



Lichtgesteuerte Kupplungsreaktionen im nahen Infrarot mittels Aufkonvertierungs-Nanopartikeln

Paul Lederhose⁺, Zhijun Chen⁺, Rouven Müller, James P. Blinco,^{*} Si Wu^{*} und Christopher Barner-Kowollik^{*}

Abstract: Wir berichten über eine Nitrilimin-vermittelte Tetrazol-En-Cycloaddition (NITEC) in Gegenwart von Photonen-aufkonvertierenden Nanopartikeln (UCNPs) als eine effiziente Verknüpfungsmethode. Werden Pyren-Aryltetrazol-Derivate ($\lambda_{\text{abs,max}} = 346 \text{ nm}$) in Gegenwart von UCNPs mit Nahinfrarotlicht bei 974 nm bestrahlt, so wird das Tetrazol rasch zu einem reaktiven Nitrilimin umgesetzt. In Gegenwart einer elektronenarmen Doppelbindung reagiert das entstandene Nitrilimin unter Umgebungsbedingungen quantitativ zu einem Pyrazolin-Cycloaddukt. Die Kombination von NITEC und UCNP wurde für Cycloadditionen kleiner Moleküle, Polymer-Endgruppenumwandlungen und die Bildung von Blockcopolymeren aus funktionalisierten Makromolekülen genutzt. Da die Methode vielversprechend für In-vivo-Anwendungen ist, wurden Gewebedurchdringungsexperimente in Gegenwart von biologisch relevantem Biotin durchgeführt. Quantitative Cycloadditionen und die Aufrechterhaltung der biologischen Aktivität des Biotins unter Bestrahlung bei 974 nm wurden beobachtet.

Lichtgesteuerte Reaktionen sind wichtige Verfahren in der organischen Synthese, da sie eine orts-^[1] und zeitaufgelöste^[2] Reaktionskontrolle ermöglichen. In der Literatur findet sich eine große Zahl an funktionellen Gruppen, die lichtgesteuerte Reaktionen wie Eliminierung, Isomerisierung oder interne elektronische Aktivierung eingehen können.^[3] Idealer-

weise erfüllt eine solche Reaktion zudem die Bedingungen einer Klick-Reaktion, wie Äquimolarität, vollständiger Umsatz, selektive Produktbildung, kurze Reaktionszeiten, Orthogonalität mit funktionellen Gruppen und milde Reaktionsbedingungen.^[4] Solche Reaktionen werden „Photoklick“-Reaktionen genannt.^[2,5] Während einige solcher Photoklick-Reaktionen beschrieben wurden, benötigen diese fast ausschließlich UV-Licht zur Anregung. Bei der Verwendung solch hochenergetischer Photonen können große Teile von organischen, anorganischen und biologischen Substanzen zersetzt und ungewollte Nebenreaktionen hervorgerufen werden. Somit sind effiziente Photoreaktionen, die von Photonen erheblich niedrigerer Energie gesteuert werden, z. B. mit Wellenlängen im sichtbaren Bereich oder im nahen Infrarot, von großem Interesse.^[6] Dieser Wellenlängenbereich ist für biologische In-vivo-Anwendungen von entscheidender Bedeutung, da die optische Durchlässigkeit des Gewebes in diesem Bereich größer ist, was ein insgesamt tieferes Eindringen des Lichtes ermöglicht. Ein Photoklick-Molekül, das im Bereich der Polymerchemie,^[7] der Oberflächenfunktionalisierung^[8] und der Biochemie^[9] verwendet wird, ist das Diaryltetrazol. Das Tetrazolmolekül eliminiert nach Bestrahlung mit Licht in einer schnellen Reaktion Stickstoff, wodurch ein reaktives Nitrilimin als Zwischenprodukt entsteht, das in einer darauffolgenden Cycloaddition mit einem Dipolarophil reagiert. Vor kurzem berichteten Blinco und Mitarbeiter, dass durch das Anbinden eines Pyrenchromophors am N-Arylrest des Tetrazolmoleküls die Wellenlänge, bei der die Nitrilimin-Bildung ausgelöst wird, erheblich rotverschoben werden kann.^[10] Dabei wurden Blockcopolymere mittels NITEC-Kupplung durch Bestrahlung mit einer LED bei 410–420 nm hergestellt, was eine Verschiebung von 70 nm im Vergleich zu bekannten Diaryltetrazolen darstellt. Dies stellt gegenwärtig die langwelligste Ein-Photonen-Anregung einer NITEC-Reaktion dar. Erfolgreiche Zwei-Photonen-Anregungen eines Naphthalin-basierten Tetrazols mit einem 700-nm-Femtosekundenlaser wurden in der Literatur ebenfalls beschrieben.^[11] Zwei-Photonen-Anregungen benötigen jedoch hochenergetische gepulste Laser (typische Pulsintensitäten: $> 10^6 \text{ W cm}^{-2}$)^[12] und sind selbst bei Verwendung von Femtosekundenlasern von geringer Effizienz. Zwei-Photonen-Absorption findet nur im Fokus des Lasers statt. Da der Femtosekundenlaser beim Durchdringen von Gewebe defokussiert wird, ist die Methode der Zwei-Photonen-Absorption für Experimente in tieferen Gewebeschichten nicht praktikabel.

Photonen-aufkonvertierende Nanopartikel (UCNPs) wurden in jüngster Zeit als effiziente Vermittler von NIR-induzierten Photoreaktionen wie Photolysen, Photoisomeri-

[*] Z. Chen,^[+] Dr. S. Wu

Max-Planck-Institut für Polymerforschung
Ackermannweg 10, 55128 Mainz (Deutschland)
E-Mail: wusi@mpip-mainz.mpg.de

P. Lederhose,^[+] Dr. J. P. Blinco, Prof. C. Barner-Kowollik
School of Chemistry, Physics and Mechanical Engineering
Queensland University of Technology (QUT)
2 George St, Brisbane, QLD 4001 (Australien)
E-Mail: christopher.barnerkowollik@qut.edu.au
j.blinco@qut.edu.au

P. Lederhose,^[+] R. Müller, Prof. C. Barner-Kowollik
Lehrstuhl für Präparative Makromolekulare Chemie
Institut für Technische Chemie und Polymerchemie
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Engesserstraße 18, 76131 Karlsruhe (Deutschland)
und
Institut für Biologische Grenzflächen
Karlsruher Institut für Technologie (KIT)
Hermann-von-Helmholtz-Platz 1
76344 Eggenstein-Leopoldshafen (Deutschland)
E-Mail: christopher.barnerkowollik@kit.edu

[+] Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

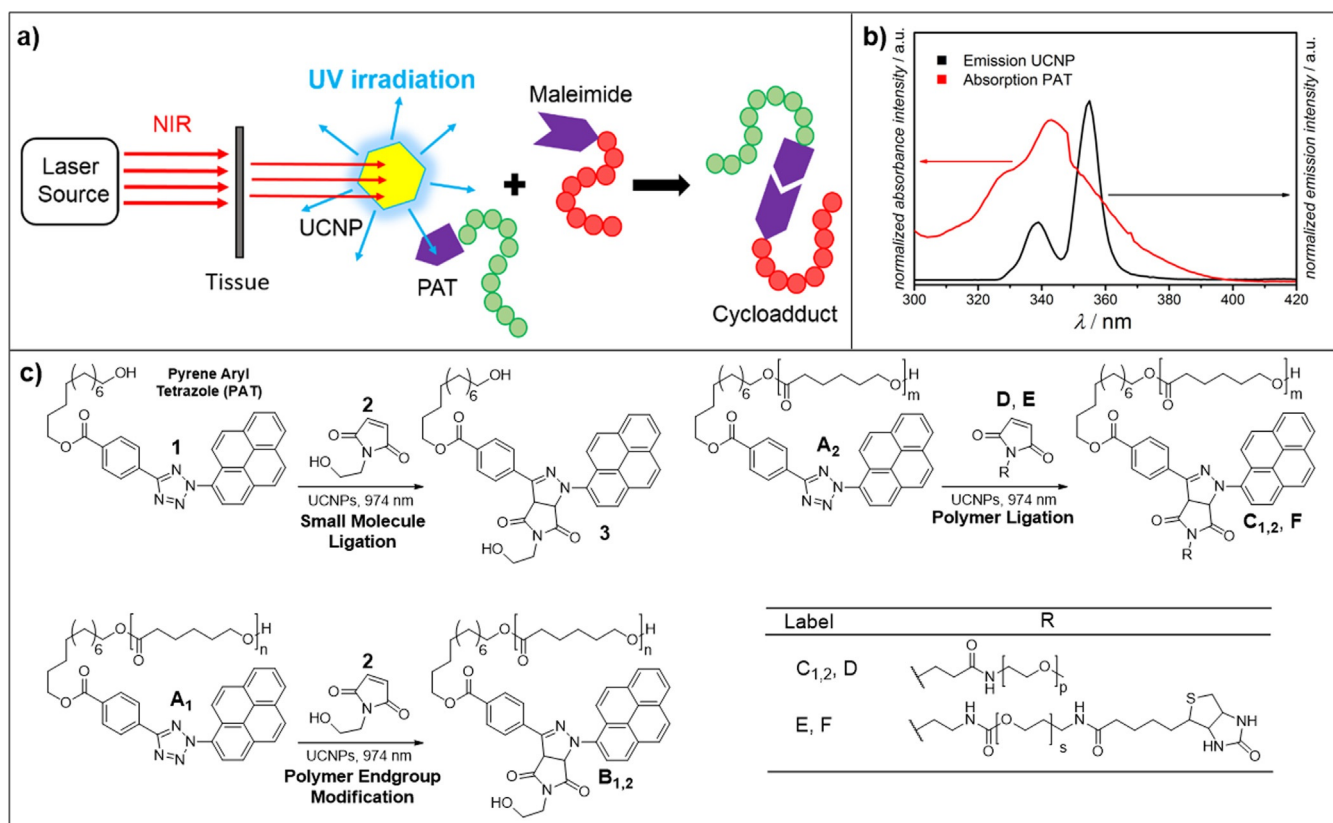
Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind unter:
<http://dx.doi.org/10.1002/ange.201606425> zu finden.

sierungen oder Photopolymerisationen verwendet.^[6b,13] UCNP bestehen aus einem Wirt-Kristallgitter (z. B. NaYF_4 , LaF_3 , Y_2O_3), das mit Sensibilisator- (z. B. Yb^{3+}) und Aktivator-Ionen (z. B. Er^{3+} , Tm^{3+}) dotiert ist. Bei Bestrahlung mit einer NIR-Quelle absorbieren und übertragen die Sensibilisator-Ionen NIR-Energie auf die Aktivator-Ionen, wodurch Lumineszenz in mehreren Wellenlängen, etwa im UV, im blauen, grünen und roten Spektralbereich sowie im NIR, abgestrahlt wird. Die für das Auslösen von Photoreaktionen benötigte Lichtintensität bei der Verwendung von Photonen-Aufkonvertierung (hundert bis einige hundert mW cm^{-2}) liegt mehrere Größenordnungen unter der für Zwei-Photonen-Absorption benötigten Intensität.^[6b]

Hier stellen wir einen neuartigen Reaktionstyp vor, nämlich die UCNP-vermittelte lichtgesteuerte Kupplungsreaktion über eine Kombination von UCNP und NITEC, ausgelöst durch eine Lichtquelle bei 974 nm (14 W). Unseres Wissens stellt die hier beschriebene Methode das bisher einzige Beispiel für eine lichtgesteuerte Kupplung unter Verwendung einer NIR-Lichtquelle von derart großer Wellenlänge dar. Da die verwendete Lichtquelle ein tiefes Eindringen in Gewebe ermöglicht, hat die vorgestellte Methode erhebliches Potenzial im Bereich der Biologie. Darüber hinaus fluoresziert das gebildete Pyrazolin-Cycloaddukt im nahen

Infrarotbereich, was eine potenzielle theranostische Anwendung durch In-vivo-Visualisierung/Verfolgung des verknüpften Moleküls ermöglicht. Wir haben unsere lichtgesteuerte Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung auf die Verknüpfung kleiner Moleküle, die Polymer-Endgruppenfunktionalisierung und die Bildung von Blockcopolymeren ausgehend von funktionalisierten Polymerblöcken angewendet (Schema 1). Um die Möglichkeit einer In-vivo-Gewebedurchdringung zu zeigen, wurden des Weiteren lichtgesteuerte Kupplungsreaktionen unter Verwendung einer NIR-Lichtquelle durchgeführt, wobei organisches Gewebe zwischen das Reaktionsgefäß und die Lichtquelle platziert wurde. Um die Bioorthogonalität der Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung zu belegen, wurden lichtgesteuerte Kupplungsexperimente in Gegenwart eines Biotin-Derivats unter Beibehaltung der biologischen Aktivität durchgeführt.

Die Synthese und Anwendung der UCNP und des Pyren-Aryltetrazols wurden beide kürzlich beschrieben.^[6b,10,13,14] Um eine effiziente NITEC-Reaktion zu ermöglichen, muss eine ausreichende Überlappung zwischen der Emission der UCNP und der Absorption des PAT gegeben sein, die zur Bildung des Nitrilimins führt. Wie in Schema 1 gezeigt, ist durch die Verwendung von Photonen-aufkonvertierenden $\text{NaYF}_4:\text{TmYb}@/\text{NaYF}_4$ -Nanopartikeln ein signifikanter



Schema 1. a) Die NIR-Licht-induzierte Kupplungsreaktion mittels UCNP. Wahlweise wurde organisches Gewebe zwischen den Lichtstrahl und das Reaktionsgefäß gebracht, um die Möglichkeit der Gewebedurchdringung durch NIR-Licht zu zeigen. b) Vergrößerung des Emissionsspektrums der UCNP im Bereich von 300–420 nm (schwarz), Absorptionsspektrum von PAT (rot) und transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme der SCNP. c) NIR-Licht-induzierte Kupplungsreaktionen zur Synthese des niedermolekularen Cycloaddukts **3**, von endfunktionalisiertem PCL **B₁** (ohne Gewebe) / **B₂** (mit Gewebe), Blockcopolymer **C₁** (ohne Gewebe) / **C₂** (mit Gewebe) und Biotin-funktionalisiertem PCL-*b*-PEG-Blockcopolymer **F**. Details siehe Abschnitt S2 und S5 in den Hintergrundinformationen.

Überlapp im Wellenlängenbereich von 330–370 nm gegeben. Zwar wurde für das PAT-Molekül ein Wellenlängenbereich von 410–420 nm für die lichtgesteuerte Cycloaddition berichtet, es lässt sich aber auch im UV-Bereich aktivieren. Daher hat der beobachtete Überlappungsbereich das Potenzial für mit Nahinfrarotlicht gesteuerte NITEC-Systeme.

Zunächst wurden Modellexperimente an den kleinen Molekülen **1** (1.0 Äquiv.) und **2** (1.1 Äquiv.) durchgeführt, um das Konzept der lichtgesteuerten Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung zu zeigen und die Effizienz der Reaktion im Vergleich zu etablierten lichtgesteuerten NITEC-Kupplungen zu bestimmen.^[10,15] Dazu wurde lichtresponsives PAT **1** und Hydroxy-funktionalisiertes Maleimid **2** in Acetonitril (MeCN) in Gegenwart von UCNP's gelöst und bei 974 nm bestrahlt (Schema 1). Die Kinetik der NITEC-Reaktion wurde unter Beobachtung der Emission des gebildeten Pyrazols bei 570 nm mittels Fluoreszenzspektroskopie verfolgt (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S3). Das resultierende Produktgemisch wurde ohne weitere Aufreinigung mittels HPLC analysiert (Abbildung 1). Es wurde voll-

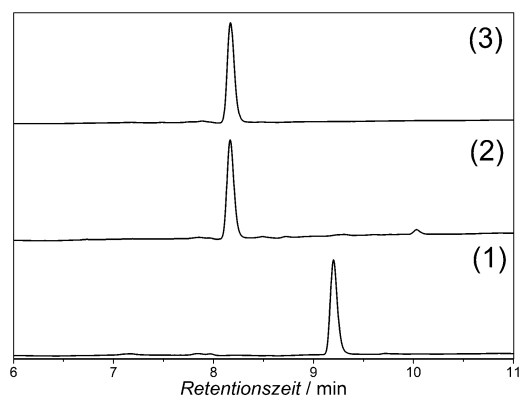


Abbildung 1. Normalisierte HPLC-Kurven von PAT **1** (1), primärer Reaktionsmischung von PAT **1**, Hydroxy-funktionalisiertem Maleimid **2** und UCNP's, belichtet bei 974 nm in MeCN für 30 min (2) und Referenzprobe des Cycloaddukts **3**, nach Literaturangaben ohne UCNP's (3) (vgl. Schema 1 für Details). THF/MeCN/H₂O + 0.1% Trifluoressigsäure wurde als Laufmittel verwendet; die Analyse erfolgte mit einem 220-nm-UV-Detektor.

ständiger Umsatz von PAT **1** und alleinige Bildung des gewünschten Pyrazol-Cycloaddukts unter NIR-Bestrahlung beobachtet. Lediglich sehr geringe Mengen an Nebenprodukten wurden in der NIR-bestrahlten primären Reaktionsmischung nachgewiesen. Kurve (1) zeigt die Elution des Tetrazols vor der Bestrahlung bei 9.2 min. Eine Verschiebung der Elutionsbande zu 8.2 min wurde in Kurve (2) beobachtet, was für die vollständige Umwandlung der Tetrazolgruppe und ausschließliche Bildung des gewünschten Cycloaddukts spricht. Kurve (3) zeigt das aufgereinigte, nach Literaturangaben hergestellte^[10] und als Referenz verwendete Cycloaddukt **3**. Die Struktur des gebildeten Pyrazolins **3** wurde durch ESI-MS nachgewiesen (siehe Abschnitt S2). Die entsprechenden Kontrollexperimente in Abwesenheit der UCNP's zeigten keines der gewünschten Cycloaddukte (siehe die Hintergrundinformationen, Abbildung S2).

Nach der erfolgreichen, lichtgesteuerten Kupplung kleiner Moleküle unter Photonen-Aufkonvertierung wurde das Konzept auf die Umwandlung von Polymer-Endgruppen und die Blockcopolymerbildung erweitert. Die NITEC-Reaktion wurde in Gegenwart von Poly-ε-caprolacton (PCL)- und Polyethylenglykol (PEG)-Polymeren durchgeführt, da beide Polymere aufgrund ihrer Ungiftigkeit und Bioverträglichkeit von großer Bedeutung im Bereich der Biologie sind.^[16]

In einem ersten Ansatz wurde eine PAT-initiierte PCL-Polymerkette **A**₁ für die Endgruppenumwandlung verwendet. Das Tetrazol enthaltende Polymer (1.0 Äquiv.) wurde in Gegenwart des Maleimids **2** (1.5 Äquiv.) in MeCN bei 974 nm für 40 min bestrahlt (Schema 1). Es wurden sowohl Experimente unter direkter Bestrahlung, **B**₁, als auch unter Abschirmung der Lichtquelle mit organischem Gewebe, **B**₂, durchgeführt. Die Reaktionsgemische wurden mittels ESI-MS untersucht (siehe Abbildung 2). Unter den verwendeten

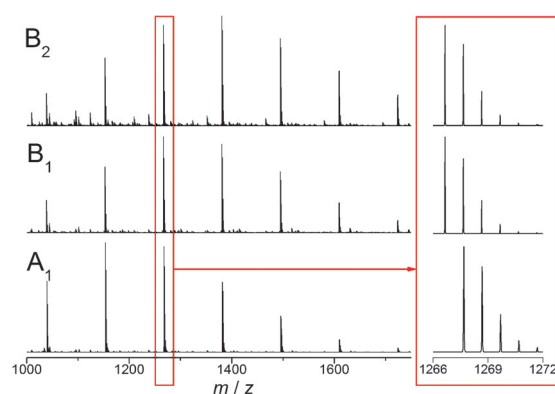


Abbildung 2. Hocho aufgelöste ESI-Massenspektren von PAT-endfunktionalisiertem Poly-ε-caprolacton (PCL) **A**₁ und den Cycloaddukten **B**₁ (ohne Gewebe) und **B**₂ (mit Gewebe) im *m/z*-Bereich 1000–1750. Kästen: Vergrößerung des Isotopenmusters für **A**₁ und **B**_{1,2}. Siehe Schema 1 für die Strukturen der gebildeten Cycloaddukte **B**_{1,2} und die Reaktionsbedingungen; siehe die Hintergrundinformationen, Tabelle S2 für die exakten theoretischen und experimentell bestimmten Massen der ausgewählten Polymere **A**₁ und **B**_{1,2}. Es ergibt sich lediglich eine Signalverschiebung von ungefähr 1 Da.

Bedingungen konnte der vollständige Umsatz von PAT-endfunktionalisiertem Polymer und die alleinige Bildung der Cycloaddukte **B**_{1,2} beobachtet werden. Für das Gewebedurchdringungsexperiment **B**₂ wurde eine längere Reaktionszeit (60 min) benötigt, da die Bestrahlungsintensität durch das Gewebe verringert wurde. Die Anwesenheit des Gewebestückes hatte jedoch keinen entscheidenden Einfluss auf den letztendlich erreichten Umsatz und die bei der Kupplung erhaltenen Produkte. Die Strukturen der modifizierten Polymere **B**_{1,2} wurden durch ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigt (siehe die Hintergrundinformationen, Abbildungen S4 und S7). Interessanterweise kann die Fluoreszenz der mittels NITEC gebildeten, Pyrazolin enthaltenden PCL-Polymere vermutlich durch Infrarotstrahlung angeregt werden, solange sich die UCNP's in unmittelbarer Nähe befinden. Die Kombination der Fluoreszenz des Cycloaddukts, die einen starken Auslauf in die NIR-Region hinein zeigt, mit den UCNP's ermöglicht die Anregung und den Fluoreszenznachweis unter alleiniger Verwendung von NIR-Licht.

Als nächstes wurde die mittels Photonen-Aufkonvertierung vermittelte Polymer-Polymer-Verknüpfung untersucht. PAT-funktionalisiertes PCL **A**₂ (1.0 Äquiv.) wurde in Gegenwart von Maleimid-funktionalisiertem PEG (1.5 Äquiv.) und UCNPs bei 974 nm für 60 min bestrahlt, um das PCL-*b*-PEG-Blockcopolymer **C**₁ zu erhalten (Schema 1). Um die Unterschiede zwischen einem In-vitro- und einem In-vivo-Experiment nachzustellen, wurde ein normales NIR-Bestrahlungsexperiment (Cycloaddukt **C**₁) und ein Gewebedurchdringungsexperiment (Cycloaddukt **C**₂) durchgeführt. Die entsprechenden Reaktionsmischungen wurden mittels Gelpermeationschromatographie (GPC) untersucht. In Abbildung 3 ist der vollständige Umsatz von Tetrazol-endfunk-

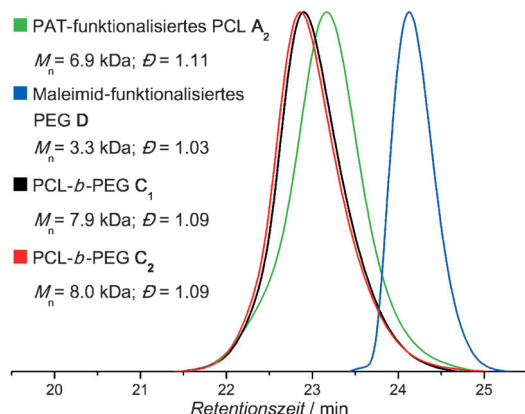


Abbildung 3. Normalisierte GPC-Kurven von PAT-funktionalisiertem PCL **A**₂ (grün), Maleimid-funktionalisiertem PEG (blau) und den durch lichtgesteuerte Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung hergestellten Blockcopolymeren **C**₁ (ohne Gewebe) und **C**₂ (mit Gewebe). M_n und \bar{D} wurden durch THF-GPC unter Verwendung einer Polystyrol-Kalibrierung bestimmt.

tionalisiertem PCL und die alleinige Bildung des Blockcopolymers zu erkennen. Bei beiden Experimenten (**C**₁ und **C**₂) ist eine signifikante Verschiebung zu niedrigeren Retentionszeiten, in Verbindung mit einem kleiner werdenden \bar{D} , zu beobachten. Die Strukturen der gebildeten Cycloaddukte wurden mittels ¹H-NMR-Spektroskopie bestätigt (siehe die Hintergrundinformationen, Abbildungen S10 und S12). Ebenso wie bei den Experimenten zur Endgruppenfunktionalisierung waren bei den Gewebedurchdringungsexperimenten längere Reaktionszeiten für einen vollständigen Umsatz notwendig. Die längeren Reaktionszeiten führten jedoch nicht zur Bildung von Nebenprodukten, z. B. aufgrund der Zersetzung des gebildeten Cycloaddukts. Um die Anwendbarkeit der lichtgesteuerten Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung bei der Synthese von Blockcopolymeren zu zeigen, die eine photolabile biologisch aktive Gruppe tragen, wurde ein Biotin-endfunktionalisiertes Polymer verwendet. PCL **A**₂ wurde unter Umgebungsbedingungen bei 974 nm in Gegenwart von UCNPs und einem difunktionalen Biotin/Maleimid-PEG **E** für 60 min bestrahlt (Schema 1). Wiederum wurde ein organisches Gewebe zwischen die Lichtquelle und das Reaktionsgefäß gebracht, um die Möglichkeit der Gewebedurchdringung durch NIR-Licht zu zeigen. Die Umwandlung der PAT-Gruppe ($\lambda_{em} = 431$ nm) und Bildung des

Pyrazolin enthaltenden Blockcopolymers **F** ($\lambda_{em} = 571$ nm) wurde mittels Fluoreszenzspektroskopie aus der Reaktionsmischung nach Entfernen der UCNPs nachgewiesen (Abbildung 4). Vollständiger Umsatz der PAT-Gruppe und Bildung des gewünschten Cycloaddukts wurden beobachtet. Die Fluoreszenzbande des Tetrazolmoleküls (schwarz) verschwindet, während eine neue, dem Cycloaddukt zugeordnete Bande erscheint (blau). Entscheidend ist auch, dass das Biotin seine biologische Aktivität nach der lichtgesteuerten Kupplung unter Photonen-Aufkonvertierung beibehält, da 88% des Blockpolymers **F** nichtkovalent an ein Avidin-Protein binden (siehe die Hintergrundinformationen, Abschnitt S5).

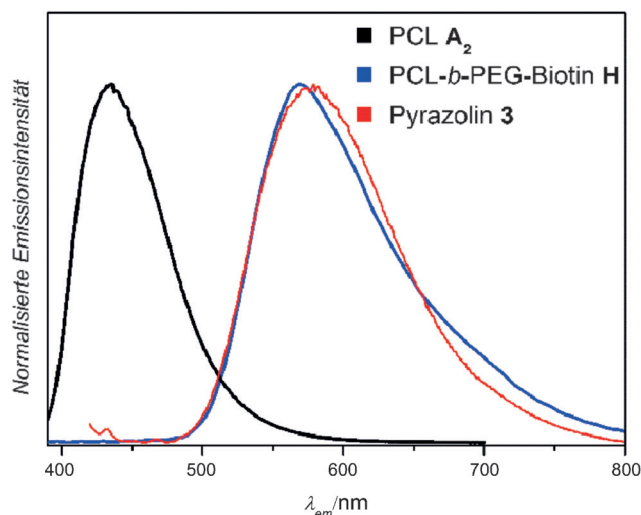


Abbildung 4. Normalisierte Fluoreszenzspektren von PCL **A**₁ (schwarz), PCL-*b*-PEG-Biotin **F** (blau) und Pyrazolin **3** (rot).

Zusammenfassend haben wir eine milde, effiziente und schnelle lichtgesteuerte Kupplungsstrategie mit Bestrahlung bei 974 nm präsentiert. Es wurde gezeigt, dass die Methode sich für die Verknüpfung kleiner Moleküle, zur Polymer-Endgruppenfunktionalisierung und zur Polymer-Polymer-Verknüpfung eignet. Bei allen durchgeführten Reaktionen wurde die vollständige Umwandlung der lichtaktiven Tetrazolgruppe beobachtet, was zur alleinigen Bildung des gewünschten Cycloaddukts ohne sichtbare Nebenreaktionen führte. Zusätzlich zeigen die gebildeten Cycloaddukte eine starke Fluoreszenz, die bis ins nahe Infrarot reicht. Unser Bericht beschreibt die erste NIR-Licht-induzierte Kupplungsreaktion. Dies stellt eine neue Möglichkeit der bioorthogonalen Markierung dar.

Danksagung

C.B.-K. und J.B. danken dem DAAD/ATN für Förderung und Ermöglichung eines Forschungsaufenthaltes von P.L. am Karlsruher Institut für Technologie (KIT). C.B.-K. dankt dem durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) geförderten Sonderforschungsbereich 1176 (Projekt B4) sowie dem GRK 2039 (Projekt A1) für Unterstützung. P.L. dankt

der Queensland University of Technology (QUT) und dem KIT für die Förderung seiner Doktorarbeit. C.B.-K. dankt der fortlaufenden Unterstützung des KIT im Rahmen der Helmholtz STN und BIFTM Programme. Z.C.s Doktorarbeit wurde durch ein CSC-Stipendium unterstützt. S.W. dankt der DFG (WU 787/2-1) und dem Fonds der Chemischen Industrie (FCI, No. 661548) für finanzielle Unterstützung.

Stichwörter: Lichtgesteuerte Cycloadditionen · Nahinfrarotlicht · NITEC · Photonen-Aufkonvertierung · Polymerkupplung

Zitierweise: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 12195–12199
Angew. Chem. **2016**, 128, 12382–12386

-
- [1] R. G. Wylie, S. Ahsan, Y. Aizawa, K. L. Maxwell, C. M. Morshead, M. S. Shoichet, *Nat. Mater.* **2011**, 10, 799–806.
- [2] B. J. Adzima, Y. Tao, C. J. Kloxin, C. A. DeForest, K. S. Anseth, C. N. Bowman, *Nat. Chem.* **2011**, 3, 256–259.
- [3] M. A. Tasdelen, Y. Yagci, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5930–5938; *Angew. Chem.* **2013**, 125, 6044–6053.
- [4] 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, 60–62; *Angew. Chem.* **2011**, 123, 61–64.
- [5] a) W. Xi, M. Krieger, C. J. Kloxin, C. N. Bowman, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4504–4506; b) T. Gruendling, K. K. Oehlenschlaeger, E. Frick, M. Glassner, C. Schmid, C. Barner-Kowollik, *Macromol. Rapid Commun.* **2011**, 32, 807–812.
- [6] a) T. P. Yoon, M. A. Ischay, J. Du, *Nat. Chem.* **2010**, 2, 527–532; b) S. Wu, H.-J. Butt, *Adv. Mater.* **2016**, 28, 1208–1226.
- [7] a) C. J. Dürr, P. Lederhose, L. Hlalele, D. Abt, A. Kaiser, S. Brandau, C. Barner-Kowollik, *Macromolecules* **2013**, 46, 5915–5923; b) J. O. Mueller, D. Voll, F. G. Schmidt, G. Delaittre, C. Barner-Kowollik, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 15681–15684.
- [8] a) M. Dietrich, G. Delaittre, J. P. Blinco, A. J. Inglis, M. Bruns, C. Barner-Kowollik, *Adv. Funct. Mater.* **2012**, 22, 304–312; b) 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.
- [9] 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.
- [10] P. Lederhose, K. N. R. Wuest, C. Barner-Kowollik, J. P. Blinco, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 5928–5931.
- [11] Z. Yu, T. Y. Ohulchanskyy, P. An, P. N. Prasad, Q. Lin, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 16766–16769.
- [12] a) M. Álvarez, A. Best, S. Pradhan-Kadam, K. Koynov, U. Jonas, M. Kreiter, *Adv. Mater.* **2008**, 20, 4563–4567; b) M. Álvarez, A. Best, A. Unger, J. M. Alonso, A. del Campo, M. Schmelzeisen, K. Koynov, M. Kreiter, *Adv. Funct. Mater.* **2010**, 20, 4265–4272.
- [13] Z. Cheng, J. Lin, *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, 36, 790–827.
- [14] a) Z. J. Chen, S. Q. He, H. J. Butt, S. Wu, *Adv. Mater.* **2015**, 27, 2203–2206; b) S. Beyazit, S. Ambrosini, N. Marchyk, E. Palo, V. Kale, T. Soukka, B. T. S. Bui, K. Haupt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 8919–8923; *Angew. Chem.* **2014**, 126, 9065–9069; c) Y. M. Yang, Q. Shao, R. R. Deng, C. Wang, X. Teng, K. Cheng, Z. Cheng, L. Huang, Z. Liu, X. G. Liu, B. G. Xing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 3125–3129; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 3179–3183; d) D. Yang, P. Ma, Z. Hou, Z. Cheng, C. Li, J. Lin, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1416–1448; e) S. Q. He, K. Krippes, S. Ritz, Z. J. Chen, A. Best, H. J. Butt, V. Mailander, S. Wu, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 431–434; f) X. G. Liu, C. H. Yan, J. A. Capobianco, *Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 1299–1301; g) Z. Chen, W. Sun, H. J. Butt, S. Wu, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9165–9170; h) J. C. Boyer, C. J. Carling, B. D. Gates, N. R. Branda, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 15766–15772; i) B. Yan, J. C. Boyer, D. Habault, N. R. Branda, Y. Zhao, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 16558–16561;
- [15] Y. Wang, C. I. Rivera Vera, Q. Lin, *Org. Lett.* **2007**, 9, 4155–4158.
- [16] J. Ulbricht, R. Jordan, R. Luxenhofer, *Biomaterials* **2014**, 35, 4848–4861.

Eingegangen am 2. Juli 2016

Online veröffentlicht am 25. August 2016