-nenziehenden Gruppe (*trans,trans*-Sorbinsäure) innerhalb von 20–30 min vollständig abläuft, wobei eine 36-W-Leuchttstofflampe ($\lambda_{\text{max}} = 355 \text{ nm}$) verwendet wurde. Diese Beobachtung lässt darauf schließen, dass die Reaktion für reaktive Diene, z. B. Cyclopentadienyldeivate, noch schneller verläuft.^[48] Ein Silanderivat von Phenacylsulfid wurde synthetisiert, um Silicium-Wafer mit latenten Thioaldehyden auszu-

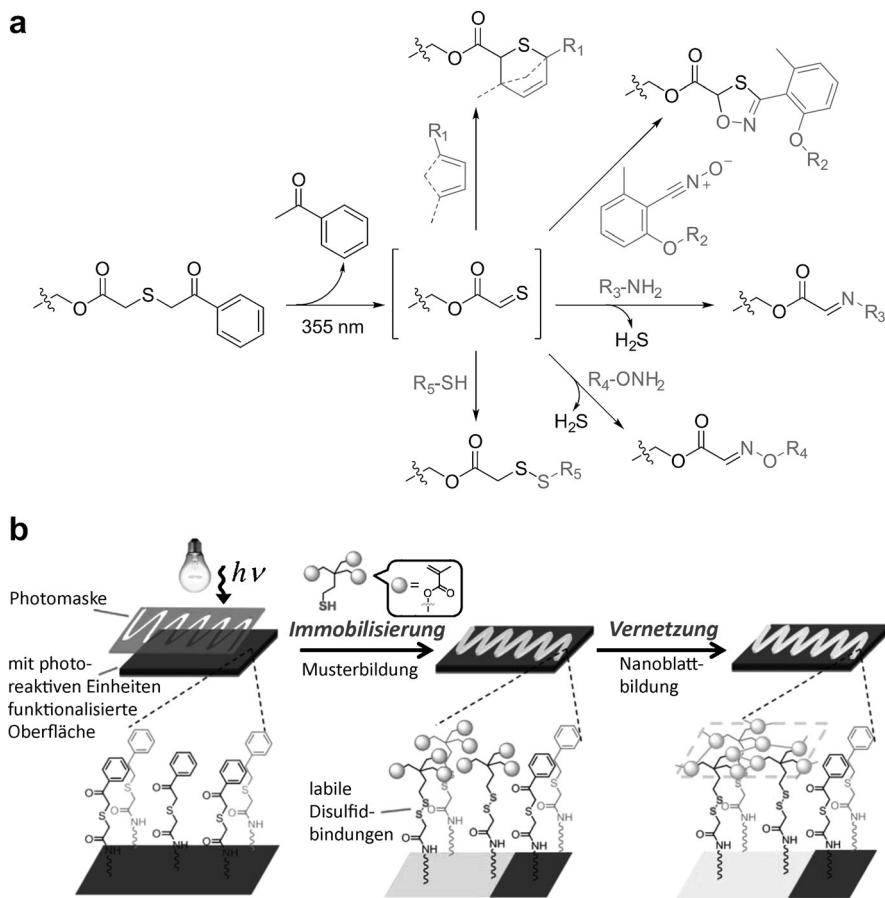


Abbildung 5. a) Bildung eines Thioaldehyds durch Photolyse eines Phenacylsulfidderivats und nachfolgende Abfangreaktionen, die in Abschnitt 3.2 beschrieben werden. b) Schematische Darstellung einer Methode zur Synthese eines 2D-Polymeren basierend auf Strukturierung eines Thiolhaltigen Trimethacrylates (TMA-SH). Adaptiert aus Lit. [litr62 >] mit Genehmigung der American Chemical Society.

statt. Die XPS-Analyse belegte, dass die Bestrahlung der PhS-funktionalisierten Oberflächen in Gegenwart von Cyclopentadienyl-modifiziertem PEG (PEG-Cp) das Aufpropfen einer Polymerschicht induziert. Dasselbe Experiment wurde in Gegenwart einer Photomask wiederholt und ermöglichte eine definierte, strukturierte Immobilisierung, wie durch ToF-SIMS-Analyse belegt wurde. Wir zeigten außerdem, dass dieses Verfahren auch bei Biopolymer-basierten Materialen angewendet werden kann.^[49] Cellulose wurde mit dem PhS-Derivat verestert, um PEG-PhS herzustellen (siehe Abschnitt 3.1), und Tandem-XPS/ToF-SIMS-Charakterisierung belegte das räumlich eingeschränkte Aufpropfen von Malimidderivaten eines zelladhäsiven Peptids und eines fluorierten Polymers.

Neuerdings verwenden wir unsere PhS-Plattform in einer Strategie auf Basis einer 1,3-dipolaren Cycloaddition. Vedejs, Houk et al. berichteten, dass photogenerierte Thioaldehyde durch Nitronatester in Ausbeuten von bis zu 90 % abgefangen werden können.^[50] Analog zu Nitronatestern sind Nitriloxide selten stabil. Meistens werden sie *in situ* aus Oximen gebildet, wie im Falle einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit Alkinen.^[51] Allerdings berichteten Schaumann und Rüter von einem stabilen Nitriloxid (Mesonitriloxid, MNO), das mit thermisch generierten Thioaldehyden reagierte.^[52] Wir testeten darauf-

hin sowohl MNO als auch ein bromiertes Gegenstück für das Auffangen des photogenerierten Thioaldehyds aus PEG-PhS (Abbildung 5a).^[53] 30-minütige Bestrahlung (36 W, $\lambda_{\text{max}} = 355 \text{ nm}$) reichte aus, um bei einem PhS/MNO-Verhältnis von 1:5 einen vollständigen Umsatz zu erreichen. Weitere ESI-MS-Untersuchungen ergaben, dass die Reaktion auch einen vollständigen Umsatz bei äquimolaren Mengen und einer längeren Bestrahlung von 120 min liefert. Basierend auf diesem Erfolg wurden mithilfe einer zur oben genannten sehr ähnlichen Diels-Alder-Route mehrere funktionelle Etherderivate von 2-Hydroxy-6-methylbenzonitriloxid als neue stabile Nitriloxide synthetisiert und strukturiert. Die Funktionalitäten bestanden aus Hydroxy-terminierten Alkanen, Benzoesäure, einem *tert*-Butoxycarbonyl(Boc)-geschützten Amin sowie einem tertiären Halogenalkan. Letzteres wurde verwendet, um Polymerbürsten herzustellen. Alle Experimente wurden durch XPS- und ToF-SIMS-Analysen validiert.

Eine weitere Reaktion von Thioaldehyden – nämlich die mit Nukleophilen – findet sich bisher nur selten in der Literatur.^[54] Thioaldehyde können mit Aminen, Thiolen und *o*-Alkylhydroxylaminen reagieren und bilden dabei Imine,^[55] Disulfide^[56] und

Oxime (Abbildung 5a). Es ist anzumerken, dass eine geeignete Wahl des Nukleophils die Reversibilität der Immobilisierung steuern kann, da Imine,^[57] Oxime^[58] und Disulfide^[59] unter spezifischen Bedingungen gespalten werden können. In Lösung konnte PEG-PhS quantitativ innerhalb einer Stunde mit zwei Moläquivalenten eines Nukleophils reagieren.^[60] Amine führen zu zwei Produkten: Das erwartete Imin und ein Thioamid, das bei der Oxidation von Imin durch Schwefelspezies entsteht. Reaktionen mit Thiolen lieferten die Disulfide in guten Ausbeuten in einer oxidierenden Umgebung nach Umsetzung in Gegenwart von *N,N*-Diisopropylethylamin (DIPEA). Aminoxykomponenten gaben die eindeutigsten Ergebnisse, mit nur einem Produkt in Abwesenheit jeglicher Additive. Ähnlich zu den bereits genannten Verfahren mit Thioaldehyden wurde die Photostrukturierung mit Nukleophilen wie Amino-PEG, 4-Brombenzylmercaptan und *O*-(2,3,4,5,6-Pentafluorbenzyl)hydroxylamin-Hydrochlorid demonstriert.

Die nukleophile Variante der Thioaldehyd-vermittelten Strukturierung wurde auch im Bereich von vernetzten Nanoschichtanaloga zweidimensionaler (2D-)Polymere genutzt.^[61] Eine Methode zur Synthese solcher Polymere ist die Polymerisation von multifunktionellen Monomeren an einer Grenzfläche, an der sie vororganisiert werden. So wurde ein

Trimethacrylat, das eine Thiolgruppe trägt (TMA-SH), auf einem PhS-beschichteten Silicium-Wafer immobilisiert. Dadurch wurde eine vernetzte Vorstufenschicht erhalten, die mit der Oberfläche durch eine labile Disulfidbrücke verbunden war. Die Brücke könnte eventuell zu einem späteren Zeitpunkt das 2D-Polymer (vernetzte Nanoschicht) freigeben (Abbildung 5b).^[62] Wir führten zunächst zwei Experimente durch: 1) eines in Lösung durch Bestrahlung eines PhS-Modellderivats und TMA-SH und 2) ein weiteres in Form von nichtstrukturiertem Aufpropfen von TMA-SH auf einen PhS-modifizierten Silicium-Wafer. ESI-MS und XPS stützten unsere präparative Herangehensweise. Interessanterweise zeigte sich, dass DIPEA für die Reaktion nicht zwangsläufig vonnöten war. Silicium-Wafer wurden daraufhin mit TMA-SH ausgestattet und durch eine Photomaske bestrahlt. An dieser Stelle wurden zwei Routen gewählt, um oberflächengebundene TMA-SH-Module zu vernetzen: 1) direkte radikalische Polymerisation der Methacryleinheiten durch Azobis(isobutyronitril) (AIBN) oder Copolymerisation mit 2,2,2-Trifluorethylmethacrylat (TFMA); 2) Diels-Alder-Cycloaddition mit einem tetrafunktionellen Linker auf Basis einer Photoenolvorstufe (siehe Abschnitt 3.4). Für die homovernetzende Polymerisation der TMA-Einheiten zeigten ToFSIMS-Messungen, dass die charakteristischen Fragmente von AIBN nur in den bestrahlten Bereichen vorhanden waren, was die effiziente Photostrukturierung auf Thioaldehydbasis weiter untermauerte. Die Aufnahmen der Fluor-haltigen Sekundärionenfragmente gaben die Strukturierung exakt wieder, die durch die vernetzte Copolymerisation mit TFMA erzeugt wurde. Photoenol-basiertes Vernetzen erforderte eine weitere Vorstufe vor der Vernetzung: Da das Verfahren auf der Photogenerierung von Dienen basiert, könnte die Bestrahlung Vernetzungen in den zuvor maskierten Bereichen induzieren. Daher wurde eine Vorbestrahlung mit 2,3-Dimethylbutadien durchgeführt, um diese Bereiche zu neutralisieren und danach mittels Photoenol zu vernetzen. ToFSIMS zeigte das Verschwinden des Phenacylsulfids über die gesamte Fläche und wies auch 2-Formyl-3-methylphenoxid-anionen-Fragmente des Photoenolvernetzers nach, welche nur in den zuvor mit TMA-SH strukturierten Bereichen zu finden sind. Zusammen mit einem eindeutigen S₂⁻-Sekundärionenbild zeigen diese Befunde, dass die durch Thioaldehyd-basierte Photocycloaddition gebildeten Disulfidbindungen unter den gegebenen Bedingungen stabil sind.^[62]

Die Strategien basierend auf der Photogenerierung von Thioaldehyd haben den Nachteil einer geringeren Selektivität. Zugleich sind sie aber leicht umzusetzen, da Phenacylsulfidderivate sehr einfach herstellbar sind. Das Nebenprodukt der Photoabspaltung, Acetophenon, gilt bislang als harmlose Substanz.

3.3. Nitrilimin-vermittelte Tetrazol-En-Cycloaddition (NITEC)

Nitrilimine bilden eine weitere Art hochreaktiver Spezies, die je nach ihrer genauen Struktur nur schwer isoliert werden können. Huisgen et al. berichteten bereits 1967, dass 2,5-Diaryl-tetrazole thermisch oder photolytisch Nitrilimine nebst Stickstoff bilden können (Abbildung 6a).^[63] Diese Spezies

wurden seitdem nur mithilfe spektroskopischer Methoden bei niedrigen Temperaturen^[64] oder in der festen Phase beobachtet.^[65] Dennoch konnte man nachweisen, dass sie effizient durch eine Vielzahl von Dipolarophilen abgefangen werden können, wobei fünfgliedrige Cycloaddukte (Pyrazoline) gebildet werden. Diese Chemie ist in den letzten Jahren von Lin und Mitarbeitern im Bereich der Biochemie und chemischen Biologie erneut aufgegriffen worden.^[66] Die Vielzahl an Dipolarophilen reicht von nichtaktivierten Alkenen und Alkinen – wie Allylthern^[67] und sogar Polybutadien^[68] – über gespannte Olefine (Norbornene,^[69] Cyclopropene)^[70] bis hin zu elektronenarmen Enen, wie (Meth)acrylaten^[71] und Fumaraten.^[72] Unsere Arbeitsgruppe stellte als erste das Potenzial dieser Methodik im Bereich der Polymerchemie und Oberflächenmodifikation fest und prägte in diesem Zusammenhang den Begriff NITEC (Nitrilimin-vermittelte Tetrazol-En-Cycloaddition).^[73] Anfangs verwendeten wir den einfachsten Typ eines Diaryltetrazols, d.h. ohne Substituenten am *N*-Phenylring. In diesem Fall liegt das Absorptionsmaximum im UVC,^[74] und die Experimente wurden mit einer mobilen UV-Lampe ($\lambda = 254$ nm) durchgeführt. Wir zeigten, dass in einem anspruchsvollen Polymer-Polymer-Kupplungs-experiment (äquimolare Verhältnisse) die nahezu quantitative Bildung eines Blockcopolymers erreicht wurde, und zwar in nur 20 min unter Verwendung eines Tetrazol-funktionalisierten PEG (PEG-Tet) und diverser Maleimid-modifizierter Polymere. Angesichts des großen Potenzials der Methode für das Aufpropfen von Polymeren auf Oberflächen (diese Anwendung benötigt schnelle Reaktionszeiten und hohe Ausbeuten^[75]) untersuchten wir sie sowohl an anorganischen als auch an bioorganischen Oberflächen. Das gleiche Carboxy-tetrazol, das eingesetzt wurde, um PEG-Tet herzustellen, wurde verwendet, um Cellulosefilterpapier zu verestern und ein Silanderivat zu synthetisieren. Im zweiten Fall bestätigten XPS-Analysen das Aufpropfen von Maleimidopoly(methylmethacrylat) (Mal-PMMA). Im Falle von Cellulose variierten wir die Eigenschaften des immobilisierten Polymers von hydrophob (PMMA) über thermo- und pH-responsiv bis hin zu bakterizider Aktivität.

Makrostrukturierungsexperimente können einfach visualisiert werden, da das Pyrazolincycloaddukt eine starke Fluoreszenz aufweist. In diesem Fall (als Ergänzung zur XPS-Charakterisierung) wurde der Erfolg der Aufpropfungsreaktion mit Polymethacrylaten FT-IR-mikroskopisch ermittelt (Abbildung 6b). Tatsächlich war es möglich, zwischen den Kontrollproben (Inkubation der Filter mit Polymerlösung ohne Bestrahlung) und den aufgepropften Proben zu unterscheiden, da die letztgenannten spezifische Schwingungen der Cellulose und Esterfunktionen aufwiesen.

Als wir NITEC für die Strukturierung von photoresponsive Oberflächen mit Azobenzoleinheiten anwenden wollten, fanden wir, dass eine Wellenlänge von $\lambda = 254$ nm ungeeignet war, aber dass das Tetrazol nach wie vor mit einer Lampe niedriger Energie (9 W) im UVB-Bereich ($\lambda = 290$ –315 nm) aktiviert werden konnte.^[76] Maleimidderivate, die ein oder zwei Azobenzoleinheiten aufwiesen, ließen sich anbringen und führten so zu Domänen, die im Hinblick auf ihre Benetzbarkeit mit Wasser reversibel geschaltet werden konnten.

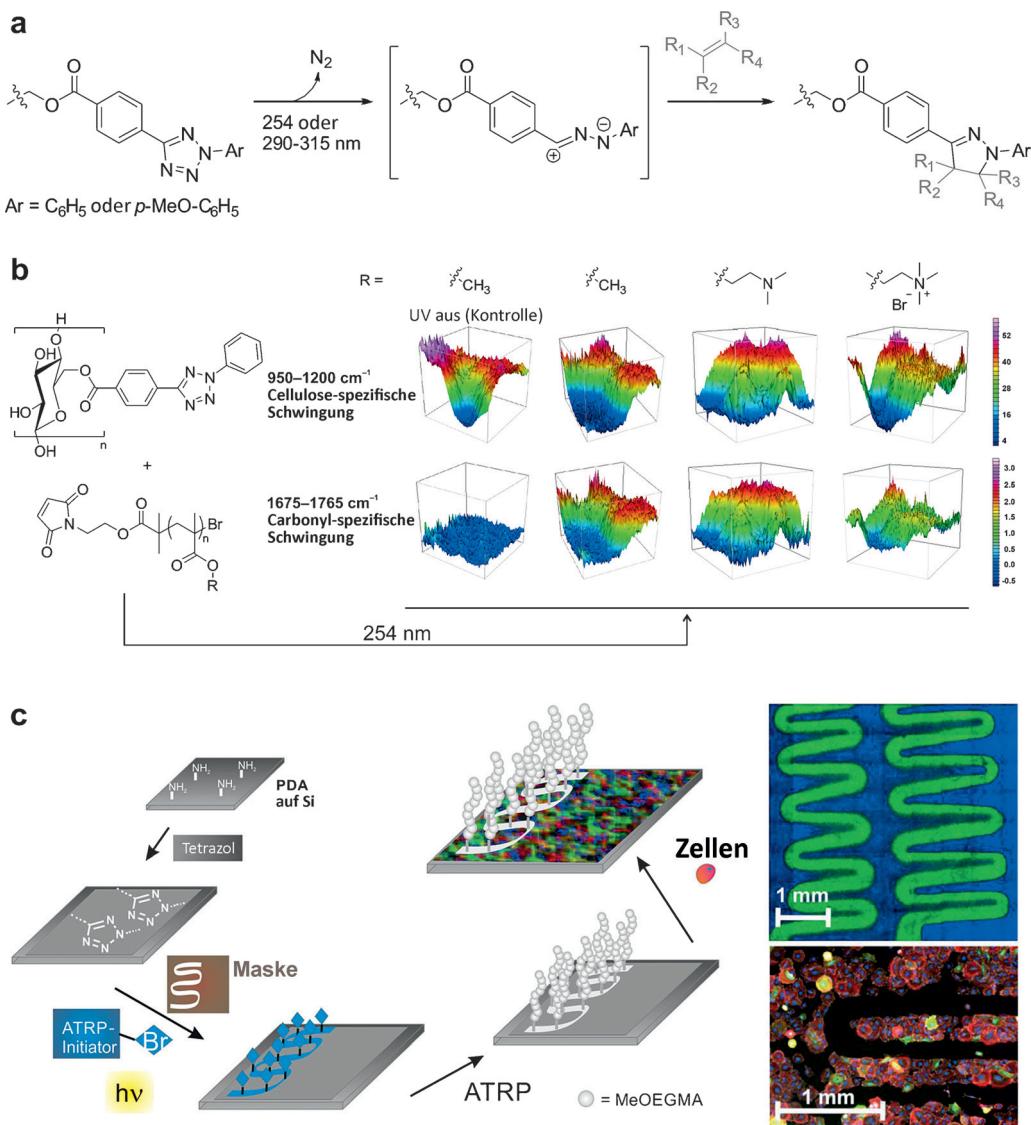


Abbildung 6. a) NITEC-Mechanismus. b) Strukturierung der Diaryl-tetrazol-funktionalisierten Cellulose mit unterschiedlichen Maleimid-modifizierten Polymethacrylaten, belegt durch FT-IR-Mikroskopie. Wiedergabe aus Lit. [73]. c) Strukturierung eines Antifouling-Polymers auf Polydopamin über NITEC und CuRDRP mit anschließender ToF-SIMS-Charakterisierung und Zellkulturrassay. ATRP = atom transfer radical polymerization (radikalische Polymerisation unter Atomtransfer). Wiedergabe aus Lit. [82].

Später wurde NITEC verwendet, um Antifouling-Polymeren auf Papier aufzupropfen. So konnten vielversprechende Materialien aus erneuerbaren Ressourcen entwickelt werden. Wir nutzten milde Bedingungen und verwendeten ein Tetrazolderivat mit einem Methoxysubstituenten in *para*-Position eines *N*-Phenylrings.^[77] Dies ermöglichte die Arbeit in der UVA-Region, was für empfindliche biologische Systeme wie Proteine erforderlich ist. Wieder wurde Cellulose direkt verestert, um eine photoreaktive Oberfläche zu erhalten, die selektiv mit einem Bromalkan für CuRDRP modifiziert wurde. Anschließend erfolgte die oberflächeninitiierte Polymerisation eines Carboxybetainacrylamids. ToF-SIMS und FT-IR-Mikroskopie bestätigten die räumliche Genauigkeit des Strukturierungsschritts. In derselben Studie demonstrierten wir das Beschichten von Papier mit Maleimid-markiertem Streptavidin (SAv). Da SAv allgegenwärtig

war, wurde es für die Strukturierung von SAv ausgenutzt. Die Strukturierung von SAv auf einer PDA-schichteten Oberfläche wurde durch FT-IR-Mikroskopie bestätigt. Die Strukturierung von SAv auf einer PDA-schichteten Oberfläche wurde durch FT-IR-Mikroskopie bestätigt. Die Strukturierung von SAv auf einer PDA-schichteten Oberfläche wurde durch FT-IR-Mikroskopie bestätigt.

Die NITEC-basierte Photostrukturierung ist sehr leistungsfähig, da sie sehr schnell verläuft, ist allerdings nicht streng orthogonal, weil Nitrilimine nukleophilen Angriffen unterliegen können. Nichtsdestotrotz ist sie in wässrigen Medien aber höchst effizient, besonders in biologischen Umgebungen,^[66,70,83] wenn ein geeignetes Dipolarophil vorhanden ist. Tetrazolvorstufen sind relativ unkompliziert zu erhalten. Darüber hinaus ist NITEC eine profluoreszierende Technik, die besonders für bildgebende Anwendungen von Nutzen ist.

zur Immobilisierung von diversen Biomolekülen genutzt wird, eignet die Strukturierung von SAv zusammen mit Antifouling-Polymeren den Weg zur Entwicklung von mikrofluidischen Systemen auf Grundlage von Kapillarkräften.^[78]

Das NITEC-Verfahren wurde auch in Kombination mit einem biomimetischen Ansatz genutzt. Dieser basiert auf Polydopamin (PDA), einem synthetischen Analogon zu Melanin,^[79] das durch die Reaktion von Dopamin-Hydrochlorid in Tris-Puffer (pH 8.1) erhalten wird.^[80] Amineinheiten, die sich an der Oberfläche des PDA-Films befinden, fungieren als Angriffspunkte für weitere Modifikationen.^[79,81] In Analogie zu unserer Arbeit mit Cellulose funktionalisierten wir PDA mit der Methoxydiaryl-tetrazolkomponente und musterten einen CuRDRP-Initiator (Abbildung 6c),^[82] um anschließend Oligoethylenglycolmethyl-ethermethacrylat-Büssten wachsen zu lassen. ToF-SIMS, XPS und Ellipsometrie bestätigten den Erfolg der Synthese.

3.4. Diels-Alder- Cycloaddition mit photogenerierten, kurzlebigen Dienen

Zwar sind alle bisher vorgestellten Strategien sehr effizient, sie sind jedoch auf reaktive Spezies angewiesen, die sich irreversibel bilden. Dies impliziert, dass es in Abwesenheit eines Abfangpartners zu inaktiven funktionellen Gruppen oder zu unerwünschten Nebenprodukten kommen kann. Folglich ist eine photoaktivierbare chemische Gruppe von großer Bedeutung, die bei ausgeschalteter Lichtquelle zu ihrem inaktiven Zustand wechselt und bei Bedarf wieder reaktiviert werden kann. Inspiriert von der grundlegenden Arbeit von Meador und Mitarbeitern,^[84] führten wir vor einigen Jahren photogenerierte^[85] *o*-Chinodimethane (oder *o*-Xylylene) in die makromolekulare Synthese ein. *o*-Chinodimethane sind Spezies, die unter anderem durch Lichtbestrahlung ausgehend von *o*-Methylphenylketonen und Aldehyden gebildet werden können. Sie nehmen an einem Gleichgewicht mit diesen Strukturen teil und werden daher als schwer fassbare oder kurzlebige Spezies bezeichnet (Abbildung 7a).^[86] *O*-Chinodimethane dieses Typs sind auch als Photoenole bekannt – streng genommen Photodienole – und sind sehr reaktive Diene. Sie nehmen an schnellen Diels-Alder-Cycloadditionen mit Molekülen teil, die elektronenarme Doppel- und Dreifachbindungen enthalten. Beispiele dafür sind Acetylendicarbonsäureester,^[84b] Maleimide,^[84a,85] Fumarate,^[87] Acrylnitril^[87] sowie Acrylate^[84b,87] und selbst Thiocarbonylthioverbindungen, die gewöhnlich als Transferreagentien für RDRP genutzt werden.^[88] Bei der Planung, die Photoenolchemie zur Oberflächenstrukturierung zu verwenden, führte eine Studie von verschiedenen *o*-Methylphenylketonen und Aldehyden zur Identifikation der 2-Formyl-3-methylphenoxy(FMP)-Gruppe. Diese ist ein effizienteres, latentes Photoenol als unsere zuvor vorgestellten 2-Methylbenzophenonderivate.^[85] Unter optimierten Bedingungen reagierte ein FMP-modifiziertes PEG (PEG-FMP) innerhalb von 10 min unter Be-

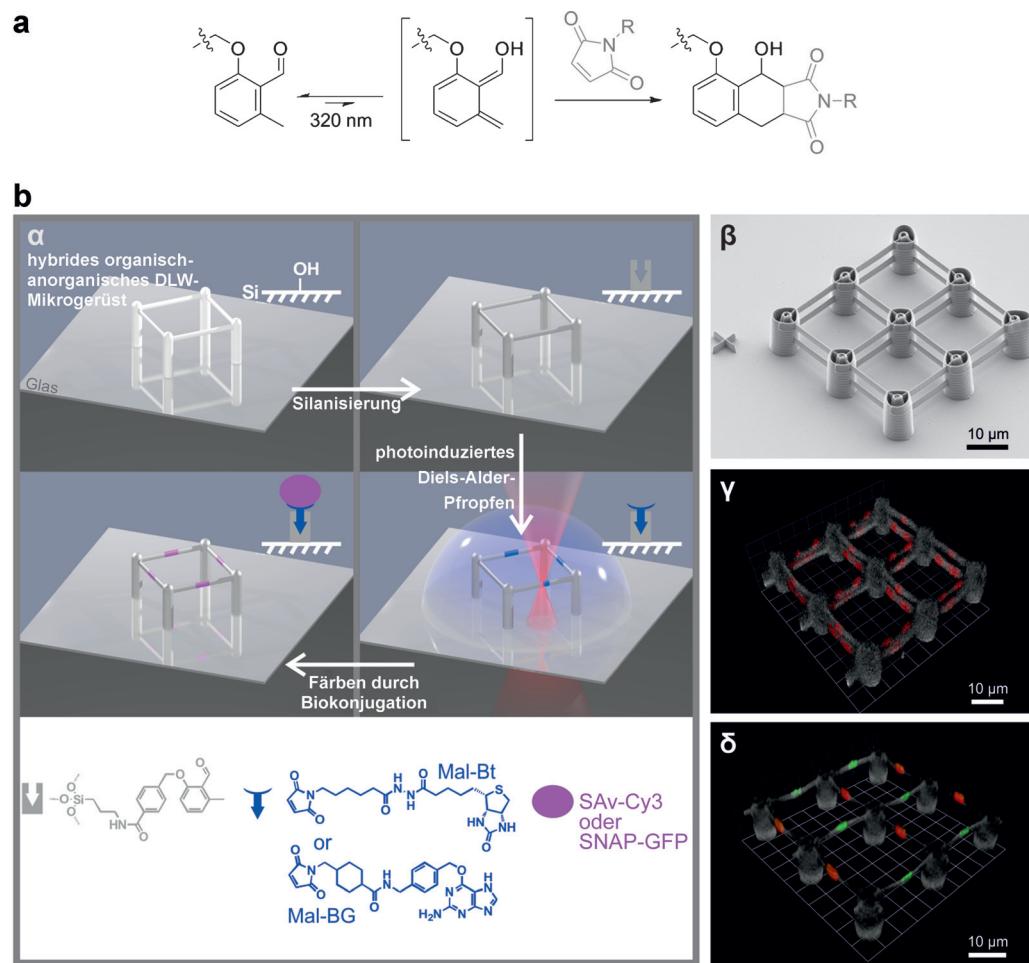


Abbildung 7. a) Photoenol-basierte Diels-Alder-Cycloaddition mit Maleimiden. b) Zweiphotonenausgelöste Funktionalisierung eines FMP-beschichteten 3D-Mikrogerüsts mit fluoreszierenden Proteinen. α) Gesamte Synthesestrategie; β) Rasterelektronenmikroskopieaufnahme einer 3D-Mikrostruktur; γ) konfokalmikroskopisches Bild eines 3D-Mikrogerüsts nach Strukturierung mit Mal-Bt und Mal-BG und Anfärbung mit Cy3-markiertem Streptavidin sowie einem grün fluoreszierenden SNAP-Tag-Protein. Wiedergabe aus Lit. [92].

strahlung bei $\lambda = 320$ nm (36 W) quantitativ mit einem Maleimid (10 Äquiv.).^[89] Unter denselben Bedingungen dauerte dieselbe Reaktion in reinem Wasser signifikant länger, was durch die Stabilisierung des Photoenols in apolaren Lösungsmitteln über H-Brücken in einem sechsgliedrigen Ring mit der Etherfunktion in Position 6 des aromatischen Rings erklärt werden kann. Ein FMP-Silanderivat wurde daraufhin synthetisiert und zur Beschichtung von Silizium-Wafern eingesetzt. XPS belegte die erfolgreiche Silanierung. Dies veranlasste uns zur genaueren Untersuchung der Fähigkeit oberflächengebundener FMP-Gruppen, Diels-Alder-Cycloadditionen mit Maleimidderivaten einzugehen. Monofunktionalisierung mit dem zuvor genannten CuRDRP-Initiator erfolgte innerhalb von 2 h Bestrahlung, was durch XPS und ToF-SIMS belegt wurde. Duales Strukturieren von diesem Initiator und Maleimido-PEG (PEG-Mal) wurde auch mittels ToF-SIMS durch hochpräzise Reproduktion der Merkmale der von uns verwendeten Photomaske nachgewiesen. Außerdem zeigten wir, dass ein Modellpeptid durch Photoenol-vermittelte Cycloaddition strukturiert werden konnte.

Durch diesen ersten Erfolg ermutigt, versuchten wir, die Photoenolstrategie mit der Modifikation natürlicher Polymere, besonders Cellulose und Hyaluronsäure (HA), zu kombinieren.^[90] Die FMP-Gruppe war kovalent sowohl an Cellulosefilter als auch an angebundene HA-Filme gebunden. Immobilisierung ist eine Notwendigkeit für die Oberflächenfunktionalisierung von HA und zur Vermeidung von Oberflächendesorption. Dies wurde durch Amidierung von aminierten Silicium-Wafern erreicht und sowohl durch ToF-SIMS als auch durch Oberflächenplasmonenresonanzspektroskopie und Rasterkraftmikroskopie nachgewiesen. Darauffolgende Veresterung der primären Hydroxygruppen in der Wiederholeinheit der HA sowie von Cellulose mit einem Carboxy-FMP-Derivat wurde durch XPS belegt. Schließlich bestätigten XPS- und ToF-SIMS-Messungen die lokale licht-induzierte Ppropfung ($\lambda = 320$ nm, 36 W, 2 h) von Maleimid-PTFMA (Mal-PTFMA) und einem antimikrobiellen Peptid, das eine Maleimidendgruppe enthält.

Wie in Abschnitt 3.3 erwähnt, ist ein weiterer Weg zur Funktionalisierung von Silicium-Wafern, Biopolymeren und auch anderen Arten von Oberflächen das PDA-Beschichten. Daher entwickelten wir eine Dopamin-ähnliche Photoenol-basierte Vorstufe, wobei Hydroxy-FMP mit einem 3,4-Dihydroxy-L-phenylalanin(L-DOPA)-Gerüst verestert wurde.^[91] Poly(FMP-DOPA)-Filme wurden auf Gold, Graphit und Polyethylenterephthalat (PET) erhalten, wie Wasserkontaktwinkelmessungen bestätigten. Nach der Beschichtung zeigten alle Materialien einen ähnlichen Kontaktwinkel von ungefähr 87°. XPS belegte das photoinduzierte globale Aufbringen von Mal-PEG und Mal-PTFMA auf Gold und von einem Maleimid-Gly-Arg-Gly-Asp-Ser-Peptid auf Gold und PET. Es ist daher berechtigt zu sagen, dass FMP-DOPA ein universelles photoaktivierendes Beschichtungsreagens ist.

Die vielleicht beeindruckteste Leistung der Photoenolchemie ist die Erweiterung zur Multiphotonen-basierten dreidimensionalen (3D)-Strukturierung (Abbildung 7b).^[92] Zweiphotonengepulste Laserbestrahlung ermöglichte die präzise Lokalisierung eines photochemischen Vorgangs in einem drastisch reduzierten Volumen (dem Fokus des Lasers), in dem die Wahrscheinlichkeit, dass ein Molekül simultan zwei Photonen absorbiert, ausreichend groß ist.^[93] Folglich kann eine niederenergetische Bestrahlung – typischerweise eine verdoppelte Wellenlänge, z.B. im Infrarot – genutzt werden. Die Umgebungen des Laserfokus sind nicht betroffen. Allerdings ist nicht mit jedem photosensitiven Molekül eine Multiphotonenanregung möglich. Die FMP-Gruppe wurde deshalb in diesem Kontext durch Konfokalmikroskopie untersucht. Deckgläser wurden zuerst mit FMP-Silanen behandelt und nachfolgend in einem selbstgefertigten Aufbau für direktes Laserschreiben (DLW) einer Zweiphotonenbestrahlung in Gegenwart eines biotinylierten Maleimids bei unterschiedlichen Wellenlängen ($\lambda = 560$ –700 nm) ausgesetzt. Eine Serie von Biotinlinienstrukturen mit unterschiedlichen Abständen – um die Auflösungsgrenze unserer Vorgehensweise zu testen – wurde unter Variation der Laserstärke geschrieben. Die Strukturierungen wurden durch Inkubation der Gläser in einer Lösung von Rhodamin-markiertem Avidin gefärbt. Zwischen den Schreib- und Färbeschritten wurde eine Gesamtbestrahlung in Gegenwart von

Mal-PEG durchgeführt, um unspezifische Proteinadsorption in den biotinylierten Bereichen zu unterdrücken. Die optimale Wellenlänge für eine zweiphotoneninduzierte Diels-Alder-Cycloaddition mit FMP und Maleimiden ist zwischen $\lambda = 620$ und 640 nm, was ungefähr der doppelten Wellenlänge für eine Einphotonenanregung entspricht. Die Fluoreszenz erreichte ein Maximum für eine Laserstärke von 5 mW. Als Konsequenz nutzten wir diese Laserstärke weiter bei $\lambda = 640$ nm. Die experimentelle Auflösung liegt zwischen 1 und 2 μm . Für dieses Ziel wurden Mikrogerüste mit Größen im Bereich von 10 bis 20 μm hergestellt. Sie bestanden aus dicken Säulen, die zwei Reihen (im Folgenden als untere und obere beschrieben) aus dünnen Balken mit einem Durchmesser von 2.5 μm trugen. Die Mikrogerüste wurden mittels Zweiphotonenpolymerisation durch einen kommerziell erhältlichen Nanoscribe-DLW-Aufbau hergestellt. Der Abstand des inneren Trägers (von Oberfläche zu Oberfläche) betrug 2.5 μm . Die Mikrostrukturen wurden aus Ormocomp, einem anorganisch-organischen Hybridphotolack aus Organosilanen und Siliciumalkoxiden, hergestellt. Als Resultat konnte ein Silanierungsschritt ähnlich wie auf Silicium-Wafern durchgeführt werden, um die Mikrostrukturen homogen zu beschichten und sie vollständig photoreaktiv zu machen (Abbildung 7ba). Im folgenden Schritt sollten die Experimente mit 2D-Wafern auf drei Dimensionen übertragen werden. Dieselbe Synthesesequenz wurde auf eine 3D-Struktur übertragen und auch mit einem Muster wiederholt, um somit die hohe axiale Auflösung zu zeigen. Tatsächlich wurde bei den unteren und oberen Trägern, die an bestimmten Koordinaten in der x,y-Ebene bestrahlt wurden, keine axiale (z-)Kontamination beobachtet (Abbildung 7bβ). Wir demonstrierten die mögliche Immobilisierung dreier verschiedener Komponenten auf demselben Gerüst: 1) das biotinylierte Maleimid (Mal-Bt) im Komplex mit einem Cy3-markierten Streptavidin (SAv-Cy3); 2) ein Benzylguaninfunktionalisiertes Maleimid (Mal-BG), das eine kovalente Anknüpfung eines SNAP-markierten, grün fluoreszierenden Proteins (SNAP-GFP) induziert; und 3) Mal-PEG-ähnliche Spezies (Abbildung 7ba). Mehrere gut definierte Strukturierungen mit unterschiedlichen Konfigurationen wurden erhalten (Abbildung 7bγ). Diese Arbeit ebnet den Weg für hoch detaillierte 3D-Zellkulturmikrotiegel.

Wenngleich die photoreaktiven Gruppen zunächst nicht auf der zu strukturierenden Oberflächen immobilisiert wurden, ist es wichtig, die räumlich aufgelöste Immobilisierung von Goldnanopartikeln (AuNPs, ca. 3 nm Durchmesser) zu nennen, da sich anhand ihrer einige wichtige Eigenschaften des Photoenolansatzes diskutieren lassen.^[94] Deckgläser wurden mit Maleimidderivaten silanisiert, wohingegen die FMP-Gruppen durch Veresterung der Hydroxygruppe des oberflächengebundenen Mercaptoundecanoliganden auf den Oberflächen der AuNPs angebunden wurden. Ungefähr zehn FMP-Gruppen waren auf der Oberfläche jedes AuNP vorhanden. Mikrometergroße AuNP-Strukturierungen wurden durch den oben genannten DLW-Aufbau bei $\lambda = 700$ nm erhalten. Die Zugänglichkeit der Photoenolchemie für die Zweiphotonenabsorption ist in diesem Kontext ein Vorteil, da UVA-Laserstrahlung zur Aggregation von AuNPs führen kann.^[95] Im Anschluss an die umfassende Charakte-

risierung der FMP-AuNPs mithilfe hochauflöster Transmissionselektronenmikroskopie, dynamischer Lichtstreuung sowie FT-IR- und NMR-Spektroskopie wurde eine niedrige Laserstärke (0.2–0.4 nm) verwendet, da Aggregation ab 0.6 mW beobachtet wurde. Diese Studie hebt zwei wichtige Eigenschaften der Photoenolchemie hervor: 1) Die sehr kurze Lebensdauer der aktiven Spezies und 2) die Reversibilität ihrer Bildung. Trotz der Tatsache, dass die photoaktiven Moleküle diffundieren konnten, wurden Strukturierungen mit einer Auflösung von ca. 1.5 μm erhalten. Obwohl sie während des Strukturierens global bestrahlt wurden, blieben immobilisierte FMP-AuNPs an der Oberfläche für weiteres Photopropfen erhalten. Grund dafür waren die Photoenolgruppen, die nicht am Oberflächenbindungs- schritt teilnahmen, in einen latenten Zustand zurückkehrten und so für nachfolgende Photoreaktionen genutzt werden konnten. Um diese Vermutung zu bestätigen, wurde eine Bestrahlung des AuNP-gepfropften Deckglases mit einem bromierten Maleimid durchgeführt. Das ToF-SIMS-Sekundärionenbild des Broms reproduzierte sehr gut das zuvor erhaltene Sekundärionenbild von Gold.

Dieser Abschnitt wäre nicht vollständig, ohne eine von Popik, Locklin und Mitarbeitern entwickelte Photoenol-verwandte Methode zu beschreiben. Unter bestimmten Gesichtspunkten gleicht die reversible Generierung eines Diens der Photoenolstrategie, wobei die Methoden mechanistisch unterschiedlich sind. Hier wird ein 3-Hydroxymethylnaphthalin-2-ol(NQMP)-Gerüst durch Bestrahlung dehydratisiert, um ein *o*-Naphthochinonmethid (*o*NOM) zu bilden, das ein Heterodien ist. Dieses ist hoch reaktiv gegenüber Nukleophilen, wie Azidionen, Thiolen oder elektronenreichen Dienen, z.B. Vinylethern und Enaminen, in Diels-Alder-Cycloadditionen.^[96] Diese Reaktivität, zu-

Tabelle 1: Zusammenfassung der Hauptgegenstände der photochemischen Verfahren, die in diesem Aufsatz beschrieben sind.

Photogenerierte Spezies Chemie Unterschnitte im Text Verwendete Wellenlänge*	Stabile reaktive Zwischenstufen			Instabile reaktive Zwischenstufen		
	Aminox Oximierung 365 nm	Aldehyd Oximierung 2.1 370 nm	Ketone Hydrazonebildung 2.1 ?	Cycloodine SPAAC 350 nm CO	Nukleophile Ringöffnung 2.3 320 nm 1,4-Benzochinon CO, H ₂	Phthalimid-artig Nukleophile Ringöffnung 2.3 320 nm 1,4-Benzochinon CO, H ₂
(<i>o</i> -Nitrobenzaldehyd Spezies oder <i>o</i> -Nitro- α -methylstyrol) + CO ₂	Semicarbazid [†]	Tetrahydro-2H-pyran-2-ol	<i>m</i> -Phenylenediamin [‡] Methanol			
Synthesemöglichkeiten [§] Geschwindigkeit der Produktausbeute/Aquimolarität Selektivität Bioorthogonalität Lösungsmittelverträglichkeit Luftverträglichkeit	?	?	?			
Photogenerierte Spezies Chemie Unterschnitte im Text Verwendete Wellenlänge*	Radikalisch Nitrox-basiertes Radikalfangen	Thioaldehyd Hetero-Diels-Alder Cycloaddition 3.1 311 nm	Thioaldehyd 1,3-Dipolare Cycloaddition 3.2 355 nm	Thioaldehyd 1,3-Dipolare Cycloaddition 3.3 254–315 nm	Nitrilimin Diels-Alder-Cycloaddition 3.4 320 nm	<i>o</i> -Chinodimethan Hetero-Diels-Alder- Cycloaddition 3.4 300 nm
Additive Nebenprodukte der Photobestrahlung	–	–	Acetophenon	–	–	H ₂ O
Photogenerierte Spezies Chemie Unterschnitte im Text Verwendete Wellenlänge*	Radikalisch Hetero-Diels-Alder Cycloaddition 3.1 311 nm	Thioaldehyd Hetero-Diels-Alder Cycloaddition 3.2 355 nm	Thioaldehyd 1,3-Dipolare Cycloaddition 3.3 254–315 nm	Nitrilimin Diels-Alder-Cycloaddition 3.4 320 nm	<i>o</i> -Chinodimethan Hetero-Diels-Alder- Cycloaddition 3.4 300 nm	<i>o</i> -Naphthochinonmethid Hetero-Diels-Alder- Cycloaddition 3.4 300 nm
Additive Nebenprodukte der Photobestrahlung	–	–	Acetophenon	–	–	
Synthesemöglichkeiten [§] Geschwindigkeit der Produktausbeute/Aquimolarität Selektivität Bioorthogonalität Lösungsmittelverträglichkeit Luftverträglichkeit	?	?	?			

^[†] Dies sind Wellenlängen, die in den gezeigten Beispielen genutzt wurden. Trotz allem wurden für einige berichtete Reaktionen Variationen der eingesetzten Wellenlänge in unterschiedlichen Kontexten gezeigt, häufig durch Einstellen der chemischen Struktur der photoaktiven Spezies. ^[‡]– Nur in Lit. [13]. ^[§] Nicht während Lichtaktivierung, aber für die anschließende Kupplung. ^[¶] Unter Berücksichtigung beider Reaktionspartner. Für die photoaktiven Moleküle sind nur die Schritte zur Überführung einer gewöhnlichen funktionellen Gruppe in eine entsprechende photoaktive Gruppe berücksichtigt, nicht diejenigen, die benötigt werden, um ein Molekül zu erhalten, das sich an einer Oberfläche verankern lässt.

sammen mit der Tatsache, dass die nicht umgesetzten *o*NQM-Gruppen unter definierten Bedingungen in wässrigem Medium rehydratisiert werden können, macht die Reaktionsfolge zu einem Analogon und einer interessanten Ergänzung der Photoenoltechnik. NQMP-Gruppen wurden ähnlich wie bei den gefangenen Cyclooctinen (in Abschnitt 2.2) immobilisiert.^[97] Eine Bestrahlung bei einer Wellenlänge von $\lambda = 300$ nm dieser Bürsten in Lösungen eines Vinylether-fluorophors durch ein Elektronenmikroskopgitter für 1–2 min ergab klare fluoreszierende Strukturierungen. Diese Chemie erwies sich als orthogonal zu Aziden und Alkinen, wie eine Sequenz belegte, bei der zunächst eine Photostrukturierung von Vinyletherazid- oder Alkinderivaten und danach eine AAC mit geeignet funktionalisierten Fluorophoren stattfanden.

Obwohl die Synthese der reaktiven Gruppen NMQP und FMP recht anspruchsvoll ist, ist die reversible Photogenerierung transienter Diene von Interesse, da sie orthogonal zu anderen Methoden ist: vollständig für Photoenole, während *o*-Naphthochinonmethide auch in reversiblen Reaktionen mit Thiolen involviert sein können.^[98] Zusätzlich dazu ist die Reversibilität der Photoaktivierung ein Vorteil, besonders in Bezug auf die Stabilität der photoreaktiven Oberflächen.

4. Zusammenfassung und Ausblick

Heutzutage stehen leistungsstarke Photochemie-basierte Werkzeuge für die räumlich aufgelöste Funktionalisierung verschiedener Oberflächen zur Verfügung. Entsprechende Strategien werden in solche unterteilt, die Photostrukturierung über stabile, jedoch reaktive Spezies ermöglichen, und solche, bei denen Intermediate gebildet werden, die sofort abgefangen werden müssen. Die jeweilige Methode zur Oberflächenfunktionalisierung muss der entsprechenden Anwendung genauestens angepasst werden. Um eine Art Benutzerhandbuch zu den hier vorgestellten Strategien zu bieten, haben wir die jeweiligen Techniken mit ihren Vor- und Nachteilen einander gegenübergestellt (in Tabelle 1).

Es ist klar hervorzuheben, dass keine der beschriebenen Strategien alle in der Einleitung erwähnten Eigenschaften umfasst. Zum Beispiel ist die Methode auf Basis Cyclopropenon-maskierter Cyclooctine die Reaktionseigenschaften betreffend sehr effizient, allerdings ist die Synthese dieser Verbindungen eher zeitaufwändig. Im Unterschied dazu ist die Phenacylsulfidgruppe leicht herzustellen, aber die entsprechenden Verfahren können nur unter sehr spezifischen Bedingungen durchgeführt werden. Generell sind Cycloadditions-basierte Verfahren leistungsstark in Bezug auf Kinetik und Produktausbeute.

Zu den Herausforderungen, die es zu meistern gilt, zählt die effiziente Rotverschiebung der Anregungswellenlänge. Es gibt nur sehr wenige photochemische Ligationsmethoden, bei denen eine Anregung mit sichtbarem Licht möglich ist, obwohl dies ein sehr wichtiger Aspekt bei biologischen Anwendungen mit zellulären Systemen oder komplexen Biomolekülen ist. Von gleicher Bedeutung – wenngleich erste vielversprechende Schritte in diese Richtung bereits unternommen wurden^[99] – ist das Adressieren unterschiedlicher

Stellen innerhalb eines Moleküls oder auf ein und denselben Oberfläche mithilfe photochemischer Reaktionen, die auf zwei verschiedene Wellenlängen ansprechen. Zudem sollen sie so nah wie möglich an den Kriterien für ideale photochemische Ligationen festhalten. Ebenso sollte das Potenzial photochemischer Reaktionen für die Generierung definierter Sequenzen monodisperser Makromoleküle (in Lösung oder auf Oberflächen angebracht) genutzt werden.^[100]

Danksagung

Wir danken allen Studenten, Postdoktoranden sowie technischen und wissenschaftlichen Mitarbeitern, die zu diesen hier beschriebenen Studien beigetragen haben und viele der genutzten Konzepte in unseren Laboratorien entwickelt haben. C.B.-K. dankt sowohl dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) als auch dem Staat Baden-Württemberg und der Helmholtz-Gemeinschaft Deutscher Forschungszentren e. V., besonders den STN- und BIF-Programmen, für die kontinuierliche finanzielle Unterstützung. G.D. dankt dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die derzeitige Finanzierung.

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11388–11403
Angew. Chem. **2015**, *127*, 11548–11564

- [1] a) C. Bao, L. Zhu, Q. Lin, H. Tian, *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 1647–1662; b) S. Chatani, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 2187–2201; c) M.-M. Russew, S. Hecht, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 3348–3360; d) P. Yang, W. Yang, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5547–5594.
- [2] W. Xi, H. Peng, A. Aguirre-Soto, C. J. Kloxin, J. W. Stansbury, C. N. Bowman, *Macromolecules* **2014**, *47*, 6159–6165.
- [3] B. J. Adzima, Y. Tao, C. J. Kloxin, C. A. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 256–259.
- [4] a) M. Schelhaas, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056–2083; *Angew. Chem.* **1996**, *108*, 2192–2219; b) P. G. M. Wuts, T. W. Greene in *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition*, John Wiley & Sons, Inc., New York, **2006**, S. 1–15.
- [5] a) C. G. Bochet, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2002**, 125–142; b) A. P. Pelliccioli, J. Wirz, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2002**, *1*, 441–458.
- [6] S. Fodor, J. Read, M. Pirrung, L. Stryer, A. Lu, D. Solas, *Science* **1991**, *251*, 767–773.
- [7] P. Klán, T. Šolomek, C. G. Bochet, A. Blanc, R. Givens, M. Rubina, V. Popik, A. Kostikov, J. Wirz, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 119–191.
- [8] C. G. Bochet, *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 241–247.
- [9] A. G. Russell, M. J. Sadler, H. J. Laidlaw, A. Gutierrez-Lorente, C. W. Wharton, D. Carteau, D. M. Bassani, J. S. Snaith, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2012**, *11*, 556–563.
- [10] D. Young, A. Deiters, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 2658–2661.
- [11] a) G. Delaittre, T. Pauloehrl, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2012**, *45*, 1792–1802; b) T. Pauloehrl, G. Delaittre, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.* **2012**, *3*, 1740–1749.
- [12] a) N. Kotzur, B. Briand, M. Beyermann, V. Hagen, *Chem. Commun.* **2009**, 3255–3257; b) A. F. Hirschbiel, S. Geyer, B. Yameen, A. Welle, P. Nikolov, S. Giselbrecht, S. Scholpp, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Adv. Mater.* **2015**, *27*, 2621–2626.

[13] S. Park, M. N. Yousaf, *Langmuir* **2008**, *24*, 6201–6207.

[14] S. Ulrich, D. Boturyn, A. Marra, O. Renaudet, P. Dumy, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 34–41.

[15] R. J. Mancini, R. C. Li, Z. P. Tolstyka, H. D. Maynard, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4954–4959.

[16] T. Pauloechl, G. Delaittre, M. Bruns, M. Meißler, H. G. Börner, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9181–9184; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 9316–9319.

[17] R. Nguyen, I. Huc, *Chem. Commun.* **2003**, 942–943.

[18] J. H. Lee, D. W. Domaille, H. Noh, T. Oh, C. Choi, S. Jin, J. N. Cha, *Langmuir* **2014**, *30*, 8452–8460.

[19] H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021; *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075.

[20] a) G. Delaittre, N. K. Guimard, C. Barner-Kowollik, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1296–1307; b) L. Liang, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933–2945.

[21] N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.

[22] M. Clark, P. Kiser, *Polym. Int.* **2009**, *58*, 1190–1195.

[23] N. Gritsan, M. Platz in *Organic Azides*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, **2010**, S. 311–372.

[24] A. Poloukhtine, V. V. Popik, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7833–7840.

[25] G. Kuzmanich, M. N. Gard, M. A. Garcia-Garibay, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11606–11614.

[26] a) J. M. Baskin, J. A. Prescher, S. T. Laughlin, N. J. Agard, P. V. Chang, I. A. Miller, A. Lo, J. A. Codelli, C. R. Bertozzi, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 16793–16797; b) M. F. Debets, S. S. van Berkel, S. Schoffelen, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, F. L. van Delft, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 97–99; c) J. C. Jewett, E. M. Sletten, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3688–3690; d) M. F. Debets, J. S. Prins, D. Merkx, S. S. van Berkel, F. L. van Delft, J. C. M. van Hest, F. P. J. T. Rutjes, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5031–5037.

[27] J. Dommerholt, S. Schmidt, R. Temming, L. J. A. Hendriks, F. P. J. T. Rutjes, J. C. M. van Hest, D. J. Lefeber, P. Friedl, F. L. van Delft, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9422–9425; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 9612–9615.

[28] X. Ning, J. Guo, M. A. Wolfert, G.-J. Boons, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2253–2255; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2285–2287.

[29] S. V. Orski, A. A. Poloukhtine, S. Arumugam, L. Mao, V. V. Popik, J. Locklin, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11024–11026.

[30] a) B. M. Rosen, V. Percec, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 5069–5119; b) K. Matyjaszewski, *Macromolecules* **2012**, *45*, 4015–4039; c) M. Ouchi, T. Terashima, M. Sawamoto, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4963–5050.

[31] J. Dommerholt, O. van Rooijen, A. Borrmann, C. F. Guerra, F. M. Bickelhaupt, F. L. van Delft, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5378.

[32] T. Pauloechl, A. Welle, M. Bruns, K. Linkert, H. G. Börner, M. Bastmeyer, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9714–9718; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 9896–9900.

[33] J. P. Fouassier, J. Lalevée in *Photoinitiators for Polymer Synthesis*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**, S. 127–197.

[34] a) J. W. Tucker, C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617–1622; b) C. K. Prier, D. A. Rankic, D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 5322–5363; c) J. Xuan, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6828–6838; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 6934–6944.

[35] a) P. Jonkheijm, D. Weinrich, M. Köhn, H. Engelkamp, P. C. M. Christianen, J. Kuhlmann, J. C. Maan, D. Nüsse, H. Schroeder, R. Wacker, R. Breinbauer, C. M. Niemeyer, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4421–4424; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 4493–4496; b) W. Feng, L. Li, E. Ueda, J. Li, S. Heißler, A. Welle, O. Trapp, P. A. Levkin, *Adv. Mater. Interfaces* **2014**, *1*, 1400269.

[36] a) C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1540–1573; *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1584–1617; b) A. B. Lowe, C. E. Hoyle, C. N. Bowman, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 4745–4750.

[37] N. R. Gandavarapu, M. A. Azagarsamy, K. S. Anseth, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 2521–2526.

[38] S. C. Ligon, B. Husár, H. Wutzel, R. Holman, R. Liska, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 557–589.

[39] G. Delaittre, M. Dietrich, J. P. Blinco, A. Hirschbiel, M. Bruns, L. Barner, C. Barner-Kowollik, *Biomacromolecules* **2012**, *13*, 1700–1705.

[40] J. Nicolas, Y. Guillaneuf, C. Lefay, D. Bertin, D. Gigmes, B. Charleux, *Prog. Polym. Sci.* **2013**, *38*, 63–235.

[41] A. Mardyukov, Y. Li, A. Dickschat, A. H. Schäfer, A. Studer, *Langmuir* **2013**, *29*, 6369–6376.

[42] T. Buscher, A. Barroso, C. Denz, A. Studer, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4221–4229.

[43] W. L. Hubbell, H. S. McHaourab, C. Altenbach, M. A. Lietzow, *Structure* **1996**, *4*, 779–783.

[44] R. Okazaki in *Organosulfur Chemistry*, Bd. 1 (Hrsg.: P. Philip), Academic Press, London, **1995**, S. 225–258.

[45] a) E. Vedejs, *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 358–364; b) E. Vedejs, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5159–5167.

[46] a) A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, A. Ricci, A. Mordini, G. Reginato, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 7323–7328; b) A. Capperucci, A. Degl'Innocenti, T. Nocentini, G. Castagnoli, I. Malesci, A. Cerreti, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2005**, *180*, 1247–1251.

[47] a) E. Vedejs, T. H. Eberlein, D. L. Varie, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1445–1447; b) E. Vedejs, T. H. Eberlein, D. J. Mazur, C. K. McClure, D. A. Perry, R. Ruggeri, E. Schwartz, J. S. Stults, D. L. Varie, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1556–1562; c) E. Vedejs, T. H. Eberlein, R. G. Wilde, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2220–2226.

[48] M. Glassner, K. K. Oehlenschlaeger, A. Welle, M. Bruns, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 633–635.

[49] T. Tischer, T. K. Claus, K. K. Oehlenschlaeger, V. Trouillet, M. Bruns, A. Welle, K. Linkert, A. S. Goldmann, H. G. Börner, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2014**, *35*, 1121–1127.

[50] a) E. Vedejs, D. A. Perry, K. N. Houk, N. G. Rondan, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6999–7001; b) E. Vedejs, D. A. Perry, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 573–575.

[51] I. Singh, Z. Zarafshani, J.-F. Lutz, F. Heaney, *Macromolecules* **2009**, *42*, 5411–5413.

[52] E. Schaumann, G. Rühter, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5265–5268.

[53] O. Altintas, M. Glassner, C. Rodriguez-Emmenegger, A. Welle, V. Trouillet, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5777–5783; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 5869–5875.

[54] V. A. Usov, L. V. Timokhina, M. G. Voronkov, *Sulfur Rep.* **1992**, *12*, 95–152.

[55] I. V. Zavarzin, V. N. Yarovenko, A. V. Shirokov, N. G. Smirnova, A. A. Es'kov, M. M. Krayushkin, *ARKIVOC* **2003**, *13*, 205–223.

[56] V. Duchenet, Y. Vallee, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, 806–807.

[57] V. Saggiomo, U. Lüning, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 4663–4665.

[58] J. Kalia, R. T. Raines, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7523–7526; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7633–7636.

[59] R. Singh, G. M. Whitesides in *Sulphur-Containing Functional Groups* (1993), John Wiley & Sons, Inc., Chichester, **2010**, S. 633–658.

[60] T. Pauloechl, A. Welle, K. K. Oehlenschlaeger, C. Barner-Kowollik, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3503–3507.

[61] J. Sakamoto, J. van Heijst, O. Lukin, A. D. Schlüter, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1030–1069; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1048–1089.

[62] K. Fuchise, P. Lindemann, S. Heißler, H. Gliemann, V. Trouillet, A. Welle, J. Berson, S. Walheim, T. Schimmel, M. A. R. Meier, C. Barner-Kowollik, *Langmuir* **2015**, *31*, 3242–3253.

[63] J. S. Clovis, A. Eckell, R. Huisgen, R. Sustmann, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 60–70.

[64] N. H. Toubro, A. Holm, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2093–2094.

[65] S.-L. Zheng, Y. Wang, Z. Yu, Q. Lin, P. Coppens, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 18036–18037.

[66] R. K. V. Lim, Q. Lin, *Acc. Chem. Res.* **2011**, *44*, 828–839.

[67] Y. Wang, W. Song, W. J. Hu, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5330–5333; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5434–5437.

[68] J. O. Mueller, N. K. Guimard, K. K. Oehlenschlaeger, F. G. Schmidt, C. Barner-Kowollik, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 1447–1456.

[69] Z. Yu, R. K. V. Lim, Q. Lin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13325–13329.

[70] Z. Yu, Y. Pan, Z. Wang, J. Wang, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10600–10604; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10752–10756.

[71] W. Song, Y. Wang, J. Qu, M. M. Madden, Q. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2832–2835; *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 2874–2877.

[72] J. O. Mueller, D. Voll, F. G. Schmidt, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15681–15684.

[73] M. Dietrich, G. Delaittre, J. P. Blinco, A. J. Inglis, M. Bruns, C. Barner-Kowollik, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, *22*, 304–312.

[74] Y. Wang, W. J. Hu, W. Song, R. K. V. Lim, Q. Lin, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3725–3728.

[75] L. Nebhani, D. Schmiedl, L. Barner, C. Barner-Kowollik, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, *20*, 2010–2020.

[76] E. Blasco, M. Piñol, L. Oriol, B. V. K. J. Schmidt, A. Welle, V. Trouillet, M. Bruns, C. Barner-Kowollik, *Adv. Funct. Mater.* **2013**, *23*, 4011–4019.

[77] T. Tischer, C. Rodriguez-Emmenegger, V. Trouillet, A. Welle, V. Schueler, J. O. Mueller, A. S. Goldmann, E. Brynda, C. Barner-Kowollik, *Adv. Mater.* **2014**, *26*, 4087–4092.

[78] X. Li, D. R. Ballerini, W. Shen, *Biomicrofluidics* **2012**, *6*, 011301.

[79] J. Liebscher, R. Mrówczyński, H. A. Scheidt, C. Filip, N. D. Hādāde, R. Turcu, A. Bende, S. Beck, *Langmuir* **2013**, *29*, 10539–10548.

[80] H. Lee, S. M. Dellatore, W. M. Miller, P. B. Messersmith, *Science* **2007**, *318*, 426–430.

[81] R. Mrówczyński, L. Magerusan, R. Turcu, J. Liebscher, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 6593–6599.

[82] C. Rodriguez-Emmenegger, C. M. Preuss, B. Yameen, O. Pop-Georgievski, M. Bachmann, J. O. Mueller, M. Bruns, A. S. Goldmann, M. Bastmeyer, C. Barner-Kowollik, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 6123–6127.

[83] P. An, Z. Yu, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9920–9922.

[84] a) M. A. B. Meador, M. A. Meador, L. L. Williams, D. A. Scheiman, *Macromolecules* **1996**, *29*, 8983–8986; b) D. S. Tyson, F. Ilhan, M. A. B. Meador, D. D. Smith, D. A. Scheiman, M. A. Meador, *Macromolecules* **2005**, *38*, 3638–3646.

[85] T. Gruendling, K. K. Oehlenschlaeger, E. Frick, M. Glassner, C. Schmid, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, *32*, 807–812.

[86] J. L. Segura, N. Martín, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 3199–3246.

[87] B. Grosch, C. N. Orlebar, E. Herdtweck, W. Massa, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3693–3696; *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 3822–3824.

[88] K. K. Oehlenschlaeger, J. O. Mueller, N. B. Heine, M. Glassner, N. K. Guimard, G. Delaittre, F. G. Schmidt, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 762–766; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 791–796.

[89] T. Pauloehr, 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*, 1071–1074; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 1096–1099.

[90] T. Tischer, T. K. Claus, M. Bruns, V. Trouillet, K. Linkert, C. Rodriguez-Emmenegger, A. S. Goldmann, S. Perrier, H. G. Börner, C. Barner-Kowollik, *Biomacromolecules* **2013**, *14*, 4340–4350.

[91] C. M. Preuss, T. Tischer, C. Rodriguez-Emmenegger, M. M. Zieger, M. Bruns, A. S. Goldmann, C. Barner-Kowollik, *J. Mater. Chem. B* **2014**, *2*, 36–40.

[92] B. Richter, T. Pauloehr, J. Kaschke, D. Fichtner, J. Fischer, A. M. Greiner, D. Wedlich, M. Wegener, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, M. Bastmeyer, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 6117–6122.

[93] a) M. Deubel, G. von Freymann, M. Wegener, S. Pereira, K. Busch, C. M. Soukoulis, *Nat. Mater.* **2004**, *3*, 444–447; b) C. N. LaFratta, J. T. Fourkas, T. Baldacchini, R. A. Farrer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6238–6258; *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 6352–6374.

[94] L. Stolzer, A. S. Quick, D. Abt, A. Welle, D. Naumenko, M. Lazzarino, M. Wegener, C. Barner-Kowollik, L. Fruk, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3363–3366.

[95] S. Pocovi-Martínez, M. Parreño-Romero, S. Agouram, J. Pérez-Prieto, *Langmuir* **2011**, *27*, 5234–5241.

[96] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11892–11899.

[97] S. Arumugam, S. V. Orski, J. Locklin, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 179–182.

[98] S. Arumugam, V. V. Popik, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8408–8411.

[99] K. Hildebrandt, T. Pauloehr, J. P. Blinco, K. Linkert, H. G. Börner, C. Barner-Kowollik, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2838–2843; *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 2880–2885.

[100] N. Zydziak, F. Feist, B. Huber, J. O. Mueller, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 1799–1802.

Eingegangen am 30. Mai 2015

Online veröffentlicht am 1. September 2015